

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for lenvatinib til behandling af hepatocellulært carcinom

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at lenvatinib til hepatocellulært carcinom giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sorafenib. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

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 α og proto-onkogene KIT og RET.
Administration/dosis	Lenvatinib administreres oralt som tabletter. Dosis er 8 mg (ved kropsvægt < 60 kg) eller 12 mg (ved kropsvægt \geq 60 kg) én gang dagligt. Behandlingen fortsættes, så længe klinisk fordel observeres, eller indtil der opstår uacceptable bivirkninger.
EMA-indikation	Lenvatinib er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden eller ikke-resektabelt hepatocellulært carcinom (HCC), som ikke tidligere har fået systemisk behandling.
Godkendelsesdato	13. marts 2019
Offentliggørelsesdato	13. marts 2019
Dokumentnummer	45297
Versionsnummer	1.0

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsesetid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsesetid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, den 13. marts 2019.

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>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</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>
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>)

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund	5
3	Metode.....	6
4	Litteratursøgning	6
5	Databehandling.....	7
6	Klinisk merværdi	7
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål	7
6.1.1	Gennemgang af studier	8
6.1.2	Resultater og vurdering	9
6.1.3	Evidensens kvalitet	15
6.1.4	Konklusion	15
7	Andre overvejelser.....	15
8	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	16
9	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	16
10	Referencer.....	17
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	18
12	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler	19
12.1	Cochrane Risk of Bias	19
12.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af Lenvatinib	20

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af lenvatinib til hepatocellulært carcinom er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om lenvatinib anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

Hepatocellulært carcinom

Primær leverkræft (hepatocellulært karcinom, HCC) er en mindre hyppigt forekommende kræftform i Danmark, som oftest forekommer i patienter med levercirrose [1]. 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.

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

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 fremskredne sygdom, som har gavn af livsforlængende og 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 (dvs. 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 makrovaskulær invasion eller spredning uden for leveren. Patienter med sygdom i dette stadium vurderes med henblik på lokal kemoterapi i leveren (transarteriel kemoembolisering) [3].

I det fremskredne 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 vaskulær invasion eller spredning uden for leveren [3]. De vurderes således med henblik på førstelinje 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 andenlinje systemisk behandling til patienter med HCC, med performancestadium 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 dårligt alment helbred og/eller som har leverfunktion svarende til Child-Pugh C behandles symptomatisk [3].

Anvendelse af det nye lægemiddel

Lenvatinib er indiceret til behandling af patienter med HCC i fremskredent stadie eller patienter med inoperabel HCC, som ikke tidligere er behandlet systemisk. Lenvatinib kan således anvendes som førstelinjebehandling ligesom sorafenib.

Lenvatinib er en multireceptortyrosinkinaseinhibitor, der hæmmer vækstfaktorreceptorerne VEGF receptor 1-3, FGF receptor 1-4 og PDGF receptor α samt proto-onkogenerne 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) én 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, som er refraktært over for radioaktivt jod og til behandling af voksne patienter med fremskreden nyrecellekarcinom [6,7].

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 10. september 2018.

4 Litteratursøgning

Ansøger har i overensstemmelse med protokollen foretaget en systematisk litteratursøgning efter kliniske studier, som omhandler lenvatinib til behandling af leverkræft. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

I søgningen fandt ansøger en publikation af ét studie, som opfyldte kriterierne opstillet i protokollen. Studiet danner basis for Medicinrådets vurderingen af klinisk merværdi for lenvatinib. Studiet er et fase III-studie, som sammenligner effekten af lenvatinib og sorafenib til behandling i første linje af patienter med leverkræft. Studiet er:

- **REFLECT:** 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. [8]

Ansøger har desuden leveret en alternativ analyse af progressionsfri overlevelse baseret på data fra REFLECT-studiet. Denne analyse er ikke tidligere publiceret. Fagudvalget benytter den alternative analyse som supplement til vurderingen af effektmålet progressionsfri overlevelse, idet analysemetoden anvendt i studiepublikationen kan føre til overestimering af lenvatinibs effekt grundet forskel i *drop-out* mellem studiearmene. Ligeledes har ansøger indsendt en supplerende overlevelsesanalyse for subgruppen af patienter, som modtager potentiel livsforlængende behandling efter deltagelse i REFLECT-studiet. Disse data er tidligere publiceret i form af conference abstracts på *Gastrointestinal Cancers Symposium of the*

American Society of Clinical Oncology (ASCO GI) 2019 [9]. Fagudvalget har orienteret sig i subgruppeanalyserne, men har ikke inddraget dem i vurderingen, idet subgrupperne ikke er specificeret i vurderingens protokol.

