

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



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	11. december 2020
-------------------------	-------------------

Dokumentnummer	98294
-----------------------	-------

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



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Introduktion	4
2.1	Hepatocellulært karcinom	4
2.2	Atezolizumab i kombination med bevacizumab	4
2.3	Nuværende behandling	5
3.	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	6
3.3	Effektmål	7
3.3.1	Kritiske effektmål	8
3.3.2	Vigtige effektmål	9
4.	Litteratursøgning	10
5.	Den endelige ansøgning.....	11
6.	Evidensens kvalitet	14
7.	Andre overvejelser	14
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	15
9.	Referencer	16
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	17
11.	Versionslog	19
12.	Bilag 1: Søgestreng.....	20

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 11. december 2020



1. Begreber og forkortelser

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



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Roche, som ønsker, at Medicinrådet vurderer atezolizumab i kombination med bevacizumab til hepatocellulært karcinom. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 1. september 2020.

2.1 Hepatocellulært karcinom

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

2.2 Atezolizumab i kombination med bevacizumab

Atezolizumab i kombination med bevacizumab er indikeret til voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom (HCC), som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling. Atezolizumab er et monoklonalt antistof rettet mod proteinet Programmed Death Ligand (PD-L1). Hæmning af PD-L1 modvirker tumorcellernes mulighed for at undgå immunforsvaret, der herved reaktiveres og kan reagere mod tumor. Atezolizumab er formuleret som et koncentrat til intravenøs infusion, og til denne indikation gives lægemidlet i en dosis på 1200 mg i.v. hver 3. uge. Bevacizumab er en VEGF-hæmmer (*vascular endothelial growth factor*) formuleret som et koncentrat til infusion og gives vægtbaseret 15 mg/kg hver 3. uge i.v.

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

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



2.3 Nuværende behandling

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

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

I intermediærstadiet (BCLC stadiet B) har patienterne store eller flere levertumorer og leverfunktion svarende til Child-Pugh A eller B, men de har ikke kræftrelaterede symptomer og har ikke makrovaskulær invasion eller spredning til andre organer end leveren (ekstrahepatisk spredning). Patienter med sygdom i dette stadiet tilbydes livsforlængende lokal kemoterapi i leveren (transarteriel kemoembolisering) [4].

I det avancerede stadiet (BCLC stadiet C) har patienter stadig leverfunktion svarende til Child-Pugh A eller B, men 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 multikinaseinhibitorerne sorafenib eller lenvatinib. Medicinrådet har den 10. april 2019 anbefalet lenvatinib, der betragtes som ligestillet med sorafenib, som 1. linjebehandling til patienter med hepatocellulært karcinom. Det anslås, at ca. 40 patienter behandles med sorafenib eller lenvatinib om året [5].

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

3. Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinrådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinrådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

Den nuværende danske standardbehandling til voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom (HCC), som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling, er systemisk behandling med multikinaseinhibitorerne sorafenib eller lenvatinib. Det er derfor nødvendigt med et klinisk spørgsmål for hver af de to komparatorer.



3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom (HCC), som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.

Intervention

Atezolizumab 1200 mg intravenøst hver 3. uge samt 15 mg/kg bevacizumab intravenøst hver 3. uge.

Komparator

Sorafenib 400 mg to gange dagligt. Administreres oralt som tabletter af 200 mg (2 tabletter 2 gange dagligt).

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Voksne patienter med lokalavanceret, inoperabel eller metastatisk hepatocellulært karcinom (HCC), som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.

Intervention

Atezolizumab 1200 mg intravenøst hver 3. uge samt 15 mg/kg bevacizumab intravenøst hver 3. uge.

Komparator

Lenvatinib 8 mg (ved kropsvægt < 60 kg) eller 12 mg (ved kropsvægt ≥ 60 kg) en gang dagligt. Administreres oralt som tabletter (1 tablet 1 gang dagligt).

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.



