

Baggrund for  
Medicinrådets anbefaling  
vedrørende cabozantinib  
som mulig  
standardbehandling til  
hepatocellulært  
karcinom

### 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 mulig 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.

### Om anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

Se Medicinrådets metodehåndbog version 1.2 for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	13. marts 2019
Ikrafttrædelsesdato	13. marts 2019
Dokumentnummer	43668
Versionsnummer	1.0

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, den 13. marts 2019.

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi .....	4
6	Høring.....	5
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag .....	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog .....	7
11	Bilag.....	8

## 1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
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 tumurvækst, 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.
EMA-indikation	CABOMETYX er indiceret som monoterapi til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC) hos voksne, der tidligere er blevet behandlet med sorafenib.

## 2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** cabozantinib som mulig standardbehandling til voksne patienter med hepatocellulært karcinom og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1 i følgende tre populationer:

1. patienter, som har tålt sorafenib, og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib.
2. patienter, som tidligere er behandlet med men ikke har tålt sorafenib.
3. patienter, hvis sygdom tidligere er progredieret på to tidligere behandlinger, hvoraf en er sorafenib.

For population 1 og 3 har Medicinrådet vurderet, at cabozantinib har **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med henholdsvis regorafenib og placebo. Medicinrådet kan derfor ikke anbefale cabozantinib som mulig standardbehandling uanset pris.

For population 2 vurderer Medicinrådet, at der ikke er et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi (**ikke-dokumenterbar**) og omkostningerne ved behandling med cabozantinib sammenlignet med placebo.

De kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

*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?*

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

*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?*

### 3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende cabozantinib som mulig standardbehandling til hepatocellulært karcinom er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

### 4 Baggrund

Cabozantinib er indiceret til systemisk behandling i 2. eller senere linjer af patienter med avanceret hepatocellulært karcinom, og som tidligere er behandlet med sorafenib.

Yderligere information findes i ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for cabozantinib til behandling af hepatocellulært karcinom”, bilag 4.

#### 4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 15. oktober 2018. Protokollen blev godkendt af Medicinrådet og sendt til ansøger den 4. december 2018.

Den endelige ansøgning blev modtaget den 4. februar 2019. Medicinrådet har gennemført vurderingen af cabozantinib på 5 uger og 2 dage.

### 5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Til voksne patienter med hepatocellulært karcinom og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1 vurderer Medicinrådet, at:

- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med regorafenib til patienter, som har tålt sorafenib, og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib. (Evidensens kvalitet er **meget lav**).
- Cabozantinib giver **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med placebo til patienter, som tidligere er behandlet med men ikke har tålt sorafenib. (Der er ikke tilstrækkelig evidens).
- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo til patienter, hvis sygdom tidligere er progredieret på to tidligere behandlinger, hvoraf en er sorafenib. (Evidensens kvalitet er **lav**).

## 6 Høring

Den 27. februar 2019 indsendte ansøger et høringssvar. Høringssvaret blev vurderet af fagudvalgsformanden og Medicinrådets sekretariat og gav ikke anledning til at ændre Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

## 7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

For de patientpopulationer, hvor Medicinrådet har vurderet, at cabozantinib har negativ klinisk merværdi, har Amgros ikke vurderet, om der er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi.

For patientpopulationen, hvor Medicinrådet har vurderet, at cabozantinib har ikke dokumenterbar klinisk merværdi, finder Amgros, at behandling med cabozantinib er forbundet med betydelige meromkostninger per patient sammenlignet med placebo. Meromkostningerne er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for cabozantinib. Med den nuværende aftalepris (SAIP) på cabozantinib vurderer Amgros, at omkostningerne ikke er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi, som lægemidlet tilbyder.

## 8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Britta Weber Afdelingslæge	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
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 Skalhøi Kjær 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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<b>Sekretariatets arbejdsgruppe</b> Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlige) Jan Odgaard-Jensen (biostatistikere) Bettina Fabricius Christensen (litteraturspecialist) Ilse Linde (koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

## 10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13.03.2019	Godkendt af Medicinrådet.



## 11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- Høringssvar fra ansøger
- Vurdering af den kliniske merværdi af cabozantinib
- Ansøgers endelige ansøgning
- Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af cabozantinib

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af cabozantinib (Cabometyx) til systemisk behandling i 2. linjebehandling eller senere behandlingslinjer af patienter med hepatocellulært karcinom (HCC) i avanceret-stadie, og som tidligere er behandlet med sorafenib. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	13-03-2019
Firma	Ipsen (ansøger)
Lægemiddel	Cabozantinib (Cabometyx)
Indikation	Systemisk behandling i 2. linjebehandling eller senere behandlingslinjer af patienter med HCC i avanceret-stadie, og som tidligere er behandlet med sorafenib

### Amgros' vurdering

- Amgros har **ikke** vurderet forholdet mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for cabozantinib (Cabometyx) som mulig standardbehandling til patienter med avanceret HCC, som tåler sorafenib og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib (P1).
- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for cabozantinib (Cabometyx) som mulig standardbehandling til patienter med avanceret HCC, som tidligere er behandlet med sorafenib, men ikke har tålt behandlingen (P2).
- Amgros har **ikke** vurderet forholdet mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for cabozantinib (Cabometyx) som mulig standardbehandling til patienter med avanceret HCC, som tidligere er progredieret under behandling med sorafenib og én anden systemisk behandling (P3).

### Overordnet konklusion

Medicinerådet har vurderet, at cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med de mulige komparatorer giver:

- **Negativ klinisk merværdi** til patientpopulation P1
- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** til patientpopulation P2
- **Negativ klinisk merværdi** patientpopulation P3

Behandling med cabozantinib (Cabometyx) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med alle komparatorer. Amgros vurderer at forholdet mellem klinisk merværdi og omkostning **ikke** er rimeligt i P2. Amgros har ikke vurderet forholdet mellem den kliniske merværdi og omkostningerne for P1 og P3.

På baggrund af Medicinerådets vurdering af den kliniske merværdi for cabozantinib (Cabometyx), hvor populationerne P1 og P3 har fået angivet en negativ klinisk merværdi, har Amgros ikke vurderet forholdet mellem den kliniske merværdi og omkostninger for P1 og P3.

Amgros har indgået en aftale med Ipsen om indkøb af cabozantinib (Cabometyx) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP for cabozantinib (Cabometyx).

## Andre overvejelser

Da der på nuværende tidspunkt ikke foreligger behandlingsmuligheder til populationen P2, vil behandlingen, såfremt den ses relevant for den enkelte patient, håndteres på regionalt niveau.

Cabozantinib (Cabometyx) har i forvejen indikation til nyrecellekarcinom. Amgros har derfor en eksisterende kontrakt med Ipsen indtil 30-04-2019. Fra 01-05-2019 er der ny kontraktstart for cabozantinib (Cabometyx). Denne kontraktaftale kan forlænges indtil Medicinerådets fagudvalg har udarbejdet en behandlingsvejledning indenfor området nyrecellekarcinom, hvor flere lægemidlers placering bliver beskrevet.

## Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
<b>P1:</b> Voksne patienter med avanceret HCC, som tåler sorafenib og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib. Patienterne skal have performancestatus 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A.	Regorafenib	Negativ klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Ikke vurderet
<b>P2:</b> Voksne patienter med avanceret HCC, som tidligere er behandlet med sorafenib, men ikke har tålt behandlingen. Patienterne skal have performancestatus 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A.	Placebo	Ikke dokumenterbar klinisk merværdi	Ikke tilstrækkelig evidens	Ikke rimeligt
<b>P3:</b> Voksne patienter med avanceret HCC, som tidligere er progredieret under behandling med sorafenib og én anden systemisk behandling. Patienterne skal have performancestatus 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A.	Placebo	Negativ klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Ikke vurderet

## Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

### Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for cabozantinib (Cabometyx). Fortages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger. Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

*Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)*

Behandling med cabozantinib (Cabometyx) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo, som er best supportive care (BSC) (P2).

I tabel 2 ses de inkrementelle omkostninger for cabozantinib (Cabometyx) og BSC.

*Tabel 2: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for cabozantinib (cabometyx) sammenlignet med BSC, 2. linjebehandling, DKK*

	Cabozantinib (Cabometyx)	BSC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	272.154	0	272.154
Hospitalsomkostninger	108.234	69.717	38.517
Kommunale omkostninger	7.515	8.909	-1.758
Patientomkostninger	13.582	9.446	4.135
<b>Totale omkostninger</b>	<b>401.120</b>	<b>88.073</b>	<b>313.048</b>

#### *Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)*

Amgros vurderer at anbefaling af cabozantinib (Cabometyx) som mulig standardbehandling for P2, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 5 mio. DKK over 5 år.

---

# BILAG 2 AMGROS' SUNDHEDSØKONOMISKE ANALYSE FOR CABOZANTINIB TIL HEPATOCELLULÆRT

---

HEPATOCELLULÆRT KARCINOM 2. LINJEBEHANDLING  
OG 3. LINJEBEHANDLING

# OPSUMMERING

## Baggrund

Cabozantinib (Cabometyx) er indiceret til systemisk behandling i 2. linjebehandling eller senere behandlingslinjer af patienter med hepatocellulært karcinom (HCC) i avanceret-stadie, og som tidligere er behandlet med sorafenib. Det anslås at ca. 40 patienter behandles med sorafenib om året. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Ipsen.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med placebo til behandling af HCC i 2. linjebehandling.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med placebo. De inkrementelle omkostninger er angivet i AIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med placebo ca. 315.000 DKK.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af cabozantinib (Cabometyx) som standardbehandling vil være på ca. 5 mio. DKK over 5 år.

## Konklusion

Behandling med cabozantinib (Cabometyx) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for cabozantinib (Cabometyx).

På baggrund af Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi for cabozantinib (Cabometyx), hvor populationerne P1 og P3 har fået angivet en negativ klinisk merværdi, har Amgros derfor valgt ikke at præsentere de sundhedsøkonomiske analyser af disse populationer i rapporten.

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	Best supportive care
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HCC	Hepatocellulært karcinom



# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med cabozantinib (Cabometyx)	6
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>8</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
Omkostninger til øvrig behandling	12
2.2 Følsomhedsanalyser	14

---

<b>3 Resultater</b>	<b>15</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	15
3.1.2 Ansøgers følsomhedsanalyser	15
3.2 Amgros' hovedanalyse	16
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	16
3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	16

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>17</b>
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	17
4.1.3 Ansøgers følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser	18
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	18

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>19</b>
---------------------	-----------

<b>6 referencer</b>	<b>20</b>
---------------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Ipsen
Handelsnavn:	Cabozantinib
Generisk navn:	Cabometyx
Indikation:	Systemisk behandling i 2. linjebehandling eller senere behandlingslinjer af patienter med HCC i avanceret-stadie, og som tidligere er behandlet med sorafenib
ATC-kode:	L01XE26

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	06-02-2019
Endelig rapport færdig:	18-02-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	13 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Louise Greve Dal</b> Lianna Christensen Line Brøns Jensen Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

# 1 BAGGRUND

Cabozantinib (Cabometyx) er indiceret til systemisk behandling i 2. linjebehandling eller senere behandlingslinjer af patienter med HCC i avanceret-stadie, og som tidligere er behandlet med sorafenib(2). Ipsen (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af cabozantinib (Cabometyx) og har den 06.02.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af cabozantinib (Cabometyx) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af patienter med HCC i avanceret-stadie, og som tidligere er behandlet med sorafenib, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af cabozantinib (Cabometyx) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med cabozantinib (Cabometyx) med behandling med regorafenib og BSC.

## 1.2 Patientpopulation

I Danmark 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)

Leverfunktionen hos patienter med leversygdomme opdeles efter, hvor god leverfunktionen er og benævnes Child-Pugh A, B eller C, fra bedst til værst leverfunktion. HCC udgør et sygdomskontinuum, hvor Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadiesystemet ofte bruges til stadieinddeling og ligeledes til at beslutte, hvilken behandling patienten har gavn af og som opdeles efter tidlig HCC (kurativ terapi), intermediær/avanceret sygdom (livsforlængende behandlinger) og terminal sygdom (symptomatisk behandling).(2)

I det avanceret stadie (BCLC C) har patienter stadig leverfunktion svarende til Child-Pugh A eller B, men kandidere ikke længere til lokal behandling. De vurderes således med henblik på 1. linje systemisk behandling med multikinaseinhibitoren sorafenib. Ca. 40 patienter behandles med sorafenib om året. Den 30. januar 2018 anbefalede Medicinrådet regorafenib som mulig standardbehandling til systemisk 2. linjebehandling til patienter med HCC performancestadie 0-1 og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, som tidligere er behandlet med og har tolereret sorafenib.(2)

## 1.3 Behandling med cabozantinib (Cabometyx)

### Indikation

Cabozantinib (Cabometyx) er indiceret til systemisk behandling i 2. linjebehandling eller senere behandlingslinjer af patienter med HCC i avanceret-stadie, og som tidligere er behandlet med sorafenib.(2)

Cabozantinib (Cabometyx) er i forvejen indiceret som monoterapi i 1. og 2. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom.(2)

### Virkningsmekanisme

Cabozantinib (Cabometyx) hæmmer flere forskellige tyrosinkinaser, som er involveret i tumurvækst, dannelsen af nye blodkar samt tumorspredning. (2)

### Dosering

Cabozantinib er formuleret som oral tabletbehandling i styrkerne 60 mg, 40 mg og 20 mg. Anbefalet dosis er 60 mg én gang om dagen. Behandlingen fortsættes, indtil 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 bivirkninger kan dosis reduceres til 40 mg og dernæst 20 mg, eller behandlingen kan afbrydes. Dosisreduktion anbefales ved bivirkninger, som, hvis de er vedvarende, kunne blive alvorlige eller uacceptable.(2)

### 1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret regorafenib og placebo som komparator til 2. linjebehandling og placebo som komparator til 3. linjebehandling, se tabel 1(2).

Regorafenib administreres med 160 mg dagligt i tre uger, efterfulgt af en uges pause, før en ny cyklus påbegyndes. Behandlingen forsættes til sygdomsprogression, eller til der opstår uacceptable bivirkninger(2).

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
<b>P1:</b> Voksne patienter med avanceret HCC, som tåler sorafenib og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib. Patienterne skal have performancestatus 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A.	Regorafenib
<b>P2:</b> Voksne patienter med avanceret HCC, som tidligere er behandlet med sorafenib, men ikke har tålt behandlingen. Patienterne skal have performancestatus 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A.	Placebo
<b>P3:</b> Voksne patienter med avanceret HCC, som tidligere er progredieret under behandling med sorafenib og én anden systemisk behandling. Patienterne skal have performancestatus 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A.	Placebo

## 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af cabozantinib (Cabometyx) som behandling for følgende populationer(2):

- **P1:** Hvilken klinisk merværdi tilbyder behandling med cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med regorafenib til voksne patienter med HCC, som tåler sorafenib og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib
- **P2:** Hvilken klinisk merværdi tilbyder cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med placebo til voksne patienter med HCC, som tidligere er behandlet med sorafenib, men ikke har tålt behandlingen
- **P3:** Hvilken klinisk merværdi tilbyder cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med placebo til voksne patienter med HCC, hvis sygdom tidligere er progredieret under behandling med sorafenib og én anden systemisk behandling

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med cabozantinib (Cabometyx) med behandling med placebo (BSC) (P2). I Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi for cabozantinib (Cabometyx) har populationerne P1 og P3 fået angivet en negativ klinisk merværdi(1). Amgros finder det derfor ikke relevant at rapportere de økonomiske analyser for disse populationer.

Amgros havde få indvendinger mod den initiale model, som ansøger indsendte. Amgros' har været i dialog med ansøger i forbindelse med vurderingen. Det er kun den seneste indsendte analyse, som præsenteres herunder.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel model, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger per patient for behandling med cabozantinib (Cabometyx) og BSC for 2. linjebehandling.

Modellen beregner gennemsnitlige omkostninger per behandlingsregime hvor der er følgende:

- Cabozantinib (Cabometyx) 2. linjebehandling
- BSC 2. linjebehandling

Behandlingsregimerne inkluderer behandlingsrelaterede omkostninger for den tid patienten befinder sig i aktiv behandling (gennemsnitlig behandlingstid) til og med patients død (OS). Alle patienter starter behandling dag et, og modtager cabozantinib (Cabometyx) under aktiv behandling. Patienter behandlet med BSC modtager ikke aktiv behandling. Omkostninger for behandling af leversygdom er inkluderet i hele den tid patienten er i live (OS), og er estimeret som et gennemsnitligt ressourceforbrug per måned per patient. Behandling for bivirkninger er kun inkluderet i stadiet aktiv behandling.

Den gennemsnitlige omkostning per patient er altså relateret til behandlingsregimerne.

Ansøger har indsendt gennemsnitlige værdier, baseret på en post hoc analyse, for cabozantinibs (Cabometyx) og BSC. behandlingstid og overlevelsetid for patienterne, se tabel 2.

Tabel 2: Estimerer for gennemsnitlig behandlingstid og overlevelse for behandlingsregimerne i 2. linjebehandling

2. linjebehandling	Gennemsnitlig behandlingstid (måneder)	OS (måneder)
Cabozantinib (Cabometyx)	5,43	14,6
BSC	0	11,3

Tidshorizonten følger gennemsnitsoverlevelsen af patienter behandlet med cabozantinib (Cabometyx) eller BSC, hvilket giver en tidshorizont på 2 år. Der er anvendt et begrænset samfundsperspektiv i analysen inkluderende lægemiddelomkostninger, direkte omkostninger afholdt på hospitaler for behandling af HCC, bivirkningsrelaterede omkostninger, hjemmeplejeomkostninger samt omkostninger relateret til patienttransport og patienttid.

#### **Amgros' vurdering**

Ansøgers estimerer er baseret på studiet CELESTIAL (2018)(3). Studiepopulationen for P2 er baseret på hele studiepopulation i både 2. – og 3.- linjebehandling, hvilket dog inkluderer patienter der ikke har kunne tåle sorafenib, men ikke hvor mange, og resultatet er derfor meget usikkert. Amgros har efterfølgende været i kontakt med klinikere for validering af estimerede behandlingstid og overlevelse.

Amgros vurderer at den overordnede modeltilgang er acceptabel.

### 2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorison på 2 år, hvor omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en faktor på 4 %.

#### *Amgros' vurdering*

*Amgros vurderer at tidshorisonen, der følger den estimerede overlevelse, er acceptabel.*

*Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer.*

### 2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

#### Lægemiddelomkostninger

Ansøger har anvendt dosis på 60 mg per dag for cabozantinib (Cabometyx) i hele behandlingens længde. Ansøger har anvendt prisen per dag ganget med antal dage i behandlingens længde(4).

Ansøger har hentet lægemiddelpriser fra Medicinpriser.dk, se tabel 3.

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser, AIP (31.12 2018)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Cabozantinib (Cabometyx)	60 mg	30 stk. tabletter	49.400	Medicinpriser.dk
	40 mg			
	20 mg			

#### *Amgros' vurdering*

Ansøger har anvendt lægemidlets SPC for dosis

*Amgros vurderer at ansøgers tilgang er acceptabel og er i tråd med lægemidlets SPC.*

#### Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger for behandlingsrelaterede bivirkninger der forekommer i  $\geq 5\%$  af patienterne og er af grad 3 eller 4. Bivirkningsfrekvenserne for cabozantinib (Cabometyx) er anvendt fra EPAR'en for cabozantinib (Cabometyx)(5) og BSC, se tabel 4.

Procentdistributionerne for ambulant og akut håndtering af bivirkningerne er valideret af en onkolog, se tabel 5.

Tabel 4: Frekvensen for behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3 og 4 for cabozantinib, regorafenib og BSC

Behandlingsrelateret bivirkning (grad 3+4)	Cabozantinib (Cabometyx)	BSC
Diarré	9%	0,8%
Nedsat appetit	4,7%	-
Palmar-Plantar erythrodysesthesia	17%	-
Træthed	8,4%	2,5%
Kvalme	1,5%	-
Forhøjet blodtryk	15%	0,8%
Opkast	0,2%	0,8%
For lavt alaninaminotransferase (ALT)	7,7%	4,6%
Asteni	4,1%	1,7%
Abdominal smerte	0,4%	1,7%
Dysfoni	0,4%	-
Forhøjet aspartataminotransferase (AST)	3,4%	1,3%
Mucosal inflammation	1,7%	-
Perifer ødemer	-	-
Stomatitis	1,7%	-
Trombocytopeni	2,6%	-
Anæmi	-	-
Stigning i serum bilirubin niveau	0,9%	0,4%

Tabel 5: Procentdistributionerne for ambulant behandling og indlæggelse af rapporterede grad 3 og 4 bivirkninger

Behandlingsrelateret bivirkning (grad 3+4)	Ambulant behandling	Indlæggelse
Diarré	90%	10%
Nedsat appetit	100%	0%
Palmar-plantar erythrodysesthesia	100%	0%
Træthed	100%	0%
Kvalme	100%	0%
Forhøjet blodtryk	100%	0%
Opkast	100%	0%
Lavt alaninaminotransferase (ALT)	100%	0%
Asteni	100%	0%
Abdominal smerte	95%	5%
Dysfoni	100%	0%
Højt aspartat aminotransferase (AST)	100%	0%
Mucosal inflammation	100%	0%
Perifer ødeme	100%	0%
Stomatitis	100%	0%
Trombocytopeni	95%	5%
Anæmi	95%	5%
Stigning i serum bilirubin niveau	95%	5%

Ansøger har valgt en enhedsomkostning per ambulant besøg som DAGS-takster 2017, og fremskrevet til 2018. I tabel 6 ses valgte DRG-takster for bivirkningsrelaterede indlæggelser og enhedsomkostninger(6).



Tabel 6: DRG-takst og omkostninger for behandlingsrelaterede bivirkninger der har krævet indlæggelse

Behandlingsrelateret bivirkning (grad 3 og 4)	DRG-takst	Omkostning [DKK]
Diarré	06MA11	5.019
Opkast	06MA11	5.019
Abdominal smerte	06MA11	5.019
Trombocytopeni	16MA03	43.077
Anæmi	16MA10	20.543
Stigning i serum bilirubin niveau	07MA10	24.258

### Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af bivirkningsrelaterede omkostninger er acceptabel.

### Omkostninger til øvrig behandling

Ansøger antager at omkostninger til øvrig behandling er tilknyttet behandlingsregimet.

Ressourceforbruget er forbundet med en gennemsnitlig rate per måned for ambulant besøg, CT-scanning, indlæggelse og hjemmesygepleje/sygeplejerske og relaterer sig til hvilken behandling patienten modtager, og ikke et givent stadie (aktiv/ikke aktiv behandling). Ansøger har ikke underbygget estimererne med kilder, men fået estimererne valideret af en enkelt kliniker, som er reference til vurderingen. Ansøger antager, at patienten i behandlingsregimerne, hvor der modtages behandling med cabozantinib (Cabometyx) modtager 0,33 CT-scanning per måned, i hele patientens overlevelses tid.

På basis af en enkelt onkolog, antager ansøger at der er yderligere 1,5 antal ambulante besøg per måned, i behandlingsregimet hvor patienten modtager cabozantinib (Cabometyx, og 0,5 ambulant besøg i behandlingsarmen BSC.

Ansøger antager at halvdelen af patienterne indlægges 0,3 gange per måned, uafhængig af behandlingsregime. Ansøger har yderligere antaget at 40% af patienterne modtager to hjemmeplejebesøg per måned hvis patienten behandles med BSC. Herved har ansøger antaget at patienten *ingen* hjemmeplejebesøg har under behandling med cabozantinib (Cabometyx) eller når patienten ikke behandles med lægemidlet længere.

Se tabel 7 og tabel 8 for frekvenserne af øvrig behandling og værdisætningen.

Tabel 7: Frekvenser per måned for øvrig behandling baseret på behandlingsregime

		Behandling med cabozantinib(Cabometyx)		BSC	
		% patienter	Antal	% patienter	Antal
Hospitalsomkostninger	Ambulant besøg	100%	1,5	100%	0,5
	CT-scanning	100%	0,33	0%	-
	Indlæggelse	50%	0,30	50%	0,30
Omkostning udenfor hospital	Hjemmesygeplejerske	0%	-	40%	2,00
	Hjemmesygepleje	0%	-	40%	2,00

Tabel 8: Værdisætning af øvrige ressourceomkostninger

	Omkostning DKK	Reference
Ambulant besøg	1.921	DAGS-takst 2017 BG50A+DG30L: "Ambulant besøg, pat. Mindst 7 år"+ "Cancer"
CT-scanning	1.093	DAGS-takst 2017 PG14G: CT-ukompliceret
Indlæggelse	34.663	DRG-takst 2018 07MA08: "Ondartet sygdomme i lever, galdeveje og bugspytkirtel, pat. Mindst 18 år"
Hjemmesygeplejerske	540	KRL løntakster 2018: sygeplejerske, ikke ledende
Hjemmepleje	446	KRL løntakster 2018: gennemsnit af: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Social- og sundhedsassistenter</li> <li>- Social- og sundhedshjælpere</li> <li>- Social- og sundhedspersonale</li> </ul>

### Amgros' vurdering

Amgros har efter kontakt med flere klinikere fulgt op på estimerne. En CT-scanning foretages hver 8 uge, og kun mens patienten er under behandling. Derfor korrigeres dette estimat til 0,54 per måned i den tid patienten befinder sig i behandling med cabozantinib (Cabometyx).

Amgros har efter kontakten fået bekræftet ansøgers estimer. Desuden afhænger ansøgers estimer af behandlingsarmen, og tager derfor ikke hensyn til færre ambulante besøg i de antal måneder hvor patienten ikke behandles. Amgros korrigerer for dette, og laver *øvrige omkostninger* til ressourcer relateret til stadierne *aktiv/ikke-aktiv behandling*. Dette betyder at patienter efter behandling med cabozantinib (Cabometyx) ligeledes vil modtage hjemmebesøg af sygeplejerske.

Amgros anvender DRG-taksten "30PR07" 2019 for CT-scanning, der har en omkostning på 1.821 kr. i stedet for DAGS-taksten for 2017. Dette har lille betydning for omkostningsanalysens resultat.(7)

Amgros udarbejder en ny hovedanalyse hvor dette fremgår.

### Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet transportomkostninger og patienttid for indlæggelse, ambulante besøg og hjemmepleje. Ansøger antager patientomkostninger per time er 183 DKK, og at transportomkostninger er 102 DKK. Ansøger antager at en indlæggelse i gennemsnit varer 7,4 timer. Enhedsomkostninger er taget fra Amgros' enhedskatalog og fremskrevet til 2018(8). Estimatet for indlæggelse er ikke underbygget af referencer eller kilder. I tabel 9 ses tidsforbrug for de forskellige behandlingsregimer per år, for hvert behandlingsregime.

Tabel 9: Patient- og pårørende tid, antal timer per måned

Resourceforbrug samlet	Cabozantinib (Cabometyx)		Regorafenib		BSC	
	År 1	Å2	År 1	År 2	Å1	År 2
<b>2. linjebehandling</b>						
Transporttid	19,8	4,3	19,8	6,5	7,3	-
Tidsforbrug til behandling	67,3	14,6	67,3	22,1	47,6	-
<b>3. linjebehandling</b>						
Transporttid	19,3	-	-	-	6,9	-
Tidsforbrug til behandling	65,5	-	-	-	44,6	-

### Amgros' vurdering

Estimering af transportomkostninger og patienttid er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor. I Amgros' hovedanalyse er transport og tidsforbrug til behandling ændret i tråd med de ændringer der forelægges for ambulante besøg og hjemmesygepleje.

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges.

- Variation af behandlingens længden for cabozantinib (Cabometyx) +/- 1 måned i 2. linjebehandling
- Maks behandlingens længde på 3 måneder for cabozantinib (Cabometyx) i 2. linjebehandling
- Variation af overlevelsestiden for cabozantinib (Cabometyx) og BSC +/- 1 måned
- Variation af alle øvrige omkostning og bivirkningsrelaterede omkostninger +/-20%

### Amgros' vurdering

Da analysen hovedsagelig er drevet af lægemiddelomkostninger, vurderes variation af behandlingens længden at være relevant.

Amgros accepterer ansøgers følsomhedsanalyser.

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med BSC på ca. 325.000 DKK for patienter med HCC der behandles i 2. linjebehandling.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 10.

Tabel 10: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for cabozantinib (cabometyx) sammenlignet med BSC, 2. linjebehandling, DKK

	Cabozantinib (Cabometyx)	BSC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	272.154	0	272.154
Hospitalsomkostninger	123.107	69.717	53.389
Kommunale omkostninger	0	8.909	-8.909
Patientomkostninger	17.307	9.446	7.861
<b>Totale omkostninger</b>	<b>412.568</b>	<b>88.073</b>	<b>324.495</b>

#### 3.1.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser der belyser usikkerheden på behandlingens længde, hvor behandlingens længde for cabozantinib (Cabometyx) +/- 1 måned og hvor behandlingens længde sættes til 3 måneder.

Resultaterne fra ansøgers følsomhedsanalyser præsenteres i tabel 11.

Tabel 11: Resultatet af ansøgers følsomhedsanalyser for cabozantinib (Cabometyx) 2. linjebehandling, DKK

		Cabozantinib (Cabometyx)	BSC	Inkrementelle omkostninger
Standardanalyse		412.568	88.073	<b>324.495</b>
Behandlingslængde for cabozantinib (Cabometyx)	+1 mdr	462.688	88.073	<b>374.615</b>
	÷1 mdr	362.447	88.073	<b>274.375</b>
Behandlingslængde 3 måneder for begge behandlinger		290.775	88.073	<b>202.702</b>

Ansøgers følsomhedsanalyserne viser at resultatet er følsomt overfor behandlingens længder. Variation i gennemsnitlig overlevelse (OS) har mindre betydning for resultatet.

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

### 3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Øvrige omkostninger tilføjes ud fra stadie aktiv/ikke aktiv behandling
- Amgros ændre DRG-taksten for CT-scanning fra 2017 til DRG-taksten for 2019, samme betegnelse

### 3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 12.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med BSC på ca. 315.000 DKK for behandling af HCC i 2. linjebehandling.

