

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende atezolizumab i kombination med bevacizumab til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC)

Vers. 1.0



Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. atezolizumab i kombination med bevacizumab, version 1.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. atezolizumab i kombination med bevacizumab
3. Høringssvar fra ansøger
4. Medicinrådets vurdering vedr. atezolizumab i kombination med bevacizumab til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC), version 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Ansøgers tekniske dokument til den sundhedsøkonomiske ansøgning
7. Medicinrådets protokol for vurdering vedr. atezolizumab i kombination med bevacizumab til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC), version 1.0

Medicinrådets sundheds- økonomiske afrapportering

Atezolizumab i kombination med bevacizumab

Hepatocellulært karcinom



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.

Dokumentets formål

Den sundhedsøkonomiske analyse indeholder Medicinrådets vurdering af de inkrementelle omkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne ved anbefaling. Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet efter Medicinrådets *Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationsudvidelser i hospitalssektoren* [1].

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	23. juni 2021
Dokumentnummer	116557
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 23. juni 2021



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Konklusion.....	4
3.	Introduktion	5
3.1	Patientpopulation	5
3.1.1	Komparator	5
4.	Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	6
4.1	Antagelser og forudsætninger for model	6
4.1.1	Modelbeskrivelse	6
4.1.2	Analyseperspektiv	15
4.2	Omkostninger	15
4.2.1	Lægemiddelomkostninger	16
4.2.2	Hospitalsomkostninger	17
4.2.3	Efterfølgende behandling	21
4.2.4	Terminale omkostninger	22
4.2.5	Patientomkostninger	23
4.3	Følsomhedsanalyser	24
4.4	Opsummering af basisantagelser.....	25
5.	Resultater	27
5.1	Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse.....	27
5.1.1	Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser	29
6.	Budgetkonsekvenser	30
6.1	Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel	31
6.2	Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse	32
7.	Diskussion.....	34
8.	Referencer	35
9.	Versionslog	36
10.	Bilag.....	37
10.1	Resultatet af ansøgers hovedanalyse	37
10.2	Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse	38



1. Begreber og forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
ALAT	Alanin-aminotransferase
ASAT	Aspartat-aminotransferase
BCLC	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CRP	C-reaktivt protein
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HCC	Hepatocellulært karcinom
HR	Hazard ratio
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
KM	Kaplan Meier
OS	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
RDI	Relativ dosisintensitet
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
TTOT	<i>Time-to-off-treatment</i>



2. Konklusion

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Medicinrådet har sammenlignet atezolizumab i kombination med bevacizumab med både sorafenib og lenvatinib. Medicinrådet tillægger resultaterne for sammenligningen mellem atezolizumab i kombination med bevacizumab og sorafenib størst værdi, idet sorafenib er den primære standardbehandling i dansk klinisk praksis.

I det scenarie, Medicinrådet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for atezolizumab i kombination med bevacizumab ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med sorafenib (klinisk spørgsmål 1). Når analysen er udført med apotekernes indkøbspris (AIP), er de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 791.000 DKK pr. patient.

Analysens inkrementelle resultater er primært drevet af lægemiddelomkostningerne forbundet med atezolizumab i kombination med bevacizumab.

Resultaterne er følsomme for behandlingsvarigheden, idet resultaterne varierer med ca. [REDACTED] DKK til ca. [REDACTED] DKK når man ændrer behandlingsvarigheden for bare ét af de tre lægemidler. Det er ikke muligt at angive, hvad ændring af behandlingsvarigheden for alle tre lægemidler vil betyde for analysens resultat. Det er også af betydning, om man regner med, at atezolizumab altid seponeres efter 24 mdr, eller ikke. Hvis man ekskluderer behandlingsstopreglen på 24 mdr., øges de inkrementelle omkostninger for hvert klinisk spørgsmål med ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne for følsomhedsanalyserne vedr. dosis og spild varierer fra ca. [REDACTED] DKK til ca. [REDACTED] DKK pr. følsomhedsanalyse sammenlignet med de inkrementelle omkostninger i hovedanalysen.

I Medicinrådets analyse er der ikke inkluderet omkostninger forbundet med de hyppigst forekommende bivirkninger, som blev observeret i IMbrave150-studiet (stigning i aspartat-aminotransferase, hypertension og palmar-plantar erythrodysestesi), da fagudvalget vurderer, at der er intet eller begrænset ressourceforbrug forbundet med disse. Desuden er der i analysen ikke inkluderet omkostninger forbundet med sjældne immunrelaterede bivirkninger, på trods af at fagudvalget estimerer, at patienter behandlet med immunterapi oftere vil blive indlagt end patienter behandlet med sorafenib eller lenvatinib. Dette skyldes, at det er usikkert at kvantificere og inkludere bivirkninger i modellen, der kun observeres hos et fåtal af patienterne. Medicinrådet vurderer, at det vil have minimal betydning for analysens resultater ikke at inkludere disse omkostninger, idet forekomsten af immunrelaterede bivirkninger er sjældne.

Medicinrådet vurderer, at de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af atezolizumab i kombination med bevacizumab som mulig standardbehandling til klinisk spørgsmål 1 vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 18,4 mio. DKK i år 5.



3. Introduktion

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de totale budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af atezolizumab i kombination med bevacizumab som mulig standardbehandling på danske hospitaler.

Analysen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Roche den 29. marts 2021.

3.1 Patientpopulation

Hepatocellulært karcinom (HCC) er den hyppigste af de primære leverkræftformer med ca. 430 nye tilfælde i Danmark om året [2]. Patienter med HCC er oftest ældre (> 50 år), og sygdommen udvikles ofte som følge af cirrose (skrumpeliver) eller hepatitis B eller C (leverbetændelse) [3]. Der er i dag begrænsede behandlingsmuligheder for patienter med HCC, og overlevelsen for patientgruppen med nuværende standardbehandling er under et år [2,4]. *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC)-stadiesystemet bruges til stadietildeling og ligeledes til at beslutte, hvilken behandling patienten har gavn af. Stadierne benævnes 0, A, B, C og D, hvor 0 er et meget tidligt stadie, og D er terminalstadiet. Leverfunktionen, som indgår i BCLC, opdeles i kategorierne Child-Pugh A, B og C, hvor A er bedst, og C er værst [5].

Populationen, som er kandidater til førstelinjebehandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab, er patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling. Fagudvalget estimerer, at omkring 25 patienter årligt kandiderer til førstelinjebehandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab.

Yderligere information om sygdomsområdet kan findes i Medicinrådets vurderingsrapport.

3.1.1 Komparator

Medicinrådet har vurderet den kliniske værdi af atezolizumab i kombination med bevacizumab på baggrund af følgende kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1:

Hvilken værdi har atezolizumab i kombination med bevacizumab sammenlignet med sorafenib for voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom (HCC), som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling, og som er kandidater til 1. linje systemisk behandling?

Klinisk spørgsmål 2:

Hvilken værdi har atezolizumab i kombination med bevacizumab sammenlignet med lenvatinib for voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk



hepatocellulært karcinom (HCC), som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling, og som er kandidater til 1. linje systemisk behandling?

4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der består af en omkostningsanalyse og en budgetkonsekvensanalyse. I omkostningsanalysen estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient for atezolizumab i kombination med bevacizumab sammenlignet med henholdsvis sorafenib og lenvatinib.

Medicinrådet vurderer nedenfor den sundhedsøkonomiske analyse, som ansøger har indsendt.

4.1 Antagelser og forudsætninger for model

4.1.1 Modelbeskrivelse

Anvendelse af kliniske studier

Den økonomiske sammenligning mellem atezolizumab i kombination med bevacizumab og sorafenib er lavet på baggrund af data fra det randomiserede fase-III-studie IMbrave150, hvori de to lægemidler blev direkte sammenlignet. Populationen i IMbrave150 var patienter med ikke-resektabel HCC, som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling. I den sundhedsøkonomiske analyse anvender ansøger resultaterne for det seneste dataskæringspunkt i IMbrave150 (31. august 2020) [6], hvor den mediane opfølgningstid var på 15,6 måneder.

Idet der ikke foreligger nogen studier, hvori atezolizumab i kombination med bevacizumab og lenvatinib sammenlignes direkte, har ansøger foretaget en indirekte sammenligning. Den indirekte sammenligning er udført ved brug af Buchers metode¹ og er baseret på data fra ovennævnte IMBrave150-studie samt det randomiserede fase-III-studie REFLECT [2]. I REFLECT-studiet blev effekten af lenvatinib sammenlignet direkte med effekten af sorafenib hos patienter med ikke-resektabel HCC, som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling. Ansøger har benyttet de samme hazard ratioer for PFS og OS mellem atezolizumab i kombination med bevacizumab og lenvatinib i den sundhedsøkonomiske analyse som i den kliniske vurdering.

Medicinrådets vurdering af ansøgers anvendelse af kliniske studier

Fagudvalget vurderer, at data fra de kliniske studier kan anvendes til at afspejle danske patienter med HCC. Yderligere information om fagudvalgets overvejelser vedrørende

¹ Ved brug af Buchers metode antages det, at studiepopulationerne er sammenlignelige i IMbrave150 og REFLECT.



studierne IMbrave150 og REFLECT kan findes i Medicinrådets *Vurderingsrapport for atezolizumab i kombination med bevacizumab til hepatocellulært karcinom*.

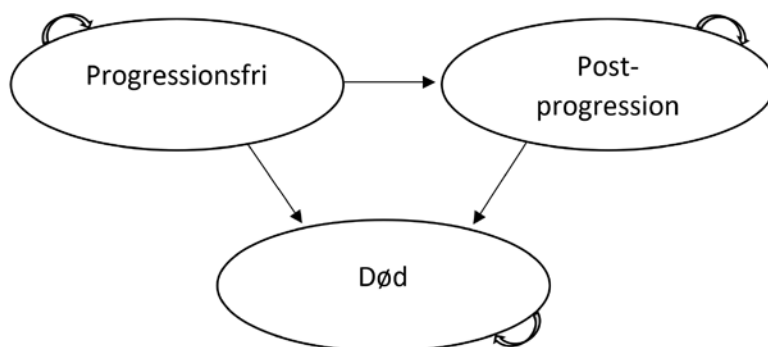
Sekretariatet bemærker, at ansøger anvender forskellige datasæt for PFS i den kliniske vurdering og i den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vurderer dog, at forskellen mellem de to datasæt er marginal.

Medicinrådet accepterer ansøgers anvendelse af de respektive kliniske studier i den sundhedsøkonomiske analyse, herunder at ansøger anvender et marginalt andet datasæt for PFS fra IMbrave150-studiet, end hvad der er anvendt i vurderingsrapporten.

Metode, modelstruktur og cykluslængde

Ansøger har indsendt en *partitioned survival*-model til at estimere omkostningerne forbundet med anvendelse af atezolizumab i kombination med bevacizumab i dansk klinisk praksis.

Modellen indeholder en række sygdomsstadier, som patienterne skifter mellem i takt med sygdomsprogression. Ansøgers model består af tre stadier: progressionsfri, post-progression og død. De forskellige sygdomsstadier og patienternes mulighed for at bevæge sig imellem disse i modellen er illustreret i Figur 1.



Figur 1. Modelstrukturen i omkostningsanalysen

Patienternes bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra overlevelseskurver genereret af ekstrapoleret KM-forløbsdata². Til dette anvender ansøger KM-data fra IMbrave150-studiet.

I modellen starter alle patienter i sygdomsstadiet progressionsfri, hvorfra patienten enten kan forblive i stadiet, bevæge sig videre til post-progression eller til stadiet død.

Patienter, der er progredieret, men ikke døde, vil i modellen befinde sig i stadiet post-progression. Tiden, patienterne befinder sig i dette stadie, estimeres ud fra PFS- og OS-kurver som den andel af patienter, der hverken er i stadiet progressionsfri eller død. Fra post-progression kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-kurven.

² Med forløbsdata menes alle data, hvor tid til hændelse (*time-to-event*) er endepunktet.



Modellen har en cykluslængde på 1 uge, hvilket ansøger argumenterer er passende til at reflektere patientforløbet i klinisk praksis. Derudover pointerer ansøger, at cykluslængden stemmer overens med doseringsregimerne for analysens lægemidler. Ansøger har anvendt *half-cycle correction* i modellen.

Ansøger antager, at gennemsnitsalderen for patienterne i modellen er 63 år, hvilket stemmer overens med *baseline*-karakteristika for studiepopulation i IMbrave150-studiet.

Medicinrådets vurdering af ansøgers metode, modelstruktur og cykluslængde

Medicinrådet vurderer, at en *partitioned survival*-model bestående af de tre stadier progressionsfri, post-progression og død er rimelig at anvende til at estimere de omkostninger, der er forbundet med HCC-patienter. Medicinrådet vurderer ligeledes, at det er metodisk acceptabelt at anvende en omkostningsanalyse, der bygger på kliniske data, som viser en forskel i effekt mellem atezolizumab i kombination med bevacizumab og sorafenib samt lenvatinib. Dette skyldes, at effektforskellen er tilstrækkeligt dokumenteret i Medicinrådets *Vurderingsrapport for atezolizumab i kombination med bevacizumab til hepatocellulært karcinom*.

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af metode, modelstruktur og cykluslængde.

Ekstrapolering af PFS, OS og TTOT – klinisk spørgsmål 1

Ansøger estimerer den gennemsnitlige tid, patienterne befinder sig i stadierne progressionsfri og post-progression, ved at ekstrapolere KM-data for PFS og OS fra IMbrave150. Det er nødvendigt at ekstrapolere KM-data, idet opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger anvender data for *intention-to-treat* (ITT)-populationen til at modellere de ekstrapolerede kurver for PFS og OS.

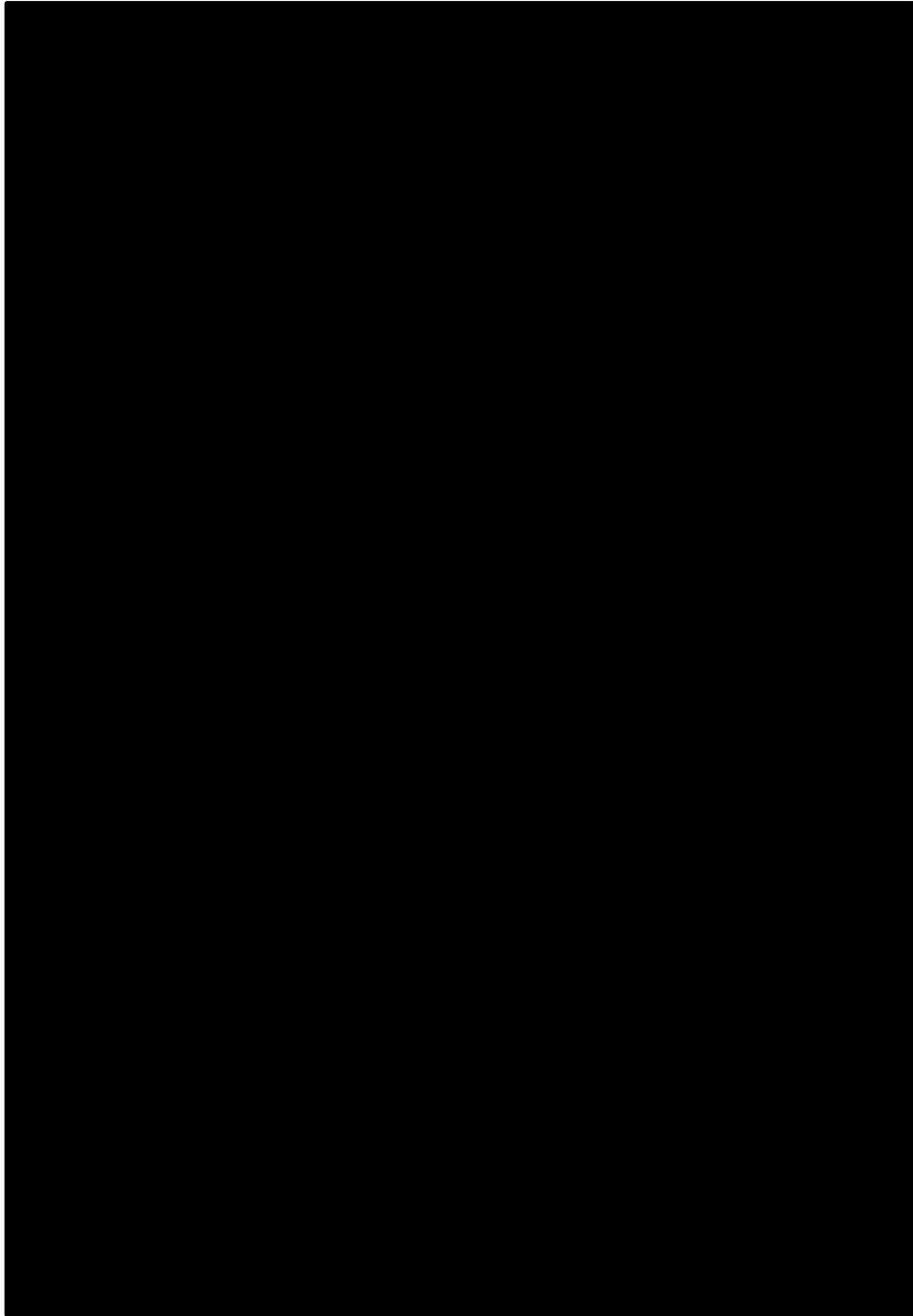
Ansøger vurderer, at antagelsen om proportionelle hazards mellem atezolizumab i kombination med bevacizumab og sorafenib [REDACTED], hvorfor ansøger har modelleret [REDACTED]

Ansøger har visuelt inspiceret kurverne og anvendt statistiske analyser til at vurdere, hvilken ekstrapoleret kurve der bedst approksimerer det fremtidige forløb af PFS- og OS-data. Ansøger har ikke redegjort for den kliniske plausibilitet af de underliggende antagelser, som gør sig gældende for de valgte parametriske funktioner.

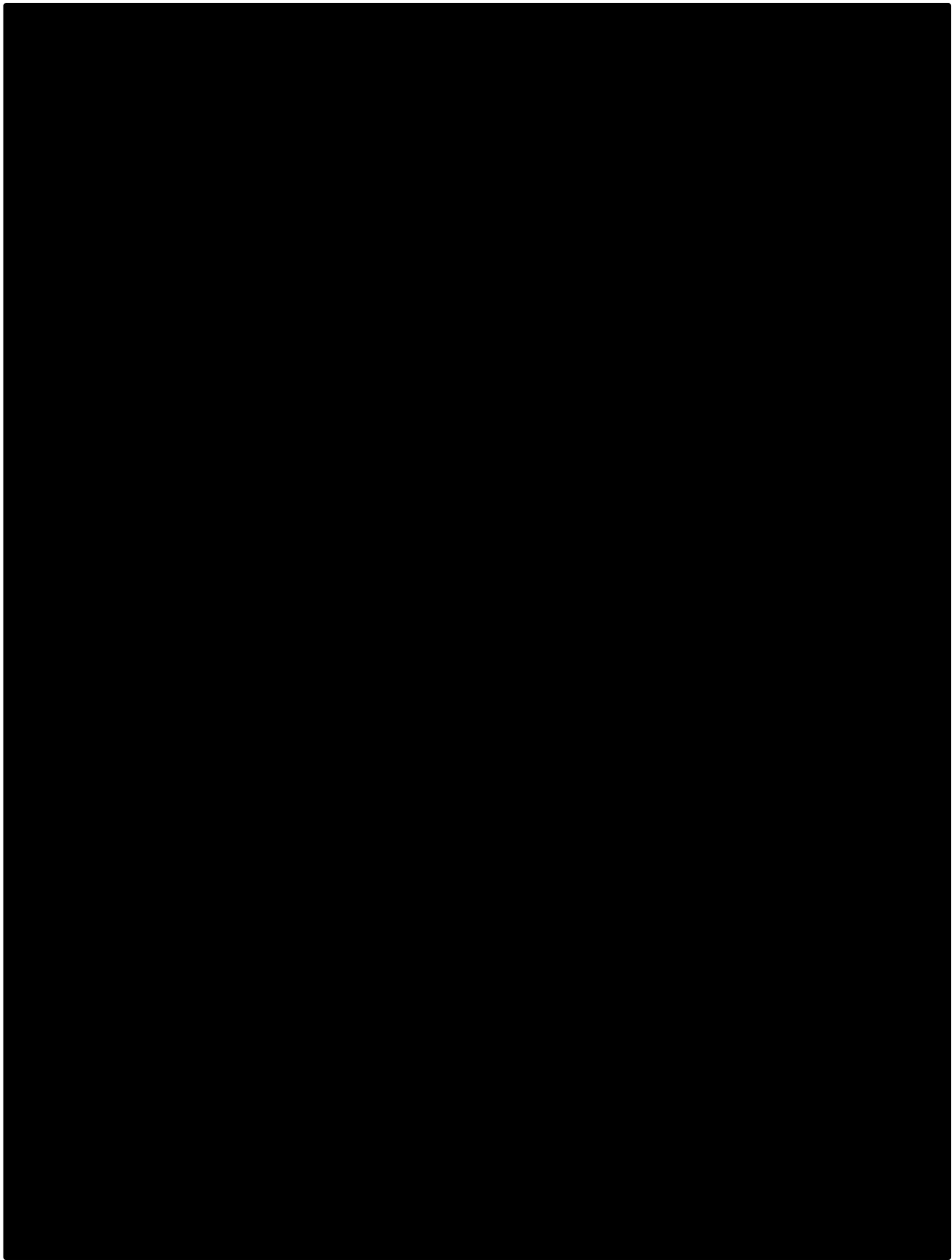
De ekstrapolerede PFS-funktioner for atezolizumab i kombination med bevacizumab fremgår af Figur 2 og for sorafenib af Figur 3. Ansøger vurderer, at den

[REDACTED] funktion bør anvendes til at ekstrapolere PFS KM-data for [REDACTED] Af de

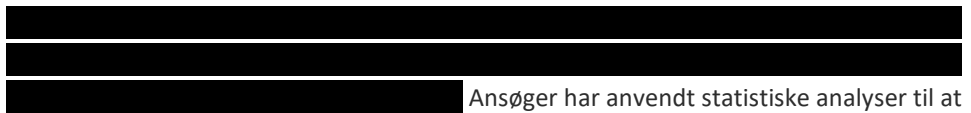
nedestående figurer ses det, at kurven for den [REDACTED] funktion er mere optimistisk end kurverne for flere af de øvrige standard parametriske funktioner ift. PFS.



De ekstrapolerede OS-funktioner for atezolizumab i kombination med bevacizumab fremgår af Figur 4 og for sorafenib af Figur 5. Ansøger vurderer, at den [redacted] funktion bør anvendes til at ekstrapolere OS KM-data for [redacted] Den [redacted] funktion genererer en af de mere optimistiske kurver ift. OS.



Ansøger har estimeret den gennemsnitlige behandlingsvarighed med atezolizumab, bevacizumab og sorafenib ved at ekstrapolere *time-to-off-treatment* (TTOT)-data fra sikkerhedspopulationen³ i IMbrave150-studiet. På baggrund af visuel inspektion vurderer ansøger, at antagelsen om



Ansøger har anvendt statistiske analyser til at vurdere, hvilken ekstrapoleret kurve der bedst approksimerer det fremtidige forløb af TTOT-data. På baggrund af dette anvender ansøger den

³ Sikkerhedspopulationen inkluderer alle randomiserede patienter, som modtog mindst én komplet eller partiel dosis af et af lægemidlerne i IMbrave150.



[REDACTED] til at ekstrapolere TTOT-forløbsdata for
[REDACTED]

Ansøger har i modellen også modelleret muligheden for,
[REDACTED]

De ekstrapolerede TTOT-kurver fremgår for atezolizumab af Figur 6, bevacizumab af Figur 7 og sorafenib af Figur 8. Af de nedenstående figurer ses det, at den [REDACTED]-funktion genererer en mere konservativ kurve end flere af øvrige standard parametriske funktioner ift. TTOT.





Medicinrådets vurdering af PFS, OS og TTOT – klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget er blevet konsulteret vedrørende den kliniske og biologiske plausibilitet af de ekstrapolerede kurver. Fagudvalgets overvejelser, som sammen med de statistiske tests ligger til grund for Medicinrådets valg af funktion til at prædiktere kurvernes forløb, baserer sig på visuel inspektion af kurverne, diskussion af funktionernes underliggende hazards samt de gennemsnitlige estimater for tiden til hhv. progression, død og behandlingsophør, som hver kurve genererer.

Fra et samlet klinisk og statistisk perspektiv vurderer fagudvalget og sekretariatet, at det er acceptabelt at konstruere [REDACTED] PFS-, OS- og TTOT-kurver for lægemidlerne i klinisk spørgsmål 1.

Fagudvalget vurderer, at det for atezolizumab i kombination med bevacizumab er rimeligt at anvende den [REDACTED] funktion til at estimere PFS- og OS-kurvernes fulde forløb. Fagudvalget begrundet dette med, at der ved anvendelse af en [REDACTED] funktion antages, at hazard for henholdsvis progression eller død er [REDACTED], og at dette kan være et sandsynligt scenarie, når immunterapiers virkningsmekanisme og modellens lange tidshorizont tages i betragtning.

I Figur 3, der illustrerer PFS KM-data og de ekstrapolerede kurver for sorafenib, ses det, at alle patienter, der blev behandlet med sorafenib i IMbrave150-studiet, havde oplevet progression efter ca. [REDACTED]. Fagudvalget bemærker, at alle ekstrapolerede kurver overgår KM-data, men vurderer dog, at det er rimeligt at anvende en ekstrapoleret kurve til at afspejle patienter i dansk klinisk praksis.

Fagudvalget mener [REDACTED], at der på samme vis som for atezolizumab i kombination med bevacizumab kan antages en [REDACTED] hazard for progression eller død hos de patienter, der behandles med sorafenib. Fagudvalget vurderer, at det er mere rimeligt at antage en [REDACTED] hazard for sorafenib grundet lægemidlets virkningsmekanisme,



hvorfor den [REDACTED] anvendes til at ekstrapolere KM PFS- og OS-data for sorafenib.

Fagudvalget vurderer, at det er rimeligt at anvende TTOT-data til at estimere behandlingsslængden for atezolizumab, bevacizumab og sorafenib, fremfor at antage at alle patienter behandles til progression. Endvidere vurderer fagudvalget, at det er acceptabelt at anvende den [REDACTED]-funktion til at ekstrapolere TTOT-data for atezolizumab, bevacizumab og sorafenib.

De gennemsnitlige estimater for TTOT, PFS og OS for atezolizumab, bevacizumab og sorafenib fremgår af Tabel 1.

Tabel 1. Gennemsnitlige estimater for TTOT, PFS og OS

Behandling	TTOT [måneder]	PFS [måneder]	OS [måneder]
Atezolizumab i kombination med bevacizumab	-	[REDACTED]	[REDACTED]
Atezolizumab	[REDACTED]	-	-
Bevacizumab	[REDACTED]	-	-
Sorafenib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*Time-to-off-treatment/behandlingsvarighed (TTOT), progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

Af Tabel 1 ses det, at den gennemsnitlige behandlingsslængde er længere for bevacizumab end atezolizumab, på trods af at de to lægemidler gives som kombinationsbehandling til patienter med HCC. I denne sammenhæng vurderer fagudvalget, at det er rimeligt at antage, at nogle patienter fortsætter behandling med bevacizumab efter et behandlingsophør med atezolizumab. Fagudvalget pointerer, at det også var en mulighed for patienterne i studiet at fortsætte med atezolizumab som monoterapi.

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang til ekstrapolering af forløbsdata, men vælger at ændre de parametriske funktioner for sorafenibs PFS- og OS-kurver til en [REDACTED] funktion.

Estimering af PFS, OS og TTOT – klinisk spørgsmål 2

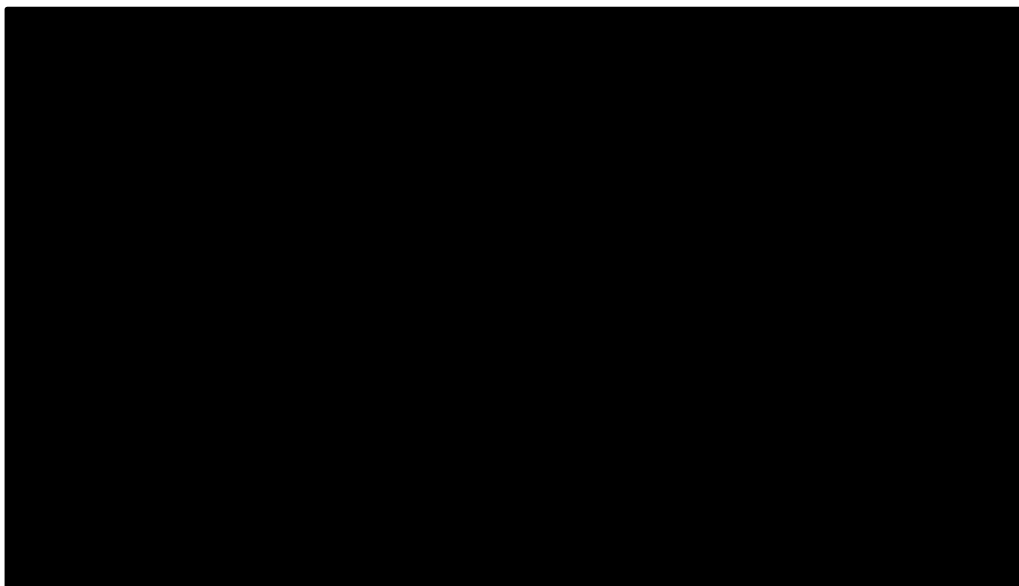
I sammenligningen mellem atezolizumab i kombination med bevacizumab og lenvatinib har ansøger anvendt de samme antagelser for atezolizumab i kombination med bevacizumab, som fremgår af forrige afsnit vedrørende klinisk spørgsmål 1.

Ansøger har anvendt hazard ratioer fra den indirekte sammenligning mellem atezolizumab i kombination med bevacizumab og lenvatinib til at konstruere PFS- og OS-kurvernes forløb for lenvatinib. Ved brug af denne metode antager ansøger, at den hazard ratio, der er mellem lenvatinib og atezolizumab i kombination med bevacizumab, forbliver konstant over tid for både PFS og OS.



Til at estimere behandlingslængden for lenvatinib har ansøger anvendt PFS-kurven som proxy for TTOT-kurven. Ansøger har i modellen ikke modelleret muligheden for, at behandlingslængden for lenvatinib kan justeres til andet end, at TTOT er lig PFS.

Kurvernes forløb for TTOT, PFS og OS for lenvatinib fremgår af Figur 9.



Medicinrådets vurdering af PFS, OS og TTOT – klinisk spørgsmål 2

Vedrørende ekstrapolering af PFS, OS og TTOT KM-data for atezolizumab i kombination med bevacizumab, har fagudvalget gjort sig samme konklusion som ved klinisk spørgsmål 1. Fagudvalget og sekretariatet vurderer samlet, at det er usikkert at antage, at hazard ratio for PFS og OS mellem atezolizumab i kombination med bevacizumab og lenvatinib forbliver konstant over tid grundet forskelle i lægemidlernes virkningsmekanismer. På samme vis som for sorafenib vurderer fagudvalget, at hazard for progression og død over tid er [redacted] for lenvatinib.

Fagudvalget har tidligere vurderet, at lenvatinib kan betragtes som klinisk ligestillet med sorafenib til patienter med HCC, hvorfor fagudvalget pointerer, at PFS- og OS-kurverne for sorafenib kan anvendes som en proxy for overlevelseskurverne for lenvatinib. På baggrund af dette har sekretariatet justeret modellen, så lenvatinibs PFS- og OS-kurver er identiske med overlevelseskurverne for sorafenib.

De gennemsnitlige estimater for TTOT, PFS og OS for lenvatinib, som Medicinrådet har anvendt i hovedanalysen, fremgår af Tabel 2.

Tabel 2. Gennemsnitlige estimater for TTOT, PFS og OS

Behandling	TTOT [måneder]	PFS [måneder]	OS [måneder]
Atezolizumab i kombination med bevacizumab	-	[redacted]	[redacted]
Atezolizumab	[redacted]	-	-



Behandling	TTOT [måneder]	PFS [måneder]	OS [måneder]
Bevacizumab	■	-	-
Lenvatinib	■	■	■

*Time-to-off-treatment/behandlingsvarighed (TTOT), progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

Medicinerådet anvender sorafenib-kurverne som proxy for lenvatinib-kurverne i egen hovedanalyse.

4.1.2 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med metoderne har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en tidshorisont på 20 år. Ansøger argumenterer for, at mere end 99 % af patienterne er døde i modellen efter 20 år, hvorfor alle relevante forskelle i omkostninger mellem analysens lægemidler er opfanget.

Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

Medicinerådets vurdering af ansøgers analyseperspektiv

Medicinerådet vurderer, at ansøgers valg af tidshorisont på 20 år er rimelig. Den lange tidshorisont betyder ikke, at patienterne modtager behandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab i hele tidshorisonten, men at analysen opfanger alle direkte og afledte økonomiske forskelle mellem analysens lægemidler. Medicinerådet vælger dog at udarbejde følsomhedsanalyser for at undersøge betydningen af varierende tidshorisonter.

Medicinerådet accepterer ansøgers valg vedrørende analyseperspektiv, men udarbejder følsomhedsanalyser med forskellige tidshorisonter.

4.2 Omkostninger

I det følgende er ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af atezolizumab i kombination bevacizumab, sammenlignet med hhv. sorafenib og lenvatinib, præsenteret. Ansøger har i analysen inkluderet lægemiddelomkostninger, omkostninger til administration og monitorering, bivirkningsomkostninger, terminale omkostninger, patientomkostninger og omkostninger forbundet med efterfølgende behandling.

Ansøger har ikke inkluderet kommunale omkostninger i analysen, idet ansøger antager, at det eventuelle kommunale ressourceforbrug, der måtte være for patienter med HCC, er identisk for analysens lægemidler.



Til at estimere ressourceforbruget forbundet med administration og monitorering samt den effektive tid, som patienten bruger på behandlingerne, har ansøger adspurgt en dansk klinisk ekspert⁴ med erfaring i behandling af patienter med HCC.

Til at værdisætte ressourceforbruget i analysen har ansøger anvendt Medicinrådets *Katalog for værdisætning af enhedsomkostninger* [7], Rigshospitalets Labportal og Diagnose Relaterede Grupper (DRG) [8].

Omkostningerne er cyklusbestemte, hvilket betyder, at omkostningerne påregnes for hver cyklus, patienten befinder sig i det pågældende stadie.

4.2.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. *Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren* [1], estimeret lægemiddelomkostningerne på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger for følgende lægemidler i analysen:

- Atezolizumab: 1.200 mg intravenøst hver 3. uge
- Bevacizumab: 15 mg/kg bevacizumab intravenøst hver 3. uge
- Sorafenib: 400 mg to gange dagligt, administreres oralt som tabletter af 200 mg
- Lenvatinib: 8 mg (ved kropsvægt < 60 kg) eller 12 mg (ved kropsvægt ≥ 60 kg) en gang dagligt, administreres oralt som kapsler af 4 mg.

Baseret på *baseline*-karakteristika for patientpopulationen i IMbrave150-studiet antager ansøger, at patienterne i modellen i gennemsnit vejer 71,74 kg.

Ansøger har modelleret forskellige tilgange til at inkludere lægemiddelomkostninger i modellen, herunder den planlagte dosis for enten de gennemsnitlige eller individuelle patientkarakteristika, eller ved brug af relative dosisintensiteter.

[REDACTED]

[REDACTED] Baseret på REFLECT-studiet antager ansøger en RDI på 88,0 % for lenvatinib. I modellen er det også muligt at anvende de planlagte doser fra IMbrave150-studiet.

Ansøger anvender en stopregel for behandling med atezolizumab på 24 måneder.

[REDACTED]

Ansøger har modelleret forskellige muligheder for at inkludere omkostninger forbundet med lægemiddelspild. Ansøger antager, at der vil være spild forbundet med lægemidlerne i analysen, på nær for atezolizumab. Ansøger antager, at hætteglas indeholdende bevacizumab ikke vil deles mellem patienter. For sorafenib og lenvatinib

⁴ Katrine Roshani Jervad, afdelingssygeplejerske, Kræftbehandling Klinik 2, Herlev Hospital.



antager ansøger, at patienterne får udleveret tabletter til 4 uger ad gangen, hvorfor det også antages, at der for analysens komparatorer kan være et spild svarende til 4 ugers behandling.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger

Medicinrådet har udskiftet AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 3.

Tabel 3. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (april 2021)

Lægemiddel	Styrke	Mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Atezolizumab	1.200 mg	1.200 mg	1 stk.	██████████	Amgros
Bevacizumab	100 mg	15 mg/kg	4 ml	██████████	Amgros
	400 mg	15 mg/kg	16 ml	██████████	Amgros
Sorafenib	200 mg	400 mg	112 stk.	██████████	Amgros
Lenvatinib	4 mg	8 mg	30 stk.	██████████	Amgros
		12 mg			

Fagudvalget vurderer, at de relative dosisintensiteter fra de respektive studier i tilstrækkelig grad vil afspejle dansk klinisk praksis. Fagudvalget accepterer ansøgers valg om brug af en stopregel for behandlingen med atezolizumab på 24 måneder.

Vedrørende spild vurderer fagudvalget, at der som udgangspunkt ikke forventes at være spild forbundet med håndtering af atezolizumab, da lægemidlet findes som ampuller på 1.200 mg. Fagudvalget forventer ikke, at der vil være meget spild forbundet med bevacizumab. Fagudvalget pointerer, at der kan være et lægemiddelspild forbundet med sorafenib og lenvatinib grundet seponering eller pausering af behandlingerne. Medicinrådet udarbejder følsomhedsanalyser, der kan belyse usikkerhederne ved forskellige antagelser om dosis og spild. Ændringer i disse antagelser vurderes at have lille betydning for analysens resultat.

Medicinrådet accepterer ansøgers valg vedrørende lægemiddelomkostninger.

4.2.2 Hospitalsomkostninger

Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med administration af atezolizumab i kombination med bevacizumab, sorafenib og lenvatinib i både første cyklus og de efterfølgende cyklusser. Administrationsomkostningerne inkluderer både håndteringen af lægemidlerne samt en opfølgende konsultation. Ansøger antager, at sundhedspersonalets tidsforbrug på administration og efterfølgende konsultation vil være ens på tværs af de tre behandlinger. Ansøger har anvendt timeomkostninger for sundhedspersonalet, som er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder [7].



Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af administrationsomkostninger, men vurderer efter konsultation med fagudvalget, at tidsforbruget for sygeplejerskerne, der administrerer atezolizumab i kombination med bevacizumab, er underestimeret. Medicinerådet justerer derfor disse estimater i første cyklus og efterfølgende cyklusser til henholdsvis 2 timer og 1 time. Disse ændringer vurderes at have mindre betydning for analysens resultat.

Medicinerådets estimater for sundhedspersonalets tidsforbrug i forbindelse med administration i første cyklus og de efterfølgende cyklusser fremgår af Tabel 4.

Tabel 4. Sundhedspersonalets estimerede tidsforbrug forbundet med administration

	Atezolizumab i kombination med bevacizumab	Sorafenib og lenvatinib
Tidsforbrug i første cyklus		
Onkolog	1 time	1 time
Sygeplejerske	2 timer	1 time
Tidsforbrug i efterfølgende cyklusser		
Onkolog	½ time	½ time
Sygeplejerske	1 time	½ time

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. administrationsomkostninger, men justerer tidsforbruget for sygeplejersken ved administration af atezolizumab i kombination med bevacizumab.

Monitoreringsomkostninger

I analysen har ansøger inkluderet monitoreringsomkostninger forbundet med blodprøver og CT-scanninger, når patienterne i modellen befinder sig i stadiene progressionsfri og post-progression. I stadiet post-progression har ansøger også inkluderet monitoreringsomkostninger forbundet med konsultationer hos sundhedspersonale.

Ansøger antager, at alle patienter med HCC får foretaget en CT-scanning og blodprøver ved behandlingsopstart. I den efterfølgende periode, hvor patienterne modtager 1. linjebehandling, antager ansøger, at alle patienter får foretaget en CT-scanning hver 3. måned. Vedrørende blodprøver antager ansøger, at patienter, der behandles med enten atezolizumab i kombination med bevacizumab eller sorafenib og lenvatinib, får taget blodprøver henholdsvis hver 3. eller 4. uge.

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger forbundet med efterfølgende behandling, hvor ansøger antager, at alle patienter vil få foretaget en CT-scanning hver 3. måned og en blodprøve hver 4. uge. Endvidere antager ansøger, at henholdsvis en onkolog og sygeplejerske i gennemsnit vil bruge ½ time hver 4. uge på de patienter, der modtager 2. linjebehandling.



Ansøger antager, at der er en række blodprøver, som alle patienter med HCC får foretaget, samt tre yderligere blodprøver, som kun patienter behandlet med atezolizumab i kombination med bevacizumab får foretaget. Ansøger har anvendt Rigshospitalets Labportal som reference for at værdisætte de direkte omkostninger forbundet med blodprøver. Til at værdisætte ressourceforbruget med CT-scanninger anvender ansøger DRG-taksten 36PR07 (Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. G).

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger forbundet med screening og efterfølgende behandling af øsofagusvaricer, idet ansøger vurderer, at screening og eventuel behandling for blødninger sandsynligvis skal foretages og gives, uanset hvilken 1. linjebehandling patienterne modtager. Ansøger vurderer, at en anbefaling af atezolizumab i kombination med bevacizumab ikke burde medføre ændringer i nuværende praksis med hensyn til håndtering af øsofagusvaricer hos patienter med HCC.

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. monitoreringsomkostninger

Medicinerådet vurderer, efter konsultation med fagudvalget, at ansøgers estimater for ressourceforbruget forbundet med monitorering er rimelige, se Tabel 5. Estimaterne accepteres med forbehold for, at de repræsenterer et gennemsnit, og at der kan være mindre regionale forskelle i det egentlige ressourceforbrug i klinisk praksis.

Tabel 5. Estimeret ressourceforbrug for monitorering af patienter i stadiet progressionsfri (første cyklus og efterfølgende cyklusser) og stadiet progression (efterfølgende behandling)

Monitoreringsaktivitet	Atezolizumab i kombination med bevacizumab	Sorafenib og lenvatinib
Første cyklus (antal aktiviteter)		
CT-scanning	1	1
Standard blodprøvepakke	1	1
Ekstra blodprøve (TSH)	1	-
Efterfølgende cyklusser (frekvens)		
CT-scanning	Hver 3. måned	Hver 3. måned
Standardblodprøvepakke	Hver 3. uge	Hver 4. uge
Ekstra blodprøve (TSH)	Hver 3. uge	-
Efterfølgende behandling (frekvens)		
Onkolog, ½ time	Hver 4. uge	Hver 4. uge
Sygeplejerske, ½ time	Hver 4. uge	Hver 4. uge
CT-scanning	Hver 3. måned	Hver 3. måned
Standardblodprøvepakke	Hver 4. uge	Hver 4. uge

Fagudvalget er overordnet enige i ansøgers valg af standardblodprøver, men vurderer, at følgende blodprøver bør udgå af analysen: aspartat-aminotransferase (ASAT), ioniseret calcium, amylase og C-reaktivt protein (CRP). Ekskluderingen af omkostninger forbundet med disse fire blodprøver vurderes at have minimal betydning for analysens resultat. Blodprøverne, som blev inkluderet i Medicinerådets analyse, fremgår af Tabel 6.



Tabel 6. Oversigt over relevante blodprøver ved patienter med HCC

Blodprøve		
Standard blodprøvepakke, der udføres ved alle patienter med HCC	Alanin-aminotransferase (ALAT)	Basisk fosfatase
	Antal trombocytter	Bilirubin
	Laktatdehydrogenase (LDH)	Kreatinin
	Neutrofile granulocytter	Natrium
	Aktiveret partiel thromboplastintid (APTT)	Kalium
	Prothrombin tidstest (INR test)	Albumin
	<hr/>	
Ekstra blodprøve, der udføres ved patienter med HCC, som behandles med atezolizumab i kombination med bevacizumab	Thyrotropin (TSH)	

Fagudvalget vurderer, at ressourceforbruget forbundet med screening for øsofagusvaricer er ens – uanset valg af 1. linjebehandling – hvorfor disse omkostninger ikke inkluderes i Medicinrådets hovedanalyse.

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. monitoreringsomkostninger, men justerer estimerne for ressourceforbruget, så de stemmer overens med fagudvalgets kliniske kendskab til monitoreringen af patienter med HCC.

Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med håndtering af behandlingskrævende bivirkninger \geq grad 3 med incidens \geq 5 % i minimum én behandlingsarm. Bivirkningsfrekvenserne er baseret på de rapporterede bivirkningsdata fra sikkerhedspopulationen i IMbrave150-studiet. Ressourcerne, der er forbundet med bivirkningerne, har ansøger baseret på DRG 2021. I ansøgers hovedanalyse inkluderes bivirkningerne som en ugentlig omkostning pr. cyklus.

I modellen er det muligt både at ændre bivirkningsfrekvenserne og inkludere alle bivirkninger, som blev observeret i IMbrave150-studiet.

Ansøger antager, at bivirkningsprofilen for lenvatinib er ækvivalent med bivirkningsprofilen for sorafenib.

Bivirkningsfrekvenserne og DRG-taksterne, som ansøger har anvendt i hovedanalysen, fremgår af Tabel 7.



Tabel 7. Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab, sorafenib og lenvatinib samt enhedsomkostninger for bivirkningerne

	Atezolizumab i kombination med bevacizumab [%]	Sorafenib og lenvatinib [%]	DRG-kode	Takst [DKK]
Stigning i aspartat-aminotransferase	5,2 %	5 %	23MA98	1.626
Hypertension	11,9 %	12 %	10MA98	1.518
Palmar-plantar erytrodysæstesi	0 %	8 %	09MA98	1.735

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. bivirkningsomkostninger

Fagudvalget har tidligere vurderet, at bivirkningsprofilerne for sorafenib og lenvatinib er sammenlignelige, hvorfor Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse om ækvivalente bivirkningsprofiler mellem analysens to komparatorer.

Vedrørende ansøgers valg af DRG-takster i Tabel 7 vurderer Medicinrådet, efter konsultation med fagudvalget, at værdisætningen af det gennemsnitlige ressourceforbrug, der er forbundet med håndtering af de tre bivirkninger, er overestimeret. Fagudvalget pointerer, at der som udgangspunkt vil være enten intet eller begrænset ressourceforbrug forbundet med håndteringen af de tre bivirkninger, herunder en ordination af antihypersensitiv behandling eller få minutters konsultation med en sygeplejerske. På baggrund af dette vælger Medicinrådet at ekskludere omkostningerne forbundet med de bivirkninger, der fremgår af Tabel 7.

Fagudvalget fremhæver, at der ved anvendelse af atezolizumab i kombination med bevacizumab vil være risiko for sjældne, men alvorlige blødninger og immunrelaterede bivirkninger, herunder colitis og hypofysitis. Fagudvalget estimerer, at der i dansk klinisk praksis sandsynligvis vil være flere patienter, der bliver indlagt efter behandling med immunterapi sammenlignet med sorafenib og lenvatinib. Idet det er usikkert at kvantificere og inkludere bivirkninger i modellen, der kun observeres hos et fåtal af patienterne, vælger Medicinrådet ikke at inkludere omkostninger forbundet med immunrelaterede bivirkninger i hovedanalysen. Medicinrådet vurderer, at det vil have minimal betydning for analysens resultater ikke at inkludere disse omkostninger, idet forekomsten af immunrelaterede bivirkninger er sjældne.

Medicinrådet ekskluderer omkostninger forbundet med håndteringen af bivirkninger, idet de vurderes ikke at have betydning for analysens inkrementelle resultater.

4.2.3 Efterfølgende behandling

I analysen inkluderer ansøger omkostninger til efterfølgende behandling svarende til 2. linjebehandling. Ansøger antager, at alle patienter, som ophører behandling med enten atezolizumab i kombination med bevacizumab, sorafenib eller lenvatinib i 1. linje, vil modtage regorafenib som 2. linjebehandling. Regorafenib administreres oralt som



tabletter, og den anbefalede dosis for voksne er 160 mg 1 gang dagligt i 3 uger efterfulgt af en uges pause.

Ansøger antager, at behandlingsvarigheden for regorafenib er ækvivalent med den gennemsnitlige behandlingsvarighed for sorafenib, der blev observeret i IMbrave150-studiet, svarende til 13,3 uger.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. efterfølgende behandling

Medicinrådet har udskiftet AIP for lægemiddelpriser til 2. linjebehandling med SAIP, se Tabel 8.

Tabel 8. Anvendte lægemiddelpriser for efterfølgende behandling, SAIP (april 2021)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Regorafenib	40 mg	84 stk.		Amgnos

Fagudvalget vurderer, at antagelsen om en gennemsnitlig 2. linjebehandlingsvarighed for regorafenib på 13,3 uger er rimelig. Som udgangspunkt vil fagudvalget foretrække, at patienterne, der behandles med atezolizumab i kombination med bevacizumab i 1. linje, vil modtage behandling med enten sorafenib eller lenvatinib i 2. linje, mens patienterne, der har modtaget sorafenib eller lenvatinib i 1. linje, vil modtage regorafenib som 2. linjebehandling.

Medicinrådet vurderer, at hovedanalysen skal afspejle fagudvalgets forventninger til valg af 2. linjebehandling, hvorfor sekretariatet har modelleret muligheden for dette i modellen. Det antages i modellen, at de patienter, der har modtaget atezolizumab i kombination med bevacizumab i 1. linje, vil modtage sorafenib som 2. linjebehandling. Sorafenib vælges som 2. linjebehandling fremfor lenvatinib, idet fagudvalget vurderer, at størstedelen af patienterne vil behandles med sorafenib. I modellen vil patienterne, der har modtaget enten sorafenib eller lenvatinib som 1. linjebehandling, modtage regorafenib som 2. linjebehandling.

Fagudvalget pointerer, at en anbefaling af atezolizumab i kombination med bevacizumab i 1. linje potentielt kan give patienterne en ekstra behandlingslinje i form af regorafenib som 3. linjebehandling. I modellen er det ikke muligt at inkludere omkostninger forbundet med 3. linjebehandling. Såfremt det var tilfældet, vurderer sekretariatet, at de inkrementelle omkostninger i denne analyse ville være underestimeret.

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedrørende efterfølgende behandling, men vælger at justere modellen, så patienter, der har modtaget atezolizumab i kombination med bevacizumab som 1. linjebehandling, vil modtage sorafenib som 2. linjebehandling. I modellen vil patienterne, som har modtaget sorafenib eller lenvatinib som 1. linjebehandling, modtage regorafenib som 2. linjebehandling.

4.2.4 Terminale omkostninger

Ansøger har inkluderet terminale omkostninger i analysen for at afspejle, at der vil være et særskilt ressourceforbrug og deraf afledte omkostninger forbundet med tiden frem til



patienternes død. Ansøger anvender et studie af Round et al. [10] til at estimere de gennemsnitlige terminale omkostninger i dansk klinisk praksis. I Round et al. er de terminale omkostninger, som er forbundet med patienter med forskellige cancerdiagnoser i Wales og England, blevet opgjort. Ansøger har omregnet omkostningerne fra britiske pund til danske kroner og fremskrevet estimatet til nutidige værdier.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. terminale omkostninger

Medicinrådet vurderer, at det er for usikkert at anvende et udenlandsk studie til at estimere det ressourceforbrug, der er forbundet med terminal pleje af patienter med HCC i dansk klinisk praksis. Ekskluderingen af terminale omkostninger vurderes at have lille betydning for analysens inkrementelle omkostninger.

Medicinrådet ekskluderer terminale omkostninger i hovedanalysen.

4.2.5 Patientomkostninger

Patientomkostningerne er estimeret på baggrund af administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning 179 DKK pr. time til værdisætning af den effektive tid, patienter bruger på behandling, og statens skattefri kørselsgodtgørelse på 3,52 DKK/km til at værdisætte transportomkostninger, samt at patienterne i gennemsnit har 28 km til og fra behandling på et hospital. Transportomkostningerne er udregnet på baggrund af antallet af besøg, som patienten har på hospitalet i forbindelse med administration og monitorering.

