

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af regorafenib som standardbehandling til hepatocellulært karcinom

Handelsnavn	Stivarga
Generisk navn	Regorafenib
Firma	Bayer
ATC-kode	L01XE21
Virkningsmekanisme	Multikinaseinhibitor, som inhiberer kinaser involveret i tumor-angiogenese (VEGFR1, -2, -3, TIE2), onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) og tumormikromiljøet (PDGFR, FGFR).
Administration/dosis	Regorafenib er tilgængelig som 40 mg-tabletter til oral brug. Regorafenib gives i behandlingscyklusser af 4 ugers varighed, hvor der gives 160 mg regorafenib 1 gang dagligt i de første 3 uger. Herefter holdes 1 uges pause, før en ny cyklus påbegyndes.
EMA-indikation	Monoterapi til behandling af voksne patienter med hepatocellulært karcinom (HCC), som tidligere er blevet behandlet med sorafenib.
Godkendelsesdato	30. januar 2018
Offentliggørelsesdato	30. januar 2018
Dokumentnummer	14321
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se bilag

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.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen.....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	4
4	Høring.....	4
5	Resume af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg.....	5
8	Bilag.....	7

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** regorafenib til ibrugtagning som mulig standardbehandling til hepatocellulært karcinom.

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

”Hvad er den kliniske merværdi af regorafenib sammenlignet med standardbehandling til voksne patienter med hepatocellulært karcinom, som tidligere er behandlet med sorafenib?”

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Regorafenib er indiceret til 2. linjebehandling af hepatocellulært karcinom.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Firmaets foreløbige ansøgning blev modtaget den 14. september 2017, hvorefter protokollen blev udarbejdet og godkendt af Medicinrådet den 2. oktober 2017.

Ansøger fremsendte den 16. oktober 2017 en ufuldstændig endelig ansøgning. Efter aftale med ansøger blev relative effektforskelle samt absolutte effektforskelle udregnet af Medicinrådets sekretariat, hvorefter disse blev godkendt eller korrigeret af ansøger.

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

Herefter blev vurderingsrapporten udarbejdet og godkendt på Medicinrådets møde den 13. december 2017.

Sagsbehandlingstiden fra endelig ansøgning til anbefaling den 30. januar 2018 er 10 uger og 1 dag.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

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

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

4 Høring

Medicinrådet har modtaget høringssvar fra Bayer den 12. samt den 19. december 2017. Høringssvarene gav ikke anledning til ændring i vurderingsrapporten godkendt af Medicinrådet den 13. december 2017. Høringssvarene er vedlagt som bilag.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med regorafenib er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med best supportive care. Amgros vurderer, at meromkostningerne for behandling med regorafenib til hepatocellulært karcinom efter tidligere behandling med sorafenib, med udgangspunkt i nuværende aftalepris, er rimelige i forhold til den merværdi, lægemidlet tilbyder.

I analysen, som, Amgros mener, er mest sandsynlig, er meromkostningerne pr. patient for behandling med regorafenib sammenlignet med best supportive care på 109.012 kr. ved nuværende listepreiser på regorafenib. Amgros antager, at budgetkonsekvenserne ved at tage regorafenib i brug til behandling hepatocellulært karcinom i 2. linje vil være ca. 1,0 mio. kr. år 1 og ca. 1,9 mio. kr. år 2 og fremadrettet.

Amgros har en eksisterende kontrakt med Orifarm omkring indkøb af regorafenib, hvorfor den reelle pris er lavere end AIP. Dette bevirker, at de reelle omkostninger og budgetkonsekvenser er en smule lavere end analyserne ved AIP.

Meromkostningerne skyldes hovedsageligt lægemiddelomkostningerne forbundet med behandling med regorafenib. Overordnet er usikkerheden omkring meromkostningerne for behandling med regorafenib høj på grund af usikkerheden forbundet med behandlingslængde og OS-estimer.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

7 Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende leverkræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Britta Weber <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Gerda Elisabeth Villadsen <i>Overlæge, ph.d., klinisk lektor</i>	Region Midtjylland og inviteret af formanden
Aleksander Krag <i>Professor</i>	Region Syddanmark
Kirsten Vistisen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden

Har ikke udpeget	Region Sjælland
Har ikke udpeget	Region Nordjylland
Mette Skalshøi 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
En patient	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk</p>
<p><i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlig) Thomas Linemann (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Annemette Anker Nielsen (teamleder)</p>

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Høringssvar fra ansøger
- 2) Amgros' beslutningsgrundlag
- 3) Amgros' sundhedsøkonomisk analyse
- 4) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af regorafenib til hepatocellulært karcinom
- 5) Endelig ansøgning
- 6) Vurdering af den kliniske merværdi af regorafenib til hepatocellulært karcinom

Fra: Gedske Thomsen
Sendt: 19. december 2017 10:57
Til: Bayer
Emne: VS: Vurderingsrapport for regorafenib

Kære Sara

Tak for tilbagemelding.

Fagudvalget har valgt at acceptere at nedgradere merværdien efter diskussion med Medicinrådet. Derfor står både fagudvalg og Medicinråd som afsendere af denne vurdering.

Med hensyn til din tidligere mail er det korrekt, at vi rent metodisk nedgraderer evidensen, når vurderingen er baseret på et enkelt RCT. Og dette vil således gøre sig gældende ved vurderingen af mange nye lægemidler, herunder også regorafenib.

Eftersom I ikke har yderligere kommentarer, betragter vi vurderingsrapporten som endelig. Og det er således denne vurdering, som vil indgå i den endelige beslutning om anbefaling d.30 januar.

Med venlig hilsen
Gedske

Fra: Bayer
Sendt: 19. december 2017 10:28
Til: Gedske Thomsen <GTH@medicinraadet.dk>
Cc: Emne: RE: Vurderingsrapport for regorafenib

Kære Gedske,

Tak for vurderingsrapporten. Vi noterer, at der flere steder i teksten (sektion 5.1 og 6) står, at fagudvalget vurderer, at Stivarga har en lille merværdi, da dette er Medicinrådets vurdering. Vi respekterer MR konklusion og klassifikation, men mener, at det skal være transparent, at dette er Medicinrådets, og ikke fagudvalgets, vurdering.

Udover dette har vi ingen andre kommentarer, andet end det vi allerede har anført i vores tidligere høringssvar.

Mvh Sara

Fra: Bayer
Sendt: 12. december 2017 12:54
Til: Gedske Thomsen <GTH@medicinraadet.dk>
Emne: RE: Regorafenib vurderingsrapport til høring

Kære Gedske

Tak for udkastet. Vi mener, at fagudvalgets kategorisering af Stivarga er velskrevet og inkluderer de vigtigste informationer om Stivarga i HCC og præsenterer dem på en tydelig måde.

Den lave evidens for Stivarga er til stor del, en konsekvens af medicinrådets metode, hvor et enkelt randomiseret klinisk prøvning ikke vurderes som høj evidens. Dette indebærer at Stivarga, ligesom de fleste andre ny lægemidler, som bedst ikke får mere end moderat evidens – hvilket i denne ansøgning f.eks. kan ses for overlevelsesdata. Videre, som fagudvalget noterer, inkluderer anden linjens systemisk behandling af HCC en lille patientgruppe. Derfor er det også sandsynligt, at CI bliver brede og derfor ikke opnår de grænser for CI som medicinrådets metode kræver. Bayer noterer, at dette er indbygget i medicinrådets metode, og således gælder ens for alle ny lægemidler.

Hvis Medicinrådets behandling af fagudvalgets udkast resulterer i ændringer i indholdet, kan det være at vi får årsag at komme ind med yderligere kommentarer. Foreløbig har vi imidlertid ingen yderligere kommentarer.

Med venlige hilsninger / Best regards,

Sara Engstrand
Health Economist

////////////////////

Bayer A/S
Market Access, Pharmaceuticals
Health Economy
Arne Jacobsens Alle 13
DK-2300 Copenhagen

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' anbefaling til Medicinrådet om vurdering af Stivarga (regorafenib) til standardbehandling af hepatocellulært karcinom (HCC) efter tidligere behandling med sorafenib. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	30-01-2018
Firma	Bayer
Lægemiddel	Stivarga (regorafenib)
Indikation	Hepatocellulært karcinom efter tidligere behandling med sorafenib

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Stivarga anbefales som standardbehandling til hepatocellulært karcinom efter tidligere behandling med sorafenib.

Overordnet konklusion

Amgros konkluderer, at meromkostningerne for behandling med Stivarga til hepatocellulært karcinom efter tidligere behandling med sorafenib, med udgangspunkt i nuværende aftalepris, er rimelige i forhold til den merværdi lægemidlet tilbyder.

Konklusion

Amgros vurderer, at de økonomiske estimater er forbundet med en vis usikkerhed. Denne usikkerhed er baseret på evidensgrundlaget for estimeringen af overlevelse, hvilket Amgros vurderer kan påvirke de estimerede meromkostninger. Amgros vurderer, at meromkostningerne forbundet med behandling med Stivarga sammenlignet med behandling med BSC er på et rimeligt niveau.

På trods af det lave kliniske evidensniveau og usikkerheden for de økonomiske estimater, vurderer Amgros, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og de meromkostninger, der er forbundet med behandling med Stivarga. Amgros anbefaler derfor, at Medicinrådet anbefaler Stivarga til standardbehandling for patienter med hepatocellulært karcinom efter tidligere behandling med sorafenib.

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling (baseret på aftalepris)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger (aftalepris) og merværdi	Kommentar	Anbefaling som standardbehandling
HCC	BSC	Lille klinisk merværdi	Lav evidens-kvalitet	Acceptabelt		Ja

Supplerende informationer (resumé af resultaterne i afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Meromkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne er overordnet mest følsomme overfor ændringer i Stivarga prisen. De vigtigste resultater fra afrapporteringen på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med Stivarga er forbundet med gennemsnitlige meromkostninger på 109.012 kr. pr. patient sammenlignet med behandling med BSC (ved AIP). Meromkostningerne skyldes hovedsagligt lægemiddelomkostningerne forbundet med behandling med Stivarga. Overordnet er usikkerheden omkring meromkostningerne for behandling med Stivarga høj pga. usikkerheden forbundet med behandlingslængde og OS estimer.