3.3 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). Den mindste klinisk relevante forskel er den forskel mellem intervention og komparator, der som minimum skal opnås, for at effektforskellen vurderes at være klinisk relevant. I de følgende afsnit argumenterer Medicinrådet for valget af effektmål og MKRF.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper: 1) Dødelighed, 2) Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger, 3) ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Effektmåls-gruppe**	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (overall survival, OS)	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse (antal måneder)	3 måneder
			Overlevelseshastighed efter 6 måneders behandling	10 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der ophører med behandlingen pga. bivirkninger	5 %-point
			Andel patienter med grad 3-5 bivirkninger	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS (antal måneder)	3 måneder
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	EORTC QLQ-C30	0,5 SD

*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

**Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.



3.3.1 Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (overall survival, OS)

Overlevelse er guldstandarden for at demonstrere klinisk effekt i cancerstudier, herunder HCC. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering i det kliniske studie til død uanset årsag. Medicinrådet ønsker effektmålet opgjort som median overlevelse samt at supplere denne information med overlevelseshraten efter 6 måneders behandling.

Median overlevelse

Medicinrådet vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. En tilsvarende MKRF er tidligere benyttet i Medicinrådets protokol for vurdering af lenvatinib. Den valgte tærskelværdi er baseret på populationens forventede korte livslængde.

Overlevelseshrate

Medicinrådet vurderer, at overlevelseshraten ved 6 måneder giver klinisk mening og kan bruges trods eventuel kort opfølgningstid i de kliniske studier, da patienterne har en dårlig prognose. 12-måneders overlevelse med nuværende standardbehandling er ca. 50 %, og det anslås, at 6-måneders overlevelseshraten er ca. 70 %. På den baggrund vurderer Medicinrådet, at 10 %-point er den mindste klinisk relevante forskel.

Bivirkninger

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Medicinrådet ønsker bivirkninger ved atezolizumab-bevacizumab belyst ved andelen af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger, og antallet af bivirkninger grad 3-5. Dernæst ønsker Medicinrådet også at foretage en kvalitativ vurdering af bivirkningsprofilerne. Beskrivelser af de enkelte effektmål følger nedenfor.

Behandlingsophør pga. bivirkninger

Behandlingsophør på grund af bivirkninger ønskes belyst, idet dette er et mål for, hvor stor en del af patienterne, der oplever så alvorlige eller generende bivirkninger, at de må stoppe behandlingen og dermed muligvis ikke får gavn af at modtage lægemidlet. Medicinrådet vurderer, at der som regel skal meget til, før patienter ophører behandling, og at dette effektmål derfor er et mål for, hvor tålelig behandlingen er. Medicinrådet vurderer, at en forskel på 5 %-point i andel af patienter, som ophører grundet bivirkninger, er klinisk relevant. Medicinrådet ønsker desuden, at ansøger leverer data over, hvilke fem bivirkninger der hyppigst giver anledning til ophør for både atezolizumab-bevacizumab, sorafenib og lenvatinib.

Andel patienter med grad 3-5 bivirkninger

Antallet af grad 3-5 bivirkninger vurderes at være relevant for vurderingen. Medicinrådet ønsker dette opgjort som andelen af patienter, der oplever en eller flere grad 3-5 bivirkninger i hver studiearm. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 5 %-point. Mildere bivirkninger forventes at blive opfanget af livskvalitetsmål og vurderes ikke at være vigtige for vurderingen af klinisk merværdi for effektmålet bivirkninger.



Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

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

3.3.2 Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progressionsfri overlevelse defineres som tiden fra randomisering til radiologisk eller klinisk progression eller død. Medicinerådet betragter PFS som et supplement til overlevelsedata. Effektmålet er relevant, da det måler effekten af 1. linjebehandling, uanset hvilke efterfølgende behandlinger patienten modtager, hvorimod OS afspejler effekten af både første behandling og eventuelle efterfølgende behandlinger. PFS for patienter med ikke-resektabel HCC er med nuværende standardbehandling mellem ca. 4 og 7 måneder [6]. Medicinerådet vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel.