Ved behandlingsopstart antager ansøger, at alle patienter vil bruge tre timer sammenlagt på henholdsvis konsultationer ved sundhedspersonale, CT-scanning og blodprøver. I den resterende tid, hvor patienterne modtager 1. linjebehandling, vurderer ansøger, at patienterne bruger 1 time på CT-scanninger og blodprøver. Ansøger antager, at patienterne, der behandles med atezolizumab i kombination med bevacizumab hver 3. uge, vil bruge 1 ½ time på at modtage behandlingen intravenøst på hospitalet. For patienterne, der behandles med sorafenib og lenvatinib, antager ansøger, at de vil bruge 1 time på en konsultation hver fjerde uge.

Ansøger har også inkluderet patientomkostninger forbundet med efterfølgende behandling, hvor ansøger antager, at alle patienter vil bruge 2 timer sammenlagt på henholdsvis konsultationer ved sundhedspersonale, CT-scanning og blodprøver.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger

Ansøgers værdisætning af patienttid og transportomkostninger er i overensstemmelse med Medicinrådets *Katalog for værdisætning af enhedsomkostninger* [7].

Fagudvalget vurderer, at patienter, der modtager intravenøs behandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab, i gennemsnit bruger 2 timer på hver behandling. For de patienter, der behandles med sorafenib eller lenvatinib, vurderer fagudvalget, at patienterne i gennemsnit bruger 30 minutter på en konsultation hver



fjerde uge. Disse tidsestimater justeres i Medicinrådets hovedanalyse, men vurderes at have lille betydning for analysens resultat.

Medicinrådet accepterer ansøgers estimerede patienttid, som kan ses i Tabel 9.

Tabel 9. Medicinrådets estimater af effektiv patienttid ved behandlingsopstart, monitorering og efterfølgende behandling

	Patienttid [MIN] Behandlingsopstart	Patienttid [MIN] Monitorering	Patienttid [MIN] 2. linjebehandling
Konsultation ved sundhedspersonale og intravenøs behandling			
Atezolizumab + bevacizumab	2 timer	2 timer	1 time
Sorafenib og lenvatinib	2 timer	½ time	1 time
CT-scanning	1 time	½ time	½ time
Blodprøve	1 time	½ time	½ time

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedrørende patientomkostninger, men justerer tiden, som patienterne bruger på at modtage intravenøs infusion til 2 timer, og den tid, som patienterne, der modtager sorafenib eller lenvatinib, bruger på en konsultation hver fjerde uge, til ½ time.

4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen og de økonomiske konsekvenser af at justere de parametre, der er usikre.

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges, se Tabel 10.

Tabel 10. Ansøgers følsomhedsanalyser

Følsomhedsanalyse	Beskrivelse
Ændring af parametrisk funktion for atezolizumab + bevacizumab (OS)	OS KM-data ekstrapoleres med standard parametriske funktioner
Ændring af parametrisk funktion for sorafenib (OS)	OS KM-data ekstrapoleres med standard parametriske funktioner
Ændring af parametrisk funktion for atezolizumab + bevacizumab (PFS)	PFS KM-data ekstrapoleres med standard parametriske funktioner
Ændring af parametrisk funktion for sorafenib (PFS)	PFS KM-data ekstrapoleres med standard parametriske funktioner



Følsomhedsanalyse	Beskrivelse
Ændring af parametrisk funktion for atezolizumab (TTOT)	TTOT-data ekstrapoleres med standard parametriske funktioner
Ændring af parametrisk funktion for bevacizumab (TTOT)	TTOT-data ekstrapoleres med standard parametriske funktioner
Ændring af parametrisk funktion for sorafenib (TTOT)	TTOT-data ekstrapoleres med standard parametriske funktioner
Antagelse om proportionelle hazards – sorafenib	Scenarier, hvor antagelsen om proportionelle hazards accepteres for henholdsvis PFS og OS
Dosis og deling af hætteglas	Ændring af planlagte/faktiske doser med/uden deling af hætteglas
Behandlingslængde 2. linjebehandling	Behandlingslængden i 2. linje justeres til 15,65 uger, jf. den mediane behandlingslængde oplyst i Medicinrådets vurdering af regorafenib [11]
Tidshorisont	Tidshorisonten justeres til 10 år, 30 år og 40 år
Lægemedelspild	Lægemedelspildet for analysens orale behandlinger reduceres til 1 uges spild

Medicinrådets vurdering af ansøgers valg af følsomhedsanalyser

Medicinrådet vurderer, at ansøgers følsomhedsanalyser er relevante, men vælger ikke at præsentere følsomhedsanalysen, hvor der antages at være proportionelle hazards i sammenligningen mellem atezolizumab i kombination med bevacizumab og sorafenib, idet antagelsen findes usikker jf. Afsnit 4.1.1.

Medicinrådet vælger at præsentere en række følsomhedsanalyser, hvor den parametriske funktion anvendt til ekstrapolering varieres. Her vælger Medicinrådet kun at præsentere de scenarier, der er plausible baseret på fagudvalgets vurdering af sammenhæng mellem lægemidlernes virkningsmekanisme og funktionernes underliggende antagelse om en konstant eller varierende hazard for progression og død.

Medicinrådet udfører desuden en følsomhedsanalyse vedrørende stopreglen for behandling med atezolizumab på 24 måneder.

Medicinrådet vælger at præsentere et udsnit af ansøgers følsomhedsanalyser og supplerer disse med en øvrig følsomhedsanalyse vedrørende stopregel for behandling med atezolizumab.

4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 11 opsummeres basisantagelserne i henholdsvis ansøgers og Medicinrådets hovedanalyse.



Tabel 11. Basisantagelser for ansøger og Medicinrådets hovedanalyse

Basisantagelser	Ansøger	Medicinrådet
Tidshorisont	20 år	20 år
Inkluderede omkostninger	Lægemiddel Administration Monitorering Patient og transport Bivirkninger Efterfølgende behandling Terminal pleje	Lægemiddel Administration Monitorering Patient og transport Efterfølgende behandling
Dosering	RDI	RDI
Metode for estimering af ekstrapolerede kurver for lenvatinib	[REDACTED]	Sorafenibs kurver anvendes som proxy
Parametriske funktioner for PFS		
Atezolizumab + bevacizumab:	[REDACTED]	[REDACTED]
Sorafenib:	[REDACTED]	[REDACTED]
Tid til progression		
Atezolizumab + bevacizumab	[REDACTED]	[REDACTED]
Sorafenib	[REDACTED]	[REDACTED]
Lenvatinib	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametriske funktioner for OS		
Atezolizumab + bevacizumab:	[REDACTED]	[REDACTED]
Sorafenib:	[REDACTED]	[REDACTED]
Tid til død		
Atezolizumab + bevacizumab	[REDACTED]	[REDACTED]
Sorafenib	[REDACTED]	[REDACTED]
Lenvatinib	[REDACTED]	[REDACTED]



Basisantagelser	Ansøger	Medicinrådet
Parametriske funktioner for TTOT		
Atezolizumab:		
Bevacizumab:		
Sorafenib:		
Gennemsnitlig behandlingslængde		
Atezolizumab:		
Bevacizumab:		
Sorafenib:		
Lenvatinib:		
Anvendelse af behandlingsstopregel for atezolizumab (24 mdr.)	Ja	Ja
Efterfølgende behandling		
Atezolizumab + bevacizumab	Regorafenib	Sorafenib
Sorafenib og lenvatinib	Regorafenib	Regorafenib
Administrationstid for sygeplejerske ved atezolizumab + bevacizumab		
Første cyklus	1 time	2 timer
Efterfølgende cyklusser	½ time	1 time
Blodprøver: ASAT, ioniseret calcium, amylase, CRP	Omkostninger inkluderes	Omkostninger ekskluderes
Patienttid		
Intravenøs behandling	1 ½ time	2 timer
Konsultation (sorafenib og lenvatinib)	1 time	½ time

5. Resultater

5.1 Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse med undtagelse af de ændringer, der er beskrevet ovenfor.



For klinisk spørgsmål 1, hvor atezolizumab i kombination med bevacizumab blev sammenlignet med sorafenib, bliver den gennemsnitlige inkrementelle omkostning ca. [REDACTED] DKK pr. patient i Medicinrådets hovedanalyse.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 791.000 DKK.

Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 12.

Tabel 12. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med sorafenib, DKK, diskonterede tal

	Atezolizumab i kombination med bevacizumab	Sorafenib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	23.216	6.611	16.605
Monitoreringsomkostninger	66.804	38.067	28.737
Patientomkostninger	20.326	8.350	11.976
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

For klinisk spørgsmål 2, hvor atezolizumab i kombination med bevacizumab blev sammenlignet med lenvatinib, bliver den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK i Medicinrådets hovedanalyse.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 617.000 DKK.

Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 13.

Tabel 13. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med lenvatinib, DKK, diskonterede tal

	Atezolizumab i kombination med bevacizumab	Lenvatinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	23.216	8.726	14.490
Monitoreringsomkostninger	66.804	38.067	28.737



	Atezolizumab i kombination med bevacizumab	Lenvatinib	Inkrementelle omkostninger
Patientomkostninger	20.326	8.604	11.722
Efterfølgende behandling	■	■	■
Totale omkostninger	■	■	■

5.1.1 Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i Medicinrådets hovedanalyse for meromkostninger har Medicinrådet udført en følsomhedsanalyse på parametrene listet i Tabel 14.

Tabel 14. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Scenarie	Inkrementelle omkostninger	Inkrementelle omkostninger
	Klinisk spørgsmål 1	Klinisk spørgsmål 2
Resultatet af hovedanalysen	■	■
Ændring af parametrisk funktion for atezolizumab + bevacizumab (OS)	■	■
Ændring af parametrisk funktion for sorafenib (OS)	■	■
Ændring af parametrisk funktion for atezolizumab + bevacizumab (PFS)	■	■
Ændring af parametrisk funktion for sorafenib (PFS)	■	■
Ændring af parametrisk funktion for atezolizumab (TTOT)	■	■



Scenarie	Inkrementelle omkostninger	
	Klinisk spørgsmål 1	Klinisk spørgsmål 2
Ændring af parametrisk funktion for bevacizumab (TTOT)		
Ændring af parametrisk funktion for sorafenib (TTOT)		-
Dosis og deling af hætteglas		
RDI med optimal deling af hætteglas		
Planlagt dosis med optimal deling af hætteglas		
Behandlingslængde 2. linjebehandling		
Tidshorisont		
10 år		
20 år		
30 år		
40 år		
Lægemeddelspild		
Ingen stopregel (24 mdr.) for behandlingslængde med atezolizumab		

6. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at atezolizumab i kombination med bevacizumab vil blive anbefalet som mulig standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- atezolizumab i kombination med bevacizumab bliver anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- atezolizumab i kombination med bevacizumab bliver ikke anbefalet som mulig standardbehandling.



Budgetkonsekvenserne udgør forskellen mellem de samlede omkostninger i de to scenarier.

6.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har lagt Medicinrådets *Protokol for vurdering vedrørende atezolizumab i kombination med bevacizumab til behandling af HCC* [12] til grund for at estimere patientantallet i budgetkonsekvensanalysen. I protokollen anslår fagudvalget, at ca. 40 patienter behandles med sorafenib eller lenvatinib årligt. Idet ansøger vurderer, at atezolizumab i kombination med bevacizumab kun vil blive tilbudt til patienter med en leverfunktion svarende til Child-Pugh A, estimerer ansøger, at 25 patienter om året kandiderer til kombinationsbehandlingen.

Ansøger antager, at atezolizumab i kombination med bevacizumab vil opnå et markedsoptag på 100 % i år 1 og de efterfølgende fire år, hvis kombinationsbehandlingen anbefales af Medicinrådet. Hvis atezolizumab i kombination med bevacizumab ikke anbefales, antager ansøger, at markedsoptaget vil være 0 %. Ansøger antager – hvis atezolizumab i kombination med bevacizumab ikke anbefales – at markedsfordelingen vil fordele sig således, at 95 % af HCC-patienterne behandles med sorafenib, og 5 % behandles med lenvatinib. Den sidstnævnte fordeling afspejler således også ansøgers estimat på, hvordan markedssituationen er i dag.

Ansøger har udarbejdet én budgetkonsekvensanalyse fremfor separate analyser for hvert af de to kliniske spørgsmål.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Fagudvalget er blevet konsulteret i forhold til markedsoptag og patientantal, der kandiderer til behandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab, hvis kombinationsbehandlingen henholdsvis anbefales eller ikke anbefales som mulig standardbehandling.

Fagudvalget estimerer, at atezolizumab i kombination med bevacizumab som udgangspunkt ikke vil opnå et markedsoptag ved en ikke-anbefaling. Hvis kombinationsbehandlingen anbefales af Medicinrådet, vurderer fagudvalget, at markedsoptaget vil være 90 % i år 1 og 100 % i de efterfølgende fire år.

Fagudvalget er enig i, at det oplyste patientantal i protokollen ikke afspejler det patientantal, som kandiderer til førstelinjebehandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab til HCC. Fagudvalget pointerer, at patienterne, der kandiderer til kombinationsbehandlingen, skal være kandidater til immunterapi og have tilstrækkelig leverfunktion. Fagudvalget vurderer, at ansøgers estimat for patientantallet på 25 nye patienter pr. år er rimeligt.

Medicinrådets estimerer for patientantallet, der forventes at være kandidater til behandling med atezolizumab i kombination bevacizumab, fremgår af Tabel 15.



Tabel 15. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Atezolizumab i kombination med bevacizumab	23	25	25	25	25
Sorafenib	2	0	0	0	0
Lenvatinib	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Atezolizumab i kombination med bevacizumab	0	0	0	0	0
Sorafenib	23	23	23	23	23
Lenvatinib	2	2	2	2	2

Fagudvalget pointerer, at ansøgers antagelse om den nuværende fordeling af markedet mellem sorafenib og lenvatinib er rimelig, men at markedsfordelingen af lenvatinib potentielt kan være højere end 5 %, herunder f.eks. 10 %. Sekretariatet vurderer, at en ændring af lenvatinibs markedsandel fra 5 % til 10 % vil have minimal betydning for analysens resultater, hvorfor der ikke udføres en følsomhedsanalyse for dette scenarie.

Medicinrådet udfører sin egen budgetkonsekvensanalyse (både separat og samlet for de to kliniske spørgsmål), hvor markedsoptaget for atezolizumab i kombination med bevacizumab ved en anbefaling er ændret til 90 % i år 1 og 100 % i de efterfølgende år.

6.2 Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Markedsoptaget for atezolizumab i kombination med bevacizumab er ved en anbefaling 90 % i år 1 og 100 % i de efterfølgende fire år.
- Budgetkonsekvensanalysen præsenteres både separat for hver af de kliniske spørgsmål og samlet.

I sammenligningen med sorafenib (klinisk spørgsmål 1) estimerer Medicinrådet, at anvendelse af atezolizumab i kombination med bevacizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 16.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 18,4 mio. DKK i år 5.



Tabel 16. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser for klinisk spørgsmål 1, [REDACTED] DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

I sammenligningen med lenvatinib (klinisk spørgsmål 2) estimerer Medicinrådet, at anvendelse af atezolizumab i kombination med bevacizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 17.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 750.000 DKK i år 5.

Tabel 17. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser for klinisk spørgsmål 2, afrundede [REDACTED] DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

I en samlet budgetkonsekvensanalyse for både klinisk spørgsmål 1 og klinisk spørgsmål 2 estimerer Medicinrådet, at anvendelse af atezolizumab i kombination med bevacizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 18.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 19,2 mio. DKK i år 5.

Tabel 18. Medicinrådets samlede analyse af totale budgetkonsekvenser for både klinisk spørgsmål 1 og 2, [REDACTED] DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



7. Diskussion

Medicinrådet har sammenlignet atezolizumab i kombination med bevacizumab med både sorafenib og lenvatinib. Medicinrådet tillægger resultaterne for sammenligningen mellem atezolizumab i kombination med bevacizumab og sorafenib størst værdi, idet sorafenib er den primære standardbehandling i dansk klinisk praksis. Behandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab er forbundet med inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med behandling med sorafenib.

Analysens inkrementelle resultater er primært drevet af lægemiddelomkostningerne forbundet med atezolizumab i kombination med bevacizumab. Desuden er atezolizumab i kombination med bevacizumab mere omkostningstungt end sorafenib vedrørende både patient- og hospitalsomkostninger samt omkostninger forbundet med efterfølgende behandling.

Resultaterne er følsomme for behandlingsvarigheden, idet resultaterne varierer med ca. [REDACTED] DKK til ca. [REDACTED] DKK når man ændrer behandlingsvarigheden for bare ét af de tre lægemidler. Det er ikke muligt at angive, hvad ændring af behandlingsvarigheden for alle tre lægemidler vil betyde for analysens resultat. Det er også af betydning, om man regner med, at atezolizumab altid seponeres efter 24 mdr., eller ikke. Hvis man ekskluderer behandlingsstopreglen på 24 mdr. øges de inkrementelle omkostninger for hvert klinisk spørgsmål med ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne for følsomhedsanalyserne vedr. dosis og spild varierer fra ca. [REDACTED] DKK til ca. [REDACTED] DKK pr. følsomhedsanalyse sammenlignet med de inkrementelle omkostninger i hovedanalysen.

I Medicinrådets analyse er der ikke inkluderet omkostninger forbundet med de hyppigst forekommende bivirkninger, som blev observeret i IMbrave150-studiet (stigning i aspartat-aminotransferase, hypertension og palmar-plantar erytrodysæstesi), da fagudvalget vurderer, at der er intet eller begrænset ressourceforbrug forbundet med disse. Desuden er der i analysen ikke inkluderet omkostninger forbundet med sjældne immunrelaterede bivirkninger, på trods af at fagudvalget estimerer, at patienter behandlet med immunterapi oftere vil blive indlagt end patienter behandlet med sorafenib eller lenvatinib. Dette skyldes, at det er usikkert at kvantificere og inkludere bivirkninger i modellen, der kun observeres hos et fåtal af patienterne. Medicinrådet vurderer, at det vil have minimal betydning for analysens resultater ikke at inkludere disse omkostninger, idet forekomsten af immunrelaterede bivirkninger er sjældne.



8. Referencer

1. Medicinrådet. Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationsudvidelser i hospitalssektoren. Version 1.8. 2020. Tilgængelig fra: www.medicinraadet.dk.
2. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* [internet]. 2018;391(10126):1163–73.
3. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301–14.
4. NORDCAN. Tilgængelig fra: <https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>.
5. Dansk Lever og Galdevejs Cancer Gruppe. Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af primær levercancer (HepatoCellulært Carcinom , HCC). 2010;1–52.
6. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y et al. Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2021;39(3_suppl).
7. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger. Version 1.4. 2020. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/3s2hplgz/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-4_adlegacy.pdf.
8. Sundhedsdatastyrelsen. Diagnose Relaterede Grupper. DRG-takster 2021. Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drg/takster-2021>.
9. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft [Internet]. Tilgængelig fra: www.medicinraadet.dk.
10. Round J, Jones L, Morris S. Estimating the cost of caring for people with cancer at the end of life: A modelling study. *Palliat Med*. 2015;29(10):899–907.
11. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling af regorafenib som standardbehandling til hepatocellulært karcinom. 2018.
12. Medicinrådet. Protokol for vurdering vedrørende atezolizumab i kombination med bevacizumab til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC). Version 1.0. 2020. Tilgængelig fra: www.medicinraadet.dk.



9. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. juni 2021	Godkendt af Medicinrådet.



10. Bilag

10.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK pr. patient. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 19.

Tabel 19. Resultatet af ansøgers hovedanalyse for klinisk spørgsmål 1, DKK, diskonterede tal

	Atezolizumab i kombination med bevacizumab	Sorafenib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bivirkningsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitoreringsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Terminale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

I ansøgers hovedanalyse for klinisk spørgsmål 2 bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK pr. patient. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 20.

Tabel 20. Resultatet af ansøgers hovedanalyse for klinisk spørgsmål 2, DKK, diskonterede tal

	Atezolizumab i kombination med bevacizumab	Lenvatinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bivirkningsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitoreringsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	Atezolizumab i kombination med bevacizumab	Lenvatinib	Inkrementelle omkostninger
Terminale omkostninger	■	■	■
Totale omkostninger	■	■	■

10.2 Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som er inkluderet i omkostningsanalyserne, dog uden patientomkostninger. Ansøger har udarbejdet én samlet budgetkonsekvensanalyse for de to kliniske spørgsmål.

Med ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af atezolizumab i kombination med bevacizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 21.

Tabel 21. Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	23.06.2021
Leverandør	Roche
Lægemiddel	Atezolizumab (Tecentriq)
Ansøgt indikation	Atezolizumab i kombination med bevacizumab er indiceret til voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.

Forhandlingsresultat

Amgros har følgende pris på atezolizumab:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	Forhandlet SAIP (DKK)	Rabatprocent ift. AIP
Atezolizumab	1200 mg	1 stk.	31.940	■	■
Atezolizumab	840 mg	1 stk.	22.358	■	■

Leverandøren har valgt at fastholde prisen på atezolizumab til denne patientpopulation og tilbyder derfor ikke en yderligere rabat.

Amgros gennemførte et udbud på de 3 immunterapilægemidler, der havde aftalestart 01.01.2020.



Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi på nuværende tidspunkt har den bedst mulige pris på atezolizumab. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

- Atezolizumab er i denne indikation søgt til en mindre patientpopulation, hvorfor denne ansøgning ikke vil igangsætte en prisjustering.
- Atezolizumab er indtil nu den eneste immunterapi til denne indikation.

Konklusion

Amgros vurderer at den nuværende pris er rimelig til denne population. Sammenlignet med de andre immunterapier er prisen på atezolizumab rimelig.

Relation til markedet

Prisen for atezolizumab i kombination med bevacizumab for 51 ugers behandling er [REDACTED]. Følgende tabel viser priserne for 51 ugers behandling med atezolizumab, bevacizumab, sorafenib og lenvatinib.

Lægemiddel	Dosis	Frekvens	SAIP (DKK) pr. behandling	Antal årlige behandlinger	51 ugers beh. SAIP (DKK)
Atezolizumab	1200 mg	Hver 3 uge	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bevacizumab	15 mg/kg	Hver 3 uge	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sorafenib	400 mg x2	Dagligt	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Lenvatinib	12 mg (over 60kg)	Dagligt	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Status fra andre lande

Norge: Beslutningsforum for nye metoder valgte i februar 2021 at anbefale atezolizumab + bevacizumab som mulig standardbehandling¹.

Sverige: NT-rådet valgte i april 2021 at anbefale atezolizumab + bevacizumab til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC)².

UK: NICE valgte i december 2020 at anbefale atezolizumab + bevacizumab som mulig standardbehandling³.

¹ [Atezolizumab \(Tecentriq\) - Indikasjon X \(nyemetoder.no\)](https://nyemetoder.no)

² [Tecentriq \(atezolizumab\) i kombination med bevacizumab vid hepatocellulært carcinom \(janusinfo.se\)](https://janusinfo.se)

³ [Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma \(nice.org.uk\)](https://nice.org.uk)



København, den 27. maj 2021

Medicinrådet

Filippa Nyboe Norsker

FNN@medicinraadet.dk

Høringssvar fra Roche a/s Danmark vedrørende vurdering af den kliniske merværdi for Tecentriq® (atezolizumab) i kombination med bevacizumab til behandling af lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom 1. linje

Kære Filippa Nyboe Norsker,

I forbindelse med modtagelsen af vurderingsrapporten samt udkast til sundhedsøkonomiske afrapportering af 26. maj 2021 vil Roche a/s tage beslutningen om klassificering i forhold til sorafenib og lenvatinib til efterretning og Roche a/s har ikke yderligere kommentarer.

Med venlig hilsen

Marianne Wigant Andersen
Strategic Access Partner
Mobil: +45 40905214
E-mail: marianne.wigant@roche.com

Roche a/s

Industriholmen 59 | 2650 Hvidovre | Danmark
Telefon: +45 3639 9999 | Fax: +45 3639 9800
www.roche.dk

Medicinrådets vurdering vedrørende atezolizumab i kombination med bevacizumab til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC)



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. maj 2021
------------------	--------------

Dokumentnummer	115538
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion	3
2.	Begreber og forkortelser	5
3.	Introduktion	6
3.1	Hepatocellulært karcinom	6
3.2	Atezolizumab i kombination med bevacizumab	6
3.3	Nuværende behandling	7
4.	Metode	8
5.	Resultater	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
5.1.1	Litteratur vedrørende klinisk spørgsmål 1 og klinisk spørgsmål 2	8
5.1.2	Databehandling og analyse vedrørende data for klinisk spørgsmål 1	12
5.1.3	Evidensens kvalitet	13
5.1.4	Effektestimater og kategorier	13
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	22
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	23
5.2.1	Litteratur	23
5.2.2	Databehandling og analyse.....	23
5.2.3	Evidensens kvalitet	24
5.2.4	Effektestimater og kategorier	24
5.2.5	Fagudvalgets konklusion	30
5.2.6	Samlet konklusion for de to kliniske spørgsmål.....	31
6.	Andre overvejelser	32
7.	Relation til behandlingsvejledning	33
8.	Referencer	34
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	35
10.	Versionslog	37
11.	Bilag	38
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	38
	Bilag 2: GRADE.....	40

©Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. maj 2021



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at atezolizumab/bevacizumab sammenlignet med sorafenib for voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom giver en moderat merværdi.

Medicinrådet vurderer, at atezolizumab/bevacizumab sammenlignet med lenvatinib for voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom giver en lille merværdi.

Medicinrådet tillægger sammenligningen med sorafenib størst vægt, da sorafenib er den primære standardbehandling i dansk klinisk praksis, og da der er det bedste datagrundlag for denne sammenligning.

Samlet finder Medicinrådet, at atezolizumab/bevacizumab medfører en gevinst i overlevelse uden at have en dårligere bivirkningsprofil og uden at medføre forringelse i livskvalitet. Derfor vurderer Medicinrådet, at atezolizumab/bevacizumab er et bedre behandlingsalternativ end nuværende dansk standardbehandling.



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (f.eks. på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET), I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

BCLC:	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CI:	Konfidensinterval
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
QLQ-C30:	<i>Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HCC:	Hepatocellulært karcinom
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
VEGF:	<i>Vascular endothelial growth factor</i>



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af atezolizumab i kombination med bevacizumab til hepatocellulært karcinom er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Roche. Medicinrådet modtog ansøgningen den 19. marts 2021.

De kliniske spørgsmål er:

- 1. Hvilken værdi har atezolizumab i kombination med bevacizumab sammenlignet med sorafenib for voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom (HCC), som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling, og som er kandidater til 1. linje systemisk behandling?*
- 2. Hvilken værdi har atezolizumab i kombination med bevacizumab sammenlignet med lenvatinib for voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom (HCC), som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling, og som er kandidater til 1. linje systemisk behandling?*

3.1 Hepatocellulært karcinom

Hepatocellulært karcinom (HCC) er den hyppigste af de primære leverkræftformer med ca. 430 nye tilfælde i Danmark om året. Der er begrænsede behandlingsmuligheder, og 1-års overlevelsen er 37 % for mænd og 40 % for kvinder, mens 5-års overlevelsen er ca. 10 % for mænd og 12 % for kvinder. Medianoverlevelsen er samlet set omkring 7,9 måneder for patienter, som ikke modtager systemisk behandling, og selv med den nuværende standardbehandling er medianoverlevelsen kun omkring 1 år [1]. Ved udgangen af 2016 havde 678 danske patienter HCC, hvilket afspejler den korte overlevelse for denne patientgruppe [2]. Patienter med HCC er oftest ældre (> 50 år), og sygdommen udvikles ofte som følge af cirrose (skrumpeliver) eller hepatitis B eller C (leverbetændelse) [3]. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-stadiesystemet bruges til stadietildeling og ligeledes til at beslutte, hvilken behandling patienten har gavn af. BCLC-systemet opdeler stadier af sygdom efter radiologisk vurderet tumorstørrelse, leverfunktion samt fysisk status og kræftrelaterede symptomer (patientens almene tilstand). Stadierne benævnes 0, A, B, C og D, hvor 0 er et meget tidligt stadium, og D er terminalstadiet. Leverfunktionen, som indgår i BCLC, opdeles i kategorierne Child-Pugh A, B og C, hvor A er bedst, og C er værst [4].

3.2 Atezolizumab i kombination med bevacizumab

Atezolizumab i kombination med bevacizumab er indiceret til voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling. Atezolizumab er et monoklonalt antistof rettet mod proteinet Programmed Death Ligand (PD-L1). Hæmning af PD-L1 modvirker



tumorcellernes mulighed for at undgå immunforsvaret, der herved reaktiveres og kan reagere mod tumor. Atezolizumab er formuleret som et koncentrat til intravenøs infusion, og til denne indikation gives lægemidlet i en dosis på 1.200 mg i.v. hver 3. uge.

Bevacizumab er en VEGF-hæmmer (*vascular endothelial growth factor*) formuleret som et koncentrat til infusion og gives vægtbaseret 15 mg/kg hver 3. uge i.v.

Roche modtog positive opinion fra EMAs Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) den 17. september 2020 og markedsføringstilladelse fra Europa-Kommissionen den 30. oktober 2020.

Andre godkendte indikationer for atezolizumab: Blære- og urinvejskræft, lungekræft og brystkræft.

Der er ikke angivet en maksimal behandlingstid med atezolizumab/bevacizumab i produktresumet. I dansk klinisk praksis seponeres behandling med checkpoint inhibitor-immunterapi som udgangspunkt efter 24 måneder.

3.3 Nuværende behandling

Patienter med meget tidlig sygdom (BCLC stadie 0) tilbydes kirurgisk fjernelse af tumor med helbredende sigte [4].

Patienter med tidlig sygdom (BCLC stadie A) tilbydes overvejende kirurgisk fjernelse af tumor, levertransplantation eller perkutan ablation (destruktion af kræftceller ved hjælp af kemiske substanser eller hyper-/hypotermi, hvor især radiofrekvensbehandling (RFA) har vundet indpas i Danmark) med mulighed for helbredelse og en 5-års overlevelse på omkring 50-75 % afhængigt af behandlingen [4].

I intermedierstadiet (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 makrovaskulær invasion eller spredning til andre organer end leveren (ekstrahepatisk spredning). Patienter med sygdom i dette stadie tilbydes livsforlængende lokal kemoterapi i leveren (transarteriel kemoembolisering) [4].

I det avancerede stadie (BCLC stadie C) har patienterne stadig leverfunktion svarende til Child-Pugh A eller B, men kandidater ikke længere til lokal behandling, idet de har kræftsymptomer og/eller vaskulær invasion eller spredning til andre organer end leveren [4]. De tilbydes således livsforlængende systemisk behandling med multikinasehæmmerne sorafenib eller lenvatinib. Medicinrådet har den 10. april 2019 anbefalet lenvatinib, der betragtes som ligestillet med sorafenib, som 1. linjebehandling til patienter med hepatocellulært karcinom. Det anslås, at ca. 40 patienter om året behandles med sorafenib eller lenvatinib [5].

Patienter med ekstensiv tumorinvolvering førende til dårlig alment helbred og/eller leverfunktion svarende til Child-Pugh C (BCLC-stadie D) behandles symptomatisk med fokus på at optimere patientens leverfunktion og leverinsufficiens [4].



4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering af atezolizumab i kombination med bevacizumab til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC) beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur vedrørende klinisk spørgsmål 1 og klinisk spørgsmål 2

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning. Til besvarelse af de to kliniske spørgsmål har ansøger i alt anvendt to studier samt informationer fra det europæiske lægemiddelagenturs (European Medical Agency, EMA) European Public Assessment Reports (EPAR) og produktresuméer for de involverede lægemidler.

Vedrørende klinisk spørgsmål 1: For at besvare det første kliniske spørgsmål har ansøger anvendt det direkte sammenlignende studie, der er angivet i protokollen (IMbrave150). Herfra inkluderer ansøger en fuldtekstartikel [6] og et conferenceabstract fra ASCO 2021 [7].

Vedrørende klinisk spørgsmål 2: Der foreligger ikke et direkte sammenlignende studie til besvarelse af klinisk spørgsmål 2, og ansøger har derfor søgt litteratur til en indirekte sammenligning med søgestrengen fra protokollen. Herfra er udvalgt to fuldtekstartikler [1,6].

Data fra de to inkluderede studier fremgår af Tabel 1 og beskrives efterfølgende enkeltvis.



Table 1. Overview of studies

Publications	Medicine	Clinical trial and NCT number	Dates for start and expected completion of the study	Relevant for clinical questions
<p>Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2020;382(20):1894–905 [6].</p> <p>Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC), abstract 267 Journal of Clinical Oncology 39(3_suppl):267-267, January 2021 [7].</p>	<p>Atezolizumab i kombination med bevacizumab vs. sorafenib</p>	<p>IMbrave150 NCT03434379</p>	<p>Marts 2018 - juni 2022</p>	<p>1 og 2</p>
<p>Kudo M., Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial, Lancet 2018;391(10126):1163–73 [1].</p>	<p>Lenvatinib vs. sorafenib</p>	<p>REFLECT NCT01761266</p>	<p>1. marts 2013 - 31. juli 2020</p>	<p>2</p>



IMbrave 150

IMbrave 150 er et multicenterbaseret, randomiseret, ublindet, fase 3-studie, hvor atezolizumab i kombination med bevacizumab sammenlignes med sorafenib hos patienter med ikke-resektabel HCC.

Studie- og patientkarakteristika

Patienterne i IMbrave 150-studiet måtte ikke tidligere have modtaget systemisk behandling, skulle have ≥ 1 målbar ubehandlet læsion (RECIST 1.1), leverfunktion svarende til Child-Pugh A og en performance status fra 0-1 på Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-skalaen. Studiet inkluderede 501 patienter, der blev randomiseret 2:1 til atezolizumab/bevacizumab (N=336) eller sorafenib (N=165). Patienterne i atezolizumab/bevacizumab-armen modtog 1.200 mg atezolizumab + 15 mg/kg bevacizumab intravenøst hver 3. uge, og patienterne i komparatorarmen modtog 400 mg sorafenib oralt 2 gange dagligt. Behandlingerne blev givet indtil uacceptabel toksicitet eller mangel på klinisk effekt vurderet af investigator.

Effektanalysen blev baseret på alle randomiserede patienter (N=501) (intention-to-treat, ITT), mens sikkerhedsanalysen kun inkluderede patienter, som modtog mindst én dosis af interventions- eller komparatorbehandlingen (N=485). Studiets primære effektmål var samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) (målt af en uafhængig komité), mens sekundære effektmål inkluderede responsrate, PFS (målt af investigator) og varighed af respons.

Den primære analyse for PFS og første interim analyse for OS blev udført 29. august 2019, med en median opfølgningstid på 8,6 mdr. [6]. En senere interim analyse for OS blev udført 31. august 2020, med en median opfølgningstid på 15,6 mdr. Resultaterne fremgår af et conferenceabstract [7]. Den endelige analyse for OS er ikke udført endnu. Denne forventes udført efter studiets afslutning i juni 2022.

REFLECT

REFLECT er et randomiseret, ublindet fase 3-studie, hvor effekten af lenvatinib sammenlignes med effekten af sorafenib hos patienter med ikke-resektabel HCC.

Studie- og patientkarakteristika

Patienterne i REFLECT-studiet måtte ikke tidligere have modtaget systemisk behandling, skulle have ≥ 1 målbar ubehandlet læsion (RECIST 1.1), leverfunktion svarende til Child-Pugh A og en performance status fra 0-1 på ECOG-skalaen. Studiet inkluderede 954 patienter, der blev randomiseret 1:1 til lenvatinib (N=478) eller sorafenib (N=476).

Patienterne modtog lenvatinib 12 mg/dag ved kropsvægt ≥ 60 kg eller 8 mg/dag ved kropsvægt < 60 kg eller sorafenib 400 mg 2 gange dagligt. Behandlingspausering og dosisreduktion var tilladt ved lægemiddelrelateret toksicitet.

Effektanalysen blev baseret på alle randomiserede patienter (N=954) (ITT-populationen), mens sikkerhedsanalysen kun inkluderede patienter, som modtog mindst én dosis af interventions- eller komparatorbehandlingen (N=951).

Det primære effektmål i studiet var OS, og sekundære effektmål inkluderer PFS, objektivt respons og livskvalitet.



Den mediane opfølgningstid var 27,7 måneder i lenvatinib-armen og 27,2 måneder i sorafenib-armen (data cutoff i november 2016). Den mediane behandlingstid var henholdsvis 5,7 måneder (lenvatinib) og 3,7 måneder (sorafenib).

Baselinekarakteristika for populationerne i IMbrave150- og REFLECT-studierne er præsenteret i tabel 2.

Tabel 2. Baselinekarakteristika i IMbrave150 og REFLECT

Studier	IMbrave150		REFLECT	
	Atezo+bev (n=336)	Sorafenib (n=165)	Lenvatinib (n=478)	Sorafenib (n=476)
Intervention				
Alder (median, interval)	64 (56-71)	66 (59-71)	63 (20-88)	62 (22-88)
Mænd – antal (%)	277 (82)	137 (86)	405 (85)	401 (84)
<i>Geografisk region</i>				
Asien*	133 (40)	68 (41)	321 (67)	319 (67)
Resten af verden**	203 (60)	97 (59)	157 (33)	157 (33)
<i>Performance status (ECOG PS) score – antal (%)</i>				
0	209 (62)	103 (62)	304 (64)	301 (63)
1	127 (38)	62 (38)	174 (36)	175 (37)
<i>Child-Pugh klasse – antal/totalt antal (%)</i>			A: 99 % B: 1 %	A: 99 % B: 1 %
A5	239/333 (72)	121/165 (73)		
A6	94/333 (28)	44/165 (27)	475 (99)	471 (99)
B	-	-	3 (1)	5 (1)
<i>Barcelona Clinic Liver Cancer stadie (BCLC-stadie) – antal (%)</i>				
A (tidlig stadie)	8 (2)	6 (4)	-	-
B (intermediær)	52 (15)	26 (16)	104 (22)	92 (19)
C (fremskreden)	276 (82)	133 (81)	375 (78)	384 (81)
<i>Alfa-feto protein</i>				
≥ 400 ng pr. milliliter	126 (38)	61 (37)	NR	NR
≥ 200 ng pr. milliliter	NR	NR	222 (46)	187 (39)
Makrovaskulær invasion	129 (38)	71 (43)	109 (23)	90 (19)
Ekstrahepatisk spredning	212 (63)	93 (56)	291 (61)	295 (62)
Varicer tilstede ved baseline – antal (%)	88 (26)	43 (26)	NR	NR
Underliggende cirrose	NR	NR	356 (74)	364 (76)
<i>Ætiologi - kronisk leversygdom</i>				
Hepatitis B	164 (49)	76 (46)	251 (53)	228 (48)
Hepatitis C	72 (21)	36 (22)	91 (19)	126 (26)
Ikke viral/andet***	100 (30)	53 (32)	136 (28)	122 (26)
Tidligere lokal behandling for HCC – antal (%)	161 (48)	85 (52)	327 (68)	344 (72)

*IMbrave150: Asien uden Japan. REFLECT: Asia-Pacific inkl. Kina, Hong Kong, Japan, Syd Korea, Malaysia, Filippinerne, Singapore, Taiwan og Thailand.

**IMbrave150: Resten af verden inkl. USA, Australien, New Zealand og Japan. REFLECT: Vestlige lande inkl. Belgien, UK, Spanien, Tyskland, Italien, Polen, Frankrig, USA, Canada, Israel og Rusland.

***Ikke-virale årsager inkluderer alkohol, andet og ukendte årsager.

****Lokal behandling inkluderer anticancer-procedurer.



Vurdering af sammenlignelighed af patientpopulationerne – Imbrave150 og REFLECT
Fagudvalget vurderer, at der ikke er nogen betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem atezolizumab/bevacizumab-armen og sorafenib-armen i IMbrave150-studiet, men bemærker dog, at andelen af patienter med makrovaskulær invasion og ekstrahepatisk spredning er ulige fordelt. Fagudvalget forventer ikke, at ubalancen mellem studiearmene vil have betydende indflydelse for effektestimaterne.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er nogen betydende forskelle i baselinekarakteristika mellem lenvatinib- og sorafenib-armen i REFLECT-studiet, men bemærker, at hepatitis C-ætiologi og alfa-fetoproteinkoncentrationer er ulige fordelt. Fagudvalget forventer ikke, at ubalancen mellem studiearmene vil have betydende indflydelse for effektestimaterne.

Fagudvalget fremhæver, at populationerne i begge studier afviger fra den danske population, idet HCC i Danmark i højere grad opstår hos patienter med alkoholrelateret cirrose, hvorimod HCC i studiepopulationerne overvejende er relateret til viral hepatitis. Denne forskel kan sandsynligvis tillægges andelen af patienter fra Asien i de to studier, for hvem ætiologien for HCC adskiller sig fra en vestlig patientpopulation (se afsnit 6 om andre overvejelser). Fagudvalget forventer ikke, at ubalancen mellem studiearmene vil have betydende indflydelse for effektestimaterne.

Derudover noterer fagudvalget, at begge studier næsten udelukkende inkluderer patienter med leverfunktion svarende til Child-Pugh klasse A, og at resultaterne dermed ikke nødvendigvis er overførbare til patienter med leverfunktion svarende til Child-Pugh B eller C.

5.1.2 Databehandling og analyse vedrørende data for klinisk spørgsmål 1

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål vedrørende klinisk spørgsmål 1 beskrevet.

Ansøger har indsendt data fra IMbrave150-studiet, som indeholder en direkte sammenligning mellem intervention og komparator for klinisk spørgsmål 1, hvilket er i overensstemmelse med protokollen.

I den endelige ansøgning præsenterer ansøger data fra to forskellige analysetidspunkter, hvoraf de nyeste resultater ikke er publiceret i en peer-reviewed artikel, men i et conferenceabstract. Da det for effektmålet overlevelse er væsentligt at få data med længst mulig opfølgningstid, har Medicinrådet her inddraget data, som kun er publiceret som et conferenceabstract.

Overlevelse

For effektmålet OS anvendes resultaterne fra IMbrave150-interimanalysen fra august 2020 [7]. Studiedesign m.m. er beskrevet i det primære studie af Finn et al. [6], og Medicinrådet vurderer, at data er beskrevet fyldestgørende og i overensstemmelse med [Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data i vurderinger af nye lægemidler og indikationsudvidelser](#).



Progressionsfri overlevelse

For PFS anvendes resultater fra den publicerede artikel fra det kliniske studie [6]. Hvis resultaterne fra interimanalysen fra august 2020 anvendes, vil det kun medføre marginale forskelle i den kvantitative vurdering, som ikke er klinisk relevante. Det skyldes, at opfølgningstiden i den publicerede fuldtekstartikel er lang nok til at vurdere PFS.

Bivirkninger

Behandlingstiden i de to behandlingsarme er forskellig (ca. tre gange længere for atezolizumab/bevacizumab end for sorafenib). Derfor har ansøger ikke indleveret kvantitative analyser. I stedet er resultaterne gennemgået kvalitativt. Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang.

Fagudvalgets vurdering af lægemidlers sikkerhedsprofiler er baseret på det kliniske studie og de respektive lægemidlers EPAR og produktresumeeer.

Livskvalitet

Data for livskvalitet er ikke opgjort ved opsummeringsscore som angivet i protokollen, men angivet for tre forskellige undergrupper af livskvalitet målt ved mediantid til forværring og HR. Derfor kan effektmålet ikke opgøres kvantitativt, men der indgår en kvalitativ vurdering af de tilgængelige data i fagudvalgets beskrivelse af effektmålet. Resultaterne er opgjort i artiklen om det kliniske studie.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for klinisk spørgsmål 1. Medicinrådet har vurderet studierne ved Cochrane risk of bias tool 2.0. Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

GRADE-profilen er baseret IMbrave150-studiet, som danner grundlag for kategoriseringen af værdien af atezolizumab i kombination med bevacizumab. Der er nedgraderet ét niveau på grund af risiko for bias for effektmålene bivirkninger og livskvalitet, da studiet ikke er blindet. Derudover er der nedgraderet ét niveau for inkonsistens for alle effektmål, da data til besvarelse af effektmålene kun er baseret på resultater fra ét studie.

Evidensens kvalitet er lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabel 3 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Table 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1: atezolizumab i kombination med bevacizumab sammenlignet med sorafenib, baseret på data fra IMbrave150

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Median overlevelse (3 mdr.)	Kritisk	5,8 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,66 (0,52-0,85)	Moderat merværdi	Moderat merværdi
	Overlevelseshastighed efter 6 måneders behandling (10 %-point)		12,6 %	Kan ikke kategoriseres			
Bivirkninger	Andel patienter, der ophører med behandlingen pga. bivirkninger (5 %)	Kritisk	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter, der oplever en eller flere bivirkninger af grad 3-5 (5 %)		Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	
	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil		Se side 18 for gennemgang af bivirkningsprofil				
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (3 mdr.)	Vigtig	2,5 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,59 (0,47-0,76)	Moderat merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
Livskvalitet	Opsummeringsscore for EORTC QLQ-C30 (0,5 SD)	Vigtig	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Moderat merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Lav					

CI = Konfidensinterval, HR = Hazard Ratio.

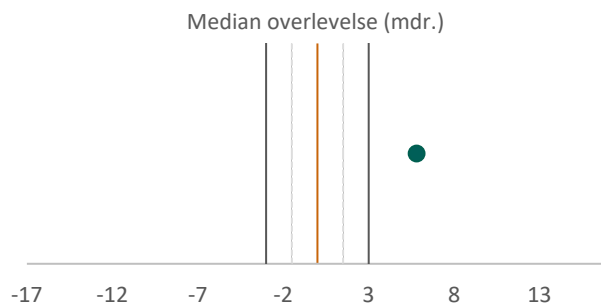


Samlet overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet samlet overlevelse kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi sygdommen er forbundet med høj dødelighed og kort forventet levetid for patienterne. Det er derfor afgørende, at behandlingen kan forlænge patienternes levetid. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som median OS, hvilket afspejler OS for den samlede patientpopulation, samt ved overlevelseshastighed efter 6 måneder, som viser, hvor stor en gruppe af patienterne der opnår en længerevarende effekt af behandlingen. Medicinrådet fastsatte i protokollen, at henholdsvis 3 måneder og 10 %-point var klinisk relevante forskelle for median OS og overlevelseshastighed.

Median OS

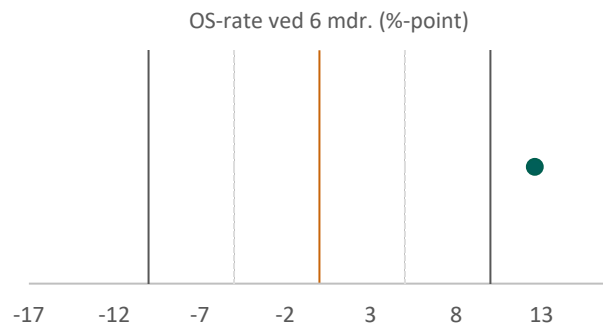
Median OS var 19,2 måneder (95 % CI, 17,0-23,7) med atezolizumab/bevacizumab og 13,4 måneder (95 % CI, 11,4-16,9) i komparatorarmen. Dette resulterer i en absolut effektforskel for median OS på 5,8 måneder (figur 1), hvilket afspejler en klinisk relevant effektforskel, da estimatet overstiger den mindste klinisk relevante forskel.



Figur 1. Punktestimatet for den absolutte forskel for median overlevelse. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel (MKRF).

Overlevelseshastighed ved 6 måneder

Efter 6 måneder var overlevelseshastigheden 84,8 % (95 % CI, 80,9-88,7) med atezolizumab/bevacizumab og 72,2 % (95 % CI, 65,1-79,4) i komparatorarmen. Dette resulterer i en absolut effektforskel på 12,8 %-point (figur 2), hvilket afspejler en klinisk relevant forskel. Ansøger har også rapporteret overlevelseshastighed opgjort ved 18 måneder, hvor raten var 52 % med atezolizumab/bevacizumab og 40 % i komparatorarmen. Fagudvalget vurderer, at denne supplerende information er relevant, da den afspejler, at flere patienter behandlet med atezolizumab/bevacizumab bliver langtidsoverlevende.



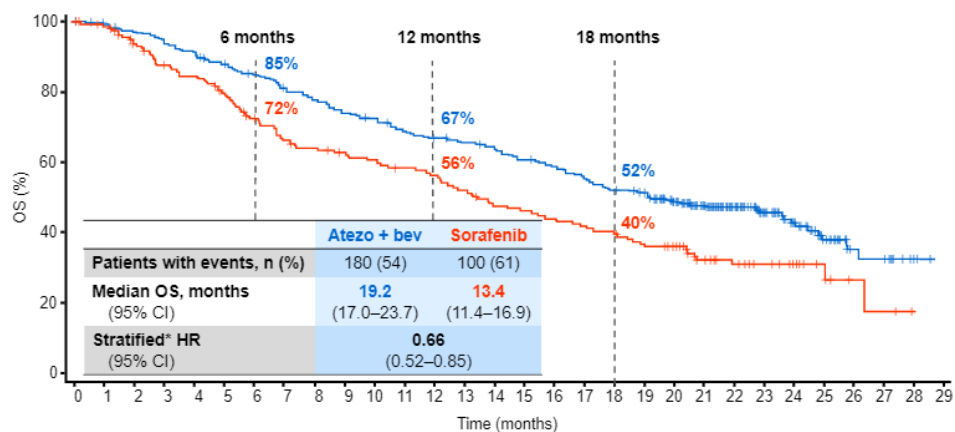
Figur 2. Punktestimatet for den absolutte forskel for overlevelsesrate ved 6 måneder. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel (MKRF).

De absolutte forskelle for de to opgørelser af OS er illustreret i figur 1 og 2. Der er ikke noget konfidensinterval på de absolutte effektforskelle, da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af et konfidensinterval baseret på Kaplan-Meier-kurver. Derfor har atezolizumab/bevacizumab en foreløbig værdi, som ikke kan kategoriseres for OS.

Den relative effektforskel er opgjort som en Hazard Ratio (HR) på: 0,66 (95 % CI 0,52-0,85). Baseret på den relative effektforskel har atezolizumab/bevacizumab en **moderat merværdi** for OS.

Overlevelseskurve

I ansøgningen indgår en overlevelseskurve med data opgjort i august 2020 med en median opfølgningstid på 15,6 måneder (figur 3). Frem til og med måned 18-19 synes censureringsraten at være forholdsvis lav for begge arme. Fagudvalget vurderer, at datagrundlaget for vurderingen af median OS og overlevelsesrate ved 18 måneder er tilstrækkeligt, men at der er en vis usikkerhed forbundet med HR.



Figur 3. Overlevelseskurve fra IMbrave-studiet ved analysetidspunkt, august 2020



Samlet OS

Der ses en moderat merværdi for den relative effektforskel og klinisk relevante absolutte effektforskelle for hhv. median overlevelse (5,8 måneder) og overlevelsesraten ved 6 måneder (12,8 %-point).

Samlet vurderer fagudvalget, at atezolizumab/bevacizumab har en **moderat merværdi** for effektmålet overlevelse sammenlignet med sorafenib.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi, idet bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance i behandlingsforløbet. I protokollen ønskede fagudvalget bivirkninger opgjort som andelen af patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger, andel patienter med grad 3-5-bivirkninger samt en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne.

Ansøger har angivet, at grundet forskellig behandlingstid i studiearmene er det ikke relevant med en kvantitativ opgørelse over grad 3-5-bivirkninger eller behandlingsophør grundet bivirkninger. I stedet gennemgås de to delmål kvalitativt. Værdien af atezolizumab/bevacizumab kan derfor ikke kategoriseres vedr. bivirkninger, jf. Medicinrådets metoder.