Til en kvalitativ gennemgang af bivirkninger har fagudvalget inddraget *EMAs public assessment reports (EPAR)* for lenvatinib [10].

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Konfidensintervaller for forskellen i medianen for overlevelse og progressionsfri overlevelse og forskellen for overlevelseshastigheder for 12 og 24 måneder er udeladt, da der ikke findes en hensigtsmæssig måde at beregne disse.

Alle anførte konfidensintervaller er angivet som 95 % konfidensintervaller.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål

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?

Fagudvalget vurderer, at lenvatinib til patienter med hepatocellulært karcinom giver en **ingen klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Ansøger identificerede ét klinisk studie omhandlende lenvatinib til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Nedenfor følger en beskrivelse af studiet.

Karakteristika

REFLECT: Resultaterne fra REFLECT-studiet er publiceret i 2018 [8]. Studiet er et randomiseret, ublindet, non-inferioritets fase 3-studie. Studiets formål var at evaluere den samlede overlevelse i patienter behandlet med lenvatinib sammenlignet med sorafenib. ClinicalTrials.gov: NCT01761266.

I studiet blev 954 patienter randomiseret i forholdet 1:1 til enten lenvatinib eller sorafenib. Doseringen af lenvatinib var 12 mg/dag (ved kropsvægt \geq 60 kg) eller 8 mg/dag (ved kropsvægt $<$ 60 kg). Doseringen af sorafenib var 400 mg to gange dagligt. Behandlingspausering og dosisreduktion var tilladt ved lægemiddelrelateret toksicitet. Effektanalysen blev baseret på alle randomiserede patienter (intention to treat), mens sikkerhedsanalysen kun inkluderede patienter, som modtog behandling. Den mediane opfølgningstid var 27,7 måneder i lenvatinibarmen og 27,2 måneder i sorafenibarmen (data cutoff i november 2016). Den mediane behandlingstid var henholdsvis 5,7 måneder (lenvatinib) og 3,7 måneder (sorafenib). Effektmålene i studiet er angivet i skemaet nedenfor.

Tabel 1. Effektmål i REFLECT-studiet

Primært effektmål	Sekundære effektmål
Samlet overlevelse	Progressionsfri overlevelse Tid til progression Objektiv responsrate Livskvalitet Sikkerhed (bivirkninger) Farmakokinetik

Population

Populationen i studiet er præsenteret i tabellen nedenfor.

Tabel 2. Patientkarakteristika i REFLECT-studiet

Patientkarakteristika	Lenvatinib (n = 478)	Sorafenib (n = 476)
Alder (median, interval)	63 (20-88)	62 (22-88)
% kvinder	15 %	16%
Eastern Cooperative Oncology Group performance status	0: 64 % 1: 36 %	0: 63 % 1: 37 %
Child-Pugh klasse	A: 99 % B: 1 %	A: 99 % B: 1%
Makroskopisk portåre-invasion	Ja: 23 % Nej: 77 %	Ja: 19 % Nej: 81 %
Ekstrahepatisk spredning	Ja: 61 % Nej: 39%	Ja: 62 % Nej: 38 %
Underliggende cirrhosis	Ja: 74 % Nej: 26 %	Ja: 76 % Nej: 24 %
Ætiologi- kronisk leversygdom	Hepatitis B: 53 % Hepatitis C: 19 % Alkohol: 8 % Andet: 8 % Ukendt: 13 %	Hepatitis B: 48 % Hepatitis C: 26 % Alkohol: 4 % Andet: 7 % Ukendt: 14 %
Barcelona Clinic Liver Cancer stadie	B (intermediær): 22 % C (fremskreden): 78 %	B (intermediær): 19 % C (fremskreden): 81 %

