

# Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af lenvatinib til hepatocellulært karcinom

Handelsnavn	Lenvima
Generisk navn	Lenvatinib
Firma	Eisai
ATC-kode	L01XE29
Virkningsmekanisme	Lenvatinib er en multireceptortyrosinekinase inhibitor der hæmmer vækstfaktorreceptorerne VEGF 1–3, FGF 1–4, PDGF $\alpha$ og proto-onkogene KIT and RET.
Administration/dosis	Lenvatinib administreres oralt som tabletter. Dosis er 8 mg (ved kropsvægt < 60 kg) eller 12 mg (ved kropsvægt $\geq$ 60 kg) en gang dagligt. Behandlingen fortsættes så længe klinisk fordel observeres eller indtil der opstår uacceptable bivirkninger.
EMA-indikation	Lenvima is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) who have received no prior systemic therapy.
Godkendelsesdato	10. september 2018
Offentliggørelsesdato	11. september 2018
Dokumentnummer	26738
Versionsnummer	1.0

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Lenvatinib .....	5
3	Kliniske spørgsmål.....	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	5
3.2	Valg af effektmål.....	6
	Kritiske effektmål .....	7
	Vigtige effektmål .....	8
4	Litteratursøgning.....	9
5	Databehandling/analyse .....	10
6	Andre overvejelser.....	11
7	Referencer.....	12
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	13

## Forkortelser

BCLC:	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
EORTC QLQ-HCC18:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Hepatocellular carcinoma 18</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i> )
HCC:	Hepatocellulært carcinom
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MeSH:	<i>Medical Subject Heading</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse ( <i>Overall Survival</i> )
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
RFA:	Radiofrekvensbehandling
RR:	Relativ Risiko
SAE:	<i>Serious Adverse Event</i>
SD	Standard afvigelse ( <i>Standard deviation</i> )

## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af lenvatinib som mulig standardbehandling af patienter med hepatocellulært karcinom. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præses nteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende lenvatinib som er modtaget 25.05.2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af lenvatinib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem lenvatinib og sorafenib af både absolutte og relative værdier for den udspecificerede population i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

## 2 Baggrund

Primær leverkræft (hepatocellulært karcinom, HCC) er en mindre hyppigt forekommende kræftform i Danmark. Incidensen er for perioden 2011-2015 429 nye tilfælde pr. år (303 tilfælde hos mænd; 126 tilfælde hos kvinder) [1]. Udvikling af HCC forekommer oftest i patienter der har levercirrose [2]. Leverfunktionen hos patienter med leversygdomme såsom cirrose kan opdeles efter hvor god leverfunktionen er, og benævnes i kategorierne Child-Pugh A, B og C, fra bedst til værst leverfunktion.

Ved udgangen af 2015 havde 652 patienter HCC, hvilket afspejler den lave overlevelse for denne patientgruppe. Etårsoverlevelsen er således 37 % for mænd og 40 % for kvinder, mens femårsoverlevelsen kun er 9 % for mænd og 11 % for kvinder [1].

### 2.1 Nuværende behandling

HCC udgør et sygdomskontinuum, hvor Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadiesystemet ofte bruges til stadietildeling og ligeledes til at beslutte, hvilken behandling patienten har gavn af. Stadierne inddeles efter tumorstadium, leverfunktionsstatus, fysisk status og kræftrelaterede symptomer. Overordnet opdeles HCC-patienter i de med tidlig HCC, som har mulighed for kurativ terapi, de med intermedieær og fremskreden sygdom, som har gavn af palliative behandlinger, og endeligt patienter der har terminal sygdom som tilbydes symptomatisk behandling [3].

Patienter med tidlig sygdom (BCLC A) vurderes med henblik på 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 femårsoverlevelse omkring 50-75 % afhængigt af behandlingen [3].