Behandlingsophør pga. bivirkninger

I den primære analyse ophørte 51 patienter (15,5 %) i atezolizumab/bevacizumab-armen med behandling pga. en uønsket hændelse, mens det var 16 patienter (10,3 %) i sorafenib-armen [6]. Ophør af behandling kunne enten være atezolizumab alene, bevacizumab alene eller begge (7 %), eller sorafenib. I studiet var det muligt for patienterne i kombinationsbehandlingen at forstærke med enten atezolizumab eller bevacizumab som monoterapi, hvis de oplevede en utilsigtet hændelse.

I sorafenib-armen skyldtes behandlingsstop bl.a. leverpåvirkning og hudreaktioner [6,8]. I atezolizumab/bevacizumab-armen skyldtes en tredjedel af alle behandlingsstop blødning. Herunder bl.a. blødende varicer i spiserøret (1,2 %), blødning i spiserøret (0,6 %) og gastrointestinal blødning (0,9 %) [6,8].

Fagudvalget bemærker, at blødning er en kendt, men alvorlig bivirkning ved både TKI-behandling og bevacizumab, og at ubehandlede varicer i f.eks. spiserør samt generel høj risiko for blødning er et eksklusionskriterie i det inkluderede studie. Vejledning om gastrokopi og seponering af behandlingerne hos patienter, der oplever blødning, er inkluderet i de respektive produktresuméer.

Bivirkninger grad 3-4

I den primære analyse oplevede 117 patienter (35,6 %) i behandling med atezolizumab/bevacizumab en bivirkning (behandlingsrelateret uønsket hændelse) af grad 3-4, mens det var 71 patienter (45,5 %) i sorafenib-armen [9]. Den mediane behandlingsvarighed var 7,4 måneder med atezolizumab, 6,9 måneder med bevacizumab og 2,8 måneder med sorafenib.



Forekomsten af grad 3-4-bivirkninger er tilsyneladende højere i sorafenib-armen, på trods af at behandlingsvarigheden er kortere end for atezolizumab/bevacizumab. Fagudvalget finder ikke forskellen mellem behandlingsarmene bekymrende og fremhæver, at forekomsten af bivirkninger i sorafenib-armen synes højere i studiet end det erfaringsmæssigt opleves i klinisk praksis.

Bivirkning af grad 5 (død)

I den primære analyse var der 6 dødsfald (1,8 %) i atezolizumab/bevacizumab-armen og 1 dødsfald (0,6 %) i sorafenib-armen, som blev vurderet at være relateret til behandlingen [8]. I atezolizumab/bevacizumab-armen er dødsårsagerne angivet som lungebetændelse, subarachnoidal blødning, leverskade, unormal leverfunktion, perforeret mavesår og gastrointestinal blødning. Det ene dødsfald i sorafenib-armen skyldtes levercirrose.

Fagudvalget vurderer, at årsagerne til bivirkning af grad 5 igen fremhæver risikoen for blødning ved behandling med atezolizumab/bevacizumab, men at risikoen for at dø af en bivirkning generelt er lav i begge behandlingsarme.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Medicinerådet ønsker at foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne for at vurdere, om der er forskel i bivirkningsprofilerne mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne. De hyppigst forekommende behandlingsrelaterede bivirkninger i IMbrave150-studiet fremgår af tabel 4.

Tabel 4. Oversigt og frekvens over de hyppigst forekommende bivirkninger (incidens \geq 10 % for alle grader eller grad 3-4 med incidens \geq 2 %)

Bivirkninger	Atezolizumab/bevacizumab (N= 329)		Sorafenib (N=156)	
	Alle grader N (%)	Grad 3-4 N (%)	Alle grader N (%)	Grad 3-4 N (%)
Hypertension	78 (23,7)	34 (10,3)	31 (19,9)	14 (9,0)
Protein i urinen	62 (18,8)	9 (2,7)	7 (4,5)	1 (0,6)
Træthed (fatigue)	50 (15,2)	5 (1,5)	24 (15,4)	5 (3,2)
Forhøjet aspartate aminotransferase (ASAT)	46 (14,0)	14 (4,3)	11 (7,1)	4 (2,6)
Kløe	43 (13,1)	0	13 (8,3)	0
Infusionsrelaterede reaktioner	36 (10,9)	7 (2,1)	0	0
Diarré	34 (10,3)	1 (0,3)	67 (42,9)	6 (3,8)
Forhøjet alanine aminotransferase (ALAT)	34 (10,3)	7 (2,1)	4 (2,6)	0
Nedsat appetit	33 (10,0)	2 (0,6)	31 (19,9)	6 (3,8)
Udslæt	29 (8,8)	0	26 (16,7)	4 (2,6)
Fald i blodplader	27 (8,2)	8 (2,4)	15 (9,6)	1 (0,6)
Forhøjet blod-bilirubin	27 (8,2)	2 (0,6)	9 (5,8)	4 (2,6)
Kvalme	21 (6,4)	0	20 (12,8)	0
Astenia (kraftsløshed)	11 (3,3)	0	16 (10,3)	0
Hårtab	3 (0,9)	0	21 (13,5)	0
Hånd-fod-hudreaktioner (Palmar/plantar erythrodysesthesia)	2 (0,6)	0	75 (48,1)	13 (8,3)
Forhøjet fosfat	3 (0,9)	1 (0,3)	7 (4,5)	5 (3,2)



Fagudvalget fremhæver, at en stor andel af patienterne, som blev behandlet med sorafenib, oplevede hånd-fod-hudreaktioner. Hånd-fod-hudreaktion kan ofte håndteres ved dosisjustering og forskellige former for symptomlindring såsom fedtcreme og trykafstning (skoindlæg). Diarré blev også observeret mere hyppigt ved behandling med sorafenib. Diarré kan ofte afhjælpes medicinsk eller ved dosisjustering. Generelt blev der observeret utilpashed i form af kvalme, astenia, nedsat appetit og hårtab oftere ved behandling med sorafenib end ved atezolizumab/bevacizumab.

For atezolizumab/bevacizumab fremhæver fagudvalget især infusionsrelaterede reaktioner, hypertension og blødning samt forhøjede leverenzymmer (ALAT og ASAT) og protein i urinen, som kan være tegn på henholdsvis lever- og nyrepåvirkning.

Fagudvalget finder, at de hyppigste bivirkninger er forventelige, men generelt kan bivirkningerne afhjælpes og er reversible. Fagudvalget forventer, at en del af de observerede bivirkninger i sorafenib-armen kan afhjælpes vha. medicinsk tillægsbehandling eller ved dosisjustering. Fagudvalget bemærker samtidig, at det ikke tilrådes at dosisjustere behandlingen med atezolizumab eller bevacizumab. I stedet er det muligt at seponere enten atezolizumab eller bevacizumab, permanent eller midlertidigt, og fortsætte i monoterapi.

I IMbrave150-studiet har investigator haft skærpet opmærksomhed på indberetning af specifikke utilsigtede hændelser forbundet med behandling med atezolizumab og bevacizumab. Disse fremgår af tabel 5.

Tabel 5. Oversigt og frekvens over utilsigtede hændelser med skærpet opmærksomhed i Imbrave150

	Atezolizumab/bevacizumab (N= 329)		Sorafenib (N=156)	
	Alle grader N (%)	Grad 3-4 N (%)	Alle grader N (%)	Grad 3-4 N (%)
Atezolizumab-relateret				
Antal med mindst én hændelse	226 (68,7)	85 (25,8)	128 (82,1)	47 (30,1)
Hepatitis (diagnose, laboratorie abnormaliteter)*	142 (43,2)	70 (21,3)	62 (39,7)	26 (16,7)
Hepatitis (laboratorie abnormaliteter)†	126 (38,3)	55 (16,7)	54 (34,6)	22 (14,1)
Hepatitis (diagnose)†	43 (13,1)	23 (7,0)	20 (12,8)	8 (5,1)
Udslæt	64 (19,5)	2 (0,6)	96 (61,5)	21 (13,5)
Hypothyroidisme	36 (10,9)	0	4 (2,6)	0
Infusionsrelaterede reaktioner	36 (10,9)	8 (2,4)	0	0
Hyperthyroidisme	15 (4,6)	1 (0,3)	0	0
Pancreatitis	9 (2,7)	3 (0,9)	6 (3,8)	5 (3,2)
Diabetes Mellitus	8 (2,4)	1 (0,3)	0	0
Colitis	6 (1,8)	2 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)
Pneumonitis	4 (1,2)	0	0	0
Nephritis	3 (0,9)	2 (0,6)	0	0
Systemisk immunaktivering	1 (0,3)	1(0,3)	0	0
Autoimmun hemolytisk anæmi	1 (0,3)	0	0	0



	Atezolizumab/bevacizumab (N= 329)		Sorafenib (N=156)	
	Alle grader N (%)	Grad 3-4 N (%)	Alle grader N (%)	Grad 3-4 N (%)
Binyrebark insufficiens	1 (0,3)	0	0	0
Ocular inflammatorisk toksicitet	1 (0,3)	0	0	0
Svære kutane reaktioner	0	0	1 (0,6)	1 (0,6)
Vasculitis	1 (0,3)	0	0	0
Bevacizumab-relateret				
Antal med mindst én hændelse	190 (57.8)	76 (23.1)	76 (48.7)	29 (18.6)
Hypertension	102 (31.0)	50 (15.2)	40 (25.6)	19 (12.2)
Blødning	83 (25.2)	21 (6.4)	27 (17.3)	9 (5.8)
Protein i urinen	70 (21.3)	10 (3.0)	13 (8.3)	1 (0.6)
Tromboemboliske hændelser (venøse)	10 (3.0)	5 (1.5)	5 (3.2)	2 (1.3)
Tromboemboliske hændelser (arterielle)	9 (2.7)	4 (1.2)	2 (1.3)	1 (0.6)
Hjertesvigt	1 (0.3)	0	2 (1,3)	0
Problemer med sårheling	2 (0,6)	1 (0,3)	0	0
Fistler/abscesser (ikke-gastronintestinale)	0	0	1 (0,6)	0
Gastrointestinal perforation	1 (0,3)	0	0	0

*Hepatitis (diagnose) (f.eks. leversvigt og leverskade) og hepatitis (laboratorie-abnormalitet) (f.eks., alanine aminotransferase-stigning og stigning i blod-bilirubin) blev grupperet pr. MedDRA-definitioner baseret på termen for de uønskede hændelser, som blev rapporteret i studiet.

Fagudvalget fremhæver de immunrelaterede bivirkninger som blandt andet colitis, hypo- og hyperthyroidisme, diabetes og infusionsrelaterede reaktioner, som især ses i atezolizumab/bevacizumab-armen. For patienten er immunrelaterede bivirkninger ofte håndterbare i klinikken, men bivirkningernes følgevirkninger og eventuelle bivirkninger på langt sigt – også efter behandlingsstop – er endnu ukendte.

Derudover ses der i begge behandlingsarme en høj andel af patienter med hypertension, blødninger, leverpåvirkninger og udslæt. Fagudvalget vurderer, at det er vigtigt at have skærpet opmærksomhed omkring disse bivirkninger, da behandlingen af dem skal iværksættes tidligt.

Samlet vurdering af bivirkninger

Effekt målet er opgjort ved en kvalitativ sammenligning, idet det ikke er muligt at foretage kvantitative analyser, hvorfor vurderingen af atezolizumab/bevacizumab sammenlignet med sorafenib på effekt målet bivirkninger **ikke kan kategoriseres**, jf. Medicinrådets metoder.

Gennemgangen af bivirkningsprofilerne viser, at begge behandlinger kan medføre en række generende og alvorlige bivirkninger hos patienterne, som det er vigtigt både for patient og sundhedspersonale at være opmærksomme på under behandlingen, fx blødning relateret til behandling med bevacizumab. En stor del af bivirkningerne



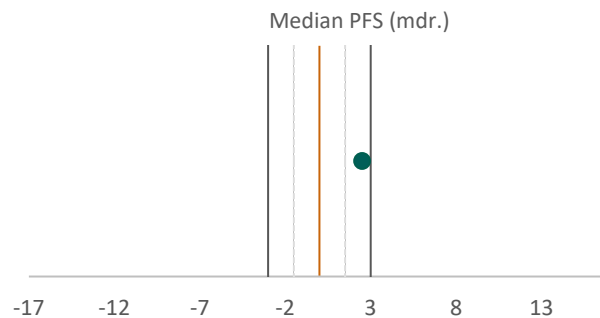
vurderes dog at kunne afhjælpes, og fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen for atezolizumab/bevacizumab er tolerabel sammenlignet med sorafenib.

Progressionsfri overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet PFS vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi. PFS er et supplement til overlevelsesdata og er relevant, da det måler effekten af 1. linjebehandling, uanset hvilke efterfølgende behandlinger patienten modtager, hvorimod OS afspejler effekten af både første behandling og eventuelle efterfølgende behandlinger. Medicinrådet ønskede effektmålet opgjort som median PFS og fastsatte i protokollen, at 3 måneder var en klinisk relevant forskel.

Median progressionsfri overlevelse

Median PFS var 6,8 måneder (CI 95 %, 5,7-8,3) for atezolizumab/bevacizumab og 4,3 måneder (CI 95 %, 4,0-5,6) for sorafenib. Dette resulterer i en absolut effektforskel for median PFS på 2,5 måneder, hvilket ikke afspejler en klinisk relevant forskel.



Figur 4. Punktestimatet for den absolutte forskel for median PFS. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel (MKRF).

Den absolutte forskel for PFS er illustreret i figur 4. Der er ikke noget konfidensinterval, da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af et konfidensinterval baseret på Kaplan-Meier-kurver. Derfor kan værdien af atezolizumab/bevacizumab foreløbigt ikke kategoriseres ud fra de absolutte forskelle i PFS.

Den relative effektforskel er opgjort som en Hazard Ratio (HR) på 0,59 (95 % CI, 0,47-0,76). Baseret på den relative effektforskel har atezolizumab/bevacizumab en **moderat merværdi** for PFS.

Fagudvalget lægger vægt på, at punktestimatet for den absolutte forskel er mindre end MKRF. Derfor vurderer fagudvalget, at atezolizumab i kombination med bevacizumab samlet set **ingen dokumenteret merværdi har** for effektmålet PFS sammenlignet med komparatoren sorafenib.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi, da livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient – især idet behandlingen er livsforlængende og ikke kurativ. Derudover forventes dette effektmål at



kunne give en indikation af, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patientens livskvalitet.

Livskvalitet blev i protokollen ønsket opgjort ved data for opsummeringsscoren i spørgeskemaet EORTC QLQ-C30. Ansøger har ikke indleveret data opgjort ved opsummeringsscoren, men har i stedet rapporteret data opgjort som "tid til 10 points forringelse" for tre underkategorier af livskvalitet i EORTC QLQ-C30: "Global sundhedstilstand" (global health status), "fysisk funktion" (physical functioning) og "rollefunktion" (role functioning). Data er opgjort i august 2019 og publiceret i fuldtekstartiklen om det kliniske studie [6].

Fagudvalget vurderer, at data kan benyttes til en kvalitativ vurdering af livskvalitet og dermed belyse effektmålet.

- Global sundhedstilstand, median tid til forringelse: 11,2 måneder med atezolizumab/bevacizumab og 3,6 måneder med sorafenib (HR 0,63; 95 % CI, 0,46-0,85). Absolut forskel: 7,6 måneder.
- Fysisk funktion, median tid til forringelse: 13,2 måneder med atezolizumab/bevacizumab og 4,9 måneder med sorafenib (HR 0,53; 95 % CI, 0,39-0,73). Absolut forskel: 8,3 måneder.
- Rollefunktion, median tid til forringelse: 9,1 måneder med atezolizumab/bevacizumab og 3,6 måneder med sorafenib (HR 0,62; 95 % CI, 0,46-0,84). Absolut forskel: 5,5 måneder.

Fagudvalget mener, at den kvalitative gennemgang kan tyde på, at atezolizumab/bevacizumab har en bedre effekt ift. effektmålet livskvalitet end komparator. Fagudvalget kan dog ikke udelukke, at et ublindt design af studiet kan føre til en bedre oplevelse af livskvalitet, og data skal derfor tolkes med forbehold. Derudover er der usikkerhed på de beregnede medianer for tid til forværring, idet der er mange censureringer, især efter 6 måneder i atezolizumab/bevacizumab-armen, hvilket også betyder, at resultaterne bør tolkes med forbehold. Fagudvalget finder det samlet set plausibelt, at der ved behandling med atezolizumab/bevacizumab går længere tid, inden patienternes livskvalitet forværres end i komparatorarmen, da patienterne oplever at være i en effektiv behandling og tåler behandlingen godt.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at atezolizumab i kombination med bevacizumab til patienter med hepatocellulært karcinom samlet set giver en **moderat merværdi** sammenlignet med sorafenib.

Vurderingen er baseret på en direkte sammenligning i et randomiseret klinisk studie. Opfølgningstiden i studiet var lang nok til, at forskellen i median overlevelse og overlevelseshastigheder op til 18 måneder kunne vurderes.

I den samlede vurdering af værdien af atezolizumab i kombination med bevacizumab vægter fagudvalget effekten på det kritiske effektmål overlevelse højt. Fagudvalget vægter den moderate merværdi for effektmålet højt, hvor både den mediane



overlevelse og overlevelseshraten oversteg de mindste klinisk relevante forskelle, og den relative forskel indikerede samtidig en moderat merværdi.

For det kritiske effektmål *bivirkninger* kunne værdien ikke kategoriseres. I stedet er data gennemgået kvalitativt, og der er fundet en række generende samt alvorlige bivirkninger forbundet med både atezolizumab/bevacizumab og sorafenib. Bivirkningsprofilerne er forskellige, men fagudvalget vurderer ikke, at bivirkningsprofilen for atezolizumab/bevacizumab er markant dårligere end for sorafenib set i lyset af den bedre samlede overlevelse ved behandling med atezolizumab/bevacizumab.

For det vigtige effektmål *PFS* havde atezolizumab i kombination med bevacizumab ingen dokumenteret merværdi, da median PFS ikke oversteg den fastsatte MKRF.

For det vigtige effektmål *livskvalitet* kunne værdien ikke kategoriseres, da data ikke var opgjort som ønsket i protokollen. Fagudvalget har dog foretaget en kvalitativ gennemgang af effektmålet som tid til 10 points forringelse af patienternes livskvalitet. Denne gennemgang antyder, at behandling med atezolizumab i kombination med bevacizumab medfører, at patienterne oplever en længere periode, inden deres livskvalitet forværres, sammenlignet med sorafenib.

Samlet set vurderer fagudvalget, at atezolizumab i kombination med bevacizumab har en moderat merværdi sammenlignet med sorafenib.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

5.2.1 Litteratur

Beskrivelsen af litteratur til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 indgår i den samlede beskrivelse under punkt 5.1.1. Her er også beskrevet overvejelser om opfølgningstid m.m. for IMbrave150-studiet.

5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Da der ikke foreligger et direkte sammenlignende studie af atezolizumab i kombination med bevacizumab versus lenvatinib har ansøger foretaget en indirekte sammenligning for at estimere de absolutte og relative effektforskelle på de to behandlingsregimer. Buchers metode er anvendt til den indirekte sammenligning af OS og PFS med brug af data fra IMbrave150- og REFLECT-studiet.

I vurderingen af effektmålet overlevelse tages der udgangspunkt i den seneste analyse af overlevelseshdata fra IMbrave150-studiet fra august 2020 med en median opfølgningstid på 15,6 måneder [7]. Median og rate for overlevelse i komparatorgruppen er baseret på data fra lenvatinibgruppen i REFLECT-studiet [1].



Data for bivirkninger og livskvalitet er præsenteret kvalitativt, idet disse effektmål ikke er opgjort på samme måde i de to studier og dermed ikke tillader en indirekte sammenlignende analyse.

Den indirekte sammenligning er udført i henhold til Medicinrådets metoder. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Medicinrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet for den indirekte sammenligning udledes af evidensens kvalitet på baggrund af det lavest vurderede evidensniveau fra vurderingerne af Imbrave150 (lav evidensniveau, se klinisk spørgsmål 1) og REFLECT (meget lav evidensniveau).

Medicinrådet har vurderet begge studier ved Cochrane risk of bias tool 2.0. Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1. De to fuldstændige GRADE-vurderinger og begrundelserne er samlet i to GRADE-profiler (bilag 2).

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabel 6 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2.



Tabel 6. Resultater for klinisk spørgsmål 2: atezolizumab i kombination med bevacizumab sammenlignet med lenvatinib, baseret på data fra IMbrave150 og REFLECT

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Median overlevelse i antal måneder (3 mdr.)	Kritisk	5,4 mdr. (0,64; 11,6)	Ingen dokumenteret merværdi	HR: 0,72 (0,54-0,96)	Lille merværdi	Lille merværdi
	Overlevelseshastighed efter 6 måneders behandling (10 %-point)		5,0 %-point (0,8-8,3)	Ingen dokumenteret merværdi			
Bivirkninger	Andel patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger (5 %)	Kritisk	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel patienter, der oplever en eller flere bivirkninger af grad 3-4 (5 %)		Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil		Se side 28 for gennemgang af bivirkningsprofil				
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS i antal måneder (3 mdr.)	Vigtig	0,06 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR 0,98 (0,77-1,29)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Opsummeringsscore for EORTC QLQ-C30 (0,5 SD)	Vigtig	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Ikke opgjort	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Lille merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

CI = Konfidensinterval, HR = Hazard Ratio.

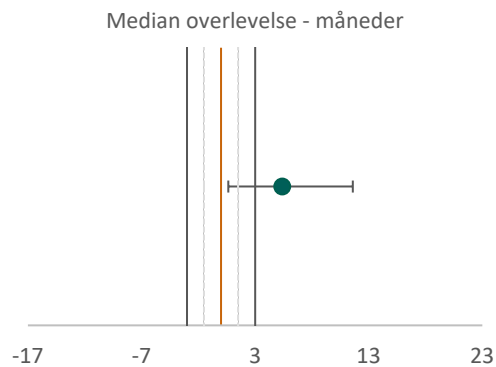


Samlet overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet samlet overlevelse kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi sygdommen er forbundet med høj dødelighed og kort forventet levetid for patienterne. Det er derfor afgørende, at behandlingen kan forlænge patienternes levetid. I protokollen blev effektmålet ønsket opgjort som median OS, hvilket afspejler OS for den samlede patientpopulation, samt ved overlevelsrate efter 6 måneder, som viser, hvor stor en gruppe af patienterne der opnår en længerevarende effekt af behandlingen. Medicinrådet fastsatte i protokollen, at henholdsvis 3 måneder og 10 %-point var klinisk relevante forskelle for median OS og overlevelsrate.

Median OS

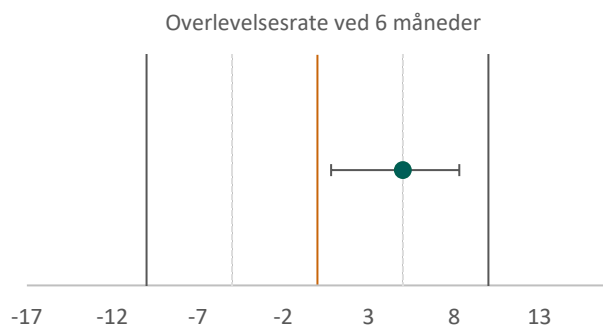
Den indirekte sammenligning giver en absolut effektforskel for median OS på 5,4 (95 % CI; 0,64; 11,6) måneder. Den absolutte forskel er illustreret i figur 5. Punktestimatet overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder, mens den nedre grænse af konfidensintervallet ikke gør. Derfor er der foreløbigt ingen dokumenteret merværdi baseret på den absolutte forskel i medianoverlevelse.



Figur 5. Punktestimatet for den absolutte forskel for median overlevelse. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel (MKRF).

Overlevelsrate ved 6 måneder

Den indirekte analyse resulterer i en absolut effektforskel for overlevelsrate på 5,0 %-point (95 % CI: 0,8; 8,3). Den absolutte forskel er illustreret i figur 6. Punktestimatet samt den øvre grænse for konfidensintervallet er mindre end den mindste klinisk relevante forskel. Derfor er der foreløbigt ingen dokumenteret merværdi baseret på den absolutte forskel i overlevelsrate.



Figur 6. Punktestimatet for den absolutte forskel i overlevelsesrate ved 6 måneder. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel (MKRF).

Den relative effektforskel er opgjort som en Hazard Ratio (HR) på: 0,72 (0,54; 0,96). Baseret på den relative effektforskel har atezolizumab/bevacizumab en **lille merværdi** for OS.

Samlet OS

Fagudvalget finder, at disse resultater samlet set viser, at atezolizumab/bevacizumab forlænger overlevelsen for patientgruppen. Samlet vurderer fagudvalget, at atezolizumab i kombination med bevacizumab har en **lille merværdi** for effektmålet overlevelse sammenlignet med komparatoren lenvatinib.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi, idet bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance i behandlingsforløbet. I protokollen ønskede fagudvalget bivirkninger opgjort som andelen af patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger, andel patienter med grad 3-5-bivirkninger og en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne.

Ansøger har ikke udført en kvantitativ opgørelse over andelen af patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger eller andel af patienter med grad 3-5-bivirkninger. Der er store forskelle mellem behandlingstiden i de to studiearme i hvert af de kliniske studier. Derfor er en kvantitativ analyse ikke meningsfyldt, og fagudvalgets vurdering beror i stedet på den kvalitative vurdering af bivirkningsprofiler.

Behandlingsophør pga. bivirkninger

I den primære analyse i Imbrave150-studiet [6] ophørte 15,5 % i atezolizumab/bavacizumab-armen med behandling pga. en uønsket hændelse. Ophør af behandling kunne enten være atezolizumab alene, bevacizumab alene eller begge (7 %). I REFLECT-studiet stoppede 19,7 % af patienterne behandling med lenvatinib pga. en behandlingskrævende uønsket hændelse [1].

12,8 % i atezolizumab/bavacizumab-armen i Imbrave150 og 8,8 % i lenvatinib-armen i REFLECT-studiet stoppede behandling på grund af en behandlingsrelateret uønsket hændelse [1].



Patienter i behandling med lenvatinib stoppede primært behandlingen pga. hjernepåvirkning som følge af påvirket leverfunktion (hepatisk encefalopati), stigning i blod-bilirubin, leversvigt, blødning i hjernen, kolestatisk gulsot og protein i urinen [10].

Fagudvalget bemærker, at blødning er en kendt, men alvorlig bivirkning ved både TKI-behandling og bevacizumab, og at ubehandlede varicer i f.eks. spiserør samt generel høj risiko for blødning er eksklusionskriterier i de inkluderede studier. Vejledning om gastroskopi og seponering af behandlingerne hos patienter, der oplever blødning, er inkluderet i de respektive produktresuméer.

Bivirkninger grad 3-4

I den primære analyse i IMbrave150 oplevede 35,6 % i behandling med atezolizumab/bevacizumab en bivirkning af grad 3-4. I REFLECT opgøres bivirkninger kun samlet som grad 3-5, og 45,5 % i lenvatinib-armen oplevede en sådan [10]. Den mediane behandlingsvarighed var 7,4 måneder med atezolizumab, 6,9 måneder med bevacizumab i IMbrave150 og 5,7 måneder med lenvatinib i REFLECT.

Forekomsten af grad 3-4-bivirkninger er tilsyneladende højere hos patienter i behandling med lenvatinib, på trods af at behandlingsvarigheden er kortere end for atezolizumab/bevacizumab. Fagudvalgets erfaring med lenvatinib er, at forekomsten af alvorlige bivirkninger er højere i studiet, end det opleves i klinisk praksis, og tillægger derfor ikke forskellen stor vægt. Fagudvalget fremhæver dog, at deres kliniske erfaring med lenvatinib til leverkræftpatienter kun er beskeden.

Bivirkning af grad 5 (død)

I den primære analyse var der 6 dødsfald (1,8 %) i atezolizumab/bevacizumab-armen i IMbrave150, som blev vurderet at være relateret til behandlingen. I REFLECT døde 11 patienter (2,3 %) i lenvatinib-armen pga. en bivirkning [10]. I atezolizumab/bevacizumab-armen er dødsårsagerne angivet som lungebetændelse, subarachnoidal blødning, leverskade, unormal leverfunktion, perforeret mavesår og gastrointestinal blødning. I lenvatinib-armen er dødsårsagerne opgivet som leversvigt, blødning i hjernen (cerebral hæmorrhage) og respirationssvigt.

Fagudvalget vurderer, at årsagerne igen fremhæver risikoen for blødning ved behandling med atezolizumab/bevacizumab, men at risikoen for at dø af en bivirkning generelt er lav for begge behandlinger.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Medicinerådet ønsker at foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne for at vurdere, om der er forskel i bivirkningsprofilerne mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne. Nedenfor beskrives bivirkningsprofilen for lenvatinib. For atezolizumab/bevacizumab henvises til klinisk spørgsmål 1.

De hyppigst rapporterede bivirkninger for lenvatinib i REFLECT-studiet var hypertension (44 %), diarré (38 %), nedsat appetit (35 %), træthed (31 %) og vægttab (30 %). De vigtigste alvorlige bivirkninger var leversvigt (3 %), hepatisk encefalopati (5 %), øsofageal åreknudeblødning (1 %), cerebral blødning (0,6 %), arteriel tromboembolisk hændelse



(2,0 %) inkl. myokardieinfarkt (0,8 %), cerebralt infarkt (0,4 %) og cerebrovaskulært anfald (0,4 %) og hændelser med nyresvigt/-forringelser (1,4 %) [11].

Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne er generende for patienten, men at flere af dem kan afhjælpes fx ved hjælp af dosisjustering eller tillægsbehandling. Dog kan der også være behov for seponering. Der er derfor vigtigt at have skærpet opmærksomhed omkring bivirkningerne, da behandlingen heraf skal iværksættes tidligt for at nedsætte generne og undgå følger af alvorlige bivirkninger.

Fagudvalget bemærker, at EMA i sin gennemgang af lenvatinib fremhæver levertoksicitet, da der sås flere alvorlige og dødelige leverrelaterede bivirkninger, og at firmaet er blevet pålagt at udføre et fase 4-forsøg for at karakterisere levertoksiciteten bedre. Fagudvalget har ikke i klinisk praksis observeret levertoksicitet ved behandling med lenvatinib. Det skal dog bemærkes, at fagudvalgets erfaring med lenvatinib er begrænset.

Samlet vurdering af bivirkninger

Effekt målet er opgjort ved en kvalitativ sammenligning, idet det ikke er muligt at foretage kvantitative analyser, hvorfor vurderingen af atezolizumab/bevacizumab sammenlignet med lenvatinib på effekt målet bivirkninger **ikke kan kategoriseres**, jf. Medicinrådets metoder.

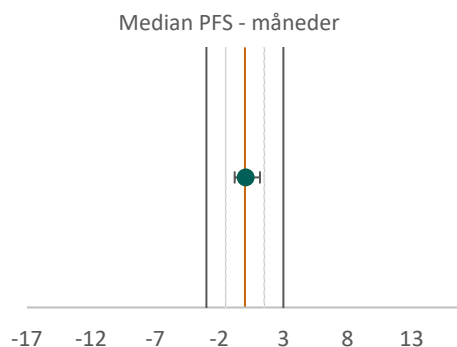
Gennemgangen af bivirkningsprofilerne viser, at begge behandlinger kan medføre en række generende og alvorlige bivirkninger hos patienterne, som det er vigtigt både for patient og sundhedspersonale at være opmærksomme på under behandlingen, fx blødning relateret til behandling med bevacizumab og leverpåvirkning relateret til lenvatinib. En stor del af bivirkningerne vurderes dog at kunne afhjælpes, og fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen for atezolizumab/bevacizumab er tolerabel sammenlignet med lenvatinib.

Progressionsfri overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effekt målet progressionsfri overlevelse (PFS) vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi. PFS er et supplement til overlevelsesdata og er relevant, da det måler effekten af 1. linjebehandling, uanset hvilke efterfølgende behandlinger patienten modtager, hvorimod OS afspejler effekten af både første behandling og eventuelle efterfølgende behandlinger. Medicinrådet ønskede effekt målet opgjort som median PFS og fastsatte i protokollen, at 3 måneder var en klinisk relevant forskel.

Median progressionsfri overlevelse

Den indirekte analyse giver en absolut effekt forskel for median PFS på 0,06 måneder (95 % CI -0,8; 1,17), hvilket ikke afspejler en klinisk relevant forskel, da punkt estimatet ikke overstiger den fastsatte MKRF på 3 måneder, og konfidensintervallet ikke rummer en klinisk relevant forskel. Derfor har atezolizumab/bevacizumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi for PFS, baseret på den absolutte effekt forskel. Den absolutte forskel for PFS er illustreret i figur 7.



Figur 7. Punktestimatet for den absolutte forskel for median PFS. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel (MKRF).

Den relative effektforskel er opgjort som en Hazard Ratio (HR) på 0,98 (95 % CI 0,77; 1,29). Baseret på den relative effektforskel og konfidensintervallet kan værdien af atezolizumab/bevacizumab ikke kategoriseres for PFS.

Samlet vurderer fagudvalget, at atezolizumab i kombination med bevacizumab har **ingen dokumenteret merværdi** for effektmålet PFS sammenlignet med komparatoren lenvatinib.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi, da livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient – især idet behandlingen er livsforlængende og ikke kurativ. Derudover forventes dette effektmål at kunne give en indikation af, om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patientens livskvalitet.

Livskvalitet blev i protokollen ønsket opgjort ved data for opsummeringsscoren i spørgeskemaet EORTC QLQ-C30. Ansøger har ikke indleveret kvantitative data opgjort på denne måde. I stedet er der indleveret en kvalitativ beskrivelse.

Som beskrevet under klinisk spørgsmål 1 kunne data tyde på, at atezolizumab/bevacizumab medfører længere tid inden sygdomsforværring end sorafenib på alle de tre inkluderede subskalaer. I den direkte sammenligning mellem lenvatinib og sorafenib er lenvatinib signifikant bedre end sorafenib på én af de tre subskalaer (rollefunktion).

Effekten af atezolizumab i kombination med bevacizumab sammenlignet med lenvatinib **kan ikke kategoriseres** på effektmålet livskvalitet.

5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at atezolizumab i kombination med bevacizumab til patienter med hepatocellulært karcinom giver en **lille merværdi** sammenlignet med lenvatinib.



Vurderingen er baseret på en indirekte sammenligning mellem to randomiserede kliniske studier. Der er kvantitative data for to effektmål (OS og PFS), mens øvrige effektmål er beskrevet kvalitativt.

Fagudvalget vægter det kritiske effektmål overlevelse højt, hvor der var en klinisk relevant forskel i median overlevelse. Dette var dog ikke tilfældet for overlevelseshastigheden. Derudover indikerede den relative forskel en lille merværdi.

For det kritiske effektmål *bivirkninger* kunne værdien ikke kategoriseres. I stedet er data gennemgået kvalitativt, og der er fundet en række generende samt alvorlige bivirkninger forbundet med både atezolizumab/bevacizumab og lenvatinib. Bivirkningsprofilerne er forskellige, men fagudvalget vurderer ikke, at bivirkningsprofilen for atezolizumab/bevacizumab er markant dårligere end for lenvatinib set i lyset af den bedre samlede overlevelse ved behandling med atezolizumab/bevacizumab.

For det vigtige effektmål *PFS* havde atezolizumab i kombination med bevacizumab ingen dokumenteret merværdi.

Det vigtige effektmål *livskvalitet* kunne ikke kategoriseres, da der ikke kunne udføres en kvantitativ sammenligning.

Samlet set vurderer fagudvalget, at atezolizumab i kombination med bevacizumab har en lille merværdi sammenlignet med lenvatinib.

5.2.6 Samlet konklusion for de to kliniske spørgsmål

Fagudvalget har tidligere vurderet, at lenvatinib kan betragtes som klinisk ligestillet med sorafenib. I denne vurderingsrapport har atezolizumab/bevacizumab ikke fået samme merværdi sammenlignet med henholdsvis sorafenib og lenvatinib. Det skyldes til dels, at datagrundlagene for de to vurderinger var forskellige (direkte vs. indirekte sammenligning). Fagudvalget bemærker, at den absolutte overlevelseshastighed for atezolizumab/bevacizumab sammenlignet med henholdsvis sorafenib og lenvatinib er af samme størrelsesorden. Bivirkningsprofilerne for sorafenib og lenvatinib har fagudvalget tidligere vurderet at være sammenlignelige, og der er kun marginal forskel på livskvalitet mellem de to lægemidler i REFLECT-studiet.

Samlet finder fagudvalget, at atezolizumab i kombination med bevacizumab medfører en gevinst i overlevelse uden at have en dårligere bivirkningsprofil og uden at medføre forringelse i livskvalitet sammenlignet med begge komparatorer. Derfor er atezolizumab i kombination bevacizumab i fagudvalgets perspektiv et bedre behandlingsalternativ end nuværende dansk standardbehandling.



6. Andre overvejelser

Fagudvalget havde en række andre overvejelser, som ansøger har besvaret i den endelige ansøgning:

Spørgsmål 1: Hvorfor har man geografisk inddelt patienter i Asien uden Japan og flyttet Japan til resten af verden? Medicinrådet ønsker en argumentation for valget og en beskrivelse af eventuelle konsekvenser for studiets resultater.

Svar: Ansøger angiver, at patienter med leverkræft i Vesten og Japan har en anden ætiologi end patienter i resten af Asien, hvilket er rationalet bag opdelingen. Eftersom baseline patientkarakteristika var afbalanceret mellem studiearmene i begge studier, vurderer ansøger ikke, at placeringen af Japan sammen med Vesten får konsekvenser for resultaterne af studierne.

Spørgsmål 2: Hvor mange japanere indgik i studiet?

Svar: Der indgik 61 japanske patienter.

Spørgsmål 3: Hvor mange af de patienter, der stopper kombinationsbehandlingen med atezolizumab/bevacizumab, fortsætter med monoterapi med henholdsvis atezolizumab og bevacizumab?

Svar: Ansøger angiver, at 35 patienter stoppede behandling med bevacizumab og 5 med atezolizumab (data on file), men at der ikke er data for, hvor længe patienterne fortsatte monoterapi.

Spørgsmål 4: Aktiv kronisk viral hepatitis B og C var eksklusionskriterier i studiet. Kan følgende antagelse (som ikke fremgår klart i publikationen) for studiepopulationen bekræftes?

- At alle med HCC sekundær til hepatitis C-infektion var behandlet og havde opnået helbredelse (målt som SVR12) før inklusion.

- At alle med HCC sekundær til kronisk hepatitis B-infektion var i antiviral behandling forud for og under behandling for at forebygge reaktivering af HBV-infektion og fulminant leversvigt sekundært til dette.

Svar: Ansøger angiver, at kun co-infektion med aktiv hepatitis B og C var et eksklusionskriterium. Patienter kunne have aktiv infektion med B eller C og stadig indgå i studiet.

Spørgsmål 5: Er viral hepatitis B-gruppen mindre leversyge (lavere CP-score eller andre leverfunktionsmål), yngre og/eller af anden etnicitet end viral hepatitis C- og non-viral-gruppen – og hvad er forskellen?

Svar: Ansøger har indleveret data on file for patientkarakteristika for patienter med hepatitis B, C og non-viral HCC fra IMbrave-studiet. Ligende data er ikke tilgængelige for



REFLECT. Ansøger vurderer, at patienter med hepatitis B samlet set er lidt mindre leversyge end de øvrige patienter.

Spørgsmål 6: Varighed (a) og type (b) af samtidig antiviral behandling for hepatitis B har betydning for sværhedsgrad af leversygdom og risiko for progression til HCC ved kronisk viral hepatitis B. Desuden ses den højeste forekomst af HCC hos patienter med ikke-cirrotisk lever (c) typisk hos hepatitis B-positive patienter.

Er der i studiet data for a, b og c i hepatitis B-populationen?

Svar: Ansøger angiver, at disse data ikke er tilgængelige.

Spørgsmål 7: Medicinrådet ønskede information om efterfølgende behandlingslinjer:

Svar: Ansøger har indleveret data for efterfølgende behandling i IMbrave-studiet. 18,5 % af patienterne behandlet med atezolizumab/bevacizumab fik efterfølgende behandling – de fleste med en TKI (sorafenib eller lenvatinib). I gruppen af patienter behandlet med sorafenib fik 41,2 % af patienterne efterfølgende behandling – de fleste med en TKI (lenvatinib eller regorafenib).

Konklusion på andre overvejelser

Fagudvalget har taget ansøgers svar til efterretning og har vurderet, at de angivne oplysninger ikke væsentligt ændrer kategoriseringen af de enkelte effektmål. Oplysningerne har dermed ikke indflydelse på den samlede kategorisering. Overvejelser om efterfølgende behandling er nævnt i relation til behandlingsvejledning.

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.

Fagudvalget finder spørgsmålet om efterfølgende behandling efter progression på atezolizumab i kombination med bevacizumab af stor betydning.

Fagudvalget har ikke kendskab til studier eller klinisk erfaring med efterfølgende behandling efter atezolizumab i kombination med bevacizumab. Fagudvalget forventer, at patienter, som er kandidater til andenlinjebehandling i dansk klinisk praksis, vil blive behandlet med en tyrosinkinasehæmmer (sorafenib, lenvatinib eller regorafenib). Fagudvalget vil foretrække sorafenib eller lenvatinib i anden linje.



8. Referencer

1. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* [internet]. 2018;391(10126):1163–73. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
2. NORDCAN. No Title [internet]. [citeret 9. november 2020]. Tilgængelig fra: <https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>
3. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301–14.
4. Dansk lever og Galdevejs Cancer Gruppe. Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af primær levercancer (HepatoCellulært Carcinom , HCC). 2010;1–52.
5. 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>
6. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894–905.
7. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2021;39(3_suppl):267–267.
8. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR, atezolizumab. 2014;44(December):1–66. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000690/WC500168976.pdf
9. Produktresumé, atezolizumab. SPC: Tecentriq, INN-atezolizumab (europa.eu) [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf
10. European Medicines Agency. EPAR, lenvatinib Assessment report Lenvima. EPAR. 2011;44(January):1–6.
11. Produktresumé, lenvatinib (Lenvima) [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_da.pdf



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft	
Formand	Indstillet af
Britta Weber <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
Gerda Elisabeth Villadsen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Midtjylland
Merete Krogh <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lone Galmstrup Madsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Kirsten Kjeldgaard Vistisen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Sidsel Marcussen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Amy Daugaard Asmussen <i>Udviklingsansvarlig sygeplejerske, MHH</i>	Inviteret af formanden
Niels Jessen <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Finn Ole Larsen <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Rozeta Abazi <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Tóra Haraldsen Dahl <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Marijanne Nord Madsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. maj 2021	Godkendt af Medicinrådet.



11. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 7. Vurdering af risiko for bias Finn et al., 2020, IMbrave150, NCT03434379

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Patienter blev randomiseret 2:1 vha. et interaktivt voice-web-responssystem.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet var ublindet, dvs. at patienter og investigator var klar over den tildelte intervention. Analyserne var baseret på <i>intention-to-treat</i> -princippet.
Manglende data for effektmål	Lav	Ansøger rapporterer på ITT-populationen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke at påvirke effektmålet overlevelse eller PFS. Dog kan det påvirke patientens og investigators opmærksomhed på, om der opstår bivirkninger. Derudover kommer data for livskvalitet fra spørgeskemaer, patienterne selv udfylder, hvilket kan påvirkes af, at patienten ved, hvad vedkommende behandles med.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Alle effektmål var præspecificeret i Medicinrådets protokol.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Den største bekymring var studiets ublindede design, der potentielt kan have influeret opgørelsen af bivirkninger og livskvalitet. Dog vurderes det ikke at have påvirket det kritiske effektmål overlevelse.



Tabel 8. Vurdering af risiko for bias Kudo et al., 2018, REFLECT, NCT01761266

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Patienter blev randomiseret 1:1 vha. et interaktivt voice-web-responssystem.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet var ublindet, dvs. at patienter og investigator var klar over den tildelte intervention. Analyserne var baseret på <i>intention-to-treat</i> -princippet.
Manglende data for effektmål	Lav	Ansøger rapporterer på ITT-populationen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke at påvirke effektmålet overlevelse eller PFS. Dog kan det påvirke patientens og investigators opmærksomhed på, om der opstår bivirkninger. Derudover kommer data for livskvalitet fra spørgeskemaer, patienterne selv udfylder, hvilket kan påvirkes af, at patienten ved, hvad vedkommende behandles med.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Forbehold	Alle effektmål var præspecificeret i Medicinrådets protokol. Dog rapporterer ansøger ikke på effektmålet EQ-5D i hverken publikationen eller den endelige ansøgning. Det fremgår af clinicaltrials.gov , at ansøger også vil benytte denne skala til at måle livskvalitet.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Den største bekymring var studiets ublindede design, der potentielt kan have influeret opgørelsen af bivirkninger og livskvalitet. Dog vurderes det ikke at have påvirket det kritiske effektmål overlevelse, og da virkningsmekanismen i de to lægemidler er ens, vurderes det at have minimal betydning.



Bilag 2: GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – Atezolizumab i kombination med bevacizumab sammenlignet med sorafenib til behandling af hepatocellulært karcinom

Tabel 9. GRADE evidensprofil for Imbrave150-studiet for sammenligningen i klinisk spørgsmål 1

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Atezolizumab/ bevacizumab	Sorafenib	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Samlet overlevelse (median OS og OS-rate ved 6 måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	-/336	-/165	HR: 0,66 (0,52- 0,85(Median OS: 5,8 mdr OS-Rate: 12,8 %	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Bivirkninger (behandlingsophør, bivirkninger grad 3-5, kvalitativ gennemgang)												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Atezolizumab/ bevacizumab	Sorafenib	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	<p>Behandlingsophør pga. bivirkninger: I den primære analyse ophørte 51 patienter (15,5 %) i atezolizumab/bavacizumab-armen med behandling med pga. en uønsket hændelse, mens det var 16 patienter (10,3 %) i sorafenib-armen</p> <p>Bivirkninger grad 3-4: I den primære analyse oplevede 117 patienter (35,6 %) i behandling med atezolizumab/bevacizumab en bivirkning (behandlingsrelateret uønsket hændelse) af grad 3-4, mens det var 71 patienter (45,5 %) i sorafenib-armen.</p> <p>Bivirkninger grad 5 (død): I den primære analyse var der 6 dødsfald (1,8 %) i atezolizumab/bevacizumab-armen, som blev vurderet at være relateret til behandlingen, mens der var 1 dødsfald (0,6 %) i sorafenib-armen</p>		⊕⊕○○ LAV		KRITISK	
Progressionsfri overlevelse												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	-/336	-/165	HR: 0,59 (0,47-0,76)	2,5 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Livskvalitet												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Atezolizumab/ bevacizumab	Sorafenib	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Der er ikke data opgjort ved opsummeringsscoren, men i stedet rapporteret data opgjort som "tid til 10 points forringelse" for tre underkategorier af livskvalitet i EORTC QLQ-C30: "Global sundhedstilstand" (global health status), "fysisk funktion" (physical functioning) og "rolle funktion" (role functioning) Den kvalitative gennemgang kan tyde på at atezolizumab/bevacizumab har en bedre effekt ift. effektmålet livskvalitet end komparator.		⊕⊕○○	LAV	VIGTIG	

Kvalitet af den samlede evidens LAV^c

^a Der er nedgraderet ét niveau for risiko for bias, da studiet ikke var blindet.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^c Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Table 10. GRADE evidensprofil for REFLECT-studiet

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Lenvatinib	Sorafenib	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Samlet overlevelse (Median OS og OS-rate ved 6 måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	-/478	-/476	HR 0,92 (0,79-1,06)	Median: 1,3 mdr.	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Bivirkninger (Behandlingsophør pga. bivirkninger)												
1	RCT	Alvorlig ^c	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	-/476	-/475	RR 1,23 (0,80-1,9)	2 flere per 100 (fra 1 færre til 6 flere)	⊕○○○ MEGET LAV	
Bivirkninger (Antal grad 3-5)												
1	RCT	Alvorlig ^c	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	-/476	-/475	RR 0,89 (0,78-1,01)	0,21 events/patient-år	⊕○○○ MEGET LAV	
Progresionsfri overlevelse												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	-/478	-/476	HR 0,66 (0,57-0,77)	Median 3,7 mdr.	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Lenvatinib	Sorafenib	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Livskvalitet												
1	RCT	Alvorlig ^c	Alvorlig ^a	Alvorlig ^d	Ikke alvorlig		Summaryscoren for livskvalitetsværktøjet EORTC QLQ-C30 er ikke signifikant forskellig mellem de to arme i REFLECT-studiet, HR, 0,87 [0,754; 1,013]				⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV^e

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

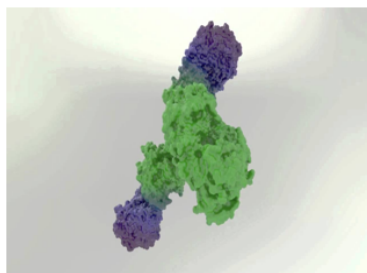
^b Der er nedgraderet et niveau, da konfidensintervallet overstiger 1

^c Der er nedgraderet et niveau, da studiet var ublindet.

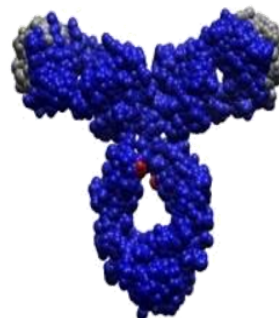
^d Livskvalitetsdata er ikke opgjort som specificeret i protokollen.