Livskvalitet

Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål, der her vurderes at være af vigtig betydning, fordi behandlingen er livsforlængende og ikke kurativ. Ligeledes forventes dette effektmål også at kunne give en indikation af, om bivirkningerne påvirker patienternes livskvalitet. Medicinerådet ønsker at belyse livskvalitet med spørgeskemaet European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQC30).

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål opdelt på følgende domæner: fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsskala [7]. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100, hvor høj score indikerer højere niveau af livskvalitet. Der findes også en opsummeringsscore (summary score), som er gennemsnittet af alle de ovenstående domæner bortset fra den globale livskvalitetsscore og finansielle vanskeligheder [8]. Medicinerådet ønsker at se data for summary score. Medicinerådet er opmærksom på, at EORTC *quality of life*-gruppen anbefaler at benytte opsummeringsscoren som supplement til de øvrige 15 domæner. Såfremt der er en forskel på opsummeringsscoren mellem komparator og intervention på de valgte tidspunkter, ønsker Medicinerådet derfor en narrativ gennemgang af, hvilke domæner der driver forskellen. Et studie har vist, at for hver af de 15 domæner er en klinisk signifikant forskel ca. svarende til 0,5 SD fra baselineværdien [9]. Desuden har en systematisk litteraturgennemgang vist, at på flere af livskvalitetsskalaerne er en ændring i 0,5 SD fra baseline en klinisk relevant forskel [10]. Derfor fastsætter Medicinerådet den mindste klinisk relevante forskel til 0,5 SD baseret på pooled data (for de to studiearme) ved baseline.



4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Vedrørende klinisk spørgsmål 1:

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes et studie, hvor atezolizumab i kombination med bevacizumab er sammenlignet direkte med sorafenib. Studiet er rapporteret i følgende publikation:

- Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–905 [11].

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere data, men skal konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Vedrørende klinisk spørgsmål 2:

Medicinrådet har ikke fundet fuldtekstartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem atezolizumab i kombination med bevacizumab og komparatoren lenvatinib. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning.

Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, fx i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

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

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.



- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention-to-treat (ITT), per protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.
- Narrative analyser
- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).



- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingens længde eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.



6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

I det følgende er der en række spørgsmål vedrørende det kliniske studie, som ligger til grund for EMA-godkendelsen. Spørgsmålene relaterer sig til publikationen "Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma", NEJM 2020, som vi beder ansøger svare på.

1. Hvorfor har man geografisk inddelt patienter i Asien uden Japan og flyttet Japan til resten af verden? Medicinrådet ønsker en argumentation for valget og en beskrivelse af eventuelle konsekvenser for studiets resultater.
2. Hvor mange japanere indgik i studiet?
3. Hvor mange af de patienter, der stopper kombinationsbehandlingen med atezolizumab + bevacizumab, fortsætter med monoterapi med henholdsvis atezolizumab og bevacizumab?
4. Aktiv kronisk viral hepatitis B og C var eksklusionskriterier i studiet. Kan følgende antagelse (som ikke fremgår klart i publikationen) for studiepopulationen bekræftes?
 - At alle med HCC sekundær til hepatitis C-infektion var behandlet og havde opnået helbredelse (målt som SVR12) før inklusion.
 - At alle med HCC sekundær til kronisk hepatitis B-infektion var i antiviral behandling forud for og under behandling for at forebygge reaktivering af HBV-infektion og fulminant leversvigt sekundært til dette.
5. Er viral hepatitis B-gruppen mindre leversyge (lavere CP-score eller andre leverfunktionsmål), yngre og/eller af anden etnicitet end viral hepatitis C- og non-viral-gruppen – og hvad er forskellen?
6. Varighed (a) og type (b) af samtidig antiviral behandling for hepatitis B har betydning for sværhedsgrad af leversygdom og risiko for progression til HCC ved kronisk viral hepatitis B. Desuden ses den højeste forekomst af HCC hos patienter med ikke-cirrotisk lever (c) typisk hos hepatitis B-positive patienter. Er der i studiet data for a, b og c i hepatitis B-populationen?