Tabel 12: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for cabozantinib (cabometyx) sammenlignet med BSC, 2. linjebehandling, DKK

	Cabozantinib (Cabometyx)	BSC	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	272.154	0	272.154
Hospitalsomkostninger	108.234	69.717	38.517
Kommunale omkostninger	7.515	8.909	-1.758
Patientomkostninger	13.582	9.446	4.135
<b>Totale omkostninger</b>	<b>401.120</b>	<b>88.073</b>	<b>313.048</b>

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

### 4.1 Ansøgers estimater

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger antager at 4-6 patienter kandiderer til behandling til det kliniske spørgsmål 2, cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med placebo til voksne patienter med HCC, som tidligere er behandlet med sorafenib, men ikke har tålt behandlingen. Ansøger baserer estimaterne på studiet CheckMate 040, hvor 23% var intolerable overfor sorafenib. Ansøger antager en markedsandel procent på hhv. 30% år 1, 50% år 2, 70% år 3, 80% år 4 og 100% år 5. Ansøger antager at 0% vil blive behandlet med cabozantinib (Cabometyx) hvis det ikke anbefales.

Tabel 13 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt.

Tabel 13: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år for cabozantinib (cabometyx) sammenlignet med BSC, P2

	Anbefales					Anbefales ikke				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Cabozantinib (Cabometyx)	2	3	4	4	5	0	0	0	0	0
BSC	4	3	2	1	0	5	5	5	5	5

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros vurderer patientantallet for at være meget usikkert, da studiet ikke er baseret på dansk klinisk praksis. Desuden baseres det på patienter der ikke har modtaget og ikke har tålt sorafenib, hvilket ikke giver et korrekt estimat af hvor mange patienter der ikke tåler sorafenib. Amgros har været i kontakt med en kliniker, der vurderer estimat at være 15-20%. Dermed er patientantallet for ansøgers side et konservativt estimat.

Amgros accepterer ansøgers antagelser omkring markedsandele.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen dog uden patientomkostninger og diskontering af omkostninger efter første år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 14.

De samlede budgetkonsekvenser hvis cabozantinib (Cabometyx) anbefales for P2 vil være ca. 5,2 mio. DKK over 5 år.

Tabel 14: Ansøgers analyse for budgetkonsekvenser for cabozantinib (cabometyx) sammenlignet med BSC, 2. linjebehandling

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	836.411	1.164.869	1.482.348	1.652.067	1.958.566
Anbefales ikke	393.131	393.131	393.131	393.131	393.131
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>443.280</b>	<b>771.738</b>	<b>1.089.217</b>	<b>1.258.936</b>	<b>1.565.435</b>

### 4.1.3 Ansøgers følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser på budgetkonsekvenser med ændret af 10% højere markedsandel per år for anbefalingen af cabozantinib (Cabometyx) i 2. linjebehandling.

Tabel 15: Ansøgers følsomhedsanalyse for budgetkonsekvenser for anbefaling af cabozantinib (cabometyx), mio DKK

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
P2:					
Cabozantinib (Cabometyx)	40%	60%	80%	90%	100%
sammenlignet med BSC i 2. linjebehandling	0,6	0,9	1,2	1,4	1,5
<b>Samlede</b>	<b>1,8</b>	<b>3,1</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>5,5</b>

#### *Amgros' vurdering*

Ansøgers estimater er i overensstemmelse med Amgros' metodevejledning og kan på baggrund heraf accepteres. Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, baseret på Amgros' hovedanalyse.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

På baggrund af Amgros' hovedanalyse og ansøgers antagelser for budgetkonsekvenser, vurderer Amgros at anbefaling af cabozantinib (Cabometyx) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 5 mio. DKK over 5 år for P2, se tabel 16.

Tabel 16: Amgros' estimat af totale budgetkonsekvenser for regionerne hvis cabozantinib (cabometyx) anbefales for P2, mio DKK

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>0,4</b>	<b>0,8</b>	<b>1,1</b>	<b>1,2</b>	<b>1,5</b>

## 5 DISKUSSION

Behandling med cabozantinib (Cabometyx) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med BSC i 2. linjebehandling. Meromkostninger er drevet af lægemiddelomkostningerne for cabozantinib (Cabometyx). Hospitalsomkostninger har overordnet lille betydning for resultatet.

På baggrund af Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi for cabozantinib (Cabometyx), hvor populationerne P1 og P3 har fået angivet en negativ klinisk merværdi(1), har Amgros derfor valgt ikke at præsentere de sundhedsøkonomiske analyser af disse populationer i rapporten.



## 6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Udkast : Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for cabozantinib til behandling af leverkræft. 2019.
2. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for cabozantinib til behandling af levercellekræft. 2018.
3. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med [Internet]. 2018;379(1):54–63. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1717002>
4. EMA - European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics Cabometyx. Vol. 44. 2010.
5. EMA - European Medicines Agency. EPAR's assessment report of Cabometyx - Preliminary EPAR of cabozantinib for HCC. Vol. 44. 2019.
6. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2017 [Internet]. 2017. Available from: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drg/takster-2017>
7. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2019 [Internet]. 2019. Available from: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drg/takster-2019>
8. Amgros. AMGROS værdisætning af enhedsomkostninger [Internet]. 2017. Available from: [http://www.amgros.dk/media/46160/amgros-vaerdisaetning-af-enhedsomkostninger\\_.pdf](http://www.amgros.dk/media/46160/amgros-vaerdisaetning-af-enhedsomkostninger_.pdf)



## Applicant's comments to the Danish Medicines Council's assessment of added clinical value of cabozantinib in the treatment of hepatocellular carcinoma

Dear Danish Medicines Council (hereafter referred to as the Council),

IPSEN has received the final assessment of the added clinical value of cabozantinib in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults who have previously been treated with sorafenib. We have several comments to the assessment of the added clinical value in clinical question no. 1 and some comments that should be considered in relation to clinical question no. 2.

### Comments to the added clinical value in clinical question no. 1

The comments to the added clinical value in clinical question no. 1 are relevant for the assessment of the added clinical value on the efficacy measure "adverse reactions".

First, we do not agree on the Expert Committee's assessment regarding the comparability/similarity of the study populations included in the CELESTIAL and RESORCE clinical studies, as the CELESTIAL and the RESORCE trials have significant differences to take into consideration when evaluating the risk-benefit outcomes. Main differences to take into consideration are the trial designs, eligibility criteria, and the patient dispositions enrolled into the CELESTIAL and RESORCE trials.

The RESORCE and the CELESTIAL trial entail important differences in their respective designs as well as inclusion and exclusion criteria. The RESORCE trial excluded patients having received any other previous systemic treatment than sorafenib. Patients were also excluded if sorafenib had been discontinued due to previous toxicity. Therefore, patients enrolled into the RESORCE trial were patients with no treatment-related toxicities, and this may be interpreted as patients enrolled into the RESORCE trial tolerate TKI treatment well. In contrast, the CELESTIAL trial allowed inclusion of patients with multiple previous systemic treatments, including TKIs, CPIs, and chemotherapy, and did not exclude patients due to previous toxicity with TKI. In addition, patients in the CELESTIAL trial had a poorer performance status (ECOG 0: 52%, 1: 48%, 2: 1% (<1)), compared to patients in the RESORCE trial (ECOG 0: 65%, 1: 35%, 2: 0%).

As a result of the differences in the trial designs, eligibility criteria, and the patient dispositions, the cohorts in the two studies differ considerably, suggesting an explanation for the differences in reported safety. Specifically, the study populations in the two studies should not be considered comparable in the assessment of adverse reactions because of the three circumstances described below:

1. *It is not possible to rule out the possibility that patients enrolled in the CELESTIAL trial have a generally poorer health status than patients enrolled in the RESORCE trial as a result of differences in study design.* The RESORCE trial has more narrow eligibility criteria that may optimize the trial outcome, enrolling a more homogeneous patient population with a higher degree of patients with better performance status. The higher proportion of patients in the RESORCE trial with a better performance status at trial inclusion may have an impact on the safety, especially grade 3-4 AEs and the tolerability towards further systemic treatment, potentially leading to less treatment-related discontinuations.
2. *It is not reasonable to expect that 2<sup>nd</sup> line and 3<sup>rd</sup> line patients experience the same types of adverse events with comparable frequencies simply because all enrolled patients fulfilled the study inclusion criteria.* One example supporting this statement is that the majority of the most common treatment-related adverse events leading to discontinuation of cabozantinib in the CELESTIAL trial (diarrhea, fatigue, and nausea) might be symptoms that become even more difficult to bear with in patients with poor performance status, i.e. 3<sup>rd</sup> line patients. The higher discontinuation rate observed with cabozantinib in the CELESTIAL trial compared to the one observed with regorafenib in the RESORCE trial is therefore likely to have been caused by differences in the baseline characteristics of the patients included rather than a real difference in the tolerability profiles of the two drugs. In addition, the fact that patients are more heavily pretreated might result in a higher frequency of adverse events in general in a 3<sup>rd</sup> line population compared to a 2<sup>nd</sup> line population.
3. *It is not reasonable to expect that patients who have previously tolerated and have not tolerated sorafenib treatment, respectively, experience the same types of adverse events with comparable frequencies in relation to subsequent treatment.* This results from the fact that patients who have previously permanently

discontinued sorafenib treatment due to sorafenib-related toxicity might have a poorer tolerability of HCC targeted treatments in general when compared to patients who have previously tolerated sorafenib treatment. According to the Expert Committee, it is reasonable to expect that only few sorafenib-intolerant patients were enrolled in the CELESTIAL study, since most sorafenib-intolerant patients will discontinue treatment before experiencing disease progression and 96% of patients in the cabozantinib group experienced disease progression during sorafenib treatment. However, only 69% of patients in the CELESTIAL study had disease progression during treatment with sorafenib as the latest previous systemic treatment, and patients included in the RESORCE study had a median time of previous sorafenib treatment of 7.8 months compared to 5.3 months for patients included in the CELESTIAL study. Given this considerably shorter median time on previous sorafenib treatment, it is highly likely that sorafenib-intolerant patients were included in the CELESTIAL study, as these patients are expected to have discontinued treatment earlier due to toxicity, cf. the Expert Committee's experience that most sorafenib-intolerant patients will discontinue treatment before experiencing disease progression. Consequently, the exclusion of patients who have previously not tolerated sorafenib treatment in the RESORCE study, but not in the CELESTIAL study, might have resulted in differences in patient characteristics with an impact on the tolerability of subsequent HCC targeted treatment. Thus, comparisons of point estimates for the proportion of patients discontinuing treatment due to adverse reactions and the proportion of patients experiencing at least one grade 3 or 4 adverse event in the two studies are not considered valid.

We acknowledge the problematic nature of comparing the risk-benefit outcomes between trials and doing this may contribute to misinterpretations of efficacy and safety.

In addition to the points described above, we find it difficult to follow the assessment of a negative added clinical value compared to regorafenib when, based on the relative differences calculated by the Council Secretariat for both the proportion of patients discontinuing treatment due to adverse reactions and the proportion of patients experiencing at least one grade 3 or 4 adverse event, cabozantinib should be categorized as having "no added clinical value". It seems that the Council does not consider this fact in the conclusion on the added clinical value for the efficacy measure "adverse reactions" but bases the final assessment on the comparison of point estimates from the CELESTIAL and RESORCE studies only. This is highly problematic considering the differences in study design and populations described above.

Furthermore, the European Medicines Agency concludes in their European Public Assessment Report that the overall adverse event profiles of cabozantinib and regorafenib are similar. The qualitative assessment of the adverse event profiles shows that cabozantinib might result in more gastrointestinal adverse events but comparing adverse event frequencies observed with each of the treatments is associated with substantial uncertainty due to the indirect nature of the comparison. *It is therefore currently unknown whether a real difference exists.* Both regorafenib and cabozantinib are associated with many adverse events, most of the frequent severe adverse events are reported with comparable frequencies, and most of the adverse events observed are expected to be manageable by medication or dose adjustments.

*In conclusion, the assessment of a negative added clinical value of cabozantinib compared to regorafenib does not seem justifiable on basis of the evidence currently available.*

#### **Comments regarding clinical question no. 2**

The comments regarding clinical question no. 2 focuses on several points that are important to consider following the Council's assessment of a "non-documentable added clinical value" for cabozantinib in clinical question 2.

As highlighted by the Council, patients intolerant of sorafenib and therefore also regorafenib currently have no treatment options available in 2<sup>nd</sup> line, which together with the aggressive disease nature and poor prognosis creates a very high unmet need in this patient population. Since patients are eligible for cabozantinib treatment regardless of

sorafenib tolerability, cabozantinib constitutes an important treatment option for the sorafenib-intolerant patients requiring 2<sup>nd</sup> line treatment. Around 15-20 HCC patients are estimated to receive second-line treatment in Denmark annually, and of these approximately 5 patients are estimated to be sorafenib-intolerant. The budget impact of cabozantinib in this patient population is therefore very limited and considering the high unmet need that will be met, the benefit/cost ratio of using cabozantinib in this patient population should be clearly advantageous, supporting a recommendation. Recommending the use of cabozantinib in sorafenib-intolerant HCC patients requiring 2<sup>nd</sup> line treatment is further supported by the fact that a national recommendation by the Council will help ensure equal and timely access across regions. Achieving fast access across the regions is critical for HCC patients, as every delay in access result in excess mortality due to the generally short survival of patients and lack of existing treatments.

# 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 (enzymer), 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 produktresumet 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 syntesemetode (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](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](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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Britta Weber <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
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 Skalshøj 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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<b>Sekretariatets arbejdsgruppe:</b> Thomas Linemann og Thea Christensen (projekt- og metodeansvarlige) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

# CABOMETYX<sup>®</sup> (cabozantinib) in the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma

Final Application to the Danish Medicines Council

The application is submitted by Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

January 11<sup>th</sup>, 2019

## Table of Contents

1	Basic Information.....	4
1.1	Contact Information .....	4
1.2	Overview of the Pharmaceutical .....	4
2	Abbreviations.....	5
3	Summary.....	7
4	Literature Search .....	8
4.1	Databases and Search Strategy .....	8
4.2	Relevant Studies .....	8
4.3	Main Characteristics of Included Studies .....	9
4.3.1	CELESTIAL Phase III Clinical Trial.....	9
4.3.2	RESORCE Phase III Clinical Trial.....	12
5	Clinical Questions .....	17
5.1	Clinical question 1: Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib sammenlignet med regorafenib til voksne patienter med HCC, som har tåler sorafenib og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib?.....	18
5.1.1	Presentation of Relevant Studies .....	18
5.1.2	Results per study: Details .....	21
5.1.3	Comparative analyses: Details.....	22
5.1.4	Clinical question 2: Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib sammenlignet med placebo til voksne patienter med HCC, tidligere behandlet med sorafenib, men ikke har tålt behandlingen? .....	31
5.1.5	Presentation of Relevant Studies .....	31
5.1.6	Results per study: Details .....	31
5.1.1	Comparative analyses: Details.....	34
5.2	Clinical question 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? .....	34
5.2.1	Presentation of Relevant Studies .....	34
5.2.2	Results per study: Details .....	34
5.2.1	Comparative analyses: Details.....	36
5.2.2	Results per Study: Overview.....	37
6	References .....	48
7	Appendices .....	50
7.1	Appendix 1: Literature search strategy .....	50
7.1.1	Complete search strategies for databases .....	50

7.1.2	Inclusion and exclusion criteria .....	51
7.1.3	References excluded after full-text screening.....	52
7.1.4	PRISMA flow diagram .....	53

# 1 Basic Information

## 1.1 Contact Information

Name	Anna Jonasson
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	+46 70 671 10 10
E-mail	anna.jonasson@ipsen.com
Name	Helle Klemen
Title	Key Account Manager, Denmark
Area of responsibility	Sales, marketing, market access
Phone	+45 24 66 36 14
E-mail	Helle.klemen@ipsen.com

## 1.2 Overview of the Pharmaceutical

Proprietary name	CABOMETYX®
Generic name	Cabozantinib
Marketing authorization holder in Denmark	Ipsen Pharma
ATC code	L01XE26
Pharmacotherapeutic group	Other antineoplastic agents, protein kinase inhibitors
Active substance(s)	Cabozantinib s-malate
Pharmaceutical form(s)	Film-coated tablet
Mechanism of action	Cabozantinib is a small molecule that inhibits multiple receptor tyrosine kinases (RTKs) implicated in tumour growth and angiogenesis, pathologic bone remodelling, and metastatic progression of cancer. Cabozantinib was evaluated in non-clinical studies for its inhibitory activity against a variety of kinases and was identified as an inhibitor of hepatocyte growth factor receptor protein (MET) and vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors. In addition, cabozantinib inhibits other tyrosine kinases including the GAS6 receptor (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, the stem cell factor receptor (KIT), TRKB, Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), and TIE-2.
Dosage regimen	The recommended dose is 60 mg once daily. Treatment should continue until the patient is no longer clinically benefiting from therapy or until unacceptable toxicity occurs.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	CABOMETYX® is indicated as monotherapy for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in adults who have previously been treated with sorafenib.
Other approved therapeutic indications	Cabozantinib is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC): <ul style="list-style-type: none"><li>- in treatment-naïve adults with intermediate or poor risk per International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) criteria</li><li>- in adults following prior VEGF-targeted therapy</li></ul>

Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	None
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	HDPE bottle, 30 tablets, 20 mg, 40 mg and 60 mg
Orphan drug designation	No

**HDPE:** high-density polyethylene.

## 2 Abbreviations

AE	Adverse event
AR	Adverse reaction
BSC	Best supportive care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence interval
CRC	Colorectal cancer
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMC	Danish Medicines Council
DRAE	Drug-related adverse event
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of life-5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-Hep	Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary
FLT3	Fms-like tyrosine kinase-3
GI	Gastro intestinal
GIST	Gastrointestinal stromal tumors
HCC	Hepatocellular carcinoma
HE	Hepatic encephalopathy
HFSR	Hand-foot skin reaction
HR	Hazard ratio
ITT	Intention-to-treat
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PPES	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome
QoL	Quality of life
RCC	Renal cell carcinoma
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RTK	Receptor tyrosine kinase
SAE	Serious adverse event
SAR	Serious adverse reaction

SmPC	Summary of product characteristics
TRAE	Treatment-related adverse event
VAS	Visual analogue scale
VEGF	Vascular endothelial growth factor

### 3 Summary

In January 2018, the Danish Medicines Council (DMC) recommended the use of regorafenib as systemic second-line treatment in hepatocellular carcinoma (HCC) patients with performance status 0-1 and liver function corresponding to Child-Pugh A who have previously been treated with and have tolerated sorafenib [1]. Sorafenib is the standard first-line systemic therapy for advanced HCC.

CABOMETYX® (cabozantinib) was recently approved by the European Medicines Agency (EMA) to be used in adult patients with advanced HCC following prior systemic therapy. In the latest version of the European Society for Medical Oncology (ESMO) clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up in HCC, cabozantinib is recommended as second-line treatment in patients with advanced HCC and is a treatment option that can be considered for more patients when compared to regorafenib [2]. No other systemic second-line treatments are currently available for patients with advanced HCC.

The data supporting the approval of cabozantinib in advanced HCC patients originate from the phase III CELESTIAL clinical trial in which cabozantinib is compared to placebo in patients who have received previous treatment with sorafenib. The CELESTIAL trial is currently the only trial evaluating the efficacy and safety of cabozantinib in advanced HCC patients previously treated with sorafenib, meaning that a head-to-head comparison of cabozantinib and regorafenib has not been performed to date.

In the CELESTIAL trial, patients could have received up to two previous systemic anticancer regimens for advanced HCC (with one of these being sorafenib) and were not required to have tolerated previous sorafenib treatment for inclusion. This is contrasting to the characteristics of the RESORCE trial in which regorafenib was compared to placebo, since in this trial, patients could have received sorafenib only as prior systemic treatment for HCC and were required to have tolerated prior treatment with sorafenib. Due to differences in the study and patient characteristics of the CELESTIAL and RESORCE trials, neither intention-to-treat (ITT) population nor subpopulation results can be compared in a formal indirect comparison. In this application, the two drugs are therefore compared in a narrative analysis.

In both the second-line and third-line setting, cabozantinib is compared to placebo directly using results from the CELESTIAL trial. However, due to the lack of a clear and consistently used definition of sorafenib-intolerance, sorafenib-intolerance was not defined in the CELESTIAL trial protocol precluding pre-planned or post-hoc analyses on this population. Therefore, results for cabozantinib are provided for a population including both sorafenib-intolerant and sorafenib-tolerant patients. These results can be considered a valid alternative to separate results for populations including sorafenib-intolerant and sorafenib-tolerant patients, respectively.

Based on results of the narrative analysis comparing cabozantinib to regorafenib, cabozantinib should be considered superior to regorafenib in terms of the survival benefit achieved. Safety and quality of life (QoL) results from the two studies are difficult to compare naïvely due to the differences in study and patient characteristics.

For the second-line patients intolerable to sorafenib and therefore ineligible for regorafenib treatment, cabozantinib improves the survival considerably, and the magnitude of effect is considered clinically important. The increased survival is achieved without a clinically meaningful impact on the QoL of patients.

In the third-line setting, cabozantinib was not able to demonstrate a survival benefit based on the median OS estimates reported, though a decrease of 10 % in the overall risk of dying was observed with cabozantinib treatment.



## 4 Literature Search

### 4.1 Databases and Search Strategy

The literature search was conducted in accordance with the protocol for the assessment of the added clinical value of cabozantinib in the treatment of advanced HCC [3]. The MEDLINE (via PubMed) and CENTRAL (via Cochrane Library) databases were searched for relevant literature. Furthermore, the European Public Assessment Reports (EPARs) for regorafenib and the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report for cabozantinib were consulted (since the cabozantinib HCC preliminary EPAR was not available at the time of application submission) [4,5].

The electronic searches in both PubMed and Cochrane Library were performed on December 5<sup>th</sup>, 2018. The literature searches included terms representative for the therapeutic area and drugs specified in the protocol. The complete search strategies are outlined in Table 15 and Table 16 in appendix 1, paragraph 7.1.1.

The literature search in PubMed and Cochrane resulted in 118 hits. Two reviewers independently screened citations for inclusion by title or abstract against the pre-determined inclusion and exclusion criteria listed in Table 17 in appendix 1, paragraph 7.1.2. Publications retained after title/abstract review were then screened in full-text by two reviewers, based on the same eligibility criteria defined for the title/abstract review. A list of full-text articles excluded and justifications for their exclusion are provided in Table 18 in appendix 1, paragraph 7.1.3. The full literature selection process is illustrated in the PRISMA flow diagram in appendix 1, paragraph 7.1.4.

Based on the full-text screening, the 3 publications listed in Table 1 met the criteria for inclusion:

- The main publication reporting results from the RESORCE trial and a newer publication reporting results of additional analyses and an updated overall survival (OS) analysis [6,7].
- The main publication reporting results from the CELESTIAL trial [8].

### 4.2 Relevant Studies

**Table 1:** Relevant studies included in the assessment.

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question(s)
Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Bruix <i>et al.</i> Lancet. 2017. [6]	RESORCE	NCT01774344	Start: May 14, 2013 Expected completion: February 28, 2019	1
Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. Finn <i>et al.</i> Journal of Hepatology. 2018. [7]	RESORCE	NCT01774344	Start: May 14, 2013 Expected completion: February 28, 2019	1
Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. Abou-Alfa <i>et al.</i> The New England Journal of Medicine. 2018. [8]	CELESTIAL	NCT01908426	Start: August 2013 Expected completion: October 2018	1, 2 and 3

## 4.3 Main Characteristics of Included Studies

### 4.3.1 CELESTIAL Phase III Clinical Trial

**Table 2:** Main characteristics of the CELESTIAL trial.

<b>Trial name</b>	CELESTIAL
<b>NCT number</b>	NCT01908426
<b>Objective [9]</b>	<i>The purpose of the CELESTIAL study is to evaluate the effect of cabozantinib compared with placebo on OS in subjects with advanced HCC who have received prior sorafenib.</i>
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	<i>Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2018;379(1):54-63.</i>
<b>Study type and design [8]</b>	<i>Ongoing double-blind, randomized, phase 3 trial. Patients were randomized 2:1 to receive cabozantinib or placebo. Randomization was performed at a central location through an interactive response system with the use of permuted blocks, stratified according to etiologic factor (HBV, with or without HCV; HCV without HBV; or other, geographic region (Asia or other), and evidence of extrahepatic spread of disease, macrovascular invasion, or both (yes or no). Patients continued the assigned trial regimen as long as they had clinical benefit or until unacceptable toxicity. Patients were allowed to receive cabozantinib or placebo beyond radiographic progression as long as they continued to have clinical benefit. All patients received BSC in addition to the randomised study treatment.</i>
<b>Follow-up time [5,8]</b>	<i>The second planned interim analysis of OS was performed with a data cut-off of June 1, 2017, when 484 deaths had occurred. The median follow-up time was 22.9 months.</i>
<b>Population (inclusion and exclusion criteria) [9]</b>	<b>Inclusion criteria</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 18 years of age</li> <li>• Histological or cytological diagnosis of HCC</li> <li>• Disease that is not amenable to a curative treatment approach</li> <li>• Received prior sorafenib</li> <li>• Progression following at least 1 prior systemic treatment for HCC</li> <li>• Recovery from toxicities related to any prior treatments</li> <li>• ECOG performance status of 0 or 1</li> <li>• Adequate hematologic and renal function based upon meeting protocol defined laboratory criteria within 7 days before randomization</li> <li>• Child-Pugh Score of A</li> <li>• Antiviral therapy per local standard of care if active HBV infection</li> <li>• Sexually active fertile subjects (male and female) must agree to use medically accepted methods of contraception during the course of the study and for 4 months after the last dose of study treatment</li> <li>• Female subjects of childbearing potential must not be pregnant at screening.</li> </ul>
	<b>Exclusion criteria</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrolamellar carcinoma or mixed hepatocellular cholangiocarcinoma</li> <li>• Receipt of more than 2 prior systemic therapies for advanced HCC</li> <li>• Any type of anticancer agent (including investigational) within 2 weeks before randomization</li> <li>• Radiation therapy within 4 weeks (2 weeks for radiation for bone metastases) or radionuclide treatment within 6 weeks of randomization</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Prior cabozantinib treatment</i></li> <li>• <i>Known brain metastases or cranial epidural disease unless adequately treated with radiotherapy and/or surgery and stable for at least 3 months before randomization</i></li> <li>• <i>Concomitant anticoagulation, at therapeutic doses, with anticoagulants</i></li> <li>• <i>Serious illness other than cancer that would preclude safe participation in the study</i></li> <li>• <i>Subjects with untreated or incompletely treated varices with bleeding or high risk for bleeding</i></li> <li>• <i>Moderate or severe ascites</i></li> <li>• <i>Pregnant or lactating females</i></li> <li>• <i>Diagnosis of another malignancy within 2 years before randomization, except for superficial skin cancers, or localized, low-grade tumors</i></li> </ul>		
<b>Intervention [8]</b>	<i>Cabozantinib 60 mg, orally as tablets, once daily; N=470. Treatment interruptions and dose reductions (to 40 mg and then to 20 mg) were used to manage adverse events.</i>		
<b>Baseline characteristics [10]</b>	<i>Characteristic</i>	<i>Cabozantinib (N=470)</i>	<i>Placebo (N=237)</i>
	<i>Median age, years (range)</i>	<i>64 (22-86)</i>	<i>64 (24-86)</i>
	<i>Gender, n (%)</i>		
	<i>Male</i>	<i>379 (81)</i>	<i>202 (85)</i>
	<i>Female</i>	<i>91 (19)</i>	<i>35 (15)</i>
	<i>Geographic region, n (%)</i>		
	<i>Asia*</i>	<i>116 (25)</i>	<i>59 (25)</i>
	<i>Europe</i>	<i>231 (49)</i>	<i>108 (46)</i>
	<i>North America (Canada/US)</i>	<i>108 (23)</i>	<i>59 (25)</i>
	<i>Australia/New Zealand</i>	<i>15 (3)</i>	<i>11 (5)</i>
	<i>Race, n (%)<sup>f</sup></i>		
	<i>White</i>	<i>264 (56)</i>	<i>130 (55)</i>
	<i>Asian</i>	<i>159 (34)</i>	<i>82 (35)</i>
<i>Black</i>	<i>8 (2)</i>	<i>11 (5)</i>	
<i>Other</i>	<i>8 (2)</i>	<i>2 (1)</i>	
<i>Not reported</i>	<i>31 (7)</i>	<i>12 (5)</i>	
<i>ECOG performance status, n (%)</i>			
<i>0</i>	<i>245 (52)</i>	<i>131 (55)</i>	
<i>1</i>	<i>224 (48)</i>	<i>106 (45)</i>	
<i>2<sup>p</sup></i>	<i>1 (&lt;1)</i>	<i>0</i>	
<i>BCLC stage, n (%)<sup>a</sup></i>			
<i>B (intermediate)</i>	<i>42 (9)</i>	<i>23 (10)</i>	
<i>C (advanced)</i>	<i>427 (91)</i>	<i>214 (90)</i>	
<i>AFP ≥ 400 ng/mL, n (%)</i>	<i>192 (41)</i>	<i>101 (43)</i>	
<i>Extrahepatic spread of disease and/or macrovascular invasion, n (%)</i>	<i>398 (85)</i>	<i>200 (84)</i>	
<i>Number of prior systemic anticancer regimens for advanced HCC, n (%)</i>			
<i>0<sup>†</sup></i>	<i>3 (1)</i>	<i>0</i>	
<i>1</i>	<i>335 (71)</i>	<i>174 (73)</i>	

	2	130 (28)	62 (26)
	≥3	2 (<1)	1 (<1)
	<i>Prior systemic anticancer therapy, n (%)</i>		
	<i>Sorafenib</i>	470 (100)	237 (100)
	<i>Regorafenib</i>	6 (1)	2 (1)
	<i>Lenvatinib</i>	0	1 (<1)
	<i>Tivantinib</i>	1 (<1)	2 (1)
	<i>Ramucirumab</i>	8 (2)	1 (<1)
	<i>Anti-PD-1/PD-L1</i>	14 (3)	3 (1)
	<i>Chemotherapy</i>	41 (9)	30 (13)
	<i>Investigational agent</i>	60 (13)	20 (8)
	<i>Median time from initial pathologic diagnosis of HCC to randomization, years<sup>‡</sup></i>	1.5	1.3
	<i>Median duration of prior sorafenib treatment, months<sup>§</sup></i>	5.3	4.8
	<i>Median time from the end of most recent systemic anticancer agent for HCC to randomization, months</i>	1.4	1.2
<b>Primary and secondary endpoints [8]</b>	<i>The <u>primary endpoint</u> was OS, defined as the time from randomization to death from any cause. <u>Secondary endpoints</u> were PFS and ORR. PFS was defined as the time from randomization to the earlier of the following events: disease progression or death due to any cause. ORR was defined as the percentage of patients with a confirmed complete or partial response. Both tumor progression and response were assessed by the investigator according to RECIST version 1.1.</i>		
<b>Method of analysis [8]</b>	<i>Efficacy was assessed in all randomly assigned patients using the intention-to-treat principle. Median OS and PFS as well as associated 95 % confidence intervals were estimated using the Kaplan-Meier method. HRs were estimated with univariate Cox regression models, with the randomized group as the only predictor. In overall analyses, stratified hazard ratios were calculated. A stratified log-rank test was performed to compare the two treatment arms. However, in terms of ORR, the Cochran-Mantel-Haenszel method was used to compare the two treatment arms.</i>		
<b>Subgroup analyses [5,8]</b>	<i>Analyses of OS, PFS and ORR were conducted in the following subgroups:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age (&lt;65 years, 65 to &lt;75 years, 75 to &lt;85 years, ≥85 years)</li> <li>• Gender (Female, Male)</li> <li>• Race (Asian, Black or African American, White, Rest of the races reported/not reported)</li> <li>• Geographic Regions 1 (Asia [excluding Japan], Europe/Australia/New Zealand, North America, Other)</li> <li>• Geographic Regions 2 (Asia, Other)</li> <li>• ECOG Performance status at baseline (0, 1, Missing)</li> <li>• Aetiology of disease per stratification factors per IxRS (HBV [with or without HCV], HCV [without HBV], Other)</li> <li>• Current aetiology of disease per cancer history CRF (HBV [without HCV], HCV [without HBV], HBV and HCV, Alcoholism, NASH, Other [each = Yes/No/Unk])</li> <li>• Presence of extrahepatic spread of disease and/or macrovascular invasion per IxRS (Yes, No)</li> </ul>		

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presence of extrahepatic spread of disease and/or macrovascular invasion per cancer history CRF (Yes, No)</li> <li>• Visceral sites other than liver, bone, bone + visceral sites other than liver per tumour assessment CRFs per Investigator.</li> <li>• Prior systemic non-radiation anti-cancer therapy regimens for advanced HCC per subject per history of non-radiation anti-cancer therapy CRF (1 vs. <math>\geq 2</math>)</li> <li>• Prior receipt of PD-1/PD-L1 (Yes, No)</li> <li>• Prior receipt of Regorafenib (Yes, No)</li> <li>• Prior receipt of Lenvatinib (Yes, No)</li> <li>• Prior receipt of Tivantinib (Yes, No)</li> <li>• Prior receipt of Ramucirumab (Yes, No)</li> <li>• VEGF-A amplification in circulating tumour cells (Yes, No, Unknown)</li> <li>• AFP at baseline (<math>&lt;400</math> ng/mL, <math>\geq 400</math> ng/L)</li> <li>• Tumour MET status (High Low or Negative Unknown)</li> </ul> <p>All subgroup analyses were prespecified, except those based on extrahepatic spread of disease or macrovascular invasion as separate factors and on sorafenib as the only previous therapy. In subgroup analyses, unstratified hazard ratios were calculated, except for the subgroup of patients whose only previous therapy was sorafenib. No adjustments were made for multiplicity, and confidence intervals are considered to be descriptive. Two of the subgroup analyses had low statistical power due to low numbers of subjects in each treatment arm (Gender: female, EHS and/or MVI: No).</p>
--	---

**AFP:**  $\alpha$ -fetoprotein; **BCLC:** Barcelona Clinic Liver Cancer; **BSC:** best supportive care; **CRF:** case report form; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **EHS:** extrahepatic spread of disease; **HBV:** hepatitis B virus; **HCC:** hepatocellular carcinoma; **HCV:** hepatitis C virus; **ORR:** objective response rate; **MVI:** macrovascular invasion; **NASH:** non-alcoholic steatohepatitis; **OS:** overall survival; **PD-1:** programmed death-1; **PD-L1:** programmed death-ligand 1; **PFS:** progression-free survival; **RECIST:** Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; **VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor.

