

Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for cabozantinib til behandling af avanceret hepatocellulært karcinom

Handelsnavn	Cabometyx®
Generisk navn	Cabozantinib
Firma	Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
ATC-kode	L01XE26
Virkningsmekanisme	Cabozantinib hæmmer flere forskellige tyrosinkinaser (enzymmer), som er involveret i tumorvækst, dannelsen af nye blodkar til tumor samt tumorspredning. Herved begrænser cabozantinib disse processer.
Administration/dosis	Oral behandling med 60 mg tablet dagligt. Behandlingsregimet fortsættes, så længe patienten vurderes af have klinisk fordel af behandlingen, eller indtil der opstår uacceptable bivirkninger.
Forventet EMA-indikation	<i>Cabozantinib is indicated as monotherapy for the treatment of advanced HCC in adults who have previously been treated with sorafenib.</i>
Godkendelsesdato	4. december 2018
Offentliggørelsesdato	4. december 2018
Dokumentnummer	34610
Versionsnummer	1.0

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 ansøgende virksomhed få besked.

Indhold

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

Forkortelser

AFP:	Alfa-føtoprotein
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>
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	Standardafvigelse (<i>standard deviation</i>)

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af cabozantinib som mulig standardbehandling af patienter med hepatocellulært karcinom (HCC). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres 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 cabozantinib, modtaget den 15. oktober 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af cabozantinib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem cabozantinib og de angivne komparatorer af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer 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 hyppig kræftform i Danmark som oftest forekommer hos patienter med levercirrose [1]. Leverfunktionen hos patienter med leversygdomme såsom cirrose kan opdeles efter, hvor god leverfunktionen er og benævnes Child-Pugh A, B eller C, fra bedst til værst leverfunktion.

Der forekommer ca. 430 nye tilfælde af HCC om året, hvor mændene tegner sig for knap $\frac{3}{4}$ af tilfældene. 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 [2].

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 intermediær og avanceret sygdom, som har gavn af livsforlængende behandlinger, og endeligt patienter der har terminal sygdom, som tilbydes symptomatisk behandling [3].

Patienter med tidlig sygdom 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. Femårsoverlevelsen er omkring 50-75 % afhængigt af behandlingen [3].

I intermediærstadiet (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 spredning uden for leveren eller til de store blodkar. Patienter med sygdom i dette stadium vurderes med henblik på lokal kemoterapi i leveren (transarteriel kemoembolisering) [3].

I det avancerede stadium (BCLC stadium C) har patienter stadig leverfunktion svarende til Child-Pugh A eller B, men kandiderer ikke længere til lokal behandling idet de har kræftsymptomer og/eller spredning uden for leveren eller til de store blodkar [3]. 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 systemisk andenlinjebehandling 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, som fører til dårlig alment helbred og/eller leverfunktion svarende til Child-Pugh C behandles symptomatisk [3].

2.2 Cabozantinib

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

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

Cabozantinib er formuleret som oral tabletbehandling i styrkerne 60, 40 og 20 mg. Anbefalet dosis er 60 mg én gang om dagen. Behandlingen forsættes, til patienten vurderes ikke længere at have klinisk gavn af behandlingen, eller der opstår uacceptable bivirkninger. Ved sygdomsprogression kan behandlingen fortsættes, såfremt patienten vurderes at have klinisk gavn af behandlingen. Ved behov for dosisreduktion, f.eks. på grund af bivirkninger, anbefales det, at dosis af cabozantinib reduceres til 40 mg dagligt og dernæst til 20 mg dagligt, eller at behandlingen helt afbrydes. Doseringsafbrydelse anbefales til kontrol af toksicitet af grad 3 eller højere eller uacceptabel grad 2-toksicitet. Dosisreduktion anbefales ved bivirkninger, som, hvis de er vedvarende, kunne blive alvorlige eller uacceptable.

Cabozantinib er i forvejen indiceret som monoterapi i første og andenlinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom.

