

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af regorafenib til behandling af hepatocellulært carcinom

Handelsnavn	Stivarga
Generisk navn	Regorafenib
Firma	Bayer
ATC-kode	L01XE21
Virkningsmekanisme	Multikinaseinhibitor, som inhiberer kinaser involveret i tumor-angiogenese (VEGFR1, -2, -3, TIE2), oncogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) og tumormikromiljøet (PDGFR, FGFR).
Administration/dosis	Regorafenib er tilgængelig som 40 mg-tabletter til oral brug. Regorafenib gives i behandlingscykluser af 4 ugers varighed, hvor der gives 160 mg regorafenib 1 gang dagligt i de første 3 uger. Herefter holdes 1 uges pause, før en ny cyklus påbegyndes.
EMA-indikation	Monoterapi til behandling af voksne patienter med hepatocellulært karcinom (HCC), som tidligere er blevet behandlet med sorafenib.
Godkendelsesdato	13. december 2017
Offentliggørelsesdato	13. december 2017
Dokumentnummer	11524
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se bilag 1

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at regorafenib giver en **lille klinisk merværdi** til patienter med hepatocellulært carcinom, med performance status 0-1 og med leverfunktion svarende til Child Pugh A, som tidligere er behandlet med og har tålt sorafenib. Dette er i overensstemmelse med patientgruppen i RESORCE studiet.

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 overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, 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. Ikke dokumenterbar 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.

Forkortelser

BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI:	Konfidensinterval
EMA:	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System)
HCC	Hepatocellulært carcinom
HR:	Hazard Ratio
MeSH	Medical Subject Heading
OR:	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
RR:	Relativ Risiko
SAE	Serious Adverse Event
VAS	Visuel Analog Skala

Indhold

1	Baggrund.....	5
2	Formål.....	6
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	6
5	Klinisk merværdi	7
5.1	Den kliniske merværdi af regorafenib sammenlignet med standardbehandling til voksne patienter med hepatocellulært carcinom, som tidligere er behandlet med sorafenib	7
5.1.1	Gennemgang af studier for hepatocellulært carcinom	7
5.1.2	Resultater og vurdering	8
5.1.3	Evidensens kvalitet	14
6	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	14
7	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	14
8	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	15
9	Referencer	15
10	Bilag Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
11	Bilag 2 GRADE evidensprofiler.....	17
11.1	Cochrane Risk of Bias.....	17
11.2	GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af regorafenib til behandling af hepatocellulært carcinom	18

1 Baggrund

Hepatocellulært carcinom

Primær leverkræft (hepatocellulært carcinom, (HCC) er en mindre hyppigt forekommende kræftform i Danmark. Incidensen er for perioden 2010-2014 angivet til 412 nye tilfælde pr. år (mænd: 285 tilfælde; kvinder: 127 tilfælde) [1].

I Danmark havde 609 personer primær leverkræft i 2014, hvilket afspejler den lave overlevelse for denne patientgruppe. Etårsoverlevelsen er således 33 % for mænd og 39 % for kvinder, mens femårsoverlevelsen kun er 8 % for mænd og 10 % for kvinder [1].

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. Hovedsageligt opdeles HCC-patienter i de med tidlig HCC, som har mulighed for kurativ terapi, de med intermediær og avanceret sygdom, som har gavn af palliative behandlinger, og endeligt patienter der har terminal sygdom og tilbydes symptomatisk behandling. Patienter med tidlig sygdom 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 femårsoverlevelse omkring 50-75 % afhængigt af behandlingen. Intermediærstadiet karakteriseres ved store tumorer eller forekomsten af flere levertumorer, og patienter med sygdom i dette stadium tilbydes lokal kemoterapi i leveren (transarteriel kemoembolisering). Patienter, der ikke længere er kandidater til lokal behandling eller har systemisk sygdom, tilbydes systemisk behandling. Sorafenibbehandling tilbydes som 1. linje systemisk behandling og har vist at give en median overall survival på 10,7 måneder, mens placebo gav 7,9 måneder (hazard ratio [HR] 0,69, 95 % CI 0,55-0,87; $p < 0,001$) [2]. Det anslås, at ca. 40 patienter behandles med sorafenib om året [3]. Når sorafenibbehandling fejler, findes der på nuværende tidspunkt ingen 2. linjebehandling, kun best supportive care.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Regorafenib er en oral multikinaseinhibitor, der udøver sin effekt ved at blokere flere centrale proteinkinaser involveret i kræftudviklingen, herunder tumorangiogenese (VEGFR1-3), oncogenese (KIT, RET, RAF-1 samt BRAF) og metastasering. Regorafenib er godkendt af EMA som 2. linjebehandling efter behandling med sorafenib. Fagudvalget anslår, at den forventede population for regorafenib er 15-20 patienter om året i Danmark.