\*Asia included Hong Kong, South Korea, Singapore, and Taiwan.

<sup>f</sup>Race was self-reported by the patients.

<sup>p</sup>Although patients were required to have ECOG performance status of 0 or 1, one patient had an ECOG performance status of 2.

<sup>λ</sup>BCLC status was assigned retrospectively, using macrovascular invasion as a surrogate for portal vein invasion. One patient in the cabozantinib group had unknown BCLC status.

<sup>†</sup>Three subjects in the cabozantinib group received prior systemic anticancer therapy that was administered for adjuvant treatment but not for advanced hepatocellular carcinoma treatment.

<sup>‡</sup>Time from initial pathologic diagnosis of HCC to randomization missing for 1 patient in the cabozantinib group and 2 patients in the placebo group.

<sup>§</sup>Total duration of treatment on prior sorafenib missing for 1 patient in the cabozantinib group.

#### 4.3.2 RESORCE Phase III Clinical Trial

**Table 3:** Main characteristics of the RESORCE trial.

<b>Trial name</b>	RESORCE
<b>NCT number</b>	NCT01774344
<b>Objective [6]</b>	The purpose of the RESORCE study is to evaluate the efficacy and safety of regorafenib in patients with HCC who progressed during sorafenib treatment.
<b>Publications – title, author, journal, year</b>	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. <i>Lancet</i> . 2017;389(10064):56-66.

	<i>Finn RS, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. J Hepatol. 2018;69(2):353-358.</i>
<b>Study type and design [6]</b>	<p><i>Ongoing double-blind, randomized, phase 3 trial. Patients were randomized 2:1 to receive regorafenib or placebo using a computer-generated randomization list and interactive voice response system. Randomization was performed using the following stratification factors:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>geographic region (Asia or rest of world)</i></li> <li>• <i>macrovascular invasion (yes or no)</i></li> <li>• <i>extrahepatic disease (yes or no)</i></li> <li>• <i>AFP concentration (&lt;400 ng/mL or ≥400 ng/mL)</i></li> <li>• <i>ECOG performance status (0 or 1)</i></li> </ul> <p><i>Patients continued the assigned trial regimen until either:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>disease progression as defined by mRECIST</i></li> <li>• <i>clinical progression (defined as an ECOG performance score ≥3 or symptomatic deterioration, including increased liver function tests)</i></li> <li>• <i>death</i></li> <li>• <i>unacceptable toxicity</i></li> <li>• <i>withdrawal of consent by the patient</i></li> <li>• <i>decision by the treating physician that discontinuation would be in the patient's best interest</i></li> </ul> <p><i>Patients were allowed to continue treatment beyond progression if the investigator judged that the patient would benefit from continued treatment. Patients assigned to placebo could receive regorafenib after the primary analysis.</i></p>
<b>Follow-up time [6]</b>	<i>Median follow-up time at the cut-off date for the primary analysis (Feb 29, 2016) was 7.0 (IQR 3.7-12.6) months. Median follow-up time at the cut-off date for the updated OS analysis (Jan 23, 2017) is not available.</i>
<b>Population (inclusion and exclusion criteria) [11]</b>	<p style="text-align: center;"><b>Inclusion criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>≥ 18 years of age</i></li> <li>• <i>Histological or cytological confirmation of HCC or non-invasive diagnosis of HCC as per American Association for the Study of Liver Diseases criteria in patients with a confirmed diagnosis of cirrhosis.</i></li> <li>• <i>Barcelona Clinic Liver Cancer stage B or C that cannot benefit from treatments of established efficacy with higher priority such as resection, local ablation, chemoembolization, or systemic sorafenib.</i></li> <li>• <i>Failure to prior treatment with sorafenib (defined as documented radiological progression according to the radiology charter). Randomization needs to be performed within 10 weeks after the last treatment with sorafenib.</i></li> <li>• <i>Tolerability of prior treatment with sorafenib defined as not less than 20 days at a minimum daily dose of 400 mg QD within the last 28 days prior to withdrawal.</i></li> <li>• <i>Liver function status Child-Pugh Class A. Child Pugh status should be calculated based on clinical findings and laboratory results during the screening period.</i></li> <li>• <i>Local or loco-regional therapy of intrahepatic tumor lesions (e.g. surgery, radiation therapy, hepatic arterial embolization, chemoembolization, radiofrequency ablation, percutaneous ethanol injection, or cryoablation) must have been completed ≥4 weeks before first dose of study medication. Patients</i></li> </ul>

	<p>who received sole intrahepatic intraarterial chemotherapy, without lipiodol or embolizing agents, are not eligible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG performance status of 0 or 1.</li> <li>• Adequate hematologic function based upon meeting the following laboratory criteria within 7 days before randomization: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. ANC <math>\geq 1200/\text{mm}^3</math> (<math>\geq 1.2 \times 10^9/\text{L}</math>)</li> <li>b. Platelets <math>\geq 60,000/\text{mm}^3</math> (<math>\geq 60 \times 10^9/\text{L}</math>)</li> <li>c. Hemoglobin <math>\geq 8 \text{ g/dL}</math> (<math>\geq 80 \text{ g/L}</math>)</li> </ul> </li> <li>• Adequate renal function based upon meeting the following laboratory criteria within 7 days before randomization: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Serum creatinine <math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math> or calculated creatinine clearance <math>\geq 40 \text{ mL/min}</math> using the Cockcroft-Gault equation: <math>(140 - \text{age}) \times \text{weight (kg)} / (\text{serum creatinine} \times 72 [\text{mg/dL}])</math> for males (for females multiplied by 0.85) <u>AND</u></li> <li>b. Urine protein/creatinine ratio <math>\leq 1 \text{ mg/mg}</math> (<math>\leq 113.1 \text{ mg/mmol}</math>) or 24-hour urine protein <math>&lt; 1 \text{ g}</math>.</li> </ul> </li> <li>• Child-Pugh Score of A.</li> <li>• Total bilirubin <math>\leq 2 \text{ mg/dL}</math> (<math>\leq 34.2 \mu\text{mol/L}</math>) within 7 days before randomization.</li> <li>• Serum albumin <math>\geq 2.8 \text{ g/dL}</math> (<math>\geq 28 \text{ g/L}</math>) within 7 days before randomization.</li> <li>• ALT and AST <math>&lt; 5.0 \times \text{ULN}</math> within 7 days before randomization.</li> <li>• HbA1c <math>\leq 8\%</math> within 28 days before randomization (if HbA1c results were unavailable, a fasting serum glucose <math>\leq 160 \text{ mg/dL}</math>).</li> <li>• At least one uni-dimensional measurable lesion by CT scan or MRI according to RECIST version 1.1 and mRECIST. Tumor lesions situated in a previously irradiated area, or in an area subjected to other loco-regional therapy, may be considered measurable if there has been demonstrated progression in the lesion.</li> <li>• Life expectancy of at least 3 months.</li> <li>• Women of childbearing potential and men must agree to use adequate contraception.</li> </ul>
	<p style="text-align: center;"><b>Exclusion criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorafenib treatment within 2 weeks of randomization.</li> <li>• Prior systemic treatment for HCC, except sorafenib.</li> <li>• Permanent discontinuation of prior sorafenib therapy due to sorafenib related toxicity.</li> <li>• Known history or symptomatic metastatic brain or meningeal tumors (head CT or MRI at screening to confirm the absence of CNS disease if patient has symptoms suggestive or consistent with CNS disease).</li> <li>• Uncontrolled hypertension (systolic BP <math>&gt; 150 \text{ mmHg}</math> or diastolic pressure <math>&gt; 90 \text{ mmHg}</math> despite optimal medical management).</li> <li>• Uncontrolled ascites (defined as not easily controlled with diuretic or paracentesis treatment).</li> <li>• Ongoing infection <math>&gt; \text{Grade 2}</math> according to NCI-CTCAE v. 4.0. Hepatitis B is allowed if no active replication is present. Hepatitis C is allowed if no antiviral treatment is required.</li> <li>• Clinically significant bleeding NCI-CTCAE version 4.0 Grade 3 or higher within 30 days before randomization.</li> <li>• Arterial or venous thrombotic or embolic events such as cerebrovascular accident (including transient ischemic attacks), deep vein thrombosis, or pulmonary embolism within 6 months before the start of study medication.</li> <li>• Patients unable to swallow oral medications.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Interstitial lung disease with ongoing signs and symptoms at the time of screening.</i></li> </ul>																																																																											
<b>Intervention [6]</b>	<i>Regorafenib 160 mg, orally as tablets, once daily for 3 weeks followed by a 1-week break; N= 379. All patients received best supportive care. Treatment interruptions and dose reductions (to 120 mg and then to 80 mg) were used to manage adverse events. Re-escalation of regorafenib to a maximum of 160 mg at the investigator's discretion was allowed once toxicities were resolved. If further dose reduction was required, treatment was discontinued.</i>																																																																											
<b>Baseline characteristics [4,6]</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Regorafenib (N=379)</th> <th>Placebo (N=194)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median age, years (range)</td> <td>64.0 (19-85)</td> <td>62.0 (23-83)</td> </tr> <tr> <td>Gender, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Male</td> <td>333 (87.9)</td> <td>171 (88.1)</td> </tr> <tr> <td>  Female</td> <td>46 (12.1)</td> <td>23 (11.9)</td> </tr> <tr> <td>Geographic region, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Asia</td> <td>143 (37.7)</td> <td>73 (37.6)</td> </tr> <tr> <td>  Rest of the world</td> <td>236 (62.3)</td> <td>121 (62.4)</td> </tr> <tr> <td>Race, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  White</td> <td>138 (36.4)</td> <td>68 (35.1)</td> </tr> <tr> <td>  Asian</td> <td>156 (41.2)</td> <td>78 (40.2)</td> </tr> <tr> <td>  Black</td> <td>6 (1.6)</td> <td>2 (1.0)</td> </tr> <tr> <td>  White, Black</td> <td>2 (0.5)</td> <td>1 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>  Not reported*</td> <td>77 (20.3)</td> <td>45 (23.2)</td> </tr> <tr> <td>ECOG performance status, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  0</td> <td>247 (65)</td> <td>130 (67)</td> </tr> <tr> <td>  1</td> <td>132 (35)</td> <td>64 (33)</td> </tr> <tr> <td>BCLC stage</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  A (early)</td> <td>1 (&lt;1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>  B (intermediate)</td> <td>53 (14)</td> <td>22 (11)</td> </tr> <tr> <td>  C (advanced)</td> <td>325 (86)</td> <td>172 (89)</td> </tr> <tr> <td>Extrahepatic spread of disease and/or macrovascular invasion, n (%)</td> <td>304 (80)</td> <td>162 (84)</td> </tr> <tr> <td>Median time from initial HCC diagnosis to start of study treatment, months (IQR)</td> <td>21 (11-38)</td> <td>20 (12-32)</td> </tr> <tr> <td>Median duration of prior sorafenib treatment, months (IQR)</td> <td>7.8 (4.2-14.5)</td> <td>7.8 (4.4-14.7)</td> </tr> <tr> <td>Median time from discontinuation of sorafenib to start of study treatment, months (IQR)</td> <td>0.9 (0.7-1.3)</td> <td>0.9 (0.7-1.3)</td> </tr> </tbody> </table>	Characteristic	Regorafenib (N=379)	Placebo (N=194)	Median age, years (range)	64.0 (19-85)	62.0 (23-83)	Gender, n (%)			Male	333 (87.9)	171 (88.1)	Female	46 (12.1)	23 (11.9)	Geographic region, n (%)			Asia	143 (37.7)	73 (37.6)	Rest of the world	236 (62.3)	121 (62.4)	Race, n (%)			White	138 (36.4)	68 (35.1)	Asian	156 (41.2)	78 (40.2)	Black	6 (1.6)	2 (1.0)	White, Black	2 (0.5)	1 (0.5)	Not reported*	77 (20.3)	45 (23.2)	ECOG performance status, n (%)			0	247 (65)	130 (67)	1	132 (35)	64 (33)	BCLC stage			A (early)	1 (<1)	0	B (intermediate)	53 (14)	22 (11)	C (advanced)	325 (86)	172 (89)	Extrahepatic spread of disease and/or macrovascular invasion, n (%)	304 (80)	162 (84)	Median time from initial HCC diagnosis to start of study treatment, months (IQR)	21 (11-38)	20 (12-32)	Median duration of prior sorafenib treatment, months (IQR)	7.8 (4.2-14.5)	7.8 (4.4-14.7)	Median time from discontinuation of sorafenib to start of study treatment, months (IQR)	0.9 (0.7-1.3)	0.9 (0.7-1.3)
	Characteristic	Regorafenib (N=379)	Placebo (N=194)																																																																									
	Median age, years (range)	64.0 (19-85)	62.0 (23-83)																																																																									
	Gender, n (%)																																																																											
	Male	333 (87.9)	171 (88.1)																																																																									
	Female	46 (12.1)	23 (11.9)																																																																									
	Geographic region, n (%)																																																																											
	Asia	143 (37.7)	73 (37.6)																																																																									
	Rest of the world	236 (62.3)	121 (62.4)																																																																									
	Race, n (%)																																																																											
	White	138 (36.4)	68 (35.1)																																																																									
	Asian	156 (41.2)	78 (40.2)																																																																									
	Black	6 (1.6)	2 (1.0)																																																																									
	White, Black	2 (0.5)	1 (0.5)																																																																									
Not reported*	77 (20.3)	45 (23.2)																																																																										
ECOG performance status, n (%)																																																																												
0	247 (65)	130 (67)																																																																										
1	132 (35)	64 (33)																																																																										
BCLC stage																																																																												
A (early)	1 (<1)	0																																																																										
B (intermediate)	53 (14)	22 (11)																																																																										
C (advanced)	325 (86)	172 (89)																																																																										
Extrahepatic spread of disease and/or macrovascular invasion, n (%)	304 (80)	162 (84)																																																																										
Median time from initial HCC diagnosis to start of study treatment, months (IQR)	21 (11-38)	20 (12-32)																																																																										
Median duration of prior sorafenib treatment, months (IQR)	7.8 (4.2-14.5)	7.8 (4.4-14.7)																																																																										
Median time from discontinuation of sorafenib to start of study treatment, months (IQR)	0.9 (0.7-1.3)	0.9 (0.7-1.3)																																																																										
<b>Primary and secondary endpoints [6]</b>	<p><i>The <u>primary endpoint</u> was OS, defined as the time from randomization to death from any cause. <u>Secondary endpoints</u> were PFS, TTP, ORR, and DCR. These endpoints were defined as follows:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PFS: time from randomization to radiological or clinical disease progression or death.</i></li> <li>• <i>TTP: time from randomization to radiological or clinical disease progression.</i></li> <li>• <i>ORR: percentage of patients with complete or partial response.</i></li> </ul>																																																																											



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>DCR: percentage of patients with complete response, partial response, or stable disease maintained for ≥6 weeks.</i></li> </ul> <p><i>Both tumor progression and response were assessed by the investigator using mRECIST and RECIST version 1.1.</i></p>
<b>Method of analysis [4]</b>	<i>Efficacy was assessed using the intention-to-treat principle. OS, PFS, and TTP data were analyzed using the Kaplan-Meier method. The hazard ratio for OS and its 95% confidence interval in the total population were calculated using the stratified Cox model. A stratified log-rank test was performed to compare the two treatment arms. However, in terms of ORR and DCR, the Cochran-Mantel-Haenszel test, with adjustment for the stratification factors, was used to compare the two treatment arms.</i>
<b>Subgroup analyses [4]</b>	<p><i>The analyses of OS, PFS, and TTP were performed in the following subgroups:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Age (&lt; 65 years, ≥ 65 years)</i></li> <li>• <i>Gender (Female, Male)</i></li> <li>• <i>ECOG performance status (0, 1)</i></li> <li>• <i>AFP (&lt;400 ng/mL, ≥400 ng/mL)</i></li> <li>• <i>Region (Asia, Rest of world)</i></li> <li>• <i>Child Pugh Score (A5, A6)</i></li> <li>• <i>EHS and/or MVI (Yes, No)</i></li> <li>• <i>EHS (Yes, No)</i></li> <li>• <i>MVI (Yes, No)</i></li> <li>• <i>Etiology: HBV (Yes, No)</i></li> <li>• <i>Etiology: HBC (Yes, No)</i></li> <li>• <i>Etiology: alcohol use (Yes, No)</i></li> </ul> <p><i>All subgroup analyses were prespecified. In subgroup analyses, hazard ratios and 95% confidence intervals were calculated using an unstratified Cox regression model. Some of the subgroup analyses had low statistical power due to low numbers of subjects in each treatment arm (Gender: female, Etiology: hepatitis C: Yes, EHS and/or MVI: No).</i></p>

**AFP:** α-fetoprotein; **ALT:** alanine aminotransferase; **ANC:** absolute neutrophil count; **AST:** aspartate aminotransferase; **BCLC:** Barcelona Clinic Liver Cancer; **BP:** blood pressure; **CNS:** central nervous system; **CT:** computed tomography; **DCR:** disease control rate; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **EHS:** extrahepatic spread of disease; **HbA1c:** Hemoglobin A1c; **HBV:** hepatitis B virus; **HCC:** hepatocellular carcinoma; **HCV:** hepatitis C virus; **IQR:** interquartile range; **ORR:** objective response rate; **mRECIST:** modified RECIST for HCC; **MRI:** magnetic resonance imaging; **MVI:** macrovascular invasion; **NCI-CTCAE:** National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; **OS:** overall survival; **PFS:** progression-free survival; **QD:** every day; **RECIST:** Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; **TTP:** time to progression; **ULN:** upper limit of normal.

\*Some participating countries do not require/allow reporting of race for demographic purposes.

## 5 Clinical Questions

According to the protocol for the assessment of the added clinical value of cabozantinib in the treatment of advanced HCC, results presented in the final application should answer the clinical questions and be relevant for the populations described in Table 4.

**Table 4:** Populations defined for each of the clinical questions specified in the protocol for assessment of the added clinical value of cabozantinib in the treatment of advanced HCC. Source: [3].

Clinical question	Population
#1: Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib sammenlignet med regorafenib til voksne patienter med HCC, som har tåler sorafenib og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib?	Patients with advanced HCC <b>who tolerate</b> and whose disease has progressed during treatment <i>with sorafenib</i> . Patients must have performance status 0-1 and liver function corresponding to Child-Pugh A
#2: Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib sammenlignet med placebo til voksne patienter med HCC, tidligere behandlet med sorafenib, men ikke har tålt behandlingen?	Patients with advanced HCC <b>who have previously been treated with, but have not tolerated, sorafenib</b> . Patients must have performance status 0-1 and liver function corresponding to Child-Pugh A
#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?	Patients with advanced HCC whose disease has progressed during treatment with sorafenib and with one other systemic treatment. Patients must have performance status 0-1 and liver function corresponding to Child-Pugh A

**HCC:** hepatocellular carcinoma.

Due to the lack of a clear and consistently used definition of sorafenib-intolerance, sorafenib-intolerance was not defined in the CELESTIAL trial protocol precluding pre-planned or post-hoc analyses on this population. Such analyses would be necessary to provide results for separate populations including sorafenib-tolerant or sorafenib-intolerant patients only corresponding to the populations specified for clinical questions no. 1 and 2, respectively, since the CELESTIAL trial included both sorafenib-intolerant and sorafenib-tolerant patients (see Table 2 for inclusion and exclusion criteria in the CELESTIAL trial) [9]. Therefore, results for cabozantinib are provided for a population including both sorafenib-intolerant and sorafenib-tolerant patients. When analyzing the outcomes for patients who received only prior sorafenib based on the duration of prior sorafenib therapy, results showed that cabozantinib improved both OS and progression-free survival (PFS) irrespective of the duration of prior sorafenib treatment [12]. These data support that cabozantinib improves survival regardless of whether patients are sorafenib intolerant or not, meaning that results for the CELESTIAL population including both sorafenib-intolerant and sorafenib-tolerant patients can be considered a valid alternative to separate results for populations including sorafenib-intolerant and sorafenib-tolerant patients, respectively.

Furthermore, as evident from Table 1, Table 2, and Table 3, cabozantinib and regorafenib have not been compared in a head-to-head study. Consequently, clinical question no. 1 must be answered through an indirect comparison of the two drugs. However, differences in study and patient characteristics make clear that inclusion and exclusion criteria in the RESORCE study were more restrictive in terms of patient prognosis and pre-treatment status, causing the baseline data for patients to differ in the two studies. Consequently, ITT population results from the RESORCE and CELESTIAL studies are not directly comparable in terms of efficacy nor safety. However, results from the two studies can be compared and analysed narratively using data from the large subgroup of patients in the CELESTIAL trial whose only prior systemic treatment was sorafenib and data from the total ITT population in the RESORCE trial.

Figure 1 provides an overview of the studies and study populations relevant for each of the three clinical questions specified in the protocol for assessment of the added clinical value of cabozantinib in the treatment of advanced HCC.

Clinical question 1	Clinical question 2	Clinical question 3
<p><b>P1 as specified in DMC protocol</b> Patients with advanced HCC who tolerate and whose disease has progressed during treatment with sorafenib</p>	<p><b>P2 as specified in DMC protocol</b> Patients with advanced HCC who have previously been treated with, but have not tolerated, sorafenib</p>	<p><b>P3 as specified in DMC protocol</b> Patients with advanced HCC whose disease has progressed during treatment with sorafenib and with one other systemic treatment</p>
<p><b>Comparator</b> Regorafenib</p>	<p><b>Comparator</b> Placebo</p>	<p><b>Comparator</b> Placebo</p>
<p><b>Relevant studies</b> CELESTIAL RESORCE</p>	<p><b>Relevant studies</b> CELESTIAL</p>	<p><b>Relevant studies</b> CELESTIAL</p>
<p><b>Relevant study population</b> <u>CELESTIAL:</u> Subpopulation with sorafenib as only prior systemic treatment  <u>RESORCE:</u> Total ITT population</p>	<p><b>Relevant study population</b> Subpopulation with sorafenib as only prior systemic treatment</p>	<p><b>Relevant study population</b> Subpopulation with two prior systemic anticancer regimens for advanced HCC</p>

**Figure 1:** Overview of studies and study populations relevant for each of the three clinical questions specified in the protocol for the assessment of the added clinical value of cabozantinib in the treatment of advanced HCC. Sources: [3–6,8]  
**DMC:** Danish Medicines Council; **HCC:** hepatocellular carcinoma.

## 5.1 Clinical question 1: Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib sammenlignet med regorafenib til voksne patienter med HCC, som har tåler sorafenib og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib?

### 5.1.1 Presentation of Relevant Studies

#### 5.1.1.1 CELESTIAL Phase III Clinical Trial

The pivotal CELESTIAL trial is a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of cabozantinib as compared with placebo in previously treated patients with advanced HCC, i.e. HCC not amenable to curative treatment [10]. Patients were required to have Child-Pugh class A liver function, adequate hematologic measures, adequate renal function, and an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1. Furthermore, patients were eligible only if they had received previous treatment with sorafenib and had had disease progression after at least one systemic treatment for HCC. Prior treatment with up to two previous systemic treatments, including targeted agents (except for cabozantinib), chemotherapy, and investigational agents, was allowed. [8,9]

Subjects (N=707) were randomized in a 2:1 ratio to receive either a 60 mg tablet of cabozantinib or a matched placebo tablet orally once daily. All patients received best supportive care (BSC). Treatment with the assigned trial regimen continued as long as the patient was judged by the investigator to have clinical benefit, or until

the patient experienced unacceptable toxic effects. Patients could receive cabozantinib or placebo beyond radiographic progression as long as they continued to have clinical benefit. [8]

#### 5.1.1.2 RESORCE Phase III Clinical Trial

The RESORCE trial is a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III clinical trial comparing the efficacy and safety of regorafenib to placebo in patients with HCC previously treated with sorafenib. Patients were required to have Child-Pugh class A liver function, adequate hematologic measures, and adequate renal function, to have measurable disease by modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors for HCC (mRECIST) and RECIST version 1.1, and to have an ECOG performance status of 0 or 1. Furthermore, patients were required to have tolerated sorafenib ( $\geq 400$  mg daily for at least 20 of the 28 days before discontinuation) and received their last sorafenib dose within 10 weeks of randomisation. Patients must also have had documented radiological progression during sorafenib treatment. Patients were not allowed to have received any other previous systemic treatment for HCC or to have discontinued sorafenib for toxicity. [6]

Subjects (N=573) were randomized in a 2:1 ratio to receive either 160 mg regorafenib (four 40 mg tablets) or matching placebo once daily for 3 weeks followed by a 1-week rest period in each 4-week cycle. All patients received BSC. Patients continued the assigned trial regimen according to the criteria described in Table 3. Patients could continue treatment beyond progression if the investigator judged that the patient would benefit from continued treatment. In addition, patients assigned to placebo could receive regorafenib after the primary analysis. [6]

#### 5.1.1.3 Differences between the CELESTIAL and RESORCE Phase III Clinical Trials

The information in Table 2, Table 3, paragraph 5.1.1.1, and paragraph 5.1.1.2 makes clear that patient and study characteristics of the CELESTIAL and RESORCE phase III clinical trials differ on several other important points, including the numbers and types of previous treatments for HCC received and tolerability of prior sorafenib treatment. Table 5 summarizes important differences in study and patient characteristics of the RESORCE and CELESTIAL clinical trials, respectively, resulting from differences in study inclusion and exclusion criteria.

**Table 5:** Selected differences in study and patient characteristics of the RESORCE and CELESTIAL clinical trials, respectively. Sources: [5,9,11]

<b>Inclusion criterion category</b>	<b>RESORCE</b>	<b>CELESTIAL</b>
Life expectancy	Life expectancy of at least 3 months	No life expectancy inclusion criterion
Prior systemic treatment for HCC	No prior systemic treatment for HCC, except sorafenib	Up to two prior systemic regimens for HCC
Time since last treatment with sorafenib	Randomization needs to be performed within 10 weeks after the last treatment with sorafenib	No inclusion criterion regarding the interval since last treatment with sorafenib
<b>Exclusion criterion category</b>	<b>RESORCE</b>	<b>CELESTIAL</b>
Tolerability of prior sorafenib therapy	Permanent discontinuation of prior sorafenib therapy due to sorafenib-related toxicity	No exclusion criterion regarding tolerability of prior sorafenib therapy
<b>Baseline data</b>	<b>RESORCE</b>	<b>CELESTIAL</b>
Sorafenib as the only prior therapy for HCC (%)	100	71

HCC: hepatocellular carcinoma.