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 cabozantinib sammenlignet med regorafenib til voksne patienter med HCC, som tåler sorafenib og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib?*

Population

Patienter med avanceret HCC, som tåler og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib. Patienterne skal have performancestatus 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A.

Intervention

Cabozantinib 60 mg dagligt. Behandling forsættes, indtil patienten ikke vurderes at have klinisk gavn af behandlingen, eller der opstår uacceptable bivirkninger, jf. afsnit 2.2.

Komparator

Regorafenib 160 mg regorafenib dagligt i de første 3 uger. Herefter en uges pause, før en ny cyklus påbegyndes. Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression, eller der opstår uacceptable bivirkninger.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Patienter med avanceret HCC, som tidligere er behandlet med, men ikke har tålt sorafenib. Hermed menes, at patienterne har forsøgt dosisreduktion eller dosisafbrydelse af sorafenib, men til trods for dette har opgivet at fortsætte behandlingen grundet uacceptable bivirkninger. Patienterne skal have performancestatus 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A.

Intervention

Cabozantinib 60 mg dagligt. Behandling forsættes, indtil patienten ikke vurderes at have klinisk gavn af behandlingen, eller der opstår uacceptabel toksicitet, jf. afsnit 2.2.

Komparator

Placebo, da der ikke er noget behandlingstilbud i andenlinje til patienter, der tidligere er behandlet med sorafenib, men ikke har tålt behandlingen.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.3 Klinisk spørgsmål 3

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

Population

Patienter med avanceret HCC, hvis sygdom tidligere er progredieret under behandling med sorafenib og med én anden systemisk behandling. Patienterne skal have performancestatus 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A.

Intervention

Cabozantinib 60 mg dagligt. Behandling forsættes, indtil patienten ikke vurderes at have klinisk gavn af behandlingen, eller der opstår uacceptable bivirkninger, jf. afsnit 2.2.

Komparator

Placebo, da der ikke for er noget behandlingstilbud i tredje linje.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.4 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 kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal fremgå i den endelige ansøgning om det er RR, OR eller HR der er angivet. 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, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse <i>Overall survival (OS)</i>	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse (måneder)	2,5 måneder
			Andel af patienter, der overlever 12 måneder	8 procentpoint
			Andel af patienter, der overlever 24 måneder	4 procentpoint
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger til lægemidlet	5 procentpoint
			Andel af patienter, som får en eller flere alvorlige bivirkninger 3-4	10 procentpoint
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid fra baseline i sygdomsspecifikt måleinstrument til efter 3 måneders opfølgning	Baseret på litteratur eller 0,5 SD

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

Kritiske effektmål

Overlevelse (*overall survival, OS*)

Overlevelse er det primære mål for effekt i cancerstudier, herunder HCC. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som median overlevelse samt overlevelseshastighed ved 12 måneder.

Median overlevelse

Fagudvalget vurderer, at 2,5 måneders øget overlevelse er klinisk relevant. Den mindste klinisk relevante forskel er sat i overensstemmelse med ESMOs Magnitude of Clinical Benefit Scale grad 3 kategorisering som er over 2,5 måneder men under 3 måneder. Skalaen 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 [6]. Den valgte tærskelværdi er baseret på denne populations 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 af overlevelse ved 12 og 24 måneders er relevant, da det belyser, hvor mange patienter der bliver langtidsoverlevende. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 8 procentpoint ved 12 måneder og 4 procentpoint ved 24 måneder. Kriteriet er derved sat lidt lavere end ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale. Dette skyldes, at der for patienter med HCC er en lav overlevelseshastighed og derfor vurderes selv mindre absolutte forskelle at udgøre en forbedring.

Bivirkninger

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Fagudvalget ønsker bivirkninger ved cabozantinib belyst ved andelen af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger og andelen af patienter, der oplever en alvorlig bivirkning grad 3-4. 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 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 bivirkninger, som hyppigst giver anledning til ophør for både cabozantinib og komparator.