Tabel 2 Estimerede meromkostninger per patient, AIP

Population	Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger (DKK) per patient (AIP)
HCC	Stivarga	BSC	109.012 DKK

Budgetkonsekvenser

Amgros antager, at budgetkonsekvenserne ved at anbefale Stivarga til standardbehandling af hepatocellulært karcinom efter tidligere behandling med sorafenib vil være ca. 1,0 mio. kr. år 1 og ca. 1,9 mio. kr. år 2 og fremadrettet (ved AIP).

Kontraktforhold

Amgros har en eksisterende kontrakt med Orifarm omkring indkøb af Stivarga, hvorfor den reelle pris er lavere end AIP. Dette bevirker at de reelle omkostninger og budgetkonsekvenser er en smule lavere end analyserne ved AIP.

STIVARGA (REGORAFENIB)

HEPATOCELLULÆRT KARCINOM 2. LINJE

AMGROS 14. november 2017

Resumé

Baggrund

Regorafenib er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af hepatocellulært karcinom efter tidligere behandling med sorafenib. Incidensen af hepatocellulært karcinom (HCC) er ca. 400 per år, hvoraf omkring 40 patienter behandles med sorafenib. Af disse forventes det, at 15-20 patienter behandles med regorafenib. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Bayer.

Analyse

I analysen sammenlignes behandling med regorafenib med behandling med best supportive care (BSC).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet meromkostningerne ved brug af regorafenib. I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne pr. patient for behandling med regorafenib sammenlignet med BSC på 109.012 kr. ved nuværende listepreiser på regorafenib.

Amgros antager, at budgetkonsekvenserne ved at tage regorafenib i brug til behandling hepatocellulært karcinom i 2. linje vil være ca. 1,0 mio. kr. år 1 og ca. 1,9 mio. kr. år 2 og fremadrettet.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med regorafenib er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med best supportive care.

Amgros har allerede en aftale med Orifarm om indkøb af regorafenib. Aftalepriserne betyder, at de reelle meromkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne er lavere, end hvis analyserne foretages ved brug af AIP.

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af hepatocellulært karcinom	5
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	5
1.5 Tidshorisont	6

2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
Modelbeskrivelse	7
Analyseperspektiv	8
Omkostninger	8
2.2 Resultater	12
Resultat af omkostningsanalyse	12
Sensitivitetsanalyser	12

3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse	14
Patientpopulation	14
Markedsandel	14
Resultater	15
Sensitivitetsanalyser	15

4. Diskussion	16
----------------------	-----------

Referencer	17
-------------------	-----------

Ansøgning

Lægemiddelfirma:	Bayer
Handelsnavn:	Stivarga
Generisk navn:	Regorafenib
Indikation:	Hepatocellulært karcinom 2. linje
ATC-kode:	L01XE21

Proces

Ansøgning modtaget hos Amgros:	01-11-2017
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	22-11-2017
Endelig rapport færdig:	12-12-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	21 dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen Asger Lindvig
Kliniske eksperter har ikke bidraget med afklaringer af forudsætninger i analysen, da Amgros vurderer, at estimater og antagelser er acceptable.	

Priser

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.

Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).

1. BAGGRUND

Regorafenib er godkendt af Europakommissionen til behandling af hepatocellulært karcinom. Bayer er markedsføringsstilladelsesindehaver af regorafenib og har den 20. november 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af regorafenib til 2. linje behandling af hepatocellulært karcinom på danske sygehuse. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, Bayer har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af hepatocellulært karcinom i 2. linje i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af regorafenib som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med regorafenib mod behandling med best supportive care (BSC).

1.2 Patientpopulation

I Danmark er der årligt 412 nye patienter med hepatocellulært karcinom, hvor af ca. 40 patienter behandles med sorafenib som 1.linje. Heraf estimerer Medicinrådets protokol at 15-20 patienter kandiderer til 2. linje behandling med regorafenib(1).

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

1.3 Behandling af hepatocellulært karcinom

Behandling med regorafenib

Indikation

Patienter, som er kandidater til behandling med regorafenib, er patienter med avanceret hepatocellulært karcinom, som tidligere er behandlet med sorafenib.

Virkningsmekanisme

Regorafenib er en oral multikinaseinhibitor, der udøver sin effekt ved at blokere flere centrale proteinkinaser involveret i kræftudviklingen

Dosering

Regorafenib er tilgængelig som 40 mg-tabletter og gives i behandlingscykluser af 4 ugers varighed, hvor der gives 160 mg regorafenib 1 gang dagligt i de første 3 uger(2). Herefter holdes 1 uges pause, før en ny cyklus påbegyndes. Behandlingen fortsættes, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Komparator

Der findes på nuværende tidspunkt ingen 2. linje behandling til patienter med avanceret hepatocellulært karcinom, hvorfor komparator er BSC.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- Voksne patienter med hepatocellulært karcinom, som tidligere er behandlet med sorafenib.

1.5 Tidshorisont

I Medicinrådets protokol er anført, at den samlede kliniske merværdi baseres på tidshorisont på 2,5 år, svarende til det formodede tilgængelige data for det kritiske effektmål overall survival(1).

De indsendte økonomiske analyser fra Bayer er baseret på minimum 12 måneder.

Amgros vurderer, at den anvendte tilgang er acceptabel.

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient sammenlignes behandling med regorafenib med BSC for 2. linjebehandling. Analysen vurderes i følgende afsnit.

Den anbefaling om ibrugtagning som standardbehandling, som Amgros udarbejder på vegne af Medicinrådet, beror på faktiske aftalepriser og ikke AIP.

2.1 Model, metode og forudsætninger

Modelbeskrivelse

Bayer har indsendt omkostningsanalyser, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med regorafenib og behandling med BSC for 2.linjebehandling.

Analysen estimerer de gennemsnitlige samlede omkostninger forbundet med behandlingerne indenfor 12 måneder, da det antages at gennemsnitspatienten ikke overlever over 12 måneder.

Grundidéen i den indsendte model består i at beregne den tid, en gennemsnitlig HCC- patient befinder sig i hhv. et stadie med aktiv behandling og et progredieret sygdomsstadie (PD). Til hvert sygdomsstadie estimeres de behandlingsrelaterede omkostninger. Den gennemsnitlige omkostning pr. patient er altså relateret til de omkostninger, der er forbundet med et givent sygdomsstadie og den tid en gennemsnitlig patient befinder sig i dette stadie.

Til at beregne den gennemsnitlige varighed en gennemsnitlig patient befinder sig i hvert stadie, anvender Bayer median behandlingsslængde og median overall survival for regorafenib fra Bruix *et al.* 2017(3), som sammenligner regorafenib mod placebo.

Bayer har valgt at beregne median tid i PD ved at fratække den mediane tid i behandling fra den mediane overlevelse. Gennemsnitlige OS data for behandling med regorafenib rapporteres ikke i Bruix *et al.* 2017(3), hvorfor Bayer har anvendt median OS som estimat for den gennemsnitlige OS. Bayer har valgt at anvende median behandlingsslængde som estimat for den gennemsnitlige behandlingsslængde på trods af, at studiet rapporterer gennemsnitlig tid i behandling.

TABEL 1: INDSENDTE ESTIMATER FOR OVERLEVELSE OG BEHANDLINGSLÆNGDE

Behandling	Behandlingslængde (måneder)	OS (måneder)	Gennemsnit eller median
Regorafenib	3,6	10,6	Median
BSC	1,9	7,8	Median

Anvendelsen af medianestimater fremfor gennemsnitsestimater kan medføre en over- eller underestimering af overlevelses- og behandlingsslængdeestimater, hvilket Amgros har gjort Bayer opmærksomme på.

De gennemsnitlige omkostninger estimeres på baggrund af en række estimerede ressourceforbrug og værdisætning af dette ressourceforbrug. Analysen inkluderer omkostninger til anskaffelse af lægemidler, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, transportomkostninger, hjemmeplejeomkostninger og bivirkningsrelaterede omkostninger.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at Bayers tilgang med anvendelse af medianestimater for både behandlingsslængde og overlevelse medfører usikkerheder for hvorvidt disse estimater er repræsentative for gennemsnitsestimaterne. Ansøger har ikke redegjort for denne usikkerhed. Amgros vurderer ud fra Kaplan-Meier kurven i Bruix *et al.* 2017(3), at median OS kan accepteres som værende nogenlunde repræsentativ for den gennemsnitlige OS. Anvendelse af median behandlingsslængde som estimat for den gennemsnitlige behandlingsslængde introducerer

dog stor usikkerhed i analysen, særligt da studiet rapporterer den gennemsnitlige behandlingslængde, som for hhv. regorafenib og placebo er 2,3 og 1,4 måneder længere. Længere behandlingslængde kan have en stor effekt på omkostningerne, hvorfor Amgros har adresseret dette i en følsomhedsanalyse.

Amgros har gjort Bayer opmærksom på, at den oprindelige beskrivelse af antagelser på de medsendte overlevelsedata var mangelfuld. Dette blev efterfølgende tilrettet og en supplerende analyse blev sendt til Amgros.

Amgros vurderer, at tidshorisonten, der er defineret af opfølgningstiden i Bruix *et al.* 2017(3), er acceptabel.

Amgros vurderer at den overordnede modeltilgang er acceptabel.

Analyseperspektiv

Modellen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Modellen inkluderer transportomkostninger og patienttid.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv er i overensstemmelse med Medicinrådets protokol.

Amgros vurderer, at analysens perspektiv er acceptabel.

Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan Bayer har inkluderet omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidler, administration af behandlingen, monitorering af behandlingen, transport, patienttid, hjemmepleje og bivirkninger. I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Da regorafenib allerede er i lægemiddeltaksten anvendes AIP-priser i den indsendte analyse.

Analysen fra Bayer baseres på behandling med regorafenib administreret 160 mg per oralt én gang dagligt over 3 uger(2). Bayer har yderligere udarbejdet en følsomhedsanalyse baseret på dosis anvendt i Bruix *et al.* 2017(3) på 144,1 mg, som følge af pausering af behandling og dosisreduktion ved toksicitet.

Bayer medregner ikke spild for regorafenib.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at den valgte tilgang er acceptabel.

Administration

Omkostninger i forbindelse med administration er ikke relevant, da der er tale om et per oralt lægemiddel.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at den valgte tilgang er acceptabel.