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

Fagudvalget vurderer, at patientkarakteristika i studiet ikke afviger væsentligt fra den danske patientpopulation, men fremhæver dog at populationen i studiet afviger fra den danske population, på den måde, at HCC i Danmark i højere grad opstår hos patienter med alkoholrelateret cirrose, hvorimod HCC i studiepopulationen primært er relateret til viral hepatitis. Dog vurderer fagudvalget, at populationerne i Danmark og studiet er sammenlignelige, da andelen af HCC-patienter med cirrose er af samme størrelse (leverfunktionen har betydning for prognose).

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Samlet overlevelse, OS (kritisk)

Overlevelse er et kritisk effektmål, da HCC er en dødelig sygdom. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som median overlevelse samt overlevelseshæfter ved 12 og 24 måneder.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Samlet overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	Median overlevelse: 3 måneder 12 måneders overlevelse: 8 %-point 24 måneders overlevelse: 4 %-point		Median overlevelse: 1,3 måneder 12 måneders overlevelse: 5 %-point 24 måneders overlevelse: 3,7 %-point
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	HR: 0,92 [0,79;1,06]
	Negativ merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering. HR: Hazard ratio

Median overlevelse

I lenvatinibarmen er den mediane samlede overlevelse 13,6 måneder, mens den i sorafenibarmen er 12,3 måneder. Det svarer til en forskel på 1,3 måneder til fordel for lenvatinib. Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 3 måneder eller derover er klinisk relevant. Lenvatinib lever ikke op til dette krav.

Den relative effektforskel for den mediane overlevelse hazard ratio (HR) er 0,92 [0,79;1,06] og viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel på behandlingerne. Lenvatinib indplaceres i kategorien **ingen klinisk merværdi**, da konfidensintervallet indeholder 1.

Overlevelsesserater

Efter 12 måneders behandling er 55 % af patienterne i live i lenvatinibarmen, mens det tilsvarende tal for sorafenibarmen er 50 %. Der er altså en forskel på 5 %-point til fordel for lenvatinib. Denne forskel er mindre end den forskel på 8 %-point, som er defineret i protokollen, som den mindste klinisk relevante forskel.

Ved 24 måneders behandling ses en forskel i overlevelse på 3,7 %-point, idet 29,9 % af patienterne er i live i lenvatinibarmen, og 26,2 % er i live i sorafenibarmen. Denne forskel er mindre end de 4 %, som fagudvalget har vurderet klinisk relevant.

Den relative effektforskel HR: 0,92 [0,79;1,06] for overlevelsesseraterne viser også, at der ikke er statistisk signifikant forskel på behandlingerne. Lenvatinib indplaceres i kategorien **ingen klinisk merværdi**, da konfidensintervallet indeholder 1.

Samlet vurdering for overlevelse

Fagudvalget bemærker, at der ikke er stor forskel i andelen af patienter, som efter studiet modtog anden medicinsk behandling mod deres kræftsygdom mellem lenvatinib- og sorafenibarmen (33 % og 39 % henholdsvis). Da de absolutte og relative effektestimater ikke påviser statistisk signifikant eller klinisk betydende forskel i overlevelse for lenvatinib sammenlignet med sorafenib, vurderer fagudvalget, at lenvatinib tilbyder **ingen klinisk merværdi** for effektmålet overlevelse.

Evidensens kvalitet er lav.

Bivirkninger (kritisk)

Bivirkninger har betydning for patientens livskvalitet og er et kritisk effektmål i vurderingen af lenvatinib. Fagudvalget ønsker bivirkninger ved lenvatinib belyst ved andelen af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger, andelen af patienter som dosisreduceres og antallet af bivirkninger grad 3-5. Dernæst ønsker fagudvalget også at foretage en kvalitativ vurdering af bivirkningsprofilerne.