^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

Immune therapy for the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)



Molecyle (3D) Bevacizumab
(Avastin)



IgG1 designed (TECENTRIQ)

Application for the assessment of Tecentriq (atezolizumab) in combination with bevacizumab for hepatocellular carcinoma (HCC)

Contents

1.	Abbreviations	6
2.	Summary	7
3.	Introduction	8
3.1	Hepatocellular carcinoma	8
3.2	Treatment of advanced hepatocellular carcinoma in Denmark	9
3.3	Atezolizumab in combination with bevacizumab	10
4.	Literature search	11
4.1	Clinical question 1	11
4.2	Clinical question 2	11
4.2.1	Databases and search strategy	11
4.2.2	Relevant studies	13
4.3	Main characteristics of included studies	13
4.3.1	Study characteristics	13
4.3.2	Demographic and disease characteristics at baseline	14
5.	Clinical questions	17
5.1	Clinical question 1	17
5.1.1	Presentation of relevant studies	17
5.1.2	Results per study	17
5.1.3	Comparative analyses	21
5.2	Clinical question 2	21
5.2.1	Presentation of relevant studies	21
5.2.2	Results per study	22
5.2.3	Comparative analyses	23
6.	Other considerations	28
7.	References	36
8.	Appendices	38
8.1	Literature search	38
8.2	PRISMA flow diagram – PubMed	39
8.3	PRISMA flow diagram – CENTRAL via Cochrane Library	40

8.4	References excluded after full-text screening	41
8.5	Main characteristics of included studies	43
8.6	Results per study	55
8.7	Results per PICO - clinical question 1	55
8.8	Results per PICO - clinical question 2	55
8.9	SmPC, Tecentriq February 23, 2021	55
8.10	HCC 1L_Calculations_Bucher Method	55

Basic information

Kontaktoplysninger	
Navn	Marianne Wigant Andersen
Titel	Strategic Access Manager
Ansvarsområde	Market Access
Telefonnummer	+45 40905214
E-mail	marianne.wigant@roche.com
Navn	Mads Holmegaard Sørensen
Titel	Scientific Advisor
Ansvarsområde	Stakeholder Engagement
Telefonnummer	+45 42142997
E-mail	mads.sorensen@roche.com
Navn	Ditte Marie Clugston
Titel	Medical Writer
Ansvarsområde	Scientific medical writing
Telefonnummer	+45 42 14 29 44
E-mail	Ditte_marie.clugston@roche.com

Overview of the pharmaceutical	
Proprietary name	Tecentriq Avastin
Generic name	Atezolizumab

	Bevacizumab								
Marketing authorization holder in Denmark	Roche A/S								
ATC code	L01XC32 L01X C07								
Pharmacotherapeutic group	Recombinant monoclonal anti-neoplastic antibody VEGF inhibitor								
Active substance(s)	Atezolizumab Bevacizumab								
Pharmaceutical form(s)	Concentrate for infusion								
Mechanism of action	Atezolizumab: Inhibition of immune checkpoint programmed death ligand 1 (PD-L1) Bevacizumab: Binds to vascular endothelial growth factor (VEGF) Neutralising the biological activity of VEGF regresses the vascularisation of tumours, normalises remaining tumour vasculature, and inhibits the formation of new tumour vasculature, thereby inhibiting tumour growth.								
Dosage regimen	1200 mg Tecentriq <table border="0"> <tr> <td style="padding-right: 10px;">Atezo+Bev*</td> <td style="padding-right: 10px;">21 days</td> <td style="padding-right: 10px;">Atezolizumab 1200 mg IV on Day 1</td> <td>Over 60 (± 15) minutes (for the first infusion); 30 (± 10) minutes for subsequent infusions if tolerated</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="padding-right: 10px;">Bevacizumab 15 mg/kg IV on Day 1</td> <td>Over 90 (± 15) minutes (for the first infusion); shortening to 60 (± 10) then 30 (± 10) minutes for subsequent infusions if tolerated</td> </tr> </table> <hr/> <p>* For patients randomized to the Atezo+Bev arm, on Day 1 of each cycle, atezolizumab was administered first, followed by bevacizumab, with a minimum of 5 minutes between dosing. BID=twice per day.</p>	Atezo+Bev*	21 days	Atezolizumab 1200 mg IV on Day 1	Over 60 (± 15) minutes (for the first infusion); 30 (± 10) minutes for subsequent infusions if tolerated			Bevacizumab 15 mg/kg IV on Day 1	Over 90 (± 15) minutes (for the first infusion); shortening to 60 (± 10) then 30 (± 10) minutes for subsequent infusions if tolerated
Atezo+Bev*	21 days	Atezolizumab 1200 mg IV on Day 1	Over 60 (± 15) minutes (for the first infusion); 30 (± 10) minutes for subsequent infusions if tolerated						
		Bevacizumab 15 mg/kg IV on Day 1	Over 90 (± 15) minutes (for the first infusion); shortening to 60 (± 10) then 30 (± 10) minutes for subsequent infusions if tolerated						
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Tecentriq in combination with bevacizumab is indicated for the treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) who have not received prior systemic therapy								
Other approved therapeutic indications with Tecentriq (atezolizumab) [2]	<u>Urothelial carcinoma</u> Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) after prior platinum-containing chemotherapy, or who are								

	<p>considered cisplatin ineligible, and whose tumours have a PD-L1 expression $\geq 5\%$.</p> <p><u>Non-small cell lung cancer</u></p> <p>Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy. Patients with EGFR mutant or ALK-positive NSCLC should also have received targeted therapies before receiving Tecentriq.</p> <p>Tecentriq, in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-squamous NSCLC. In patients with EGFR mutant or ALK-positive NSCLC, Tecentriq, in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin, is indicated only after failure of appropriate targeted therapies.</p> <p>Tecentriq, in combination with nab-paclitaxel and carboplatin, is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-squamous NSCLC who do not have EGFR mutant or ALK-positive NSCLC.</p> <p><u>Small cell lung cancer</u></p> <p>Tecentriq, in combination with carboplatin and etoposide, is indicated for the first-line treatment of adult patients with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC).</p> <p><u>mTNBC</u></p> <p>Tecentriq in combination with nab-paclitaxel is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) whose tumours have PD-L1 expression $\geq 1\%$ and who have not received prior chemotherapy for metastatic disease.</p>
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	Bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	1200 mg 840 mg
Orphan drug designation	-

1. Abbreviations

AE	Adverse event
BICR	Blinded independent central review
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CI	Confidence interval
DMCG	Danske multidisciplinære cancer grupper
ECOG	Eastern cooperative oncology group
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPAR	European public assessment report
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health-related quality of life
HCC	Hepatocellular carcinoma
IA	Investigator assessed
IRR	Independent radiologic review
ITT	Intention-to-treat
NA	Not available
NE	Not estimated
NR	Not reached
OS	Overall survival
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progression-free survival
PS	Performance status
QoL	Quality of life
RR	Relative risk
TACE	Transcatheter arterial chemoembolization
TKI	Tyrosine kinase inhibitors
TRAE	Treatment related adverse event
TR-TEAE	Treatment related treatment-emergent adverse event
TEAE	Treatment-emergent adverse events
TTD	Time to deterioration
VEGF	Vascular endothelial growth factor

2. Summary

Tecentriq (atezolizumab), in combination with Avastin (bevacizumab), was approved by the European Commission on November 2, 2020 for the treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) who have not received prior systemic therapy [1,2]. The EMA approval is based on results from IMbrave150, a phase 3 trial that provides direct evidence for the clinical efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab in comparison with sorafenib (NCT03434379) [3].

This application, submitted to the Medicines Council on March 4, 2021, provides the basis for the assessment of the added clinical value of atezolizumab plus bevacizumab in comparison with either sorafenib or lenvatinib for first line treatment of patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma.

METHODS: In accordance with the protocol defined by Medicine Council [4], the outcome measures evaluated were median overall survival (OS), OS rate after 6 months of treatment, proportion of patients experiencing grade 3-5 side effects (hereafter referred to as treatment-related adverse events, TRAEs), proportion of patients discontinuing treatment due to AEs, a qualitative summary of the safety profiles, median progression free survival (PFS) and quality of life (QoL). As defined in the protocol provided by the Medicine Council, only one publication, Finn RS, et al. N Engl J Med. 2020 [3] was found to be relevant for clinical question 1. The results of the study IMbrave150 adequately answer the clinical question raised. As there is no direct evidence comparing atezolizumab plus bevacizumab with lenvatinib, a systematic literature search was required for clinical question 2. Based on the included studies, an indirect treatment comparison was conducted to estimate the relative and absolute treatment effects. The Bucher method was applied for indirect comparison analyses of OS and PFS using data from IMbrave150 [3] and REFLECT [6]. Additionally, the relevant EPARs for the intervention and comparators were included in the literature that forms the basis for this application.

Clinical question 1

RESULTS (critical outcomes): At a median of 8.6 month follow-up (clinical data cut-off August 29, 2019) co-primary endpoint were met, with statistically significant and clinically meaningful improvements observed with atezolizumab+bevacizumab vs. sorafenib for OS (HR 0.58 (95% CI 0.42-0.79); $P < 0.001$) and PFS (HR 0.59 (95% CI, 0.47 to 0.76); $P < 0.001$) [3]. At the clinical cut-off date of August 31, 2020, median follow-up was 15.6 month and 280 OS events were observed. The median OS was 19.2 months (95% CI, 17.0 to 23.7) with atezolizumab+bevacizumab and 13.4 months (95% CI, 11.4 to 16.9) with sorafenib with an absolute difference of 5.8 months in favor of the atezolizumab+bevacizumab. The HR for death with atezolizumab+bevacizumab as compared with sorafenib was 0.66 (95% CI, 0.52 to 0.85; $P < 0.001$) [5]. OS at 6 months was 72.2% (95% CI, 65.1 to 79.4) with atezolizumab+bevacizumab and 84.8% (95% CI, 80.9 to 88.7) with sorafenib, corresponding to an absolute reduction in the survival rate of 12.6% in favor of atezolizumab+bevacizumab [3].

The primary data analysis showed that adverse events (AEs) led to discontinuation of any study treatment in 51 patients (15.5%) in the atezolizumab+bevacizumab group and 16 patients (10.4%) in the sorafenib group [1,3]. Overall 15 patients (9.6%) in the sorafenib arm and 42 patients (12.8%) in the atezolizumab+bevacizumab arm discontinued any treatment component due to treatment-related AEs (data on file) [11]. At the second interim analysis, a total of 72 patients (21.9%) in the atezolizumab+bevacizumab group and 18 patients (11.5%) in the sorafenib group had discontinued treatment of any study treatment owing to AEs. Overall, a higher incidence of discontinuation due to AEs was observed in the atezolizumab+bevacizumab group than in the sorafenib group. The number of patients experiencing TRAEs grade 3-4 and TRAEs grade 5

in the atezolizumab+bevacizumab group were similar to the sorafenib group despite the difference in median duration of treatment. The incidence of safety events should however be evaluated in the context of differences in median treatment duration, being nearly three times longer in atezolizumab+bevacizumab group than in the sorafenib group.

CONCLUSION: In summary, the combination of atezolizumab and bevacizumab is associated with significantly longer OS and the safety of atezolizumab plus bevacizumab was consistent with the known safety profile of each agent; no new safety signals was identified. The combination of atezolizumab plus bevacizumab was generally well tolerated and toxicities were manageable.

Clinical question 2:

RESULTS (critical outcomes): The estimated HR for death with atezolizumab+bevacizumab as compared with lenvatinib was 0.72 (95% CI, 0.54 to 0.96). Assuming a 6 months survival rate of 80.8% in the comparator group, the estimated difference in OS-rate at 6 months was 5.0% (95% CI, 0.8 to 8.3) in favor of atezolizumab+bevacizumab. Assuming a median OS of 13.6 in the comparator group, the estimated difference in median OS was 5.4 months (95% CI, 0.64 to 11.6) in favor of atezolizumab+bevacizumab [3,6]. As safety outcomes are not reported in the same manner in IMbrave150 and REFLECT indirect comparison analyses could not be done and only a narrative description is made.

CONCLUSION: Based on the analysis, OS is significantly longer with atezolizumab+bevacizumab compared with lenvatinib. The difference in OS-rate at 6 months does not exceed the minimal clinically important difference of 10%, but the difference in median OS does exceed the minimal clinically important of 3 months. No major differences in safety profiles were observed although the differences in outcome reporting and treatment duration provides some uncertainties when evaluating this outcome. It should be noted that there are numerically fewer side effects on atezolizumab+bevacizumab despite longer treatment time.

3. Introduction

3.1 Hepatocellular carcinoma

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common form of primary liver cancer. In Denmark, around 430 new cases of HCC are diagnosed yearly. Treatment options are limited, resulting in HCC-patients having a 1-year survival rate around 40% and a 5-year survival rate around 10% [4]

HCC is more pronounced in men, and patients are often older (>60 year). Disease usually arises as a result of cirrhosis or hepatitis B or C. About 70-80% of Danish patients are diagnosed with cirrhosis of the liver [9], and the most common cause is excessive alcohol consumption (approx. 65%). In recent years, the underlying causes of liver cirrhosis are changing with fat-related cirrhosis increasing.

The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system is used to stage the disease and determine the choice of treatment. The system sorts patients into one of five categories according to tumor size, liver function, performance status and cancer-related symptoms. The categories used are 0, A, B, C or D with 0 being very early stage of disease and D being terminal stage of disease. Liver function is assessed using the Child-Pugh liver function scale, a three category scale (A, B or C), where grade A, with scores of 5 or 6, indicates good liver function, grade B, with scores of 7 to 9, indicates moderately impaired liver function and grade C, with scores of 10 to 15, indicates advanced liver dysfunction.

Early stage of disease (BCLC stage 0 and A) may be curable by resection, liver transplantation, or ablation, however most patients present with unresectable disease (BCLC stage B, C and D) and have a poor prognosis [9,4].

3.2 Treatment of advanced hepatocellular carcinoma in Denmark

HCC-patients in the advanced disease stage (BCLC stage C) present with symptomatic tumors and invasive or metastatic disease. Those with good liver function are offered systemic treatment with either sorafenib or lenvatinib, which are both multikinase inhibitors. Since the introduction of these treatment options there has been little progress in the disease area, and thus approved systemic treatment options are few. Patient prognosis remains poor with rapid progression and short overall survival [6]. Hence, there is a considerable unmet need for patients with advanced HCC.

In Denmark, advanced HCC-patients with Child-Pugh grade A are currently offered systemic treatment with either sorafenib or lenvatinib. On April 10 2019, the Danish Medicines Council recommended lenvatinib as a possible standard of care, and found it to be similar to sorafenib in terms of efficacy and safety [10]. The assessment was based on the results from the head to head study REFLECT [6].

According to the Danish guidelines under DMCG (*Danske multidisciplinære cancer gruppe*) sorafenib is the recommended first-line treatment for patients with Child-Pugh grade A and performance status (PS) 0-1, where resection, transplantation, ablation or TACE cannot be performed or is not expected to have effect. Lenvatinib can be used as an alternative treatment. In some cases sorafenib may also be used to treat patients with Child-Pugh grade B7 (the lowest grade B score) and PS 0. There is no evidence for the efficacy and safety of lenvatinib in this patient group, and therefore lenvatinib is not recommended as an alternative treatment. Patients with Child-Pugh grade A that have tolerated sorafenib and progressed following treatment, are offered second-line treatment with regorafenib [9].

It is estimated that 40 patients yearly are eligible for systemic first-line treatment with sorafenib [4]. Out of these, a smaller number are also eligible for treatment with lenvatinib. According to dialogues with physicians, about 95% of Danish patients are treated with sorafenib.

Patient Flow

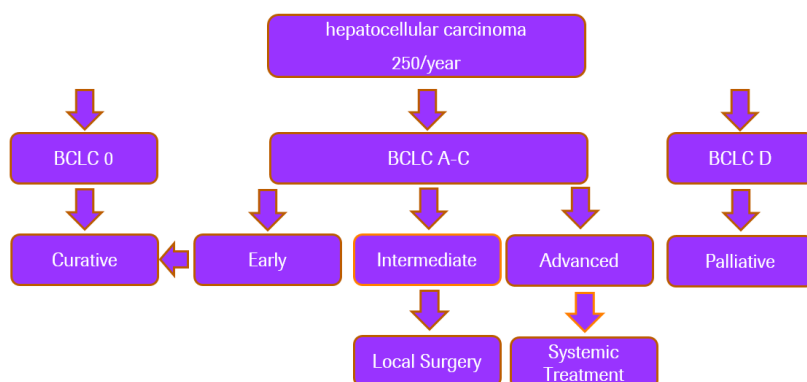


Figure 1. Patient flow diagram.

3.3 Atezolizumab in combination with bevacizumab

Atezolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody that targets the ligand programmed death-ligand 1 (PD-L1) expressed by tumor and immune cells, which prevents T-cell deactivation, thereby strengthening the immune response directed against the tumor. Bevacizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody that binds and inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF), thereby normalising tumor vasculature, which in turn increases T cell infiltration. In addition, bevacizumab decreases the activity of immunosuppressive cells and promotes dendritic cell maturation [2].

HCC are highly immunogenic and vascularized tumors. The rationale for combining atezolizumab with bevacizumab is their complementary effects as immuno-modulators and mutual reinforcements at different steps within the cancer immunity cycle, in addition to the anti-angiogenic effect of bevacizumab. The complementary signals are expected to induce a strong anti-tumor effect. Supporting this, the clinical trial GO30410 showed improved efficacy with atezolizumab+bevacizumab compared to atezolizumab monotherapy [8].

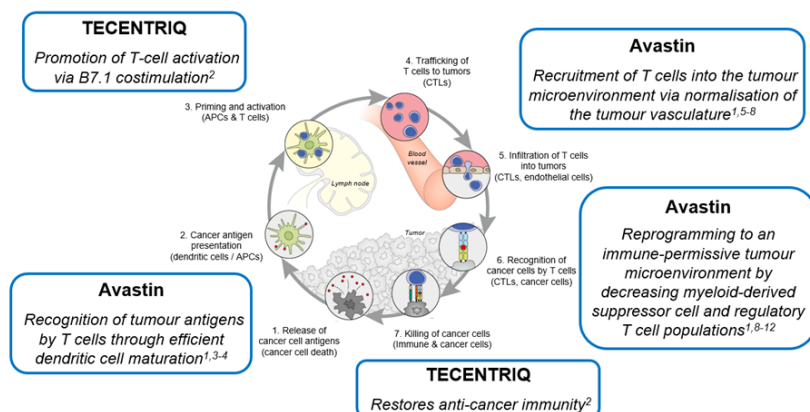


Figure 2. Rationale for atezolizumab in combination with bevacizumab. Figure from Chen et Mellman 2013 [15]. References: 1. Hegde PS, et al. *Semin Cancer Biol.* 2017. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.12.002. 2. Chen DS, Mellman I. *Immunity.* 2013. 3. Gabrilovich DI, et al. *Nat Med,* 1996. 4. Oyama T, et al. *J Immunol,* 1998. 5. Goel S, et al. *Physiol Rev,* 2011. 6. Motz GT, et al. *Nat Med,* 2014. 7. Hodi FS, et al. *Cancer Immunol Res,* 2014. 8. Wallin JJ, et al. *Nat Commun,* 2016. 9. Gabrilovich DI, Nagaraj S. *Nat Rev Immunol,* 2009. 10. Roland CL, et al. *PLoS One,* 2009. 11. Facciabene A, et al. *Nature,* 2011. 12. Voron T, et al. *J Exp Med,* 2015.

Atezolizumab in combination with bevacizumab is indicated for the treatment of adult patients with advanced or unresectable HCC who have not received prior systemic therapy. The EMA approval is based on results from IMbrave150, a phase 3 trial that included patients with locally advanced, metastatic or unresectable HCC. Patients in the trial had Child-Pugh grade A liver impairment and an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 [1,3]. According to dialogues with physicians, it is estimated that around 20-25 Danish patients a year have Child-Pugh grade A and ECOG PS 0-1 and therefore are eligible for systemic first-line treatment with atezolizumab-bevacizumab.

The recommended dose of atezolizumab is 1,200 mg administered by intravenous infusion, followed by bevacizumab at a dose of 15 mg per kilogram of body weight, every 3 weeks until occurrence of unacceptable toxic effects or loss of clinical benefit [2].

4. Literature search

The Medicines Council protocol version 1.0 published on December 11 2020 [4] defines the search strategy and has been used as guidance for the literature search. In addition, EMA's European public assessment reports (EPAR) have been consulted for all interventions.

4.1 Clinical question 1

Based on the preliminary application, the Medicines Council Secretariat has investigated whether any peer-reviewed published full-text articles exist, where atezolizumab in combination with bevacizumab is directly compared with sorafenib.

The Secretariat found the following publication, which was deemed relevant for the direct comparison of atezolizumab in combination with bevacizumab versus sorafenib OS, PFS, safety and QoL:

- Finn RS et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma, NEJM 2020 [3].

4.2 Clinical question 2

As for clinical question 1, the Secretariat has investigated whether any peer-reviewed published full-text articles exist, where atezolizumab in combination with bevacizumab is directly compared with lenvatinib – however, with no results.

Therefore, Roche performed a search for peer-reviewed published full-text articles using the search strings provided in the Medicines Council protocol, Appendix 1. Electronic searches were carried out in MEDLINE (via PubMed) and in CENTRAL (via Cochrane Library) on January 3 2021. The searches contain terms descriptive of the area as described in the search strings. The search in MEDLINE and CENTRAL resulted in 75 and 20 references, respectively. The Search Builder for both searches are seen below.

After removal of 13 duplicates two reviewers independent of each other screened the remaining 82 references by title and abstract according to the defined in- and exclusion criteria (Appendix 8.1) using a reference management tool. In total 72 references were excluded and 10 were deemed potentially relevant. The included articles then went through a full-text review and 2 articles were deemed relevant for the assessment. PRISMA flow charts and a list of excluded studies are available in Appendix 8.2, 8.3 and 8.4.

4.2.1 Databases and search strategy

Figure 3. Screenshot of the Search Builder in MEDLINE (via Pubmed).

History and Search Details						Download	Delete
Search	Actions	Details	Query	Results	Time		
#11	...	>	Search: #9 AND #10	75	10:53:33		
#10	...	>	Search: ("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[tj]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	1,278,538	10:53:16		
#9	...	>	Search: #4 AND (#7 OR #8)	397	10:52:50		
#8	...	>	Search: lenvatinib[nm] OR lenvatinib[tiab] OR Lenvima*[tiab]	849	10:52:14		
#7	...	>	Search: #5 AND #6	151	10:52:02		
#6	...	>	Search: bevacizumab[mh] OR bevacizumab[tiab] OR Avastin*[tiab] OR Mvasi*[tiab] OR Zirabev*[tiab]	18,949	10:51:40		
#5	...	>	Search: atezolizumab[nm] OR atezolizumab[tiab] OR Tecentriq*[tiab]	1,360	10:51:09		
#4	...	>	Search: #1 OR #2 OR #3	281,241	10:50:38		
#3	...	>	Search: hepatocarcinoma*[tiab] OR hepato-carcinoma*[tiab] OR hepatoma*[tiab]	33,013	10:50:22		
#2	...	>	Search: (hepatocellular[tiab] OR hepato-cellular[tiab] OR hepatic[tiab] OR liver[tiab]) AND (cancer[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR tumour*[tiab] OR tumor*[tiab])	246,981	10:50:05		
#1	...	>	Search: Carcinoma, Hepatocellular[mh]	86,588	10:49:17		

Figure 4. Screenshot of the Search Builder in CENTRAL (via Cochrane Library).

-	+	#1	[mh "Carcinoma, Hepatocellular"] or "liver cell carcinoma":kw	S	MeSH	Limits	3586
-	+	#2	((hepatocellular or hepato-cellular or hepatic or liver) near/3 (cancer or carcinoma* or neoplasm* or tumour* or tumor*))\$:ab,kw			Limits	8286
-	+	#3	(hepatocarcinoma* or hepato-carcinoma* or hepatoma*)\$:ab,kw			Limits	201
-	+	#4	#1 OR #2 OR #3			Limits	8380
-	+	#5	(atezolizumab or Tecentriq*)\$:ab,kw			Limits	797
-	+	#6	(bevacizumab or Avastin* or Mvasi* or Zirabev*)\$:ab,kw			Limits	6340
-	+	#7	#5 AND #6			Limits	188
-	+	#8	(lenvatinib or Lenvima*)\$:ab,kw			Limits	302
-	+	#9	#4 AND (#7 OR #8)			Limits	134
-	+	#10	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so			Limits	352822
-	+	#11	NCT*:au			Limits	201027
-	+	#12	("conference abstract" or review)\$:pt			Limits	187534
-	+	#13	#10 or #11 or #12			Limits	540412
-	+	#14	#9 not #13			Limits	20

4.2.2 Relevant studies

Table 1. Relevant studies included in the assessment.

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Finn et al. NEJM, 2020 [3]	IMbrave150	NCT03434379	March 2018 - June 2022	1 and 2
Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Kudo et al. Lancet, 2018 [6]	REFLECT	NCT01761266	March 1st 2013 - July 31st 2020	2

4.3 Main characteristics of included studies

For the assessment of clinical question 1, the randomized controlled trial IMbrave150 is included [3]. It provides direct evidence for the clinical efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab in comparison with sorafenib. For the assessment of clinical question 2, IMbrave150 and the randomized controlled trial REFLECT [6], which provides a head-to-head comparison between lenvatinib and sorafenib, are included. The main characteristics of the studies are presented in Appendix 8.5 Table A2a and Table A2b.

4.3.1 Study characteristics

IMbrave150 [3]

IMbrave150 is an open-label, multicentre, phase 3 trial, assessing the efficacy, safety and patient reported quality of life of atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with locally advanced or metastatic and/or unresectable HCC who had not previously received systemic treatment. Participants had Child-Pugh grade A liver impairment and an ECOG PS of 0-1. At the time of trial initiation, sorafenib was commonly used as the standard of care, and was therefore considered the appropriate comparator. An open-label study design was chosen given the unique toxicity profiles of the interventions that would have made it possible for both patients and physicians to identify treatment assignments.

The study included 501 patients that were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive either atezolizumab plus bevacizumab (N = 336) or sorafenib (N = 165). Randomization was performed through an interactive voice-response or web-response system in permuted blocks, stratified by geographic region (Asia excluding Japan or the rest of the world), macrovascular invasion or extrahepatic spread of disease (presence or absence), baseline alpha-fetoprotein level (<400 or ≥400 ng per milliliter), and ECOG PS (0 or 1).

Patients in the atezolizumab–bevacizumab group received 1200 mg of atezolizumab plus 15 mg per kilogram of body weight of bevacizumab intravenously every 3 weeks, and patients in the sorafenib group

received 400 mg of sorafenib orally twice daily. Treatment was administered until occurrence of unacceptable toxic effects or loss of clinical benefit.

The co-primary endpoints were overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in the intention-to-treat (ITT) population. The secondary endpoint relevant to Danish Medicines Council assessment was time to deterioration of quality of life assessed with the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30). Safety assessment was based on the safety analysis set including all patients who received at least one dose of trial treatment (N = 485).

One analysis of PFS, and two interim and a final analysis of OS were planned:

- The primary analysis for PFS and the first interim analysis for OS was conducted at a data cutoff of August 29, 2019. Median duration of follow-up was 8.6 months. At this time, a total of 306 PFS events and 161 deaths had occurred [3].
- The second interim analysis for OS was conducted at a data cutoff of August 31, 2020. Median duration of follow-up was 15.6 months. A total of 387 PFS events and 280 deaths had occurred [5].
- The final analysis for OS is not yet conducted.

REFLECT [6]

REFLECT is an open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial, assessing the efficacy, safety and patient reported quality of life of lenvatinib versus sorafenib in patients with unresectable HCC, who had not previously received treatment for advanced disease. Included patients had Child-Pugh grade A liver impairment and an ECOG PS of 0-1.

The study included 954 patients that were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either lenvatinib (N = 478) or sorafenib (N = 476). Randomization was performed through an interactive voice-web-response system using a block size of 2. Stratification factors were geographic region (Asia-Pacific or western), macroscopic portal vein invasion, extrahepatic spread, or both (yes or no), ECOG PS (0 or 1), and body weight (<60 kg or ≥60 kg).

Patients in the lenvatinib group received either 12 mg of lenvatinib (body weight ≥60 kg) or 8 mg of lenvatinib (body weight <60 kg) orally once daily, and patients in the sorafenib group received 400 mg of sorafenib orally twice daily in 28-day cycles.

The primary endpoint was OS in the ITT population. The secondary endpoints relevant to Danish Medicines Council assessment were PFS and quality of life assessed with EORTC QLQ-C30. Safety assessment was based on the safety analysis set including all patients who received at least one dose of trial treatment (N = 951).

The primary analysis for OS was conducted at a data cutoff of November 13, 2016. Median duration of follow-up was 27.7 months for the lenvatinib group and 27.2 months for the sorafenib group. At the time of data cutoff, a total of 701 deaths had occurred. After this an extension phase is followed [12].

4.3.2 Demographic and disease characteristics at baseline

Demographic and disease-specific baseline characteristics in IMbrave150 were generally well balanced between the treatment arms. Characteristics at baseline were also similar between treatment arms in REFLECT, except for baseline hepatitis C aetiology and alpha-fetoprotein concentrations (Table 2). This imbalance is however not expected to influence the effect estimates.

Both trials include patients with Child-Pugh grade A liver impairment and ECOG PS 0-1 and thus the results may not be generalisable to patients with Child-Pugh grade B or above and ECOG PS 2 or more. Overall the trial population in IMbrave150 is comparable with that in REFLECT and in line with the Danish guidelines and recommendations for sorafenib and lenvatinib [9,10].

It should be noted that both IMbrave150 and REFLECT have a higher proportion of patients from Asian regions, and more patients with viral aetiology compared with the Danish population that would be eligible for treatment with atezolizumab-bevacizumab. The cause of HCC in the Danish population is to a greater extent non-viral. However, based on dialogues with physicians, the trial populations are considered to be representative of a Danish unresectable HCC patient population.

Table 2. Demographic and disease characteristics at baseline				
Variable	IMbrave150 [3]		REFLECT [6]	
	Atezo + bev (N = 336)	Sorafenib (N = 165)	Lenvatinib (N = 478)	Sorafenib (N = 476)
Median age (IQR) — yr	64 (56-71)	66 (59-71)	63 (20-88)	62 (20-88)
Male sex — no. (%)	277 (82)	137 (83)	405 (85)	401 (84)
Geographic region — no. (%)				
Asia*	133 (40)	68 (41)	321 (67)	319 (67)
Rest of the world†	203 (60)	97 (59)	157 (33)	157 (33)
ECOG performance status score — no. (%)				
0	209 (62)	103 (62)	304 (64)	301 (63)
1	127 (38)	62 (38)	174 (36)	175 (37)
Child–Pugh classification — no./total no. (%)§				
A5	239/333 (72)	121/165 (73)	475 (99)	471 (99)

A6	94/333 (28)	44/165 (27)		
B	-	-	3 (1)	5 (1)
Barcelona Clinic liver cancer stage — no. (%)				
A	8 (2)	6 (4)	-	-
B	52 (15)	26 (16)	104 (22)	92 (19)
C	276 (82)	133 (81)	374 (78)	384 (81)
Alpha-fetoprotein — no. (%)				
≥400 ng per milliliter	126 (38)	61 (37)	NR	NR
≥200 ng per milliliter	NR	NR	222 (46)	187 (39)
Presence of macrovascular invasion, extrahepatic spread, or both — no. (%)	258 (77)	120 (73)	329 (69)	336 (71)
Macrovascular invasion	129 (38)	71 (43)	109 (23)	90 (19)
Extrahepatic spread	212 (63)	93 (56)	291 (61)	295 (62)
Varices — no. (%)				
Present at baseline	88 (26)	43 (26)	NR	NR
Treated at baseline	36 (11)	23 (14)	NR	NR
Underlying cirrhosis based on masked independent imaging review — no. (%)	NR	NR	356 (74)	364 (76)
Cause of hepatocellular carcinoma — no. (%)				
Hepatitis B	164 (49)	76 (46)	251 (53)	228 (48)
Hepatitis C	72 (21)	36 (22)	91 (19)	126 (26)
Nonviral	100 (30)	53 (32)	136 (28)	122 (26)

Prior local therapy for hepatocellular carcinoma — no. (%)¶	161 (48)	85 (52)	327 (68)	344 (72)
---	----------	---------	----------	----------

* IMbrave150: Asia excluding Japan. REFLECT: Asia-Pacific including China, Hong Kong, Japan, South Korea, Malaysia, Philippines, Singapore, Taiwan, and Thailand. † IMbrave150: Rest of the world including the United States, Australia, New Zealand, and Japan. REFLECT: Western including Belgium, UK, Spain, Germany, Italy, Poland, France, USA, Canada, Israel, and Russia. § Precise numeric scores for two patients in the atezolizumab–bevacizumab group who were in Class A on the Child–Pugh scale were not available. Data are not included for one patient in the atezolizumab–bevacizumab group whose classification was B7. ‡ Non-viral causes include alcohol, other, and unknown causes. ¶ Local therapy includes anticancer procedures.

5. Clinical questions

5.1 Clinical question 1

5.1.1 Presentation of relevant studies

The results presented in the following are derived from the study IMbrave150 that provides head-to-head comparison of atezolizumab in combination with bevacizumab and sorafenib.

For efficacy and safety outcomes, we present data from the second data cut (August 31, 2020). These data were first made public at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Gastrointestinal Cancers Symposium 2021 that took place in January this year [5, 11]. The presented data on health-related quality of life are derived from the first data cut (August 29, 2019), which is described in the peer-reviewed article Finn et al. 2020 [3]. The results as well as a description of the method used for estimation are presented in Appendix 8.6 table A3.

5.1.2 Results per study

Overall survival

OS is defined as a critical outcome measure in the Medicines Council protocol [4]. The scientific committee has requested data on median OS and OS-rate at 6 months and has prespecified minimal clinically relevant differences of 3 months and 10%, respectively.

OS is defined as the time from randomization to death from any cause. The median survival is based on the Kaplan–Meier estimator. Difference in OS was evaluated using a stratified log-rank test. The hazard ratio was estimated with a stratified Cox proportional-hazards model.

The primary analysis based on a median follow-up of 8.6 months showed a statistically significant improvement in OS in the atezolizumab+bevacizumab group (3). At the time of the second interim analysis at a median follow-up of 15.6 months, a total of 180 patients (54%) in the atezolizumab+bevacizumab group and 100 patients (61%) in the sorafenib group had died [5].

The survival curves separated early and remained separated throughout the course of the study (Figure 5). At 6 months OS was 84.8% (95% CI, 80.9 to 88.7) with atezolizumab+bevacizumab and 72.2% (95% CI, 65.1 to 79.4) with sorafenib [3], and at 18 months OS was 52% and 40% with atezolizumab+bevacizumab and

sorafenib, respectively. Median OS was 19.2 months (95% CI, 17.0 to 23.7) with atezolizumab+bevacizumab and 13.4 months (95% CI, 11.4 to 16.9) with sorafenib. HR for death with atezolizumab+bevacizumab as compared with sorafenib was 0.66 (95% CI, 0.52 to 0.85; P<0.001) [5].

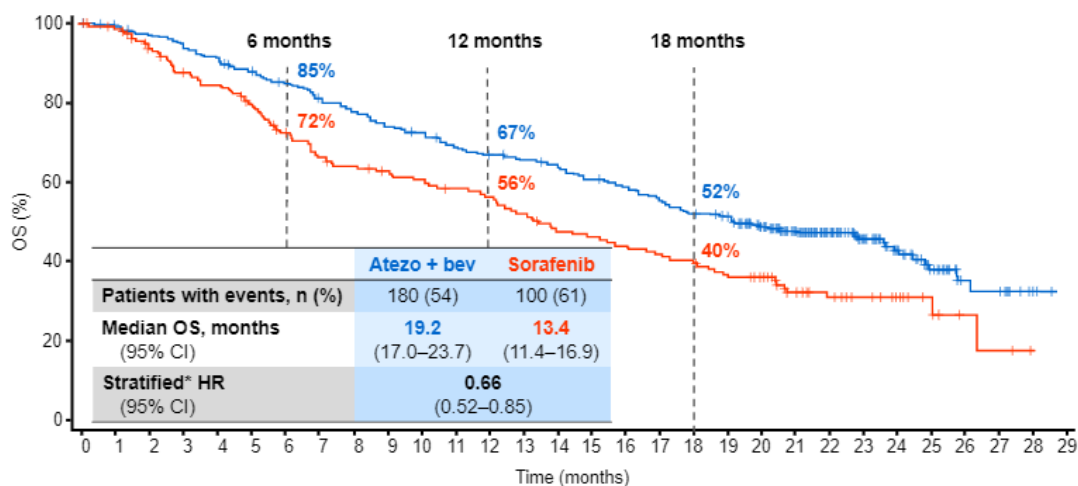


Figure 5. Kaplan–Meier analysis of overall survival.

In conclusion, OS was significantly longer with atezolizumab+bevacizumab than sorafenib. The difference in OS-rate at 6 months was 12.6% in favor of atezolizumab+bevacizumab, which exceeds the minimal clinically relevant difference of 10% prespecified by the expert committee. The difference in median OS was 5.8 months in favor of atezolizumab+bevacizumab and exceeds the minimal clinically relevant difference of 3 months prespecified by the expert committee. According to the methods used by the Danish Medicine Council the confidence interval for the difference in median and rate cannot be estimated.

Treatment-related adverse events

Side effects (hereafter referred to as treatment-related adverse events, TRAEs) is defined as a critical outcome measure in the Medicines Council protocol [4]. The expert committee has requested data on two quantitative measures, one being the proportion of patients that discontinue treatment due to TRAEs and the other being the proportion of patients that experience TRAEs grade 3-5. The minimal clinically relevant difference is prespecified as 5% for both outcome measures. Furthermore, the expert committee has requested to be provided with the Summary of Product Characteristics to use in a qualitative description of the safety profiles (see appendix 8.9 SmPC).

In the following we present the safety data available from both the primary and updated safety analysis. Data with the longest follow-up is presented in table A3a (appendix 8.6).

The incidence of safety events should be evaluated in the context of difference in treatment duration. The median duration of treatment was nearly three times longer in atezolizumab+bevacizumab group than in the sorafenib group. At the primary analysis, median duration of treatment was 7.4 months with atezolizumab, 6.9 months with bevacizumab, and 2.8 months with sorafenib, and at the updated analysis it was 8.4 months with atezolizumab, 7.0 months with bevacizumab, and 2.8 months with sorafenib. For this reason, RR and absolute differences have not been calculated. Instead, the data is presented qualitatively.

Discontinuation due to adverse events

At the primary data analysis 51 patients (15.5%) in the atezolizumab+bevacizumab group and 16 patients (10.3%) in the sorafenib group had AEs that led to discontinuation of any study treatment (atezolizumab only, bevacizumab only, or both (7%), and sorafenib) [3]. Overall, 15 patients (9.6%) in the sorafenib arm and 42 patients (12.8%) in the atezolizumab+bevacizumab arm discontinued any treatment component due to treatment-related AEs (data on file) [11].

Esophageal varices hemorrhage (1.2%) was the most common AE leading to discontinuation in the atezolizumab+bevacizumab group. All other AEs leading to discontinuation occurred in <1% of patients in any treatment group [3]. Overall, gastrointestinal disorders were the most common reason for discontinuation in the atezolizumab+bevacizumab group, while the reasons for discontinuation in the sorafenib group were spread over a range of system organ classes.

At the second interim analysis, a total of 72 patients (21.9%) in the atezolizumab+bevacizumab group and 18 patients (11.5%) in the sorafenib group had discontinued treatment of any study treatment owing to AEs. In the atezolizumab+bevacizumab group, 34 patients (10.4%) had TRAEs that led to the discontinuation of both treatments [11]. The reasons for discontinuation and data on the proportion of patients that discontinued treatment due to TRAEs are not available.

Overall, a higher incidence of discontinuation due to TRAEs was observed in the atezolizumab+bevacizumab group than in the sorafenib group. However, these results are not adjusted for the difference in median treatment duration, which should be taken into consideration when evaluating the data. Furthermore, it must be taken into account that the combination consists of two different drugs that can be discontinued individually.

Treatment-related adverse events grade 3-5

In IMbrave150 TRAEs are reported separately for grade 3-4 and grade 5. The results are presented accordingly below.

At the primary data analysis, 117 patients (35.6%) in the atezolizumab+bevacizumab group and 71 patients (45.5%) in the sorafenib group had experienced TRAEs of grade 3-4 (EPAR table 89) [1]. TRAEs of grade 5 occurred in 6 patients (1.8%) in the atezolizumab+bevacizumab group and in 1 patient (0.6%) in the sorafenib group (EPAR table 89) [1].

At the second interim analysis, a total of 143 patients (43.5%) in the atezolizumab+bevacizumab group and 72 patients (46.2%) in the sorafenib group had experienced TRAEs of grade 3-4 [11]. TRAEs grade 3-4 reported with higher incidences (>2% difference) in the atezolizumab+bevacizumab group were proteinuria, infusion-related reaction, alanine aminotransferase increased and platelet count decrease. TRAEs grade 3-4

reported with higher incidences (>2% difference) in the sorafenib group were diarrhea, decreased appetite, rash, blood bilirubin increase, plantar-palmar-erythrodysesthesia syndrome and hypophosphatemia [3].

At the second interim analysis, the proportion of TRAEs grade 5 was unchanged since the primary data analysis (1.8% vs. 0.6%) [11]. In the atezolizumab+bevacizumab group, the TRAEs grade 5, each occurring in 1 patient (0.3%), were pneumonia, subarachnoid hemorrhage, liver injury, hepatic function abnormal, gastric ulcer perforation, and gastrointestinal hemorrhage. In the sorafenib group, 1 patient died of hepatic cirrhosis [1].

In conclusion, the number of patients experiencing TRAEs grade 3-4 and TRAEs grade 5 in the atezolizumab+bevacizumab group were similar to the sorafenib group despite the difference in median duration of treatment.

Qualitative description of safety profile

The safety with atezolizumab, bevacizumab and sorafenib were consistent with the established safety profile for each agent and no new safety signals were identified. The combination of atezolizumab+bevacizumab was generally well tolerated and toxicities were manageable. More detailed information can be found in the SmPC (see appendix 8.9 table 2 page 14 Summary of adverse reactions and EPAR p. 78/126 Table Adverse drug reactions [1]) as requested in the protocol.

Progression-free survival

PFS is defined as an important outcome measure in the Medicines Council protocol [4]. The expert committee has requested data on median PFS and has defined a minimal clinically relevant difference of 3 months.

PFS is defined as the time from randomization to disease progression according to RECIST 1.1, as assessed at an independent review facility, or death from any cause, whichever occurred first. The median PFS is based on the Kaplan–Meier estimator. HR was estimated with a stratified Cox proportional-hazards model.

The primary analysis based on a median follow-up of 8.6 months showed a statistically significant improvement in PFS in the atezolizumab+bevacizumab group [3]. At the time of the second interim analysis, a total of 257 patients (76%) in the atezolizumab+bevacizumab group and 130 patients (79%) in the sorafenib group had disease progression or died. Median PFS was 6.9 months (95% CI, 5.7 to 8.6) with atezolizumab+bevacizumab and 4.3 months (95% CI, 4.0 to 5.6) with sorafenib. HR for progression or death was 0.65 (95% CI, 0.53 to 0.81; P = 0.0001) [5].

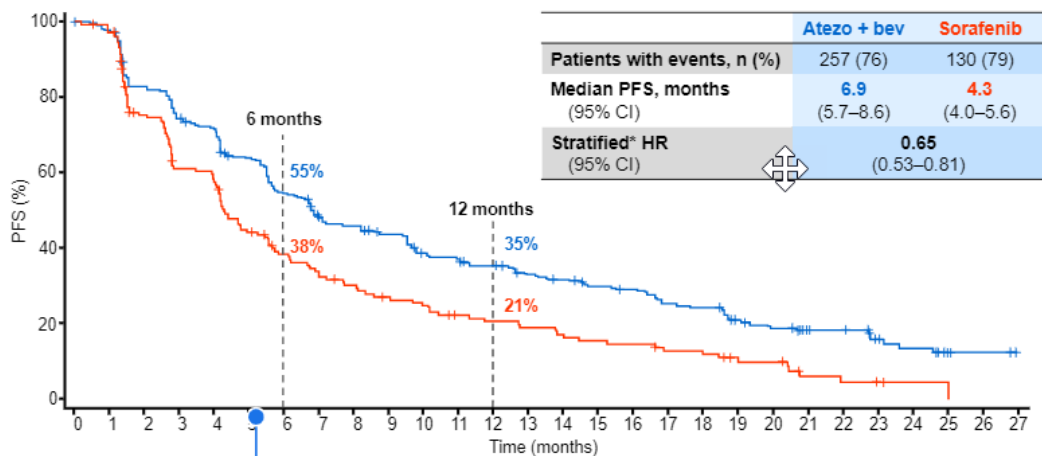


Figure 6. Kaplan–Meier analysis of progression-free survival.

In conclusion, PFS was significantly longer with atezolizumab+bevacizumab than sorafenib. The difference in median PFS was 2.5 months in favor of atezolizumab+bevacizumab. However, the absolute difference in effect does not exceed the minimal clinically relevant difference of 3 months defined by the expert committee. According to the methods used by the Danish Medicine Council, the confidence interval for the difference in median and rate cannot be estimated.

Quality of life

Health-related quality of life (HRQoL) is defined as an important outcome measure in the Medicines Council protocol [4]. The expert committee has requested data on the change in summary score on the generic cancer HRQoL instrument, EORTC QLQ-C30. The minimal clinically relevant difference is prespecified as 0.5 standard deviation from baseline (based on pooled study data).

In IMbrave150 HRQoL was assessed using EORTC QLQC30 and the HCC-specific module EORTC QLQ-HCC18. The change in summary score on EORTC QLQC30 requested by the expert committee has not been evaluated in IMbrave150. Instead quality of life is reported as time to deterioration in the three EORTC QLQ-C30 subscales Global Health Status/Quality of life (GHS/QoL), Physical functioning, and Role functioning, which will be presented below. Deterioration is defined as a decrease from baseline of 10 points or more maintained for two consecutive assessments or a decrease of 10 points or more in one assessment followed by death from any cause within 3 weeks.

Compliance with the EORTC QLQ-C30 questionnaire, which was defined as completion of at least one question, in the ITT population was at least 93% from baseline until treatment cycle 17, and was at least 80% thereafter until treatment was discontinued. It is important to note the considerable difference in treatment duration between the two treatment groups (7.4 months for atezolizumab, 6.9 months for bevacizumab and 2.8 months for sorafenib), which should be taken into consideration when evaluating the results.

Median time to deterioration of GHS/QoL was 11.2 months with atezolizumab+bevacizumab and 3.6 months with sorafenib (HR 0.63; 95% CI, 0.46 to 0.85). Median time to deterioration of physical functioning

was 13.1 months vs. 4.9 months (HR 0.53; 95% CI, 0.39 to 0.73), and median time to deterioration of role functioning was 9.1 months vs. 3.6 months (HR 0.62; 95% CI, 0.46 to 0.84) [3].

In conclusion, treatment with atezolizumab+bevacizumab significantly delayed deterioration of GHS/QoL, physical functioning and role functioning compared with sorafenib.

5.1.3 Comparative analyses

IMbrave150 provides a head-to-head comparison of atezolizumab+bevacizumab and sorafenib [3]. These results are presented in section 5.1.2 and table A3a and A4a (appendix 8.6).

5.2 Clinical question 2

What is the value of atezolizumab in combination with bevacizumab compared to lenvatinib for adult patients with advanced, unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma (HCC) who have not received prior systemic therapy, and who are candidates for first line systemic therapy?

5.2.1 Presentation of relevant studies

The results from IMbrave150 are presented in section 5.1.2 and table A3 and A4 (appendix 8.6). Results from REFLECT are presented in the section below and in section 5.2.2 and table A3b and A4 appendix 8.7)

5.2.2 Results per study

REFLECT provides head-to-head comparison of lenvatinib and sorafenib [6]. All results that are presented in the following are from the final analysis (data cutoff of November 13 2016). Median duration of follow-up was 27.7 months for the lenvatinib group and 27.2 months for the sorafenib group.

Overall survival

OS is defined as the time from randomization to death from any cause. Median survival is based on the Kaplan–Meier estimator. HR was estimated with a stratified Cox proportional-hazards model.

At the time of the final OS analysis [6, 12], 73.4% in the lenvatinib group and 73.5% in the sorafenib group had died (a total of 701 events) (EPAR table 40 p.67/151) [12]. At 6 months, OS was 80.8% (95% CI, 76.9 to 84.1) with lenvatinib and 75.2% (95% CI, 71.0 to 78.8) with sorafenib, and at 24 months, OS was 29.9% and 26.2% with lenvatinib and sorafenib, respectively [12]. Median OS was 13.6 months (95% CI, 12.1 to 14.9) with lenvatinib and 12.3 months (95% CI, 10.4 to 13.9) with sorafenib. HR for death with lenvatinib as compared with sorafenib was 0.92 (95% CI, 0.79 to 1.06).

Treatment-related adverse events

The median duration of study treatment for patients in the lenvatinib group was 5.7 months (IQR 2.9-11.1), compared with 3.7 months (IQR 1.8-7.4) in the sorafenib group. Hence, the median duration of lenvatinib treatment was 1.5 times longer than that of sorafenib treatment and should be taken into consideration when evaluating the incidence of safety events.

Discontinuation due to treatment-related adverse events

A total of 94 patients (19.7%) in the lenvatinib group and 69 patients (14.5%) in the sorafenib group had treatment-emergent adverse events (TEAEs) that led to discontinuation of treatment (EPAR table 62 p.98/151) [12]. Of these, 42 patients (8.8%) in the lenvatinib group and 34 patients (7.2%) in the sorafenib group had treatment-related treatment-emergent adverse events (TR-TEAEs) that led to discontinuation of treatment [6].

The most common causes of discontinuation were hepatic encephalopathy, blood bilirubin increase, hepatic failure cerebral haemorrhage, jaundice cholestatic, proteinuria (EPAR table 84 p 129/151) [12].

Treatment-related adverse events grade 3-5

A total of 270 patients (56.7%) in the lenvatinib group and 231 patients (48.6%) in the sorafenib group experienced TR-TEAEs of grade 3 or higher (EPAR table 62, p.98/151) [12, 6]. Adjusted by subject-years, the event rate was 1.59 episodes per subject-year in the lenvatinib group and 1.8 episodes per subject-year in the sorafenib group (EPAR table 63 98/151) [12].

The most common TEAEs in the lenvatinib group were hypertension, diarrhoea, decreased appetite, and decreased weight. In the sorafenib arm, the most common TEAEs were palmar-plantar erythrodysaesthesia, diarrhoea, hypertension, and decreased appetite (EPAR table 65 p.100/151) [6, 12]. In the lenvatinib group, TRAEs grade 5 occurred in 11 (2.3%) patients and included hepatic failure, cerebral haemorrhage, and respiratory failure. In the sorafenib group, TRAEs grade 5 occurred in 4 patients (0.8%) (EPAR table 62 p 98/151) and included tumour haemorrhage, ischaemic stroke, respiratory failure, and sudden death [12].

Qualitative description of safety profile

The safety and tolerability profiles of lenvatinib and sorafenib were consistent with those previously observed [12].

Progression free survival

PFS is defined as the time from randomization to disease progression according to RECIST 1.1, or death from any cause, whichever occurred first. Median progression free survival is based on the Kaplan–Meier estimator. HR was estimated with a stratified Cox proportional-hazards model.

At the time of the final analysis [12], a total of 349 patients (73.0%) in the lenvatinib group and 367 patients (77.1%) in the sorafenib group had disease progression or died. Median PFS was 7.4 months (95% CI, 6.9 to 8.8) with lenvatinib and 3.7 months (95% CI, 3.6 to 4.6) with sorafenib. HR for progression or death with lenvatinib as compared with sorafenib was 0.66 (95% CI, 0.57 to 0.77; $P < 0.0001$) (EPAR table 42 p.69/151) [6, 12].

Quality of life

In REFLECT HRQoL was assessed using EORTC QLQC30, EORTC QLQ-HCC18, and the generic HRQoL instrument, EQ-5D. Similar to IMbrave150, the change in summary score on EORTC QLQC30 requested by the expert committee has not been evaluated. Instead data was reported as time to clinically meaningful worsening on the individual instrument subscales. Below we present the results for the subscales similar to those reported for IMbrave150 (EORTC QLQC30, Physical functioning, Role functioning, GHS/QoL) as well as EORTC QLQC30 Summary score.

The questionnaires were administered at baseline, day 1 of each cycle after cycle 1. Compliance with the EORTC QLQ-C30 questionnaire was at least 90% for the measures at baseline and throughout randomization, but interpretation was limited in later cycles due to the decline in patient numbers. Under half of the total population was observed at cycle 6 and one quarter at cycle 12. Moreover, it is important to note the difference in treatment duration between the two treatment groups, which should be taken into consideration when evaluating the results.

Baseline scores were similar in the lenvatinib and sorafenib treatment groups across domains. Following treatment, scores declined in both groups. Analysis of time to clinically meaningful deterioration showed that deterioration of role functioning (HR 0.83, 95% CI 0.71 to 0.97, $p=0.019$) was observed earlier in patients treated with sorafenib than in those treated with lenvatinib. For between-group comparison, physical functioning (HR 0.91, 95% CI 0.77 to 1.07), GHS/QoL (HR 1.01, 95% CI 0.87 to 1.18) and summary score (HR 0.87, 95% CI 0.75 to 1.01) were not significantly different between the treatment arms [6, 12].

5.2.3 Comparative analyses

Because there is no direct evidence comparing atezolizumab plus bevacizumab with lenvatinib, we conducted an indirect treatment comparison to estimate the relative and absolute treatment effect. The Bucher method was applied for indirect comparison analyses of OS and PFS using data from IMbrave150 and REFLECT. Data on safety and quality of life are presented qualitatively as these outcome measures are not reported in the same manner in the included studies and therefore do not allow for indirect comparison.

The Bucher method is a fixed effects frequentist method that only allows comparison between two interventions that are not head-to-head comparisons. As it does not admit more interventions and it does not include between-trial heterogeneity, this method is relatively straightforward and simple. The absolute differences in effects are estimated by applying the resulting HR to an assumed effect in the comparator group. See appendix 8.7 for calculations.