Regorafenib er tilgængelig som 40 mg-tabletter og gives i behandlingscyklusser af 4 ugers varighed, hvor der gives 160 mg regorafenib 1 gang dagligt i de første 3 uger. Herefter holdes 1 uges pause, før en ny cyklus påbegyndes. Behandlingen fortsættes, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Administration af lægemidlet kan håndteres af patienten selv i eget hjem.

Regorafenib er også godkendt af EMA til behandling af metastatisk kolorektalkræft samt gastrointestinale stromale tumorer.

2 Formål

Vurderingsrapporten har til formål at systematisk vurdere den kliniske merværdi af regorafenib sammenlignet med standardbehandling, med henblik på at vurdere om Medicinrådet skal anbefale regorafenib som standardbehandling af HCC. Vurderingsrapporten bygger på den endelige ansøgning fra Bayer og vil sammen med omkostningsanalysen udarbejdet af Amgros danne grundlag for Rådets anbefalingsrapport.

3 Metode

Protokollen blev udarbejdet af fagudvalget vedr. leverkræft og definerede det kliniske spørgsmål inklusive effektmål, der ønskedes belyst i vurderingen af regorafenib. De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Protokollen blev godkendt af Medicinrådet den 2. oktober 2017.

Den endelige ansøgning fra ansøger blev modtaget den 20. november 2017.

Ansøger fremsendte den 16. oktober 2017 en ufuldstændig ansøgning. Ved validering af ansøgningen fandt Medicinrådets sekretariat, at der manglede angivelse af både relative og absolutte effektforskelle for de fleste effektmål. Herudover manglede konfidensintervaller for livskvalitetsdata.

Efter aftale med ansøger blev relative effektforskelle samt absolutte effektforskelle udregnet af Medicinrådets sekretariat, hvorefter disse blev godkendt eller korrigeret af ansøger.

Efter aftale med ansøger kan ansøgningen anses som endelig og komplet den 20. november 2017.

Det skal bemærkes, at ansøgers ansøgning afviger fra den præspecificerede protokol på følgende punkter:

- Der er ikke leveret data for overlevelse ved 24 måneder. Der er i stedet leveret data for overlevelse ved 30 måneder i form af absolut effektforskel.
- Der er ikke leveret relativ effektforskel for overlevelse efter 12 måneder
- Der er ikke leveret data for ophør af behandling grundet bivirkninger. Ophør grundet uønskede hændelser er leveret som alternativ
- Der er ikke leveret data for bivirkninger grad 2-5. Der er i stedet leveret data for bivirkninger grad 3-4 samt alle grader (grad 1-5)

Som konsekvens af ovenstående har fagudvalget vurderet, at overlevelsesrater opgjort ved 30 måneder kan anvendes som substitut for opgørelse ved 24 måneder. For ophør grundet bivirkninger samt bivirkninger grad 2-5 har fagudvalget også vurderet, at de alternative data kan anvendes som substitut for de ønskede data. De definerede mindste klinisk relevante forskelle i protokollen for disse effektmål blev bibeholdt i vurderingen af regorafenib. Overordnet set er der leveret tilstrækkelige data til, at en vurdering af regorafenibs merværdi kan foretages.

4 Litteratursøgning

Ansøgers litteratursøgning fandt et enkelt publiceret studie, som opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier og således kunne besvare de kliniske spørgsmål i protokollen.

- Et randomiseret fase 3-studie (RESORCE), cutoff for den primære analyse den 29. februar 2016 [4].