The practical consequences of each of the study and patient characteristics and of the differences listed in Table 5 are described in detail below.

### **Life expectancy**

Study inclusion criteria contain items that define the targeted population for the study and should generally allow inclusion of the broadest representation of the population for intended to use. Life expectancy after discontinuing prior sorafenib- and consecutive systemic treatment in patients with HCC is poor. Narrowing and optimizing patient selection may contribute to a more homogenous study population and patient characteristic profile that may impact study outcomes.

### **Prior systemic treatment for HCC**

The eligibility criteria define the patient population under investigation and describe the population likely to take the drug if the drug is approved. The RESORCE trial clearly defines the systemic treatment sequence, evaluating the efficacy and safety of the investigational product by the time in a pure second-line treatment setting. While the CELESTIAL trial's eligibility criteria reflect both the current and potentially future treatment landscape as well as the systemic treatment sequences.

### **Time since last treatment with sorafenib**

The CELESTIAL trial enrolled participants experiencing sorafenib failure. By not prespecifying an interval since last treatment of sorafenib in the eligibility criteria, patients can be given ample time for sorafenib treatment-related toxicities for example, which may reflect a real-life scenario before continuing the consecutive systemic treatment for HCC.

### **Tolerability of prior sorafenib therapy**

A considerable number of patients experience severe treatment-related toxicities while treated with sorafenib. Outcomes in the setting of sorafenib failure (resistance or intolerance) are poor, with a median OS for placebo arms of second-line trials in the range of 7 to 8 months. By not excluding patients with a failure of sorafenib treatment, the CELESTIAL trial enrolled patients with an unmet need.

### **Sorafenib as the only prior therapy for HCC (%)**

The RESORCE trial did not allow any prior systemic treatment except sorafenib, compared to the CELESTIAL trial allowing up to two prior systemic regimens for HCC.

As a result of the substantial differences in the RESORCE and CELESTIAL trials described above, ITT population results from the RESORCE and CELESTIAL studies are not directly comparable in terms of efficacy nor safety. As an alternative, results from the two studies could potentially be compared through an indirect comparison using data for the large subgroup of patients in the CELESTIAL trial whose only prior systemic treatment was sorafenib and data for the ITT population in the RESORCE trial. However, one of the key assumptions underlying indirect comparisons, regardless of whether these are conducted through adjusted indirect comparisons or meta-analyses, is that all the trials included in the comparisons must be comparable in terms of potential effect modifiers, e.g. trial or patient characteristics [13]. If this assumption of similarity is not fulfilled, results of the indirect comparison have a high risk of being biased and can therefore not be considered reliable nor valid. Before attempting to perform any indirect comparison, it is therefore required to assess the similarity of the trials from which results are to be compared.

When assessing the similarity of patient characteristics of the ITT population in the RESORCE trial and the subpopulation of patients who received only one prior anti-cancer therapy (i.e. sorafenib) in the CELESTIAL trial, several important differences in potential effect modifiers precluding a formal indirect comparison of

cabozantinib versus regorafenib become clear. These include differences in 1) race, 2) region, 3) ECOG status, and 4) duration of prior sorafenib treatment.

As a result of these differences in potential effect modifiers, it is not feasible to conduct a meta-analysis with the aim of comparing cabozantinib and regorafenib indirectly. According to the protocol for assessment of the added clinical value of cabozantinib in the treatment of advanced HCC, in cases where meta-analyses are not possible, data should be synthesised narratively [3]. Thus, in this application, cabozantinib will be compared to regorafenib narratively using data for the large subgroup of patients in the CELESTIAL trial whose only prior systemic treatment was sorafenib (when available) and data for the total ITT population in the RESORCE trial.

### 5.1.2 Results per study: Details

Results are provided as requested in the protocol for assessment of the added clinical value of cabozantinib in the treatment of advanced HCC. For QoL, the protocol requests that the mean change in a disease-specific QoL instrument from baseline to a follow-up of 3 months are provided; if results from a disease-specific QoL instrument are not available, results from a generic QoL instrument should be provided instead. [3] QoL was not measured with a disease-specific instrument in the CELESTIAL trial, but QoL was measured with the generic European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) QoL instrument [5]. In the RESORCE trial, QoL was measured using both the disease-specific Functional Assessment of Cancer Therapy-Hepatobiliary (FACT-Hep) QoL instrument and the generic EQ-5D QoL instrument [4]. However, since results from the RESORCE trial are included with the purpose of performing a narrative analysis comparing cabozantinib to regorafenib only and QoL was not measured with a disease-specific instrument in the CELESTIAL trial, only EQ-5D results will be reported for regorafenib as well.

#### 5.1.2.1 CELESTIAL Phase III Clinical Trial

All results in the CELESTIAL trial are summarized in Table 11, Table 12, and Table 13:

- Table 11 summarizes results for the total ITT population
- Table 12 summarizes results for the subpopulation with sorafenib as only prior treatment for HCC
- Table 13 summarizes results for the subpopulation with two prior systemic anticancer regimens for advanced HCC

Comparative results in the CELESTIAL trial are not described in this paragraph, since the comparator in clinical question no. 1 is regorafenib, not placebo. Please refer to paragraph 5.1.3 for the narrative analysis of cabozantinib versus regorafenib which includes a description of results in the CELESTIAL trial. However, please note that only OS results for the subpopulation with sorafenib as the only prior treatment are described in detail in relation to clinical question no. 1, since this is the CELESTIAL study population relevant for clinical question no. 1 (as specified in Figure 1). Remaining results are described for the total ITT population, since these results are not available on subgroup level.

#### 5.1.2.2 RESORCE Phase III Clinical Trial

Table 14 summarizes results for the total ITT population in the RESORCE trial. Comparative results in the RESORCE trial are not described in detail in this paragraph, since results from this trial is included in the assessment with the purpose of performing a narrative analysis of cabozantinib and regorafenib only. Please refer to paragraph 5.1.3 below for the narrative analysis of cabozantinib versus regorafenib which includes a description of results in the RESORCE trial.

### 5.1.3 Comparative analyses: Details

#### 5.1.3.1 Overall survival

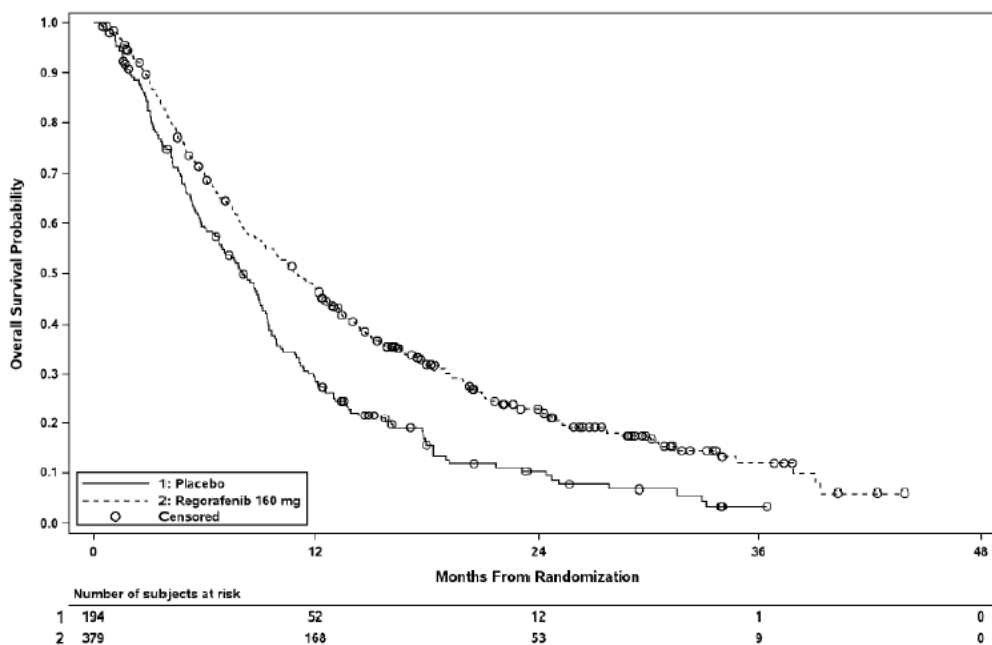
In both the CELESTIAL and the RESORCE trial, duration of OS was defined as the time from randomization to death due to any cause, and the median OS is an estimate of the time point at which half of the patients have died. As evident from Figure 2, Figure 3, Table 12, and Table 14, a median OS of 11.3 months was obtained in the cabozantinib group in the CELESTIAL trial compared to a median OS of 10.7 months in the regorafenib group in the RESORCE trial. The placebo groups in the CELESTIAL trial and the RESORCE trial had a median OS of 7.2 months and 7.9 months, respectively, meaning that an absolute difference in median OS of 4.1 months was observed in the CELESTIAL trial compared to an absolute difference in median OS of 2.8 months in the RESORCE trial. The OS hazard ratios (HRs) in the CELESTIAL and RESORCE trials were 0.70 (95% confidence interval [CI]: 0.55-0.88) and 0.61 (95% CI: 0.50-0.75), respectively. [7,8]. The slightly wider HR CI observed in the CELESTIAL trial might result simply from the smaller sample size. Table 6 summarizes median OS results for the ITT population in the RESORCE trial and the subpopulation of patients whose only prior systemic treatment was sorafenib in the CELESTIAL trial.

**Table 6:** Summary of median OS results in the RESORCE and CELESTIAL clinical trials. Results from the RESORCE trial are for the ITT population; results in the CELESTIAL trial are for patients **whose only prior systemic treatment was sorafenib**.

Endpoint	RESORCE [4,7]		CELESTIAL [8,14]	
	Regorafenib (n=379)	Placebo (n=194)	Cabozantinib (n=331)	Placebo (n=164)
Median OS, months (95% CI)	10.7 (9.1-12.2)	7.9 (6.4-9.0)	11.3 (9.5-13.9)	7.2 (5.8-9.3)
Absolute difference, months	2.8		4.1	
Relative difference, HR (95% CI)	0.61 (0.50-0.75)*		0.70 (0.55-0.88)*	

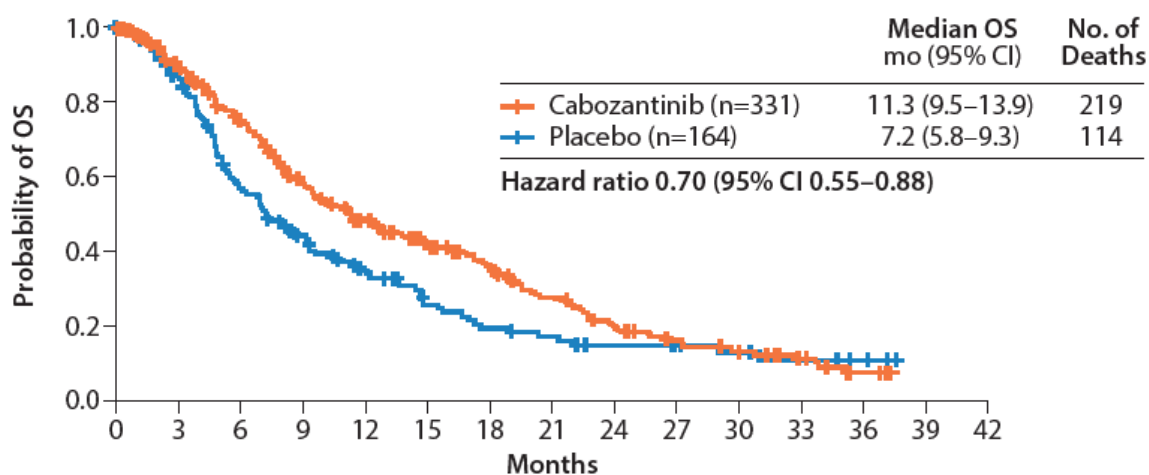
\*Stratified hazard ratio.

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; ITT: intention-to-treat; OS: overall survival.



Subjects who switched from Placebo to Regorafenib after study was unblinded were analyzed under Placebo arm in this analysis

**Figure 2:** Kaplan-Meier plot of OS in the ITT population in the RESORCE trial. ITT: intention-to-treat; OS: overall survival. Source: [4].



**Figure 3:** Kaplan-Meier plot of OS in the **subpopulation with sorafenib as the only prior treatment** in the CELESTIAL trial. The Kaplan-Meier curve for the subpopulation has currently only been presented at the ASCO 2018 Gastrointestinal Cancer Symposium, but median OS estimates and the HR for this subpopulation have been published in the New England Journal of Medicine as well. **ASCO:** American Society of Clinical Oncology; **CI:** confidence interval; **HR:** hazard ratio; **OS:** overall survival. Sources: [8,14].

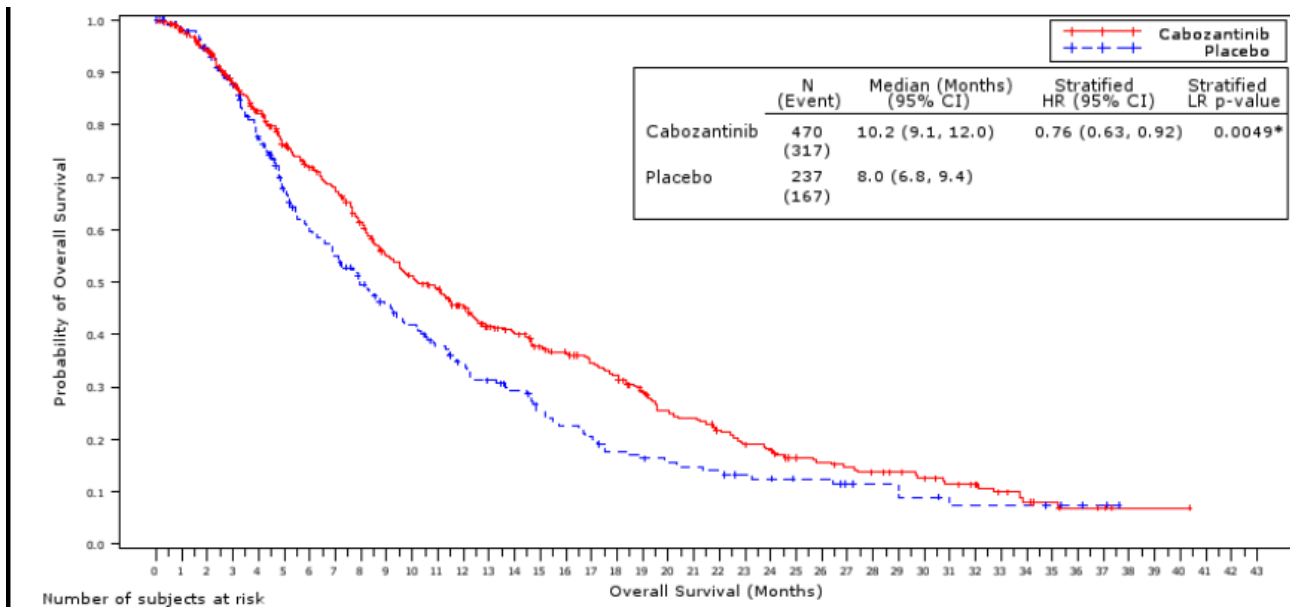
Only the median OS estimates have been published for the subpopulation of patients with sorafenib as the only prior treatment in the CELESTIAL trial. Therefore, the narrative analysis of 12-month and 24-month rates for cabozantinib and regorafenib is based on data for the ITT population in both the CELESTIAL and RESORCE trial. Table 7 summarizes the results achieved in each of the trials (see also Table 11 and Table 14). The Kaplan-Meier plot of OS in the CELESTIAL ITT population is provided in Figure 4.

**Table 7:** Summary of 12-month and 24-month OS rates in the RESORCE and CELESTIAL clinical trials.

Endpoint	RESORCE (ITT population) [4]		CELESTIAL (ITT population) [5,10]	
	Regorafenib (n=379)	Placebo (n=194)	Cabozantinib (n=470)	Placebo (n=237)
12-month OS rate, % (95 % CI)	46.6 (41.5-51.7)	27.9 (21.4-34.4)	45.6 (41-50)	34.3 (28-41)
Absolute difference, % (95 % CI)	18.8 (11.5-25.3)		11.3 (4.2-17.6)	
Minimal clinically relevant difference, %	8			
24-month OS rate, % (95 % CI)	21.9 (17.3-26.5)	10.2 (5.4-15.0)	17.8 (14-22)	12.5 (8-18)
Absolute difference, % (95 % CI)	11.6 (5.8-17.0)		5.2 (-0.2-10.3)	
Minimal clinically relevant difference, %	4			

**CI:** confidence interval; **ITT:** intention-to-treat; **OS:** overall survival.





**Figure 4:** Kaplan-Meier plot of OS in the ITT population in the CELESTIAL trial.

\*Stratification factors based on IxRS were disease aetiology (HBV [with or without HCV], HCV [without HBV] or Other), geographic region (Asia, Other), extrahepatic spread of disease and/or macrovascular invasion (Yes, No).

HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; ITT: intention-to-treat. OS: overall survival. Source: [5].

Based on the results in Table 7, the minimal clinically relevant differences for both the 12-month and 24-month OS rates were obtained in the CELESTIAL as well in the RESORCE trial. Though the absolute differences in the RESORCE trial were higher than in the CELESTIAL trial, cabozantinib should be considered at least non-inferior to regorafenib, since the smaller absolute differences in the CELESTIAL trial are caused primarily by considerably higher survival rates in the placebo group and *not* lower survival rates in the cabozantinib group in the CELESTIAL trial than in the regorafenib group in the RESORCE trial. However, a lower 24-month OS rate was achieved with cabozantinib than with regorafenib, but it is very important to note that the 12-month and 24-month OS rates reported for cabozantinib were achieved in a population including both second-line and third-line patients, while the rates reported for regorafenib were achieved in a population including only second-line patients. Third-line patients must be expected to have a worse disease prognosis than second-line patients, and the baseline data in Table 2 and Table 3 demonstrate that patients in the CELESTIAL trial had a generally poorer health status and were generally more heavily pretreated compared to patients in the RESORCE trial. The benefit of cabozantinib in the second-line population specified in clinical question no. 1 is therefore underestimated when results for the ITT population are used instead of results for a population including only second-line patients, i.e. a population comparable to the population in the RESORCE trial. The 12-month and 24-month OS rates achieved in the subpopulation of patients whose only prior systemic treatment was sorafenib in the CELESTIAL trial confirms that using results for the ITT population instead of results for the second-line population results in an underestimation of the benefit of cabozantinib in the second-line population. As evident from Table 8, both the 12-month and 24-month OS rates in the cabozantinib group were higher in this subpopulation than in the ITT population, and the slightly lower absolute difference in the 24-month OS rate is caused by a considerably higher OS rate in the placebo group (see also Table 11 and Table 12). The slightly wider 95 % CI for the absolute difference could be expected to result simply from the smaller sample size.

**Table 8:** Summary of 12-month and 24-month OS rates in the ITT population and in the subgroup of patients whose only prior systemic treatment was sorafenib in the CELESTIAL trial.

Endpoint	CELESTIAL (ITT population) [5,10]		CELESTIAL (subgroup of patients with sorafenib as the only prior systemic treatment for advanced HCC) [14,15]	
	Cabozantinib (n=470)	Placebo (n=237)	Cabozantinib (n=331)	Placebo (n=164)
12-month OS rate, % (95 % CI)	45.6 (41-50)	34.3 (28-41)	48.3 (42.3-54.0)	35.3 (27.3-43.3)
Absolute difference, %	11.3 (4.2-17.6)		13.0 (4.4-20.4)	
Minimal clinically relevant difference, %	8			
24-month OS rate, % (95 % CI)	17.8 (14-22)	12.5 (8-18)	19.7 (14.5-25.4)	14.9 (8.9-22.4)
Absolute difference, %	5.2 (-0.2-10.3)		5.0 (-1.9-11.4)	
Minimal clinically relevant difference, %	4			

CI: confidence interval; HCC: hepatocellular carcinoma; ITT: intention-to-treat; OS: overall survival.

Based on the results for the subpopulation of patients whose only prior systemic treatment was sorafenib in the CELESTIAL trial shown in Table 8 and Table 12, a higher 12-month survival rate was achieved with cabozantinib than with regorafenib, and the difference in 24-month survival rates when comparing results for the cabozantinib group in the CELESTIAL trial to results for the regorafenib group in the RESORCE trial is not considered clinically relevant.

In conclusion, based on results for the median OS, the 12-month OS rates, and 24-month OS rates, cabozantinib should be considered superior to regorafenib.

### 5.1.3.2 Adverse reactions

#### 5.1.3.2.1 Discontinuations due to treatment-related adverse events

In the CELESTIAL trial, approximately 16 % of patients in the cabozantinib group discontinued due to treatment-related adverse events (TRAEs), while this was the case for approximately 10 % of patients in the regorafenib group in the RESORCE trial. The corresponding discontinuation rates for the placebo groups in the two trials were comparable (approximately 3 % and 4 % in the CELESTIAL trial and RESORCE trial, respectively), resulting in absolute differences of approximately 13 % and 7 %, respectively (see Table 11 and Table 14). [4–6,8] Though cabozantinib resulted in more discontinuations than regorafenib, great caution should be taken when comparing safety results in the CELESTIAL trial and the RESORCE trial. This is due to the fact that safety data were not available on subgroup level (and are therefore reported for the ITT population) and the differences in patient and study characteristics evident from Table 2, Table 3 and Table 5. Specifically, it should be noted that patients in the CELESTIAL trial were more heavily pretreated and had a generally poorer health status than patients in the RESORCE trial. Furthermore, the exclusion of patients who permanently discontinued prior sorafenib therapy due to sorafenib-related toxicity in the RESORCE trial should be kept in mind, since patients included in the RESORCE trial might generally tolerate HCC targeted treatment better when compared to patients in the CELESTIAL trial. Therefore, it is considered highly likely that the higher discontinuation rate observed in the cabozantinib group in the CELESTIAL trial when compared to the one in the regorafenib group in the RESORCE trial results from the difference in the baseline characteristics of patients included in these two trials rather than a real difference in the tolerability profiles of the two drugs.

This is supported by the EMA concluding the following regarding the safety of regorafenib in HCC patients:

*“The main uncertainty in the safety data concerns the exclusion of patients who permanently discontinued sorafenib therapy due to sorafenib-related toxicity. The safety in patients with HCC not tolerating sorafenib is therefore unknown. As sorafenib belongs to the same pharmacological class, there might have been an underreporting of certain adverse events and especially serious adverse events in HCC.” [4]*

Table 9 provides an overview of the most frequent TRAEs leading to discontinuation of study drug in the active treatment groups in the CELESTIAL and RESORCE clinical trials, respectively [4,5].

**Table 9:** Most common treatment-related AEs leading to discontinuation of study drug in the active treatment groups in the CELESTIAL and RESORCE clinical trials, respectively.

	<b>Cabozantinib (based on safety data for the CELESTIAL trial ITT population, n=467) [5]</b>	<b>Regorafenib (based on safety data for the RESORCE trial ITT population, n=374)* [4]</b>
<b>Most common TRAEs leading to discontinuation of study drug</b>	PPES (2.4 %)	Hand foot skin reaction (1.9 %)
	Fatigue (1.5 %)	AST increased (2.4 %)
	Decreased appetite (1.1 %)	
	Diarrhoea (1.1 %)	
	Nausea (1.1 %)	

\*All other drug-related AEs leading to discontinuation were reported in <1 % of subjects in the placebo group or regorafenib group. **AST:** aspartate aminotransferase; **PPES:** palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome; **TRAE:** treatment-related adverse event.

The data in Table 9 supports that the higher discontinuation rate observed in the cabozantinib group is caused by the differences in the baseline characteristics of patients included in the CELESTIAL and RESORCE trials rather than a real difference in the tolerability profiles of the two drugs, since symptoms such as diarrhoea, fatigue and nausea are symptoms that become even more difficult to bear with in a patient with poor performance status.

Based on the available data and the discussion above, it *cannot* be concluded that cabozantinib is associated with a higher discontinuation rate than regorafenib due to the differences in patient and study characteristics in the CELESTIAL and RESORCE trials.

#### 5.1.3.2.1.1 Grade 3-4 treatment-related adverse events

In both the CELESTIAL and RESORCE trial, the severity grade of all adverse events (AEs) was defined by Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4 [4,5].

Approximately 65 % of patients in the cabozantinib group in the CELESTIAL trial experienced a grade 3-4 TRAE, while the corresponding number in the placebo group was approximately 19 % (see Table 11) [5]. In the RESORCE trial, approximately 50 % and 17 % of patients in the regorafenib group and the placebo group experienced a grade 3-4 TRAE, respectively (see Table 14) [6]. However, as previously noted, patients in the CELESTIAL trial were more heavily pretreated, had a generally poorer health status, and might not generally tolerate HCC targeted treatment as well when compared to patients in the RESORCE trial. Consequently, it is not considered appropriate to compare the frequency of AEs and number of AEs per patient observed with cabozantinib and regorafenib using ITT data from the CELESTIAL and RESORCE trials, respectively. This is further supported by a considerable difference of 15.9 months in median follow-up times in the two trials (median follow-up time was 22.9 months in the CELESTIAL trial compared to 7.0 months in the RESORCE trial).

The safety of regorafenib is currently unknown in patients with HCC not tolerating sorafenib, but in contrast to the RESORCE trial, these patients were included in the CELESTIAL trial [4].

#### 5.1.3.2.2 Qualitative assessment of adverse events

##### 5.1.3.2.2.1 Cabozantinib

The following paragraph includes a descriptive summary of selected adverse reactions (ARs) included in the cabozantinib summary of product characteristics (SmPC), focusing on the most common serious adverse reactions (SARs) and the most frequent adverse reactions of any grade experienced by patients in the CELESTIAL trial [16].

#### **Most common serious adverse drug reactions**

The most common serious adverse drug reactions reported in the HCC population ( $\geq 1\%$  incidence) are hepatic encephalopathy (HE), palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES), asthenia, and diarrhoea [16]. These adverse reactions are described in more detail below, except for asthenia.

#### Hepatic encephalopathy:

In the CELESTIAL study, HE was reported more frequently in the cabozantinib group than the placebo group. Cabozantinib has been associated with diarrhoea, vomiting, decreased appetite and electrolyte abnormalities. In HCC patients with compromised livers, these non-hepatic effects may be precipitating factors for the development of HE. Therefore, patients should be monitored for signs and symptoms of HE. [16]

#### Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome/hand-foot skin reaction:

PPES or hand-foot skin reaction (HFSR) has been observed with cabozantinib. When PPES is severe, interruption of treatment with cabozantinib should be considered. Cabozantinib should be restarted with a lower dose when PPES has been resolved to grade 1. [16]

#### Diarrhoea:

In the CELESTIAL study, diarrhoea was reported in 54 % of cabozantinib-treated patients (251/467); grade 3-4 events were reported in 9.9 % of these patients. Median time to onset of all events was 4.1 weeks. Diarrhoea led to dose modifications, interruptions and discontinuations in 84/467 (18%), 69/467 (15%) and 5/467 (1%) of subjects, respectively. [16]

#### **Most frequent adverse reactions of any grade**

The most frequent adverse reactions of any grade (experienced by at least 25% of patients) in the HCC population included diarrhoea, PPES, fatigue, decreased appetite hypertension and nausea [16]. PPES was described above. The gastrointestinal (GI) disorders are described in more detail below.

#### Gastrointestinal disorders:

Diarrhoea, nausea/vomiting and decreased appetite were some of the most commonly reported GI adverse reactions (ARs). Prompt medical management, including supportive care with antiemetics, antidiarrhoeals, or antacids, should be instituted to prevent dehydration, electrolyte imbalances and weight loss. Dose interruption or reduction, or permanent discontinuation of cabozantinib should be considered in case of persistent or recurrent significant GI AR. [16]

#### **Conclusions**

Over half of subjects were receiving 20 mg cabozantinib daily prior to treatment discontinuation. Diarrhoea and PPES were generally manageable with dose adjustments. [5]

The safety profile of cabozantinib in HCC Study XL184-309 was generally in line with the pooled analysis of safety data incorporating XL184-309 and previously submitted RCC Studies XL184-308 and A031203 (AE data only); except certain events associated with HCC in the context of underlying liver disease originated only from study XL184-309 [5]. Furthermore, cabozantinib's safety profile, as observed in the CELESTIAL trial, is similar to that of available second-line HCC treatments, and the most common AEs in HCC such as diarrhoea, nausea and PPES are frequently managed with supportive care and dose adaptations.

#### 5.1.3.2.2.2 Regorafenib

The following paragraph includes a descriptive summary of selected adverse reactions included in the regorafenib SmPC, focusing on the most serious adverse drug reactions and the most frequent adverse reactions of any grade. The overall safety profile of regorafenib is based on data from more than 4,800 treated patients in clinical trials including patients with metastatic colorectal cancer (CRC), patients with gastrointestinal stromal tumours (GIST) and with HCC. The safety profile is considered comparable across these indications, and data were therefore pooled. [17]

#### **Most serious adverse drug reactions**

The most serious adverse drug reactions in patients receiving regorafenib are severe liver injury, haemorrhage, gastrointestinal perforation and infection [17]. These adverse reactions are described in more detail below.

#### Severe liver injury:

In most cases of severe liver injury, liver dysfunction had an onset within the first 2 months of therapy and was characterized by a hepatocellular pattern of injury with transaminase elevations >20xULN, followed by bilirubin increase [17].