Andel af patienter der ophører behandling grundet bivirkninger

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter der ophører behandling grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 %-point		2 %-point [-2;5]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	RR: 1,23 [0,79;1,90]
	Negativ merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

RR: relativ risiko

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.

Ved behandling med lenvatinib ophører ca. 9 % af patienterne med behandlingen på grund af bivirkninger. Det tilsvarende tal for sorafenib er ca. 7 %. Lenvatinib medfører således, at 2 %-point flere patienter ophører behandling sammenlignet med sorafenib. Forskellen er dog ikke så stor, at fagudvalget vurderer den som klinisk relevant. Den forhåndsdefinerede grænse for om forskellen er klinisk relevant er 5 %-point.

Det relative effekttestimat for behandlingsophør grundet bivirkninger (relative risiko (RR) = 1,23 [0,79; 1,90] viser at der ikke er statistisk signifikant forskel på grupperne. Da konfidensintervallet indeholder 1, indplaceres lenvatinib i kategorien **ingen klinisk merværdi**, hvad angår behandlingsophør grundet bivirkninger.

Andel af patienter der dosisreduceres

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter der dosisreduceres

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		-1 %-point [-7; 5]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	RR: 0,97 [0,82; 1,14]
	Negativ merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

RR: Relativ risiko

Dosisreduktion ses for henholdsvis ca. 37 % og 38 % af patienterne i lenvatinib- og sorafenibarmen. Der er en forskel på ca. 1 %-point mellem behandlingerne, som fagudvalget ikke finder klinisk relevant. Den forhåndsdefinerede forskel for, hvornår forskellen er klinisk relevant, er 10 %-point.

Det relative effekttestimat for dosisreduktion viser også, at der ikke er signifikant forskel mellem behandlingerne. Konfidensintervallet for den relative risiko på RR: 0,97 [0,82;1,14] indeholder 1, hvilket indplacerer lenvatinib i kategorien **ingen klinisk merværdi**, hvad angår dosisreduktion.

Antal grad 3-5 bivirkninger

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Antal grad 3-5 bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 % relativ forøgelse eller reduktion svarende til 0,18 events/patient-år		-0,20 [-0,42; 0,01] events/patient-år
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	Rate ratio: 0,89 [0,78;1,01]
	Negativ merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Antallet af bivirkninger grad 3-5 er opgjort til 517 events i lenvatinibarmen og 430 events i sorafenibarmen. Imidlertid er behandlingsvarigheden forskellig i de to arme, da den mediane behandlingstid var henholdsvis 5,7 måneder (lenvatinib) og 3,7 måneder (sorafenib).

Når der justeres for behandlingsvarighed, ses 1,59 events/patient-år i lenvatinibarmen og 1,80 events/patient-år i sorafenibarmen. Forskellen mellem de to behandlinger er 0,20 events/patient-år til fordel for lenvatinib, hvilket er en større forskel end den forhåndsdefinerede grænse på 0,18 events/patient-år, svarende til en 10 % relativ forøgelse eller reduktion.

Det relative effektestimat (rate ratio) 0,89 [0,78;1,01] indikerer, at risikoen for en bivirkning pr. patient-år er mindre ved lenvatinib end sorafenib. Men forskellen er ikke statistisk signifikant, hvilket indplacerer lenvatinib i kategorien **ingen klinisk merværdi**.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Som supplement til de ovenstående kvantitative vurderinger af bivirkninger har fagudvalget ønsket at beskrive forskelle i bivirkningsprofilerne for lenvatinib og sorafenib. Da REFLECT-studiet direkte sammenligner lenvatinib og sorafenib, er der taget udgangspunkt i publikationen for studiet [8] samt i EMA European public assessment report for lenvatinib [10]. Nedenfor er en kort gennemgang af de væsentligste forskelle.

Uønskede hændelser observeret hyppigst for lenvatinib

I lenvatinibarmen sås oftere forhøjet blodtryk end i sorafenibarmen (42 % versus 30 %). Forhøjet blodtryk håndteres ofte medicinsk i klinikken.