Øvrige omkostninger før og efter progression

Omkostninger til øvrig behandling er de omkostninger, der er specifikt forbundet med enten et progressionsfrit sygdomsstadie eller et progredieret sygdomsstadie (PD). Omkostningerne er altså ikke knyttet til behandling med enten regorafenib eller BSC, men til den gennemsnitlige tid en patient befinder sig i det givne stadie, hvilket relaterer sig til hvilken behandling patienten modtager.

Bayer har estimeret ressourceforbruget forbundet med øvrig behandling før og efter progression gennem en navngiven behandlende onkolog på Herlev hospital samt norske data for ressourceforbrug for metastatisk kolorektalkræft (mCRC), som Bayer antager har et lignende ressourceforbrug, da mCRC behandles af samme afdeling som behandler HCC. Bayer antager på basis af norske mCRC data, at 50 % af patienter indlægges med leverkræft uafhængigt af om patienterne modtager regorafenib eller BSC. Det antages at de 50 % indlægges 0,3

gang per måned, hvilket resulterer i et gennemsnit på 0,15 indlæggelse per måned uafhængigt af behandlingsregime.

På basis af samtale med behandlende onkolog har Bayer estimeret forbrug af antal ambulante besøg hos onkolog, ambulante besøg hos gastroenterolog, forbrug af CT-scanning og hvorvidt specifikke bivirkninger bliver behandlet ambulant eller stationært. Bayer har anvendt norske forbrugsestimater for hyppighed af indlæggelse og hjemmesygepleje. Bayer antager, at patienter på aktiv behandling ser den behandlende onkolog en gang per måned ved ambulant besøg, og at patienter som ikke modtager aktiv behandling (BSC) ikke besøger en onkolog. Derimod antager Bayer, at behandlende gastroenterolog møder alle HCC-patienter 0,5 gang per måned, uanset om de er på aktiv lægemiddelbehandling eller BSC ifm. behandling af underliggende leversygdom. Det forventes derfor, at patienter som behandles med regorafenib i gennemsnit har 1,5 ambulante besøg per måned ifm. konsultation, og patienter som behandles med BSC har 0,5 ambulante besøg per måned.

TABEL 2: RESSOURCEFORBRUG AF ØVRIG BEHANDLING, PR MÅNED

		Regorafenib		BSC	
		Andel af patienter	Antal besøg	Andel af patienter	Antal besøg
Hospitalsomkostninger	Indlæggelse	50,0%	0,30	50,0%	0,30
	Ambulant besøg	100,0%	1,50	100,0%	0,50
	CT scan	100,0%	0,33	0,0%	0,00
Omkostning udenfor hospital	Hjemmesygepleje	0,0%	0,00	40,0%	2,00
	Hjemmepleje	0,0%	0,00	40,0%	2,00

Værdisætningen af ressourceforbruget er sket vha. gældende DRG- og DAGS-takster samt kommunale takster for hjemmepleje (se tabel 3).

TABEL 3: VÆRDISÆTNING AF ØVRIG BEHANDLING

	Kr.	Takst	Antal besøg
Indlæggelse grundet leverkræft	30.167	DRG0719	Ondartet sygdomme i lever, galeveje og bugspytkirtel, pat. mindst 18 år. Taksten har et max på 11 indlæggelsesdage.
Ambulant besøg	1.891	BG50A + DG30L	Ambulant besøg, pat. mindst 7 år (BG50A) + Cancer (DG30L).
CT scan (abdomen)	1.076	PG14G	CT-scanning uden komplikationer
Hjemmesygepleje	522	Kommune	Amgros katalog for enhedsomkostninger (ikke ledende sygeplejerske)
Hjemmepleje	355	Kommune	Amgros katalog for enhedsomkostninger (Social- og sundhedspersonale, ikke-udd.).

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af ressourceforbruget for antal ambulante besøg hos onkolog, ambulante besøg hos gastroenterolog, forbrug af CT-scanning og ambulant eller stationær behandling af bivirkninger er forbundet med en vis usikkerhed, da ressourceestimererne er baseret på én samtale med én behandlende onkolog.

Ligeledes er estimering af ressourceforbruget for hyppighed af indlæggelse og hjemmesygepleje på basis af norske forbrugsdata for mCRC forbundet med usikkerheder grundet forskelle mellem sygdomme og sundhedsvæsen. Værdisætningen af ressourceestimererne er sket i tråd med Amgros metodevejledning.

Amgros vurderer, at estimererne virker plausible på trods af usikkerhederne ved estimererne for den valgte tilgang.

Patient- og pårørendetid og transport

Bayer har inkluderet patienttid og transportomkostninger for estimererne forbundet med administration af lægemidlerne. Bayer antager, at transport samt sygehusbesøg i gennemsnitligt tager 3 timer pr. gang. Estimatet er ikke underbygget af referencer eller kilder.

TABEL 4: PATIENT- OG PÅRØRENDETID, PR MÅNED

Ressourceforbrug samlet	Regorafenib	BSC
Transportomkostninger	1,65	0,65
Tidsforbrug til behandling og transport	4,95	1,95

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af patienttid og transport er acceptabel.

Bivirkninger

Bayer har ekstraheret bivirkningsfrekvenserne for behandling med regorafenib og placebo fra Bruix *et al.* 2017(3) (tabel 5). Bayer har ved dialog med behandlende onkolog konstateret, at bivirkningerne både behandles ambulant og stationært, undtaget palmar-plantar erythrodysaesthesia som udelukkende behandles ambulant. Bayer antager, at de patienter som modtager regorafenib efter behandling med sorafenib er i god almen tilstand (PS 0-1), baseret på Bruix *et al.* 2017(3). I mangel på et evidensbaseret estimat for hvor mange der behandles ambulant og ved indlæggelse, har Bayer antaget at 90 % af bivirkningerne behandles ambulant og 10% ved indlæggelse. Tabel 6 illustrerer frekvensen af bivirkningerne som behandles ved indlæggelse og ambulant.

Bayer har behandlet usikkerheden ved estimererne i en følsomhedsanalyse.

TABEL 5: INDSENDTE BIVIRKNINGSFREKVENSER

Bivirkninger: grad 3-4	Andel af patienter som oplever bivirkninger	
	Regorafenib	BSC
Anæmi	1,6%	1,6%
Ascites	0,8%	0,5%
Forhøjet aspartataminotransferase	5,1%	5,2%
Forhøjet bilirubin	6,7%	2,1%
Fatigue	6,4%	1,6%
Hypertension	13,1%	3,1%
Palmar-plantar erythrodysaesthesia	12,6%	0,5%

TABEL 6: INDSENDTE BIVIRKNINGSFREKVENSER, BEHANDLET VED INDLÆGGELSE ELLER AMBULANT

Bivirkninger: grad 3-4	Indlæggelse		Ambulant	
	Regorafenib	BSC	Regorafenib	BSC
Anæmi	0,2%	0,1%	1,4%	1,4%
Ascites	0,1%	0,1%	0,7%	0,5%
Forhøjet aspartataminotransferase	0,5%	0,5%	4,6%	4,7%
Forhøjet bilirubin	0,7%	0,2%	6,0%	1,9%
Fatigue	0,6%	0,2%	5,8%	1,4%
Hypertension	1,3%	0,3%	11,8%	2,8%
Palmar-plantar erythrodysesthesia	0,0%	0,0%	12,6%	0,5%

Værdisætningen af ressourceforbrug er sket vha. DRG- og DAGS-takster. Værdisætningen er illustreret i tabellen nedenfor.

TABEL 7: VÆRDISÆTNING AF AMBULANTE BIVIRKNINGER

Bivirkninger	Kr.	Takst	Kilde
Anæmi	672	BG50A	DAGS takst
Ascites	672	BG50A	DAGS takst Ascites UNS (DR189) er anvendt.
Forhøjet aspartataminotransferase	672	BG50A	DAGS takst
Forhøjet bilirubin	672	BG50A	DAGS takst. Forstyrrelser i bilirubinomsætningen UNS (DE807) er anvendt.
Fatigue	672	BG50A	DAGS takst Udmattelse eller utilpashed UNS (DR539) er anvendt.
Hypertension	672	BG50A	DAGS takst
Palmar-plantar erythrodysesthesia (hånd-fod-hud reaktion)	672	BG50A	DAGS takst Lokaliseret dermatitis forårsaget af indtaget lægemiddel (DL271) er anvendt.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af bivirkningsrelaterede omkostninger er acceptabel.

2.2 Resultater

Resultat af omkostningsanalyse

Som beskrevet i overstående afsnit, mener Amgros, at analysen er forbundet med store usikkerheder ift. estimerne for behandlingens længde og OS. Amgros har derfor foretaget en sensitivitetanalyse baseret på gennemsnitlig behandlingens længde, som kan findes i afsnittet om sensitivitetanalyser. Justeringen af estimerne for behandlingens længde har betydning for analysens resultater, da behandling med regorafenib efter justeringerne bliver forbundet med højere omkostninger. Overordnet er estimering af ressourceforbrug og værdisætning af dette dog sket i tråd med Amgros' retningslinjer.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med regorafenib i stedet for BSC er på 109.012 kr. ved AIP. Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer i de to behandlinger.

TABEL 8: RESULTAT AF OMKOSTNINGSANALYSEN, GNS. OMKOSTNINGER PR. PATIENT, KR.

Omkostningselement	Regorafenib	BSC	Difference
Lægemiddelomkostninger	84.458	0	84.458
Hospitalsomkostninger	70.844	49.343	21.501
Omkostning udenfor hospital	4.911	4.139	772
Omkostninger for patienten og evt. pårørende	6.799	4.518	2.282
Totale gennemsnitsomkostninger per patient	167.013	58.000	109.012

Sensitivitetanalyser

Bayer har leveret sensitivitetanalyser for andelen af patienter som indlægges ved bivirkninger og dosering af regorafenib.

Da Bayer har antaget, at 10 % af patienter, som oplever bivirkninger, indlægges (hånd-fod-hud reaktion ekskluderes, da denne altid behandles ambulantly), har Bayer udarbejdet en sensitivitetanalyse, hvor andelen af patienter som indlægges fordobles (20 %). Denne analyse øger meromkostninger per patient til 110.349.