Dette studie fremgår af EMAs Europæiske offentlige vurderingsrapport (EPAR).

Til vurdering af overlevelse er der desuden anvendt en opdateret analyse af data fra RESORCE studiet med data cut-off 23 januar 2017 [5].

Desuden har firmaet bidraget med livskvalitetsdata målt ved 1, 3 og 6 måneder fra RESORCE-studiet. Disse data er ikke publiceret tidligere, men ansøger har accepteret, at de kan publiceres i denne vurderingsrapport.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Vægtningen af effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentligheds-kriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. 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 Klinisk merværdi

5.1 *Den kliniske merværdi af regorafenib sammenlignet med standardbehandling til voksne patienter med hepatocellulært carcinom, som tidligere er behandlet med sorafenib*

Fagudvalget vurderer, at regorafenib giver en **lille klinisk merværdi** til patienter med hepatocellulært carcinom, med performance status 0-1 og med leverfunktion svarende til Child Pugh A, som tidligere er behandlet med og har tålt sorafenib. Dette er i overensstemmelse med patientgruppen i RESORCE studiet [4].

5.1.1 Gennemgang af studier for hepatocellulært carcinom

Karakteristika

I et dobbeltblindet fase 3-studie (RESORCE) blev 573 patienter med HCC, som tidligere var progredieret på sorafenibbehandling, randomiseret 2:1 til henholdsvis regorafenib 160 mg/dag og placebo. Behandlingen blev givet indtil progression, død eller uacceptabel toksicitet.

Det primære endemål var overlevelse. De sekundære endemål var progressionsfri overlevelse, tid til progression, objektiv responsrate, sygdomskontrolrate (vurderet af Investigator ved hjælp af mRECIST og RECIST 1.1) samt lægemidlets sikkerhed. Livskvalitet var tertiært endemål.

Dataanalyserne blev udført på intention-to-treat-populationen. Median opfølgningstid i RESORCE-studiet var ved publikation 7 måneder (cutoff den 29. februar 2016)[4]. Effektmålet overlevelse beror på en opdateret analyse med 11 måneders median opfølgningstid (cutoff den 23. januar 2017)[5].

Population

De inkluderede patienter i studiet havde HCC og tålte sorafenibbehandling, men var progredieret på denne. Patienterne var mellem 54 og 71 år gamle, størstedelen var mænd, havde Child-Pugh A (størstedelen) eller B lever funktion, Barcelona Clinic Liver Cancer stage kategori B eller C, og Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 0 eller 1. Ætiologien for HCC var fordelt mellem hepatitis B, C, alkoholforbrug, ukendt, nonalkoholisk steatohepatitis og "andet".

Fagudvalget bemærker, at populationen i studiet afviger fra den danske population, idet HCC i Danmark i højere grad opstår hos patienter med alkoholrelateret cirrose, hvorimod HCC i studiepopulationen primært er relateret til hepatitis. Dog vurderes populationerne i Danmark og studiet at være sammenlignelige, da andelen af HCC-patienter med cirrose er af samme størrelse.

Fagudvalget bemærker også, at mænd er overrepræsenteret i studiepopulationen i forhold til kvinder, og at etniciteten i studiepopulationen afviger fra den danske HCC population, idet der i studiet indgår 41% asiater.

Fagudvalget vurderer, at der samlet set er der god overensstemmelse mellem studiepopulationen og danske patienter med HCC, samt at de få observerede forskelle ikke forventes at mindske overførbareheden af regorafenibs effekt i studiet til dansk praksis.