Øget udskillelse af protein fra nyrene (proteinuri) blev observeret i 25 % af patienter i behandling med lenvatinib, mens det tilsvarende tal for sorafenib var 11 %. Proteinuri kan være et symptom på nefrotisk syndrom og bør derfor overvåges løbende. Såfremt der opstår fulminant nefrotisk syndrom kan håndteringen af dette være svær og kan føre til seponering, og det kan udelukke efterfølgende behandling. Fagudvalget bemærker dog, at grad ≥ 3 proteinuri kun ses i 6 % af patienterne i lenvatinibarmen og 2 % i sorafenibarmen.

Ligeledes er hypothyroidisme også hyppigere i patienter i lenvatinibbehandling (16 %) end i patienter i sorafenibbehandling (2 %).

Uønskede hændelser observeret hyppigst for sorafenib

Patienter, som blev behandlet med sorafenib, oplevede flere hånd-fod-hudreaktioner end patienterne i lenvatinibarmen (52 % versus 27 % henholdsvis). Fagudvalget vurderer, at hånd-fod-hudreaktion oftest kan håndteres ved dosisjustering samt forskellige former for symptomlindring såsom fedtcreme og trykaflastning (skoindlæg).

Diarré blev også observeret mere hyppigt i sorafenibbehandlede patienter end i lenvatinibbehandlede patienter (46 % versus 39 %). Diarré kan ofte afhjælpes medicinsk eller ved dosisjustering.

Hårtab sås i 25 % af sorafenibbehandlede patienter, men kun i 3 % af lenvatinibbehandlede patienter.

Konklusion

Overordnet set er både lenvatinib og sorafenib associeret med mange bivirkninger, idet næsten alle patienter (94 % for lenvatinib og 95 % for sorafenib) oplever en eller flere bivirkninger (enhver grad).

Fagudvalget forventer, at en del af de observerede bivirkninger kan håndteres medicinsk eller ved dosisjustering. I REFLECT-studiet dosisreduceres en stor andel af patienterne (37 % af patienterne i lenvatinibarmen og 38 % i sorafenibarmen). Ligeledes ses pausering af behandling i 40 % af lenvatinibbehandlede patienter og 32 % af sorafenibbehandlede patienter.

Fagudvalget fremhæver, at for patienter med hudlidelser er der dårlige erfaringer med at anvende sorafenib, og at lenvatinib her kan finde anvendelse. Konkret ses færre tilfælde af ≥ 3 hånd-fod-hudreaktioner i lenvatinibarmen (3 % versus 11 %).

Fagudvalget bemærker også, at EMA i sin gennemgang af lenvatinib fremhæver levertoksicitet som en problematik, idet der sås flere alvorlige og dødelige leverrelaterede bivirkninger i lenvatinibarmen end i sorafenibarmen, og at ansøger derfor er blevet pålagt at udføre et fase 4-forsøg for at karakterisere levertoksiciteten bedre.

Overordnet set vurderer fagudvalget, at der ikke er væsentlige betydende forskelle i bivirkningsprofilerne, som gør, at et produkt foretrækkes frem for det andet.

Samlet vurdering for bivirkninger

Gennemgangen af data for behandlingsophør grundet bivirkninger, dosisreduktion som følge af bivirkninger samt antallet af grad 3-5 bivirkninger viser ingen klinisk betydende eller statistiske signifikante forskelle mellem lenvatinib og sorafenib. Ved gennemgang af bivirkningsprofilerne (type og frekvens) ses der ikke betydende forskelle, som betyder, at fagudvalget foretrækker et produkt fremfor et andet. Fagudvalget vurderer derfor, at lenvatinib tilbyder **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sorafenib for effektmålet bivirkninger.

Evidensens kvalitet er meget lav.