#### Haemorrhage:

In the placebo-controlled phase III trials, the overall incidence of haemorrhage was 18.2 % in patients treated with regorafenib and 9.5 % in patients receiving placebo. Most cases of bleeding events in patients treated with regorafenib were mild to moderate in severity (Grades 1 and 2: 15.2 %), most notably epistaxis (6.1 %). Fatal outcome in patients treated with regorafenib was uncommon (0.7 %) and included cerebral, respiratory, gastrointestinal and genitourinary events. [17]

#### Gastrointestinal perforation:

Gastrointestinal perforation is an uncommon (0.1-1 %) but SAR that can be difficult to manage in the clinic [1,17]. Stomach surgeries have a mortality of 20-30 %. It should be noted that gastrointestinal perforation is a common disease-related complication in patients with intraabdominal malignancies. [1]

#### Infections:

In the placebo-controlled phase III trials, infections were more often observed in patients treated with regorafenib, compared to patients receiving placebo (all grades: 31.6 % vs. 17.2 %). Most infections in patients treated with regorafenib were mild to moderate in severity (Grades 1 and 2: 23.0 %), and included urinary tract infections (5.7 %), nasopharyngitis (4.0 %), mucocutaneous and systemic fungal infections (3.3 %) as well as pneumonia (2.6 %). Fatal outcomes associated with infection were observed more often in patients treated with regorafenib (1.0 %), compared to patients receiving placebo (0.3 %), and were mainly respiratory events. [17]

### Most frequent adverse reactions of any grade

The most frequently observed adverse drug reactions ( $\geq 30\%$ ) in patients receiving regorafenib are pain, HFSR, asthenia/fatigue, diarrhoea, decreased appetite and food intake, hypertension and infection [17]. HFSR and hypertension are described in more detail below. Infection was described above.

#### Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome/hand-foot skin reaction:

In the placebo-controlled phase III trials, the overall incidence of HFSR was higher in patients treated with regorafenib, compared to patients receiving placebo (all grades: 51.6 % vs. 7.3 % in HCC). Most cases of HFSR in patients treated with regorafenib appeared during the first cycle of treatment and were mild to moderate in severity (Grades 1 and 2: 39.3 % in HCC). The incidence of Grade 3 HFSR was 12.3 % in HCC. [17]

#### Hypertension:

In the placebo-controlled phase III trials, the overall incidence of hypertension was higher in patients treated with regorafenib, compared to patients receiving placebo (31.0 % vs. 6.2 % in HCC). Most cases of hypertension in patients treated with regorafenib appeared during the first cycle of treatment and were mild to moderate in severity (Grades 1 and 2: 15.8 % in HCC). The incidence of Grade 3 hypertension was 15.2 % in HCC. [17]

### Conclusions

The overall safety profile in HCC is in line with that known for regorafenib and mainly related to its primary mechanism of actions as a tyrosine kinase inhibitor. Most events were of grade 3 severity and can be resolved by dose modifications and concomitant medications. [4]

The main uncertainty in the safety data concerns the exclusion of patients who permanently discontinued sorafenib therapy due to sorafenib-related toxicity. The safety in patients with HCC not tolerating sorafenib is therefore unknown. As sorafenib belongs to the same pharmacological class, there might have been an underreporting of certain adverse events and especially serious adverse events in HCC. [4]

#### 5.1.3.3 Quality of life

In both the CELESTIAL and the RESORCE trials, QoL was measured using the general QoL instrument EQ-5D. Subjects were given the EQ-5D questionnaire as described in the following:

- In the CELESTIAL trial, subjects were given the EQ-5D-5L questionnaire at baseline (W1D1), every 4 weeks until Week 25 and then every 8 weeks until the latter of 8 weeks after investigator-determined radiographic progression per RECIST 1.1 or the date of the decision to permanently discontinue study treatment. The EQ-5D-5L was converted into a single index value normalized across 10 countries in which the index has been validated. [5]
- In the RESORCE trial, subjects were given the EQ-5D-3L questionnaire at baseline and on Day 1 of all cycles and at the end of treatment visit [4].

Table 10 summarizes results for the mean change in EQ-5D visual analogue scale (VAS) and EQ-5D Index scores observed after 3 months of follow-up in the CELESTIAL and RESORCE trials, respectively (see also Table 11 and Table 14).

**Table 10:** Mean changes in the EQ-5D VAS scores and the EQ-5D Index score observed after 3 months of follow-up in the CELESTIAL and RESORCE trials, respectively.

Endpoint	RESORCE [4]		CELESTIAL [5,18,19]	
	Regorafenib (n=213)	Placebo (n=63)	Cabozantinib (n=253)	Placebo (n=82)

Mean change in EQ-5D VAS score at 3 months of follow-up (95 % CI)	-1.878 (-3.9274-0.1714)	0.667 (-3.3013-4.6353)	-5.3 (-7.5168 - -3.0832)	-1.6 (-5.3380-2.1380)
Absolute difference (95 % CI)	-2.54 (-7.01-1.92)		-3.70 (-8.05-0.65)	
Minimal clinically relevant difference	7 points			
Mean change in EQ-5D Index score at 3 months of follow-up (95 % CI)	Regorafenib (n=210)	Placebo (n= 64)	Cabozantinib (n=108)	Placebo (n=34)
	-0.049 (-0.0733 - -0.0247)	-0.024 (-0.0706-0.0226)	-0.068 (-0.1000 - -0.0360)	-0.025 (-0.0548-0.0048)
Absolute difference (95 % CI)	-0.03 (-0.08-0.03)		-0.04 (-0.09-0.00)	
Minimal clinically relevant difference	0.08			

CI: confidence interval; EQ-5D: EuroQoL 5-Dimension; VAS: visual analogue scale.

As evident from Table 10, Table 11 and Table 14, both cabozantinib and regorafenib were associated with negative absolute differences in the mean change in both the EQ-5D VAS score and EQ-5D Index score after 3 months of follow-up. Consequently, evidence suggest that both drugs affect the change in QoL over time negatively. However, in neither the CELESTIAL nor the RESORCE trial, the negative impact exceeded the minimally clinically relevant differences of 7 points for the EQ-5D VAS score and 0.08 for the EQ-5D Index score [3].

Though cabozantinib treatment was associated with slightly more negative changes in both scores, it is important to note the following when interpreting and comparing the QoL results from each of the trials:

- QoL results from the CELESTIAL trial are reported for the total ITT population, since these results were not available on subgroup level. Therefore, the population in which the QoL results reported was obtained included both sorafenib-intolerant and sorafenib-tolerant second-line and third-line patients. This population is *not* comparable to the total ITT population in the RESORCE trial that included only sorafenib-tolerant second-line patients.
- The completion of the EQ-5D questionnaire on Day 1 of each treatment cycle in the RESORCE trial meant that the patients had not received regorafenib treatment for a week at the time of QoL assessment. Therefore, the adverse effects of regorafenib treatment impacting the QoL negatively may not have been fully captured.

The consequence of the first of the above points is that the negative impact of cabozantinib on the change in QoL after 3 months is overestimated when compared to the impact that would have been observed in a population including only sorafenib-tolerant second-line patients (i.e. the population relevant for clinical question no. 1) because third-line patients must be expected to generally have a poorer QoL than second-line patients and might be more prone to experience AEs affecting QoL negatively.

The consequence of the second of the above points is that the negative impact of regorafenib on the change in QoL after 3 months is underestimated.

In conclusion, though a slightly larger negative impact on the change in QoL after 3 months was observed with cabozantinib when compared to regorafenib, cabozantinib might in fact have a less negative impact than regorafenib in sorafenib-tolerant second-line patients due to the combination of an overestimation of the negative impact of cabozantinib and an underestimation of the negative impact of regorafenib in the clinical trials.

5.1.4 Clinical question 2: Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib sammenlignet med placebo til voksne patienter med HCC, tidligere behandlet med sorafenib, men ikke har tålt behandlingen?

#### 5.1.5 Presentation of Relevant Studies

The CELESTIAL phase III clinical trial is the only study used in answering this clinical question, since this is the only trial comparing cabozantinib versus placebo in adult HCC patients previously treated with sorafenib. Please see paragraph 5.1.1.1 for a brief description of this study. In the following paragraphs, results for the subpopulation with sorafenib as the only prior treatment are described in detail (when available), since this is the CELESTIAL study population relevant for clinical question no. 2 (as specified in Figure 1).

#### 5.1.6 Results per study: Details

##### 5.1.6.1 CELESTIAL Phase III Clinical Trial

###### 5.1.6.1.1 Overall survival

Figure 3 on page 23 shows the Kaplan-Meier plot of OS in the subpopulation with sorafenib as the only prior treatment [14].

As evident from Figure 3 and Table 12, median OS in the cabozantinib group was 11.3 months compared to 7.2 months in the placebo group, resulting in a difference in median OS of 4.1 months. Thus, the minimal clinically relevant difference of 2.5 months was achieved and exceeded considerably with cabozantinib. Furthermore, patients in the cabozantinib group had a 30 % lower overall risk of dying compared to patients in the placebo group (HR: 0.70, 95% CI: 0.55-0.88), and the increase in OS was statistically significant ( $p=0.0029$ ). [5,8,14]

As described in paragraph 5.1.3.1, only the median OS estimates have been published for the subpopulation of patients with sorafenib as the only prior treatment in the CELESTIAL trial. Therefore, the comparative analyses of 12-month and 24-month survival rates for cabozantinib and placebo are based on data for the ITT population instead of the subpopulation of patients with sorafenib as the only prior treatment in the CELESTIAL trial.

Results for the ITT population showed that cabozantinib treatment was associated with increases in the probability of being alive of approximately 11 % and 5 % after 12 and 24 months, respectively (12-month absolute risk difference: 11.3 %, 24-month absolute risk difference: 5.2 %; see Table 11) [5,10]. Both the improvement in the 12-month and the 24-month survival rate should be considered clinically important, since the minimal clinically relevant differences are defined as 8 % and 4 % at 12 and 24 months, respectively [3]. It should be noted that these results were achieved in a population including both second-line and third-line patients. As described in paragraph 5.1.3.1, this causes the benefit of cabozantinib in the second-line population specified in clinical question no. 2 to be underestimated, since third-line patients must be expected to have a worse disease prognosis than second-line patients. Therefore, the true benefits of cabozantinib on the 12-month and 24-month survival of the patient population specified in clinical question no. 2. are expected to be even larger than the ones reported in Table 11. This is confirmed by the 12-month and 24-month OS rates achieved in the subpopulation of patients in the CELESTIAL trial whose only prior systemic treatment was sorafenib. As evident from Table 9, Table 11 and Table 12, both the 12-month and 24-month OS rates in the cabozantinib group were higher in this subpopulation than in the ITT population. Absolute 12-month and 24-month OS rate differences in the subpopulation with sorafenib as the only prior systemic treatment for advanced HCC were 13 % and 5 %, respectively [14,15]. The slightly lower absolute difference in the 24-month OS rate is caused by a considerably higher OS rate in the placebo group, and the



slightly wider 95 % CI for the absolute difference could be expected to result simply from the smaller sample size.

In conclusion, cabozantinib improves the survival of advanced HCC patients considerably, and the magnitude of effect is considered clinically important. These results should be interpreted as an important improvement in the prognosis of advanced HCC patients, especially considering the very short expected survival of these patients.

#### 5.1.6.1.2 *Adverse reactions*

As noted in paragraph 5.1.2.1, safety data are not available on subgroup level meaning that results for the two endpoints “Discontinuations due to TRAEs” and “Grade 3-4 TRAEs” cannot be provided specifically for the subpopulation of patients with sorafenib as the only prior treatment though this is the relevant CELESTIAL study population. Instead, results for these outcomes are provided for the ITT population and expected points of deviation between the ITT population and the subpopulation concerned are described in the following paragraphs.

##### 5.1.6.1.2.1 *Discontinuations due to treatment-related adverse events*

As evident from Table 11, approximately 16 % of patients in the cabozantinib group discontinued treatment due to TRAEs compared to approximately 3 % of patients in the placebo group, meaning that a difference of approximately 13 % between the groups was observed [8]. The minimal clinically relevant difference is defined as 5 % and was therefore exceeded [3]. However, safety results for the ITT population are not expected to reflect results for the subpopulation of patients with sorafenib as the only prior treatment, since the inclusion of third-line patients in the ITT population might have resulted in an overestimation of the cabozantinib-related treatment discontinuations because of the generally poorer health status of these patients compared to second-line patients. This is supported by the data described in paragraph 5.1.3.2.1. In conclusion, though a difference of 13 % between the groups was observed, the cabozantinib discontinuation rate in a population including only second-line patients is considered uncertain, and the cabozantinib discontinuation rate and thus difference between the two treatment groups is likely to have been overestimated.

##### 5.1.6.1.2.2 *Grade 3-4 treatment-related adverse events*

The data in Table 11 shows that approximately 65 % of patients in the cabozantinib group in the CELESTIAL trial experienced a grade 3-4 TRAE compared to approximately 19 % of patients in the placebo group, resulting in an absolute difference of approximately 46 % [5]. The minimal clinically relevant difference was defined as 10 % and was therefore exceeded [3]. However, as was true for the cabozantinib discontinuation rate, the inclusion of third-line patients in the ITT population might have resulted in an overestimation of drug-related AEs (DRAEs) because of the generally poorer health status of these patients compared to second-line patients. Though cabozantinib and placebo were administered in populations with balanced baseline characteristics, the overestimation must be expected to be more pronounced in the cabozantinib group. The rationale underlying this expectation is that a generally poorer health status must be expected to have a greater influence on the frequency of AEs in an active treatment group than in a placebo group because patients are likely to be more prone to experience AEs in general and treatment with any active drug must be expected to cause more AEs compared to placebo. In addition, the effect of a more pronounced overestimation of DRAEs in the cabozantinib group is made greater by the longer exposure time (including dose interruptions) in the cabozantinib group compared to the placebo group (median duration of exposure was 3.8 months and 2.0 months in the cabozantinib and placebo group, respectively) [8]. The longer exposure time might also in itself partly explain the higher number of AEs in the cabozantinib group compared to the placebo group.

In conclusion, the frequency of grade 3-4 TRAEs in a population including only second-line patients is considered uncertain. The frequency of grade 3-4 TRAEs is expected to be higher in the ITT population than in a population including only second-line patients (i.e. the population relevant for clinical question no. 2), meaning that the frequency of cabozantinib-related grade 3-4 AEs has been overestimated. The overestimation must be expected to be more pronounced in the cabozantinib group than in the placebo group, and a longer exposure time might partly explain the higher number of AEs in the cabozantinib group compared to the placebo group, resulting in an overestimation of the difference between the two treatment groups.

#### 5.1.6.1.3 Quality of life

As noted in paragraph 5.1.2.1, QoL results are not available on subgroup level and are therefore provided for the ITT population.

Based on the data in Table 11, the mean changes in the EQ-5D VAS scores from baseline to 3 months of follow-up were -5.3 points in the cabozantinib group and -1.6 points in the placebo group, resulting in an absolute difference between the two groups of -3.70 points (95 % CI: -8.05-0.65) when the calculation is based on cabozantinib minus placebo [5,19]. Thus, the minimal clinically relevant difference of 7 points was not exceeded, meaning that the negative impact of cabozantinib on the change in EQ-5D VAS score should not be considered clinically relevant [3]. As described in paragraph 5.1.3.3, it is important to note that the negative impact of cabozantinib on the change in QoL after 3 months might have been overestimated in the total ITT population when compared to the impact that would have been observed in a population including only second-line patients. The overestimation results from the fact that third-line patients must be expected to experience a higher degree of worsening of disease symptoms negatively impacting QoL than second-line patients and the ITT population included both second-line and third-line patients. When comparing PFS results in the subpopulation previously treated with sorafenib only (i.e. second-line patients) and the subpopulation with two prior systemic anticancer regimens (i.e. third-line patients), patients in the placebo groups of both subpopulations had a median PFS of 1.9 months, while second-line patients treated with cabozantinib had a median PFS of 5.5 months and third-line patients treated with cabozantinib had a median PFS of 3.7 months [8,10]. These data support that the negative impact of cabozantinib on the change in QoL after 3 months is overestimated in the total ITT population when compared to the impact that would have been observed in a population including only second-line patients, since PFS was lower in the third-line cabozantinib group than in the second-line cabozantinib group, but not in the third-line placebo group compared to the second-line placebo group. Therefore, though the 95 % CI for the absolute difference crosses the minimal clinically relevant difference, the negative impact of cabozantinib on the change in EQ-5D VAS score is *not* considered to be *potentially* clinically relevant.

Regarding the mean changes in the EQ-5D Index scores from baseline to 3 months of follow-up, patients in the cabozantinib group experienced a mean change of -0.068 while patients in the placebo group experienced a mean change of -0.025 [5,18]. Consequently, the absolute difference between the two groups is -0.04 (95 % CI: -0.09-0.00) when the calculation is based on cabozantinib minus placebo. This difference does not exceed the minimal clinically relevant difference of 0.08, meaning that the negative impact of cabozantinib on the change in EQ-5D Index score should not be considered clinically relevant [3]. Though the 95 % CI for the absolute difference crosses the minimal clinically relevant difference, the negative impact of cabozantinib on the change in EQ-5D Index score is *not* considered to be *potentially* clinically relevant due to the overestimation of the negative impact as described above and the fact that the wide CI might simply result from the small sample size.

### 5.1.1 Comparative analyses: Details

Efficacy and safety results for the comparison of cabozantinib to placebo in patients with advanced HCC who have previously been treated with, but have not tolerated, sorafenib are not synthesized in a meta-analysis, since only one head-to-head study, i.e. CELESTIAL, has been performed to date. Therefore, results reported for the CELESTIAL trial are results for the comparison of cabozantinib to placebo in this patient group.

## 5.2 Clinical question 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?

### 5.2.1 Presentation of Relevant Studies

The CELESTIAL phase III clinical trial is the only study used in answering this clinical question, since this is the only trial comparing cabozantinib versus placebo in adult HCC patients previously treated with sorafenib and one other systemic treatment. Please see paragraph 5.1.1.1 for a brief description of this study. In the following paragraphs, results for the subpopulation with two prior systemic anticancer regimens for advanced HCC described in detail (when available), since this is the CELESTIAL study population relevant for clinical question no. 3 (as specified in Figure 1).

### 5.2.2 Results per study: Details

#### 5.2.2.1 CELESTIAL Phase III Clinical Trial

##### 5.2.2.1.1 Overall survival

When looking at results for the subpopulation with two prior systemic anticancer regimens, the data in Table 13 shows that the median OS was 8.6 months in both the cabozantinib group and the placebo group. However, based on the relative effect estimate, cabozantinib treatment resulted in a 10 % reduction in the overall risk of dying (HR: 0.90, 95% CI: 0.63-1.29). [5,10] The Kaplan-Meier plot for the subpopulation with two prior systemic anticancer regimens for advanced HCC has not yet been presented nor published and therefore cannot be submitted in the final application

It is important to note that the subpopulation with two prior systemic anticancer regimens is *not* identical to the population defined in clinical question no. 3 (see Table 4), since the population defined in this clinical question includes patients with advanced HCC whose disease has progressed during treatment with sorafenib and with one other systemic treatment. In contrast, patients included in the CELESTIAL subpopulation with two prior systemic anticancer regimens for advanced HCC could have received sorafenib and *more* than one other systemic treatment because a systemic regimen can consist of one or multiple drugs. Patients in this subpopulation will therefore have received sorafenib alone or in combination with another agent and one other systemic agent alone or in combination with another agent. Results reported for the subpopulation with two prior systemic anticancer regimens for advanced HCC were therefore achieved in a population that is more heavily pretreated than a population including only pure third-line patients, i.e. patients previously treated with sorafenib and with one other systemic treatment. It is considered likely that the efficacy of cabozantinib is correlated to the number and types of previous systemic agents received, and the median OS result for the cabozantinib group might be underestimated when data from patients with two prior systemic anticancer regimens for advanced HCC are used instead of data from patients previously treated with sorafenib and with one other systemic treatment.

In conclusion, cabozantinib treatment resulted in a 10 % reduction in the overall risk of dying, and this effect might be underestimated when compared to the real efficacy in a population including patients previously

treated with sorafenib and with one other systemic treatment, i.e. the population defined in clinical question no. 3.

Since the Kaplan-Meier plot for the subpopulation with two prior systemic anticancer regimens for advanced HCC cannot be submitted in the final application, neither can 12-month and 24-month OS rates for this subpopulation. Thus, 12-month and 24-month OS rates for the ITT population are discussed in following paragraph, and expected points of deviation between the ITT population and the subpopulation concerned are described.

In the ITT population, 12-month and 24-month OS rates of approximately 46 % and 18 % were obtained in the cabozantinib group, while the corresponding rates in the placebo group were approximately 34 % and 13 % [5,10]. The absolute differences in 12-month and 24-month OS rates were estimated to be approximately 11 % and 5 % (see Table 11 for detailed results in the ITT population), meaning that the minimal clinically relevant differences for both the 12-month and 24-month OS rates were achieved (this was defined to be 8 % for the 12-month OS rate and 4 % for the 24-month OS rate).

It should be noted that the ITT population included both second-line and third-line patients, meaning that the benefit of cabozantinib on the OS rates is likely to be overestimated in this population when compared to the benefit that would be observed in a population including only third-line patients (i.e. the population defined in clinical question no. 3). The benefit of cabozantinib on OS rates in a population including only third line patients, and not both second-line and third-line patients like the ITT population, is therefore considered uncertain.

#### 5.2.2.1.2 *Adverse reactions*

As noted in paragraph 5.1.2.1, safety data are not available on subgroup level meaning that results for the two endpoints “Discontinuations due to TRAEs” and “Grade 3-4 TRAEs” cannot be provided specifically for the subpopulation of patients with two prior systemic anticancer regimens for advanced HCC, though this is the relevant CELESTIAL study population. Instead, results for these outcomes will be provided for the ITT population and expected points of deviation between the ITT population and the subpopulation concerned will be described in the following paragraphs.

##### 5.2.2.1.2.1 *Discontinuations due to treatment-related adverse events*

As described in paragraph 5.1.6.1.2.1, an absolute difference of approximately 13 % in the treatment-related discontinuation rates was observed [8] (see Table 11). The minimal clinically relevant difference of 5 % was therefore exceeded [3]. However, in the protocol used in the assessment of the added clinical value of regorafenib in the treatment of HCC, the minimal clinically relevant difference was defined to be 10 % with the rationale being that patients, because of the severity of the disease and their knowledge that no more treatment opportunities are available subsequently, are expected to continue treatment despite relatively serious adverse reactions. Furthermore, the patient must expect and accept some degree of toxicity during this type of treatment. [1] All these arguments are valid for advanced HCC patients receiving third-line cabozantinib treatment as well, and the definition of a minimal clinically relevant difference of 5 % instead of 10 % therefore seems unjustified. The cabozantinib discontinuation rate in a population including only third-line patients is considered uncertain, since the ITT population included both second-line and third-line patients.

##### 5.2.2.1.2.2 *Grade 3-4 treatment-related adverse events*

As described in paragraph 5.1.6.1.2.2, an absolute difference of approximately 46 % in the frequencies of grade 3-4 TRAEs was observed [5] (see Table 11). The minimal clinically relevant difference of 10 % was therefore exceeded [3]. However, as previously noted, the longer exposure time in the cabozantinib group

might also in itself partly explain the higher number of AEs in the cabozantinib group compared to the placebo group (median duration of exposure was 3.8 months and 2.0 months in the cabozantinib and placebo arms, respectively) [8]. Overall, since grade 3-4 AEs are not expected to occur equally frequent in second-line and third-line patients, the frequency of grade 3-4 treatment-related AEs in a population including only third-line patients, and not both second-line and third-line patients like the ITT population does, is considered uncertain.

#### 5.2.2.1.3 *Quality of life*

As noted in paragraph 5.1.2.1, QoL results are not available on subgroup level and are therefore provided for the ITT population.

As described in paragraph 5.1.6.1.3 (see also Table 11), an absolute difference of -3.70 points in the mean change in the EQ-5D VAS score from baseline to 3 months of follow-up was observed when the calculation was based on cabozantinib minus placebo [5,19]. This difference does not exceed the minimal clinically relevant difference of 7 points, meaning that the negative impact of cabozantinib on the change in EQ-5D VAS score should not be considered clinically relevant [3].

For the mean change in the EQ-5D Index score from baseline to 3 months of follow-up, the absolute difference between the two groups was -0.04 when the calculation was based on cabozantinib minus placebo [5,18]. This difference does not exceed the minimal clinically relevant difference of 0.08, meaning that the negative impact of cabozantinib on the change in EQ-5D Index score should not be considered clinically relevant [3].

However, as a result of the higher degree of disease symptom worsening expected in the third-line cabozantinib group compared to the second-line cabozantinib group, the QoL impact of cabozantinib treatment on the change in QoL in a population including only third-line patients, and not both second-line and third-line patients like the ITT population does, is considered uncertain.

#### 5.2.1 *Comparative analyses: Details*

Efficacy and safety results for the comparison of cabozantinib to placebo in patients with advanced HCC whose disease has progressed during treatment with sorafenib and with one other systemic treatment are not synthesized in a meta-analysis, since only one head-to-head study, i.e. CELESTIAL, has been performed to date. Therefore, results reported for the CELESTIAL trial are results for the comparison of cabozantinib to placebo in this patient group.

## 5.2.2 Results per Study: Overview

### 5.2.2.1 CELESTIAL Phase III Clinical Trial (total ITT population)

**Table 11:** Summary of results for the **total ITT population** in the CELESTIAL trial.

Trial name: CELESTIAL										
NCT number: NCT01908426										
Outcome	Study arm	N	Result (95% CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Median OS (months)[8]	Cabozantinib	470	10.2 (9.1-12.0)	2.2	N/A	0.005	HR: 0.76	0.63–0.92	0.005	The median duration of OS and the associated 95 % CI for each treatment arm were estimated using the Kaplan-Meier method. The stratified HR and its 95 % CI were estimated using a Cox proportional hazard model stratified by the randomization stratification factors. The p-value was calculated by performing a stratified log-rank test with adjustment for the randomization stratification factors.
	Placebo	237	8.0 (6.8-9.4)							
12-month OS rate (%)[5,10]	Cabozantinib	470	45.6 (41-50)	11.3	4.2-17.6	0.005	HR: 0.76	0.63–0.92	0.005	See description of methods used for estimation of "Median OS". The absolute difference in effect was estimated using the relative difference in effect, and the 95 % confidence interval for the absolute difference in effect was calculated in Review Manager v5.3.
	Placebo	237	34.3 (28-41)							

24-month OS rate (%) [5,10]	Cabozantinib	470	17.8 (14-22)	5.2	-0.2-10.3	0.005	HR: 0.76	0.63–0.92	0.005	See description of methods used for estimation of “Median OS”. The absolute difference in effect was estimated using the relative difference in effect, and the 95 % confidence interval for the absolute difference in effect was calculated in Review Manager v5.3.
	Placebo	237	12.5 (8-18)							
Patients discontinuing treatment due to drug-related AEs (%) [9,10]	Cabozantinib	467	16.3 (13.04-19.94)	13.3	4.7-31.8	<0.0001	RR: 5.510	2.581-11.761	<0.0001	Binomial confidence intervals, RR and the 95 % confidence interval for the absolute difference in effect were calculated in Review Manager v5.3. The absolute difference in effect was estimated using the relative difference in effect. The 95% confidence interval for RR was calculated in SAS. The P-value was calculated in SAS using Chi-Square.
	Placebo	237	3.0 (1.2-5.99)							
Patients experiencing at least one grade 3-4 drug-related AE (%) [5]	Cabozantinib	467	65.1 (60.58-69.42)	46.5	30.9-67.1	<0.0001	RR: 3.506	2.664-4.615	<0.0001	See description of methods used for estimation of “Patients discontinuing treatment due to drug-related AEs”.
	Placebo	237	18.6 (13.83-24.11)							

Mean change over time in EQ-VAS score at 3 months of follow-up*[5,19]	Cabozantinib	253	-5.3 (-7.5168 - -3.0832)	-3.70	-8.05-0.65	N/A	N/A	N/A	N/A	The 95 % confidence interval for the absolute difference in effect was calculated in Review Manager v5.3.
	Placebo	82	-1.6 (-5.3380 - 2.1380)							
Mean change over time in EQ-Index score at 3 months of follow-up <sup>§</sup> [5,18]	Cabozantinib	108	-0.068 (-0.1000 - -0.0360)	-0.04	-0.09-0.00	N/A	N/A	N/A	N/A	The EQ-5D-5L was converted into a single index value normalized across 10 countries in which the index has been validated. The 95 % confidence interval for the absolute difference in effect was calculated in Review Manager v5.3.
	Placebo	34	-0.025 (-0.0548 - 0.0048)							

\*Point estimates of mean change over time in EQ-VAS scores were not available in study report, the cabozantinib HCC CHMP extension of indication variation assessment report nor published sources; therefore, point estimates of mean changes in EQ-VAS scores from baseline to 13 weeks of follow-up (corresponding to 3 months, since the follow-up visit occurred on day 1 in week 13) were obtained from EQ-VAS score data on file. The mean changes over time in EQ-VAS scores obtained from data on file are evident from figure 16 in the cabozantinib HCC CHMP extension of indication variation assessment report showing “Mean (±SE) Change from Baseline of EQ-VAS Score (ITT Population)” [5].

<sup>§</sup>Point estimates of mean change over time in EQ-Index scores were not available in study report, the cabozantinib HCC CHMP extension of indication variation assessment report nor published sources; therefore, point estimates of mean changes in EQ-Index scores from baseline to 13 weeks of follow-up (corresponding to 3 months, since the follow-up visit occurred on day 1 in week 13) were obtained from EQ-Index score data on file. The mean changes over time in EQ-Index scores obtained from data on file are evident from figure 15 in the cabozantinib HCC CHMP extension of indication variation assessment report showing “Mean (±SE) Change from Baseline of EQ-Index Score (ITT Population; Countries in which EQ-Index Is Validated)” [5].

**AE:** adverse event; **CHMP:** Committee for Medicinal Products for Human Use; **CI:** confidence interval; **EQ:** EuroQoL; **EQ-5D-5L:** EuroQoL 5-Dimension 5-Level; **HCC:** hepatocellular carcinoma; **HR:** hazard ratio; **ITT:** intention-to-treat; **N/A:** not applicable/not available; **OS:** overall survival; **RR:** risk ratio; **SE:** standard error; **SAS:** Statistical Analysis System; **VAS:** visual analogue scale.



5.2.2.2 CELESTIAL Phase III Clinical Trial (subpopulation with sorafenib as only prior treatment for advanced HCC)

**Table 12:** Summary of results for the **subpopulation with sorafenib as only prior treatment for advanced HCC** in the CELESTIAL trial.