5.1.2 Resultater og vurdering

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

Mortalitet (kritisk)

Tabel 1: Median overlevelse og overlevelseshaster

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolut forskel i median overlevelse	2,5 måneder		2,8 måneder
Overlevelseshaster <ul style="list-style-type: none">• 12 mdr.• 24 mdr	8 procentpoint	4 procentpoint	19 procentpoint [12,9; 24,5] 9 procentpoint [4,9; 13,7] <u>ved 30 mdr.</u>
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	HR for median OS: 0,61 [0,50; 0,75]
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

Tabel for vurdering af klinisk merværdi. 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. Øvre konf.gr.: Øvre konfidensgrænse

Patienter i regorafenibbehandling opnår en median overlevelsesgevinst på 2,8 måneder ved sammenligning med placebobehandling. Dette lever op til kravet for den mindste klinisk relevante forskel på 2,5 måneder. Det relative effektestimat HR 0,61 indplacerer lægemidlet i en foreløbig stor klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse ikke overskrider 0,85. Fagudvalget vurderer, at gevinsten i overlevelse dog ikke er væsentlig større end den mindste klinisk relevante forskel på 2,5 måneder, hvorfor merværdien nedgraderes et enkelt niveau til vigtig.

Den absolutte forskel i overlevelsesrate ved 12 måneder mellem regorafenib og placebo er estimeret til at være 19 procentpoint [12,9; 24,5], hvilket er større end den mindste klinisk relevante forskel på 8 procentpoint. Den mediane opfølgningstid i studiet er 11 måneder, hvilket understøtter tiltroen til estimatet for overlevelse ved 12 måneder.

Ligeledes ses en forskel i overlevelse på 9 procentpoint [4,9; 13,7] ved 30 måneder. Dette er også højere end den definerede mindste klinisk relevante forskel på 4 procentpoint, som fagudvalget skønnede var relevant ved 24 måneder. Langtidsoverlevelse vurderes derfor at tilbyde en positiv merværdi.

Fagudvalget finder, at den absolutte forskel på 2,8 måneder i median overlevelse samt raterne for langtidsoverlevelse (12 og 30 mdr.) tilbyder en moderat stigning i overlevelsestid baseret på den dårlige prognose og mangel på alternative behandlingsmuligheder. Effektmålet overlevelse vurderes at tilbyde en **vigtig merværdi**.

Livskvalitet opgjort ved 1, 3 og 6 måneders behandling (kritisk)

Tabel 2: EQ-5D VAS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	≥ 7		<u>Forskel mellem grupper</u> 1 mdr.: 2,077, 95 % [-0,993; 5,147] 3 mdr.: 2,5446, 95 % [-1,816; 6,905] 6 mdr.: 2,7051, 95 % [-4,658; 10,068]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	Anvendes ikke
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	Anvendes ikke
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	Anvendes ikke
Evidensens kvalitet	Lav		

Tabel 3: EQ-5D index score

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	> 0,08		<u>Forskel mellem grupper</u> 1 mdr.: 0,0141, 95 % [-0,0244; 0,0527] 3 mdr.: 0,0251, 95 % [-0,026; 0,076] 6 mdr.: -0,0489, 95 % [-0,165; 0,067]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	Anvendes ikke
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	Anvendes ikke
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	Anvendes ikke
Evidensens kvalitet	Lav		

Tabel 4: FACT-hep

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	8-9 point		<u>Forskel mellem grupper</u> 1 mdr.: 2,2724, 95 % [0,074; 4,471] 3 mdr.: 1,5348, 95 % [-2,134; 5,204] 6 mdr.: -1,1129, 95 % [-6,65; 4,425]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	Anvendes ikke
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	Anvendes ikke
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	Anvendes ikke
Evidensens kvalitet	Lav		

De absolutte forskelle i livskvalitet mellem regorafenib og placebogruppen målt med EQ-5D VAS, EQ-5D index score og FACT-Hep overskrider ikke grænserne for den mindste klinisk relevante forskel efter hhv. 1, 3 og 6 måneder. Det bemærkes dog, at konfidensintervallerne krydser den forhåndsdefinerede grænse ved 6 måneder for EQ-5D index score og EQ-5D VAS, hvilket kan skyldes, at datagrundlaget på dette tidspunkt er væsentligt mindre end ved opgørelserne ved 1 og 3 måneder. Der er således nogen usikkerhed omkring data for livskvalitet ved 6 måneder.