I Intermedieærstadiet (BCLC stadium 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 ekstrahepatisk spredning. Patienter med sygdom i dette stadium vurderes med henblik på lokal kemoterapi i leveren (transarteriel kemoembolisering) [3].

I det fremskredne stadie (BCLC stadie C) har patienter stadig leverfunktion svarende til Child-Pugh A eller B, men kandiderer ikke længere til lokal behandling idet de har kræftsymptomer og/eller vaskulær invasion eller ekstrahepatisk spredning [3]. De vurderes således med henblik på 1. linje systemisk behandling med multikinaseinhibitoren sorafenib. Det anslås, at ca. 40 patienter behandles med sorafenib om året [4].

Den 30. januar 2018 anbefalede Medicinrådet regorafenib som mulig standardbehandling til 2. linje systemisk behandling til patienter med HCC, med performancestadie 0-1 og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, som tidligere er behandlet med og har tolereret sorafenib [5].

Patienter med ekstensiv tumorinvolvering førende til dårlig alment helbred og/eller har leverfunktion svarende til Child-Pugh C behandles symptomatisk [3].

## 2.2 Lenvatinib

Lenvatinib er indiceret til behandling af patienter med HCC i fremskredent stadie eller patienter med inoperabel HCC, som ikke tidligere er behandlet systemisk.

Lenvatinib er en multi-receptortyrosinkinase inhibitor, der hæmmer vækstfaktorreceptorerne VEGF receptor 1-3, FGF receptor 1-4 og PDGF receptor  $\alpha$  samt proto-onkogene RET og KIT, som alle er centrale for kræftudvikling.

Lenvatinib administreres peroralt som tabletter. Dosis er 8 mg (ved kropsvægt < 60 kg) eller 12 mg (ved kropsvægt  $\geq$  60 kg) en gang dagligt. Fagudvalget vurderer, at hovedparten af de danske HCC patienter vejer mere end 60 kg. Lenvatinib administreres så længe klinisk fordel observeres, eller indtil der opstår uacceptable bivirkninger.

Lenvatinib er i forvejen indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med differentieret thyreoideakarcinom refraktært over for radioaktivt jod og i kombination med everolimus til behandling af voksne patienter med fremskreden nyrecellekarcinom efter én forudgående behandling rettet mod vaskulær endothelvækstfaktor [6,7].

## 3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af lenvatinib til voksne patienter med fremskredent eller inoperabelt hepatocellulært karcinom, som er kandidater til systemisk behandling, sammenlignet med sorafenib?*

#### *Population*

Voksne patienter med HCC i fremskredent stadie og voksne patienter med inoperabel HCC. Patienterne har performance status 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A og B(7).

#### *Intervention*

Lenvatinib som beskrevet i pkt. 2.2.

### Komparator

400 mg sorafenib to gange dagligt så længe klinisk fordel observeres eller indtil der opstår uacceptable bivirkninger. Administreres peroralt som tabletter af 200 mg (2 tabletter 2 gange dagligt)

### Effektmål

De valgte effektmål kan ses i tabel 1.

## 3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den klinisk relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i

Medicinerådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livs kvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet overlevelse Overall survival (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse (antal måneder)	3 måneder
			12 måneders overlevelse - Andel af patienter, der overlever i 12 måneder	8 procentpoint
			24 måneders overlevelse - Andel af patienter, der overlever i 24 måneder	4 procentpoint
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger	5 procentpoint
			Antal grad 3-5 bivirkninger pr. 100 patient-år	10 procent relativ forøgelse eller reduktion
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne	Narrativ vurdering
			Andel af patienter der dosisreduceres	10 procentpoint
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median (antal måneder)	3 måneder

Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	EORTC QLQ-C30 Summary score målt ved 1, 2 og 3 måneder samt en beskrivelse af hvilke domæner der driver en evt. forskel.	0,5 SD
--------------	--------	--------------------------------	--	--------

\*Hvis andet ikke er angivet ønskes data for effektmål med længst mulig opfølgningstid.