Trial name: CELESTIAL										
NCT number: NCT01908426										
Outcome	Study arm	N	Result (95% CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Median OS (months)[8,14]	Cabozantinib	331	11.3 (9.5-13.9)	4.1	N/A	0.0029	HR: 0.70	0.55-0.88	0.0029	The median duration of OS and the associated 95% CI for each treatment arm were estimated using the Kaplan-Meier method. The stratified HR and its 95% CI were estimated using a Cox proportional hazard model with the following stratification factor: Etiology of disease (HBV [with or without HCV], HCV [without HBV], or Other [without HBV and HCV]). The p-value was calculated by performing a stratified log-rank test with adjustment for the same stratification factor.
	Placebo	164	7.2 (5.8-9.3)							
12-month OS rate (%)*[14,15]	Cabozantinib	331	48.3 (42.3-54.0)	13.0	4.4-20.4	0.0029	HR: 0.70	0.55-0.88	0.0029	See description of methods used for estimation of "Median OS". The absolute difference in effect was estimated using the relative difference in effect, and the 95 % confidence interval for the absolute difference in effect was calculated in Review Manager v5.3.
	Placebo	164	35.3 (27.3-43.3)							

<p>24-month OS rate (%)<sup>*[14,15]</sup></p> <table border="0"> <tr> <td>Cabozantinib</td> <td>331</td> <td>19.7 (14.5-25.4)</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>164</td> <td>14.9 (8.9-22.4)</td> </tr> </table>	Cabozantinib	331	19.7 (14.5-25.4)	Placebo	164	14.9 (8.9-22.4)	<p>5.0      -1.9-11.4      0.0029</p>	<p>HR: 0.70      0.55-0.88      0.0029</p>	<p><i>See description of methods used for estimation of "Median OS". The absolute difference in effect was estimated using the relative difference in effect, and the 95 % confidence interval for the absolute difference in effect was calculated in Review Manager v5.3.</i></p>
Cabozantinib	331	19.7 (14.5-25.4)							
Placebo	164	14.9 (8.9-22.4)							
<p><i>Patients discontinuing treatment due to drug-related AEs (%)</i></p>	<p>Results for this outcome are not available on subgroup level. See Table 11 for results in the total ITT population.</p>								
<p><i>Patients experiencing at least one grade 3-4 drug-related AE (%)</i></p>	<p>Results for this outcome are not available on subgroup level. See Table 11 for results in the total ITT population.</p>								
<p><i>Mean change over time in EQ-VAS score at 3 months of follow-up</i></p>	<p>Results for this outcome are not available on subgroup level. See Table 11 for results in the total ITT population.</p>								
<p><i>Mean change over time in EQ-Index score at 3 months of follow-up</i></p>	<p>Results for this outcome are not available on subgroup level. See Table 11 for results in the total ITT population.</p>								

*\*12- and 24-month OS rates were not available as estimated proportions in study report, cabozantinib HCC CHMP extension of indication variation assessment report nor published sources; therefore, 12-month and 24-month OS rates were obtained from OS data on file [15]. The 12-month and 24-month OS rates obtained from data on file are evident from the OS Kaplan-Meier survival curve for the subpopulation with sorafenib as only prior treatment for advanced HCC. The Kaplan-Meier curve for this subgroup is currently only available in a poster presented at ASCO GI 2018 and is provided in Figure 3, but the results of the Kaplan-Meier subgroup analysis of OS have been published in The New England Journal of Medicine*

[8,14].

**AE:** adverse event; **CHMP:** Committee for Medicinal Products for Human Use; **CI:** confidence interval; **EQ:** EuroQoL; **HBV:** hepatitis B virus; **HCC:** hepatocellular carcinoma; **HCV:** hepatitis C virus; **HR:** hazard ratio; **ITT:** intention-to-treat; **N/A:** not applicable/not available; **OS:** overall survival; **VAS:** visual analogue scale.

5.2.2.3 CELESTIAL Phase III Clinical Trial (subpopulation with two prior systemic anticancer regimens for advanced HCC)

**Table 13:** Summary of results for the **subpopulation with two prior systemic anticancer regimens for advanced HCC** in the CELESTIAL trial.

Trial name: CELESTIAL										
NCT number: NCT01908426										
Outcome	Study arm	N	Result (95% CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Median OS (months)[8,10]	Cabozantinib	130	8.6 (7.6-10.1)	0.0	N/A	0.5701	HR: 0.90	0.63-1.29	0.5701	The median duration of OS and the associated 95% CI for each treatment arm were estimated using the Kaplan-Meier method. The HR and its 95% CI were estimated using an unstratified Cox proportional hazard model. The p-value was calculated by performing an unstratified log-rank test.
	Placebo	62	8.6 (6.6-11.4)							
12-month OS rate (%)	Results for this outcome are not published on subgroup level. See Table 11 for results in the total ITT population.									
24-month OS rate (%)	Results for this outcome are not published on subgroup level. See Table 11 for results in the total ITT population.									

<i>Patients discontinuing treatment due to drug-related AEs (%)</i>	Results for this outcome are not available on subgroup level. See Table 11 for results in the total ITT population.
<i>Patients experiencing at least one grade 3-4 drug-related AE (%)</i>	Results for this outcome are not available on subgroup level. See Table 11 for results in the total ITT population.
<i>Mean change over time in EQ-VAS score at 3 months of follow-up</i>	Results for this outcome are not available on subgroup level. See Table 11 for results in the total ITT population.
<i>Mean change over time in EQ-Index score at 3 months of follow-up</i>	Results for this outcome are not available on subgroup level. See Table 11 for results in the total ITT population.

**AE:** adverse event; **CHMP:** Committee for Medicinal Products for Human Use; **CI:** confidence interval; **EQ:** EuroQoL; **HCC:** hepatocellular carcinoma; **HR:** hazard ratio; **ITT:** intention-to-treat; **N/A:** not applicable/not available; **OS:** overall survival; **VAS:** visual analogue scale.

5.2.2.4 RESORCE Phase III Clinical Trial

**Table 14:** Summary of results for the total ITT population in the RESORCE trial.

Trial name: RESORCE										
NCT number: NCT01774344										
Outcome	Study arm	N	Result (95% CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Median OS (months)*[4,7]	Regorafenib	379	10.7 (9.1-12.2)	2.8	N/A	<0.0001	HR: 0.61	0.50-0.75	<0.0001	The median duration of OS and the associated 95% CI for each treatment arm were estimated using the Kaplan-Meier method. The stratified HR and its 95% CI were estimated using a Cox regression model stratified by the randomization stratification factors. The p-value was calculated by performing a stratified log-rank test with adjustment for the randomization stratification factors.
	Placebo	194	7.9 (6.4-9.0)							
12-month OS rate (%)*[4]	Regorafenib	379	46.6 (41.5-51.7)	18.8	11.5-25.3	<0.0001	HR: 0.61	0.50-0.75	<0.0001	See description of methods used for estimation of "Median OS". The absolute difference in effect was estimated using the relative difference in effect, and the 95% confidence interval for the absolute difference in effect was calculated in Review Manager v5.3.
	Placebo	194	27.9 (21.4-34.4)							

24-month OS rate (%) <sup>[4]</sup>	Regorafenib	379	21.9 (17.3-26.5)	11.6	5.8-17.0	<0.0001	HR: 0.61	0.50-0.75	<0.0001	See description of methods used for estimation of "Median OS". The absolute difference in effect was estimated using the relative difference in effect, and the 95 % confidence interval for the absolute difference in effect was calculated in Review Manager v5.3.
	Placebo	194	10.2 (5.4-15.0)							
Patients discontinuing treatment due to drug-related AEs (%) <sup>[6]</sup>	Regorafenib	374	10.4 (7.52-13.98)	6.8	1.1-19.2	0.0049	RR: 2.875	1.311-6.307	0.0049	Binomial confidence intervals, RR and the 95 % confidence interval for the absolute difference in effect were calculated in Review Manager v5.3. The absolute difference in effect was estimated using the relative difference in effect. The 95% confidence interval for RR was calculated in SAS. The P-value was calculated in SAS using Chi-Square.
	Placebo	193	3.6 (1.47-7.33)							
Patients experiencing at least one grade 3-4 drug-related AE (%) <sup>[6]</sup>	Regorafenib	374	50.0 (44.82-55.18)	33.4	19.3-53.1	<0.0001	RR: 3.016	2.163-4.204	<0.0001	See description of methods used for estimation of "Patients discontinuing treatment due to drug-related AEs".
	Placebo	193	16.6 (11.63-22.59)							
Mean change over time in EQ-VAS at 3 months of follow-up <sup>[1,4]</sup>	Regorafenib	213	-1.878 (-3.9274 - 0.1714)	-2.54	-7.01-1.92	N/A	N/A	N/A	N/A	The 95 % confidence interval for the absolute difference in effect was calculated in Review Manager v5.3.
	Placebo	63	0.667 (-3.3013 - 4.6353)							

Mean change over time in EQ-5D index score at 3 months of follow-up[1,4]	Regorafenib	210	-0.049 (-0.0733 - -0.0247)	-0.03	-0.08-0.03	N/A	N/A	N/A	The 95 % confidence interval for the absolute difference in effect was calculated in Review Manager v5.3.
	Placebo	64	-0.024 (-0.0706 - 0.0226)						

\*Data cut-off date 23<sup>rd</sup> of January 2017.

**AE:** adverse event; **CI:** confidence interval; **EQ:** EuroQoL; **HR:** hazard ratio; **ITT:** intention-to-treat; **N/A:** not applicable/not available; **OS:** overall survival; **RR:** risk ratio; **VAS:** visual analogue scale.



## 6 References

1. The Danish Medicines Council. Baggrund for Medicinrådets anbefaling af regorafenib som standardbehandling til hepatocellulært karcinom [Internet]. 2018. Available from: [https://medicinraadet.dk/media/6730/anbefalingsrapport\\_regorafenib-til-hcc\\_uden-copyright-materiale\\_02022018.pdf](https://medicinraadet.dk/media/6730/anbefalingsrapport_regorafenib-til-hcc_uden-copyright-materiale_02022018.pdf)
2. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29((suppl 4)):iv238-iv255.
3. The Danish Medicines Council. Protocol for the assessment of added clinical value of cabozantinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. 2018.
4. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (Stivarga, INN: regorafenib) [Internet]. 2017. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002573/WC500234119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002573/WC500234119.pdf)
5. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Extension of Indication Variation Assessment Report (Cabometyx, INN: cabozantinib). 2018.
6. 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.
7. Finn RS, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol*. 2018;69(2):353–8.
8. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54–63.
9. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov - Study of Cabozantinib (XL184) vs Placebo in Subjects With Hepatocellular Carcinoma Who Have Received Prior Sorafenib (CELESTIAL) [Internet]. 2017 [cited 2019 Jan 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01908426>
10. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma (Supplementary Appendix). *N Engl J Med*. 2018;379(1):54–63.
11. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov - Study of Regorafenib After Sorafenib in Patients With Hepatocellular Carcinoma (RESORCE) [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774344?term=RESORCE&rank=1>
12. K. Kelley R, Ryoo B-Y, Merle P, Park J-W, Bolondi L, Lam Chan S. Outcomes in patients (pts) who had received sorafenib (S) as the only prior systemic therapy in the phase 3 CELESTIAL trial of cabozantinib (C) versus placebo (P) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2018;36(15\_suppl):4088–4088.
13. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112:803–8.
14. Abou-Alfa GK. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: Results from the randomized phase III

CELESTIAL trial. In: ASCO GI 2018 (Poster presentation 207). 2018.

15. Exelixis Inc. Data on file: Kaplan-Meier Analysis of Overall Survival (Subjects who got Sorafenib as Their Only Prior Systemic Treatment for HCC). 2018.
16. European Medicines Agency. CABOMETYX (INN: cabozantinib) Summary of Product Characteristics. 2018.
17. European Medicines Agency. STIVARGA (INN: regorafenib) Summary of Product Characteristics. 2018.
18. Exelixis Inc. Data on file: Change from Baseline in EQ-Index (ITT population). 2017.
19. Exelixis Inc. Data on file: Change from Baseline in EQ VAS (ITT population). 2017.

## 7 Appendices

### 7.1 Appendix 1: Literature search strategy

#### 7.1.1 Complete search strategies for databases

##### 7.1.1.1 Search strategy for PubMed

PubMed was searched on December 5<sup>th</sup>, 2018.

**Table 15:** Combination of search terms and search results in the MEDLINE database (searched via PubMed).

#	Searches	Results
1	Carcinoma, Hepatocellular [mh]	76,767
2	(liver* [tiab] OR hepatic [tiab] OR hepato*[tiab] OR hepatocel* [tiab] OR hepato cel* [tiab]) AND (carcinoma* [tiab] OR cancer* [tiab] OR neoplasm* [tiab] OR malign* [tiab] OR tumor* [tiab] OR tumour*[tiab] OR tumuor*[tiab])	233,313
3	hepatocarcinoma* [tiab] OR HCC [tiab]	49,808
4	#1 OR #2 OR #3	253,275
5	Cabozantinib [nm]	241
6	cabozantinib OR cabometyx OR XL-184 OR "XL 184" OR XL184 OR "BMS 907351" OR BMS907351 OR BMS-907351	615
7	regorafenib [nm]	332
8	regorafenib OR stivarga OR "BAY 73-4506" OR BAY73-4506 OR BAY-73-4506 OR "BAY 73 4506" OR "BAY 734506" OR "BAY73 4506" OR BAY734506	762
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	1336
10	#4 AND #9	291
11	randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR randomised [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]	1,226,259
12	animals [mh] NOT humans [mh]	4,520,285
13	#11 NOT #12	1,130,088
14	#10 AND #13	70

##### 7.1.1.2 Search strategy for Cochrane Library

Cochrane Library was searched on December 5<sup>th</sup>, 2018.

**Table 16:** Combination of search terms and search results in the CENTRAL database (searched via Cochrane Library).

#	Searches	Results
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1,482
2	(liver* OR hepatic OR hepato* OR hepatocel* OR "hepato cel*") AND (carcinoma* OR cancer* OR neoplasm* OR malign* OR tumor* OR tumour* OR tumuor*):ti,ab,kw	11,773
3	hepatocarcinoma* OR HCC:ti,ab,kw	2,386
4	#1 OR #2 OR #3	11,968
5	cabozantinib OR cabometyx OR XL-184 OR "XL 184" OR XL184 OR "BMS 907351" OR BMS907351 OR BMS-907351	191
6	regorafenib OR stivarga OR "BAY 73-4506" OR "BAY73-4506" OR "BAY-73-4506" OR "BAY 73 4506" OR "BAY 734506" OR "BAY73 4506" OR BAY734506	299
7	#5 OR #6	485
8	#4 AND #7	115
9	"conference abstract":pt	123,576
10	NCT*:au	125,793
11	#8 NOT #9 NOT #10	48

### 7.1.2 Inclusion and exclusion criteria

**Table 17:** Inclusion and exclusion criteria applied in the selection of literature.

<p>Inclusion criteria</p>	<p><b>Populations:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patients with advanced HCC who tolerate and whose disease has progressed during treatment with sorafenib. Patients must have performance status 0-1 and liver function corresponding to Child-Pugh A.</li> <li>2. Patients with advanced HCC who have previously been treated with, but have not tolerated, sorafenib. Patients must have performance status 0-1 and liver function corresponding to Child-Pugh A.</li> <li>3. Patients with advanced HCC whose disease has progressed during treatment with sorafenib and with one other systemic treatment. Patients must have performance status 0-1 and liver function corresponding to Child-Pugh A.</li> </ol> <p><b>Comparator(s):</b></p> <p><u>For population 1:</u> regorafenib</p> <p><u>For population 2 and 3:</u> placebo</p> <p><b>Outcomes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (median OS, 12-month survival rate or 24-month survival rate)</li> <li>• Adverse events (discontinuations due to adverse events, patients experiencing a grade 3-4 adverse event or qualitative description of adverse events) <i>or</i></li> <li>• Quality of life (measured using a disease-specific or generic quality of life instrument)</li> </ul> <p><b>Settings (if applicable):</b> N/A</p> <p><b>Study design:</b> RCT</p> <p><b>Language restrictions:</b> English, Danish, Norwegian, Swedish</p> <p><b>Other search limits or restrictions applied:</b> N/A</p>
<p>Exclusion criteria</p>	<p><b>Population:</b> N/A</p> <p><b>Intervention(s):</b> N/A</p> <p><b>Comparator(s):</b> N/A</p> <p><b>Outcomes:</b> N/A</p> <p><b>Settings (if applicable):</b> N/A</p> <p><b>Study design:</b> N/A</p> <p><b>Publication type:</b> Reviews, meta-analyses, conference abstracts</p> <p><b>Language restrictions:</b> N/A</p> <p><b>Other search limits or restrictions applied:</b> N/A</p>

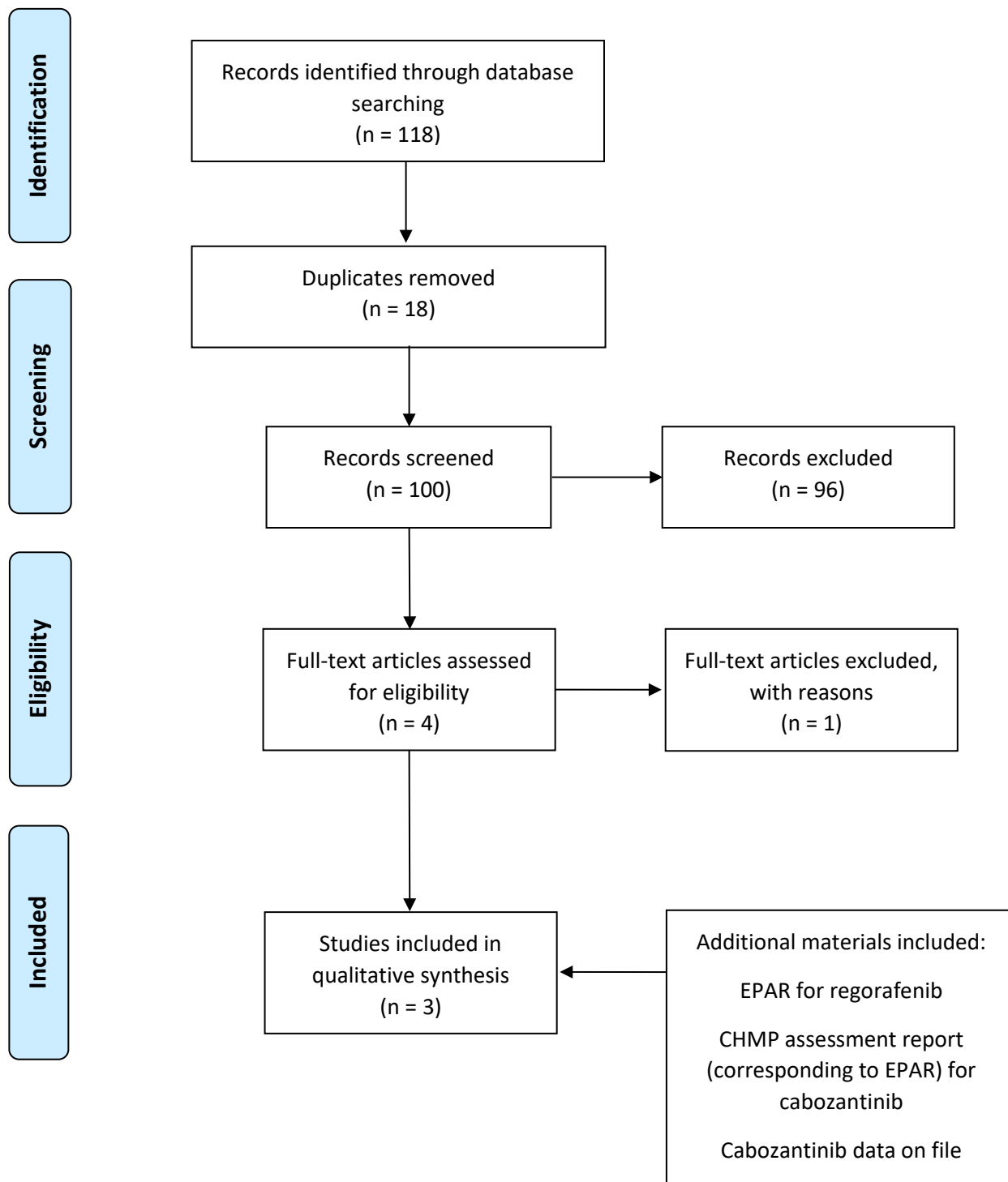
*HCC: hepatocellular carcinoma; OS: overall survival; RCT: randomized controlled trial.*

### 7.1.3 References excluded after full-text screening

**Table 18:** List of references excluded after full-text screening, including the reasons for exclusion.

<b>Authors</b>	<b>Year</b>	<b>Title</b>	<b>Journal</b>	<b>Reason for not including</b>
Solms, Alexander; Reinecke, Isabel; Fiala-Buskies, Sabine; Keunecke, Anne; Drenth, Henk-Jan; Bruix, Jordi; Meinhardt, Gerold; Cleton, Adriaan; Ploeger, Bart	2017	Exposure–response relationship of regorafenib efficacy in patients with hepatocellular carcinoma	European Journal of Pharmaceutical Sciences	Wrong study design

7.1.4 PRISMA flow diagram



# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for cabozantinib til behandling af hepatocellulært karcinom

### 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.

### Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Se Medicinrådets metodehåndbog version 1.2 for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. februar 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. februar 2019
Dokumentnummer	43439
Versionsnummer	1.0

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, den 20. februar 2019



## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi .....	3
3	Forkortelser .....	4
4	Formål .....	5
5	Baggrund .....	5
6	Metode.....	6
7	Litteratursøgning .....	7
8	Databehandling.....	7
9	Klinisk merværdi.....	9
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	9
9.1.1	Gennemgang af studier .....	10
9.1.2	Resultater og vurdering.....	12
9.1.3	Evidensens kvalitet .....	17
9.1.4	Konklusion klinisk spørgsmål 1 .....	17
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2.....	18
9.2.1	Gennemgang af studier .....	18
9.2.2	Resultater .....	18
9.2.3	Evidensens kvalitet .....	20
9.2.4	Konklusion klinisk spørgsmål 2 .....	20
9.3	Konklusion klinisk spørgsmål 3.....	21
9.3.1	Gennemgang af studier .....	21
9.3.2	Resultater og vurdering.....	21
9.3.3	Evidensens kvalitet .....	25
9.3.4	Konklusion klinisk spørgsmål 3 .....	25
10	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	26
11	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	26
12	Relation til eksisterende behandlingsvejledning .....	26
13	Referencer .....	27
14	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	28
15	Versionslog.....	29
16	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler .....	30
16.1	Cochrane Risk of Bias .....	30
16.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af cabozantinib til HCC	

## 1 Lægemiddelinformationer

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
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 tumurvækst, 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.
EMA-indikation	CABOMETYX er indiceret som monoterapi til behandling af hepatocellulært karcinom (HCC) hos voksne, der tidligere er blevet behandlet med sorafenib.

## 2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Til voksne patienter med hepatocellulært karcinom og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som har tålt sorafenib, og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib, vurderer Medicinrådet, at:

- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med regorafenib (evidensens kvalitet er **meget lav**).

Til voksne patienter med hepatocellulært karcinom og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som tidligere er behandlet med, men ikke har tålt sorafenib, vurderer Medicinrådet, at:

- Cabozantinib giver **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (der er ikke tilstrækkelig evidens).

Til voksne patienter med hepatocellulært karcinom og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1 og hvis sygdom tidligere er progredieret på to tidligere behandlinger, hvoraf en er sorafenib, vurderer Medicinrådet, at:

- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (evidensens kvalitet er **lav**).

**Medicinrådet kategoriserer lægemidlers 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.** Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

### 3 Forkortelser

BCLC:	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer</i>
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI:	<i>Konfidensinterval (confidence interval)</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	<i>System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System)</i>
HCC:	<i>Hepatocellulært carcinom</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OS:	<i>Samlet overlevelse (overall survival)</i>
RR:	<i>Relativ risiko</i>
SAE:	<i>Serious adverse event</i>
VEGFR:	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>

## 4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af cabozantinib til hepatocellulært karcinom 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 cabozantinib skal anbefales som mulig standardbehandling.

## 5 Baggrund

### *Hepatocellulært karcinom*

Primær leverkræft (hepatocellulært karcinom, HCC) er en mindre hyppig kræftform i Danmark, som oftest forekommer hos patienter med levercirrose (skrumpeliver) [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 er ca. 430 nye tilfælde af HCC om året, og af disse opstår knap  $\frac{3}{4}$  af tilfældene hos mænd. Ved udgangen af 2015 havde 652 patienter HCC. Der er en lav overlevelse for patientgruppen. Etårsoverlevelsen er således 37 % for mænd og 40 % for kvinder, mens femårsoverlevelsen kun er 9 % for mænd og 11 % for kvinder [2].

### *Nuværende behandling*

Sværhedsgraden af HCC er et kontinuum, men kan opdeles i stadier. Ofte benyttes Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadiesystemet til at definere sygdomsstadiet og til at beslutte, hvilken behandling patienten har gavn af. Stadierne inddeles efter tumorstadie, 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 endelig patienter, der har terminal sygdom, som tilbydes symptomatisk behandling [3].

Patienter med tidlig sygdom (BCLC A) vurderes med henblik på mulig helbredelse. Disse patienter kan tilbydes kirurgi og/eller lokal behandling med perkutan ablation (destruktion af kræftceller ved hjælp af kemiske substanser eller radiofrekvensbehandling). I særlige tilfælde kan patienten tilbydes levertransplantation. Femårsoverlevelsen er omkring 50-75 % afhængigt af behandlingen [3].

I intermediærstadiet (BCLC stadie 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 stadie vurderes med henblik på lokal kemoterapi i leveren (transarteriel kemoembolisering) [3].

I det avancerede stadie (BCLC stadie C) har patienter stadig leverfunktion svarende til Child-Pugh A eller B men kandiderer ikke længere til lokal behandling, idet de har kræftsymptomer og/eller spredning uden for leveren eller til de store blodkar [3]. Patienter med sygdom i dette stadie vurderes med henblik på 1. linje systemisk behandling med sorafenib. Det anslås, at ca. 40 patienter behandles med sorafenib om året [4].

Efter behandling med sorafenib kan patienten behandles i 2. linje med regorafenib. Regorafenib blev anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling til systemisk behandling i 2. linje den 30. januar 2018 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 omfattende tumorbyrde, som fører til dårlig alment helbred og/eller leverfunktion svarende til Child-Pugh C behandles symptomatisk [3].

### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Cabozantinib er indiceret til systemisk behandling i 2. 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 tumorvækst, dannelsen af nye blodkar samt tumorspredning. Herved begrænser cabozantinib disse processer.

Cabozantinib tages som en tablet af 60 mg en gang dagligt. Tabletterne findes i styrkerne 60, 40 og 20 mg. Behandlingen forsættes, indtil det vurderes, at patienten ikke længere har klinisk gavn af behandlingen, eller der opstår uacceptable bivirkninger. Ved sygdomsprogression kan behandlingen fortsættes, hvis det vurderes, at patienten har 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 pauseres helt. Dosisreduktion anbefales ved bivirkninger, som kunne blive alvorlige eller uacceptable, hvis de er vedvarende. Det anbefales, at behandlingen pauseres, hvis patienten oplever toksicitet af grad 3 eller højere eller uacceptabel grad 2-toksicitet.

Cabozantinib er i forvejen indiceret som monoterapi i 1. og 2. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom.

## 6 Metode

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

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 4. december 2018.

Fagudvalget har stillet 3 kliniske spørgsmål for at belyse effekten af cabozantinib sammenlignet med regorafenib og placebo i 2. linje og cabozantinib sammenlignet med placebo i 3. linje. Til at besvare de kliniske spørgsmål har ansøger indsendt data fra to randomiserede kontrollerede fase 3-studier.

**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 væsentligheds kriterier. 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 effekttørrelser 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.

## 7 Litteratursøgning

Ansøger har jf. protokollen foretaget en systematisk litteratursøgning efter kliniske studier, der muliggør de to sammenligninger af cabozantinib vs. regorafenib og cabozantinib vs. placebo.

Til at belyse effekten af cabozantinib har ansøger identificeret en publikation af det randomiserede, kontrollerede fase 3-studie CELESTIAL, som sammenligner cabozantinib og placebo [7].

Til at belyse effekten af regorafenib har ansøger identificeret to publikationer af det randomiserede, kontrollerede fase 3-studie RESORCE, som sammenligner regorafenib og placebo [8,9]. Den ene publikation er studiets hovedanalyse, mens den anden indeholder en opdateret analyse af overlevelse.

Følgende publikationer ligger til grund for Medicinrådets vurdering af cabozantinib:

- **NCT01908426 (CELESTIAL):** Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma, Abou-Alfa GK et al., 2018, N Engl J Med. 2018;379(1):54–63. [10]
- **NCT01774344 (RESORCE):**  
**Hovedpublikation:** Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, Bruix J et al., 2017, Lancet. 2017;389(10064):56–66. [8]  
**Opdateret OS analyse:** Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. Finn RS et al., 2018, J Hepatol 2018;69(2):353–8 [11].

For at belyse livskvaliteten ved regorafenibbehandling har ansøger desuden inddraget data, der fremgår i den endelige ansøgning til Medicinrådet til vurdering af den kliniske merværdi af regorafenib [5].

For at belyse livskvaliteten ved cabozantinibbehandling har ansøger indsendt data, som endnu ikke er publiceret. Fagudvalget har ikke inddraget de upublicerede data og har i stedet vurderet livskvalitet på baggrund af tilgængelige oplysninger i *EMAs public assessment reports* (EPAR)-variationsrapporten for cabozantinib [12].

Til en kvalitativ gennemgang af bivirkninger har fagudvalget inddraget EPAR-variationsrapporten for cabozantinib [12], publikationerne for CELESTIAL [10] og RESORCE [8] samt produktresuméet for cabozantinib [13].

## 8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger. Medicinrådets sekretariat har suppleret ansøgers analyser i form af formelle indirekte sammenligninger for relative effektforskelle og en narrativ gennemgang af livskvalitetsdata. Se nedenstående afsnit og tabel 1, 2 og 3 for en beskrivelse heraf.