Fagudvalget konkluderer, at der ikke ses betydelig påvirkning af livskvaliteten i hverken positiv eller negativ retning ved behandling med regorafenib. Fagudvalget bemærker, at både bivirkninger samt evt. symptomlindring forbundet med behandling kan forventes at påvirke patienternes livskvalitet. Data indikerer her, at patienternes bivirkninger synes at være håndterbare/acceptable, da livskvaliteten ikke er påvirket i betydelig grad. Effekten af lægemidlet kan også spille ind på livskvalitetsdata i positiv retning, men fagudvalget forventer, at dette ses i mindre grad i denne patientgruppe, da patienterne har relativ få symptomer.

Fagudvalget vurderer, at dette effektmål tilbyder **ingen merværdi**, hvorfor det ikke kommer til at påvirke den kliniske merværdi for regorafenib.

Bivirkninger (kritisk)

Tabel 5: Behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 procentpoint		6 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. > 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. >1,00	RR: 2,88, 95 % [1,31; 6,31]
Evidensens kvalitet	Lav		

Ansøger har, som tidligere nævnt (afsnit 3), leveret data for **ophør grundet uønskede hændelser, som vil blive anvendt som mål i stedet for ophør grundet bivirkninger**.

Rationalet for dette er, at der ses en forskel på 6 procentpoint i ophør grundet uønskede hændelser mellem patienter i regorafenibbehandling og placebo, og at ophør grundet bivirkninger må forventes at udgøre en delmængde af de registrerede tilfælde af ophør grundet uønskede hændelser.

Data viser, at Regorafenib er forbundet med flere behandlingsophør end placebo. Dog overstiger den absolutte forskel på 6 procentpoint ikke den prædefinerede grænse på 10 procentpoint. Derfor får dette effektmål **ingen negativ betydning** for vurderingen.

Tabel 6: Dødsfald grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinerådets vurdering
Absolutte forskelle	2 procentpoint		1 procentpoint
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. >1,00	RR: 1,81, 95 % [0,38; 8,61]
Evidensens kvalitet	Meget lav		

For effektmålet dødsfald grundet bivirkninger ses en forskel på 1 procentpoint mellem patienter i regorafenibbehandling og placebo, hvilket ikke overstiger den fastsatte grænse på 2 procentpoint. Det bemærkes dog, at konfidensintervallet for den relative risiko (RR: 1,81 [0,38; 8,61]) er meget bredt samt krydser 1, og at usikkerheden omkring dette estimat derfor er meget stor. Fagudvalget vurderer på baggrund af dette, at **merværdien ikke er dokumenterbar** for dette effektmål.

Tabel 7: Andel af patienter som får en eller flere bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinerådets vurdering
Absolutte forskelle	30 procentpoint (grad 2-5 bivirkninger)		41 procentpoint (alle grader bivirkninger) 33 procentpoint (grad 3-4 bivirkninger)
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. > 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	Alle grader RR: 1,79, 95 % [1,55; 2,05] Grad 3-4 RR: 3,02, 95 % [2,16; 4,29]
Evidensens kvalitet	Lav		

Ansøger har, som tidligere nævnt (afsnit 3), ikke er opgjort bivirkninger som specificeret i protokollen. Data for grad 3-4 bivirkninger samt alle grader bivirkninger (grad 1-5) er leveret i stedet for grad 2-5 bivirkninger.

Den mindste klinisk relevante forskel på grad 2-5 bivirkninger blev fastlagt til 30 procentpoint. Da den absolutte forskel for alle grader af bivirkninger ligger på 41 procentpoint, og den absolutte forskel for grad 3-4 bivirkninger er 33 procentpoint, vil den absolutte forskel for grad 2-5 bivirkninger ligge herimellem og dermed overstige mindste kliniske forskel. Fagudvalget vurderer derfor, at disse data kan anvendes som substitut for de ønskede data.

De relative effektforskelle samt konfidensintervaller falder i kategorien for negativ merværdi og sammenholdt med, at den absolutte forskel mellem grupperne i andel, som oplever bivirkninger, overskrider den mindste klinisk relevante forskel på 30 procentpoint, vurderer fagudvalget, at dette effektmål tilfører en **negativ merværdi**.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkningsprofilen for regorafenib blev vurderet kvalitativt som supplement til de ovenstående kvantitative vurderinger af bivirkninger. Produktresuméet for regorafenib blev brugt som udgangspunkt med fokus på de alvorligste, hyppigste samt mest generende bivirkninger og håndterbarheden af disse i den kliniske praksis. Bivirkningsprofilen i produktresuméet er baseret på data fra mere end 4800 behandlede patienter i kliniske studier med regorafenib, herunder patienter med gastrointestinale strømale tumorer, metastaserende kolorektal cancer samt HCC. Det er vurderet, at sikkerhedsprofilen er sammenlignelig på tværs af disse indikationer, hvorfor data er poolet [6].