Bruix et al 2017 studiet anvender en dosis på 144,1 mg, hvorfor Bayer har indsendt en sensitivitetanalyse med denne dosis. Denne dosering er et udtryk for håndtering af toksicitet gennem dosisreduktion og behandlingspausering. Lavere dosis resulterer i 8.393 kr. lavere lægemiddelomkostninger end hovedanalysen med 160 mg. Samlet bliver meromkostningerne per patient 100.619 kr.

TABEL 9: SENSITIVITETSANALYSE, DOSIS 144,1 MG, GNS. OMKOSTNINGER PR. PATIENT, KR.

Omkostningselement	Regorafenib	BSC	Difference
Lægemiddelomkostninger	76.065	0	76.065
Hospitalsomkostninger	70.844	49.343	21.501
Omkostning udenfor hospital	4.911	4.139	772
Omkostninger for patienten og evt. pårørende	6.799	4.518	2.282
Totale gennemsnitsomkostninger per patient	158.619	58.000	100.619

Som tidligere nævnt anvender Bayer median behandlingslængde som et estimat for den gennemsnitlige behandlingslængde. Denne tilgang kan underestimere den reelle behandlingslængde, hvorfor Amgros har udarbejdet en sensitivitetanalyse, som anvender den gennemsnitlige behandlingslængde publiceret i Bruix *et al.* 2017.

TABEL 10: SENSITIVITETSANALYSE, GENNEMSNITSLIG BEHANDLINGSLÆNGDE

	Regorafenib		BSC	
	Behandlingslængde	OS	Behandlingslængde	OS
Grundanalyse	3,6	10,6	1,9	7,8
Gns. Behandlingslængde	5,9	10,6	3,3	7,8

Anvendes den gennemsnitlige behandlingslængde i stedet for den mediane behandlingslængde øges behandlingsomkostningerne. Særligt lægemiddelomkostningerne øges og den øgede behandlingslængde resulterer i en stigning i meromkostninger per patient med ca. 54.000 kr. Stigningen betyder at den samlede gennemsnitlige behandlingsomkostning per patient er således på 165.905 kr.

TABEL 11: SENSITIVITETSANALYSE FOR GNS. BEHANDLINGSLÆNGDE, GNS. OMKOSTNINGER PR. PATIENT, KR.

Omkostningselement	Regorafenib	BSC	Difference
Lægemiddelomkostninger	138.417	0	138.417
Hospitalsomkostninger	76.970	52.488	24.482
Omkostning udenfor hospital	3.298	3.157	140
Omkostninger for patienten og evt. pårørende	8.290	5.425	2.865
Totale gennemsnitsomkostninger per patient	226.974	61.070	165.905

3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

Budgetkonsekvenserne er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Analysen tager derfor udgangspunkt i to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne er differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

Patientpopulation

Den indsendte analyse af budgetkonsekvenserne ved ibrugtagning af regorafenib som standardbehandling bygger på antagelsen fra Medicinrådets protokol om, at 15-20 patienter om året potentielt kan modtage behandling med regorafenib. Bayer har på denne baggrund valgt at antage, at 18 af patienterne kan behandles med regorafenib. Bayer har indsendt sensitivitetsanalyser for antallet af patienter med hhv. 15 og 20 patienter.

Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation

Bayer har taget udgangspunkt i populationsstørrelsen defineret i Medicinrådets protokol, hvilket er i tråd med Amgros' retningslinjer.

Markedsandel

Bayer antager et gradvist markedsoptag over 4 år ved anbefaling som standardbehandling, svarende til 3, 6, 9 og 18 patienter for hhv. år 1, 2, 3 og 4. Bayer har ikke begrundet deres valg af markedsandel.

TABEL 12: MARKEDSANDEL I INDSENDT ANALYSE, ANTAL PATIENTER

	Anbefales som standardbehandling				Anbefales <u>ikke</u> som standardbehandling			
	År 1	År 2	År 3	År n	År 1	År 2	År 3	År n
Regorafenib	3	6	9	18	0	0	0	0
Placebo	15	12	9	0	18	18	18	18
Total	18	18	18	18	18	18	18	18

Amgros' vurdering af estimeret markedsandel

Amgros vurderer, at et gradvist markedsoptag af regorafenib efter en anbefaling som standardbehandling er sandsynligt. Bayer har valgt en tidshorisont på 4 år på trods af, at Medicinrådets protokol definerer tidshorisonten til 2,5 år. Amgros har derfor justeret budgetkonsekvensanalysen til et gradvist optag over 2 år, denne analyse vil blive anvendt i resten af rapporten.

TABEL 13: MARKEDSANDEL I JUSTERET ANALYSE, ANTAL PATIENTER

	Anbefales som standardbehandling		Anbefales <u>ikke</u> som standardbehandling	
	År 1	År 2	År 1	År 2
Regorafenib	9	18	0	0

BSC	9	0	18	18
Total	18	18	18	18

Resultater

Budgetkonsekvenserne estimeres på baggrund af de estimerede meromkostninger, den definerede patientpopulation (9 patienter behandlet med regorafenib og 9 behandlet med BSC det første år, samt 18 patienter behandlet med regorafenib og 0 behandles med BSC år 2), og 100 % markedsoptag efter andet år, til at være på ca. 1,0 mio. kr. år 1 og ca. 1,9 mio. kr. efter 2 år og fremadrettet.

TABEL 14: BUDGETKONSEKVENSANALYSE BASE CASE, KR.

	År 1	År 2
Anbefales som standardbehandling	2.025.113	3.006.225
Anbefales <u>ikke</u> som standardbehandling	1.044.002	1.044.002
Total	981.112	1.962.223

Sensitivitetsanalyser

Bayer har indsendt sensitivitetsanalyser for hhv. 15 og 20 patienter. Resultatet af analysen kan ses i tabel 15. Resultatet påvirkes en anelse af antallet af patienter, der behandles med regorafenib.

TABEL 15: SENSITIVITETSANALYSE, ANTAL PATIENTER, KR.

	År 1	År 2
15 patienter	872.099	1.635.185
Base case (18 ptt)	981.111	1.962.223
20 patienter	1.090.123	2.180.247

Hvis behandlingens længde med regorafenib ændres til den gennemsnitlige behandlingens længde i Bruix *et al.* 2017(3), har dette naturligt en betydning for budgetkonsekvenserne. I et sådant scenarie vil budgetkonsekvenserne forøges fra ca. 1,0 mio. kr. til ca. 1,5 mio. kr. år 1 og fra ca. 1,9 mio. kr. til ca. 3,0 mio. kr. år 2 ift. base case scenariet. Resultaterne af denne analyse er illustreret i tabellen nedenfor.

TABEL 16: SENSITIVITETSANALYSE GENNEMSNITLIG BEHANDLINGSLÆNGDE, KR.

	År 1	År 2
Anbefales som standardbehandling	2.592.3978	4.085.539
Anbefales <u>ikke</u> som standardbehandling	1.099.256	1.099.256
Total	1.493.141	2.986.282

4. DISKUSSION

Bayers ansøgning vedrører en indikationsudvidelse på et lægemiddel, hvor Amgros og parallelimportøren Orifarm allerede har indgået en aftale, som giver Amgros rabat på lægemidlet ift. AIP. Foretages analyserne i denne afrapportering med aftalepriser i stedet for AIP, vil resultatet være en mindre reduktion af meromkostninger pr. patient ved behandling med regorafenib. De reducerede meromkostninger betyder derfor også reducerede budgetkonsekvenser.

Selvom de indsendte analyser er af tilfredsstillende karakter, er der visse usikkerheder forbundet med de fundne resultater. De faktorer, der har størst påvirkning på resultaterne, er, udover prisen på lægemidlerne, behandlingstiden. I analyserne anvendes de medianestimer for behandlingstiden, der er anvendt i studierne. I dansk klinisk praksis vil der næppe være tale om ligeså veldefinerede mål, som der er i de kliniske studier, for hvornår en behandling afsluttes. Dette kan reelt betyde, at patienter i praksis potentielt vil modtage behandling i længere tid end den periode, der ligger til grund for beregningen af den gennemsnitlige behandlingsperiode for regorafenib. Anvendelsen af medianestimer kan være misvisende for behandlingstiden for den gennemsnitlige patient. Dette kan have betydelige konsekvenser for både meromkostninger og budgetkonsekvenser.

Analysen af meromkostninger sker over et begrænset tidsperspektiv, hvilket betyder, at omkostningerne kun kan estimeres indenfor denne periode. Amgros vurderer dog alligevel, at den anvendte tidshorisont fanger de vigtigste forskelle i omkostninger behandlingsregimerne imellem.

Overordnet set vurderer Amgros, at Bayer har indsendt en analyse, der gør det muligt at vurdere de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med regorafenib sammenlignet med BSC. Analysen afdækker ligeledes de estimerede budgetkonsekvenser ved ibrugtagning af regorafenib som standardbehandling på en acceptabel måde.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for regorafenib [Internet]. 2017 [cited 2017 Dec 6]. Available from: http://medicinraadet.dk/media/5675/protokol-for-regorafenib_02102017.pdf
2. European Medicines Agency. EPAR Stivarga regorafenib [Internet]. Vol. 44. 2017 [cited 2017 Dec 12]. p. 5–7. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf
3. 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.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af regorafenib til behandling af hepatocellulært carcinom

Handelsnavn	Stivarga
Generisk navn	Regorafenib
Firma	Bayer
ATC-kode	L01XE21
Virkningsmekanisme	Multikinaseinhibitor, som inhiberer kinaser involveret i tumorangiogenese (VEGFR1, -2, -3, TIE2), oncogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) og tumormikromiljøet (PDGFR, FGFR).
Administration/dosis	Regorafenib er tilgængelig som 40 mg-tabletter til oral brug. Regorafenib gives i behandlingscyklusser af 4 ugers varighed, hvor der gives 160 mg regorafenib 1 gang dagligt i de første 3 uger. Herefter holdes 1 uges pause, før en ny cyklus påbegyndes.
EMA-indikation	Monotherapy for the treatment of adult patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with sorafenib.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	02. oktober 2017 02. oktober 2017 5960 1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe Fagudvalgets sammensætning se bilag 1	Gedske Thomsen, Thomas Linemann og Anette Pultera Nielsen

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling	4
2.2	Regorafenib	4
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	5
3.2	Valg af effektmål.....	5
3.2.1	Kritiske effektmål.....	7
3.2.2	Vigtige effektmål	8
3.2.3	Mindre vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser	10
7	Referencer	10

Forkortelser

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

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af regorafenib med henblik på generel ibrugtagning til patienter med hepatocellulært carcinom (HCC), som tidligere er behandlet med sorafenib. 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 regorafenib modtaget 14. september 2017.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af regorafenib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem regorafenib og placebo 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 carcinom) er en mindre hyppigt forekommende kræftform i Danmark. Incidensen er for perioden 2010-2014 angivet til 412 nye tilfælde pr. år (mænd 285 tilfælde; kvinder 127 tilfælde).