I protokollen definerede fagudvalget tre kliniske spørgsmål for at belyse effekten af cabozantinib.

### Klinisk spørgsmål 1

I klinisk spørgsmål 1 skal cabozantinib sammenlignes med regorafenib til behandling af patienter i 2. linje efter sorafenib. Der findes ikke studier, som direkte sammenligner de to lægemidler.

Både cabozantinib og regorafenib er sammenlignet direkte med placebo i henholdsvis CELESTIAL og RESORCE. Ansøger har præsenteret data fra cabozantinibarmen i CELESTIAL og regorafenibarmen i

RESORCE narrativt over for hinanden. Ansøger argumenterer for, at studiepopulationerne i CELESTIAL og RESORCE er for forskellige til, at det er forsvarligt at udføre en sammenlignende statistisk analyse.

Fagudvalget finder imidlertid ikke, at der er afgørende forskelle på de to studiers design eller studiepopulationernes baselinekarakteristika. Derfor mener fagudvalget, at der godt kan udføres en formel indirekte statistisk sammenligning. Medicinrådets sekretariat har derfor suppleret ansøgers narrative gennemgang af data med formelle indirekte sammenligninger af relative effektforskelle. Konkret har Medicinrådets sekretariat udregnet relative effektestimater for effektmålene *overlevelse* og *bivirkninger*.

I CELESTIAL indgår både patienter, som behandles i 2. og 3. linje. For subgruppen af patienter, som er behandlet med cabozantinib i 2. linje efter sorafenib, er medianoverlevelsen publiceret. Der er ikke publiceret data for subgruppen på andre effektmål. For de resterende effektmål har ansøger derfor leveret resultater for hele studiepopulationen (både 2. og 3 linje). I RESORCE indgår kun patienter, som behandles i 2. linje, hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib. Derfor benyttes hele studiepopulationen her i analyserne.

Se tabel 1 for et overblik over, hvilke sammenligninger ansøger har leveret, og hvilke analyser Medicinrådets sekretariat har suppleret med.

**Tabel 1. Overblik over sammenhæng mellem ønskede og leverede analyser til klinisk spm. 1**

<b>Klinisk spm. 1, ønsket analyse: Cabozantinib vs. regorafenib til patienter behandlet i 2. linje efter progression på sorafenib</b>				
Effektmål	Data for Cabozantinib (CELESTIAL)	Data for Regorafenib (RESORCE)	Ansøgers analyse	Analyser suppleret af Medicinrådets sekretariat
Median OS	Subgruppe: 2. linje efter sorafenib	ITT-population (2. linje)	Narrativ gennemgang	Formel indirekte sammenligning af hazard ratio
Overlevelsesserater	ITT -population (2. + 3. linje)	ITT-population (2. linje)	Narrativ gennemgang	-
Behandlingsophør	Sikkerhedspopulation (2. + 3. linje)	Sikkerhedspopulation (2. linje)	Narrativ gennemgang	Formel indirekte sammenligning af relativ risiko
Grad 3-4	Sikkerhedspopulation (2. + 3. linje)	Sikkerhedspopulation (2. linje)	Narrativ gennemgang	
Livskvalitet	Data on file: data for hele cabozantinibarm (2. + 3. linje) (er ikke medtaget i vurderingen)	Ansøgning for regorafenib: hele regorafenib-arm (2. linje)	Narrativ gennemgang	Narrativ gennemgang af data i EPAR og ansøgning for regorafenib

ITT: intention to treat. Sikkerhedspopulation: patienter, som har modtaget mindst én dosis.

## Klinisk spørgsmål 2

I klinisk spørgsmål 2 ønsker fagudvalget en sammenligning af cabozantinib og placebo til behandling i 2. linje til de patienter, som ikke tåler sorafenib. Ansøger har benyttet den direkte sammenlignende analyse mellem cabozantinib og placebo i CELESTIAL til at besvare det kliniske spørgsmål.

Ansøger argumenterer for, at effekten for patienter, der tåler sorafenib, kan overføres til patienter, som ikke tåler sorafenib. Som for klinisk spørgsmål 1 har ansøger benyttet medianoverlevelsen for subgruppen, der er behandlet i 2. linje efter sorafenib og benyttet hele studiepopulationen (2. og 3. linje) for de resterende effektmål. Se tabel 2 for et overblik over, hvilke sammenligninger ansøger har leveret, og se diskussionen af data under punkt 9.2.

**Table 2. Overview of the relationship between requested and delivered analyses for clinical question 2**

<b>Klinisk spørgsmål 2, ønsket analyse: Cabozantinib vs. placebo til patienter behandlet i 2. linje, som ikke tåler sorafenib</b>	
Effektmål	<b>Ansøgers analyse: Direkte sammenlignende analyse af cabozantinib vs. placebo i CELESTIAL i populationerne:</b>
Median OS	Subgruppe: behandlet i 2. linje efter sorafenib
Overlevelsesrater	ITT -population (2. + 3. linje)
Behandlingsophør	Sikkerhedspopulation (2. + 3. linje)
Grad 3-4	Sikkerhedspopulation (2. + 3. linje)
Livskvalitet	Data on file: data for studiepopulationen (2. + 3. linje) (er ikke medtaget i vurderingen)

ITT: intention to treat. Sikkerhedspopulation: patienter, som har modtaget mindst én dosis

### Klinisk spørgsmål 3

In clinical question 3, the committee wishes a comparison between cabozantinib and placebo in 3rd line. Before cabozantinib, there are no approved drugs for treatment of HCC in 3rd line. The applicant has used the comparative analysis in CELESTIAL between cabozantinib and placebo to answer the clinical question. The applicant has provided data for median overall survival for the subgroup, which was treated in 3rd line. For the remaining effect goals, the entire study population was used, as the data is not published for the subgroup treated in 3rd line after sorafenib.

**Table 3. Overview of the relationship between requested and delivered analyses for clinical question 3**

<b>Klinisk spørgsmål 3, ønsket analyse: Cabozantinib vs. placebo til patienter behandlet i 3. linje</b>		
Effektmål	<b>Ansøgers analyse: Direkte sammenlignende analyse af cabozantinib vs. placebo i CELESTIAL i populationerne:</b>	Analyser suppleret af Medicinrådets sekretariat
Median OS	Subgruppe af patienter som behandles i 3. linje	
Overlevelsesrater	ITT -population (2. + 3. linje)	
Behandlingsophør	Sikkerhedspopulation (2. + 3. linje)	
Grad 3-4	Sikkerhedspopulation (2. + 3. linje)	
Livskvalitet	Data on file: data for studiepopulationen (2. + 3. linje) (er ikke medtaget i vurderingen)	Beskrivelse af en direkte sammenligning i hele studiepopulationen fra EPAR-variationsrapport for cabozantinib

ITT: intention to treat. Sikkerhedspopulation: patienter, som har modtaget mindst én dosis.

## 9 Klinisk merværdi

### 9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 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?*

Til voksne patienter med hepatocellulært karcinom og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som har tålt sorafenib, og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib, vurderer fagudvalget, at:

- Cabozantinib har en **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med regorafenib (evidensens kvalitet er **meget lav**).



### 9.1.1 Gennemgang af studier

Ansøger har identificeret to kliniske studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 1.

#### *Studier*

**CELESTIAL (NCT01908426)** er et blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret fase 3-studie. Studiet inkluderer patienter fra 95 centre i 19 lande. I alt er 773 patienter randomiseret 2:1 til 60 mg cabozantinib som tablet en gang daglig eller placebo. Behandlingen fortsættes så længe, den behandlende læge vurderer, at patienten har klinisk gavn af behandlingen, eller til der opstår uacceptable bivirkninger. Studiets primære endepunkt er overlevelse. Sikkerhed og livskvalitet målt ved EQ-5D er supplerende effektmål i studiet. Ved anden interimanalyse blev studiet afsluttet, da effekten på overlevelse levede op til stopkriterierne. Overlevelse blev opgjort for ”*intention-to-treat*” (ITT)-populationen, som bestod af de 707 patienter, som indgik i anden interimanalyse. Bivirkninger er opgjort baseret på sikkerhedspopulationen, som består af 704 patienter, der modtog mindst én dosis.

**RESORCE (NCT01774344)** er et blindet, randomiseret, placebo-kontrolleret fase 3-studie. Studiet inkluderer patienter fra 152 centre i 21 lande. I alt er 573 patienter randomiseret 2:1 til 160 mg regorafenib (fire tabletter af 40 mg) eller placebo en gang dagligt i de første tre uger af en fire ugers cyklus. Behandlingen fortsættes så længe, den behandlende læge vurderer, at patienten har klinisk gavn af behandlingen, eller til der opstår uacceptable bivirkninger. Studiets primære endepunkt er overlevelse. Tertiære effektmål inkluderer sikkerhed og livskvalitet målt ved bl.a. EQ-5D. Overlevelse blev opgjort for ITT-populationen, som bestod af de 573 patienter. Bivirkninger er opgjort baseret på sikkerhedspopulationen, som består af 567 patienter, der modtog mindst én dosis.

#### *Population*

I begge studier var patienterne over 18 år, havde HCC og kandiderede ikke til kurativ behandling. Patienterne havde leverfunktion svarende til Child-Pugh A og var i performance status 0 eller 1.

I RESORCE indgik kun patienter, som kunne tåle sorafenib ( $\geq 400$  mg sorafenib i mindst 20 af de 28 dage før behandlingsophør), og alle patienter fik regorafenib i 2. linje efter progression på sorafenib.

I CELESTIAL var alle patienter tidligere behandlet med sorafenib, men de behøvede ikke at have tålt det. Patienterne modtog cabozantinib i enten 2. eller 3. behandlingslinje. Baselinekarakteristika for ITT-populationerne fremgår i tabellen nedenfor.

**Tabel 4. Baselinekarakteristika for patienter i CELESTIAL og RESORCE-studierne**

	CELESTIAL ITT-population		RESORCE ITT-population	
	Cabozantinib n = 470	Placebo n = 237	Regorafenib n = 379	Placebo n = 194
Mænd, %	81 %	85 %	88 %	88 %
Alder,	Median (range) 64 (22-86)	Median (range) 64 (24-86)	Median (IQR) 64 (54-71)	Median (IQR) 62 (55-68)
Region, Asien, % Resten, %	25 % 75 %	25 % 75 %	38 % 62 %	38 % 62 %
Performance status 0 1	52 % 48 %	55 % 45 %	65 % 35 %	67 % 33 %
BCLC stadie B, % C, %	9 % 91 %	10 % 90 %	14 % 86 %	11 % 89 %
Spredning uden for leveren	79 %	77 %	70 %	76 %
Makrovaskulær invasion	27 %	34 %	29 %	28 %
Spredning uden for leveren og/eller makrovaskulær invasion	85 %	84 %	80 %	84 %
Ætiologi HCV HBV Både HBV og HCV Alkohol Nonalkoholisk steatohepatitis Andet/ ukendt	38 % 24 % 2 % 24 % 9 % 21 %	38 % 23 % 2 % 16 % 10 % 27 %	21 % 38 % N/A 24 % 7 % 24 %	21 % 38 % N/A 28 % 7 % 21 %
Antal tidligere behandlinger 1 2	71 % 28 %	73 % 26 %	100 %	100 %
Progredieret, mens de modtog sorafenib	96 %	98 %	100 %	100 %
Progredieret på sorafenib som nyligste behandling	69 %	70 %	100 %	100 %
Behandlingstid med sorafenib: Median, måneder (range) < 1 måned, % (n) ≥ 1 to < 3 måneder, % (n) ≥ 3 to < 6 måneder, % (n) ≥ 6 måneder, % (n)	5,32 (0,3-70,0) 2 % (11) 25 % (117) 28 % (130) 45 % (211)	4,80 (0,2-76,8) 3 % (8) 23 % (54) 28 % (67) 46 % (108)	7,8 (4,2-14,5)	7,8 (4,4-14,7)
Tid fra sidste behandling til randomisering	1,4 måneder	1,2 måneder	Mellem 2 og 12 uger	Mellem 2 og 12 uger

IQR: interkvartilafstand.

### CELESTIAL STUDIET

Fagudvalget finder overordnet, at studiearmene i CELESTIAL er velafbalancerede i forhold til baselinekarakteristika. Fagudvalget bemærker dog, at der var flere i placeboarmen, der havde makrovaskulær invasion (cabozantinib 27 % og placebo 34 %), som er associeret med en dårligere prognose. Dette gør, at effekten af cabozantinib ift. placebo kan være overestimeret.

Fagudvalget bemærker, at flere patienter i studiepopulationen har viral hepatitis, end det ses i den danske patientpopulation med HCC. Forskellen er af mindre betydning, hvis patienterne i studiet har samtidig cirrose. Alle patienterne i studiet har leverfunktion svarende til Child-Pugh A, men det er ikke angivet, om dette betyder, at alle patienter har cirrose. Desuden er der i studiepopulationen en højere andel af mænd og patienter fra Asien, end det ses i den danske patientpopulation.

Fagudvalget vurderer, at der samlet set ikke er væsentlige forskelle mellem studiepopulationen og danske patienter med HCC, samt at de observerede forskelle ikke forventes at påvirke overførbareheden af studiets resultater til dansk praksis betydeligt.

### CELESTIAL overfor RESORCE

Fagudvalget vurderer samlet set, at studiepopulationerne i CELESTIAL og RESORCE er sammenlignelige.

Den eneste væsentlige forskel på studiepopulationerne er, at der indgår patienter, som behandles i 3. linje i CELESTIAL. For patienter behandlet i 3. linje forventer fagudvalget, at prognosen for overlevelse er dårligere, da patienten er længere i sit sygdomsforløb. Fagudvalget tilføjer også, at den almene tilstand hos patienterne i 3. linje ikke har været væsentlig ringere end patienterne i 2. linje, da de har levet op til studiets inklusionskriterier. Derfor forventer fagudvalget ikke, at patienterne ville opleve væsentligt forskellige bivirkninger.

Der er desuden forskel på patienternes performancestatus mellem de to studiepopulationer, idet der var en højere andel patienter i performance 0 i RESORCE end i CELESTIAL. Fagudvalget bemærker, at patienternes almene tilstand betragtes som god ved både performance 0 og 1. Performancestatus indgår også i stadieinddelingen af sygdommen. Fagudvalget finder, at der er en lille men ikke betydelig forskel i, hvilket BCLC stadie patienterne er i. Fagudvalget vurderer derfor, at forskellen i performancestatus ikke er af væsentlig betydning ved sammenligning mellem de to studiepopulationer.

## 9.1.2 Resultater og vurdering

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

### *Overlevelse (kritisk)*

Samlet overlevelse er opgjort, fra den dag patienterne blev randomiseret indtil død uanset årsag. Effektmålet er opgjort som medianoverlevelse og overlevelsesserater ved 12 og 24 måneder.

Ansøger har foretaget en narrativ gennemgang af resultaterne. Medicinrådets sekretariat har suppleret ansøgers gennemgang med en formel indirekte sammenligning af den relative effektforskel.

**Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: overlevelse**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering mellem cabozantinib og regorafenib		Resultater [95 % konfidensinterval] cabozantinib vs. regorafenib
Absolutte effekter	Median overlevelse: 2,5 måneder 12 måneders overlevelse: 8 %-point 24 måneders overlevelse: 4 %-point		<u>Median: cabozantinib 2. linje subgruppe vs. regorafenib ITT</u> 11,3 [9,5;13,9] måneder vs. 10,7 [9,1;12,2] måneder Overlevelsesserater: se tekst.
	Stor merværdi	Øvre konf.gr < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr < 0,95	
Relative forskelle	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	HR: 1,15 [0,84;1,57] (cabozantinib 2. linje subgruppe vs. regorafenib ITT, udregnet af Medicinrådet)
	Negativ værdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget 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 i den endelige ansøgning, som indgår i

Medicinrådets vurdering. Data for regorafenib er for ITT-populationen, mens data for cabozantinib er for subgruppen af patienter, der er behandlet i 2. linje efter sorafenib.

### Medianoverlevelse

Medianoverlevelsen for patienter behandlet i 2. linje efter sorafenib var 11,3 [9,5;13,9] måneder for patienter behandlet med cabozantinib i CELESTIAL og 10,7 [9,1;12,2] for patienter behandlet med regorafenib i RESORCE. Den mindste klinisk relevante forskel er 2,5 måneder. Der er ikke væsentlig forskel på de to punkttestimater. Dette understøttes af, at konfidensintervallerne også overlapper hinanden. Fagudvalget bemærker også, at medianoverlevelsen i de tilhørende placeboarme er sammenlignelig (CELESTIAL: 7,2 måneder og RESORCE: 7,8 måneder).

Subgruppen udgør ca. 70 % af ITT-populationen. Fagudvalget bemærker, at det er uvist, om baselinekarakteristika for subgruppen i 2. linje er tilsvarende ITT-populationen og dermed sammenlignelig med populationen behandlet med regorafenib i RESORCE. Desuden er subgruppen ikke prædefineret i studiets protokol, hvorfor analysen må betragtes som post hoc. Effektestimatet for medianoverlevelsen for cabozantinib er derfor forbundet med en mindre usikkerhed.

På trods af usikkerhederne vurderer fagudvalget, at der ikke er betydelig forskel på medianoverlevelsen hos patienter behandlet med cabozantinib og regorafenib i 2. linje efter sorafenib.

Hazard ratioen, udregnet af Medicinrådets sekretariat, for patienter behandlet med cabozantinib i 2. linje efter sorafenib, er HR: 1,15 [0,84-1,57]. Dette indikerer, at der ikke er en signifikant forskel på behandling med cabozantinib og regorafenib, og den relative effektforskel indplacerer foreløbigt effektmålet til ”ingen klinisk merværdi”.

### Overlevelsesserater

Overlevelsesserater er sammenlignet for ITT-studiepopulationerne. For patienterne behandlet med henholdsvis cabozantinib eller regorafenib var der 45,6 % [41;50] % og 46,6 % [41,5;51,7] %, som var i live efter 12 måneder. Den mindste klinisk relevante forskel var 8 %-point. Efter 24 måneder var henholdsvis 17,8 % [14;22] % og 21,9 % [17,3;26,5] af patienterne behandlet med cabozantinib eller regorafenib i live. Den mindste klinisk relevante forskel var her 4 %-point.

Sammenligningen af ITT-populationerne er usikker, da der i cabozantinibarmen i CELESTIAL indgår patienter i 3. linje, hvilket kan føre til underestimering, af den effekt cabozantinib har i 2. linje. Desuden er der forskel på overlevelsesseraterne i placeboarmene. Ved 12 måneder var de i CELESTIAL og RESORCE henholdsvis 34,2 % vs. 27,9 %, og ved 24 måneder var de henholdsvis 12,5 % vs. 10,2 %. Det indikerer, at forskellen mellem overlevelsesseraterne for cabozantinib og regorafenib er behæftet med usikkerhed, muligvis grundet forskelle i patientpopulationerne og må fortolkes med forsigtighed.

Fagudvalget vurderer, at overlevelsesseraterne er for usikre til at vurdere forskellen på lægemidlerne hos patienter behandlet i 2. linje.

### Samlet vurdering for overlevelse

Resultaterne for medianoverlevelse og HR indikerer, at der ikke er betydende forskelle på den effekt, lægemidlerne har på overlevelse.

På den baggrund vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med regorafenib, hvad angår overlevelse.

### Bivirkninger (kritisk)

Bivirkninger har betydning for patientens sikkerhed og livskvalitet og er et kritisk effektmål i vurderingen af cabozantinib. Fagudvalget ønsker bivirkninger ved cabozantinib belyst ved andelen af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger og andelen af patienter, som oplever bivirkninger af grad 3 eller 4. Fagudvalget ønsker også at foretage en kvalitativ vurdering af bivirkningsprofilerne. På baggrund af disse tre mål for bivirkninger, tildeles cabozantinib en samlet kategori for merværdi for effektmålet.

For bivirkningseffektmål har ansøger leveret en narrativ gennemgang af sikkerhedspopulationerne i CELESTIAL og RESORCE. Medicinrådets sekretariat har suppleret med en formel indirekte sammenligning for estimatet af den relative effektforskel.

Fagudvalget forventer, at patienter i 2. og 3. linje oplever samme type bivirkninger og med sammenlignelig frekvens. Dette forventer fagudvalget på baggrund af, at både patienter behandlet i 2. og 3 linje har levet op til studiets inklusionskriterier. Fagudvalget vurderer derfor, at resultaterne for hele studiepopulationen vil være repræsentative for patienter behandlet i 2. linje.

### Andel af patienter, der ophører behandling grundet bivirkninger

**Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: behandlingsophør pga. bivirkninger**

	Forhåndsdefinerede forskelle mellem cabozantinib og regorafenib		Resultater [95 % konfidensinterval], cabozantinib vs. regorafenib sikkerhedspopulationer
Absolutte effekter	Andel af patienter: forskel på 5 %-point		16,3 [13,04;19,94] % vs. 10,4 [7,52;13,98] %
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 = 1,91 [0,64;5,70] (udregnet af Medicinrådets sekretariat)
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

I CELESTIAL ophørte 16,3 % [13,04;19,94] af patienterne behandling med cabozantinib på grund af bivirkninger. Til sammenligning ophørte kun 10,4 % [7,52;13,98] af patienterne behandling med regorafenib på grund af bivirkninger i RESORCE. Den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point. Forskellen på punktestimaterne overstiger den mindste klinisk relevante forskel og viser derfor en tendens til, at flere patienter ophører behandling med cabozantinib.

I de tilhørende placeboarme var behandlingsophør pga. bivirkninger sammenlignelig (CELESTIAL: 3,0 % og RESORCE: 3,5 %). Dette indikerer, at forskellen i punktestimaterne ikke er overestimeret pga. flere behandlingsophør generelt i CELESTIAL-studiet.

Den relative effektforskel, udregnet af Medicinrådets sekretariat, er RR: 1,91 [0,64-5,70]. De brede konfidensintervaller understreger usikkerheden ved den indirekte sammenligning. Da konfidensintervallet indeholder 1, indplacerer det foreløbigt cabozantinib i kategorien ”ingen klinisk merværdi”.

Andelen af patienter, der oplever mindst én bivirkning af grad 3 eller 4

**Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: andel af patienter med grad 3-4 bivirkninger**

	Forhåndsdefinerede forskelle mellem cabozantinib og regorafenib		Resultater [95 % konfidensinterval], cabozantinib vs. regorafenib sikkerhedspopulationer
Absolutte effekter	Andel af patienter: 10 %-point		65,1 [60,58;69,42] % vs. 50,0 [44,82;55,18] %
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 = 1,16 [0,75;1,79] (udregnet af Medicinrådets sekretariat)
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

I CELESTIAL oplevede 65,1 % [60,58;69,42] af patienterne behandlet med cabozantinib mindst én bivirkning af grad 3 eller 4. Til sammenligning oplevede kun 50,0 % [44,82;55,18] af patienterne behandlet med regorafenib mindst én grad 3-4 bivirkning i RESORCE. Forskellen på punkttestimaterne overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Desuden overlapper konfidensintervallerne ikke hinanden. Dette indikerer, at flere patienter oplever grad 3-4 bivirkninger ved behandling med cabozantinib. Punkttestimaterne tyder derfor på, at cabozantinib tilbyder en negativ merværdi sammenlignet med regorafenib.

I de tilhørende placeboarme var andelen af patienter med grad 3-4 bivirkninger sammenlignelig (CELESTIAL: 18,6 % og RESORCE: 16,6 %). Dette indikerer, at forskellen i effekttestimaterne ikke er overestimeret på baggrund af generel øget rapportering af bivirkninger i CELESTIAL-studiet.

Den relative effektforskel, udregnet af Medicinrådets sekretariat, er RR: 1,16 [0,75-1,79]. Da konfidensintervaller indeholder 1, kvalificerer det foreløbigt cabozantinib til ”ingen klinisk merværdi”.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Som supplement til de kvantitative vurderinger af bivirkninger har fagudvalget ønsket at beskrive forskelle i bivirkningsprofilerne for cabozantinib og regorafenib. Da lægemidlerne ikke er sammenlignet direkte i et klinisk studie, har fagudvalget taget udgangspunkt i CELESTIAL, RESORCE produktresuméet for cabozantinib og EMAs EPAR-variationsrapport for cabozantinib [8,10,12,13]

Fagudvalget noterer sig, at EMA vurderer, at bivirkningsprofilerne for cabozantinib og regorafenib overordnet set er ens. Herunder også, at de fleste hyppige alvorlige uønskede hændelser (SAE'er) er rapporteret med lignende frekvenser, muligvis med lidt flere tilfælde ved cabozantinib. Dog fremhæver EMA, at for hændelser med mere end 10 % forskel i frekvens mellem cabozantinib og regorafenib er størstedelen af gastrointestinal karakter og ses hyppigst for cabozantinib. De gastrointestinale hændelser, som forekommer i højere grad med cabozantinib, er diarre, nedsat appetit, kvalme og opkast. Derudover fremhæver EMA også, at encefalopati (hjernepåvirkning) er rapporteret med en frekvens på 5,6 % for cabozantinib og 1,9 % for regorafenib.

Fagudvalget tilføjer, at encefalopati er en reversibel tilstand, som kan have stor indvirkning på patientens livskvalitet, mens det står på. Ligeledes kan gastrointestinale gener som diarre, nedsat appetit, kvalme og opkast være til stor gene for patienten og føre til dosisjustering. Nogle gastrointestinale bivirkninger såsom nedsat appetit og kvalme kan være vanskelige at håndtere medicinsk og kan føre til behandlingsophør.

## Samlet vurdering af bivirkninger

Både cabozantinib og regorafenib er associeret med mange bivirkninger.

Den kvalitative gennemgang af bivirkningsprofilerne viser, at der muligvis er flere gastrointestinale bivirkninger ved cabozantinib. Fagudvalget har lagt vægt på, at punkttestimaterne for ”grad 3-4 bivirkninger” indikerer, at der overordnet forekommer flere bivirkninger ved behandling med cabozantinib. Derudover tyder punkttestimaterne på, at flere ophører behandling med cabozantinib pga. bivirkninger.

Fagudvalget er opmærksomt på, at sammenligningen mellem regorafenib og cabozantinib er indirekte og derfor er forbundet med usikkerhed. Til trods herfor finder fagudvalget, at cabozantinib tilbyder en **negativ klinisk merværdi** for effektmålet bivirkninger.

### *Livskvalitet (vigtig)*

Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål.

Livskvalitet er ikke opgjort ved et sygdomsspecifikt instrument for både cabozantinib og regorafenib, som fagudvalget foretrækker jf. protokollen. Ansøger har i stedet leveret data for de generiske livskvalitetsværktøjer EQ-5D index score og EQ-5D VAS. Fagudvalget har efterspurgt livskvalitetsdata opgjort efter 3 måneders behandling. Fagudvalget har valgt denne tidshorisont for at belyse livskvaliteten hos de patienter, der behandles i en længere periode, og efter evt. nødvendige dosisjusteringer har fundet sted.

Fagudvalget vurderer, at livskvaliteten for patienter behandlet i 2. linje er sammenlignelig med patienter behandlet i 3. linje. Fagudvalget vurderer derfor, at opførelsen for hele studiepopulationen er repræsentativ for 2. linjepatienter.

Jf. protokollen er de mindste klinisk relevante forskelle fundet i litteraturen [14].

**Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: livskvalitet ved 3 måneder**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle fra placebo	Forskel i ændring fra baseline EQ-5D index score: 0,06-0,08 point [14]	<u>Forskel fra placebo på ændring fra baseline:</u> Cabozantinib: < 0,06 point Regorafenib: -0,03 point
	Forskel i ændring fra baseline EQ-5D VAS: 7 point [14]	<u>Forskel fra placebo på ændring fra baseline:</u> Cabozantinib: < 7 point Regorafenib: -2,5 point
Evidensens kvalitet	Meget lav	

### EQ-5D index score

#### **Cabozantinib**

Ansøger har leveret data on file, som ikke kan anvendes af Medicinrådet. Medicinrådets sekretariat har i stedet ekstraheret information fra EPAR-variationsrapporten for cabozantinib. I rapporten er der angivet data efter 5-ugers behandling, da dette er det tidspunkt, hvor der er størst forskel på de to studiearme. Efter uge 5 og frem til uge 25 var der en forskel mellem placebo og cabozantinib på < 0,06 point. Den mindste klinisk relevante forskel er 0,06-0,08 point [14]. Det må derfor antages, at der ikke var klinisk relevante forskelle i livskvalitet fra placebobehandling ved 3 måneder.

### Regorafenib

Regorafenib er tidligere vurderet af Medicinrådet som mulig standardbehandling til HCC [5]. I ansøgningen til Medicinrådet fremgår forskellene på ændring fra baseline mellem regorafenib- og placebobehandling ved 1, 3 og 6 måneder. Ved 3 måneder er der en forskel på -0,03 point til fordel for placebo. Der var derfor heller ikke klinisk relevant forskel på placebo og regorafenib ved 3 måneder.

### EQ-5D VAS

#### Cabozantinib

Det fremgår i EPAR-variationsrapporten for cabozantinib, at indtil uge 33 var der en forskel på < 7 point på ændring fra baseline mellem behandling med placebo og cabozantinib. Den mindste klinisk relevante forskel er 7 point [14]. Det må derfor antages, at der ikke var klinisk relevante forskelle sammenlignet med placebobehandling ved 3 måneder.

#### Regorafenib

Data fremgår af ansøgningen for regorafenib, som beskrevet ovenfor. Ved 3 måneder er der en forskel på 2,5 point til fordel for placebo. Der var derfor heller ikke klinisk relevant forskel på placebo og regorafenib ved 3 måneder.

#### Samlet vurdering

Den mindste klinisk relevante forskel for indexscoren var 0,06-0,08 point og for VAS-scoren var den 7 point [14]. De tilgængelige data indikerer, at hverken cabozantinib eller regorafenib forværrer eller forbedrer livskvaliteten i klinisk betydende grad sammenlignet med placebobehandling efter 3 måneder. Ansøger har dog ikke målt livskvalitet ved et sygdomsspecifikt værktøj, som må forventes at være mere sensitivt i patientpopulationen.

På den baggrund vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med regorafenib, hvad angår livskvalitet.