Alvorlige bivirkninger

De alvorligste bivirkninger angivet i produktresuméet er svær leverskade, blødning, mave-tarm-perforation og svær infektion.

Patienter med cirrose har generelt en højere infektionstendens end ikkecirrotiske patienter, og ved behandling med regorafenib har patienterne yderligere svært ved at stå imod infektioner. Det bemærkes, at størstedelen af de rapporterede infektioner er milde til moderate af karakter (alle grader: 31,6 %, og grad 1-2: 23 %). Der er få dødelige events på denne baggrund. Hændelser med dødeligt udfald udgjorde 1 % for regorafenib og 0,3 % for placebo i de kliniske studier.

Mave-tarm-perforation er en "ikke-almindelig" (0,1-1%), men alvorlig bivirkning, som kan være svær at håndtere i klinikken. Der er 20-30 % dødelighed i forbindelse med maveoperationer. Det skal bemærkes, at mave-tarm-perforation og fistler er almindelige sygdomsrelaterede komplikationer hos patienter med intraabdominale maligniteter

Svær leverskade er en "ikke-almindelig" (0,1-1%) klinisk vanskelig bivirkning, hvor seponering af lægemidlet i nogle tilfælde kan føre til bedring. Der observeres oftest nedsat leverfunktion i forbindelse med denne bivirkning inden for de første 2 måneders behandling.

Blødninger blev rapporteret i kliniske studier med regorafenib med en samlet frekvens på 18,2 % (regorafenib) og 9,5 % (placebo). Dog var langt de fleste af mild karakter (15,2 % af de 18,2 % for regorafenib var grad 1-2) [6]. Alvorlige blødninger optrådte med sammenlignelig frekvens i placebo og regorafenibgruppen i RESORCEstudiet [4]. I de kliniske studier var dødeligt udfald ikke almindelig (0,7 %) og

inkluderede cerebrale hændelser og hændelser i luftvejene, mave-tarm-kanalen og urogenitalvejene [6]. Fagudvalget pointerede, at blødninger kan være relateret til hypertension, som kan håndteres medicinsk.

Generelt bør seponering af regorafenib overvejes ved disse potentielt alvorlige bivirkninger. Fagudvalget noterer sig, at disse bivirkninger har ført til dødsfald og kan være svære at håndtere i klinikken, men at de dog oftest ikke udvikler sig til svær grad.

Hyppigste bivirkninger

De hyppigste bivirkninger ($\geq 30\%$) angivet i produktresumeeet er smerte, hånd-fod-hudreaktion, asteni/træthed, diarré, nedsat appetit og fødeindtagelse, hypertension og infektion.

Fagudvalget vurderer, at hånd-fod-hudreaktion samt nedsat appetit og fødeindtagelse oftest kan håndteres ved dosisjustering samt forskellige former for symptomlindring såsom fedtcreme og trykaflastning (skoindlæg) ved hånd-fod-hudreaktion. Produktresumeeet indeholder en udførlig algoritme til dosisjustering ved hånd-fod-hudreaktion. Ligeledes er der god erfaring med at afhjælpe hypertension og diarré medicinsk, og dosisjustering er også en mulighed.

Generende og potentielt vedvarende bivirkninger:

Fagudvalget vurderer, at kvalme nedsat appetit, træthed og opkastning er bivirkninger, som kan være til speciel gene for patienterne og i visse tilfælde også er af længerevarende karakter. Tillige er de meget almindeligt forekommende ved behandling med regorafenib.

Kvalme, opkastninger og nedsat appetit kan oftest håndteres ved dosisjustering samt medicinsk behandling med kvalmestillende middel såsom Emperal. Træthed er derimod sværere at håndtere og vil i nogle tilfælde føre til seponering af regorafenib af hensyn til patientens livskvalitet.