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



8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og Medicinrådet vil derfor ikke tage stilling til en foreløbig placering af lægemidlet. Medicinrådet gør opmærksom på, at en behandlingsvejledning for HCC er sat i gang og vil blive udarbejdet i løbet af 2021.



9. Referencer

1. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* [internet]. 2018;391(10126):1163–73. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
2. NORDCAN. No Title [internet]. [citeret 9. november 2020]. Tilgængelig fra: <https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>
3. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301–14.
4. Dansk lever og Galdevejs Cancer Gruppe. Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af primær levercancer (HepatoCellulært Carcinom , HCC). 2010;1–52.
5. Opfølgingsprogram for kræft i øvre mave-tarm (2015) SST [internet]. 2015 [citeret 15. september 2017]. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/~media/60815EC35F0041808D6AF474A56C3124.ashx>
6. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende lenvatinib som mulig standardbehandling til hepatocellulært karcinom.
7. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
8. Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, Groenvold M, Petersen MA, Scott NW, et al. Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *J Clin Epidemiol* [internet]. 2016;69:79–88. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.08.007>
9. Bedard G, Zeng L, Zhang L, Lauzon N, Holden L, Tsao M, et al. Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10(2):109–17.
10. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* [internet]. 2003;41(5):582–92. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719681>
11. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894–905.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Britta Weber <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
Gerda Elisabeth Villadsen <i>Overlæge, ph.d., 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>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Amy Daugaard Asmussen <i>Kvalitetskoordinator, sygeplejerske, MHH</i>	Inviteret af formanden
Niels Jessen <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
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



Sammensætning af fagudvalg

Marijanne Nord Madsen

Danske Patienter

Patient/patientrepræsentant

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	11. december 2020	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag 1: Søgestreng

Klinisk spørgsmål 2

Søgstreng til PubMed:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>

Sæt	Søgetermer	Kommentar
1	Carcinoma, Hepatocellular[mh]	Termer for population
2	(hepatocellular[tiab] OR hepato-cellular[tiab] OR hepatic[tiab] OR liver[tiab]) AND (cancer[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR tumour*[tiab] OR tumor*[tiab])	
3	hepatocarcinoma*[tiab] OR hepato-carcinoma*[tiab] OR hepatoma*[tiab]	
4	#1 OR #2 OR #3	
5	atezolizumab[nm] OR atezolizumab[tiab] OR Tecentriq*[tiab]	Termer for intervention og komparator
6	bevacizumab[mh] OR bevacizumab[tiab] OR Avastin*[tiab] OR Mvasi*[tiab] OR Zirabev*[tiab]	
7	#5 AND #6	
8	lenvatinib[nm] OR lenvatinib[tiab] OR Lenvima*[tiab]	Kombination population og lægemidler
9	#4 AND (#7 OR #8)	
10	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	Filter til identifikation af randomiserede forsøg
11	#9 AND #10	Resultat til indirekte sammenligning

Søgning til CENTRAL via Cochrane Library:

<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

Sæt	Søgetermer	Kommentar
1	[mh "Carcinoma, Hepatocellular"] or "liver cell carcinoma":kw	Termer for population
2	((hepatocellular or hepato-cellular or hepatic or liver) near/3 (cancer or carcinoma* or neoplas* or tumour* or tumor*)):ti,ab,kw	
3	(hepatocarcinoma* or hepato-carcinoma* or hepatoma*):ti,ab,kw	
4	#1 OR #2 OR #3	
5	(atezolizumab or Tecentriq*):ti,ab,kw	



6	(bevacizumab or Avastin* or Mvasi* or Zirabev*):ti,ab,kw	Termer for intervention og komparator
7	#5 AND #6	
8	(lenvatinib or Lenvima*):ti,ab,kw	
9	#4 AND (#7 OR #8)	Kombination population og lægemidler
10	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
11	NCT*:au	
12	("conference abstract" or review):ti,pt	
13	#10 or #11 or #12	
14	#9 not #13	Resultat til indirekte sammenligning