Overall survival

The estimated HR for death with atezolizumab+bevacizumab as compared with lenvatinib was 0.72 (95% CI, 0.54 to 0.96). Assuming a 6 months survival rate of 80.8% in the comparator group, the estimated difference in OS-rate at 6 months was 5.0% (95% CI, 0.8 to 8.3) in favor of atezolizumab+bevacizumab. Assuming a median OS of 13.6 in the comparator group the estimated difference in median OS was 5.4 months (95% CI, 0.64 to 11.6) in favor of atezolizumab+bevacizumab. Rate and median of the comparator group was based on data in the lenvatinib group in REFLECT [6]

Based on the analysis, OS is significantly longer with atezolizumab+bevacizumab compared with lenvatinib. The difference in OS-rate at 6 months does not exceed the minimal clinically relevant difference of 10%, but the difference in median OS does exceed the minimal clinically relevant difference of 3 months.

Progression free survival

The estimated HR for progression or death with atezolizumab+bevacizumab as compared with lenvatinib was 0.98 (95% CI, 0.77 to 1.29; $P<0.0001$). Assuming a median PFS of 3.7 in the comparator group based on data from the lenvatinib group in REFLECT [6], the estimated difference in median PFS was 0.06 months (95% CI, -0.80 to 1.17).

Based on the analysis, there is no statistically significant difference between atezolizumab+bevacizumab and lenvatinib in terms of PFS.

Treatment-related adverse events

Safety outcomes are not reported in the same manner in IMbrave150 and REFLECT. Moreover, there is a considerable difference in treatment duration between groups within each study. In IMbrave150, median duration of treatment was nearly 3 times longer in atezolizumab+bevacizumab group than in the sorafenib group, and in REFLECT, medium duration of treatment was 1.5 times longer in the lenvatinib group than the sorafenib group.

Therefore, the available data does not allow for indirect comparison analyses. Instead, it will be presented qualitatively. The difference in median treatment duration should be taken into consideration when evaluating the incidence of safety events in each group.

Discontinuation due to treatment-related adverse events

Table 3. Discontinuation due to AEs / TR-TEAEs				
Variable	IMbrave150 [1, 3]		REFLECT [6,12]	
	Atezo + bev (N = 329)	Sorafenib (N = 156)	Lenvatinib (N = 476)	Sorafenib (N = 475)
AEs that led to discontinuation of any treatment	72 (21.9%)	18 (11.5%)	NA	NA
TEAEs that led to discontinuation of treatment	NA	NA	94 (19.7%)	69 (14.5%)
TR-TEAEs that led to discontinuation of treatment	NA	NA	42 (8.8%)	34 (7.2%)

Table 3. In IMbrave150, the median duration of treatment was 8.4 months with atezolizumab, 7.0 months with bevacizumab, and 2.8 months with sorafenib. In REFLECT, the median duration of study treatment for patients in the lenvatinib group was 5.7 months (IQR 2.9-11.1) compared with 3.7 months (IQR 1.8-7.4) in the sorafenib.

In IMbrave150, a higher incidence of discontinuation due to AEs was observed in the atezolizumab+bevacizumab group compared to the sorafenib group (21.9% vs. 11.5%) [3]. In REFLECT, a higher proportion of patients discontinued treatment due to TEAEs in the lenvatinib group compared to the

sorafenib group (19.7% vs. 14.5%) [12]. Lastly, a similar incidence of discontinuation owing to TR-TEAEs was observed in the treatment groups in REFLECT [6, 12].

In conclusion, a similar proportion of patients discontinued treatment due to AEs/TEAEs in the atezolizumab+bevacizumab group (21.7%) and the lenvatinib group (19.7%).

Treatment-related adverse events grade 3-5

Table 4. Treatment-related adverse events grade 3-5				
Variable	IMbrave150 [1, 3]		REFLECT [6, 12]	
	Atezo + bev (N = 329)	Sorafenib (N = 156)	Lenvatinib (N = 476)	Sorafenib (N = 475)
TR-TEAEs grade ≥3	NA	NA	270 (56.7%)	231 (48.6%)
TRAEs grade 3-4	143 (43.5%)	72 (46.2%)	NA	NA
TRAEs grade 5	6 (1.8%)	1 (0.6%)	11 (2.3%)	4 (0.8%)

Table 4. In IMbrave150, the median duration of treatment was 8.4 months with atezolizumab, 7.0 months with bevacizumab, and 2.8 months with sorafenib. In REFLECT, the median duration of study treatment for patients in the lenvatinib group was 5.7 months (IQR 2.9-11.1) compared with 3.7 months (IQR 1.8-7.4) in the sorafenib.

The proportion of patients experiencing TRAEs grade 3-4 in both treatment groups in IMbrave150 (43.5% and 46.2%) [1, 3] were similar to the proportion of patients experiencing TR-TEAEs grade 3 or higher in the sorafenib group in REFLECT (48.6%), while the proportion in the lenvatinib group was numerically higher (56.7%) [6, 12]. A similar incidence of TRAEs grade 5 occurred in the atezolizumab+bevacizumab group and the lenvatinib group [1, 3, 12].

In conclusion, the incidence of TR-TEAEs grade ≥3 is numerically higher in the lenvatinib group than the incidence of TRAEs grade 3-4 in the atezolizumab+bevacizumab. The proportion of patients with TRAEs grade 5 is similar in the two treatment groups [1, 3, 12].

Qualitative description of safety profile

The safety with atezolizumab, bevacizumab, lenvatinib and sorafenib were consistent with the established safety profile for each agent and no new safety signals were identified. The combination of atezolizumab plus bevacizumab, sorafenib and lenvatinib are generally well tolerated and toxicities are manageable [1, 12].

Quality of life

In IMbrave150 HRQoL was assessed using EORTC QLQC30 and EORTC QLQ-HCC18. Results on time to deterioration in EORTC QLQC30 subscales GHS/QoL, Physical functioning, and Role functioning are presented below. Deterioration is defined as a decrease from baseline of 10 points or more on the EORTC

QLQ-C30 maintained for two consecutive assessments or a decrease of 10 points or more in one assessment followed by death from any cause within 3 weeks.

In REFLECT, HRQoL was assessed using EORTC QLQC30, EORTC QLQ-HCC18, and EQ-5D. Only results on time to clinically meaningful worsening in EORTC QLQ-C30 GHS/QoL, Physical functioning, Role functioning and Summary Score are presented below.

Table 5. HRQoL assessed using EORTC QLQC30 subscales				
Variable	IMbrave150 [3]		REFLECT [6,12]	
	Atezo + bev (N = 329)	Sorafenib (N = 156)	Lenvatinib (N = 476)	Sorafenib (N = 475)
Physical functioning	13.1 vs. 4.9 months HR 0.53 (95% CI, 0.39-0.73)		HR 0.91 (95% CI, 0.77-1.07)	
Role functioning	9.1 vs. 3.6 months HR 0.62 (95% CI, 0.46-0.84)		HR 0.83 (95% CI, 0.71- 0.97)	
GHS/QoL	11.2 vs. 3.6 months HR 0.63 (95% CI, 0.46-0.85)		HR 1.01 (95% CI, 0.87- 1.18)	
Summary score	NA	NA	HR 0.87 (95% CI, 0.75-1.01)	

Table 5. In IMbrave150, the median duration of treatment was 8.4 months with atezolizumab, 7.0 months with bevacizumab, and 2.8 months with sorafenib. In REFLECT, the median duration of study treatment for patients in the lenvatinib group was 5.7 months (IQR 2.9-11.1) compared with 3.7 months (IQR 1.8-7.4) in the sorafenib.

Treatment with atezolizumab+bevacizumab significantly delayed deterioration of GHS/QoL, physical functioning and role functioning compared with sorafenib [3]. Treatment with lenvatinib significantly delayed time to clinically meaningful worsening of role functioning compared to sorafenib, but did not result in a significant difference between the two groups on the other three subscales [3,12].

In conclusion, treatment with atezolizumab+bevacizumab resulted in a significant delay in time to deterioration on all three subscales compared to sorafenib, while lenvatinib only resulted in a significant delay in time to worsening of role functioning compared to the common comparator, sorafenib.

6. Other considerations

In the Medicines Council Protocol [4] under the section 'Andre overvejelser', the expert committee asked Roche to answer a number of questions regarding IMbrave150. Questions (in Danish as written in the protocol) and answers are seen below.

Question 1: Hvorfor har man geografisk inddelt patienter i Asien uden Japan og flyttet Japan til resten af verden? Medicinrådet ønsker en argumentation for valget og en beskrivelse af eventuelle konsekvenser for studiets resultater.

Answer: *Although HCC is a global disease, there is significant geographic heterogeneity in terms of efficacy outcomes (Study protocol 3.3.7.1 [3]). These differences may be attributed to several potential causes that include regional differences in aetiology and clinical practice patterns. Hepatitis C infection, excessive alcohol intake along with other causes of cirrhosis are the main risk factors in Europe, North America and Japan, while hepatitis B infection is the main risk factor in Asia (excluding Japan) and Africa. Furthermore, even with the same aetiology the OS of patients differs, which can be attributed to differences in clinical practice between regions (Study protocol 3.3.7.1 [3]).*

Median OS of advanced HCC for patients in Japan more closely resembles those of Western countries, and therefore Japan was not included in the Asia region subgroup in IMbrave150. Given the geographic heterogeneity, randomization into the study was stratified by geographic region (Asia excluding Japan vs. rest of world) to avoid imbalance between the study arms (Study protocol 3.3.7.1 [3]). As described in section 4.3.2, baseline characteristics including aetiology were generally well balanced between treatment arms, and thus, the choice of stratification is not expected to influence the results of the study. In REFLECT a slight imbalance in baseline aetiology and alpha-fetoprotein concentrations were observed, which may be a result of the use of a different stratification approach (Asia-Pacific vs. Western). This imbalance is however not expected to influence the effect estimates in the study. Importantly, the overall distribution in terms of aetiology (hepatitis B, hepatitis C and non-viral) was similar in IMbrave150 and REFLECT. Overall the trial population in IMbrave150 is comparable with that in REFLECT and in line with the Danish guidelines and recommendations for sorafenib and lenvatinib [9, 10].

Question 2: Hvor mange japanere indgik i studiet?

Answer: *61 patients of Japanese origin from 13 centres were included in the study.*

Question 3: Hvor mange af de patienter, der stopper kombinationsbehandlingen med atezolizumab + bevacizumab, fortsætter med monoterapi med henholdsvis atezolizumab og bevacizumab?

Answer: *Patients who transiently or permanently discontinued either atezolizumab or bevacizumab because of an adverse event were allowed to continue taking single-agent therapy as long as the investigator determined that there was clinical benefit. At the second data analysis, 5 patients had discontinued treatment with atezolizumab, and 35 patients had discontinued treatment with bevacizumab due to AEs (data on file). Information on the duration of treatment with the individual components following discontinuation is not available.*

Question 4: Aktiv kronisk viral hepatitis B og C var eksklusionskriterier i studiet. Kan følgende antagelse (som ikke fremgår klart i publikationen) for studiepopulationen bekræftes?

- At alle med HCC sekundær til hepatitis C-infektion var behandlet og havde opnået helbredelse (målt som SVR12) før inklusion.
- At alle med HCC sekundær til kronisk hepatitis B-infektion var i antiviral behandling forud for og under behandling for at forebygge reaktivering af HBV-infektion og fulminant leversvigt sekundært til dette.

Answer: *It is important to note that only co-infection with active HCV and HBV was an exclusion criteria in the study. Enrolled patients could have active HCV and therefore, patients did not have to achieve virologic cure (measured by SVR12) before inclusion and could even receive antiviral treatment during the study. Enrolled patients could have active HBV if their HBV DNA was < 500 IU/ml within 28 days prior to C1D1 and they were on antiviral medication for at least 14 days prior to study entry and continued treatment during the study.*

Question 5: Er viral hepatitis B-gruppen mindre leversyge (lavere CP-score eller andre leverfunktionsmål), yngre og/eller af anden etnicitet end viral hepatitis C- og non-viral-gruppen – og hvad er forskellen?

Answer: *Selected demographic and disease characteristics at baseline for the individual subgroups (hepatitis B, hepatitis C and non-viral) are seen in table 6 [data on file]. A greater proportion of patients with hepatitis B is under age 65 compared to the other two subgroups, and, as would be expected, a greater proportion of patients is of Asian ethnicity. In the hepatitis B subgroup, the number of patients with Child-Pugh grade A5 is slightly higher, and hence the number of patients with Child-Pugh grade A6 is slightly lower, than the other two subgroups. Lastly, the proportion of patients with alpha-fetoprotein <400 ng per milliliter and ≥400 ng per milliliter differ only slightly across the three subgroups. Overall, based on selected disease characteristics, the hepatitis B population has a slightly better liver function than the other two subgroups. Demographic and disease characteristics for the individual subgroups in REFLECT are not available. However, as described previously, the demographic and disease characteristics in the full trial population is similar to that of IMbrave150 [3].*

Table 6. Demographic and disease characteristics at baseline						
Variable	Hepatitis B		Hepatitis C		Non-viral	
	Atezo + bev N=164	Sorafenib N=76	Atezo + bev N=72	Sorafenib N=36	Atezo + bev N=100	Sorafenib N=53
Age — no./total no (%)						
≥65 yr	36	33	43	69	71	77
<65 yr	64	67	57	31	29	23
Ethnicity — no./total no. (%)						

American Indian or Alaska native	0	0	0	0	0	2
Asian	88	80	31	50	22	32
Black or African American	0	3	6	6	2	0
White	10	14	58	42	64	49
Unknown	2	3	6	3	12	17
Child–Pugh classification — no./total no. (%)						
A5	79	75	69	67	59	75
A6	21	25	31	33	38	25
B	0	0	0	0	1	0
Alpha-fetoprotein — no. (%)						
<400 ng per milliliter	56	63	65	64	71	64
≥400 ng per milliliter	44	37	35	36	29	36

Question 6: Varighed (a) og type (b) af samtidig antiviral behandling for hepatitis B har betydning for sværhedsgrad af leversygdom og risiko for progression til HCC ved kronisk viral hepatitis B. Desuden ses den højeste forekomst af HCC hos patienter med ikke-cirrotisk lever (c) typisk hos hepatitis B-positive patienter. Er der i studiet data for a, b og c i hepatitis B-populationen?

Answer: *As described previously, enrolled patients could have active HBV if their HBV DNA was < 500 IU/ml within 28 days prior to C1D1 and they were on antiviral medication for at least 14 days prior to study entry and continued treatment during the study (see answer to question 4). Any further information on the duration (a) and type (b) of antiviral treatment in the hepatitis B population is not available.*

As described, the hepatitis B population has a slightly better liver function than the hepatitis C and non-viral subgroups based on selected disease characteristics (see answer to question 5). Information on the proportion of patients with non-cirrhotic liver (c) in the hepatitis B population is however not available.

Medicinerådet ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Regorafenib remains the only drug approved and reimbursed for second line treatment in Denmark. According to the Danish guidelines under DMCG [9], patients with Child-Pugh grade A that have tolerated sorafenib and progressed following treatment, are offered second-line treatment with regorafenib. The guideline does not describe subsequent treatment following first-line treatment with lenvatinib. As atezolizumab plus bevacizumab is a new treatment option for patients with advanced or unresectable HCC, there is not yet an established Danish clinical practice in terms of subsequent therapy. For further discussion on the possible impact in a Danish setting, we therefore refer to the expert committee.

According to dialogue with physicians, patients that have tolerated first-line treatment with any of the available treatment options, but have progressed, may be eligible for subsequent treatment. There is no reason to believe that the numbers would differ greatly between the different treatment options. However, proportions can of course vary, and since atezolizumab plus bevacizumab is a new treatment option, we are not able to provide an estimate on the proportion of Danish patients that will be eligible for second-line treatment following treatment with atezolizumab plus bevacizumab. For additional insight, data on subsequent therapy from IMbrave150 can be used. Data from the primary analysis show that subsequent treatment was administered to 18.5% of patients in the atezolizumab plus bevacizumab group and 41.2% of patients in the sorafenib group [3]. These data reflect that a higher proportion of patients progress on sorafenib within the duration of the study, which should be taken into consideration when evaluating the data. Moreover, it is important to note that the available second-line treatment options differ substantially between the participating countries and Denmark. In the study, the majority of patients in the atezolizumab plus bevacizumab group received a TKI (mainly sorafenib and lenvatinib) in second line, and in the sorafenib group the majority of patients received either a TKI (mainly lenvatinib and regorafenib) or immunotherapy in second line [3, data on file] (table 7). Data on the availability of the different drugs in the participating countries is not available.

Table 7. Subsequent treatments				
Category	Treatment	Arm	Line	N
Angiogenesis Inhibitors (mAbs)	RAMUCIRUMAB	Atezo+Bev	2ND LINE	2
Chemotherapy	CARBOPLATIN	Atezo+Bev	2ND LINE	1
Chemotherapy	FLUOROURACIL	Atezo+Bev	2ND LINE	1
Chemotherapy	FOLINIC ACID	Atezo+Bev	2ND LINE	1
Chemotherapy	GEMCITABINE HYDROCHLORIDE	Atezo+Bev	2ND LINE	1
Chemotherapy	OXALIPLATIN	Atezo+Bev	2ND LINE	1
Immunotherapy	INVESTIGATIONAL DRUG	Atezo+Bev	2ND LINE	1
Immunotherapy	PEMBROLIZUMAB	Atezo+Bev	2ND LINE	1

Others	BLU-554 (FGFR4 INHIBITOR)	Atezo+Bev	2ND LINE	1
TKIs	CABOZANTINIB	Atezo+Bev	2ND LINE	1
TKIs	CABOZANTINIB S-MALATE	Atezo+Bev	2ND LINE	1
TKIs	LENVATINIB	Atezo+Bev	2ND LINE	19
TKIs	LENVATINIB MESILATE	Atezo+Bev	2ND LINE	3
TKIs	REGORAFENIB	Atezo+Bev	2ND LINE	3
TKIs	SORAFENIB	Atezo+Bev	2ND LINE	23
TKIs	SORAFENIB TOSILATE	Atezo+Bev	2ND LINE	8
Chemotherapy	CALCIUM FOLINATE	Atezo+Bev	3RD LINE	1
Chemotherapy	CAPECITABINE	Atezo+Bev	3RD LINE	1
Chemotherapy	FLUOROURACIL	Atezo+Bev	3RD LINE	1
Chemotherapy	OXALIPLATIN	Atezo+Bev	3RD LINE	2
Chemotherapy	PEGYLATED ARGININE DEIMINASE	Atezo+Bev	3RD LINE	1
Immunotherapy	NIVOLUMAB	Atezo+Bev	3RD LINE	2
TKIs	LENVATINIB	Atezo+Bev	3RD LINE	1
TKIs	REGORAFENIB	Atezo+Bev	3RD LINE	4
TKIs	SORAFENIB	Atezo+Bev	3RD LINE	1
TKIs	SORAFENIB TOSILATE	Atezo+Bev	3RD LINE	1
Immunotherapy	NIVOLUMAB	Atezo+Bev	4TH LINE	1
Others	CHINESE TRADITIONAL MEDICINE NOS	Atezo+Bev	NOT APPLICABLE	1
TKIs	CABOZANTINIB	Atezo+Bev	NOT APPLICABLE	1
TKIs	SORAFENIB	Atezo+Bev	NOT APPLICABLE	5
TKIs	LENVATINIB	Sorafenib	UNKNOWN	1

Angiogenesis Inhibitors (mAbs)	BEVACIZUMAB	Sorafenib	2ND LINE	2
Chemotherapy	BUFALIN/CINOBUFAGIN/RE SIBUFOGENIN	Sorafenib	2ND LINE	1
Chemotherapy	CALCIUM FOLINATE	Sorafenib	2ND LINE	1
Chemotherapy	CAPECITABINE	Sorafenib	2ND LINE	1
Chemotherapy	CYCLOPHOSPHAMIDE	Sorafenib	2ND LINE	3
Chemotherapy	ETOPOSIDE	Sorafenib	2ND LINE	1
Chemotherapy	FLUOROURACIL	Sorafenib	2ND LINE	1
Chemotherapy	OXALIPLATIN	Sorafenib	2ND LINE	1
Chemotherapy	TEGAFUR/URACIL	Sorafenib	2ND LINE	1
Immunotherapy	ATEZOLIZUMAB	Sorafenib	2ND LINE	2
Immunotherapy	DURVALUMAB	Sorafenib	2ND LINE	3
Immunotherapy	IRX-2 (CYTOKINES)	Sorafenib	2ND LINE	2
Immunotherapy	NIVOLUMAB	Sorafenib	2ND LINE	12
Immunotherapy	PEMBROLIZUMAB	Sorafenib	2ND LINE	5
Immunotherapy	SINTILIMAB	Sorafenib	2ND LINE	1
Immunotherapy	TISLELIZUMAB	Sorafenib	2ND LINE	1
Immunotherapy	TREMELIMUMAB	Sorafenib	2ND LINE	3
Others	ANTINEOPLASTIC AGENT NOS	Sorafenib	2ND LINE	1
Others	GENERIC COMPONENT(S) NOT KNOWN	Sorafenib	2ND LINE	1
Others	PI3K INHIBITOR NOS	Sorafenib	2ND LINE	1
Others	THALIDOMIDE	Sorafenib	2ND LINE	2
TKIs	APATINIB MESYLATE	Sorafenib	2ND LINE	1

TKIs	CABOZANTINIB	Sorafenib	2ND LINE	5
TKIs	LENVATINIB	Sorafenib	2ND LINE	12
TKIs	LENVATINIB MESILATE	Sorafenib	2ND LINE	3
TKIs	REGORAFENIB	Sorafenib	2ND LINE	15
Angiogenesis Inhibitors (mAbs)	RAMUCIRUMAB	Sorafenib	3RD LINE	3
Chemotherapy	CALCIUM FOLINATE	Sorafenib	3RD LINE	1
Chemotherapy	CAPECITABINE	Sorafenib	3RD LINE	1
Chemotherapy	FLUOROURACIL	Sorafenib	3RD LINE	1
Chemotherapy	OXALIPLATIN	Sorafenib	3RD LINE	1
Chemotherapy	PEGYLATED ARGININE DEIMINASE	Sorafenib	3RD LINE	1
Immunotherapy	NIVOLUMAB	Sorafenib	3RD LINE	4
Immunotherapy	TISLELIZUMAB	Sorafenib	3RD LINE	1
Others	GENERIC COMPONENT(S) NOT KNOWN	Sorafenib	3RD LINE	1
TKIs	CABOZANTINIB	Sorafenib	3RD LINE	1
TKIs	LENVATINIB	Sorafenib	3RD LINE	4
TKIs	REGORAFENIB	Sorafenib	3RD LINE	3
TKIs	SORAFENIB	Sorafenib	3RD LINE	1
TKIs	LENVATINIB	Sorafenib	UNKNOWN	1
Chemotherapy	GEMCITABINE	Sorafenib	4TH LINE	1
Chemotherapy	OXALIPLATIN	Sorafenib	4TH LINE	1
Others	GENERIC COMPONENT(S) NOT KNOWN	Sorafenib	4TH LINE	1
TKIs	LENVATINIB	Sorafenib	4TH LINE	1

TKIs	LENVATINIB MESILATE	Sorafenib	4TH LINE	1
TKIs	SORAFENIB	Sorafenib	4TH LINE	1
Immunotherapy	DURVALUMAB	Sorafenib	NOT APPLICABLE	1
Immunotherapy	SINTILIMAB	Sorafenib	NOT APPLICABLE	1
Immunotherapy	TREMELIMUMAB	Sorafenib	NOT APPLICABLE	1
Immunotherapy	TRIPRIZUMAB	Sorafenib	NOT APPLICABLE	1
TKIs	LENVATINIB MESILATE	Sorafenib	NOT APPLICABLE	1
TKIs	REGORAFENIB	Sorafenib	NOT APPLICABLE	2
TKIs	SORAFENIB	Sorafenib	NOT APPLICABLE	2

7. References

[1] EPAR, February 23, 2021.

https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0039-epar-assessment-report-variation_en.pdf

[2] SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Tecentriq, February 23 2021

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf

[3] Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducruix M, Kim TY et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma, N Engl J Med 2020; 382:1894-1905, May 14, 2020, incl. Supplementary Appendix

[4] Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende atezolizumab i kombination med bevacizumab til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC),

https://medicinraadet.dk/media/hjzhep2i/medicinr%C3%A5dets_protokol_for_vurdering_vedr-atezolizumab_i_komb-med_bevacizumab_til_hcc-vers-1-0_adlegacy.pdf

[5] Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC), abstract 267 Journal of Clinical Oncology 39(3_suppl):267-267, January 2021

[6] Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018;391(10126):1163-73, incl. Supplementary Appendix

[7] Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for lenvatinib til behandling af hepatocellulært karcinom

https://medicinraadet.dk/media/bc0bopiy/medicinraadets-vurdering-af-klinisk-mervaerdi-for-lenvatinib-til-hepatocellulaert-karcinom-vers-10_adlegacy.pdf

[8] Lee M, Ryou BY, Hsu CH, Numata K, Stein S, Verret W et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study, Lancet Oncol 2020; 21:808-20

[9] Hepatocellulært Carcinom – Udredning og behandling af primær levercancer

<https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer/lever-galdevejscancer/hepatocellulaert-karcinom--udredning-og-behandling-af-primar-levercancer/>

[10] Medicinrådets anbefaling vedrørende lenvatinib som mulig standardbehandling til hepatocellulært karcinom,

https://medicinraadet.dk/media/bc0bopiy/medicinraadets-vurdering-af-klinisk-mervaerdi-for-lenvatinib-til-hepatocellulaert-karcinom-vers-10_adlegacy.pdf MR anbefaling lenvatinib

[11] Data on file, Second data cut, August 31, 2020

[13] EPAR Lenvima, EMEA/H/C/003727/II/0011/G, June 2018

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lenvima-h-c-3727-ii-0011-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

[14] EPAR Nexavar, Procedure No. EMEA/H/C/003727/II/0011/G

[15] Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013; 39(1):1-10.

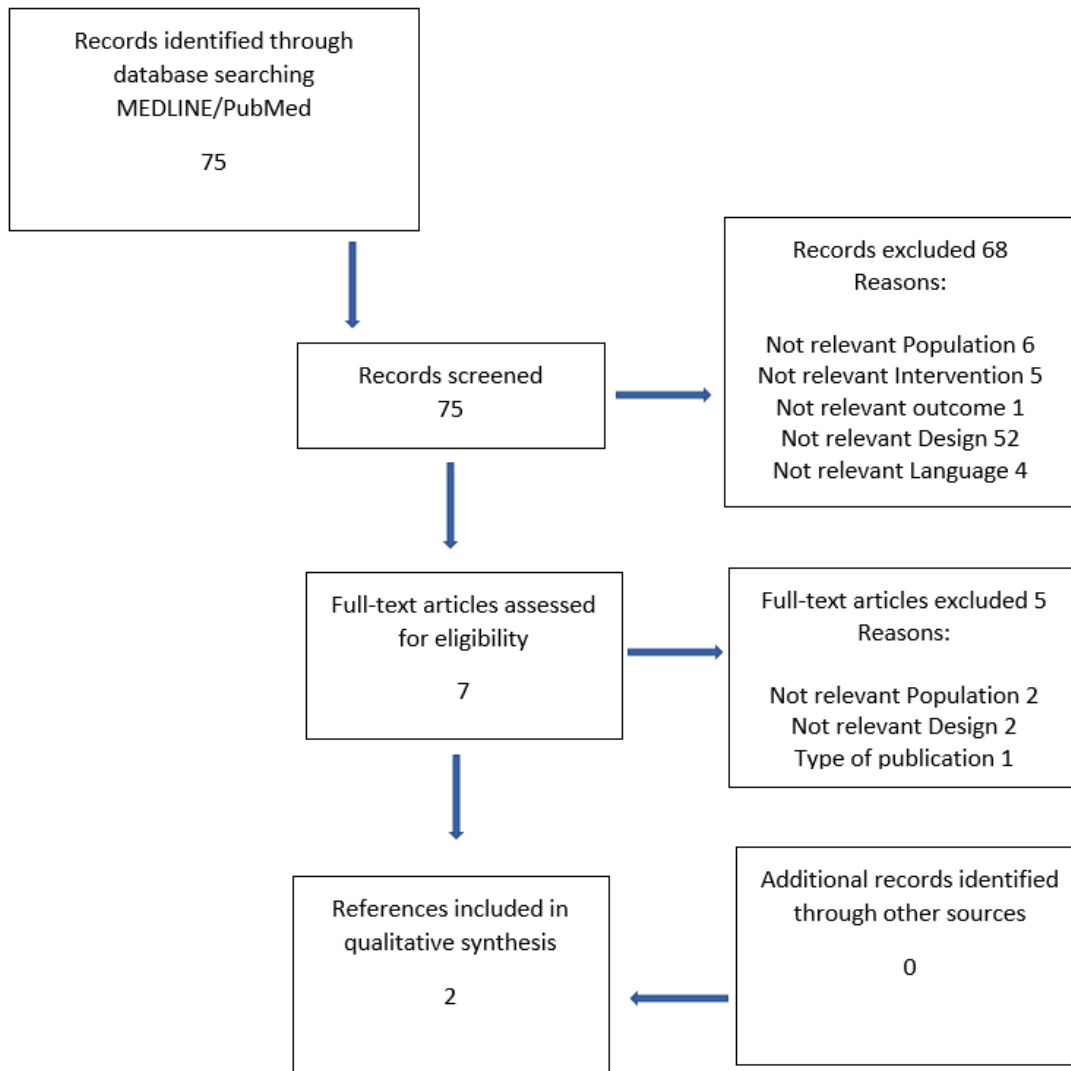
[16] Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser v.2.8

8. Appendices

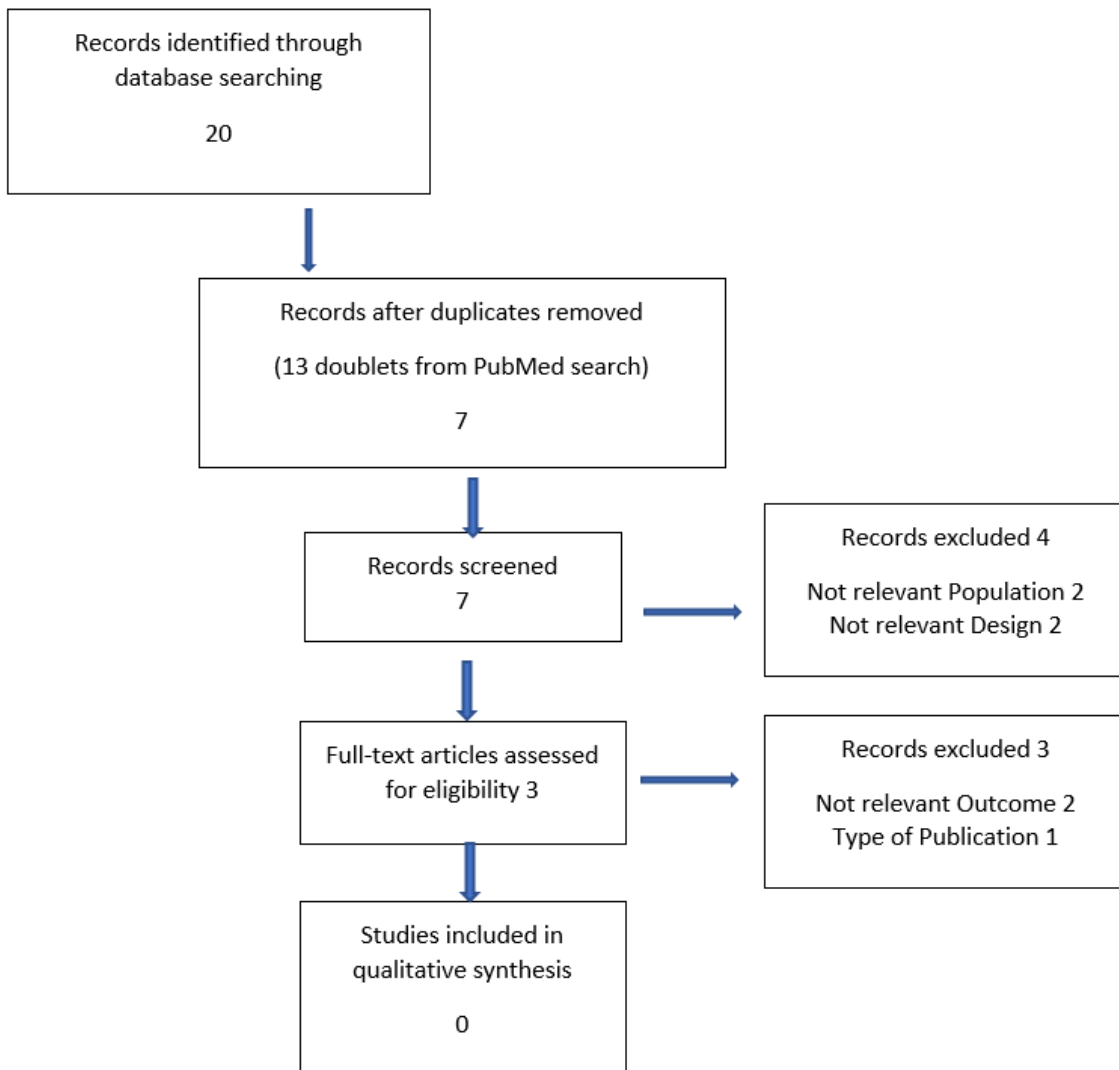
8.1 Literature search

Table A1 Inclusion and exclusion criteria	
Inclusion criteria	<p>Population: Adult patients (≥ 18 years) with unresectable (locally advanced or metastatic) HCC who have received no prior systemic therapy for HCC.</p> <p>Intervention: Atezolizumab 1200 mg iv every 3 weeks and bevacizumab 15 mg/kg iv every 3 weeks</p> <p>Comparator: Lenvatinib 8 mg (< 60 kg) or 12 mg (≥ 60 kg) once daily</p> <p>Outcomes: A minimum of one relevant outcome based on protocol - OS; PFS; TRAE or AE grade 3, 4 and 5 or SRs; EORTC QLQ-C30</p> <p>Study design: Phase II, III or IV RCTs, full text only</p> <p>Language restrictions: English, Scandinavian</p> <p>Other search limits or restrictions applied: Year of publication 2011-2021</p>
Exclusion criteria	<p>Population: Populations irrelevant to protocol</p> <p>Intervention: Intervention irrelevant to protocol</p> <p>Comparator: Comparator irrelevant to protocol</p> <p>Outcomes: Outcome(s) out of PICO scope</p> <p>Study design: Retrospective, observational, review, conference abstract, linked publication (e.g. a conference abstract which had been superseded by a full journal article and which does not report any unique data), in vitro studies.</p> <p>Language restrictions: Other than English and Scandinavian</p> <p>Other search limits or restrictions applied: Outside date limits</p>

8.2 PRISMA flow diagram – PubMed



8.3 PRISMA flow diagram – CENTRAL via Cochrane Library



8.4 References excluded after full-text screening

Table A2. Overview of excluded full text articles				
Author	Journal and year	Title	Reason	Search
Alsina, A., Kudo, M., Vogel, A., Cheng, A. L., Tak, W. Y., Ryoo, B. Y., Evans, T. R. J., López López, C., Daniele, B., Misir, S., Ren, M., Izumi, N., Qin, S. and Finn, R. S.	Liver Cancer, 2020	Effects of Subsequent Systemic Anticancer Medication Following First-Line Lenvatinib: A Post Hoc Responder Analysis from the Phase 3 REFLECT Study in Unresectable Hepatocellular Carcinoma	Post hoc analysis of a subgroup of patients included in REFLECT	PubMed
Kim, S., Kim, K. H., Kim, B. K., Park, J. Y., Ahn, S. H., Kim, D. Y. and Kim, S. U.	J Gastroenterol Hepatol, 2020	Lenvatinib is independently associated with the reduced risk of progressive disease when compared with sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma	Retrospective cohort study	PubMed
Lee, M. S., Ryoo, B. Y., Hsu, C. H., Numata, K., Stein, S., Verret, W., Hack, S. P., Spahn, J., Liu, B., Abdullah, H., Wang, Y., He, A. R. and Lee, K. H.	Lancet Oncol, 2020	Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study	Phase 1b study	PubMed
Nair, A., Reece, K., Donoghue, M. B., Yuan, W. V.,	Oncologist, 2020	FDA Supplemental Approval Summary:	FDA Supplemental Approval Summary	PubMed

Rodriguez, L., Keegan, P. and Pazdur, R.		Lenvatinib for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma		
Yamashita, T., Kudo, M., Ikeda, K., Izumi, N., Tateishi, R., Ikeda, M., Aikata, H., Kawaguchi, Y., Wada, Y., Numata, K., Inaba, Y., Kuromatsu, R., Kobayashi, M., Okusaka, T., Tamai, T., Kitamura, C., Saito, K., Haruna, K., Okita, K. and Kumada, H.	J Gastroenterology, 2020	REFLECT-a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset	Subgroup analysis including Japanese patients from REFLECT	PubMed
Ducieux, M. P., Cheng, A. L., Qin, S., Zhu, A. X., Ikeda, M., Kim, T. Y., Xu, D. Z., Verret, W., Liu, J., Finn, R. S. and et al.	Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology, 2018	Atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma: the randomised phase III study IMbrave150	Abstract, IMbrave150. No relevant outcomes reported.	Cochrane Library
Qin, S., Cheng, A. L., Ducieux, M. P., Galle, P. R., Zhu, A., Kim, T. Y., Xu, D. Z., Verret, W., Liu, J., Finn, R. S. and et al.	Annals of oncology, 2018	IMbrave150: a randomised phase III study of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma	Abstract, IMbrave150. No relevant outcomes reported.	Cochrane Library
Briggs, A., Daniele, B., Dick, K., Evans, T. R. J., Galle, P. R., Hubner, R. A.,	British journal of cancer, 2020	Covariate-adjusted analysis of the Phase 3 REFLECT study of lenvatinib	Re-analysis of overall survival data from REFLECT	Cochrane Library

Lopez, C., Siebert, U. and Tremblay, G.		versus sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma		
---	--	--	--	--

8.5 Main characteristics of included studies

Table A2a Main study characteristics	
Trial name	IMbrave150[3]
NCT number	03434379
Objective	To evaluate the efficacy and safety of atezolizumab in combination with bevacizumab compared with sorafenib in participants with locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma (HCC) who have received no prior systemic treatment.
Publications – title, author, journal, year	Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. Finn et al. NEJM, 2020
Study type and design	Open-label, multicentre, phase 3 trial. Enrolled patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive either atezolizumab plus bevacizumab (N = 336) or sorafenib (N = 165). Randomization was performed through an interactive voice-response or web-response system in permuted blocks, stratified by geographic region (Asia excluding Japan or the rest of the world), macrovascular invasion or extrahepatic spread of disease (presence or absence), baseline alpha-fetoprotein level (<400 or ≥400 ng per milliliter), and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0 or 1). Final OS analysis has not yet been conducted.
Follow-up time	Data cut off of August 29th 2019: Median duration of follow-up was 8.6 months. Data cutoff of August 31, 2020: Median duration of follow-up was 15.1 months.
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> Locally advanced or metastatic and/or unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) No prior systemic therapy for HCC. Previous use of herbal therapies/traditional Chinese medicines with anti-cancer

	<p>activity included in the label is allowed, provided that these medications are discontinued prior to randomization.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● At least one measurable untreated lesion ● ECOG Performance Status of 0 or 1 ● Adequate hematologic and end-organ function ● For women of childbearing potential: agreement to remain abstinent ● For men: agreement to remain abstinent ● Child-Pugh class A <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● History of leptomenigeal disease ● Active or history of autoimmune disease or immune deficiency ● History of idiopathic pulmonary fibrosis, organizing pneumonia, drug-induced pneumonitis, or idiopathic pneumonitis, or evidence of active pneumonitis on screening chest computed tomography scan ● Known active tuberculosis ● History of malignancy other than HCC within 5 years prior to screening, with the exception of malignancies with a negligible risk of metastasis or death ● Pregnancy or breastfeeding, or intention of becoming pregnant during study treatment or within at least 5 months after the last dose of atezolizumab, 6 months after the last dose of bevacizumab, or 1 month after the last dose of sorafenib ● Known fibrolamellar HCC, sarcomatoid HCC, or mixed cholangiocarcinoma and HCC ● Untreated or incompletely treated esophageal and/or gastric varices with bleeding or high-risk for bleeding ● A prior bleeding event due to esophageal and/or gastric varices within 6 months prior to initiation of study treatment ● Moderate or severe ascites ● History of hepatic encephalopathy ● Co-infection of HBV and HCV ● Symptomatic, untreated, or actively progressing central nervous system (CNS) metastases ● Uncontrolled tumor-related pain ● Uncontrolled pleural effusion, pericardial effusion, or ascites requiring recurrent drainage procedures ● Uncontrolled or symptomatic hypercalcemia ● Treatment with systemic immunostimulatory agents ● Inadequately controlled arterial hypertension ● Prior history of hypertensive crisis or hypertensive encephalopathy ● Evidence of bleeding diathesis or significant coagulopathy ● History of intestinal obstruction and/or clinical signs or symptoms of GI obstruction including sub-occlusive disease
--	---

	<p>related to the underlying disease or requirement for routine parenteral hydration</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Serious, non-healing or dehiscing wound, active ulcer, or untreated bone fracture ● Metastatic disease that involves major airways or blood vessels, or centrally located mediastinal tumor masses ● Local therapy to the liver within 28 days prior to initiation of study treatment or non-recovery from side effects of any such procedure ● Chronic daily treatment with a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)
Intervention	<p>Patients in the atezolizumab–bevacizumab group received 1200 mg of atezolizumab plus 15 mg per kilogram of body weight of bevacizumab intravenously every 3 weeks. Patients in the sorafenib group received 400 mg of sorafenib orally twice daily. Treatment was administered until occurrence of unacceptable toxic effects or loss of clinical benefit.</p>
Baseline characteristics	<p>See table 2</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Overall survival 2. PFS by RECIST 1.1 independent review <p>Secondary endpoints</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Objective Response (OR) defined as complete response or partial response as determined by the investigator according to RECIST V1.1 2. Progression Free Survival (PFS) as determined by the investigator according to RECIST v1.1 3. Time to Progression (TTP) as determined by an investigator according to RECIST v1.1 4. Duration of Response (DOR) as determined by the investigator according to RECIST v1.1 5. OR defined as complete or partial response as determined by an IRF according to RECIST v1.1 6. TTP as determined by an IRF according to RECIST v1.1 7. DOR as determined by an IRF according to RECIST v1.1 8. OR defined as complete or partial response, as determined by an IRF according to Hepatocellular Carcinoma Modified RECIST (HCC mRECIST) 9. PFS as determined by an IRF according to HCC mRECIST 10. TTP as determined by an IRF according to HCC mRECIST 11. DOR as determined by an IRF according to HCC mRECIST 12. Time to Deterioration (TTD) in Patient-Reported GHS/QoL, physical functioning, and role functioning, as determined by European Organization for Research and Treatment of Cancer

	<p>(EORTC) Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) Score</p> <p>13. PFS as determined by the investigator according to RECIST v1.1 for Baseline Serum AFP Level (< 400 ng/mL or >=400 ng/mL)</p> <p>14. Serum concentration of atezolizumab</p> <p>15. Change from baseline in Anti-Drug Antibodies (ADAs) to Atezolizumab</p> <p>16. Percentage of participants with adverse events</p> <p>17. PFS as determined by an IRF according to RECIST v1.1 for baseline serum AFP level (< 400 ng/mL or >=400 ng/mL)</p> <p>18. OS for baseline serum AFP level (< 400 ng/mL or >= 400 ng/mL)</p>
Method of analysis	<p>All efficacy analyses were intention-to-treat analyses. Only patients who received treatment were included in the safety analysis.</p> <p>A sample size of 480 patients, targeting 312 deaths, was estimated to provide 80% power to detect a hazard ratio for overall survival of 0.71 favoring atezolizumab–bevacizumab over sorafenib using a log-rank test at a two-sided 0.048 significance level. The two-sided significance level for progression-free survival was 0.002. The overall type I error (0.05) was controlled through the use of a graphical approach.</p> <p>Both overall and progression-free survival were compared between treatment groups with the use of a stratified log-rank test, and hazard ratios for disease progression or death were estimated with a stratified Cox proportional-hazards model. Kaplan–Meier analysis was applied to overall and progression-free survival, duration of response (in patients who had confirmed response), and time to deterioration for patient-reported outcomes.</p>
Subgroup analyses	<p>Results from subgroup analyses are not used in the assessment.</p> <p>The randomization stratification factors geographic region, MVI or extrahepatic spread and alpha-fetoprotein level were applied to all stratified efficacy analyses. Exploratory subgroup analyses of OS and PFS based on prespecified selected baseline characteristics were also conducted.</p>

Table A2b Main study characteristics

Trial name	REFLECT[6]
-------------------	------------

NCT number	01761266
Objective	To evaluate the efficacy and safety of lenvatinib versus sorafenib as a first-line systemic treatment in participants with unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC).
Publications – title, author, journal, year	Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Kudo et al. Lancet, 2018.
Study type and design	Multicenter, randomized, open-label, non inferiority Phase 3 study. Enrolled patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either lenvatinib (N = 478) or sorafenib (N = 476). Randomization was performed through an interactive voice-web-response system using a block size of 2. Stratification factors were geographic region (Asia-Pacific or western), macroscopic portal vein invasion, extrahepatic spread, or both (yes or no), ECOG performance status (0 or 1), and body weight (<60 kg or ≥60 kg).
Follow-up time	The primary analysis was conducted at a data cutoff of November 13, 2016. Median duration of follow-up was 27.7 months for the lenvatinib group and 27.2 months for the sorafenib group.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Participants must have confirmed diagnosis of unresectable HCC with any of the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> ○ Histologically or cytologically confirmed diagnosis of HCC. ○ Clinically confirmed diagnosis of HCC according to American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) criteria, including cirrhosis of any etiology or with chronic hepatitis B or C infection criteria ● At least one measurable target lesion according to modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) meeting the following criteria: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatic lesion <ul style="list-style-type: none"> ▪ The lesion can be accurately measured in at least one dimension as ≥1.0 centimeter (cm) (viable tumor for typical; and longest diameter for atypical), and ▪ The lesion is suitable for repeat measurement. ○ Nonhepatic lesion <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymph node (LN) lesion that measures at least one dimension as ≥1.5 cm in the short axis, except for porta hepatis LN that measures ≥2.0 cm in the short axis.