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

Effektmålet ”progressionsfri overlevelse” er medtaget som et mål for effekten af førstelinjebehandling og virker som et supplement til data for effektmålet ”samlet overlevelse”. Patienter, der progredierer under behandling med lenvatinib og sorafenib, kan modtage behandling i anden linje. Effektmålet ”samlet overlevelse” afspejler derfor effekten af både første- og evt. andenlinjebehandling.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Progressionsfri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	Median progressionsfri overlevelse: 3 måneder		3,7 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	HR: 0,66 [0,57;0,77]
	Lille merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,10	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konfidensgrænse > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

HR: Hazard ratio

For patienter behandlet med lenvatinib eller sorafenib var den mediane tid til progression henholdsvis 7,4 og 3,7 måneder. Det giver en forskel i median tid til progression på 3,7 måneder. Det overskrider den forskel på 3 måneder, som fagudvalget har forhåndsdefineret som klinisk relevant.

Den relative effektforskel viser, at der er en signifikant forskel på progressionsfri overlevelse mellem de to grupper. Hazard ratio var 0,66 [0,57;0,77]. Da den øvre grænse for konfidensintervallet < 0,90, kvalificerer det til at indplacere lenvatinib i kategorien ”vigtig merværdi”, hvad angår progressionsfri overlevelse.

Ifølge lenvatinibs EPAR [10] anvender ansøger en censureringsmetode i dataanalysen af progressionsfri overlevelse, som kan medføre overestimering af lenvatinibs effekt. Det skyldes, at flere patienter forlader studiet (*drop out*) i lenvatinibarmen end i sorafenibarmen. Herved er der flere censureringer i lenvatinibarmen, hvilket betyder, at eventuelle progressionshændelser ikke inkluderes i analysen. Hvis analysen justeres, så censureringen tager højde for uligheden i antallet af patienter, som forlader studiet, er forskellen i progressionsfri overlevelse på 3,6 måneder, HR 0,72 [0,63; 0,83].

Fagudvalget konkluderer, at de to analyser giver overensstemmende resultater. Da den mindste klinisk relevante forskel er opnået, tildeles effektmålet en **vigtig klinisk merværdi**.

Evidensens kvalitet er meget lav.

Livskvalitet (vigtig)

Fagudvalget ønskede livskvalitet opgjort efter 1, 2 og 3 måneders behandling ved hjælp af livskvalitetsværktøjet EORTC QLQ-C30 summary score. Ansøger har ikke leveret de ønskede data, men oplyser, at livskvaliteten falder i begge arme efter opstart af behandling. Ansøger har målt livskvalitet ved EORTC QLQ-C30 og EORT QLQ-HCC18 og har lavet analyser af tid til meningsfuld forværring. Summaryscoren er ikke signifikant forskellig mellem de to arme baseret på hazard ratio (HR 0,87 [0,75;1,01]).

Da de efterspurgte opgørelser efter 1, 2 og 3 måneders behandling ikke er til rådighed, vurderer fagudvalget, at den kliniske merværdi ikke kan bestemmes. Lenvatinib har derfor en **ikkedokumenterbar merværdi** for effektmålet livskvalitet.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for den kliniske merværdi, som lenvatinib tilbyder, er samlet set vurderet som værende **meget lav**.

Der er udarbejdet en GRADE-profil for det kliniske spørgsmål. Evidensens kvalitet er nedgraderet for inkonsistens (der foreligger kun ét studie), risiko for bias (ublandet studie) og imprecision (der foreligger kun ét studie, konfidensintervallet for den relative effekt overlapper 1). Yderligere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

6.1.4 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at lenvatinib til voksne patienter med fremskredent eller inoperabelt hepatocellulært carcinom med performancestatus 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A og B (7) giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sorafenib (meget lav evidenskvalitet).

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget har primært lagt vægt på, at der ikke ses klinisk betydende eller signifikant forskellig overlevelsesgevinst ved lenvatinib sammenlignet med standardbehandlingen. Fagudvalget bemærker, at der ses en gevinst på 3,6-3,7 måneder i progressionsfri overlevelse ved lenvatinibbehandling, men da denne ikke reflekteres i en øget overlevelse sammenlignet med standardbehandlingen, er den kliniske betydning uvis. Fagudvalget vurderer, at en længere progressionsfri overlevelse ikke nødvendigvis resulterer i øget livskvalitet for HCC-patienter, da en del patienter vil være symptomfri trods progression. Fagudvalget bemærker, at ansøger ikke har leveret data, som viser en betydende forskel i livskvalitet mellem lenvatinib og standardbehandlingen.