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

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

2.2 Regorafenib

Regorafenib er en oral multikinaseinhibitor, der udøver sin effekt ved at blokere flere centrale proteinkinaser involveret i kræftudviklingen, herunder tumorangiogenese (VEGFR1-3), oncogenese (KIT, RET, RAF-1 samt BRAF) og metastasering. Regorafenib er tiltænkt som 2. linjebehandling efter behandling

med sorafenib. Fagudvalget anslår, at den forventede population for regorafenib er 15-20 patienter om året.

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

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

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 regorafenib sammenlignet med standardbehandling til voksne patienter med hepatocellulært carcinom, som tidligere er behandlet med sorafenib?*

Population

Patienter, som er kandidater til behandling med regorafenib, er patienter med avanceret hepatocellulært carcinom, som tidligere er behandlet med sorafenib.

Intervention

Regorafenib, jf. afsnit 2.2

Komparator

Komparator er placebo. Der findes ingen 2. linje medicinsk behandling til patienter med avanceret hepatocellulært carcinom.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger). For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Table 1. Overview of selected effect goals:

Effect goal*	Importance	Category	Unit of measurement	Minimum clinically relevant differences in absolute numbers
Overlevelse Overall survival (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse - Antal måneder	En median forskel på 2,5 måneder
			12 måneders overlevelse - Andel af patienter, der overlever i 12 måneder	En forskel på 8 procentpoint i andel patienter, der overlever efter 1 år
			24 måneders overlevelse - Andel af patienter, der overlever i 24 måneder	En forskel på 4 procentpoint i andel patienter, der overlever efter 2 år
Livskvalitet	Kritisk	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i EQ-5D visuel analog skala Tid: Efter 1, 3 og 6 måneders behandling	Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på ≥ 7 point
			Gennemsnitlig ændring over tid i EQ-5D index score Tid: Efter 1, 3 og 6 måneders behandling	Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline på 0,08
			Gennemsnitlig ændring over tid i FACT-hep Tid: Efter 1, 3 og 6 måneders behandling	Gennemsnitlig forskel i ændring på 8-9 point
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	- Andel af patienter, der ophører behandlingen pga. bivirkninger til lægemidlet	En forskel på 10 procentpoint, der ophører pga. bivirkninger
			- Andel af patienter, som dør grundet bivirkninger af lægemidlet - Derudover en kort beskrivelse af disse events	En forskel på 2 procentpoint i andel af patienter, der dør pga. bivirkninger
			- Andel af patienter, som får en eller flere bivirkninger (grad 2-5)	En forskel på 30 procentpoint i andel af patienter, som får en eller flere bivirkninger
			- Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne	Narrativ vurdering
Tid til progression Tid til radiologisk eller klinisk progression fra randomisering	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median tid til progression - Antal måneder	En median forskel på 2 måneder

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

Den samlede kliniske merværdi af regorafenib baseres på en tidshorizont på 2,5 år, svarende til det formodede tilgængelige data for det kritiske effektmål overall survival (4).

3.2.1 Kritiske effektmål

Overlevelse (overall survival, OS) er guldstandard for at demonstrere klinisk effekt i cancerstudier, herunder leverkræft. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag.

Den mindste klinisk relevante forskel for median overlevelse vurderes af fagudvalget til 2,5 måneder. Behandlingen er 2. linjebehandling til patienter, som forventes at vinde 2,8 måneder i median overlevelse ved førstelinjebehandling (2). Det er derfor fagudvalgets vurdering, at 2,5 måneder er klinisk relevant. Dette er sat i overensstemmelse med de 2,5-2,9 måneder, som er angivet for en grad 3-kategorisering i ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (5). Denne skala er et redskab til at vurdere størrelsen af den kliniske værdi for kræftlægemidler, som er livsforlængende og ikke kurative, hvor en grad 1 svarer til en triviel klinisk betydende effekt, og grad 4 er en væsentlig klinisk betydende effekt. Den valgte tærskelværdi er baseret på denne populations forventede korte livslængde, som også er påvirket af underliggende komorbiditet, idet størstedelen af patienterne har levercirrose.

Fagudvalget vurderer, at en opgørelse over 12 måneders overlevelse er relevant, idet patienter, som lever efter 12 måneder, må betragtes som langtidsoverlevende baseret på observationen af, at placebobehandlede patienter i RESORCE-studiet har en median overlevelse på 7,8 måneder (4). Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 8 % og er derved sat lidt lavere end ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale. Dette skyldes, at den største andel af patienterne også har levercirrose. Ligeledes ønskes data for overlevelse efter 24 måneder, og den mindste klinisk relevante forskel er sat til 4 %.

Livskvalitet: Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål, der her vurderes at være af kritisk betydning, idet behandlingen er livsforlængende og ikke kurativ. Ligeledes forventes medtagningen af dette effektmål også at kunne give en indikation af, om bivirkningerne ved produktet påvirker patienternes livskvalitet.

Fagudvalget vurderede fordele og ulemper ved forskellige mål for livskvalitet, herunder FACT-Hep og EQ-5D. Fagudvalget vælger at anvende både EQ-5D samt FACT-Hep. FACT-Hep er et valideret spørgeskema (6), som er specifikt rettet mod patienter med hepatobiliær kræft (lever, galdegange og bugspytkirtlen), og adresserer fem forskellige dimensioner (fysisk velvære, social-/familievelvære, følelsesmæssigt velvære, funktionel velvære, yderligere bekymringer). EQ-5D er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (7). 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). Den mindste klinisk relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. (8). For FACT-Hep anvendes den mindste klinisk relevante forskel på 8-9 point fra Steel et al. (9).

Bivirkninger: Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Det er kendt, at patienter oplever mange bivirkninger til både sorafenib og regorafenib.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger ønskes belyst, idet dette er et mål for, hvor stor en del af patienterne, som oplever så alvorlige bivirkninger, at de må stoppe behandlingen og dermed muligvis ikke

har 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. En forskel på 10 procentpoint i andel af patienter, der ophører behandling på grund af bivirkninger, vurderes klinisk relevant. Grundet sygdommens alvorlighed og patientens bevidsthed om at der ikke er flere behandlingsmuligheder efter dette, forventes patienterne at vedblive på behandling på trods af relativt tunge bivirkninger. Samtidig må en vis toksicitet forventes og accepteres af patienten ved denne type behandling.

Der ønskes også en opgørelse over den andel af patienter, som dør grundet bivirkninger af lægemidlet, samt en kort beskrivelse af disse events. Her er den mindste klinisk relevante forskel 2 procentpoint.

Andelen af patienter, som oplever en eller flere bivirkninger (\geq grad 2-bivirkninger), vurderes at være relevant for vurderingen. Den mindste klinisk relevante forskel er 30 procentpoint.

Fagudvalget ønsker desuden en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresumeeet for lægemidlet.

Mildere bivirkninger vil blive opfanget af livskvalitetsmål og vurderes ikke at være vigtigt for vurderingen af klinisk merværdi.

3.2.2 Vigtige effektmål

Tid til progression: Tid til progression defineres som radiologisk eller klinisk progression fra randomisering. Dette endepunkt er et mål for tumorvækst og er tilgængeligt, før overlevelsesdata er modne. Tid til progression og progressionsfri overlevelse betragtes som ligeværdige, men tid til progression foretrækkes som vigtigt effektmål, da der forelægges data for OS. Tid til progression vurderes vigtigt, idet det er et mål for, hvor lang tid patienterne oplever stabil sygdom. Effektmålet opgøres ved medianen, og den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 2 måneder som for OS, idet disse effektmål som regel følger hinanden.

3.2.3 Mindre vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS): Progressionsfri overlevelse defineres som tiden fra randomisering til radiologisk eller klinisk progression eller død. Dette endepunkt giver et mål for tumorvækst og er tilgængeligt, før overlevelsesdata er modne. Progressionsfri overlevelse anvendes til tider som surrogatmarkør for overlevelse. Tid til progression foretrækkes fremfor progressionsfri overlevelse, idet der foreligger data for overlevelse.

Objektiv responsrate (ORR): Dette effektmål er et udtryk for det antal patienter, som opnår komplet eller partiel respons. Det vil sige, at der radiologisk ses en delvis eller komplet reduktion i tumorstørrelse. Dette effektmål vurderes mindre vigtigt, da der ikke er direkte sammenhæng mellem graden af objektiv respons og overlevelsen for denne behandlingstype.

Sygdomskontrolrate: Dette effektmål er ligesom den objektive responsrate et udtryk for antal patienter, som opnår komplet eller partiel respons, men inkluderer tillige også antal patienter med stabil sygdom. Dette effektmål vurderes mindre vigtigt.

Responsvarighed: Varigheden af responsen hos patienter med objektiv respons (komplet eller partiel respons) opgøres via dette mål. Dette effektmål vurderes mindre vigtigt, da der ikke er direkte sammenhæng mellem graden af objektiv respons og overlevelsen for denne behandlingstype.

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 er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Regorafenib	Behandling af patienter med hepatocellulært carcinom som tidligere er behandlet med sorafenib
(Placebo)	

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 fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end RCT ekskluderes, fase I- og fase IIa-studier ekskluderes, studier med andre populationer end de valgte ekskluderes, studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs Scientific Discussion. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningskema.

Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. 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 syntetiseres indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Ingen

7 Referencer

1. NORDCAN databasen [Internet]. [cited 2017 Sep 15]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378–90.
3. Opfølgingsprogram for kræft i øvre mave-tarm (2015) SST [Internet]. 2015 [cited 2017 Sep 15]. Available from: https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/~/_media/60815EC35F0041808D6AF474A56C3124.ashx.
4. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56–66.
5. 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.
6. Heffernan N, Cella D, Webster K, Odom L, Martone M, Passik S, et al. Measuring health-related quality of life in patients with hepatobiliary cancers: the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary questionnaire. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002 May 1;20(9):2229–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11980994>.
7. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [Internet]. 1990 Dec;16(3):199–208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>.
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 Dec 21;5:70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154669>.