	<ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Non-nodal lesion that measures ≥ 1.0 cm in the longest diameter Lesions previously treated with radiotherapy or locoregional therapy must show radiographic evidence of disease progression to be deemed a target lesion. ● Participants categorized to stage B (not applicable for transarterial chemoembolization [TACE]) or stage C based on Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system. ● Adequate bone marrow function, defined as: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9$ per liter (/L) ○ Hemoglobin (Hb) ≥ 8.5 gram per deciliter (g/dL) ○ Platelet count $\geq 75 \times 10^9/L$. ● Adequate liver function, defined as: <ul style="list-style-type: none"> ○ Albumin ≥ 2.8 g/dL ○ Bilirubin less than or equal to (\leq) 3.0 mg/dL ○ Aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), and alanine aminotransferase (ALT) $\leq 5 \times$ the upper limit of normal (ULN). ● Adequate blood coagulation function, defined as international normalized ratio (INR) ≤ 2.3. ● Adequate renal function defined as creatinine clearance greater than ($>$) 40 milliliter per minute (mL/min) calculated per the Cockcroft and Gault formula. ● Adequate pancreatic function, defined as amylase and lipase $\leq 1.5 \times$ ULN. ● Adequately controlled blood pressure (BP) with up to 3 antihypertensive agents, defined as BP $\leq 150/90$ millimeters of mercury (mmHg) at Screening and no change in antihypertensive therapy within 1 week prior to the Cycle1/Day1. ● Child-Pugh score A. ● Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)- performance status (PS) 0 or 1. ● Males or females aged at least 18 years (or any age >18 years as determined by country legislation) at the time of informed consent. ● Females must not be lactating or pregnant at Screening or Baseline (as documented by a negative beta-human chorionic gonadotropin [B-hCG] test with a minimum sensitivity of 25 International Units Per Liter (IU/L) or equivalent units of BhCG). ● A separate baseline assessment is required if a negative screening pregnancy test was obtained more than 72 hours before the first dose of study drug. ● All females will be considered to be of childbearing potential unless they are postmenopausal (amenorrhic for at least 12 consecutive months, in the appropriate age group and without
--	---

	<p>other known or suspected cause) or have been sterilized surgically (ie, bilateral tubal ligation, total hysterectomy or bilateral oophorectomy, all with surgery at least 1 month before dosing).</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Females of childbearing potential must not have had unprotected sexual intercourse within 30 days before study entry and must agree to use a highly effective method of contraception (e.g., total abstinence, an intrauterine device, a double barrier method [such as condom plus diaphragm with spermicide], a contraceptive implant, an oral contraceptive, or have a vasectomized partner with confirmed azoospermia) throughout the entire study period and for 30 days after study drug discontinuation. If currently abstinent, the participant must agree to use a double barrier method as described above if she becomes sexually active during the study period or for 30 days after study drug discontinuation. Females who are using hormonal contraceptives must have been on a stable dose of the same hormonal contraceptive product for at least 4 weeks before dosing and must continue to use the same contraceptive during the study and for 30 days after study drug discontinuation. ● Male participants must have had a successful vasectomy (confirmed azoospermia) or they and their female partners must meet the criteria above (i.e., not of childbearing potential or practicing highly effective contraception throughout the study period and for 30 days after study drug discontinuation). No sperm donation is allowed during the study period and for 30 days after study drug discontinuation. ● Provide written informed consent. ● Willing and able to comply with all aspects of the protocol. <p>Exclusion Criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Imaging findings for HCC corresponding to any of the following: <ul style="list-style-type: none"> ○ HCC with ≥ 50 percent liver occupation ○ Clear invasion into the bile duct ○ Portal vein invasion at the main portal branch (Vp4). ● Participants who have received any systemic chemotherapy, including anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy, or any systemic investigational anticancer agents, including lenvatinib, for advanced/unresectable HCC. Note: Participants who have received local hepatic injection chemotherapy are eligible. ● Participants who have received any anticancer therapy (including surgery, percutaneous ethanol injection, radio frequency ablation, transarterial [chemo] embolization, hepatic intra-arterial chemotherapy, biological, immunotherapy, hormonal, or radiotherapy) or any blood enhancing treatment (including blood transfusion, blood products, or agents that
--	---

	<p>stimulate blood cell production, eg, granulocyte colony-stimulating factor [G-CSF]) within 28 days prior to randomization.</p> <ul style="list-style-type: none">● Participants who have not recovered from toxicities as a result of prior anticancer therapy, except alopecia and infertility. Recovery is defined as < Grade 2 severity per Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE v4.0).● Significant cardiovascular impairment: history of congestive heart failure > New York Heart Association (NYHA) Class II, unstable angina, myocardial infarction or stroke within 6 months of the first dose of study drug, or cardiac arrhythmia requiring medical treatment at Screening.● Prolongation of corrected QT interval (QTc) interval to >480 millisecond (ms)● Gastrointestinal malabsorption or any other condition that might affect the absorption of lenvatinib in the opinion of the investigator.● Bleeding or thrombotic disorders or use of anticoagulants requiring therapeutic INR monitoring, eg, warfarin or similar agents. Treatment with low molecular weight heparin and factor X inhibitors which do not require INR monitoring is permitted. Antiplatelet agents are prohibited throughout the study.● Gastrointestinal bleeding event or active hemoptysis (bright red blood of at least 0.5 teaspoon) within 28 days prior to randomization.● Gastric or esophageal varices that require interventional treatment within 28 days prior to randomization. Prophylaxis with pharmacologic therapy (eg, nonselective beta-blocker) is permitted.● Active malignancy (except for HCC or definitively treated melanoma in-situ, basal or squamous cell carcinoma of the skin, or carcinoma in-situ of the cervix) within the past 36 months.● Participants whose only target lesion(s) is in bone will be excluded.● Meningeal carcinomatosis.● Any history of or current brain or subdural metastases.● Participants having >1+ proteinuria on urine dipstick testing will undergo a 24-hour urine collection for quantitative assessment of proteinuria. Participants with a urine protein \geq1g/24 hours will be ineligible.● Surgical arterial-portal venous shunt or arterial-venous shunt.● Any medical or other condition that in the opinion of the investigator would preclude the participant's participation in a clinical study.
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> ● Known intolerance to lenvatinib or sorafenib (or any of the excipients). ● Human immunodeficiency virus (HIV) positive or active infection requiring treatment (except for hepatitis virus). ● Any history of drug or alcohol dependency or abuse within the prior 6 months. ● Any participant who cannot be evaluated by either triphasic liver computed tomography (CT) or triphasic liver Magnetic resonance imaging (MRI) because of allergy or other contraindication to both CT and MRI contrast agents. ● Major surgery within 3 weeks prior to randomization or scheduled for surgery during the study. ● Participants have had a liver transplant.
Intervention	<p>Lenvatinib: 12 mg (or 8 mg) once daily (QD) oral dosing.</p> <p>Sorafenib: 400 mg twice daily (BID) oral dosing.</p>
Baseline characteristics	See table 2
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Overall survival (OS). Overall Survival (OS) [Time Frame: From date of randomization until date of death from any cause (approximately up to 3.8 years)]. <p>OS was defined as the duration from the date of randomization until the date of death from any cause. Participants who were lost to follow-up were censored at the last date the participant was known to be alive, and participants who remained alive were censored at the time of data cutoff.</p> <p>Secondary endpoints:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Progression Free Survival (PFS) [Time Frame: From the date of randomization to the date of first documentation of disease progression, or date of death, whichever occurred first (approximately up to 3.8 years)] <p>PFS was defined as the time from the date of randomization to the date of first documentation of disease progression based on modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST), or date of death, whichever occurred first. Disease progression was defined as at least a 20 percent (%) increase in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of diameters of target lesions.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Time to Progression (TTP) [Time Frame: The time from the date of randomization to the date of first documentation of disease progression (approximately up to 3.8 years)]

	<p>TTP was defined as the time from the date of randomization to the date of first documentation of disease progression based on mRECIST. Disease progression was defined as at least a 20% increase in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of diameters of target lesions.</p> <p>3. Objective Response Rate (ORR) [Time Frame: From the date of randomization to the date of first documentation of disease progression, or date of death, whichever occurred first (approximately up to 3.8 years)]</p> <p>ORR was defined as the percentage of participants with a best overall response of complete response (CR) or partial response (PR) based on mRECIST. CR was defined as disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions. PR was defined as at least a 30% decrease in the sum of diameters of viable (enhancement of arterial phase) target lesions taking as reference to the baseline sum of the diameters of target lesions.</p> <p>4. Time to Clinically Meaningful Worsening of Health Related Quality of Life (HRQoL) Assessed Using European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) [Time Frame: Baseline up to Off-Treatment Visit (approximately up to 3.8 years)]</p> <p>The EORTC QLQ-C30 included 30 questions comprising 9 multi-item scales: 5 functional scales (physical, role, cognitive, emotional, and social) and 9 symptom scales (fatigue, pain, nausea/vomiting, dyspnoea, appetite loss, insomnia, constipation, diarrhea and financial difficulties) and a single global health and QoL status score. Most questions used a 4-point scale (1=Not at all to 4=Very much); 2 questions used a 7-point scale (1= Very poor to 7=Excellent). All domain scores were calculated as an average of item scores and transformed to 0 to 100 score range. A high score for a functional scale represents a high/healthy level of functioning, a high score for the global health status/quality of life (QoL) represents a high QoL, but a high score for a symptom scale/item represents a high level of symptomatology/problem.</p> <p>5. Time to Clinically Meaningful Worsening of HRQoL Assessed Using - EORTC QLQ- Hepatocellular Carcinoma Domain (HCC 18) [Time Frame: Baseline up to Off-Treatment Visit (approximately up to 3.8 years)]</p> <p>The EORTC QLQ-HCC-18 was an 18-item questionnaire design used along with the 30-item EORTC QLQ-C30. EORTC QLQ-HCC 18 questionnaire included 8 symptom scales such as fatigue, jaundice, body image, nutrition, pain, fever, sex life and</p>
--	---

	<p>abdominal swelling. Each individual item ranges from 1 to 4, where 1 = "not at all" and 4 = "very much." All domain scores were calculated as an average of item scores and transformed to 0 to 100 score range. A high score for a functional scale represented a high/healthy level of functioning, a high score for the global health status/quality of life (QoL) represented a high QoL, but a high score for a symptom scale/item represented a high level of symptomatology/problem.</p> <p>6. Time to Clinically Meaningful Worsening of HRQoL Assessed Using EuroQol Five Dimension Health Questionnaire (EQ-5D-3L) [Time Frame: Baseline up to Off-Treatment Visit (approximately up to 3.8 years)]</p> <p>The EuroQol five dimension health questionnaire (EQ-5D-3L) was a health profile questionnaire that assessed quality of life along 5 dimensions. Participants rate 5 aspects of health (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression) by choosing from 3 answering options (1=no problems; 2=some problems; 3=extreme problems). The summed score ranges from 3-15 with "3" corresponding to no problems and "15" corresponding to severe problems in the 5 dimensions. EQ-5D-3L also included an EQ visual analogue scale (VAS) that ranges between 100 (best imaginable health) and 0 (worst imaginable health). Decrease from baseline in EQ-5D-3L signifies improvement. Total index EQ-5D-3L summary score was weighted with a range of -0.594 (worst) to 1.0 (best). EQ-5D-3L also included an EQ health utilities index (HUI) where 1.00 indicated perfect health while a score of 0.00 indicated death.</p> <p>7. Area Under the Plasma Drug Concentration-time Curve (AUC) for Lenvatinib [Time Frame: Cycle 1 Day 1, Cycle 1 Day 2: pre-dose, 0.5-4 and 6-10 hours post-dose; Cycle 1 Day 15: pre-dose, 2-12 hours post-dose (cycle length= 28 days)]</p> <p>AUC was assessed on Cycle 1 Day 1, Cycle 2 Day 2 and Cycle 1 Day 15. Summarized data for all time points was reported.</p>
<p>Method of analysis</p>	<p>All efficacy analyses were intention-to-treat analyses. The safety analysis only included patients who had received treatment.</p> <p>Overall survival was first tested for non-inferiority and then for superiority. Using a non-inferiority test by the 95% CI lower limit method on log HR for OS with assumed HR of 0.80 and non-inferiority margin of 1.08 (corresponding to 60% retention of sorafenib effect vs placebo, and set based on previous phase 3 trials of sorafenib), the power of the study to declare non-inferiority was approximately 97%. The power of the study to declare superiority of lenvatinib to sorafenib was approximately 82% using a superiority test with assumed true HR of 0.80. The overall false positive rate was set at 0.05 (two-sided).</p>

	<p>Non-inferiority was declared if the upper limit of the two-sided 95% CI for HR was less than 1.08.</p> <p>Hazard ratios for death and disease progression or death were estimated with a Cox proportional-hazards model with treatment group as a factor, and with the analysis stratified according to the same factors applied for randomisation for primary and subgroup analyses where appropriate. OS and PFS were compared between treatment groups with the use of a stratified log-rank test with randomisation stratification factors, with the associated HR and 95% CI. Kaplan–Meier analysis was applied to OS, PFS, and time to deterioration for patient-reported outcomes.</p>
Subgroup analyses	<p>Results from subgroup analyses are not used in the assessment.</p> <p>Subgroup analyses of OS and PFS based on prespecified selected baseline characteristics were conducted.</p>

- 8.6 Results per study
- 8.7 Results per PICO - clinical question 1
- 8.8 Results per PICO - clinical question 2
- 8.9 SmPC, Tecentriq February 23, 2021
- 8.10 HCC 1L_Calculations_Bucher Method

-



**Cost and budget impact analysis of
Tecentriq (Atezolizumab) in
combination with Bevacizumab for
1L systemic treatment for hepato-
cellular carcinoma**



Contact information

Contact person

<p>Roche a/s Industriholmen 59 2650 Hvidovre Denmark Marketing authorization holder in Denmark Roche Registration GmbH Emil-Barrell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Germany</p>	<p>Niels Juul Brogaard Strategic Market Access Partner Mobil: 20 48 32 35 Mail: niels.brogaard@roche.com</p>
---	--

EXECUTIVE SUMMARY

Baggrund

Den 11. december 2020 offentliggjordes Medicinrådets protokol for vurdering af atezolizumab i kombination med bevacizumab (atezolizumab + bevacizumab) til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC). Protokollen omfattede følgende kliniske spørgsmål:

1. Hvilken værdi har atezolizumab + bevacizumab sammenlignet med sorafenib for voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk HCC, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling, og som er kandidater til 1. linje systemisk behandling?
2. Hvilken værdi har atezolizumab + bevacizumab sammenlignet med lenvatinib for voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk HCC, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling, og som er kandidater til 1. linje systemisk behandling?

Dette tekniske dokument beskriver de økonomiske analyser, hhv. omkostningsanalyser og budgetkonsekvensanalyser, som er udarbejdet som en del af ansøgningen til Medicinrådet for ovenstående kliniske spørgsmål. Formålet med dette dokument er at beskrive de økonomiske modeller, deres funktioner, datagrundlaget, antagelserne, samt de overordnede resultater.

Metode

En partitioned survival model med tre stadier (progressionsfri sygdom [PFS], progredieret sygdom [PPS], og død) blev udviklet for at estimere de inkrementelle omkostninger per patient for atezolizumab + bevacizumab sammenlignet med sorafenib eller lenvatinib. Omkostningsanalysen er delvist indlejret i budgetkonsekvensmodellen, og resultaterne fra omkostningsanalysen er således anvendt som direkte input til budgetkonsekvensmodellen.

Modellen er primært baseret på resultaterne fra IMbrave150, et fase-3 randomiseret studie, der sammenlignede effekten atezolizumab + bevacizumab er sammenlignet med sorafenib som førstelinje behandling for HCC patienter. Patientdata fra studiet var tilgængelige og er anvendt som input til den økonomiske model. For at estimere effekten af atezolizumab + bevacizumab sammenlignet med lenvatinib til systemisk behandling af HCC patienter anvendes en Bucher-analyse på data fra REFLECT-studiet. REFLECT-studiet er et fase-3 studie, som sammenlignede effekten af lenvatinib med sorafenib som systemiske behandling for HCC patienter.

Modellen anvender en 20-årig tidshorisont. Omkostninger diskonteres med 3,5% per år i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning. Modellen har et begrænset samfundsperspektiv og inkluderer lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til uønskede hændelser, omkostninger til efterfølgende handling, patientomkostninger, transportomkostninger samt omkostninger til terminal pleje.

Resultater

Base case analysen viser en inkrementel diskonteret meromkostning på [redacted] for atezolizumab + bevacizumab sammenlignet med sorafenib, og [redacted] for atezolizumab + bevacizumab sammenlignet med lenvatinib.



Budgetkonsekvenserne estimeres i år 5 (steady state) til at være [redacted] ved anbefaling af atezolizumab + bevacizumab som førstelinjebehandling af patienter med HCC. Dette resultat omfatter behandling af 25 nye patient hvert år.

Table of contents

1	Introduction	11
1.1	Hepatocellular carcinoma.....	11
1.2	Standard treatment.....	12
1.3	Atezolizumab in combination with bevacizumab	12
2	Purpose	12
3	Direct clinical evidence	13
3.1	Design of the IMbrave150 trial	13
3.2	Clinical trial results.....	13
3.2.1	IMbrave150 results	14
3.2.1.1	Progression-free survival.....	14
3.2.1.2	Time to off treatment.....	16
3.2.1.3	Overall survival	20
4	Indirect clinical evidence	22
4.1	REFLECT	22
4.1.1	Demographic and disease characteristics at baseline, comparison between IMbrave150 and REFLECT	22
4.2	Bucher ITC.....	25
5	Health economic model.....	25
5.1	Model Description	25
5.2	The rationale for model structure.....	26
5.3	Model states	26
5.3.1	Progression-free state	26
5.3.2	Post-progression state.....	27
5.3.3	Death state.....	27
5.4	Model cycle duration	27
6	Model inputs	28
6.1	Clinical inputs	28
6.1.1	Parametric Fit overview	28
	28
	32
6.1.4	Time to off treatment.....	35
	39
6.2	Time horizon.....	39
6.3	Perspective.....	40

6.4	Discounting rate	40
6.5	Adverse events	40
6.6	Cost inputs	41
6.6.1	Drug costs and drug acquisition cost.....	41
6.6.2	Drug administration costs.....	43
6.6.3	Supportive care cost.....	44
6.6.4	Adverse event costs.....	47
6.6.5	Patient costs.....	48
6.6.6	Transportation cost.....	50
6.6.7	Subsequent treatment cost.....	50
6.6.8	End-of-life costs.....	51
6.7	Scenario analysis	52
6.8	Base case settings	54
6.9	Modelled durations mean	54
7	Results	55
7.1	Base-case	55
7.1.1	Incremental cost per patient.....	55
7.2	Scenario analyses	55
7.3	Model validation	58
8	Budget impact analysis	60
8.1	Methods	60
8.1.1	Incidence of HCC eligible for systemic treatment.....	60
8.1.2	Market Share.....	60
8.1.3	Costs.....	61
8.2	Results	61
8.2.1	Base case results.....	61
9	Summary and discussion	62
10	References	63
11	Appendix	64

List of tables

Table 1: Patient number in the ITT population and safety population of the IMbrave150 trial (August 31, 2020 data cut)	14
Table 2: PFS (IRF-assessment per RECIST v.1.1) in IMbrave150 (ITT primary population)(14)	14
.....	19
Table 4: Overall survival in IMbrave150 (ITT primary population; August 31, 2020 data cut)	20
Table 5. Demographic and disease characteristics at baseline.....	23
.....	30
.....	33
.....	37
.....	39
.....	39
Table 11: Adverse events included in the economic model (events occurring at Grade 3 or higher with an incidence of 5% or more).....	40
Table 12: Drug dosing regimens applied in the model (9).....	42
Table 13: Drug cost used in the model	43
Table 14: Atezolizumab + Bevacizumab, first cycle administration cost (20,21).....	43
Table 15: Atezolizumab + Bevacizumab, subsequent administration cost (20,21).....	44
Table 16: Sorafenib and lenvatinib, first cycle administration cost (20,21).....	44
Table 17: Sorafenib and lenvatinib, subsequent cycle administration cost (20,21)	44
Table 18: Cost of blood sample package for HCC patients	45
Table 19: Cost of add-on blood sample for HCC patients on Atezolizumab + Bevacizumab	46
Table 20: Progression-free state cost, first cycle, Atezolizumab + Bevacizumab	46
Table 21: Progression-free state cost, first cycle, Sorafenib and Lenvatinib.....	46
Table 22: Progression-free state, subsequent cycles, Atezolizumab + Bevacizumab.....	46
Table 23: Progression-free state, subsequent cycles, Sorafenib and Lenvatinib	47
Table 24: Post-progression state, all cycle, and treatments.....	47



Table 25: Costs related to adverse event management.....	48
Table 26: First cycle, patient cost of atezolizumab + bevacizumab	48
Table 27: Subsequent treatment cycle, patient cost of atezolizumab + bevacizumab	48
Table 28: Pre-progression (supportive care), patient cost of atezolizumab + bevacizumab.....	48
Table 29: First cycle, patient cost of sorafenib and lenvatinib.....	49
Table 30: Subsequent treatment cycle, patient cost of sorafenib and lenvatinib.....	49
Table 31: Pre-progression (supportive care), patient cost of sorafenib and lenvatinib	49
Table 32: Post-progression state, patient cost.....	49
Table 33: Transportation costs per health state	50
Table 34: Drug cost of regorafenib included in the mode for subsequent treatment.....	51
Table 35: Proportion of patients on subsequent treatment, treatment duration, and the estimated one-off cost of subsequent treatment for all treatment arms.....	51
Table 36: End of life care costs	51
Table 37: Incremental cost per patient.....	55
Table 38: Results of the scenario analyses.....	57
Table 39: Model validation, comparing model estimated medians with medians sourced in external data	59
Table 40: Market shares for systemic treatment of HCC patients.....	61
Table 41: Budget impact for the base case scenario	61
Table 42: All included adverse events and the used DRG tariff.....	65

List of figures

Figure 1: Design of IMbrave150 trial	13
[REDACTED]	15
[REDACTED]	15
[REDACTED]	17
[REDACTED]	18
[REDACTED]	19
[REDACTED]	20
[REDACTED]	21
Figure 9: Example of a partitioned survival model	25
Figure 10: Diagram of the model for a partitioned survival model	26
[REDACTED]	29
[REDACTED]	29
[REDACTED]	31
[REDACTED]	31
[REDACTED]	32
[REDACTED]	33
[REDACTED]	34
[REDACTED]	35
[REDACTED]	36
[REDACTED]	37
[REDACTED]	38
[REDACTED]	38



[REDACTED] 39
[REDACTED] 65
[REDACTED] 65

1 Introduction

On the 11th of December 2020, Roche received the protocol for evaluating the clinical added value of Tecentriq® (atezolizumab) in combination with bevacizumab for treatment of hepatocellular carcinoma by the Danish Medicine Council. The protocol included two clinical questions:

Clinical question 1: “What is the added value of atezolizumab in combination with bevacizumab compared to sorafenib in adult patients with locally advanced, inoperable, or metastatic hepatocellular carcinoma, who has not previously received systemic treatment, and are candidates for 1st line systemic treatment?”

Clinical question 2: “What is the added value of atezolizumab in combination with bevacizumab compared to lenvatinib in adult patients with locally advanced, inoperable, or metastatic hepatocellular carcinoma, who has not previously received systemic treatment, and are candidates for 1st line systemic treatment?”

The two clinical questions set the scope of this economic analysis.

This technical report describes the economic analysis, which supports the application to the Danish Medicines Council. The economic analysis includes a cost per patient analysis and a budget impact analysis. The purpose of this document is to explain the models, key assumptions and highlight the key results.

1.1 Hepatocellular carcinoma

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer in Denmark, with a yearly incidence of approx. 430 patients (1). The current treatment options are limited for this indication (see section 1.2). The 1-year survival is 37% for men and 40% for women, while the 5-year survival is 10% for men and 12% for women (1). The median survival is approx. 7.9 months for patients, who have not received systemic treatment, and even when treated with the current standard treatments, the median survival is approx. 1 year (2). At the end of 2016, 678 Danish patients were alive, which reflects the short survival for this indication (1).

Patients with HCC are often older than 50 years of age, with HCC often developing as a result of cirrhosis or hepatitis B or C (3). In HCC, the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-staging system is used for defining the progression of the disease and to decide which treatment the patient would benefit from. The BCLC system divides stages of disease according to radiologically assessed tumour size, liver function, physical status and cancer-related symptoms. The stages are defined as 0, A, B, C, and D, where 0 is a very early stage and D is the terminal stage (4).

The liver function staging included in the BCLC system is divided into the following Child-Pugh categories, A, B, and C, where A is the best and C is the worst (4).

1.2 Standard treatment

Systemic therapy is indicated for patients with the advanced stage (BCLC stage C), who have liver functions equivalent to Child-Pugh A or B, but are no longer candidates for local treatment, as the patients have cancer-related symptoms and/or vascular invasion or spread of cancer cells to other organs (4). The systemic treatments offered are the multiple kinase inhibitors, sorafenib or lenvatinib. As of April 10, 2019, the Danish Medicines Council (DMC) has recommended lenvatinib as 1st line treatment for patients with HCC. Sorafenib and lenvatinib have been assessed as equal treatment alternatives by the DMC. In the protocol, it is estimated that approx. 40 patients are treated with sorafenib or lenvatinib each year (5). Via input from a clinical expert within the field, Roche has gathered the input, that Atezo+Bev could potentially be used only for Danish patients with Child-Pugh A. Because of this, the relevant patient population for Atezo+Bev may instead be 20-25 patients.

Sorafenib and lenvatinib are both administered orally. The recommended dose of sorafenib is 400 mg, twice daily as long as clinical benefit is observed or until unacceptable toxicity occurs (6). The recommended daily dose of lenvatinib is 8 mg (two 4 mg capsules) once daily for patients with a bodyweight of < 60 kg and 12 mg (three 4 mg capsules) once daily for patients with a bodyweight of ≥ 60 kg, as per the SmPC (7).

1.3 Atezolizumab in combination with bevacizumab

Atezolizumab in combination with bevacizumab (atezolizumab + bevacizumab), is indicated for the treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) who have not received prior systemic therapy. Atezolizumab is a monoclonal antibody, which inhibits the protein, programmed death-ligand 1 (PD-L1). Inhibition of PD-L1 counteracts the ability of tumor cells to avoid the immune system, which is reactivated and thus able to respond to the tumor. Atezolizumab is formulated as a concentrate for intravenous infusion (IV), and for the HCC indication is given in a dose of 1200 mg IV every 3 weeks until loss of clinical benefit or unmanageable toxicity occurs. Bevacizumab is a vascular endothelial growth factor inhibitor (VEGF inhibitor) formulated as a concentrate for infusion and is administered as an IV infusion. The dose is 15 mg/kg of body weight given every 3 weeks (8).

Roche received a positive opinion atezolizumab from the European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use on the 17th of September 2020 and a marketing authorization from the European Commission on the 30th of October 2020 (9).

Atezolizumab has previously been recommended by the DMC within the disease areas of urothelial carcinoma, lung cancer, and breast cancer (10-12).

2 Purpose

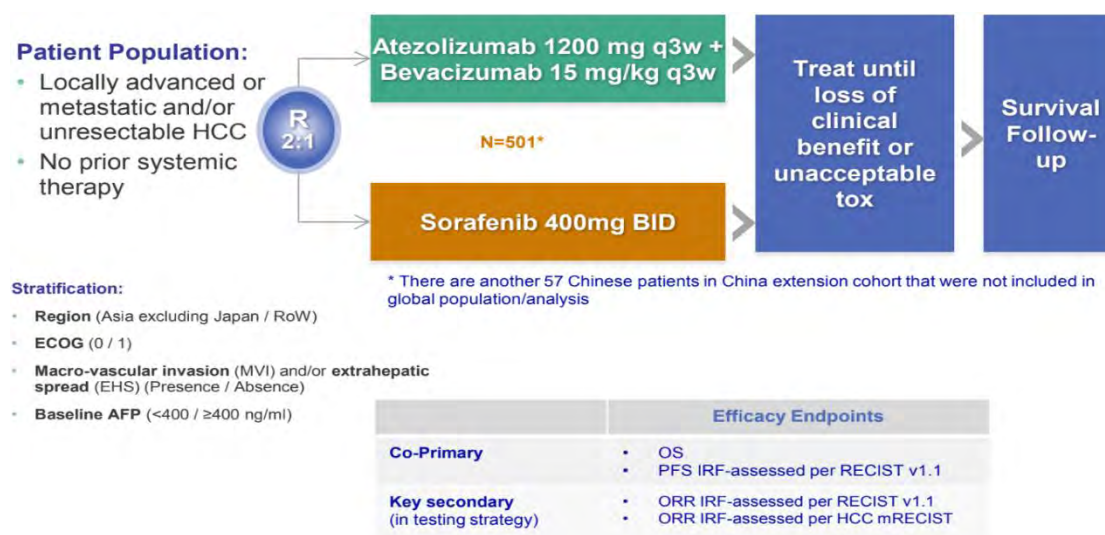
The economic model was developed to estimate the incremental costs per patient as well as the budget impact of atezolizumab in combination with bevacizumab as 1L treatment of HCC compared to sorafenib and lenvatinib as defined by the clinical questions in the protocol (9). The model will utilize a restricted societal perspective, thereby including patient costs and transportation costs as defined by the method guidelines of the DMC (13).

3 Direct clinical evidence

3.1 Design of the IMbrave150 trial

IMbrave150 is a randomized, Phase III, multicenter, open-label, two-arm study designed to evaluate the efficacy and safety of atezolizumab in combination with bevacizumab compared to sorafenib in patients with locally advanced or metastatic HCC, who have received no prior systemic treatment. Figure 1 summarizes the design of the study.

Figure 1: Design of IMbrave150 trial



3.2 Clinical trial results

This section details the results from the IMbrave150 trial, which are used as the basis for the cost-per-patient model. These results relate to the latest clinical data cut-off date August 31, 2020. The intention-to-treat (ITT) primary population has been included for modelling PFS and OS, as this is the most relevant to the Danish perspective. Data from the safety population has been included for modelling time to off treatment (TTOT) and adverse events. The safety population consisted of all randomized patients who received at least one full or partial dose of any study treatment, with patients grouped according to the actual treatment received. See Table 1 for the patient numbers of the ITT population and safety population of IMbrave150.

Table 1: Patient number in the ITT population and safety population of the IMbrave150 trial (August 31, 2020 data cut)

	Atezolizumab + Bevacizumab	Sorafenib
ITT population	n = 336	n = 165
Safety population	n = 329	n = 156

3.2.1 IMbrave150 results

3.2.1.1 Progression-free survival

The IMbrave150 study also met the co-primary endpoint of PFS based on Independent Review Facility (IRF)-assessment per RECIST v1.1. A statistically significant and clinically meaningful improvement in PFS based on IRF-assessment per RECIST v1.1 was observed (stratified HR: 0.65; 95% CI: 0.53, 0.81; log-rank p-value <0.0001) with Atezo+Bev over sorafenib in the ITT population. Table 2 summarizes the results of the progression-free survival (PFS) analyses by an IRF according to RECIST v1.1 for the ITT primary population in IMbrave150.

Table 2: PFS (IRF-assessment per RECIST v.1.1) in IMbrave150 (ITT primary population)(14)

	Atezolizumab + Bevacizumab (n=336)	Sorafenib (n=165)
Patients with event (N, %)	257 (76.5%)	130 (78.8%)
Median time to progression in months (95% CI)	6.9 (5.7, 8.6)	4.3 (4.0 – 5.6)
Hazard ratio, Sorafenib vs. Atezolizumab + Bevacizumab (stratified, 95% CI)		0.65 (0.53, 0.81) (95% CI)

Results are based upon August 31, 2020 data cut

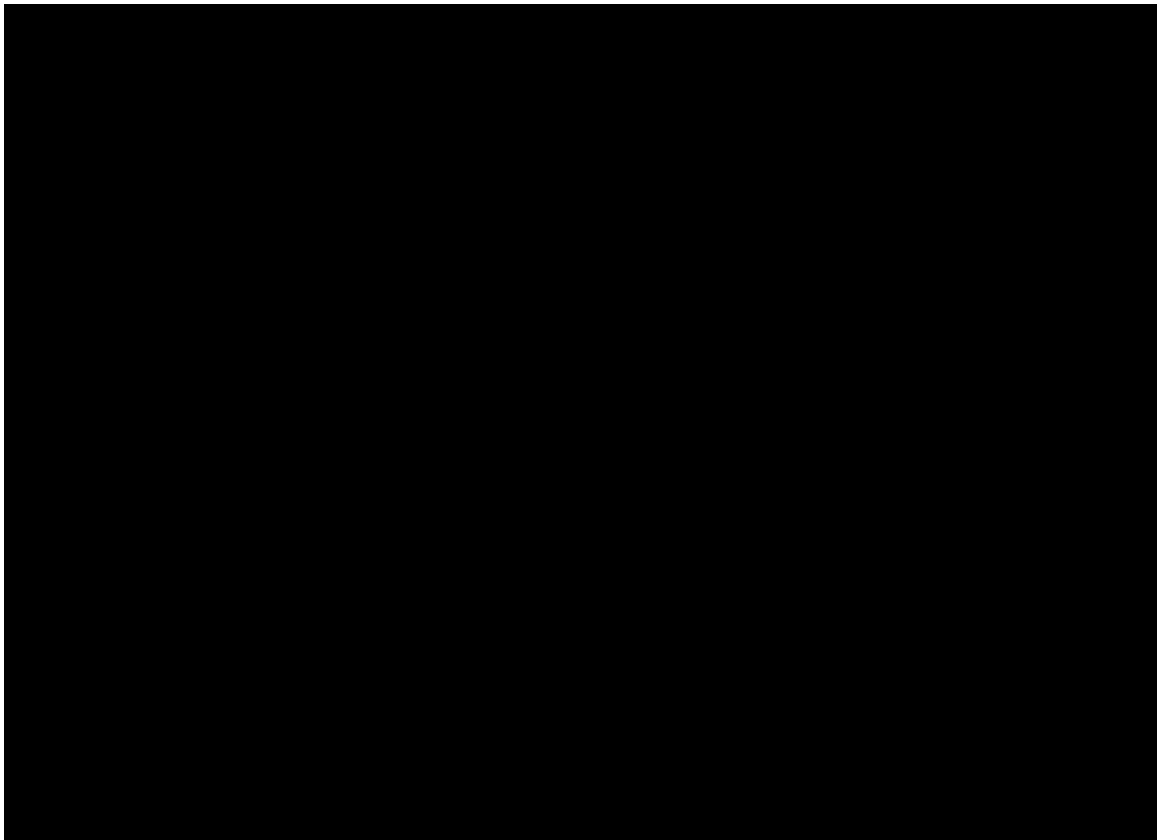
* Stratification factors included are geographic region, AFP level at baseline, and MVI and/or EHS

Figure 2 displays the corresponding Kaplan-Meier curve for PFS with the numbers at risk in the legend.

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

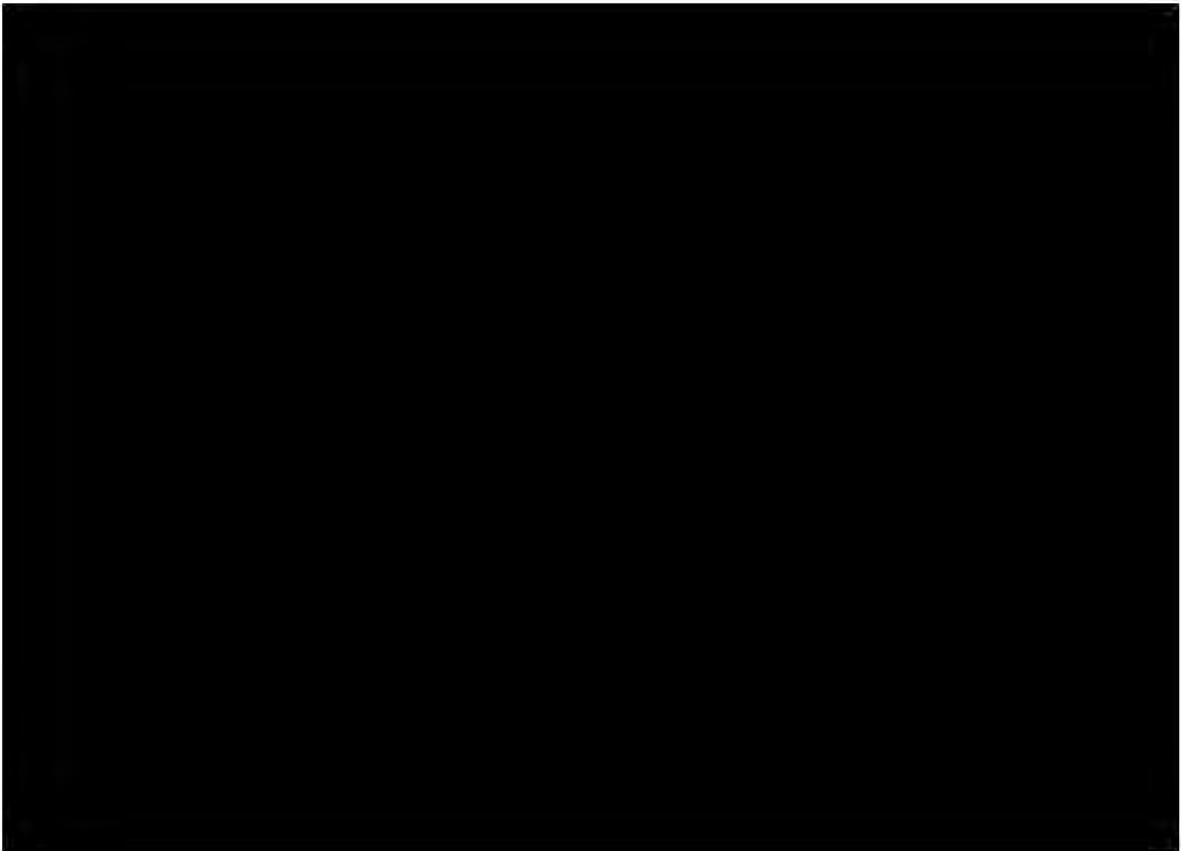
[Redacted text block]

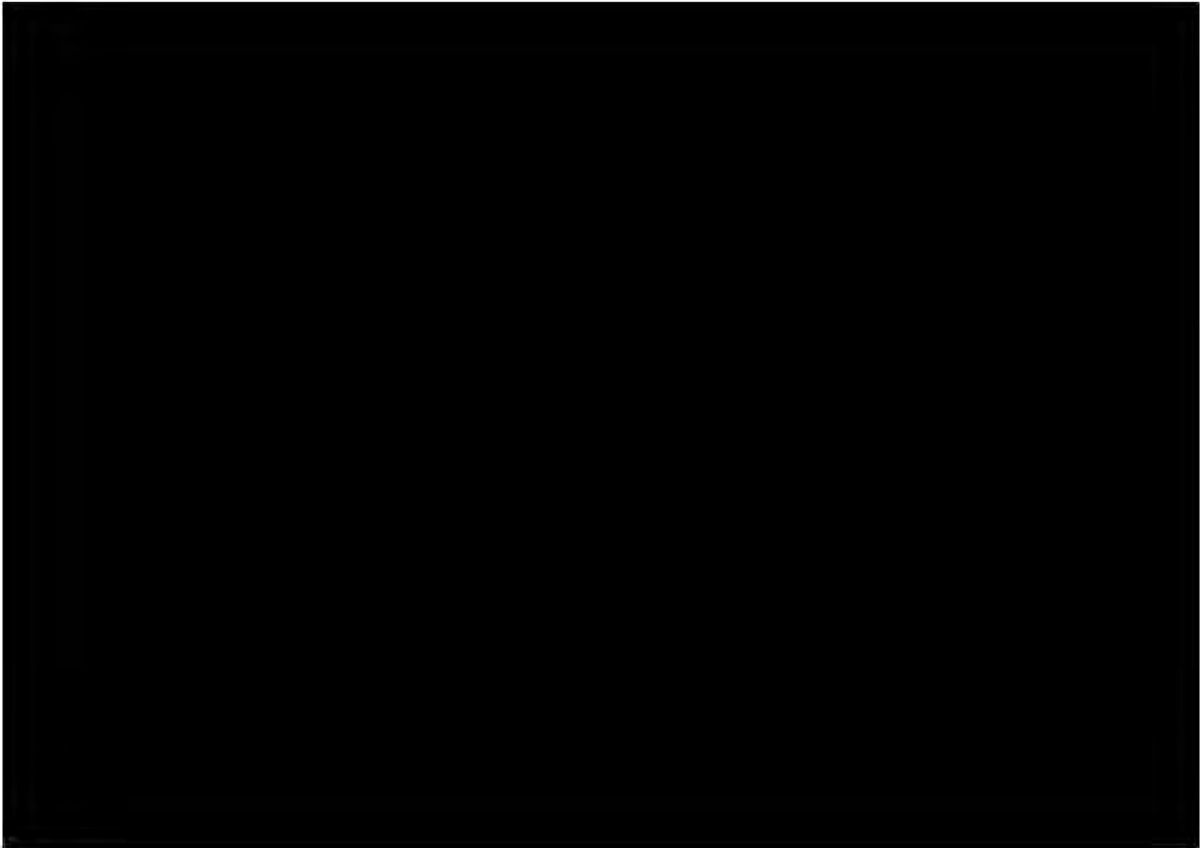


3.2.1.2 Time to off treatment

For the cost-per-patient model, TTOT was calculated using time to event analysis as the KM data was not complete, due to the entire patient population not having discontinued treatment at the data cut, August 31, 2020. The TTOT data is based on the safety population of IMbrave150 trial, as ITT data would not be relevant for the modelling of TTOT.

In Figure 4 – 6, the TTOT KM curves are shown for each concomitant medication (atezolizumab, bevacizumab, and sorafenib). The vertical axis shows the proportion of patients on treatment and the horizontal axis shows the time in months.





[Redacted]

[Redacted]

Table 2 shows treatment duration by treatment arm.

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.2.1.3 Overall survival

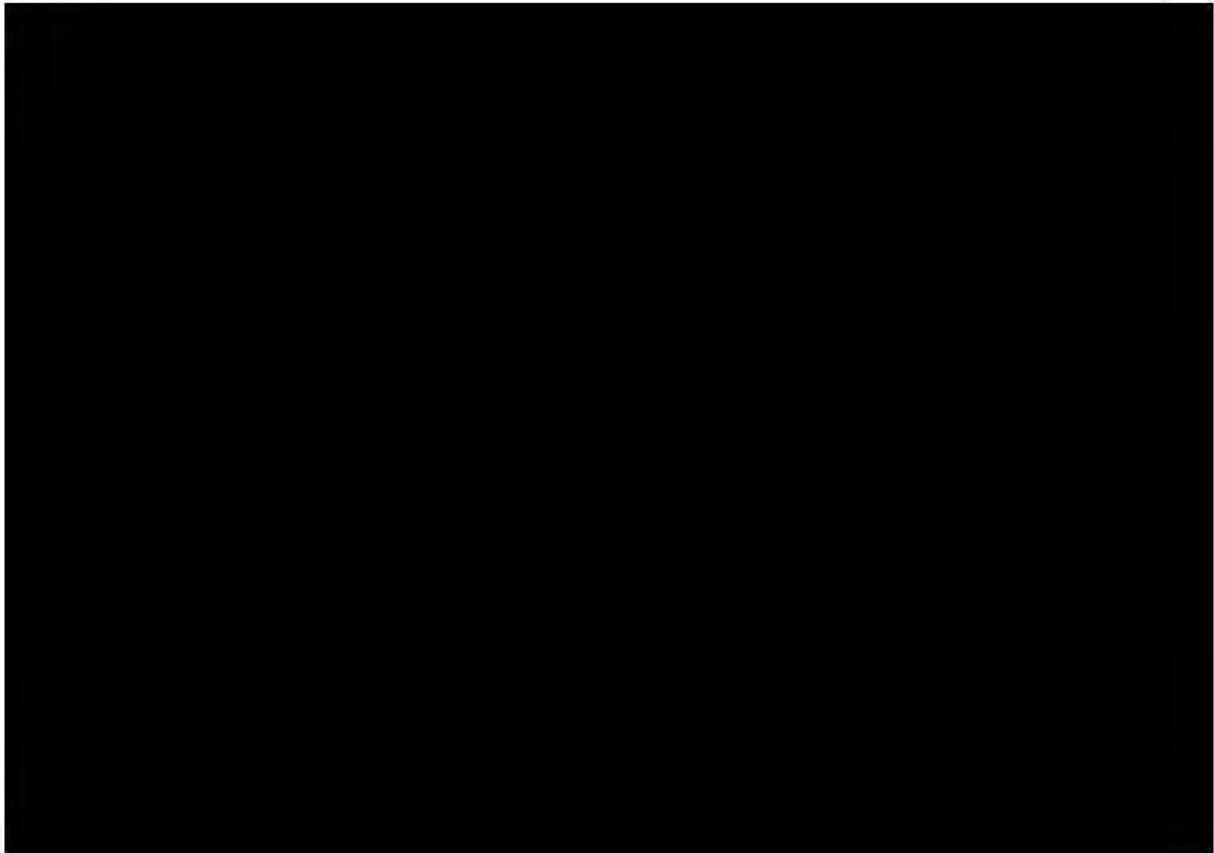
The overall survival (OS) is a co-primary efficacy endpoint and will feed into the partitioned survival model as a modeled endpoint. The IMbrave150 study met its co-primary efficacy endpoint of OS. There was a statistically significant and clinically meaningful improvement in OS (stratified HR: 0.66 [95% CI: 0.52, 0.85], with Atezo+Bev over sorafenib in the ITT population. Table 4 summarizes the outputs for OS.

Table 4: Overall survival in IMbrave150 (ITT primary population; August 31, 2020 data cut)

	Atezo+Bev (n=336)	Sora (n=165)
Patients with event (%)	180 (53.6%)	100 (60.6%)
Median time to death in months with 95% CI	19.2 (17.0, 23.7)	13.4 (11.4, 16.9)
Hazard ratio (stratified, 95% CI)	HR: 0.66 (0.52, 0.85) (95% CI)	

* Stratification factors included are geographic region, AFP level at baseline and MVI and/or EHS





4 Indirect clinical evidence

In the absence of head-to-head trial evidence of Atezo+Bev vs. lenvatinib, an indirect treatment comparison (ITC) was necessary to enable a comparison for the purposes of this submission. In line with the clinical application, the results of a Bucher analysis are used in order to calculate the OS and PFS hazard rates between IMBrave150 trial and the REFLECT trial.

4.1 REFLECT

REFLECT is an open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial, assessing the efficacy, safety and patient reported quality of life of lenvatinib versus sorafenib in patients with unresectable HCC, who had not previously received treatment for advanced disease. Included patients had Child-Pugh grade A liver impairment and an ECOG PS of 0-1.

The study included 954 patients that were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either lenvatinib (N = 478) or sorafenib (N = 476). Randomization was performed through an interactive voice-web-response system using a block size of 2. Stratification factors were geographic region (Asia-Pacific or western), macroscopic portal vein invasion, extrahepatic spread, or both (yes or no), ECOG PS (0 or 1), and body weight (<60 kg or ≥60 kg).

Patients in the lenvatinib group received either 12 mg of lenvatinib (body weight ≥60 kg) or 8 mg of lenvatinib (body weight <60 kg) orally once daily, and patients in the sorafenib group received 400 mg of sorafenib orally twice daily in 28-day cycles.

The primary endpoint was OS in the ITT population. The secondary endpoints relevant to Danish Medicines Council assessment were PFS and quality of life assessed with EORTC QLQ-C30. Safety assessment was based on the safety analysis set including all patients who received at least one dose of trial treatment (N = 951).

The primary analysis for OS was conducted at a data cutoff of November 13, 2016. Median duration of follow-up was 27.7 months for the lenvatinib group and 27.2 months for the sorafenib group. At the time of data cutoff, a total of 701 deaths had occurred. After this an extension phase is followed [12].

4.1.1 Demographic and disease characteristics at baseline, comparison between IMbrave150 and REFLECT

Demographic and disease-specific baseline characteristics in IMbrave150 were generally well balanced between the treatment arms. Characteristics at baseline were also similar between treatment arms in REFLECT, except for baseline hepatitis C aetiology and alpha-feto-protein concentrations (Table 2). This imbalance is however not expected to influence the effect estimates.

Both trials include patients with Child-Pugh grade A liver impairment and ECOG PS 0-1 and thus the results may not be generalisable to patients with Child-Pugh grade B or above and

ECOG PS 2 or more. Overall, the trial population in IMbrave150 is comparable with that in REFLECT and in line with the Danish guidelines and recommendations for sorafenib and lenvatinib [9,10].

It should be noted that both IMbrave150 and REFLECT have a higher proportion of patients from Asian regions, and more patients with viral aetiology compared with the Danish population that would be eligible for treatment with atezolizumab-bevacizumab. The cause of HCC in the Danish population is to a greater extent non-viral. However, based on dialogues with physicians, the trial populations are considered to be representative of a Danish unresectable HCC patient population.

Table 5. Demographic and disease characteristics at baseline

Variable	IMbrave150 [3]		REFLECT [6]	
	Atezo + bev (N = 336)	Sorafenib (N = 165)	Lenvatinib (N = 478)	Sorafenib (N = 476)
Median age (IQR) — yr	64 (56-71)	66 (59-71)	63 (20-88)	62 (20-88)
Male sex — no. (%)	277 (82)	137 (83)	405 (85)	401 (84)
Geographic region — no. (%)				
Asia*	133 (40)	68 (41)	321 (67)	319 (67)
Rest of the world†	203 (60)	97 (59)	157 (33)	157 (33)
ECOG performance status score — no. (%)				
0	209 (62)	103 (62)	304 (64)	301 (63)
1	127 (38)	62 (38)	174 (36)	175 (37)
Child-Pugh classification — no./total no. (%)§				
A5	239/333 (72)	121/165 (73)	475 (99)	471 (99)
A6	94/333 (28)	44/165 (27)		
B	-	-	3 (1)	5 (1)
Barcelona Clinic liver cancer stage — no. (%)				
A	8 (2)	6 (4)	-	-

B	52 (15)	26 (16)	104 (22)	92 (19)
C	276 (82)	133 (81)	374 (78)	384 (81)
Alpha-fetoprotein — no. (%)				
≥400 ng per milliliter	126 (38)	61 (37)	NR	NR
≥200 ng per milliliter	NR	NR	222 (46)	187 (39)
Presence of macrovascular invasion, extrahepatic spread, or both — no. (%)	258 (77)	120 (73)	329 (69)	336 (71)
Macrovascular invasion	129 (38)	71 (43)	109 (23)	90 (19)
Extrahepatic spread	212 (63)	93 (56)	291 (61)	295 (62)
Varices — no. (%)				
Present at baseline	88 (26)	43 (26)	NR	NR
Treated at baseline	36 (11)	23 (14)	NR	NR
Underlying cirrhosis based on masked independent imaging review — no. (%)	NR	NR	356 (74)	364 (76)
Cause of hepatocellular carcinoma — no. (%)				
Hepatitis B	164 (49)	76 (46)	251 (53)	228 (48)
Hepatitis C	72 (21)	36 (22)	91 (19)	126 (26)
Nonviral	100 (30)	53 (32)	136 (28)	122 (26)
Prior local therapy for hepatocellular carcinoma — no. (%)†‡	161 (48)	85 (52)	327 (68)	344 (72)

* IMbrave150: Asia excluding Japan. REFLECT: Asia-Pacific including China, Hong Kong, Japan, South Korea, Malaysia, Philippines, Singapore, Taiwan, and Thailand. † IMbrave150: Rest of the world including the United States, Australia, New Zealand, and Japan. REFLECT: Western including Belgium, UK, Spain, Germany, Italy, Poland, France, USA, Canada, Israel, and Russia. ‡ Precise numeric scores for two patients in the atezolizumab-bevacizumab group who were in Class A on the Child-Pugh scale were not available. Data are not included for one patient in the atezolizumab-bevacizumab group whose classification was B7. † Non-viral causes include alcohol, other, and unknown causes. ‡ Local therapy includes anticancer procedures.

4.2 Bucher ITC

The Bucher method is a fixed effects frequentist method that only allows comparison between two interventions that are not head-to-head comparisons. As it does not admit more interventions and it does not include between-trial heterogeneity, this method is relatively straightforward and simple. The absolute effects are calculated based on the estimated relative effects.

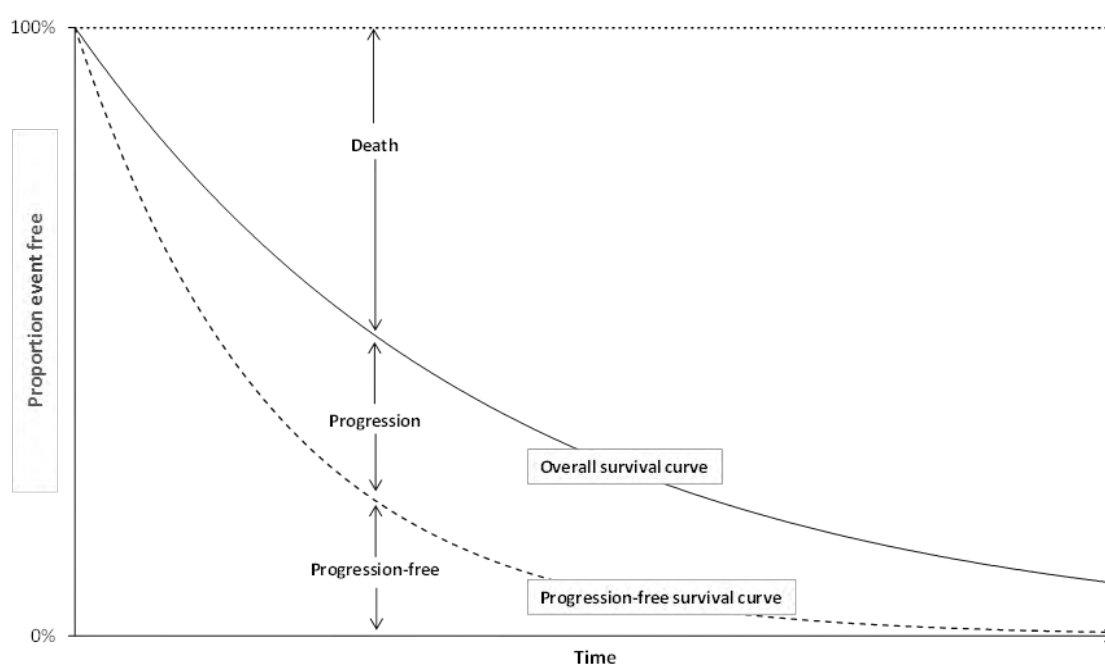
The Bucher analysis was carried out using data from IMbrave150 (2020 data cut) and data from the REFLECT study. Hazard rates were calculated for PFS and OS to be used in the model. The resulting hazard rates for Atezo+Bev vs. lenvatinib were 0.72 (95% CI, 0.54-0.96) for OS and 0.98 (95% CI 0.77-1.29) for PFS.

5 Health economic model

5.1 Model Description

The health economic model used in the analysis is a 3-health state partitioned survival model with health states consisting of progression-free, post-progression, and death. Within a partitioned survival model, health states are based on the partitioning of the proportion of patients alive in PFS and PPS at discrete time points. The proportion of patients in the PPS health state at a given point in time is calculated as the difference in the proportion of patients who are alive and the proportions of progression-free patients. This type of model allows for usage of the available clinical study data whilst also relying on the most commonly used health stages in previous oncology models, i.e. the mutually exclusive healing states of progression-free, post-progression, and death.

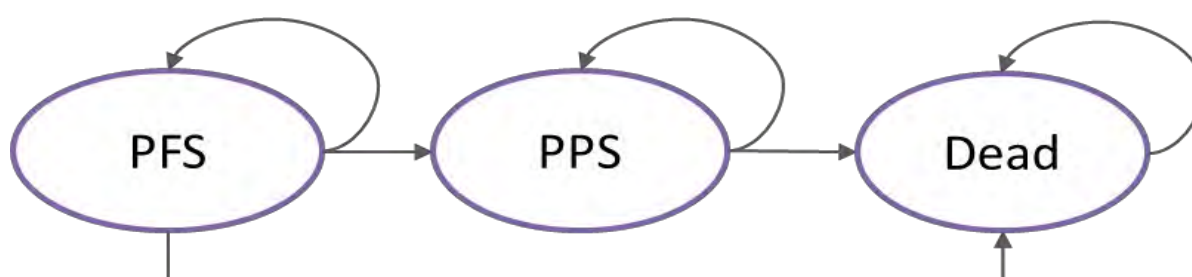
Figure 9: Example of a partitioned survival model



The model inputs were based on the results of phase III trial IMbrave150, as described in section 3. Lenvatinib was not assessed in the IMbrave150 trial and is instead included using hazard ratios calculated via the Bucher method. The resulting indirect hazard ratios are applied to the survival estimates of atezolizumab arm to calculate the mean cost and effects for the indirect comparators.

Patients enter the model in the progression-free state. In each cycle, patients can either remain in the progression-free health state or transition to the post-progression or death health state (Figure 10). Patients who have progressed can remain in the post-progression state or transition to the death state but never go back to the progression-free state.

Figure 10: Diagram of the model for a partitioned survival model



5.2 The rationale for model structure

There is a long history of using partitioned survival models for health technology assessments. The main reason for this is that the direct usage of PFS and OS and the survival functions make the models intuitive, easy to communicate whilst also allowing for a good representation of the observed trial data. In addition, these models allow for modeling changes in the hazard rates dependent on time in a current state and do not rely on the rather restrictive assumption of time-invariant hazard rates that are made in Markov models.

However, there are limitations to these models as they cannot model the underlying disease or account for recurrent events. The assumption that PFS and OS are independent is very strong and violated in the case of three-state oncology models. PFS and OS are related because they both include death as an event, progression can never occur after death, and progression can be predictive of the time to death. Generally, the validity and robustness of partitioned survival models beyond the observed trial duration are dependent on the maturity of the used survival data.