Fagudvalget vurderer også, at der overordnet set ikke er væsentlige betydende forskelle i bivirkningsprofilerne, som gør, at lenvatinib foretrækkes fremfor standardbehandlingen eller omvendt. Fagudvalget fremhæver, at for patienter med hudlidelser er der dårlige erfaringer med at anvende sorafenib, og at lenvatinib her er et godt behandlingsalternativ, idet der ses færre hudrelaterede bivirkninger ved lenvatinib sammenlignet med sorafenib.

Tabel 8. Oversigt over effektmål og merværdier i vurderingen

Effektmål	Vigtighed	Merværdi
Samlet overlevelse	Kritisk	Ingen
Bivirkninger	Kritisk	Ingen
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Vigtig
Livskvalitet	Vigtig	Ikkedokumenterbar
Samlet vurdering		Ingen klinisk merværdi

7 Andre overvejelser

Fagudvalget har ikke ønsket at ligestille lenvatinib og sorafenib til førstelinjebehandling af HCC af hensyn til efterfølgende behandlingsmuligheder.

8 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at lenvatinib til voksne patienter med fremskredent eller inoperabelt hepatocellulært carcinom med performancestatus 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A og B (7) giver:

- **Ingen klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet)

Medicinrådet finder, at lenvatinib og sorafenib kan ligestilles som førstelinjebehandling til patienter med HCC.

9 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der er ingen behandlingsvejledninger indenfor leverkræftområdet.

10 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. (DLGCG) U af DLGCG. Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af primær levercancer (HepatoCellulært Carcinom, HCC). [internet]. 2012. Tilgængelig fra: <http://gicancer.dk/Default.aspx?pID=17>
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 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: file:///C:/Users/THI/OneDrive - Danske Regioner/Sager/levatinib/litteratur/anbefaling_regorafenib-til-hcc_30012018.pdf
6. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé lenvatinib nyrecellekarcinom. 2017;1–39. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
7. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé lenvatinib thyreoidekarcinom. 2017;1–39. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
8. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, 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)
9. Alsina A. Subsequent anticancer medication following first-line lenvatinib: A posthoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma. *GI ASCO* [internet]. 2019; Tilgængelig fra: <https://meetinglibrary.asco.org/record/168787/abstract>
10. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report Lenvima. 2018.

11 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft

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

Tidligere medlemmer, som har taget del i processen: Aleksander Krag, *Professor*.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlig) Thea Christensen (sundhedsvidenskabelig konsulent) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

12 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

12.1 Cochrane Risk of Bias

Risiko for bias i REFLECT-studiet.

