

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 (skrumpelever) 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



tumorellernes 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 produktresuméet. 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 lægemiddelagentur (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
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]. 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].	Atezolizumab in combination with bevacizumab vs. sorafenib	IMbrave150 NCT03434379	March 2018 - June 2022	1 and 2
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].	Lenvatinib vs. sorafenib	REFLECT NCT01761266	1. March 2013 - 31. July 2020	2



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 principppapir 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 produktresuméer.

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.

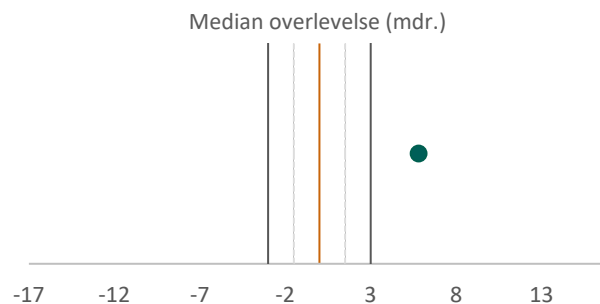


Samlet overlevelse

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

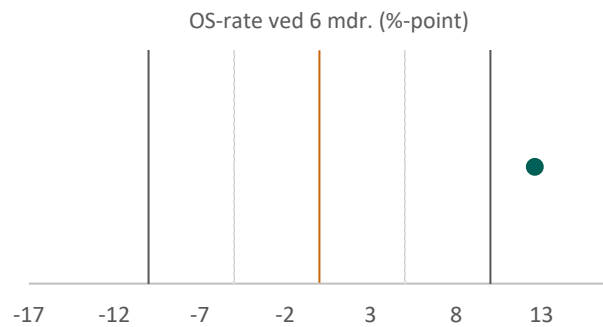
Median OS var 19,2 måneder (95 % CI, 17,0-23,7) med atezolizumab/bevacizumab og 13,4 måneder (95 % CI, 11,4-16,9) i komparatorarmen. Dette resulterer i en absolut effektforskel for median OS på 5,8 måneder (figur 1), hvilket afspejler en klinisk relevant effektforskel, da estimatet overstiger den mindste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



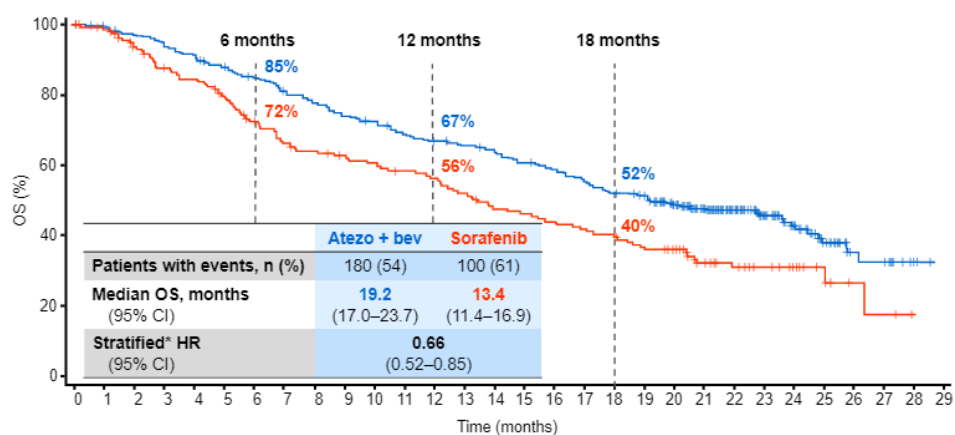
Figur 2. Punktestimatet for den absolutte forskel for overlevelsesrate ved 6 måneder. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel (MKRF).

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 gastroskopi 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



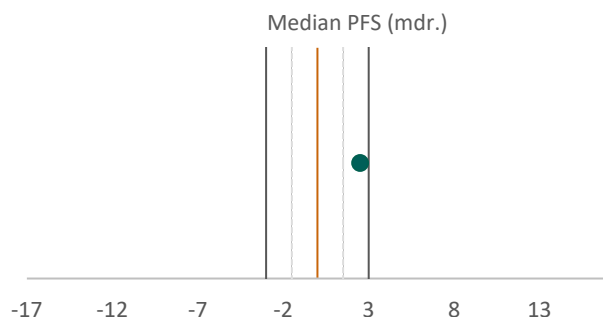
vurderes dog at kunne afhjælpes, og fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen for atezolizumab/bevacizumab er tolerabel sammenlignet med sorafenib.

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.

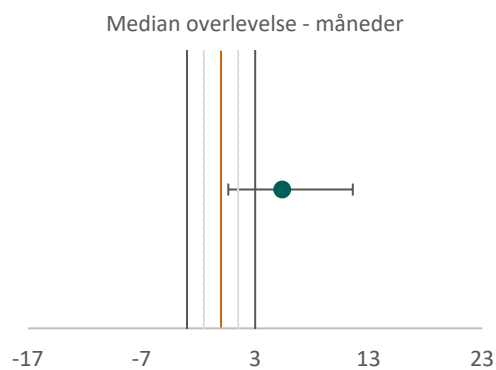


Samlet overlevelse

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

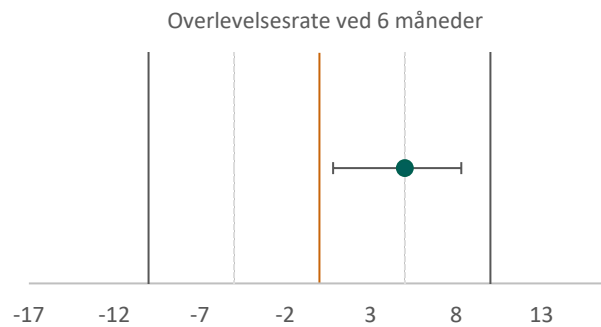
Den indirekte sammenligning giver en absolut effektforskel for median OS på 5,4 (95 % CI; 0,64; 11,6) måneder. Den absolutte forskel er illustreret i figur 5. Punktestimatet overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder, mens den nedre grænse af konfidensintervallet ikke gør. Derfor er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

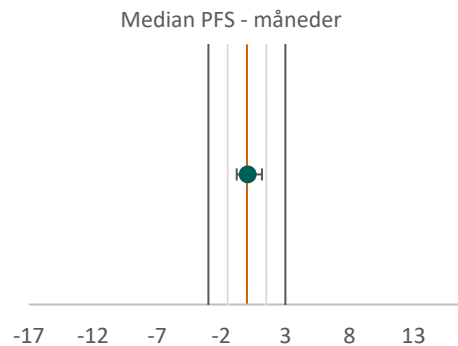
Gennemgangen af bivirkningsprofilerne viser, at begge behandlinger kan medføre en række generende og alvorlige bivirkninger hos patienterne, som det er vigtigt både for patient og sundhedspersonale at være opmærksomme på under behandlingen, fx blødning relateret til behandling med bevacizumab og leverpåvirkning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