Interaktioner

Det bemærkes ved gennemgang af produktresumeeets sektion 4.5, at regorafenib potentielt kan interagere med mange lægemidler. Fagudvalget vurderer dog, at der i klinisk praksis er gode muligheder for at erstatte de pågældende præparater med andre. Ligeledes vil andre præparater helt kunne seponeres.

Fagudvalget finder, at regorafenib har mange bivirkninger, men at der er gode muligheder for, samt erfaring med, at disse kan håndteres i den kliniske praksis ved hjælp af dosisjusteringer samt medicinsk behandling. I nogle tilfælde kan håndteringen være forbundet med indlæggelse, hvis bivirkningen skønnes alvorlig.

Tid til progression (vigtig)

Tabel 8: Tid til progression

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	Median tid til progression: 2 måneder	1,7 måneder
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75
	Vigtig merværdi	< 0,90
	Lille merværdi	< 1,00
		HR: 0,44, 95 % [0,36; 0,55]

Evidensens kvalitet	Moderat
---------------------	---------

For tid til progression ses en forskel på 1,7 måneder mellem regorafenibehandling og placebo. Denne forskel er mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 2 måneder, hvorfor dette effektmål **ikke tilbyder en merværdi**.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for regorafenib sammenlignet med placebo til patienter med HCC er samlet set vurderet som værende **lav**. Dette er baseret på evidensen for de kritiske effektmål bivirkninger og livskvalitet. En undtagelse fra dette er dog dødsfald grundet bivirkninger, hvor evidensen er vurderet som meget lav. Da analysen af dette deeffektmål for bivirkninger baseres på meget få hændelser, og den statistiske usikkerhed omkring estimatet derfor er meget stor, tillægges dette effektmål derfor kun meget lille betydning i vurderingen af evidensens kvalitet.

For alle kvantitative effektmål er evidensens kvalitet nedgraderet for "inconsistency", da der kun er ét studie at basere vurderingen på. Alle effektmål foruden median overlevelse og median tid til progression er nedgraderet for "imprecision", da konfidensintervallet på sammenligningen indeholder den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel.

Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

6 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at regorafenib giver en **lille klinisk merværdi** til patienter med hepatocellulært carcinom, med performance status 0-1 og med leverfunktion svarende til Child Pugh A, som tidligere er behandlet med og har tålt sorafenib. Dette er i overensstemmelse med patientgruppen i RESORCE studiet.

I vurderingen er der lagt vægt på, at regorafenib tilbyder en relevant overlevelsesgevinst (median 2,8 mdr. samt forbedret langtidsoverlevelse ved 12 og 30 mdr.) til en svært syg patientgruppe med en forventet meget kort levetid, som ikke har behandlingsalternativer. Behandling med regorafenib er overordnet set forbundet med forholdsvis mange bivirkninger, hvilket resulterer i en nedgradering af merværdien. Fagudvalget finder dog, at bivirkningerne ofte er håndterbare, hvilket understøttes af, at raten for frafald grundet uønskede hændelser er lav, samt at livskvaliteten ikke påvirkes negativt.

Evidensen som ligger til grund for denne kategorisering er af lav kvalitet.

7 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinerådet vurderer, at regorafenib giver en **lille klinisk merværdi** til patienter med hepatocellulært carcinom, med performance status 0-1 og med leverfunktion svarende til Child Pugh A, som tidligere er behandlet med og har tålt sorafenib.

8 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Ingen

9 Referencer

1. NORDCAN databasen [internet]. [citeret 15. september 2017]. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378–90.
3. 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>
4. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56–66.
5. Bruix J, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, Yokosuka O, et al. Updated overall survival (OS) analysis from the international, phase 3, randomized, placebo-controlled RESORCE trial of regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who progressed on sorafenib treatment. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_3):iii137-49.
6. Stivarga produktresumé [internet]. [citeret 23. november 2017]. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf

10 Bilag Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft

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

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlig</i> Gedske Thomsen gth@medicinraadet.dk Tlf.: +45 30 34 46 43	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
<i>Fagudvalgskoordinator</i> Anette Pultera Nielsen	

apn@medicinraadet.dk Tlf.: +45 21 34 09 77	
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe</i> Thomas Linemann, Annemette Anker Nielsen, Jan Odgaard-Jensen	

11 Bilag 2 GRADE evidensprofiler

11.1 Cochrane Risk of Bias







Cochrane Risk of Bias tool (Cochrane handbook version 5.1 del 2.8 se <http://handbook-5-1.cochrane.org/>)

Studie: RESORCE

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Computer genereret randomisering
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Central randomisering via et interaktivt response system
Binding of participants and personal (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Studiet var et dobbeltblindet
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Personale der undersøgte regorafenibs virkning på patienterne var blindet
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Analyser foretaget på ITT population
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Sammenhold af artikel med information på clinicaltrials.gov viser ingen selektiv rapportering
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> • Lav risiko for bias • Høj risiko for bias • Uklar risiko for bias 	Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika ikke svækker tiltroen til effektestimater betydeligt

11.2 GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af regorafenib til behandling af hepatocellulært carcinom

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Regorafenib	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Median overlevelse (follow up: median 11 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	-/379	-/194	HR 0.61 (0.50 to 0.75)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Estimeret 12 måneders overlevelsesrate												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	168/379 (44.3%)	52/194 (26.8%)	not estimable	19 fewer per 100 (from 13 fewer to 25 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Estimeret 30 måneders overlevelsesrate												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	18/379 (4.7%)	6/194 (3.1%)	not estimable	9 fewer per 100 (from 5 fewer to 14 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
EQ-5D VAS - ændring fra baseline til 1, 3 og 6 måneder												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none			-	d	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
EQ-5D index score - ændring fra baseline til 1, 3 og 6 måneder												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none			-	d	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
FACT-hep - ændring fra baseline til 1, 3 og 6 måneder												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Regorafenib	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none			-	d	 LOW	CRITICAL
Behandlingsophør pga. bivirkninger til lægemidlet (follow up: median 7 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	39/379 (10.3%)	7/194 (3.6%)	RR 2.88 (1.31 to 6.31)	6 more per 100 (from 1 more to 19 more)	 LOW	CRITICAL
Dødsfald grundet uønskede hændelser (follow up: median 7 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	very serious ^a	none	7/379 (1.8%)	2/194 (1.0%)	RR 1.81 (0.38 to 8.61)	1 more per 100 (from 1 fewer to 8 more)	 VERY LOW	CRITICAL
Median tid til progression (follow up: median 7 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	-/379	-/194	HR 0.44 (0.36 to 0.55)	-- per 100 (from -- to --)	 MODERATE	IMPORTANT
Bivirkninger - Alle grader (follow up: median 7 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	346/379 (91.3%)	100/194 (51.5%)	RR 1.79 (1.55 to 2.05)	41 more per 100 (from 28 more to 54 more)	 LOW	CRITICAL
Bivirkninger - Grad 3/4 (follow up: median 7)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	187/379 (49.3%)	32/194 (16.5%)	RR 3.02 (2.16 to 4.29)	33 more per 100 (from 19 more to 54 more)	 LOW	CRITICAL

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

Forklaringer

- a. Da den estimerede effekt af regorafenib er baseret på et enkelt RCT, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle effektstørrelse. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens
- b. Overlevelsesraten er estimeret på baggrund af kaplan-meier kurven, og betragtes dermed som surrogat for den reelle overlevelsesrate.
- c. Konfidensintervallet for sammenligningen på dette effektmål overlapper den definerede mindste klinisk relevante forskel. Evidensens kvalitet nedgraderes derfor et niveau pga. imprecision
- d. Data for livskvalitet er opgjort som ændring fra baseline til 1, 3 eller 6 måneder. Data kan ses i vurderingsrapporten.
- e. Konfidensintervallet for effektmålet er meget bredt og overlapper den mindste klinisk relevante forskel. Eventraten for medicin relaterede dødsfald meget lav, hvilket gør at der er enorm usikkerhed omkring estimatet. Effektestimatet anses som meget upræcist. Derfor nedgraderes evidensen med to niveauer.