5.3 Model states

5.3.1 Progression-free state

The progression-free state is the state in which all patients enter the model. The proportion of transitioning out of the progression-free state over time was determined by the progression-free survival curves extrapolations fitted to the trial data. The PFS curves indicate for each point in time the proportion of patients who have not progressed or died yet.

5.3.2 Post-progression state

The post-progression state includes all patients who have experienced disease progression but have not yet died. The proportion of all patients in this state was calculated as the difference between the proportion of patients who were alive and the proportion of patients who were in the progression-free health state. The transitions into and out from the post-progression health state were thus not modeled explicitly but as a residual proportion of patients.

5.3.3 Death state

Death was modeled as an absorbing state meaning that all patients eventually enter this state and cannot leave it. The transition of patients from the progression-free and post-progression health states into the death state was determined by the overall survival curves derived from the clinical trials. Overall survival curves indicate the proportion of patients who are alive at a given point in time or, equivalently, the proportion of patients who die during a model cycle dependent on the time since treatment initiation.

5.4 Model cycle duration

The rationale is that it is assumed that transitions from one health state to another occur at the beginning of each cycle. In reality, however, the patient transition is a continuous process, which may occur at any time during the cycle. Therefore, a cycle length of one week has been applied. By applying a relatively short cycle length of the weekly cycle, the difference between the actual transition time and the model predicted time is reduced. This allows for a more accurate estimation of the length of time patients remain in the health states. The weekly cycle also aligns with the dosing regimens of all comparators in the model.

Due to the short cycle length of 1 week, the half-cycle correction does not have a large impact on the results, but it is included in the model for completeness.

6 Model inputs

6.1 Clinical inputs

The primary source of clinical data in this economic model is the Phase III pivotal randomized controlled trial IMbrave150, comparing atezolizumab + bevacizumab (Atezo + Bev) to sorafenib.

As lenvatinib was not included in IMbrave150, and there are no head-to-head trials comparing it to Atezo+Bev, a Bucher analysis was conducted to estimate its relative effectiveness. Survival estimates for lenvatinib were then generated by applying the hazard ratios generated by the Bucher analysis (section 6.1.5) to survival data from the IMbrave150 study in the economic model (section 4).

6.1.1 Parametric Fit overview

The clinical data from the IMbrave150 are not complete, and therefore extrapolation is required. Extrapolation beyond the IMbrave150 clinical follow-up period was performed by fitting a parametric distribution to the observed time to event data from the IMbrave150 trial per treatment arm, atezolizumab + bevacizumab (Atezo + Bev) or Sorafenib. Validation with clinical data has been included in the model in the 'Model Inputs -sheet, cell B136.

[Redacted content]

[Redacted]

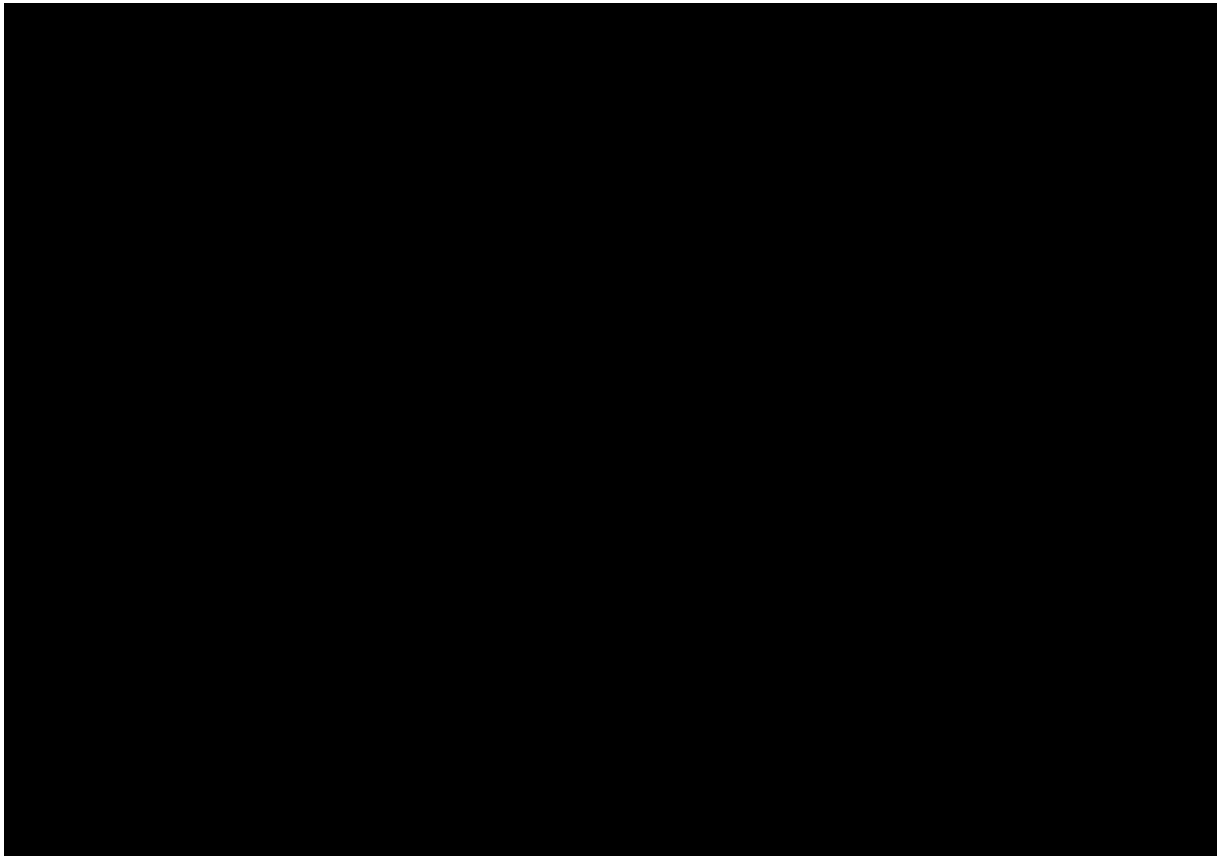
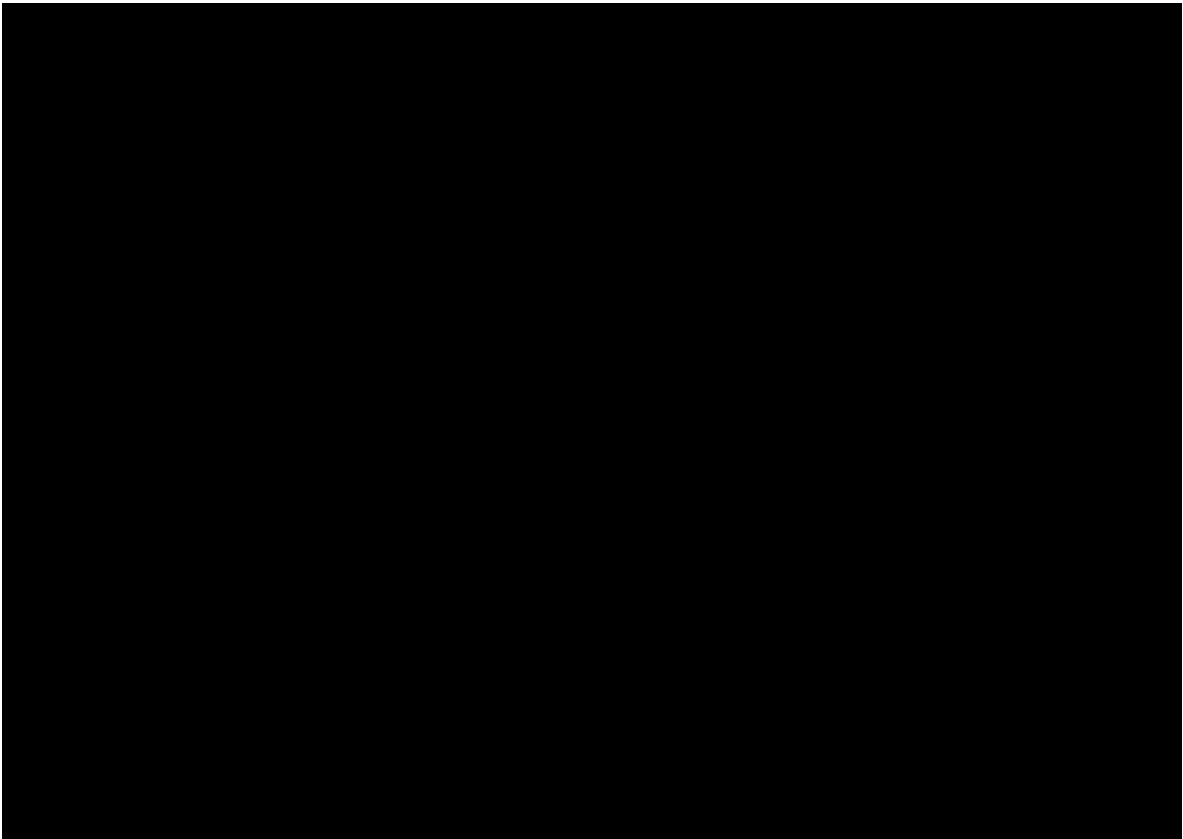
[Redacted]

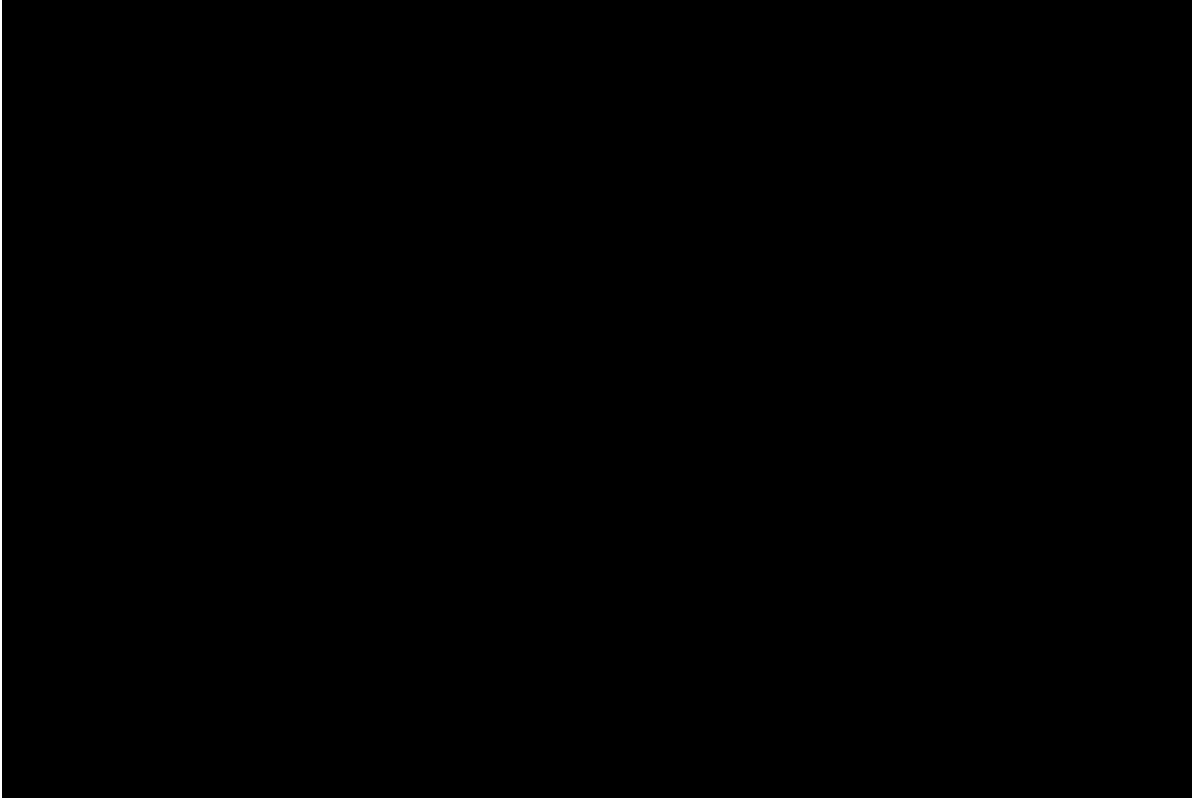
[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



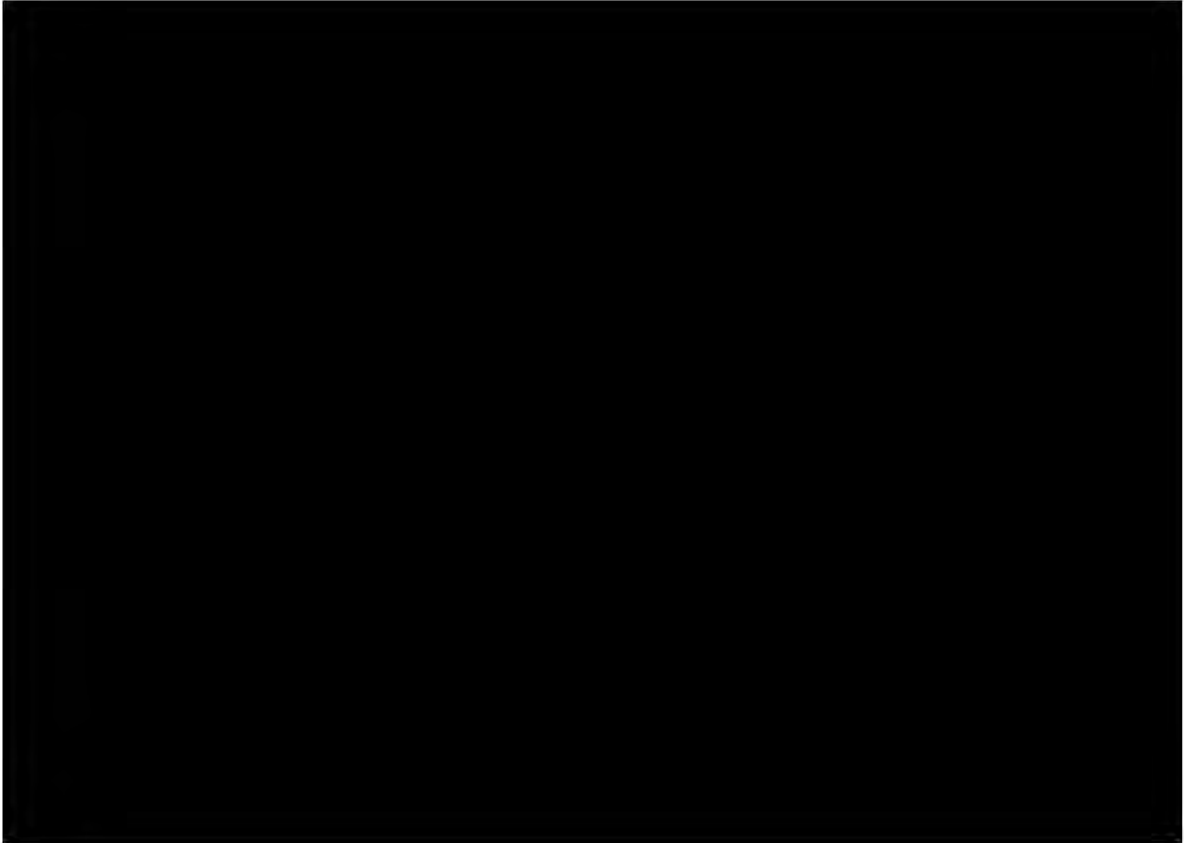


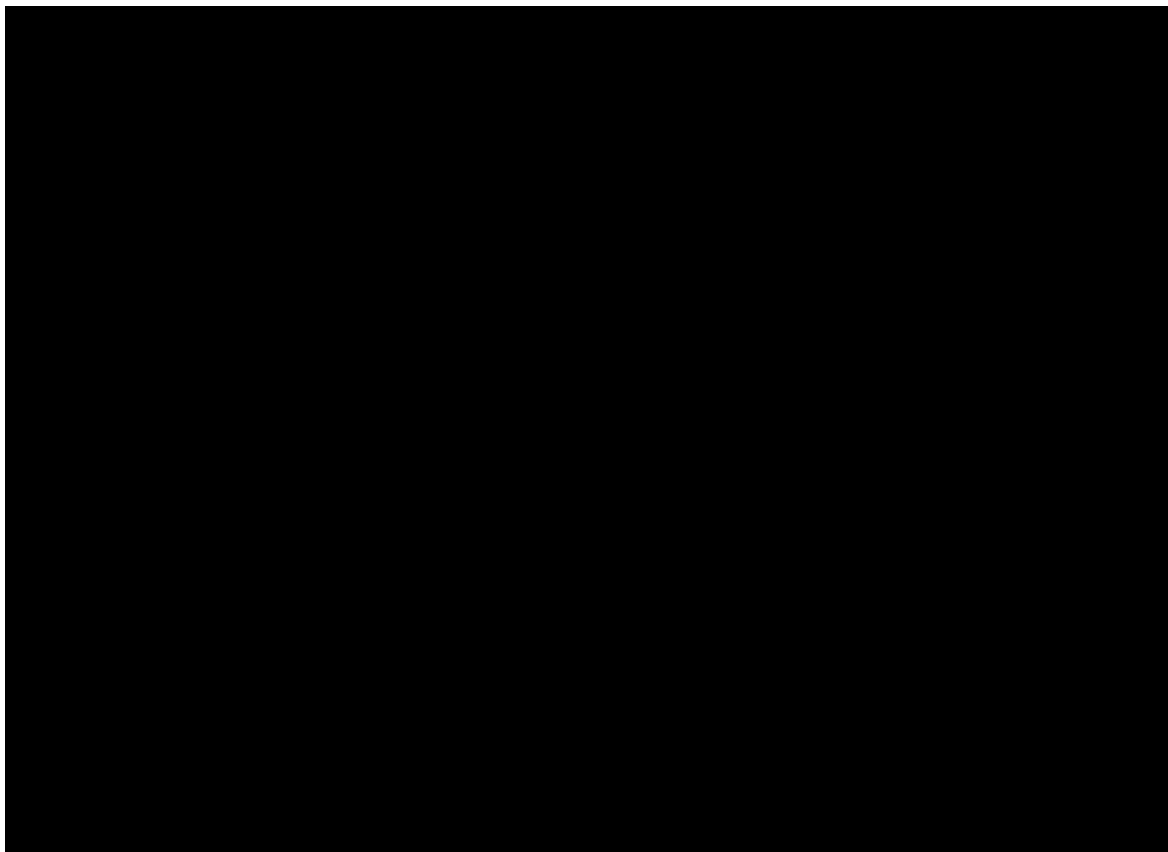
[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

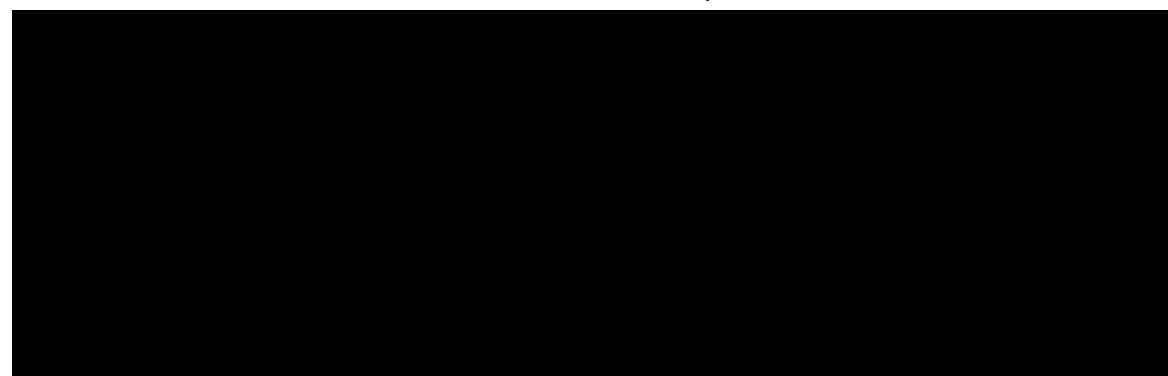




6.1.4 Time to off treatment

Atezolizumab is used until the loss of clinical benefit or unmanageable toxicity in study IMbrave150, in line with its anticipated license for this indication. Results from the IMbrave150 study, and clinical trial evidence from other indications for atezolizumab, suggest that patients can continue to receive treatment with atezolizumab for a limited time after disease progression. On the other hand, tolerability may result in earlier discontinuation. As such, PFS is only an approximation for the treatment duration of Atezo+Bev but not an accurate surrogate.

Data on time to off treatment (TTOT) are available for Atezo+Bev and sorafenib in IMbrave150. As such, TTOT data directly from the IMbrave150 study were used to inform treatment duration in the economic model. For bevacizumab, whilst it is administered until disease progression or unacceptable toxicity, we still consider that TTOT data from the study are more accurate to estimate treatment duration, compared to PFS.

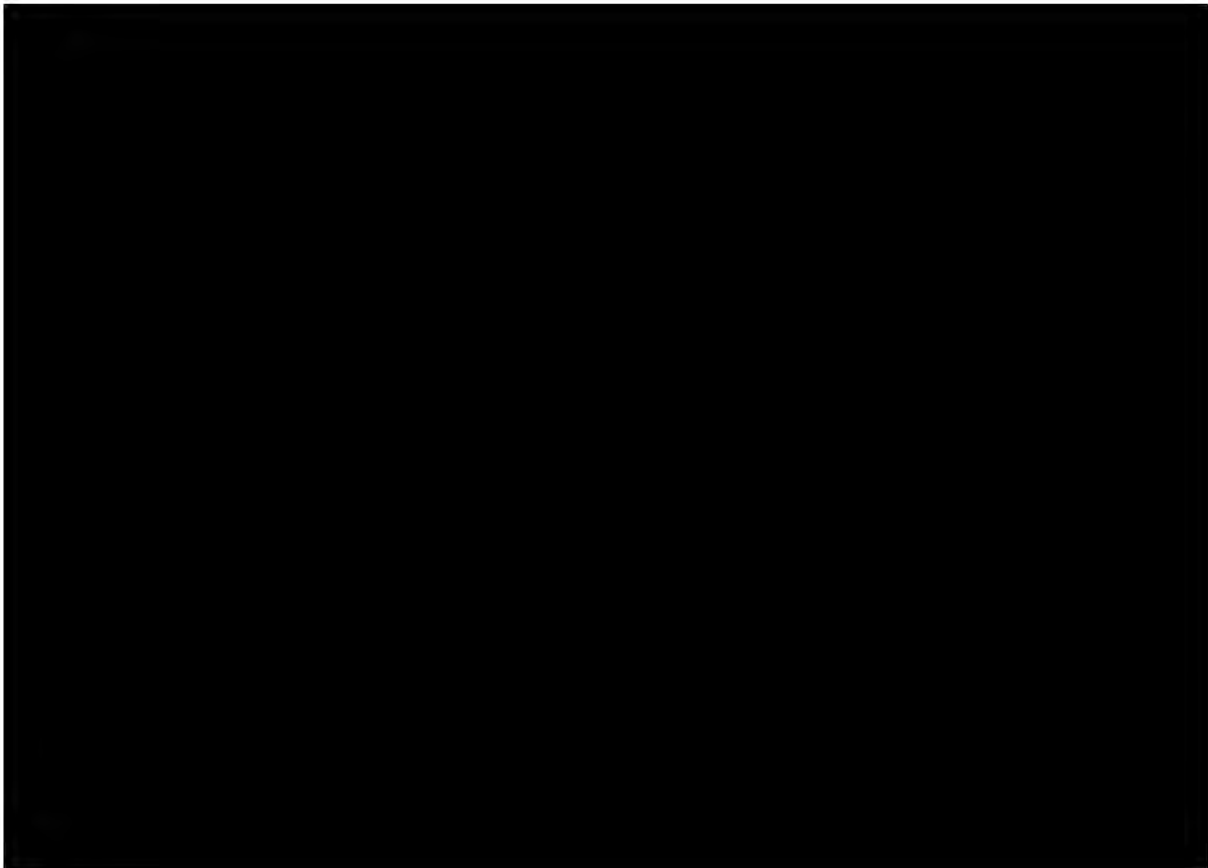


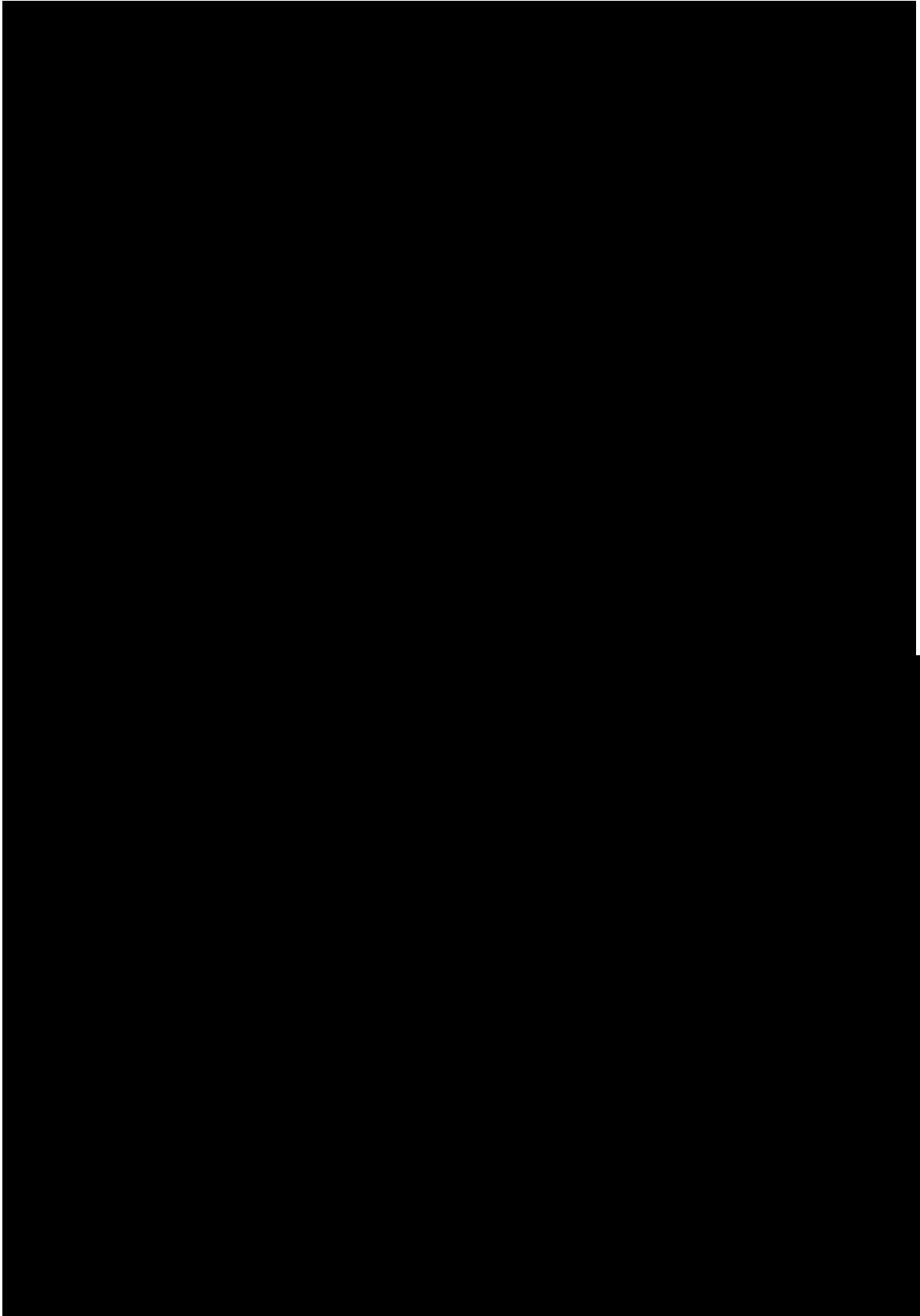
[Redacted text block]

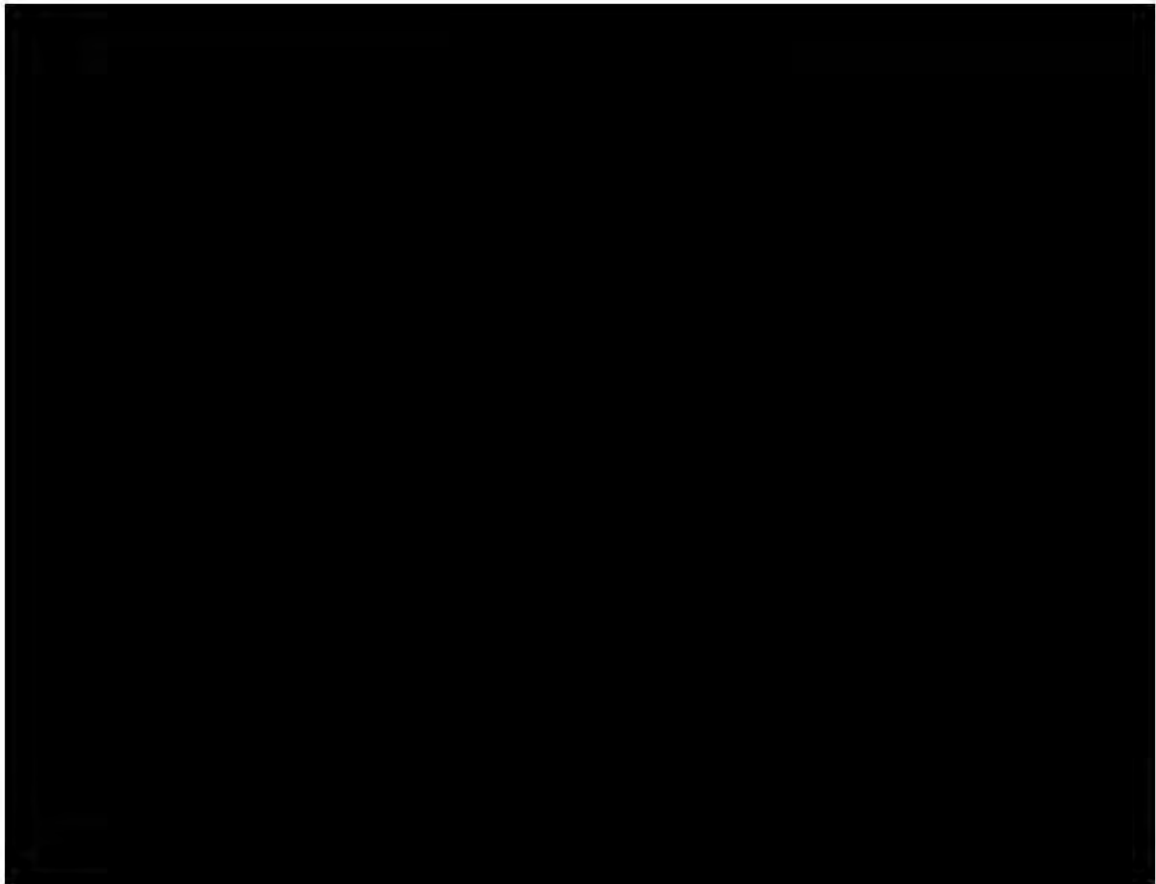
[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]







6.2 Time horizon

In the DMC guidelines, it is recommended that the selected time horizon should be long enough to reflect all the important differences in costs between the technologies being compared (13).

For the base-case analysis, a time horizon of 20 years has been selected. At 20 years, more than 99% of the cohort has progressed and approximately 99% of the cohort are dead, as predicted by the model using the PFS and OS exponential parametric distributions.

6.3 Perspective

The perspective of the economic model is a restricted societal perspective, which includes costs related to drug acquisition, drug administration, monitoring, adverse events, routine care, patient time, and transportation. Indirect costs are not included following the DMC's guidelines (13).

6.4 Discounting rate

In the base-case, the annual discount rate for future costs was 3,5% for model year ≤ 35 , and 2,5% for model year > 35 in alignment with DMC's guidelines (13,17). Discounting in the model is performed after the first year on a yearly basis.

6.5 Adverse events

In the model, all grade 3 to higher adverse events (AE) for Atezo + Bev and sorafenib, with an incidence of $\geq 5\%$ in at least one treatment arm were sourced from the IMBrave150 clinical study. A total of 3 adverse events were observed. Lenvatinib was assumed to have an equal safety profile to sorafenib for the sake of simplicity. This is associated with uncertainty but the AE costs have a very small impact on the results.

The number of occurrences and the number of patients with at least one occurrence are included on the sheet "Adverse Events" for each of the Atezo + Bev population and the Sorafenib population. The frequencies were obtained from the IMBrave150 safety population, (patients, who have at least received one dose of trial treatment). The rates applied in the model are calculated based on the total number of patient weeks at risk. This is based on the mean reported follow-up multiplied by the number of safety population in each arm. The adverse event rates were used to estimate the adverse events-related costs. The included adverse events and the observed rates are reported in Table 11. The model allows both for inclusion of all AEs observed in IMBrave150 by the 'Display All AEs'-button within the "Adverse Events"-sheet, or changing the incidence limit for included AEs.

Table 11: Adverse events included in the economic model (events occurring at Grade 3 or higher with an incidence of 5% or more)

Adverse event	Atezo+Bev n, (%)	Soraf- enib n, (%)	Lenvatinib n, (%)
Aspartate aminotransferase increased	17 (5,2%)	5 (5%)	5 (5%)

Hypertension	39 (11,9%)	14 (12%)	14 (12%)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0 (0%)	13 (8%)	13 (8%)

Key: Atezo+Bev, Atezolizumab + Bevacizumab; n, number of events

6.6 Cost inputs

The following section describes the cost inputs used in the model. In order to reflect the Danish treatment pathway as close as possible, input has been gathered from an expert source. The expert source is a nurse, Katrine Jervad, who has experience with treating HCC patients. The gathered input has been validated with the source before submission and has been attached as appendix.

6.6.1 Drug costs and drug acquisition cost

All patients were assumed to initiate study medications at cycle 1. For all vial-based therapies, the user of the model can select between three scenarios. The three options are given below:

1. Planned dose based on average patient characteristics (mean weight and body mass index (BMI) as observed in the IMbrave150 trial). Here the number of vials is calculated for the average patient. The price per unit is then applied to calculate the average cost per patient.
2. Actual average dose per administration as recorded in the IMbrave150 trial per SmPC (average amount per population). Here the number of vials is calculated based on the mean amount of drug administered per population and treatment and administration. This approach uses [REDACTED]
[REDACTED] The RDI for lenvatinib was sourced from Kudo et al, 2018 (2), a phase 3 trial comparing lenvatinib (88,0%) to sorafenib in HCC patients.
3. Planned dose based on individual patient characteristics per SmPC (weight and BSA as observed in the IMbrave150 trial). Here the number of vials and the costs are calculated for each patient based on the individual characteristics. Finally, the average of these costs is calculated and used in the model.

Within each of these three scenarios, a further option has also been provided to choose between the inclusion or exclusion of vial sharing for the calculation of the number of vials used, i.e. applying the cost for an entire vial even if only partially consumed or the cost per actual dose administered.

Please note that vial sharing assumption is only applicable to vial-based non-fixed dose regimens. Atezolizumab is given in a fixed dose (one vial of atezolizumab per administration).

In the 'perfect vial sharing' algorithm, the drug cost is calculated per mg for the IV-based treatments, as such the cost of drug is minimized.

In the 'without vial sharing' algorithm, it is assumed that health care professionals will select an optimal combination of vials that takes the differences in price per mg according to vial

size into account. Where appropriate, if the dose required is greater than the largest vial size available, then a large vial will always be used in order to minimize the total number of vials used. These calculations are incorporated in the model using the corresponding vial thresholds in the 'settings' sheet. The model also provides the option of a 'use threshold', this relates to a scenario where healthcare providers require the use of a minimum proportion of a vial to justify its use.

In the base case to best reflect reality, the drug dosing has been estimated using the actual average dose per administration, without any vial sharing, thereby assuming wastage therapies. The alternative drug dosing scenarios have been explored in scenario analyses.

For the base case, it was assumed that the patients would be dispensed tablets of oral treatment (sorafenib and lenvatinib) required for 4 weeks treatment at a time, thereby up to 4 weeks of oral wastage could occur. A setting within the sheet "Cost Inputs" allows a user-definable pack dispensing, if this setting is set to 1 week, up to 7 days of wastage is assumed. This is the lowest possible, as this is equivalent to the model cycle. The impact of this scenario has been explored in a scenario analysis.

The dosing regimens are reported in Table 12. The PPPs (Pharmacies' Purchase Price - AIP) have been fetched from Medicinpriser.dk, as per the 7th of January 2021, in line with DMC guidelines (13). The drug costs are reported in Table 13.

Table 12: Drug dosing regimens applied in the model (9)

Treatment	Drug	Dosing	Stopping rule
Atezolizumab + Bevacizumab	Atezolizumab	1200 mg IV, every 3 rd week	Yes, at 24 month
	Bevacizumab	15 mg/kg IV, every 3 rd week	No
Sorafenib	Sorafenib	400 mg per oral, twice daily	No
Lenvatinib	Lenvatinib	12 mg for patients ≥ 60 kg and 8 mg for patients <60 kg once-daily, orally	No

Table 13: Drug cost used in the model

Treatment	Package size	Composition	Cost per pack (DKK)	Source
Atezolizumab	30 pc	1200 mg	31.940,05	Medicinpriser.dk – AIP Tecentriq - 1200 mg, Roche
Bevacizumab (small)	4 ml	100 mg/ml	2.090,82	Medicinpriser.dk – AIP Avastin - 25 mg/ml, 4 ml, Roche
Bevacizumab (large)	16 ml	400 mg/ml	7.707,76	Medicinpriser.dk – AIP Avastin - 25 mg/ml, 16 ml, Roche
Sorafenib	112 pc	200 mg/tablet	21.156,51	Medicinpriser.dk – AIP Nexavar - 200 mg, 112 pc, Bayer A/S
Lenvatinib	30 pc	4 mg/tablet	12.873,55	Medicinpriser.dk – AIP Lenvima - 4 mg, 30 pc, Eisai

Prices fetch from Medicinpriser.dk – 07-01-21

6.6.2 Drug administration costs

For the assessment of drug administration cost, a micro-costing approach was used based on the average duration of each administration instead of a DRG-tariff approach, as this allows for further differentiation between the IV regimens and the oral regimens. A DRG-tariff approach would set the cost of the oral therapy to be the same as for the IV therapies, which would not be reflective of reality. The resource use for the administrations of both Atezo + Bev and sorafenib has been estimated in collaboration with a Danish nurse with experience in HCC (18). A micro-costing approach was chosen to allow for the differentiation between intravenous administration of atezolizumab and bevacizumab and the dispensing of the oral treatments, sorafenib and lenvatinib. The hourly wages for the oncologist and nurses used for the micro-costing approach have been derived from the DMC's unit cost list(19). The drug administration costs include the follow-up consultations with a physician and a nurse, as the consultation is linked to the treatment. The administration cost applied in the model is reported in Table 12 – 15.

Table 14: Atezolizumab + Bevacizumab, first cycle administration cost (18,19)

Activity	Unit cost (DKK)	Time usage	Used value	Reference
Oncologist time	DKK 1316	1 hour	DKK 1316	Clinical expert validation: Oncologist, 60 mins per session
Nurse time	DKK 554	1 hour	DKK 554	Clinical expert validation: Nurse, 60 mins per session
Total cost per administration			DKK 1870	

Table 15: Atezolizumab + Bevacizumab, subsequent administration cost (18,19)

Activity	Unit cost (DKK)	Time usage	Used value	Reference
Oncologist time	DKK 1316	½ hour	DKK 658	Clinical expert validation: Oncologist, 30 mins per session
Nurse time	DKK 554	½ hour	DKK 277	Clinical expert validation: Nurse, 30 mins per session
Total cost per administration			DKK 935	

Table 16: Sorafenib and lenvatinib, first cycle administration cost (18,19)

Activity	Unit cost (DKK)	Time usage	Used value	Reference
Oncologist time	DKK 1316	1 hour	DKK 1316	Clinical expert validation: Oncologist, 60 mins per session
Nurse time	DKK 554	1 hour	DKK 554	Clinical expert validation: Nurse, 60 mins per session
Total cost per administration			DKK 1870	

Table 17: Sorafenib and lenvatinib, subsequent cycle administration cost (18,19)

Activity	Unit cost (DKK)	Time usage	Used value	Reference
Oncologist time	DKK 1316	½ hour	DKK 658	Clinical expert validation: Oncologist, 30 mins per session
Nurse time	DKK 554	½ hour	DKK 277	Clinical expert validation: Nurse, 30 mins per session
Total cost per administration			DKK 935	

6.6.3 Supportive care cost

The details of the health state costs are described in Table 16-22. Costs were stratified based on patient's disease status (first cycle progression-free, subsequent cycles progression-free and post-progression). A micro-costing approach was applied for specialist and nurse resource use based on the average duration of each visit. The resource use and frequency for the health states have been estimated in collaboration with a Danish nurse with experience in HCC (18). A micro-costing approach was chosen for supportive care to reflect the costs as precisely as possible and to avoid double counting of resource use. The hourly wages for the oncologist and nurses used for the micro-costing approach have been derived from the DMC's unit cost list(19). The clinical expert estimates allowed a detailed estimation of the expected resource use associated with different health states.



Table 18: Cost of blood sample package for HCC patients

Activity	Unit cost (DKK)	Reference
Alanine aminotransferase (ALAT)	DKK 23	All cost sourced from Rigshospitalets Labportal
Thrombocyte count	DKK 206	
Lactate dehydrogenase (LDH)	DKK 23	
Ionized calcium	DKK 25	
Alkaline phosphatase	DKK 23	
Bilirubin	DKK 23	
Neutrophil granulocyte	DKK 15	
Creatinine	DKK 23	
Sodium	DKK 13	
Potassium	DKK 13	
Albumin	DKK 51	
Aspartate aminotransferase (ASAT)	DKK 98	
Activated partial thromboplastin time (APTT)	DKK 17	
Prothrombin time test (INR test)	DKK 11	
Total cost of blood sample package:	DKK 564	

Table 19: Cost of add-on blood sample for HCC patients on Atezolizumab + Bevacizumab

Activity	Unit cost (DKK)	Reference
Thyroid function – Thyrotropin(TSH)	DKK 76	Rigshospitalets Labportal
Amylase	DKK 50	Rigshospitalets Labportal
C-reactive protein (CRP)	DKK 23	Rigshospitalets Labportal
Total cost of blood sample package:		DKK 149

Table 20: Progression-free state cost, first cycle, Atezolizumab + Bevacizumab

Activity	Proportion of patients	Unit cost (DKK)	Reference
CT-scan	100%	DKK 2.433	DRG 2021, 36PR07: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. G, Diagnosis: DC220: Hepatocellulært karcinom Procedure: WMBCSYXX CT Thorax på SPECT/CT
Blood sample package for HCC patients	100%	DKK 564	At every administration, every 3rd week, based on clinical expert validation
Atezo + Bev blood sample add-ons	100%	DKK 149	At every administration, every 3rd week, based on clinical expert validation
Total cost for first cycle:		DKK 3.183	

Key: Atezo + Bev, Atezolizumab + Bevacizumab; HCC, hepatocellular carcinoma

Table 21: Progression-free state cost, first cycle, Sorafenib and Lenvatinib

Activity	Proportion of patients	Unit cost (DKK)	Reference
CT-scan	100%	DKK 2.433	DRG 2021, 36PR07: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. G, Diagnosis: DC220: Hepatocellulært karcinom Procedure: WMBCSYXX CT Thorax på SPECT/CT
Blood sample package for HCC patients	100%	DKK 564	At every administration, every 4th week, based on clinical expert validation
Total cost for first cycle:		DKK 3.034	

Key: HCC, hepatocellular carcinoma

Table 22: Progression-free state, subsequent cycles, Atezolizumab + Bevacizumab

Activity	Proportion of patients	Monthly frequency*	Unit cost (DKK)	Reference
CT-scan	100%	0,33 x	DKK 2.433	DRG 2021, 36PR07: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. G, Diagnosis: DC220: Hepatocellulært karcinom Procedure: WMBCSYXX CT Thorax på SPECT/CT
Blood sample package for HCC patients	100%	1,45 x	DKK 564	At every administration, every 3rd week, based on clinical expert validation
Atezo + Bev blood sample add-ons	100%	1,45 x	DKK 164	At every administration, every 3 rd week, based on clinical expert validation
Per cycle cost:			DKK 427	

Key: Atezo + Bev, Atezolizumab + Bevacizumab; HCC, hepatocellular carcinoma

*One month equals to 4,35 weeks

Table 23: Progression-free state, subsequent cycles, Sorafenib and Lenvatinib

Activity	Proportion of patients	Monthly frequency*	Unit cost (DKK)	Reference
CT-scan	100%	0,33 x	DKK 2.433	DRG 2021, 36PR07: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. G, Diagnosis: DC220: Hepatocellulært karcinom
Blood sample package for HCC patients	100%	1,09 x	DKK 564	Procedure: WMBCSXYXX CT Thorax på SPECT/CT At every administration, every 4th week, based on clinical expert validation
Per cycle cost:			DKK 330	

Key: HCC, hepatocellular carcinoma

*One month equals to 4,35 weeks

Table 24: Post-progression state, all cycle, and treatments

Activity	Proportion of patients	Monthly frequency*	Unit cost (DKK)	Reference
Oncologist, 30 min	100%	1,09 x	DKK 658	30 mins, every 4th week, based on clinical expert validation
Nurse, 30 min	100%	1,09 x	DKK 277	30 mins, every 4th week, based on clinical expert validation
CT-scan	100%	0,33 x	DKK 2.433	DRG 2021, 36PR07: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. G, Diagnosis: DC220: Hepatocellulært karcinom
Blood sample package for HCC patients	5%	1,09 x	DKK 564	Procedure: WMBCSXYXX CT Thorax på SPECT/CT Every 4th week, based on clinical expert validation
Per cycle cost:			DKK 564	

Key: HCC, hepatocellular carcinoma

*One month equals to 4,35 weeks

6.6.4 Adverse event costs

For the analysis, grade 3 or higher AEs with an incidence of $\geq 5\%$ in at least one treatment arm in the IMbrave150 clinical study were considered. AEs were only included if they lead to a hospital visit or prolonged and ongoing hospitalization.

An inpatient consultation at the hospital was assumed as management for all adverse event, a DRG tariff related to the adverse event diagnosis was identified for each adverse event. Costs per adverse event are drawn from the relevant DRG tariff and are shown in Table 25 (see appendix for full adverse events list, Table 42). In order to more accurately include the costs of adverse events, their occurrence was set to be a continuous risk while patients are on treatment. This is done by calculating a weekly rate of adverse events by dividing the number of occurrences by the time (weeks) at risk. Time at risk is defined as the sum of follow-up exposure for each patient in the model. Finally, the calculated weekly probability is multiplied with the associated 2021-DRG tariff to calculate the weekly cost of the adverse events. Each weekly cost is summed up, which results in the total weekly cost of adverse events per patient. The estimated weekly costs are reported in Table 25.

Table 25: Costs related to adverse event management

Adverse event	Unit cost for Adverse management (DKK)	Atezo+Bev Weekly event probability	Sorafenib Weekly event probability	Lenvatinib Weekly event probability
Aspartate aminotransferase increased	1.626 ¹	0,0009	0,0005	0,0005
Hypertension	1.518 ²	0,0021	0,0015	0,0015
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1.735 ³	«no event»	0,0012	0,0012
Weekly cost of adverse events per patient (DKK)		4,65	5,19	5,19

DRG source: 1, DRG 2021, 23MA98: MDC23 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR740: Transaminase- og laktatdehydrogenaseforhøjelse; 2, DRG 2021, 10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DE384A: Anden endokrin sygdom som følge af sygdom klassificeret andetsteds; 3, DRG 2021, 09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DL271: Lokaliseret dermatitis forårsaget af indtaget lægemiddel

6.6.5 Patient costs

Productivity costs (defined as patient costs in DMC guidelines (13)) are included in the model in line with the DMC method guidelines (13). The unit cost per hour is assumed to be DKK 179 in line with the DMC guidelines (19). Time usage for the supportive care has been assumed for the progression-free state and the post-progression state was based on the expert testimony of a clinical nurse with experience in HCC patients (18). The included patient costs are reported in Table 24 – 30.

Table 26: First cycle, patient cost of atezolizumab + bevacizumab

Activity	Proportion of patients	Time usage	Reference
Oncologist	100%	1 hour	Clinical expert validation: Oncologist, 60 mins, first session
Nurse	100%	1 hour	Clinical expert validation: Nurse, 60 mins, first session
CT-scan	100%	½ hour	Assumption of ½ hour
Blood sample	100%	½ hour	Assumption of ½ hour
Weighted weekly time usage:		3 hours	
Weekly patient cost:		DKK 537	

Table 27: Subsequent treatment cycle, patient cost of atezolizumab + bevacizumab

Activity	Proportion of patients	Cycle frequency	Time usage	Reference
Administration time	100%	Every 3 rd cycle	1½ hour	Clinical expert validation: 90 mins per administration
Weighted weekly time usage:			½ hours	
Weekly patient cost:			DKK 90	

Table 28: Pre-progression (supportive care), patient cost of atezolizumab + bevacizumab

Activity	Proportion of patients	Cycle frequency	Time usage	Reference
CT-scan	100%	Every 12 th cycle	½ hour	Assumption of ½ hour

Blood sample	100%	Every 3 rd cycle	½ hour	Assumption of ½ hour
Weighted weekly time usage:			0,20 hours	
Weekly patient cost:			DKK 37	

Table 29: First cycle, patient cost of sorafenib and lenvatinib

Activity	Proportion of patients	Time usage	Reference
Oncologist	100%	1 hour	Clinical expert validation: Oncologist, 60 mins per session
Nurse	100%	1 hour	Clinical expert validation: Nurse, 60 mins per session
CT-scan	100%	½ hour	Assumption of ½ hour
Blood sample	100%	½ hour	Assumption of ½ hour
Weighted weekly time usage:		3 hours	
Weekly patient cost:		DKK 537	

Table 30: Subsequent treatment cycle, patient cost of sorafenib and lenvatinib

Activity	Proportion of patients	Cycle frequency	Time usage	Reference
Consultation time	100%	Every 4 th cycle	1 hour	Clinical expert validation: 60 mins per administration
Weighted weekly time usage:			0,25 hours	
Weekly patient cost:			DKK 45	

Table 31: Pre-progression (supportive care), patient cost of sorafenib and lenvatinib

Activity	Proportion of patients	Cycle frequency	Time usage	Reference
CT-scan	100%	Every 12 th cycle	½ hour	Assumption of ½ hour
Blood sample	100%	Every 4 th cycle	½ hour	Assumption of ½ hour
Weighted weekly time usage:			0,16 hours	
Weekly patient cost:			DKK 29	

Table 32: Post-progression state, patient cost

Activity	Proportion of patients	Cycle frequency	Time usage	Reference
Oncologist	100%	Every 4 th cycle	½ hour	Clinical expert validation: Oncologist, 30 mins per session
Nurse	100%	Every 4 th cycle	½ hour	Clinical expert validation: Nurse, 30 mins per session
CT-scan	100%	Every 12 th cycle	½ hour	Assumption of ½ hour
Blood sample	100%	Every 4 th cycle	½ hour	Assumption of ½ hour
Weighted weekly time usage:			0,5 hours	
Weekly patient cost:			DKK 90	

6.6.6 Transportation cost

Transportation costs are included in the model in line with DMC guidelines (13). An average rate of DKK 3,52 per km is assumed with an average distance of 28 km per hospital visit in line with DMC's methods guidelines (19). In the model, the number of visits is calculated based on the number of visits assumed for administration and routine care (18). Transportation costs are reported in Table 33.

Table 33: Transportation costs per health state

Disease state	Frequency per model cycle	Cost per cycle (DKK)
Progression-free state (IV treatment)	0,33	32,85
Progression-free state (Oral treatment)	0,25	24,64
Post-progression state	0,25	24,64

6.6.7 Subsequent treatment cost

The costs of subsequent treatments are applied as a one-off cost when the patients are discontinuing their 1st line treatment. This is a simplification to allow for the inclusion of subsequent treatment costs, which potentially could overestimate the treatment cost.