9. Steel JL, Eton DT, Cella D, Olek MC, Carr BI. Clinically meaningful changes in health-related quality of life in patients diagnosed with hepatobiliary carcinoma. *Ann Oncol.* 2006;17(2):304–12.

Bilag

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft

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

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Gedske Thomsen Mail: gth@medicinraadet.dk Mobil: 30 34 46 43	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
---	--

<i>Fagudvalgskoordinator:</i> Anette Pultera Nielsen Mail: apn@medicinraadet.dk Mobil: 21 34 09 77	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
---	--

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

The purpose of this form is to provide an overview of the basic information, literature search, study and analysis results that will serve as basis for the drug appraisal as new standard treatment*.

This form is to be regarded as a template of the minimum required information needed for the appraisal.

Because some analyses and results do not easily fit into the template, it is accepted that the template can be adjusted in order to fit the information and some information can be submitted as appendices i.e. search terms, study results and comparative analyses.

Medicinrådet (The Danish Medicines Council) will, as the project owner, distribute the sections related to the cost analysis to Amgros I/S.

In cases where confidential data is submitted please highlight the data with yellow and write a comment stating when it is expected that these data will be public. If confidential data is submitted in an appendix please also highlight these in yellow and remember to watermark the document as "confidential".

*"New standard treatment" means a treatment that is readily available at the hospitals, and not necessarily as "golden standard".

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Basic information *basisinformation*

Contact information <i>kontaktoplysninger</i>	
Name	Sara Engstrand
Title	Health Economist
Area of responsibility	Health Economy, projektleder for ansøgningen
Phone	
Email	
Name	Ralf W. Ackermann
Title	Medical Director
Area of responsibility	Medical
Phone	
Email	

Overview of the Technology <i>oversigt over lægemidlet</i>	
Generic name <i>generisk navn</i>	Regorafenib
Proprietary name <i>handelsnavn</i>	Stivarga
Marketing authorisation holder in Denmark <i>indehaver af markedsførings-tilladelse i Danmark</i>	Bayer AG 51368 Leverkusen Tyskland
Pharmacotherapeutic group <i>farmakoterapeutisk klasse</i>	Antineoplastiske midler, proteinkinaseinhibitor
Active substance(s) <i>aktivt stof</i>	Regorafenib
Pharmaceutical form(s) <i>lægemiddelform</i>	Filmovertrukne tabletter til peroralt brug - Lyserøde, ovale, filmovertrukne tabletter, der er 16 mm lange og 7 mm brede og mærket med "BAYER" på den ene side og "40" på den anden side.
ATC code <i>ATC kode</i>	L01XE21
Mechanism of action	Regorafenib er et oralt anticancermiddel, der virker ved at blokere flere proteinkinaser

<p><i>virkningsmekanisme</i></p>	<p>kraftigt, inkl. kinaser, der har betydning for tumorangiogenese ((VEGFR1, 2, 3, TIE2), onkogenese (KIT, RET, RAF 1, BRAF, BRAFV600E), metastaser (VEGFR3, PDGFR, FGFR) og tumorimmunitet (CSF1R). Især hæmmer regorafenib muteret KIT, en major onkogen driver i gastrointestinale stromale tumorer, og derved blokeres proliferationen af tumorcellerne. I prækliniske studier har regorafenib vist potent anti tumoraktivitet i et bredt spektrum af tumormodeller sandsynligvis ved at mediere anti-proliferativ og anti-angiogenetisk effekt, inkl. kolorektale, gastrointestinale stromale og hepatocellulære tumormodeller. Regorafenib har desuden reduceret niveauet af tumorassocierede makrofager og vist anti metastatisk virkning in vivo. Vigtige metabolitter (M 2 og M 5) udviste lignende virkning sammenlignet med regorafenib i in vitro og in vivo modeller.</p>
<p>Therapeutic indication <i>terapeutisk indikation</i></p>	<p>Stivarga er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metastaserende kolorektal cancer (KRC), som tidligere er blevet behandlet med, eller som ikke anses for egnet til behandling med de tilgængelige behandlinger. Disse omfatter fluoropyrimidin baseret kemoterapi, anti VEGF behandling og anti EGFR behandling (se section 5.1) - inoperable eller metastaserende gastrointestinale stromale tumorer (GIST), som progredierede på eller var intolerante overfor tidligere behandling med imatinib og sunitinib - hepatocellulært karcinom (HCC), som tidligere er blevet behandlet med sorafenib.
<p>Patient population(s) <i>patientpopulation(er)</i></p>	<p>For den relevante indikation (HCC): Ca 40 patienter behandles i dag med 1. linie systemisk behandling af HCC årlig (P. Nørgard Larsen, Editor. 2010, Dansk Lever Galdevejs Cancer Gruppe (DLGCG) Copenhagen). Patienter som overvejes for 2. liniens behandling med regorafenib har generelt en god general funktion, se dosering, nedefor. Derfor forventes mindre end halvdelen, 15-20 patienter årlig, at bruge regorafenib for HCC. Flere mænd end kvinder får HCC (ca 2/3) og den gennemsnitlige alder ved diagnose er over 40 år (Statistik om leverkræft. 2017, Kræftens Bekæmpelse).</p>
<p>Will dispensing be restricted to hospitals? <i>Bliver udlevering forbeholdt hospitaler</i></p>	<p>Stivarga bør ordineres af læger med erfaring i anti cancerbehandling.</p>
<p>Dosage regimen <i>dosering</i></p>	<p>Dosering</p> <p>Den anbefalede dosis regorafenib er 160 mg (4 tabletter med 40 mg), der tages én gang dagligt i 3 uger, efterfulgt af 1 uge uden behandling. Denne 4 ugers periode anses for at være en behandlingscyklus.</p> <p>Hvis patienten glemmer at tage en dosis, skal den tages samme dag, så snart patienten kommer i tanke om det. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis samme dag som erstatning for en glemt dosis. Hvis der kastes op efter administration af regorafenib, må patienten ikke tage ekstra tabletter.</p> <p>Behandling fortsættes så længe, der findes klinisk indikation herfor, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet (se pkt. 4.4).</p> <p>Patienter med performance status (PS) 2 eller derover var ekskluderet fra kliniske studier. Der er begrænsede data for patienter med PS \geq 2.</p> <p>Doseringsjustering</p> <p>Dosisafbrydelser og/eller dosisreduktioner kan være påkrævet på baggrund af individuel sikkerhed og tolerans. Dosismodifikationer skal foretages i trin på 40 mg (én tablet). Den lavest anbefalede daglige dosis er 80 mg. Den maksimale daglige dosis er 160 mg. Se SPC for anbefalede dosismodifikationer og foranstaltninger.</p>
<p>Combination therapy and/or co-medication</p>	<p>Monoterapi.</p>

<i>kombinationsbehandling og/eller co-medicinering</i>	
Packaging - types, sizes/number of units and concentrations <i>pakninger - typer, strørrelser/antal enheder og styrker</i>	Hver fillovertrukket tablet indeholder 40 mg regorafenib. Hver pakke indeholder 84 tabletter.

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Literature search *litteratursøgning*

Databases and search terms <i>databaser og søgetermer/søgestreng</i>	<i>Der er gennemført litteratursøgning i hhv. MEDLINE/PubMed og CENTRAL (Cochrane Library). I begge databaser er der søgt med søgetermer regorafenib AND hepatocellular carcinoma og stivarga AND hepatocellular carcinoma og med anvendelse af filter for kliniske studier.</i>
Date of search <i>dato for søgning</i>	<i>11. oktober 2017</i>
Methods for literature selection <i>metode for litteraturselektion</i>	<i>Abstracts fra kongreser er ekskluderet, det samme er gældende for publikation fra fase II studie. Resultatet er en tilbageværende publikation, Bruix et. al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.</i>
PRISMA flow diagram for literature selection <i>PRISMA flow diagram for litteraturselektion</i>	<i>Se venligst vedhæftede PRISMA diagram. Der er ikke fundet andre kilder i EPAR.</i>

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics *studiekarakteristika*

Trial	<i>Study of Regorafenib After Sorafenib in Patients With Hepatocellular Carcinoma (RESORCE)</i>
NCT-number	<i>NCT01774344</i>
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	<i>Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Jordi Bruix et. Al. Lancet 2017; 389:56-66</i>
Design/study type <i>Design/studietype</i>	<i>This study is a randomised, double-blind, placebo-controlled international phase 3 trial was done at 152 centres in 21 countries in North America, South America, Europe, Asia, and Australia. Patients were randomly assigned (2:1) to regorafenib or placebo. Patients assigned to placebo could receive regorafenib after the primary analysis. Investigators, patients, and the funder were masked to treatment assignment.</i>
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	<i>Median follow-up of 7.0 months (IQR 3,7–12,6) in the RESORCE-publication. The data cut-off for this primary OS analysis was February 29, 2016.</i>

Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><i>Inclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> •<i>Histological or cytological confirmation of HCC (hepatocellular carcinoma) 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> •<i>Barcelona Clinic Liver Cancer stage Category B or C that cannot benefit from treatments of established efficacy with higher priority such as resection, local ablation, chemoembolization or systemic sorafenib.</i> •<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> •<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> •<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> <p><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. Note: patients who received sole intrahepatic intraarterial chemotherapy, without lipiodol or embolizing agents are not eligible.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> •<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 0 or 1.</i> •<i>Adequate bone marrow, liver and renal function as assessed by the following laboratory tests conducted within 7 days before randomization.</i> •<i>Glomerular filtration rate >/= 30 ml/min/1.73 m2 according to the Modification of diet in renal disease study equation.</i> •<i>At least one uni-dimensional measurable lesion by computed tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging (MRI) according to RECIST (RECIST version 1.1), and modified RECIST for HCC. 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.</i> •<i>Life expectancy of at least 3 months.</i> •<i>Women of childbearing potential and men must agree to use adequate contraception .</i>
---	---