### 9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for patienter behandlet i 2. linje efter sorafenib er samlet set **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

### 9.1.4 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Vigtighed	Klinisk merværdi	Evidensens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Ingen	Meget lav
Bivirkninger	Kritisk	Negativ	Meget lav
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Meget lav
<b>Samlet vurdering</b>		<b>Negativ</b>	<b>Meget lav</b>

Fagudvalget vurderer, at cabozantinib til HCC giver en **negativ klinisk merværdi** for patienter med leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som har tålt sorafenib, og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib (evidensens kvalitet er meget lav).



Fagudvalget har lagt vægt på, at cabozantinib tilbyder ingen klinisk merværdi for effektmålet ”overlevelse”, men at cabozantinib giver en negativ merværdi på effektmålet ”bivirkninger”. Fagudvalget bemærker, at sammenligningen er forbundet med usikkerhed, da effektestimater fra to forskellige studier er sammenlignet.

## 9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

Til voksne patienter med hepatocellulært karcinom og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som tidligere er behandlet med, men ikke har tålt sorafenib, vurderer fagudvalget, at:

- Cabozantinib har **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (der er ikke tilstrækkelig evidens).

### 9.2.1 Gennemgang af studier

#### *Studier*

CELESTIAL, der sammenligner cabozantinib med placebo, benyttes til at besvare det klinisk spørgsmål. Se afsnit 9.1.1 for detaljer og baselinekarakteristika.

#### *Population*

Klinisk spørgsmål 2 omhandler patienter, som ikke kan tåle sorafenib og dermed ikke kan behandles med regorafenib i 2. linje.

Til at besvare klinisk spørgsmål 2 har ansøger valgt at ekstrapolere data fra hele studiepopulationen (2. og 3. linje) og fra subpopulationen behandlet i 2. linje efter sorafenib.

Patienter, som ikke kan tåle sorafenib, er inkluderet i CELESTIAL-studiet. Det er dog ikke opgjort i CELESTIAL-studiet, hvor mange patienter som ikke kunne tåle sorafenib. Det fremgår i EPAR-variationsrapporten, at 96 % af patienterne i cabozantinibarmen oplevede sygdomsprogression, mens de blev behandlet med sorafenib. Det er fagudvalgets erfaring, at de fleste patienter, der ikke kan tåle sorafenib, stopper behandlingen, før deres sygdom når at progrediere. Derfor vurderer fagudvalget, at der sandsynligvis kun er få patienter i studiet, som ikke kan tåle sorafenib.

### 9.2.2 Resultater

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

#### *Overlevelse (kritisk)*

Samlet overlevelse er opgjort fra den dag, patienterne blev randomiseret, indtil død uanset årsag. Effektmålet er opgjort som medianoverlevelse og overlevelsesserater ved 12 og 24 måneder.

Medianoverlevelsen og HR er opgjort for subgruppen af patienter, som er behandlet i 2. linje efter sorafenib. Overlevelsesserater er opgjort for ITT-populationen (2. og 3. linje).

**Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: overlevelse**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	Median overlevelse: 2,5 måneder 12 måneders overlevelse: 8 %-point 24 måneders overlevelse: 4 %-point	4,1 måneder (2. linje subgruppe) 11,3 %-point (ITT) 5,2 %-point (ITT)
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00
Evidensens kvalitet	Kan ikke vurderes	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet i den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering. Konf.gr: konfidensgrænse.

### Median overlevelse

Medianoverlevelsen er henholdsvis 11,3 [9,5; 13,9] måneder og 7,2 [5,8; 9,3] måneder for patienter behandlet med cabozantinib og placebo i 2. linje efter sorafenib. Forskellen er 4,1 måneder og overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 2,5 måneder.

Det relative effektestimater er HR: 0,70 [0,55; 0,88]. Dette viser, at cabozantinib er statistisk signifikant bedre end placebo. Da den øvre grænse af konfidensintervallet er under 0,95 kategoriserer den relative forskel foreløbigt til ”vigtig klinisk merværdi”.

### Overlevelsesserater

Overlevelsesseraterne efter 12 måneders behandling med cabozantinib og placebo var henholdsvis 45,6 % [41; 50] og 34,3 % [28; 41]. Forskellen er 11,3 % til fordel for cabozantinib og overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 8 %-point.

Overlevelsesseraterne efter 24 måneders behandling med cabozantinib og placebo var henholdsvis 17,8 % [14; 22] og 12,5 % [8;18]. Forskellen er 5,2 % til fordel for cabozantinib og overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 4 %-point.

Da ca. 27 % af patienter blev behandlet i 3. linje, som forventes at have en dårligere prognose, er estimerne muligvis lidt underestimerede.

### Samlet vurdering for overlevelse

Resultaterne viser, at cabozantinib har en klinisk merværdi ift. placebo for patienter, der er behandlet med cabozantinib i 2. linje efter sorafenib. Det er sandsynligvis et fåtal af patienterne, som ikke kunne tåle sorafenib. Fagudvalget mener, at der muligvis er tilsvarende effekt af cabozantinib til patienter, som ikke tåler sorafenib. Men fagudvalget finder dog, at det ikke er muligt at vurdere, hvor sikkert det er at ekstrapolere fra datagrundlaget til patienter, der ikke tåler sorafenib. Derfor er det også usikkert, om cabozantinib tilbyder samme overlevelsesegevinst til patienter, som ikke tåler sorafenib.

På baggrund af at det er uvist, hvor usikker ekstrapolationen er, vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår overlevelse.

### *Bivirkninger (kritisk)*

Ansøger har leveret data på bivirkninger baseret på hele sikkerhedspopulationen.

Fagudvalget vurderer, at det er uvist, om bivirkningsdata for sikkerhedspopulationen i CELESTIAL er repræsentativ for populationen, som ikke tåler sorafenib. Det skyldes, at cabozantinibs virkemåde til dels overlapper med virkningsmåden for sorafenib. Det er derfor muligt, at patienter, som ikke har tålt sorafenib, vil opleve væsentlig og mere toksicitet ved cabozantinib end patienter, som har tålt sorafenib. Dette er tilfældet for behandling med regorafenib, hvor det er fagudvalgets erfaring, at regorafenib er forbundet med flere og mere alvorlige bivirkninger, hvis patienten ikke har tålt sorafenib.

Fagudvalget finder, at det er sandsynligt, at der er betydelige forskelle på bivirkningsprofilen mellem patienter, der kan tåle sorafenib, og patienter, der ikke kan tåle sorafenib. Derfor finder fagudvalget, at en ekstrapolation af bivirkningsdata fra sikkerhedspopulationen i CELESTIAL til patienter, som ikke tåler sorafenib, ikke er sikker nok til, at fagudvalget kan foretaget en vurdering af den kliniske merværdi for effektmålet *bivirkninger*.

Da evidensen ikke er tilstrækkelig til at vurdere bivirkningerne for patienter, der ikke tåler sorafenib, vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ikkedokumenterbar** klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår bivirkninger.

### *Livskvalitet (vigtig)*

Da livskvalitetsdata for subgruppen af patienter, der ikke tåler sorafenib, ikke er opgjort, har ansøger leveret livskvalitetsdata for hele studiepopulationen, hvoraf over 85 % af tilbageværende patienterne deltog ved hver måling indtil uge 33.

Fagudvalget vurderer, at livskvalitet er afhængig af de bivirkninger, som patienten oplever. Da fagudvalget vurderer det sandsynligt, at patienter, som ikke tåler sorafenib, oplever øget toksicitet ved cabozantinib sammenlignet med patienter, som har tålt sorafenib, er det ikke forsvarligt at ekstrapolere livskvalitetsdata, som ansøger foreslår.

Derfor vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ikkedokumenterbar** klinisk merværdi sammenlignet med placebo, hvad angår livskvalitet.

### 9.2.3 Evidensens kvalitet

Der er ikke tilstrækkelig evidens til at vurdere merværdien af cabozantinib sammenlignet med placebo til patienter, som ikke tåler sorafenib. Derfor er evidensens kvalitet ikke vurderet.

### 9.2.4 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Fagudvalget vurderer, at cabozantinib til HCC giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** for voksne patienter med leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som er behandlet med, men ikke tåler sorafenib (der er ikke tilstrækkelig evidens).

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi	Evidensens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Kan ikke vurderes
Bivirkninger	Kritisk	Ikkedokumenterbar	Kan ikke vurderes
Livskvalitet	Vigtig	Ikkedokumenterbar	Kan ikke vurderes
<b>Samlet vurdering</b>		<b>Ikkedokumenterbar</b>	Kan ikke vurderes

Fagudvalget har lagt vægt på, at det er uvist, hvor godt data repræsenterer patienter, der ikke tåler sorafenib, idet formentlig kun få patienter i studiepopulationen ikke tålte sorafenib.

Fagudvalget bemærker dertil, at der ikke er anledning til at tro, at der er betydelig forskel på effekten af cabozantinib mellem patienter, der kan tåle sorafenib, og patienter, der ikke kan tåle sorafenib. Det er dog ikke muligt at vurdere hvor usikker denne ekstrapolation er. Samtidig vurderer fagudvalget, at overlappende virkningsmåder for cabozantinib og sorafenib kan medføre øget toksicitet af cabozantinib hos patienter, som ikke tåler sorafenib. Denne problemstilling er ikke belyst, da der ikke er data for patienter, der ikke tåler sorafenib, og fagudvalget vurderer, at bivirkningsdata for den samlede population ikke i tilstrækkelig grad kan belyse bivirkningerne af cabozantinib hos patienter, der ikke tåler sorafenib.

Dog ønsker fagudvalget at fremhæve, at for patienter der ikke kan tåle sorafenib og dermed heller ikke regorafenib, er der i dag ingen behandlingsmuligheder i 2. linje. Fagudvalget finder derfor, at cabozantinib kan være et vigtigt muligt behandlingsalternativ til disse få patienter.

### 9.3 Konklusion klinisk spørgsmål 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?*

Til voksne patienter med hepatocellulært karcinom og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1 og hvis sygdom tidligere er progredieret på to tidligere behandlinger, hvoraf en er sorafenib, vurderer fagudvalget, at:

- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (evidensens kvalitet er **lav**).

#### 9.3.1 Gennemgang af studier

##### *Studier*

CELESTIAL-studiet, der sammenligner cabozantinib med placebo benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål. Se afsnit 9.1.1 for detaljer og baselinekarakteristika.

##### *Population*

Både hele studiepopulationen og en subgruppe behandlet i 3. linje benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål. Subgruppen af patienter behandlet i 3. linje er prædefineret i studiets protokol. Den udgør ca. 27 % af ITT-populationen.

#### 9.3.2 Resultater og vurdering

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

### Overlevelse (kritisk)

Samlet overlevelse er opgjort fra den dag, patienterne blev randomiseret, indtil død uanset årsag. Effektmålet er opgjort som medianoverlevelse og overlevelsesserater ved 12 og 24 måneder.

For medianoverlevelsen og HR har ansøger leveret data for subgruppen af patienter, som behandles i 3. linje.

Data for overlevelsesseraterne for denne subgruppe er ikke publiceret og kan derfor ikke anvendes af Medicinrådet. Ansøger har i stedet beskrevet overlevelsesserater for ITT-populationen.

**Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: overlevelse subgruppe for cabozantinib**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	Median overlevelse: 2,5 måneder  12 måneders overlevelse: 8 %-point 24 måneders overlevelse: 4 %-point		<u>Median overlevelse:</u> 0 måneder (3. linje subgruppe)  <u>Overlevelsesserater:</u> Se tekst
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	HR: 0,90 [0,63;1,29] (3. linje subgruppe)
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 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 resultat afsnittet i den endelige ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering. Konf.gr: konfidensgrænse.

### Median overlevelse

For patienter behandlet i 3. linje var medianoverlevelsen for begge studiearme 8,6 måneder. Da der ikke er forskel mellem cabozantinib og placebo, er den mindste klinisk relevante forskel på 2,5 måneder ikke opnået.

Den relative forskel på behandling med cabozantinib og placebo i 3. linje var HR = 0,90 [0,63; 1,29]. Da konfidensintervallet indeholder 1, indikerer estimatet, at der ikke er signifikant forskel på de to behandlinger. Den relative effektforskel indplacerer foreløbigt effektmålet i kategorien ”ingen klinisk merværdi”.

### Overlevelsesserater

Ved 12 og 24 måneder var forskellen på overlevelse mellem cabozantinib- og placebobehandling henholdsvis 11,3 % og 5,2 % i ITT-populationen.

Patienter behandlet i 3. linje udgør 27 % af ITT-populationen. Set i lyset af at der ikke er forskel i medianoverlevelsen for cabozantinib- og placeboarmen i 3.linje, er det mindre sandsynligt, at de præsenterede overlevelsesserater for ITT-populationen er repræsentative for patienter, der bliver behandlet med cabozantinib i 3. linje. Fagudvalget inddrager derfor ikke resultater for overlevelsesserater i vurderingen.

### Samlet vurdering for overlevelse

Både resultaterne for medianoverlevelse og den relative effekt mellem cabozantinib og placebo indikerer, at der ikke er forskel på behandlingerne.

På denne baggrund vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ingen klinisk merværdi** angående effektmålet overlevelse.

Fagudvalget bemærker dog, at data er baseret på en mindre subgruppe af studiepopulationen på 130 patienter i cabozantinibarmen og 62 patienter i placeboarmen. Studiet er ikke designet til at påvise en forskel på effekt i denne subpopulation.

#### *Bivirkninger (kritisk)*

Cabozantinib tildeles en samlet kategori for merværdi for dette effektmål på baggrund af 1) andel af patienter, der ophører pga. bivirkninger, 2) andel, der oplever mindst én grad 3-4 bivirkninger og 3) en kvalitativ vurdering af bivirkningsprofilen for cabozantinib.

Da bivirkningsdata for subgruppen af patienter, der behandles i 3. linje, ikke er opgjort, har ansøger leveret bivirkningsdata fra studiets sikkerhedspopulation.

Fagudvalget forventer, at patienter i 2. og 3. linje oplever samme type bivirkninger og med sammenlignelig frekvens. Dette forventer fagudvalget på baggrund af, at både patienter behandlet i 2. og 3 linje har levet op til studiets inklusionskriterier. Fagudvalget vurderer derfor, at resultaterne for hele studiepopulationen vil være repræsentative for patienter behandlet i 3. linje.

### Andel af patienter, der ophører behandling grundet bivirkninger

**Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: behandlingsophør pga. bivirkninger**

	Forhåndsdefinerede forskelle		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	Andel af patienter: 5 %-point		13,3 % [4,7; 31,8]
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	5,51 [2,58; 11,76]
Evidensens kvalitet	Moderat		

For patienter i sikkerhedspopulationen, som blev behandlet med cabozantinib, ophørte 16,3 % med behandlingen grundet bivirkninger. I placebogruppen ophørte 3,0 % af patienterne behandlingen grundet bivirkninger. Forskellen på 13,3 %-point overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point.

Den relative effektforskel mellem studiearmene er RR: 5,51 [2,58; 11,76]. Den nedre grænse af konfidensintervallet er større end 1. Det betyder, at der er signifikant flere i cabozantinibarmen, der ophører behandlingen pga. bivirkninger end i placeboarmen. Det indplacerer effektmålet foreløbigt i kategorien ”negativ merværdi”.

### Andelen af patienter, der oplever mindst én bivirkning af grad 3 eller 4

**Tabel 12. Vurdering af klinisk merværdi: andel af patienter med grad 3 eller 4 bivirkninger**

	Forhåndsdefinerede forskelle		Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte forskelle	Andel af patienter: 10 %-point		46,5 [30,9; 67,1]
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	3,51 [2,67; 4,62]
Evidensens kvalitet	Moderat		

For patienter i sikkerhedspopulationen, som blev behandlet med cabozantinib, oplevede 65,1 % bivirkninger af grad 3-4. I placebogruppen oplevede 18,6 % bivirkninger af grad 3-4. Forskellen på 46,5 %-point overstiger markant den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

Den relative effektforskel mellem studiearmene er RR: 3,51 [2,67; 4,62]. Den nedre grænse af konfidensintervallet er større end 1. Det betyder, at der er signifikant flere i cabozantinibarmen, der oplever mindst én grad 3-4 bivirkning end i placeboarmen. Det indplacerer effektmålet foreløbigt i kategorien ”negativ merværdi”.

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Som supplement til de kvantitative vurderinger af bivirkninger har fagudvalget ønsket at beskrive bivirkningsprofilen for cabozantinib. Fagudvalget har til dette inddraget EMAs variationsrapport for cabozantinib [12], hvor data fra CELESTIAL-studiet, som sammenligner cabozantinib med placebo, indgår.

Fagudvalget bemærker, at cabozantinib er associeret med bivirkninger, som også er kendt for andre lægemidler inden for stofklassen af VEGFR-antagonister såsom regorafenib, lenvatinib og sorafenib. Disse bivirkninger inkluderer bl.a. hånd-fod-hudreaktion (cabozantinib 46 %, placebo 4,6 %), hypertension (27 % vs. 3,0 %) og træthed (38 % vs. 19 %).

Fagudvalget fremhæver, at der ses mange gastrointestinale bivirkninger såsom diarré (46 % vs. 12 %), kvalme (25 % vs. 7,6 %), nedsat appetit (37 % vs. 9,7 %), opkastning (17 % vs. 3,0 %), slimhindeinflammation (13 % vs. 1,7 %) og mundbetændelse (stomatit) (13 % vs. 1,7 %) ved behandling med cabozantinib. Fagudvalgets kliniske erfaring er, at gastrointestinale bivirkninger kan være til stor gene for patienten, og at behandling af disse bivirkninger i nogle tilfælde kan være vanskelig. Fagudvalget vil derfor forvente, at gastrointestinale bivirkninger anden end diarré i nogle tilfælde kan være årsag til ophør af behandling med cabozantinib.

### **Konklusion**

Overordnet set er cabozantinib associeret med mange bivirkninger. Fagudvalget forventer, at bivirkninger såsom hypertension og diarré kan håndteres medicinsk eller ved dosisjustering, mens nogle af de gastrointestinale bivirkninger andet end diarré kan føre til behandlingsophør.

### Samlet vurdering af bivirkninger

Data viser, at cabozantinib er bivirkningstungt. Der var flere patienter behandlet med cabozantinib, som ophørte behandling pga. bivirkninger, og som oplevede mindst én grad 3-4 bivirkning end hos patienter behandlet med placebo. Forskellene var både statistisk signifikante og klinisk relevante.

På denne baggrund vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **negativ klinisk merværdi**, hvad angår bivirkninger.

#### *Livskvalitet (vigtig)*

Da livskvalitetsdata for subgruppen af patienter, der behandles i 3. linje, ikke er opgjort, har ansøger leveret livskvalitetsdata for hele studiepopulationen, hvoraf over 85 % af tilbageværende patienterne deltog ved hver måling indtil uge 33.

Fagudvalget vurderer, at livskvaliteten for patienter behandlet i 3. linje er sammenlignelig med patienter behandlet i 2. linje. Fagudvalget vurderer derfor, at opgørelsen for hele studiepopulationen er repræsentativ for 3. linjepatienter.

Ansøger har leveret data on file, som ikke kan anvendes af Medicinrådet. Medicinrådets sekretariat har i stedet ekstraheret information fra EPAR-variationsrapporten for cabozantinib.

**Tabel 13. Vurdering af klinisk merværdi: livskvalitet ved 3 måneder**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle i ændring fra baseline	EQ-5D index score: 0,06-0,08 point [14]	< 0,06 point
	EQ-5D VAS: 7 point [14]	< 7 point
Evidensens kvalitet	Lav	

For en beskrivelse af livskvalitetsdata se punkt 9.1.2 under *livskvalitet*. For både index- og VAS-scoren viser data, at forskellen på ændring fra baseline mellem cabozantinib og placebo ikke er klinisk relevant. Dette indikerer, at cabozantinib ikke forårsager en klinisk betydende forværring af livskvalitet målt med livskvalitetsværktøjet EQ-5D sammenlignet med placebo.

På denne baggrund vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ingen klinisk merværdi** angående effektmålet livskvalitet.

#### 9.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for patienter behandlet i 3. linje er samlet set **lav**.

Evidensens kvalitet er fastsat ud fra det af de kritiske effektmål, der har lavest evidens kvalitet. Yderligere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

#### 9.3.4 Konklusion klinisk spørgsmål 3

Fagudvalget vurderer, at cabozantinib til HCC giver en **negativ klinisk merværdi** for voksne patienter med leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, og hvis sygdom tidligere er progredieret på to tidligere behandlinger, hvoraf en er sorafenib (evidensens kvalitet er lav).

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi	Evidensens kvalitet
Overlevelse	Kritisk	Ingen	Lav
Bivirkninger	Kritisk	Negativ	Moderat
Livskvalitet	Vigtig	Ingen	Lav
<b>Samlet vurdering</b>		<b>Negativ</b>	<b>Lav</b>



Fagudvalget har lagt vægt på, at resultater fra CELESTIAL viser, at behandling med cabozantinib ikke giver en bedre overlevelse end behandling med placebo. Cabozantinib giver derimod flere bivirkninger og behandlingsophør grundet bivirkninger sammenlignet med placebo.

## 10 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Til voksne patienter med hepatocellulært karcinom og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som har tålt sorafenib, og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib, vurderer fagudvalget, at:

- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med regorafenib (evidensens kvalitet er **meget lav**).

Til voksne patienter med hepatocellulært karcinom og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som tidligere er behandlet med, men ikke har tålt sorafenib, vurderer fagudvalget, at:

- Cabozantinib giver **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (der er ikke tilstrækkelig evidens).

Til voksne patienter med hepatocellulært karcinom og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, og hvis sygdom tidligere er progredieret på to tidligere behandlinger, hvoraf en er sorafenib, vurderer fagudvalget, at:

- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (evidensens kvalitet er **lav**).

## 11 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Til voksne patienter med hepatocellulært karcinom og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som har tålt sorafenib, og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib, vurderer Medicinrådet, at:

- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med regorafenib (evidensens kvalitet er **meget lav**).

Til voksne patienter med hepatocellulært karcinom og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, som tidligere er behandlet med, men ikke har tålt sorafenib, vurderer Medicinrådet, at:

- Cabozantinib giver **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (der er ikke tilstrækkelig evidens).

Til voksne patienter med hepatocellulært karcinom og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, i performance status 0-1, og hvis sygdom tidligere er progredieret på to tidligere behandlinger, hvoraf en er sorafenib, vurderer Medicinrådet, at:

- Cabozantinib giver **negativ klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (evidensens kvalitet er **lav**).

## 12 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet eller RADS har ingen behandlingsvejledninger inden for leverkræftområdet.

## 13 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](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 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: [file:///C:/Users/THI/OneDrive - Danske Regioner/Sager/levatinib/litteratur/anbefaling\\_regorafenib-til-hcc\\_30012018.pdf](file:///C:/Users/THI/OneDrive%20-%20Danske%20Regioner/Sager/levatinib/litteratur/anbefaling_regorafenib-til-hcc_30012018.pdf)
6. 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](https://medicinraadet.dk/media/6699/anbefaling_regorafenib-til-hcc_30012018.pdf%0D)
7. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2018;379(1):54–63. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1717002>
8. 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.
9. Finn RS, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol* [internet]. 2018;69(2):353–8. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.010>
10. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(1):54–63.
11. Finn RS, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol*. 2018;69(2):353–8.
12. EMA. cabozantinib EPAR- variation report EMEA/H/C/004163/II/0005 [internet]. 2019. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0005-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/cabometyx-h-c-004163-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
13. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé cabozantinib [internet]. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_en.pdf)
14. 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>

## 14 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Britta Weber <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Gerda Elisabeth Villadsen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland og inviteret af formanden
Merete Krogh <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Kirsten Kjeldgaard Vistisen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Lone Galmstrup Madsen <i>Specialeansvarlig overlæge, ph.d.</i>	Region Sjælland
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Nordjylland
Mette Skalshøj 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

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  <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<b>Sekretariatets arbejdsgruppe</b> Thea Christensen (projekt- og metodeansvarlige) Gedske Thomsen (projektdeltager) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (litteraturspecialist) Ilse Linde (koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

## 15 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20.02.2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 16 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

### 16.1 Cochrane Risk of Bias

#### CELESTIAL

Risk of bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Sekvensen var computergenereret. Patienterne blev randomiseret 2:1. Patienter blev stratificeret efter region (Asien/Resten af verden), makrovaskulær invasion (ja/nej), ekstrahepatisk spredning (ja/nej), $\alpha$ -fetoprotein (< 400 ng/ml/ $\geq$ 400 ng/ml) og ECOG performance status (0/1).
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Sekvensen var centralt computergenereret og forberedt af sponsor.
Blinding of participants and personnel (performance bias)		
Overlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Effektområdet forventes ikke at være påvirket af blinding.
Bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Uklar risiko for bias</u></li> </ul>	Patienter, investigator og "funder" var blindet. Da den sammenlignende behandling var placebo, kan bivirkningsprofilen af cabozantinib have kompromitteret blinding. Da vurdering af livskvalitet og nogle bivirkninger må være subjektivt, kan der derfor være bias i patienternes bivirkninger og livskvalitet.
Livskvalitet	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Uklar risiko for bias</u></li> </ul>	
Blinding of outcome assessment (detection bias)		
Overlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Effektområdet forventes ikke at være påvirket af blinding.
Bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Uklar risiko for bias</u></li> </ul>	Patienter, investigator og "funder" var blindet. Da den sammenlignende behandling var placebo, kan bivirkningsprofilen af cabozantinib have kompromitteret blinding, og der kan være bias i rapportering af bivirkninger og livskvalitet.
Livskvalitet	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Uklar risiko for bias</u></li> </ul>	
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Under 10 % i hver studiearm stoppede i studiet, fordi de trak samtykke tilbage eller havde andre årsager.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Livskvalitetsdata er endnu ikke publiceret i fuldttekstsform. Det betragtes som normalt ved et så nyt lægemiddel.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Ingen

**RESORCE**

<b>Risk of bias</b>	<b>Vurdering</b>	<b>Begrundelse</b>
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Sekvensen var computergenereret. Patienterne blev blokrandomiseret 2:1. Patienterne blev stratificeret efter etiologi (hepatitis B/hepatitic C/ hepatitis B+C/anden), region (Asia-Pacific/Western), makroskopisk portalvene invasion (ja/nej), ekstrahepatisk spredning (ja/nej) og samtidig makroskopisk portalvene invasion og ekstrahepatisk spredning (ja/nej).
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Sekvensen var computergenereret og foretaget centralt.
<b>Blinding of participants and personnel (performance bias)</b>		
Overlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Effekt målet forventes ikke at være påvirket af blinding.
Bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Uklar risiko for bias</u></li> </ul>	Studiet var dobbeltblindet. Da den sammenlignende behandling var placebo, kan bivirkningsprofilen af regorafenib have kompromitteret blinding, og der kan være bias i rapportering af bivirkninger og livskvalitet.
Livskvalitet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Uklar risiko for bias</u></li> </ul>	
<b>Blinding of outcome assessment (detection bias)</b>		
Overlevelse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Effekt målet forventes ikke at være påvirket af blinding.
Bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Uklar risiko for bias</u></li> </ul>	Studiet var dobbeltblindet. Da den sammenlignende behandling var placebo, kan bivirkningsprofilen af regorafenib have kompromitteret blinding, og der kan være bias i rapportering af bivirkninger og livskvalitet.
Livskvalitet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Uklar risiko for bias</u></li> </ul>	
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Under 10 % af patienterne i hver studiearm valgte at stoppe i studiet.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Livskvalitetsdata er endnu ikke rapporteret.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Ingen.

## 16.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af cabozantinib til HCC

### *Klinisk spørgsmål 1 Cabozantinib sammenlignet med regorafenib for HCC i 2. linje efter sorafenib*

No of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				No of patients		Effect		Certainty	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cabozantinib	Regorafenib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overlevelse												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	none			<b>HR 1.15</b> (0.84 to 1.57)	<b>1 fewer per 1.000</b> (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Andel af patienter med behandlingsophør pga. bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	none			<b>RR 1.91</b> (0.64 to 5.70)	<b>2 fewer per 1.000</b> (from 6 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Andel af patienter med grad 3-4 bivirkninger												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	none			<b>RR 1.16</b> (0.75 to 1.79)	<b>1 fewer per 1.000</b> (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Livskvalitet												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>d</sup>	none	Forskellen mellem cabozantinib og placebo oversteg ikke den mindste klinisk relevante forskel. Forskellen mellem regorafenib og placebo oversteg ikke den mindste klinisk relevante forskel			⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT	

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

#### *Forklaringer*

- Da der kun er udført en sammenligning, er det usikkert, om denne sammenligning estimerer den sande størrelse af effektforskellen.
- Der er udført en indirekte sammenligning.
- Konfidensintervallet er bredt, og det er derfor usikkert, hvilken merværdi den relative effektforskel indikerer.
- Der kan ikke udføres en kvantitativ sammenligning, og der kan derfor ikke udregnes et estimat for usikkerheden på effektforskellen mellem de to interventioner.

**Klinisk spørgsmål 3 Cabozantinib sammenlignet med placebo for HCC i 3. linje**

№ of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				Other considerations	№ of patients		Effect		Certainty	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision			Cabozantinib	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overlevelse													
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>HR 0.90</b> (0.63 to 1.29)	<b>1 fewer per 1.000</b> (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL	
Andel af patienter, der har behandlingsophør													
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 5.51</b> (2.58 to 11.76)	<b>6 fewer per 1.000</b> (from 12 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
Andel af patienter, der oplever grad 3-4 bivirkninger													
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 3.506</b> (2.670 to 4.620)	<b>4 fewer per 1.000</b> (from 5 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
Livskvalitet													
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	Forskellen mellem cabozantinib og placebo oversteg ikke den mindste klinisk relevante forskel			⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT		

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

**Forklaringer**

- Da der kun er udført en sammenligning, er det usikkert, om denne sammenligning estimerer den sande størrelse af effektforskellen.
- Konfidensintervallet er bredt, og det er derfor usikkert, hvilken merværdi den relative effektforskel indikerer.
- Der kan ikke udføres en kvantitativ sammenligning, og der kan derfor ikke udregnes et estimat for usikkerheden på effektforskellen mellem de to interventioner