Risk of bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	<p>Patienter blev randomiseret 1:1 vha. et interaktivt voice-web responssystem i en blokstørrelse på 2. Patienter blev stratificeret efter region (Asia-Pacific/Western), makroskopisk portalvene invasion (ja/nej), ekstrahepatisk spredning (ja/nej), samtidig makroskopisk portalvene invasion og ekstrahepatisk spredning (Ja/nej), performance statur (0/1) og vægt (<math>\leq/\geq 60\text{ kg}</math>).</p>
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	<p>Randomiseringen blev genereret af en uafhængig statistiker, og investigatorene blev bekendt med gruppeallokeringen direkte gennem det interaktive voice-web responssystem.</p>
Blinding of participants and personnel (performance bias)		
Overlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	<p>Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke, at manglende blinding påvirker effektmålet.</p>
Bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> <u>Høj risiko for bias</u> 	<p>Studiet var ikke blindet. Det kan påvirke patients og investigators opmærksomhed på, om der opstår bivirkninger.</p>
Livskvalitet	<ul style="list-style-type: none"> <u>Høj risiko for bias</u> 	<p>Studiet var ikke blindet. Data for livskvalitet kommer fra spørgeskemaer, patienterne har udfyldt. Udfaldet kan derfor være påvirket af, at patienten ved, hvad vedkommende behandles med.</p>
Progressionsfri overlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	<p>Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke, at manglende blinding påvirker effektmålet.</p>
Blinding of outcome assessment (detection bias)		
Overlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	<p>Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke af manglende blinding påvirker effektmålet.</p>
Bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> <u>Høj risiko for bias</u> 	<p>Studiet var ikke blindet. Det kan påvirke investigators vurdering af, om en uønsket hændelse er relateret til lægemidlet.</p>
Livskvalitet	<ul style="list-style-type: none"> <u>Høj risiko for bias</u> 	<p>Studiet var ikke blindet. Data for livskvalitet kommer fra spørgeskemaer, patienterne har udfyldt. Udfaldet kan derfor være påvirket af, at patienten ved, hvad vedkommende behandles med.</p>
Progressionsfri overlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	<p>Studiet var ikke blindet. Effektmålet blev vurderet af investigator. Resultaterne blev bekræftet af blindet uafhængig review. Derfor forventes det ikke, at manglende blinding påvirker effektmålet.</p>
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	<p>Ansøger rapporterer på ITT-populationen.</p>
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Uklar risiko for bias</u> 	<p>Ansøger rapporterer ikke på effektmålet EQ-5D i hverken publikationen eller den endelige ansøgning. Det fremgår på clinicaltrials.gov, at ansøger også vil benytte denne skala til at måle livskvalitet.</p>
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	

12.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af Lenvatinib

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lenvatinib	Sorafenib	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overall survival (median og overlevelsesrate)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	-478	-476	HR 0,92 (0,79 to 1,06)	Median: 1,3 mdr Rate 12 mdr: 5 %-point Rate 24 mdr: 3,6 %-point	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Bivirkninger: Andel af patienter der ophører behandling grundet bivirkninger												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	serious ^b	none	42/476 (8,8%)	34/475 (7,2 %)	RR 1,23 (0,80 to 1,90)	2 more per 100 (from 1 fewer to 6 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Bivirkninger: Andel af patienter der dosisreduceres												
1	randomised trials	serious ^d	serious ^a	not serious	serious ^b	none	176/476 (37,0%)	181/475 (38,1 %)	RR 0,97 (0,82 to 1,14)	1 fewer per 100 (from 5 more to 7 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Bivirkninger: Antal grad 3-5 bivirkninger												
1	randomised trials	serious ^e	serious ^a	not serious	serious ^a	none	1,59/-	1,8/-	Rate ratio 0,89 (0,78 to 1,01)	0,21 events/patient-år	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lenvatinib	Sorafenib	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Progressionsfri overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^a	none	-478	-476	HR 0,66 (0,57 to 0,77)	Median: 3,7 mdr	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Livskvalitet												
1	randomised trials	serious ^f	serious ^a	serious ^g	serious ^a	none	Summaryscoren for livskvalitetsværktøjet EORTC QLQ-C30 er ikke signifikant forskellig mellem de to arme i REFLECT-studiet, HR, 0,87 [0,754; 1,013]			⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT	

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard ratio; **RR:** Risk ratio

Forklaringer

a. Vurderingen er baseret på et studie.

b. Konfidensintervallet for den relative effekt overlapper 1. Og der er kun et studie, som ligger til grund for estimatet.

c. Studiet var ikke blindet. Det kan påvirke patientens og investigators opmærksomhed på, om der opstår bivirkninger, samt om det skal føre til behandlingsophør.

d. Studiet var ikke blindet. Det kan påvirke patientens og investigators opmærksomhed på, om der opstår bivirkninger, samt om det skal føre til dosisreduktion.

e. Studiet var ikke blindet. Det kan påvirke patientens og investigators opmærksomhed på, om der opstår bivirkninger.

f. Studiet var ikke blindet. Patientens vurdering af livskvalitet kan være influeret af kendskab til behandling. Herudover er EQ-5D-data ikke inkluderet i publikationen for REFLECT-studiet (Kudo et al. 2018), men fremgår som effektmål på clinicaltrials.gov.

g. Livskvalitetsdata er ikke opgjort som specificeret i protokollen.