<p>population (in- og eksklusionskriterier)</p>	<p><i>Exclusion Criteria :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> •Sorafenib treatment within 2 weeks of randomization. •Prior systemic treatment for HCC, except sorafenib. •Permanent discontinuation of prior sorafenib therapy due to sorafenib related toxicity. •Known history or symptomatic metastatic brain or meningeal tumors (head CT or MRI at screening to confirm the absence of central nervous system [CNS] disease if patient has symptoms suggestive or consistent with CNS disease). •Uncontrolled hypertension (systolic blood pressure [BP] > 150 mmHg or diastolic pressure > 90 mmHg despite optimal medical management). •Uncontrolled ascites (defined as not easily controlled with diuretic or paracentesis treatment). •Ongoing infection > Grade 2 according to NCI-CTCAE (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) v. 4.0. Hepatitis B is allowed if no active replication is present. Hepatitis C is allowed if no antiviral treatment is required. •Clinically significant bleeding NCI-CTCAE version 4.0 Grade 3 or higher within 30 days before randomization. •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. •Patients unable to swallow oral medications. •Interstitial lung disease with ongoing signs and symptoms at the time of screening.
<p>Intervention (n=)</p>	<p><i>Patients received 160 mg regorafenib (four 40 mg tablets) orally or matching placebo once daily for the first 3 weeks of each 4-week cycle n=379. All patients received best supportive care.</i></p>
<p>Comparison (n=) <i>komparator</i></p>	<p><i>Placebo N=194. All patients received best supportive care.</i></p>
<p>Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter</i></p>	<p><i>The primary endpoint was overall survival. Secondary efficacy endpoints were progression-free survival, time to progression, objective response rate , and disease control rate , assessed by investigators using mRECIST and RECIST 1.1 and safety. Health-related quality of life was a tertiary outcome assessed using the FACT-G, FACT–Hepatobiliary (FACT-Hep), EQ-5D, and EQ-VAS questionnaires.</i></p>
<p>Method of analysis <i>analysemodel</i></p>	<p><i>All efficacy analyses were done as the intention-to-treat. The Kaplan-Meier method is used to estimate rates of progression-free survival and overall survival and a stratified log-rank test for treatment comparison.</i></p>
<p>Subgroup analyses <i>subgruppeanalyser</i></p>	<p><i>For each analysis, please give the following information:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - characteristics of included population - method of analysis - pre-specified or post-hoc - assessment of validity, including statistical power of the analysis

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Baseline characteristics of patients in included trials *baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier*

Trial	<i>Study of Regorafenib After Sorafenib in Patients With Hepatocellular Carcinoma (RESORCE)</i>
NCT-number	<i>NCT01774344</i>
Population	<i>Patients with hepatocellular carcinoma and confirmed progression on sorafenib.</i>
Baseline characteristics <i>baselinekarakteristika</i>	<ul style="list-style-type: none"><i>• adults with hepatocellular carcinoma</i><i>• Child-Pugh A liver function</i><i>• ECOG PS 0-1</i><i>• at least one measurable lesion by mRECIST</i><i>• Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage B or C</i><i>• Not able to benefit from resection, local ablation, or chemoembolisation,</i><i>• documented radiological progression during sorafenib treatment</i><i>• have tolerated sorafenib (≥400 mg daily for at least 20 of the 28 days before discontinuation)</i><i>• received their last sorafenib dose within 10 weeks of randomisation</i> <p><i>See attached baseline characteristics from publication in Appendix 4</i></p>

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment
Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Results per study resultater pr. studie

Trial: *Study of Regorafenib After Sorafenib in Patients With Hepatocellular Carcinoma (RESORCE)*

NCT-number: *NCT01774344*

Data er fra Bruix et al 2016, hvis ikke andet angives

	Study arm	N	Result (95 % CI)	Absolute difference in effect			Relative difference in effect		
				Differ-ence	95% CI	p-value	HR/OR/RR	95% CI	p-value
mOS	Regorafenib	379	10,6 (9,1 - 12,1) months	2,8 months		p<0,0001	HR: 0,63	0,50 - 0,79	p<0,0001
	Placebo	194	7,8 (6,3 - 8,8) months						
Updated mOS	Regorafenib	379	10,7 (9,1 - 12,2) months	2,8 months		p<0,0001	HR: 0,61	0,50-0,75	p<0,0001
	Placebo	194	7,9 (6,4 - 9,0) months						
Estimated 12 months survival	Regorafenib	168	47%	19%	0,129 - 0,245				
	Placebo	52	28%						
Estimated 18 months survival	Regorafenib	91	32%	16%	0,112 - 0,216				
	Placebo	22	16%						
Estimated 30 months survival	Regorafenib	18	16%	9%	0,049 - 0,137				
	Placebo	6	7%						
m change in VAS at 1, m	Regorafenib	326	-2,926	2,077	-0,993 - 5,147				
	Placebo	166	-0,849						

m change in VAS at 3 m	Regorafenib	213	-1,878	2,5446	-1,816 - 6,905	
	Placebo	63	0,667			
m change in VAS at 6 m	Regorafenib	123	-1,667	2,7051	-4,658 - 10,068	
	Placebo	26	1,038			
m change in EQ-5D at 1m	Regorafenib	324	-0,074	0,0141	-0,0244 0,0527	
	Placebo	166	-0,059			
m change in EQ-5D at 3m	Regorafenib	210	-0,049	0,0251	-0,026 - -0,076	
	Placebo	64	-0,024			
m change in EQ-5D at 6m	Regorafenib	124	-0,047	-0,0489	-0,165 - 0,067	
	Placebo	27	-0,096			
m change in FACT-Hep at 1m	Regorafenib	323	-3,015	2,2724	0,074 - 4,471	
	Placebo	164	-0,742			
m change in FACT-Hep at 3m	Regorafenib	210	-2,032	1,5348	-2,134 - 5,204	
	Placebo	64	-0,497			
m change in FACT-Hep at 6m	Regorafenib	123	-1,646	-1,1129	-6,65 - 4,425	
	Placebo	28	-2,759			
Discontinuation due to AE	Intervention	39	10%	6%		RR: 2,88 [1,31, 6,31]
	Comparator	7	4%			
Deaths due to drug (Drug-related AE,	Intervention	7	2%	1%	Se appendix 3.	RR: 1,81 [0,38-8,61]
	Comparator	2	1%			
Drug-related AE's grade 2-5	Intervention			Se appendix 3.		
	Comparator					
Drug-related AE's grade any grade	Intervention	346	93%	41%		RR: 1,79 [1,55-2,05]
	Comparator	100	52%			
Drug-related AE's grade 3-4	Intervention	187	50%	33%		RR: 3,02 [2,16-4,29]
	Comparator	32	17%			

AE's narrative	Intervention			Se appendix 3.			
	Comparator						
mTTP	Regorafenib	379	3,2 (2,9 - 4,2) months	1,7 months	p<0,0001	HR: 0,44	0,36 - 0,55 p<0,0001
	Placebo	194	1,5 (1,4 - 1,6) months				

--

--

--

Comment

Kaplan-Meier analyse.
90%. Original cut-off var
29/2 2016

Kaplan-Meier analysis.
90%. Opdateret data fra
juni 2017, cut off-point
23/1 2017. Reference
Bruix 2017, abstract.

Kaplan-Meier analysis.
90%. Opdateret data fra
juni 2017, cut off-point
23/1 2017. Reference
Bruix 2017, abstract.

Der er ikke adgang til data
for 24 mdr. med den
aktuelle tidshorisont. Se
endvidere Kaplan Meier
kurve i appendix 1.
Reference: Bruix 2017,
abstract.

--

Assesed by mRECIST

Insert outcome &

Comparator



Applicant's conclusion

Appendix 1: Overall Survival

[figur slettet]

Der er ikke adgang til data for 24 mdr. med den aktuelle tidshorisont. Derfor har vi vist data for de 18 og 30 måneder. Her vises også Kaplan Meier kurve for OS, hvor resultatet for 24 måneder kan genfindes. Overlevelsen ved 24 måneder kan afløses i diagrammet inunder kurven, hvor 53 af 379 regorafenib-patienter (14%) var i live, og 12 af 194 placebo-patienter (6%). CI etc for 24 måneder er ikke tilgængelig. Noter, at data stammer fra den opdaterede analyse med cut-off i februar 2017.

Appendix 3: Adverse Events

Adverse Events grade 5

Nine deaths were considered drug-related; seven (2%), treated with regorafenib, and two patients (1%) treated with placebo. The deaths in the regorafenib arm occurred due to encephalopathy, hemorrhagic shock, myocardial infarction, duodenal perforation, death not otherwise specified, general physical health deterioration, and hepatic encephalopathy. The two cases of drug-related death due to liver failure occurred in the placebo group (Bruix et al., 2017).

Table of Adverse Events

[figur slette]

Reference: Bruix et al. (2017)

Den ønskede opdeling på grade 2-5 ikke mulig ud fra tilgængeligt materiale.

Treatment-emergent drug-related AE any grade: 93% for regorafenib and 52 % for placebo (see below). Treatment-emergent drug-related AE grade 3-4: 50 % for regorafenib and 17 % for placebo. Treatment-emergent drug-related AE grade 5 (død) er beskrevet ovenfor.

Drug-related adverse events – Narrative Description

The most common clinically relevant grade 3 or 4 drug-related AE's occurred in 50% of regorafenib patients vs 17% in the placebo group. Occurring with a higher frequency in the regorafenib group were hypertension, HFSR, fatigue, and diarrhea, hyperbilirubinemia, and hypophosphatemia, these AE's are described below. Contrary, the frequency of hepatobiliary disorders was higher with placebo than with regorafenib (Bruix et al 2017).

Most TEAEs could be managed by dose modification and did not result in a permanent discontinuation of study drug. Excluding treatment delays and/or interruptions, 49% of patients in the regorafenib group received the full protocol dose of 160 mg per day with no reductions (Bruix et al 2017). For recommended dose modifications see SPC.

Arterial hypertension

Regorafenib has been associated with an increased incidence of arterial hypertension. Blood pressure should be controlled prior to initiation of treatment with regorafenib. It is recommended to monitor blood pressure and to treat hypertension in accordance with standard medical practice. In cases of severe or persistent hypertension despite adequate medical management, treatment should be temporarily interrupted and/or the dose reduced at the discretion of the physician. In case of hypertensive crisis, regorafenib should be discontinued.