Hvis andet ikke er angivet, er de mindste kliniske relevante forskelle fastsat for en tidshorisont på 27,7 måneder svarende til den mediane opfølgningstid i REFLECT studiet, som forventes at danne basis for den samlede kliniske merværdi [8].

### *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 efter en fast opfølgningstid. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som median overlevelse samt overlevelseshastigheder ved 12 og 24 måneder.

#### *Median overlevelse*

Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er klinisk relevant. Referencen for dette er ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale [9], hvor en gevinst på  $\geq 3$  svarer til en grad 4 kategorisering. Denne skala er et redskab til at vurdere størrelsen af den kliniske værdi for kræftlægemidler, som er livsforlængende og ikke kurative, hvor grad 1 svarer til en trivial klinisk betydende effekt, og grad 4 er en væsentlig klinisk betydende effekt. Den valgte tærskelværdi er baseret på populationens forventede korte livslængde, som også er påvirket af underliggende komorbiditet, idet størstedelen af patienterne har levercirrose.

#### *Overlevelseshastighed 12 og 24 måneder*

Fagudvalget vurderer, at en opgørelse over 12 måneders overlevelse er relevant, idet patienter, som lever efter 12 måneder, må betragtes som langtidsoverlevende. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 8 % og er derved sat lidt lavere end ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale. Dette skyldes, at hovedparten af patienterne også har levercirrose. Ligeledes ønskes data for overlevelse efter 24 måneder, og den mindste klinisk relevante forskel er sat til 4 %

#### **Bivirkninger**

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Fagudvalget ønsker bivirkninger ved lenvatinib belyst, ved andelen af patienter der ophører med behandling pga. bivirkninger, og antallet af bivirkninger grad 3-5. Dernæst ønsker fagudvalget 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, som oplever så alvorlige eller generende bivirkninger, at de må stoppe behandlingen og dermed muligvis ikke har fået gavn af at modtage lægemidlet. Fagudvalget vurderer, at der som regel skal meget til, før patienter ophører med behandling, og at dette effektmål derfor er et mål for, hvor tålelig

behandlingen er. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint i andel af patienter, som ophører grundet bivirkninger, er klinisk relevant.

Fagudvalget ønsker desuden, at ansøger leverer data over hvilke 5 bivirkninger, som hyppigst giver anledning til ophør for både sorafenib og lenvatinib.

#### *Antal grad 3-5 bivirkninger pr. 100 patient-år*

Antallet af grad 3-5 bivirkninger vurderes at være relevant for vurderingen. Fagudvalget ønsker dette opgjort pr. 100 patient-år, ud fra den observation, at den mediane tid i behandling varierer væsentligt mellem de to arme i REFLECT studiet. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 10 procent relativ forøgelse eller reduktion sammenlignet med komparator. Mildere bivirkninger forventes at blive opfanget af livskvalitetsmål og vurderes ikke at være vigtigt for vurderingen af klinisk merværdi for effektmålet bivirkninger.

#### *Kvalitativ gennemgang af bivirkninger*

Fagudvalget vil desuden foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere, om der er forskel i bivirkningsprofilerne mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med produktresumeeet for lægemidlet.

#### *Andelen af patienter hvor dosis reduceres*

Dosis for både lenvatinib og sorafenib kan reduceres i tilfælde af lægemiddel-relateret toksicitet. Effektmålet er derfor et mål for sikkerhed af behandlingen, og fagudvalget vurderer, at det er et vigtigt effektmål. Det vurderes, at 10 procentpoint er en klinisk relevant forskel.