The subsequent treatment costs are included to reflect the actual cost of the efficacy observed in the clinical trial. As it is not possible to adjust the efficacy (OS) for other subsequent treatments, therefore ideally costing should be as per the trial. However, this may not be a reflection of cost in the potential Danish clinical practice, and therefore it was assumed all patients following 1st line treatment discontinuation would receive the standard 2nd line treatment in Denmark.

Currently, the only approved 2nd line treatment for HCC patients by the DMC is regorafenib (20). In absence of treatment duration data for regorafenib, we believe the treatment duration of sorafenib to be a clinically plausible proxy for the treatment duration of regorafenib, given the short survival of this patient population and similar mode of action between the two drugs. Therefore, the observed mean treatment duration of sorafenib in the IMbrave150 trial was used as a proxy to estimate the treatment cost of the subsequent treatment. The treatment duration is reported in Table 35. A scenario has been included, where the user can select the treatment duration included in the regorafenib assessment by Amgros in 2018 (20).

The cost of regorafenib was sourced from Medicinpriser.dk (21) (see Table 34). Regorafenib is dosed in a 4-week treatment cycle, at 160 mg once daily for three weeks, followed by a week off the medicine(22). As the costs for hospital visits and monitoring are included in the post-progression state, no administration cost, patient cost or transportation cost have been included for the subsequent treatment to avoid double counting.

The applied one-off costs have been summarized in Table 35.

Table 34: Drug cost of regorafenib included in the mode for subsequent treatment

Treatment	Package size	Composition	Cost per pack (DKK)	Cost per week (DKK)	Source
Regorafenib	84 pc	40 mg/tablet	21.201,02	5.300,51	Medicinpriser.dk – AIP Stivarga, 40 mg, Bayer A/S

Table 35: Proportion of patients on subsequent treatment, treatment duration, and the estimated one-off cost of subsequent treatment for all treatment arms

Treatment	Treatment duration	Cost per week (DKK)	% on Atezo+Bev	% on Sorafenib	% on Lenvatinib
Regorafenib	13,3 weeks	5.300,51	100%	100%	100%
Total one-off cost (DKK)			70.496,72	70.496,72	70.496,72

6.6.8 End-of-life costs

To reflect the fact that individuals incur additional resources shortly before death, a one-off end-of-life cost was applied to patients at the point of death to reflect the cost of terminal care. This cost will surely be present and very relevant to include although it is difficult to accurately calculate as there are no relevant tariffs in Denmark that can be used to assess this cost. However, an article by Round et al. has calculated the mean cost of end-of-life care (23). The calculation is based on English tariffs for four cancer types. The cost includes health care, social care, and charity care. Due to the similarities between the health care systems in the UK and Denmark, the estimates are expected to be somewhat representative of the costs in Denmark.

The estimate has been used and was accepted by NICE in the assessment of avelumab for metastatic Merkel-cell carcinoma and has furthermore been used and accepted in previous assessments in the DMC. The estimate has also been accepted by Amgros in previous assessments. The cost has been converted from GBP to DKK using the Danish National bank's yearly average for 2013 (DNVALA) (24), adjusted for price level indices between UK and DK in 2013 using the EUROSTAT's price level indices list (25) and inflated to December 2020 costs using Statistics Denmark 2020 (PRIS114, Nettoprisindeks ekskl. energi) (26). The end-of-life cost applied in the model is illustrated in Table 36.

Table 36: End of life care costs

Reported cost (DKK)	Cost inflated to 2020	Reference
57.527	73.821	Round et al., 2015(23). Mean cost of health care over all cancer types (table 5)



6.7 Scenario analysis

Number	Parameter	Value	Reasoning
1	Distribution OS for Atezo arm		Test impact of alternative OS distribution
2	Distribution OS for Atezo arm		Test impact of alternative OS distribution
3	Distribution OS for Atezo arm		Test impact of alternative OS distribution
4	Distribution OS for Atezo arm		Test impact of alternative OS distribution
5	Distribution OS for Atezo arm		Test impact of alternative OS distribution
6	Distribution OS for Sora arm		Test impact of alternative OS distribution
7	Distribution OS for Sora arm		Test impact of alternative OS distribution
8	Distribution OS for Sora arm		Test impact of alternative OS distribution
9	Distribution OS for Sora arm		Test impact of alternative OS distribution
10	Distribution OS for Sora arm		Test impact of alternative OS distribution
11	Distribution PFS for Atezo arm		Test impact of alternative PFS distribution
12	Distribution PFS for Atezo arm		Test impact of alternative PFS distribution
13	Distribution PFS for Atezo arm		Test impact of alternative PFS distribution
14	Distribution PFS for Atezo arm		Test impact of alternative PFS distribution
15	Distribution PFS for Atezo arm		Test impact of alternative PFS distribution
16	Distribution PFS for Sora arm		Test impact of alternative PFS distribution
17	Distribution PFS for Sora arm		Test impact of alternative PFS distribution
18	Distribution PFS for Sora arm		Test impact of alternative PFS distribution
19	Distribution PFS for Sora arm		Test impact of alternative PFS distribution
20	Distribution PFS for Sora arm		Test impact of alternative PFS distribution
21	Distribution TTOT - Atezolizumab		Test impact of long-tailed TTOT distribution
22	Distribution TTOT - Atezolizumab		Test impact of long-tailed TTOT distribution
23	Distribution TTOT - Atezolizumab		Test impact of short-tailed TTOT distribution
24	Distribution TTOT - Atezolizumab		Test impact of long-tailed TTOT distribution
25	Distribution TTOT - Atezolizumab		Test impact of alternative TTOT distribution
26	Distribution TTOT - Bevacizumab		Test impact of long-tailed TTOT distribution
27	Distribution TTOT - Bevacizumab		Test impact of long-tailed TTOT distribution
28	Distribution TTOT - Bevacizumab		Test impact of short-tailed TTOT distribution
29	Distribution TTOT - Bevacizumab		Test impact of long-tailed TTOT distribution
30	Distribution TTOT - Bevacizumab		Test impact of alternative TTOT distribution
31	Distribution TTOT - Sorafenib		Test impact of alternative TTOT distribution
32	Distribution TTOT - Sorafenib		Test impact of alternative TTOT distribution
33	Distribution TTOT - Sorafenib		Test impact of alternative TTOT distribution
34	Distribution TTOT - Sorafenib		Test impact of alternative TTOT distribution
35	Distribution TTOT - Sorafenib		Test impact of alternative TTOT distribution
36	PH assumption for OS sorafenib		Test impact of inclusion of PH assumption for sorafenib
37	PH assumption for PFS sorafenib		Test impact of inclusion of PH assumption for sorafenib
38	Dosing scenarios		Test impact of alternative dosing scenarios
39	Dosing scenarios		Test impact of alternative dosing scenarios
40	Dosing scenarios		Test impact of alternative dosing scenarios
41	Dosing scenarios		Test impact of alternative dosing scenarios
42	Dosing scenarios		Test impact of alternative dosing scenarios



43	Subsequent treatment - Scenario of regorafenib duration		Test impact of using regorafenib treatment duration data from Amgros' assessment(27).
44	Time horizon		Explore impact of alternative time horizons
45	Time horizon		Explore impact of alternative time horizons
46	Time horizon		Explore impact of alternative time horizons
47	Oral treatment, no wastage assumed		Test impact of no wastage assumption (up to 7 days wastage, minimum in this model)

6.8 Base case settings

Element	Base-case	Justification
Perspective	Restricted societal perspective	As per DMC guidelines (13)
Discount rate (per annum)	3,5% until year 35, then 2,5%	As per DMC guidelines (13,17)
Time horizon	20 years	Sufficiently long to capture all relevant cost and effects, as 99% of the patients are dead
Comparators	Sorafenib or Lenvatinib	Consistent with DMC protocol (9)
Dosing option	Actual dose wo. vial sharing	Reflection of dosing in the trial and inclusion wastage assumption
Oral dispensing	Tablets for 4 weeks treatment	To reflect the dispensing of oral drug at every consultation every 4 th week, based on clinical input(18)
Treatment cap of atezolizumab (PD-L1)	24 months	Danish clinical practice for other immunotherapies(16)
Subsequent therapy	All patients are assumed to receive regorafenib	Based on clinical input(18)

Key: DMC, Danish Medicines Council; ITC, indirect treatment comparison; L1, level 1; OS, overall survival; PD-L1, Programmed death-ligand 1; PFS, progression-free survival

6.9 Modelled mean durations

Element	Mean duration
Time to off treatment (TTOT)	
TTOT Atezolizumab	
TTOT Bevacizumab	
TTOT Sorafenib	
TTOT Lenvatinib	
Progression-free survival (PFS)	
PFS Atezo+Bev	
PFS Sorafenib	
PFS Lenvatinib	
Overall Survival (OS)	
OS Atezo+Bev	
OS Sorafenib	

OS Lenvatinib [REDACTED]

7 Results

7.1 Base-case

In the base-case, the cost per patient analysis results in a cost of [REDACTED]

7.1.1 Incremental cost per patient

The cost analysis results in an average incremental cost per patient of [REDACTED] for atezolizumab + bevacizumab compared to sorafenib and an average incremental cost per patient of [REDACTED] for atezolizumab + bevacizumab compared to lenvatinib. The results of the base-case are presented below in Table 37.

The total incremental costs are driven by the drug costs and supportive care costs. More supportive care- and patient cost are accrued in the atezolizumab + bevacizumab arm, due to both the higher supportive care cost associated with the atezolizumab + bevacizumab treatment and the longer PFS and OS observed in this treatment arm.

Table 37: Incremental cost per patient

	Atezo + Bev	Sorafenib	Lenvatinib	A + B vs. Sorafenib	A + B vs. Lenvatinib
Drug costs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administration costs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AE costs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Supportive care	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patient costs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Transportation costs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Subsequent therapy cost	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
End of life costs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Total costs	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Key: A + B, Atezolizumab + Bevacizumab; Atezo + Bev, Atezolizumab + Bevacizumab

7.2 Scenario analyses

Scenario analyses were undertaken to assess the impact of varying structural and methodological assumptions implemented in the model. The results of the scenario analyses can be seen in Table 38.

The choice of parametric OS distributions has little impact on the incremental costs versus both comparators. As the PFS curve of lenvatinib is a proxy for the TTOT data for estimating drug costs, changes to the choice of PFS distribution for the atezolizumab arm have an impact on the incremental cost versus lenvatinib. The model is sensitive to changes in TTOT



distributions for atezolizumab and bevacizumab, however, as noted previously in section 6.1.4, the log-normal and log-logistic distribution generates long and high tails resulting in higher drug costs and would therefore not be clinically plausible extrapolations.

Table 38: Results of the scenario analyses

Number	Parameter	Value	Inc. cost vs. Sorafenib	Inc cost vs. Lenvatinib
Base case				
1	Distribution OS for Atezo arm			
2	Distribution OS for Atezo arm			
3	Distribution OS for Atezo arm			
4	Distribution OS for Atezo arm			
5	Distribution OS for Atezo arm			
6	Distribution OS for Sora arm			
7	Distribution OS for Sora arm			
8	Distribution OS for Sora arm			
9	Distribution OS for Sora arm			
10	Distribution OS for Sora arm			
11	Distribution PFS for Atezo arm			
12	Distribution PFS for Atezo arm			
13	Distribution PFS for Atezo arm			
14	Distribution PFS for Atezo arm			
15	Distribution PFS for Atezo arm			
16	Distribution PFS for Sora arm			
17	Distribution PFS for Sora arm			
18	Distribution PFS for Sora arm			
19	Distribution PFS for Sora arm			
20	Distribution PFS for Sora arm			
21	Distribution TTD - Atezolizumab			
22	Distribution TTD - Atezolizumab			
23	Distribution TTD - Atezolizumab			
24	Distribution TTD - Atezolizumab			
25	Distribution TTD - Atezolizumab			
26	Distribution TTD - Bevacizumab			
27	Distribution TTD - Bevacizumab			
28	Distribution TTD - Bevacizumab			
29	Distribution TTD - Bevacizumab			
30	Distribution TTD - Bevacizumab			

31	Distribution TTD - Sorafenib	
	Distribution TTD - Sorafenib	
32	Distribution TTD - Sorafenib	
	Distribution TTD - Sorafenib	
33	Distribution TTD - Sorafenib	
	Distribution TTD - Sorafenib	
34	Distribution TTD - Sorafenib	
	Distribution TTD - Sorafenib	
35	PH assumption for OS sorafenib	
36	PH assumption for PFS sorafenib	
37	Dosing scenarios	
38	Dosing scenarios	
39	Dosing scenarios	
40	Dosing scenarios	
41	Dosing scenarios	
42	Dosing scenarios	
43	Subsequent treatment - Scenario of regorafenib duration	
	Time horizon	
44	Time horizon	
45	Time horizon	
46	Time horizon	
47	Oral treatment, no wastage assumed	

7.3 Model validation

Health economists working on the project routinely checked the internal validity and technical accuracy of the model. The internal validity and technical accuracy of the model were also checked by an independent health economist who was not directly working on the analysis, using an extensive quality checklist. The errors identified by the quality check were addressed in the final economic model.

In addition to clinical consultation regarding resource use, the model includes comparisons of PFS and OS to the observed medians in the IMbrave150 trial and the Reflect trial (2,14), 'Model inputs'-sheet, cell B136.

Validation indicated that the model produces clinically plausible survival outcomes when compared to external data (Table 39):

- The PFS outcomes for Atezolizumab+Bevacizumab and Sorafenib aligns well with the IMbrave150 trials
- When comparing PFS to the Reflect trial, Sorafenib is slightly overestimated, while Lenvatinib is underestimated.
- The model slightly underestimates the OS of Sorafenib compared to the IMbrave150 trial

- However, as this validation is done with medians (single point), the modeled medians would change when changing the various distributions

Table 39: Model validation, comparing model estimated medians with medians sourced in external data

	PFS (months)		OS (months)	
	Median (model results)	Median (external data)	Median (model results)	Median (external data)
Atezolizumab + Bevacizumab		6,8 (IMbrave150, Finn et al., 2020)		N/A (IMbrave150, Finn et al., 2020)
Sorafenib		4,3 (IMbrave150, Finn et al., 2020) 3,6 (Reflect, Kudo et al., 2018)		13,2 (IMbrave150, Finn et al., 2020) 12,3 (Reflect, Kudo et al., 2018)
Lenvatinib		7,3 (Reflect, Kudo et al., 2018)		13,6 (Reflect, Kudo et al., 2018)

8 Budget impact analysis

8.1 Methods

The budget impact model was developed to estimate the expected budget impact of recommending atezolizumab + bevacizumab as a possible standard treatment in Denmark. The budget impact was estimated per year for the first 5 years after the introduction of atezolizumab + bevacizumab in Denmark.

The cost per patient model was partially nested within the budget impact model, and therefore any changes in the settings of the cost per patient model would affect the results of the budget impact model. The budget impact result is representative of the population in the cost per patient model.

The analysis was developed by comparing the costs for the Danish regions per year over five years in the scenario where atezolizumab + bevacizumab is recommended as standard treatment and the scenario where atezolizumab + bevacizumab is not recommended as standard treatment. The total budget impact per year is the difference between the two scenarios.

8.1.1 Incidence of HCC eligible for systemic treatment

The Danish Medicine Council (Fagudvalget) estimates approx. 40 HCC patients in Denmark every year will be eligible for systemic treatment. However, based on dialogue with clinical experts, approx. 25 patients of the 40 patients will be eligible for treatment with atezolizumab + bevacizumab every year (28), and the budget impact model will therefore only consider budget impact for the 25 eligible patients.

8.1.2 Market Share

Future market shares depend on multiple factors such as developments in the treatment landscape, and available physical and economic resources. Regardless, the estimates will be associated with uncertainty, and therefore different scenarios were tested in the model.

The expected market shares were estimated for each population based on the current use and expected projections.

The market shares used in the budget impact analysis can be seen in Table 40.

Table 40: Market shares for systemic treatment of HCC patients

Treatment	No recommendation for Atezo + Bev					Recommendation for Atezo + Bev				
	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Atezo + Bev	0%	0%	0%	0%	0%	100%	100%	100%	100%	100%
Sorafenib	95%	95%	95%	95%	95%	0%	0%	0%	0%	0%
Lenvatinib	5%	5%	5%	5%	5%	0%	0%	0%	0%	0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

The expected market shares are based on the following:

- In the scenario without a recommendation, it is expected that atezolizumab + bevacizumab will have no market share, as we believe no patient will receive atezolizumab + bevacizumab in the scenario of no recommendation.
- In the scenario with a recommendation, it is expected that atezolizumab + bevacizumab will be the standard of care for the eligible HCC patients, and therefore will gain the market share of sorafenib and lenvatinib in this therapy regiment.

8.1.3 Costs

Included costs in the budget impact model were drug acquisition costs, administration costs, supportive care costs, adverse event costs, and end-of-life care costs. Patient- and transportation costs were not included as these are not part of the regional budgets. Discounting was not used in the budget impact model in line with DMC’s methods guidelines (13). The undiscounted cost output of the cost per patient model was used directly to inform the cost per year per patient in the budget impact model for atezolizumab + bevacizumab, sorafenib, and lenvatinib.

8.2 Results

8.2.1 Base case results

Based on the base case assumptions, the estimated budget impact of recommending atezolizumab + bevacizumab as a possible standard treatment in Denmark at AIP was ██████████ in year 1, and ██████████ in year 5 as shown in Table 41.

The budget impact analysis is indicating, a recommendation of atezolizumab + bevacizumab is resulting in added costs at AIP-level. The yearly added costs are stabilizing from year 2 and forward at approximately ██████████ and are only slightly increasing for the next 4 years.

Table 41: Budget impact for the base case scenario

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
Not recommended	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Recommended	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

9 Summary and discussion

The base case analysis of the model estimated that systemic treatment of HCC with atezolizumab in combination with bevacizumab resulted in additional costs when compared to sorafenib and lenvatinib at an AIP cost-level. The incremental costs versus both comparators were primarily driven by the drug acquisition cost. The budget impact analysis indicated an increased budget impact in case of a recommendation of atezolizumab in combination with bevacizumab as standard treatment for 1st line systemic HCC therapy.

Several assumptions have been made in the model, which may introduce uncertainty or pose limitations, these are:

- The use of ITC data for lenvatinib to model PFS and OS. The use of the ITC assumes proportional hazards between the atezolizumab + bevacizumab and lenvatinib arms, however, some heterogeneity was observed with this. This is associated with some limitations, primarily resulting from the different levels of detail available for the studies included and the censoring of OS outcomes.
- The TTOT of lenvatinib was assumed to be equal to the PFS. This assumption poses some limitation, as the PFS is linked to the curve of atezolizumab + bevacizumab. Therefore the drug cost of lenvatinib is quite sensitive to changes in the PFS distribution of atezolizumab + bevacizumab, as observed in the scenario analyses
- The TTOT data for atezolizumab and bevacizumab was quite immature, which led to some curves to predict clinically implausible long tails, thereby overestimating the drug costs for these comparators

However, extensive scenario analyses were conducted in the model considering alternative extrapolation approaches and alternative parameter inputs. The results of the scenario analyses indicated that the model was quite robust to change in OS curve for both arms. The application of a PH assumption for the sorafenib extrapolation did not have a great impact on the incremental costs in the comparison between atezolizumab + bevacizumab and sorafenib. The model was the most sensitive to change to the choice of TTOT curve.

Although the model includes some assumptions that may introduce some uncertainty, we believe the model is robust to changes in key extrapolation choices and therefore the results are appropriate for decision-making.

10 References

1. NORDCAN [Internet]. Available from: <https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>
2. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Mar 24 [cited 2021 Jan 21];391(10126):1163–73. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673618302071/fulltext>
3. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [Internet]. Vol. 391, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018 [cited 2021 Jan 21]. p. 1301–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307467/>
4. Dansk lever og Galdevejs Cancer Gruppe. Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af primær levercancer (HepatoCellulært Carcinom, HCC). 2010;1–52.
5. SST. Opfølgingsprogram for kræft i øvre mave-tarm [Internet]. 2015 [cited 2021 Jan 21]. Available from: <http://www.sst.dk>
6. CHMP. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Nexavar, INN-Sorafenib.
7. CHMP. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Lenvima, INN-Lenvatinib.
8. CHMP. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Tecentriq, INN-atezolizumab.
9. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende atezolizumab i kombination med bevacizumab til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC). 2020.
10. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende atezolizumab som mulig standardbehandling til urotelialt karcinom.
11. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling af atezolizumab som mulig standardbehandling til ikke-småcellet lungekræft [Internet]. [cited 2021 Jan 26]. Available from: https://medicinraadet.dk/media/oewhanpo/medicinraadets-anbefaling-vedr-atezolizumab-til-nsclc-vers-2-0_adlegacy.pdf
12. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel som mulig standardbehandling til lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft [Internet]. [cited 2021 Jan 26]. Available from: www.medicinraadet.dk
13. Medicinrådet. Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren.
14. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet].

- 2020 May 14 [cited 2021 Jan 26];382(20):1894–905. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1915745>
15. Medicinrådet. Anvendelse af forløbsdata i sundhedsøkonomiske analyser.
 16. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft [Internet]. [cited 2021 Jan 21]. Available from: www.medicinraadet.dk
 17. Finansministeriet. Dokumentationsnotat – den samfundsøkonomiske diskonteringsrente. 2021;1–19.
 18. Roche. Ekspertudsagn - Leverkræft v2 - Katrine Roshani Jervad. 2020.
 19. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger. 2020;(1.3):1–16. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/12930/vaerdisaetning-af-enhedsomkostninger-vers-13.pdf>
 20. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende regorafenib som standardbehandling til hepatocellulært karcinom.
 21. Lægemiddelstyrelsen. www.medicinpriser.dk [Internet]. [cited 2020 Mar 3]. Available from: <https://medicinpriser.dk/default.aspx>
 22. CHMP. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Stivarga, INN-regorafenib.
 23. Round J, Jones L, Morris S. Estimating the cost of caring for people with cancer at the end of life: A modelling study. *Palliat Med.* 2015 Dec;29(10):899–907.
 24. Nationalbankens Statistikbank. DNVALA: Valutakurser efter valuta, kurstype og opgørelsesmetode (Årsobservationer). 2020.
 25. EUROSTAT. UK, DK price level indices [Internet]. 2020. Available from: https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=prc_ppp_ind&lang=en
 26. Danmarks Statistik. PRIS114: Nettoprisindeks (2015=100) efter varegruppe og enhed - Statistikbanken - data og tal [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 4]. Available from: <https://www.statbank.dk/statbank5a/SelectVarVal/Define.asp?Maintable=PRIS114&PLanguage=0>
 27. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende lenvatinib som mulig standardbehandling til hepatocellulært karcinom [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 19]. Available from: www.medicinraadet.dk
 28. Roche Denmark. Dialogue with clinical experts.

11 Appendix

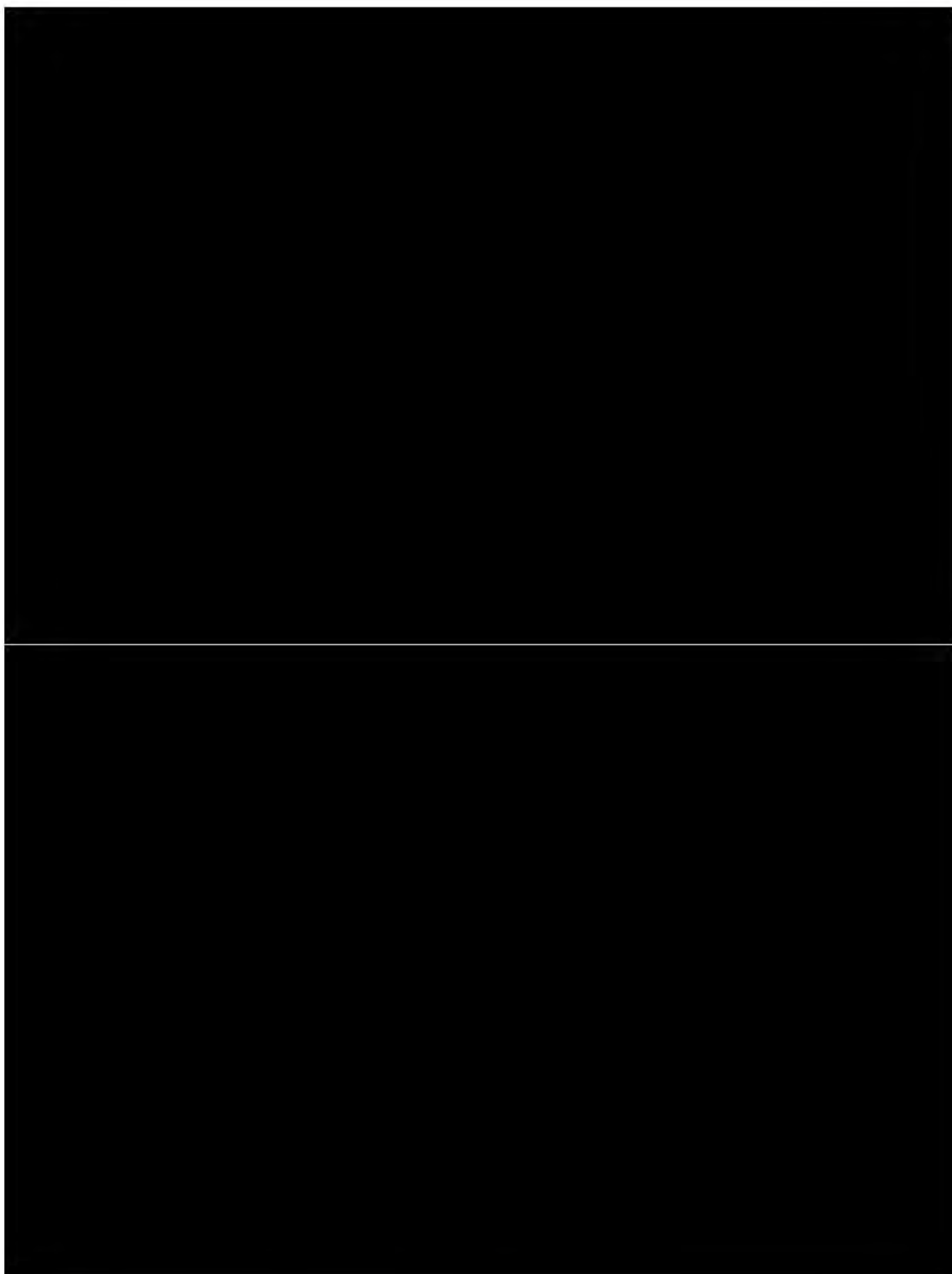


Table 42: All included adverse events and the used DRG tariff

Adverse event	Unit cost	Source
Abdominal pain	5.130	DRG 2021, 06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DR100: Akutte mavesmerter

Abdominal pain upper	5.130	DRG 2021, 06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DR101: Mavesmerter lokaliseret til øvre abdomen
Alanine aminotransferase increased	1.626	DRG 2021, 23MA98: MDC23 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR740: Transaminase- og laktatdehydrogenaseforhøjelse
Amylase increased	2.610	DRG 2021, 07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR748: Anden abnorm serumenzymkoncentration
Anaemia	3.114	DRG 2021, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD592: Hæmolytisk ikke-autoimmun anæmi forårsaget af lægemiddel
Aspartate aminotransferase increased	1.626	DRG 2021, 23MA98: MDC23 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR740: Transaminase- og laktatdehydrogenaseforhøjelse
Asthenia	3.987	DRG 2021, 23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DR539A: Udmattelse
Autoimmune hepatitis	2.610	DRG 2021, 07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DK754: Autoimmun hepatitis
Bilirubin conjugated increased	2.610	DRG 2021, 07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DE807: Forstyrrelse i bilirubinomsætningen UNS
Blood bilirubin increased	2.610	DRG 2021, 07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR748: Anden abnorm serumenzymkoncentration
Cerebral infarction	35.469	DRG 2021, 01MA05: Specifikke karsygdomme i hjernen ekskl. forbigående utilstrækkelig blodforsyning til hjerne, Diagnosis: DI639: Hjerneinfarkt UNS
Colitis	5.130	DRG 2021, 06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DK529D: Ikke-infektøs enterocolitis UNS
Decreased appetite	1.518	DRG 2021, 10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR630: Appetitløshed
Diarrhoea	5.130	DRG 2021, 06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DK529B: Ikke-infektøs diaré UNS
Duodenal ulcer	2.277	DRG 2021, 06MA98: MDC06 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DK269: Duodenalulcus UNS uden blødning eller perforation
Dyspepsia	5.130	DRG 2021, 06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DK309: Funktionel dyspepsi UNS
Dyspnoea	1.732	DRG 2021, 04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR060: Dyspnø
Embolism venous	1.153	DRG 2021, 05MA98: MDC05 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DI829: Emboli eller trombose i vene UNS
Fatigue	3.987	DRG 2021, 23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DR539A: Udmattelse
Gamma-glutamyltransferase increased	2.610	DRG 2021, 07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR748: Anden abnorm serumenzymkoncentration
Gastrointestinal haemorrhage	2.277	DRG 2021, 06MA98: MDC06 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DK922: Gastrointestinal blødning UNS
Hepatic encephalopathy	45.316	DRG 2021, 07MA02: Kronisk leversygdom med hepatisk encephalopati og/eller hepatorenalt syndrom, Diagnosis: DK729: Leversvigt UNS
Hepatic failure	2.610	DRG 2021, 07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DK729: Leversvigt UNS
Hepatic function abnormal	2.610	DRG 2021, 07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR945: Abnormt fund ved leverfunktionsundersøgelse
Hepatitis	2.610	DRG 2021, 07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DB199: Viral hepatitis UNS uden leverkoma
Hypertension	1.518	DRG 2021, 10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DE384A: Anden endokrin sygdom som følge af sygdom klassificeret andetsteds

Hypokalaemia	1.518	DRG 2021, 10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DE876: Hypokaliæmi
Hyponatraemia	1.518	DRG 2021, 10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DE871A: Hyponatriæmi
Hypophosphataemia	1.518	DRG 2021, 10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DE833A: Hypofosfataemi
Hypophysitis	1.518	DRG 2021, 10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DE237: Sygdom i hypofysen UNS
Infusion related reaction	1.674	DRG 2021, 21MA98: MDC21 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DT809: Komplikation efter infusion, transfusion eller injektion UNS
Leukopenia	3.114	DRG 2021, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD728H: Leukopeni
Lipase increased	2.610	DRG 2021, 07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR748D: Abnorm serumlipase
Liver injury	2.610	DRG 2021, 16MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DK719: Toksisk leversygdom UNS
Lymphocyte count decreased	3.114	DRG 2021, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD728: Anden forstyrrelse i hvide blodlegemer
Myocardial infarction	1.153	DRG 2021, 05MA98: MDC05 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DI219: Akut myokardieinfarkt UNS
Neutrophil count decreased	22.545	DRG 2021, 16MA10: Øvrige sygdomme i blod og bloddannende organer, Diagnosis: DD728: Anden forstyrrelse i hvide blodlegemer
Oesophageal haemorrhage	2.610	DRG 2021, 07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DI850: Øsofagusvaricer med blødning
Oesophageal varices haemorrhage	2.610	DRG 2021, 07MA98: MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DI859: Øsofagusvaricer uden blødning
Palmar-plantar erythro-dysaesthesia syndrome	1.735	DRG 2021, 09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DL271: Lokaliseret dermatitis forårsaget af indtaget lægemiddel
Pancreatitis	32.154	DRG 2021, 07MA11: Sygdomme i bugspytkirtel, ekskl. ondartede sygdomme, Diagnosis: DK859: Akut pankreatitis UNS
Platelet count decreased	3.114	DRG 2021, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD696: Trombocytopeni UNS
Pleural effusion	34.259	DRG 2021, 04MA09: Pleuritis exsudativa, Diagnosis: DJ919: Pleuraeffusion ved sygdom klassificeret andetsteds
Pneumonia	36.514	DRG 2021, 04MA13: Lungebetændelse og pleurit, pat. mindst 60 år, Diagnosis: DJ189: Pneumoni UNS
Proteinuria	1.906	DRG 2021, 11MA98: MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR809: Proteinuri UNS
Pulmonary embolism	31.012	DRG 2021, 04MA04: Lungeemboli, Diagnosis: DI269: Lungeemboli uden akut cor pulmonale
Pyrexia	2.676	DRG 2021, 18MA98: MDC18 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR509: Feber UNS
Rash	1.735	DRG 2021, 09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR219: Hududslæt UNS
Stomatitis	1.862	DRG 2021, 03MA98: MDC03 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DK121B: Stomatitis UNS
Thrombocytopenia	35.483	DRG 2021, 16MA03: Granulo- og trombocytopeni, Diagnosis: DD696: Trombocytopeni UNS
Transaminases increased	1.626	DRG 2021, 23MA98: MDC23 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR740: Transaminase- og laktatdehydrogenaseforhøjelse
Upper gastrointestinal haemorrhage	2.277	DRG 2021, 06MA98: MDC06 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DK922: Gastrointestinal blødning UNS
Vomiting	5.130	DRG 2021, 06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DR119C: Opkastning
Weight decreased	1.518	DRG 2021, 10MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR634: Abnormt vægttab



White blood cell count decreased	3.114	DRG 2021, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD728: Anden forstyrrelse i hvide blodlegemer
----------------------------------	-------	--

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende atezolizumab i kombination med bevacizumab til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC)



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	11. december 2020
-------------------------	-------------------

Dokumentnummer	98294
-----------------------	-------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Introduktion	4
2.1	Hepatocellulært karcinom	4
2.2	Atezolizumab i kombination med bevacizumab	4
2.3	Nuværende behandling	5
3.	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	6
3.3	Effektmål	7
3.3.1	Kritiske effektmål	8
3.3.2	Vigtige effektmål	9
4.	Litteratursøgning	10
5.	Den endelige ansøgning.....	11
6.	Evidensens kvalitet	14
7.	Andre overvejelser	14
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	15
9.	Referencer	16
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	17
11.	Versionslog	19
12.	Bilag 1: Søgestreng.....	20

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 11. december 2020



1. Begreber og forkortelser

BCLC:	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CI:	Konfidensinterval
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
QLQ-C30:	Questionnaire-Core 30
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HCC:	Hepatocellulært karcinom
HR:	Hazard ratio
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
VEGF:	<i>Vascular endothelial growth factor</i>



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Roche, som ønsker, at Medicinrådet vurderer atezolizumab i kombination med bevacizumab til hepatocellulært karcinom. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 1. september 2020.

2.1 Hepatocellulært karcinom

Hepatocellulært karcinom (HCC) er den hyppigste af de primære leverkræftformer med ca. 430 nye tilfælde i Danmark om året. Der er begrænsede behandlingsmuligheder, og 1-års overlevelsen er 37 % for mænd og 40 % for kvinder, mens 5-års overlevelsen er ca. 10 % for mænd og 12 % for kvinder. Medianoverlevelsen er samlet set omkring 7,9 måneder for patienter, som ikke modtager systemisk behandling, og selv med den nuværende standardbehandling er medianoverlevelsen kun omkring 1 år [1]. Ved udgangen af 2016 havde 678 danske patienter HCC, hvilket afspejler den lave overlevelse for denne patientgruppe [2]. Patienter med HCC er oftest ældre (> 50 år) og sygdommen udvikles ofte som følge af cirrose (skrumpeliver) eller hepatitis B eller C (leverbetændelse) [3]. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-stadiesystemet bruges til stadietinddeling og ligeledes til at beslutte, hvilken behandling patienten har gavn af. BCLC-systemet opdeler stadier af sygdom efter radiologisk vurderet tumorstørrelse, leverfunktion samt fysisk status og kræftrelaterede symptomer (patientens almene tilstand). Stadierne benævnes som 0, A, B, C og D, hvor 0 er et meget tidligt stadium, og D er terminalstadiet. Leverfunktionen, som indgår i BCLC, opdeles i kategorierne Child-Pugh A, B og C, hvor A er bedst, og C er værst [4].

2.2 Atezolizumab i kombination med bevacizumab

Atezolizumab i kombination med bevacizumab er indikeret til voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom (HCC), som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling. Atezolizumab er et monoklonalt antistof rettet mod proteinet Programmed Death Ligand (PD-L1). Hæmning af PD-L1 modvirker tumorcellernes mulighed for at undgå immunforsvaret, der herved reaktiveres og kan reagere mod tumor. Atezolizumab er formuleret som et koncentrat til intravenøs infusion, og til denne indikation gives lægemidlet i en dosis på 1200 mg i.v. hver 3. uge. Bevacizumab er en VEGF-hæmmer (*vascular endothelial growth factor*) formuleret som et koncentrat til infusion og gives vægtbaseret 15 mg/kg hver 3. uge i.v.

Roche modtog positive opinion fra EMAs Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) den 17. september 2020 og markedsføringstilladelse fra Europa-Kommissionen den 30. oktober 2020.

Andre godkendte indikationer for atezolizumab: Blære- og urinvejskræft, lungekræft og brystkræft.



2.3 Nuværende behandling

Patienter med meget tidlig stadiet sygdom (stadiet 0) vil tilbydes kirurgisk fjernelse af tumor med helbredende sigte [4].

Patienter med tidlig sygdom (BCLC stadiet A) tilbydes overvejende kirurgisk fjernelse af tumor, levertransplantation eller perkutan ablation (destruktion af kræftceller ved hjælp af kemiske substanser eller hyper-/hypotermi, hvor især radiofrekvensbehandling (RFA) har vundet indpas i Danmark) med mulighed for helbredelse og en 5-års overlevelse på omkring 50-75 % afhængigt af behandlingen [4].

I intermediærstadiet (BCLC stadiet 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 makrovaskulær invasion eller spredning til andre organer end leveren (ekstrahepatisk spredning). Patienter med sygdom i dette stadiet tilbydes livsforlængende lokal kemoterapi i leveren (transarteriel kemoembolisering) [4].

I det avancerede stadiet (BCLC stadiet 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 vaskulær invasion eller spredning til andre organer end leveren [4]. De tilbydes således livsforlængende systemisk behandling med multikinaseinhibitorerne sorafenib eller lenvatinib. Medicinrådet har den 10. april 2019 anbefalet lenvatinib, der betragtes som ligestillet med sorafenib, som 1. linjebehandling til patienter med hepatocellulært karcinom. Det anslås, at ca. 40 patienter behandles med sorafenib eller lenvatinib om året [5].

Patienter med ekstensiv tumorinvolvering førende til dårlig alment helbred og/eller leverfunktion svarende til Child-Pugh C (BCLC stadiet D) behandles symptomatisk med fokus på at optimere patientens leverfunktion og leverinsufficiens [4].

3. Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinrådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinrådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

Den nuværende danske standardbehandling til voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom (HCC), som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling, er systemisk behandling med multikinaseinhibitorerne sorafenib eller lenvatinib. Det er derfor nødvendigt med et klinisk spørgsmål for hver af de to komparatorer.



3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har atezolizumab i kombination med bevacizumab sammenlignet med sorafenib for voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom (HCC), som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling, og som er kandidater til 1. linje systemisk behandling?

Population

Voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom (HCC), som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.

Intervention

Atezolizumab 1200 mg intravenøst hver 3. uge samt 15 mg/kg bevacizumab intravenøst hver 3. uge.

Komparator

Sorafenib 400 mg to gange dagligt. Administreres oralt som tabletter af 200 mg (2 tabletter 2 gange dagligt).

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har atezolizumab i kombination med bevacizumab sammenlignet med lenvatinib for voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom (HCC), som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling, og som er kandidater til 1. linje systemisk behandling?

Population

Voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom (HCC), som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.

Intervention

Atezolizumab 1200 mg intravenøst hver 3. uge samt 15 mg/kg bevacizumab intravenøst hver 3. uge.

Komparator

Lenvatinib 8 mg (ved kropsvægt < 60 kg) eller 12 mg (ved kropsvægt ≥ 60 kg) en gang dagligt. Administreres oralt som tabletter (1 tablet 1 gang dagligt).

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.



3.3 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). Den mindste klinisk relevante forskel er den forskel mellem intervention og komparator, der som minimum skal opnås, for at effektforskellen vurderes at være klinisk relevant. I de følgende afsnit argumenterer Medicinrådet for valget af effektmål og MKRF.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper: 1) Dødelighed, 2) Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger, 3) ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Effektmåls-gruppe**	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (overall survival, OS)	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse (antal måneder)	3 måneder
			Overlevelseshastighed efter 6 måneders behandling	10 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der ophører med behandlingen pga. bivirkninger	5 %-point
			Andel patienter med grad 3-5 bivirkninger	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS (antal måneder)	3 måneder
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	EORTC QLQ-C30	0,5 SD

*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

**Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.



3.3.1 Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (overall survival, OS)

Overlevelse er guldstandarden for at demonstrere klinisk effekt i cancerstudier, herunder HCC. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering i det kliniske studie til død uanset årsag. Medicinrådet ønsker effektmålet opgjort som median overlevelse samt at supplere denne information med overlevelseshraten efter 6 måneders behandling.

Median overlevelse

Medicinrådet vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. En tilsvarende MKRF er tidligere benyttet i Medicinrådets protokol for vurdering af lenvatinib. Den valgte tærskelværdi er baseret på populationens forventede korte livslængde.

Overlevelseshrate

Medicinrådet vurderer, at overlevelseshraten ved 6 måneder giver klinisk mening og kan bruges trods eventuel kort opfølgningstid i de kliniske studier, da patienterne har en dårlig prognose. 12-måneders overlevelse med nuværende standardbehandling er ca. 50 %, og det anslås, at 6-måneders overlevelseshraten er ca. 70 %. På den baggrund vurderer Medicinrådet, at 10 %-point er den mindste klinisk relevante forskel.

Bivirkninger

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Medicinrådet ønsker bivirkninger ved atezolizumab-bevacizumab belyst ved andelen af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger, og antallet af bivirkninger grad 3-5. Dernæst ønsker Medicinrådet også at foretage en kvalitativ vurdering af bivirkningsprofilerne. Beskrivelser af de enkelte effektmål følger nedenfor.

Behandlingsophør pga. bivirkninger

Behandlingsophør på grund af bivirkninger ønskes belyst, idet dette er et mål for, hvor stor en del af patienterne, der oplever så alvorlige eller generende bivirkninger, at de må stoppe behandlingen og dermed muligvis ikke får gavn af at modtage lægemidlet. Medicinrådet vurderer, at der som regel skal meget til, før patienter ophører behandling, og at dette effektmål derfor er et mål for, hvor tålelig behandlingen er. Medicinrådet vurderer, at en forskel på 5 %-point i andel af patienter, som ophører grundet bivirkninger, er klinisk relevant. Medicinrådet ønsker desuden, at ansøger leverer data over, hvilke fem bivirkninger der hyppigst giver anledning til ophør for både atezolizumab-bevacizumab, sorafenib og lenvatinib.

Andel patienter med grad 3-5 bivirkninger

Antallet af grad 3-5 bivirkninger vurderes at være relevant for vurderingen. Medicinrådet ønsker dette opgjort som andelen af patienter, der oplever en eller flere grad 3-5 bivirkninger i hver studiearm. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 5 %-point. Mildere bivirkninger forventes at blive opfanget af livskvalitetsmål og vurderes ikke at være vigtige for vurderingen af klinisk merværdi for effektmålet bivirkninger.



Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Medicinerådet vil desuden foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne for at vurdere, om der er forskel i bivirkningsprofilerne mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med produktresumeeet for lægemidlet.

3.3.2 Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse defineres som tiden fra randomisering til radiologisk eller klinisk progression eller død. Medicinerådet betragter PFS som et supplement til overlevelsedata. Effektmålet er relevant, da det måler effekten af 1. linjebehandling, uanset hvilke efterfølgende behandlinger patienten modtager, hvorimod OS afspejler effekten af både første behandling og eventuelle efterfølgende behandlinger. PFS for patienter med ikke-resektabel HCC er med nuværende standardbehandling mellem ca. 4 og 7 måneder [6]. Medicinerådet vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel.

Livskvalitet

Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål, der her vurderes at være af vigtig betydning, fordi behandlingen er livsforlængende og ikke kurativ. Ligeledes forventes dette effektmål også at kunne give en indikation af, om bivirkningerne påvirker patienternes livskvalitet. Medicinerådet ønsker at belyse livskvalitet med spørgeskemaet European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQC30).

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål opdelt på følgende domæner: fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsskala [7]. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100, hvor høj score indikerer højere niveau af livskvalitet. Der findes også en opsummeringsscore (summary score), som er gennemsnittet af alle de ovenstående domæner bortset fra den globale livskvalitetsscore og finansielle vanskeligheder [8]. Medicinerådet ønsker at se data for summary score. Medicinerådet er opmærksom på, at EORTC *quality of life*-gruppen anbefaler at benytte opsummeringsscoren som supplement til de øvrige 15 domæner. Såfremt der er en forskel på opsummeringsscoren mellem komparator og intervention på de valgte tidspunkter, ønsker Medicinerådet derfor en narrativ gennemgang af, hvilke domæner der driver forskellen. Et studie har vist, at for hver af de 15 domæner er en klinisk signifikant forskel ca. svarende til 0,5 SD fra baselineværdien [9]. Desuden har en systematisk litteraturgennemgang vist, at på flere af livskvalitetsskalaerne er en ændring i 0,5 SD fra baseline en klinisk relevant forskel [10]. Derfor fastsætter Medicinerådet den mindste klinisk relevante forskel til 0,5 SD baseret på pooled data (for de to studiearme) ved baseline.



4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Vedrørende klinisk spørgsmål 1:

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes et studie, hvor atezolizumab i kombination med bevacizumab er sammenlignet direkte med sorafenib. Studiet er rapporteret i følgende publikation:

- Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–905 [11].

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere data, men skal konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Vedrørende klinisk spørgsmål 2:

Medicinrådet har ikke fundet fuldtekstartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem atezolizumab i kombination med bevacizumab og komparatoren lenvatinib. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning.

Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, fx i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.



- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention-to-treat (ITT), per protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.
- Narrative analyser
- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).



- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingens længde eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.



6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

I det følgende er der en række spørgsmål vedrørende det kliniske studie, som ligger til grund for EMA-godkendelsen. Spørgsmålene relaterer sig til publikationen "Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma", NEJM 2020, som vi beder ansøger svare på.

1. Hvorfor har man geografisk inddelt patienter i Asien uden Japan og flyttet Japan til resten af verden? Medicinrådet ønsker en argumentation for valget og en beskrivelse af eventuelle konsekvenser for studiets resultater.
2. Hvor mange japanere indgik i studiet?
3. Hvor mange af de patienter, der stopper kombinationsbehandlingen med atezolizumab + bevacizumab, fortsætter med monoterapi med henholdsvis atezolizumab og bevacizumab?
4. Aktiv kronisk viral hepatitis B og C var eksklusionskriterier i studiet. Kan følgende antagelse (som ikke fremgår klart i publikationen) for studiepopulationen bekræftes?
 - At alle med HCC sekundær til hepatitis C-infektion var behandlet og havde opnået helbredelse (målt som SVR12) før inklusion.
 - At alle med HCC sekundær til kronisk hepatitis B-infektion var i antiviral behandling forud for og under behandling for at forebygge reaktivering af HBV-infektion og fulminant leversvigt sekundært til dette.
5. Er viral hepatitis B-gruppen mindre leversyge (lavere CP-score eller andre leverfunktionsmål), yngre og/eller af anden etnicitet end viral hepatitis C- og non-viral-gruppen – og hvad er forskellen?
6. Varighed (a) og type (b) af samtidig antiviral behandling for hepatitis B har betydning for sværhedsgrad af leversygdom og risiko for progression til HCC ved kronisk viral hepatitis B. Desuden ses den højeste forekomst af HCC hos patienter med ikke-cirrotisk lever (c) typisk hos hepatitis B-positive patienter. Er der i studiet data for a, b og c i hepatitis B-populationen?

Medicinrådet ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.



8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og Medicinrådet vil derfor ikke tage stilling til en foreløbig placering af lægemidlet. Medicinrådet gør opmærksom på, at en behandlingsvejledning for HCC er sat i gang og vil blive udarbejdet i løbet af 2021.



9. Referencer

1. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* [internet]. 2018;391(10126):1163–73. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
2. NORDCAN. No Title [internet]. [citeret 9. november 2020]. Tilgængelig fra: <https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>
3. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301–14.
4. Dansk lever og Galdevejs Cancer Gruppe. Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af primær levercancer (HepatoCellulært Carcinom , HCC). 2010;1–52.
5. 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>
6. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende lenvatinib som mulig standardbehandling til hepatocellulært karcinom.
7. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
8. Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, Groenvold M, Petersen MA, Scott NW, et al. Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *J Clin Epidemiol* [internet]. 2016;69:79–88. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.08.007>
9. Bedard G, Zeng L, Zhang L, Lauzon N, Holden L, Tsao M, et al. Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10(2):109–17.
10. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* [internet]. 2003;41(5):582–92. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719681>
11. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894–905.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft

Sammensætning af fagudvalg

Formand

Britta Weber

Afdelingslæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber

Medlemmer

Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav

Gerda Elisabeth Villadsen
Overlæge, ph.d., Klinisk lektor

Merete Krogh
Overlæge

Lone Galmstrup Madsen
Overlæge

Kirsten Kjeldgaard Vistisen
Overlæge

Sidsel Marcussen
Farmaceut

Amy Daugaard Asmussen
Kvalitetskoordinator, sygeplejerske, MHH

Niels Jessen
Professor, overlæge

Finn Ole Larsen
Overlæge

Rozeta Abazi
Overlæge

Tóra Haraldsen Dahl
Patient/patientrepræsentant

Udpeget af

Region Nordjylland

Region Midtjylland

Region Syddanmark

Region Sjælland

Region Hovedstaden

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Inviteret af formanden

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Inviteret af formanden

Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi

Danske Patienter



Sammensætning af fagudvalg

Marijanne Nord Madsen

Danske Patienter

Patient/patientrepræsentant

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	11. december 2020	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag 1: Søgestreng

Klinisk spørgsmål 2

Søgstreng til PubMed:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>

Sæt	Søgetermer	Kommentar
1	Carcinoma, Hepatocellular[mh]	Termer for population
2	(hepatocellular[tiab] OR hepato-cellular[tiab] OR hepatic[tiab] OR liver[tiab]) AND (cancer[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR tumour*[tiab] OR tumor*[tiab])	
3	hepatocarcinoma*[tiab] OR hepato-carcinoma*[tiab] OR hepatoma*[tiab]	
4	#1 OR #2 OR #3	
5	atezolizumab[nm] OR atezolizumab[tiab] OR Tecentriq*[tiab]	Termer for intervention og komparator
6	bevacizumab[mh] OR bevacizumab[tiab] OR Avastin*[tiab] OR Mvasi*[tiab] OR Zirabev*[tiab]	
7	#5 AND #6	
8	lenvatinib[nm] OR lenvatinib[tiab] OR Lenvima*[tiab]	Kombination population og lægemidler
9	#4 AND (#7 OR #8)	
10	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	Filter til identifikation af randomiserede forsøg
11	#9 AND #10	Resultat til indirekte sammenligning

Søgning til CENTRAL via Cochrane Library:

<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

Sæt	Søgetermer	Kommentar
1	[mh "Carcinoma, Hepatocellular"] or "liver cell carcinoma":kw	Termer for population
2	((hepatocellular or hepato-cellular or hepatic or liver) near/3 (cancer or carcinoma* or neoplas* or tumour* or tumor*)):ti,ab,kw	
3	(hepatocarcinoma* or hepato-carcinoma* or hepatoma*):ti,ab,kw	
4	#1 OR #2 OR #3	
5	(atezolizumab or Tecentriq*):ti,ab,kw	



6	(bevacizumab or Avastin* or Mvasi* or Zirabev*):ti,ab,kw	Termer for intervention og komparator
7	#5 AND #6	
8	(lenvatinib or Lenvima*):ti,ab,kw	
9	#4 AND (#7 OR #8)	Kombination population og lægemidler
10	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
11	NCT*:au	
12	("conference abstract" or review):ti,pt	
13	#10 or #11 or #12	
14	#9 not #13	Resultat til indirekte sammenligning