Andel patienter med mindst én bivirkning af grad 3-4

Fagudvalget ønsker alvorlige bivirkninger opgjort som andel af patienter, der oplever mindst en grad 3-4 bivirkning, og en forskel mellem grupperne på 10 procentpoint anses som klinisk relevant.

Da fagudvalget ikke har kendskab til kliniske studier, der direkte sammenligner effekten af cabozantinib og regorafenib, bør ansøger lave en vurdering af, om sammenligning af hændelsesfrekvenser og antal hændelser pr. patient kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, median opfølgningstid, dataindsamling og hvordan bivirkninger/hændelser er opgjort og rapporteret. Overvejelser omkring dette skal indgå i den endelige ansøgning.

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.

Vigtige effektmål

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.

Sygdomsspecifikt måleinstrument

Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort med et velvalideret sygdomsspecifikt måleinstrument. Fagudvalget ønsker en overordnet score for livskvalitet. Fagudvalget ønsker en opgørelse for forskellen i ændringen fra baseline. Fagudvalget vil anvende en mindste klinisk relevant forskel, der er fastlagt i litteraturen for det pågældende måleinstrument. Hvis dette ikke er tilgængeligt, vil fagudvalget anvende en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 SD baseret på poolede baselineværdier for de to studiearme. En systematisk litteraturgennemgang har vist, at en forskel på 0,5 SD er klinisk relevant på flere af livskvalitetsskalaerne [7]. Såfremt et sygdomsspecifikt instrument ikke er tilgængeligt, vil fagudvalget anvende et generisk måleinstrument f.eks. EQ-5D. Der ønskes en opgørelse af ændringen fra baseline til efter 3 måneders opfølgningstid. Dette tidspunkt er valgt, da fagudvalget forventer, at det bedst reflekterer, hvorledes behandlingen påvirker patienternes livskvalitet. Dette skyldes, at størstedelen af bivirkningerne, som kan påvirke livskvaliteten, forventes i starten af behandlingsforløbet, og at den mediane behandlingstid er relativt kort.

EQ-5D

EQ-5D er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet. Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Der ønskes en opgørelse af forskellen på ændringen fra baseline til efter 3 måneders opfølgningstid. Den mindste klinisk relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. [8], som fagudvalget har valgt at anvende.

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 både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), 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/komparator(er)	Indikation
Cabozantinib (Cabometyx)	<i>Hepatocellular carcinoma</i>
Regorafenib (Stivarga)	

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-I- og fase-IIa-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 som udgangspunkt på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

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, vil der ikke blive gjort 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 (overlevelse, grad 3-4 bivirkninger og behandlingsstop pga. bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau skal 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 risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point). Ansøgers valg af hændelsesrate i komparatorgruppen skal begrundes i den endelige ansøgning.

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, 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, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet 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 syntesemåde (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 cabozantinib tage stilling til, om det er muligt at ligestille regorafenib og cabozantinib til andenlinjebehandling af patienter med avanceret HCC, der tidligere er behandlet med og har tålt sorafenib (jf. klinisk spørgsmål 1).

7 Referencer

1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301–14.
2. NORDCAN databasen [internet]. [citeret 15. september 2017]. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>
3. Dansk Lever Galdevejs Cancer Gruppe (DLGCG). Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af primær levercancer (HepatoCellulært Carcinom, HCC) [internet]. 2012. Tilgængelig fra: http://gicancer.dk/content/files/dokumenter/dlgcg/kliniske_retningslinjer_for_hcc.docx
4. Opfølgingsprogram for kræft i øvre mave-tarm (2015) SST [internet]. 2015 [citeret 15. september 2017]. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/~~/media/60815EC35F0041808D6AF474A56C3124.ashx>
5. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende regorafenib som standardbehandling til hepatocellulært karcinom. 2018;1–2. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/6699/anbefaling_regorafenib-til-hcc_30012018.pdf%0D
6. 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.
7. 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>
8. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* [internet]. 2007;5:70. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154669>

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Thomas Linemann og Thea Christensen (projekt- og metodeansvarlige) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)