### *Vigtige effektmål*

#### **Progressionsfri overlevelse (PFS)**

Progressionsfri overlevelse defineres som tiden fra randomisering til radiologisk eller klinisk progression eller død. Fagudvalget betragter PFS som et supplement til overlevelsedata. Effektmålet er relevant, da det måler effekten af førstelinjebehandling, uanset hvilken andenlinjebehandling patienten modtager, hvorimod OS afspejler effekten af både første- og evt. andenlinjebehandling. Fagudvalget 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, idet behandlingen er livsforlængende og ikke kurativ. Ligeledes forventes dette effektmål også at kunne give en indikation af, om bivirkningerne ved produktet påvirker patienternes livskvalitet. Fagudvalget ønsker at belyse livskvalitet med følgende værktøj; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30).

#### *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, og i alt 15 outcomes herunder fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltstående symptomer/omstændigheder og en "global" livskvalitetsskala [10]. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. Der findes også en opsummerings-score som er gennemsnittet af alle de ovenstående domæner bortset fra den "globale" livskvalitetsscore og "financial difficulties" [11]. Fagudvalget ønsker at se data for opsummerings-scoren ("summary score"). Fagudvalget er opmærksom på, at EORTC quality of life gruppen anbefaler at benytte summaryscoren som supplement til de øvrige 15



domæner. Såfremt der er en forskel på summaryscoren mellem komparator og intervention på de valgte tidspunkter, ønsker fagudvalget 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 omtrent svarende til 0,5 SD fra baselineværdien [12]. Desuden har en systematisk litteraturgennemgang vist at på flere af livskvalitetsskalaerne er en ændring i 0,5 SD fra baseline en klinisk relevant forskel [13]. Derfor fastsætter fagudvalget den mindste klinisk relevante forskel til 0,5 SD baseret på poolede data (for de to studiearme) ved baseline. Fagudvalget ønsker at se en opøgelse for livskvalitet ved 1, 2 og 3 måneder. Fagudvalget forventer, at bivirkninger som kan påvirke livskvaliteten, vil vise sig i starten af behandlingsforløbet. Dertil er den mediane behandlingstid i REFLECT-studiet relativt kort.

## 4 Litteratursøgning

### Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for det aktuelle lægemiddel, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel	Indikation
Lenvatinib	<i>Hepatocellular carcinoma</i>

I ansøgers foreløbige ansøgning beskrives en direkte sammenligning mellem lenvatinib og sorafenib. Fagudvalget finder det derfor kun relevant at gennemføre en systematisk søgning på lenvatinib.

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

### Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier:

Studier som ikke er randomiserede kliniske forsøg ekskluderes. Ligeledes ekskluderes fase 1 forsøg. Studier med anden population end den valgte ekskluderes. Studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

## 5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel skal derefter beregnes, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, skal der foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD skal

omregnes til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 6 Andre overvejelser

### Ligestilling

Fagudvalget vil i forbindelse med vurderingen af lenvatinib tage stilling til, om det er muligt at ligestille de to 1.linjebehandlingsmuligheder sorafenib og lenvatinib.

## 7 Referencer

1. NORDCAN databasen [Internet]. [cited 2017 Sep 15]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>
2. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301–14.
3. (DLGCG) U af DLGCG. Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af primær levercancer (HepatoCellulært Carcinom, HCC). 2012.
4. Opfølgingsprogram for kræft i øvre mave-tarm (2015) SST [Internet]. 2015 [cited 2017 Sep 15]. Available from: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/~media/60815EC35F0041808D6AF474A56C3124.ashx>
5. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende regorafenib som standardbehandling til hepatocellulært karcinom. 2018.
6. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé lenvatinib nyrecellekarcinom. 2017;1–39.
7. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé lenvatinib thyreoidekarcinom. 2017;1–39.
8. Kudo M, Finn R, Qin S, Han SS, 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;2017(18):In press.
9. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 2015;26(8):1547–73.
10. 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 Mar 3;85(5):365–76.
11. 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*. 2016;69:79–88.
12. 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.
13. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life. *Med Care*. 2003;41(5):582–92.

## 8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft

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

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø  + 45 70 10 36 00  <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlig) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Thea Christensen, Annemette Anker Nielsen