Dermatological toxicity – Hand Foot Skin reaction (HFSR)

HFSR or palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome and rash represent the most frequently observed dermatological adverse reactions with regorafenib. Measures for the prevention of HFSR include control of calluses and use of shoe cushions and gloves to prevent pressure stress to soles and palms. Management of HFSR may include the use of keratolytic creams (eg, urea-, salicylic acid-, or alpha hydroxyl acid-based creams applied sparingly only on affected areas) and moisturizing creams (applied liberally) for symptomatic relief. Dose reduction and/or temporary interruption of regorafenib, or in severe or persistent cases, permanent discontinuation of regorafenib should be considered.

Fatigue

Cancer-related fatigue (CRF) remains one of the most prevalent, distressing, and activity-limiting symptoms that patients experience, especially in later stages of their disease. For the first two cycles of regorafenib treatment, fatigue should be monitored weekly. For subsequent cycles, patients should be monitored for fatigue every 2 weeks. Patients should be monitored for other causes of fatigue, such as anemia or hypothyroidism, fatigue may also result from psychosocial issue such as clinical depression. Patients should also be educated about the potential benefits of exercise; proper nutrition and hydration can also decrease fatigue.

Diarrhea

Diarrhea must be treated promptly to avoid excessive weight loss and dehydration. Standard diarrhea treatments, such as loperamide or diphenoxylate, may be used as needed and as directed by the physician. Dietary advice should be given; consume fiber-containing foods (e.g., bananas or rice), avoid large meals (eat several small meals per day), increase fluid intake, avoid spicy foods, dairy products, caffeine, alcohol, and fruit juices. In general, treatment with regorafenib may continue at the full dose, but depending on the severity of diarrhea, it may be useful to stop treatment for a period or reduce the dose.

Hypophosphatemia

Hypophosphatemia associated with regorafenib-use is generally of mild to moderate severity, not associated with clinical manifestations, and do not usually require dose interruptions or reductions. It is recommended to monitor biochemical and metabolic parameters during regorafenib treatment and to institute appropriate replacement therapy according to standard clinical practice if required. Dose interruption or reduction, or permanent discontinuation of regorafenib should be considered in case of persistent or recurrent significant abnormalities.

Hepatic effects (hyperbilirubinaemia)

Regorafenib is eliminated mainly via the hepatic route. Close monitoring of the overall safety is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment. Abnormalities of liver function tests (alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST] and bilirubin) have been frequently observed in patients treated with regorafenib. Severe liver function test abnormalities (Grade 3 to 4) and hepatic dysfunction with clinical manifestations (including fatal outcomes) have been reported in a small proportion of patients. It is recommended to perform liver function tests (ALT, AST and bilirubin) before initiation of treatment with regorafenib and monitor closely (at least every two weeks) during the first 2 months of treatment. Thereafter, periodic monitoring should be continued at least monthly and as clinically indicated.

Regorafenib is a UGT1A1 inhibitor. Mild, indirect (unconjugated) hyperbilirubinaemia may occur in patients with Gilbert's syndrome.

For patients with observed worsening of liver function tests considered related to treatment with regorafenib (ie, where no alternative cause is evident, such as post-hepatic cholestasis or disease progression), dose modification and monitoring is advised.

Conclusion

Regorafenib was considered to have a manageable and acceptable safety profile, generally consistent with the known profile of regorafenib and consistent with other TKI's (Bruix et al 2017).

The higher degree of AE in the regorafenib group compared to placebo lead to a higher rate of treatment interruptions and dose adjustments, and the mean dose in active arm was 144.1 mg vs 157.4 mg for placebo (Bruix et al 2017). Clinical experience show adverse events occur early (Grothey et al. 2014.)

The longer median treatment duration with regorafenib compared to placebo, may also influence the number of reported AEs, see Table 1. Carefully AE monitoring and active dose adjustment according to patient response, especially in the first two cycles of the treatment with regorafenib is recommended.

Table 1. Treatment adjustments in the RESORCE trial

[figur slettet]

Reference: Bruix et al. (2017)

Reference:

Bruix, J., 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)

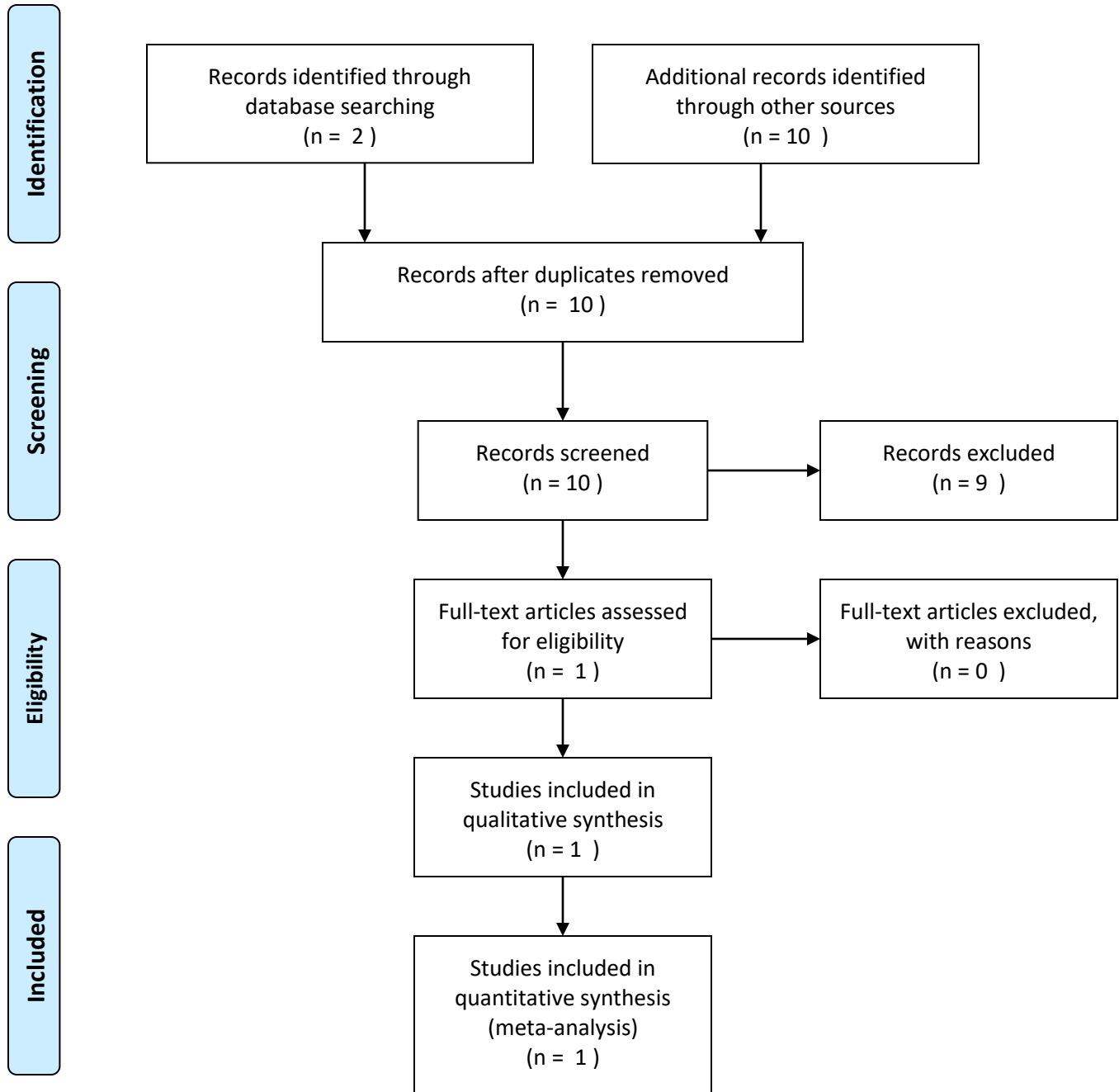
Grothey et al., *Optimizing Treatment Outcomes With Regorafenib: Personalized Dosing and Other Strategies to Support Patient Care*. *The Oncologist*, 2014 19(6): 669–680.

Appendix 4: Baseline characteristics

[Figur slettet]



PRISMA 2009 Flow Diagram



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

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

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

Medicinrådets konklusion

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

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

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

Indhold

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

1 Baggrund

Hepatocellulært carcinom

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

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

HCC udgør et sygdomskontinuum, hvor Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadiesystemet ofte bruges til stadietildeling og ligeledes til at beslutte, hvilken behandling patienten har gavn af. Hovedsageligt opdeles HCC-patienter i de med tidlig HCC, som har mulighed for kurativ terapi, de med intermediær og avanceret sygdom, som har gavn af palliative behandlinger, og endeligt patienter der har terminal sygdom og tilbydes symptomatisk behandling. Patienter med tidlig sygdom tilbydes overvejende kirurgisk fjernelse af tumor, levertransplantation eller perkutan ablation (destruktion af kræftceller ved hjælp af kemiske substanser eller hyper-/hypotermi, hvor især radiofrekvensbehandling (RFA) har vundet indpas i Danmark) med mulighed for helbredelse og en femårsoverlevelse omkring 50-75 % afhængigt af behandlingen. Intermediærstadiet karakteriseres ved store tumorer eller forekomsten af flere levertumorer, og patienter med sygdom i dette stadium tilbydes lokal kemoterapi i leveren (transarteriel kemoembolisering). Patienter, der ikke længere er kandidater til lokal behandling eller har systemisk sygdom, tilbydes systemisk behandling. Sorafenibbehandling tilbydes som 1. linje systemisk behandling og har vist at give en median overall survival på 10,7 måneder, mens placebo gav 7,9 måneder (hazard ratio [HR] 0,69, 95 % CI 0,55-0,87; $p < 0,001$) [2]. Det anslås, at ca. 40 patienter behandles med sorafenib om året [3]. Når sorafenibbehandling fejler, findes der på nuværende tidspunkt ingen 2. linjebehandling, kun best supportive care.

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

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

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

2 Formål

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

3 Metode

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

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

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

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

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

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

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

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

4 Litteratursøgning

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

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

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

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

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

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

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

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Klinisk merværdi

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

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

5.1.1 Gennemgang af studier for hepatocellulært carcinom

Karakteristika

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

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

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

Population

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

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

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

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

5.1.2 Resultater og vurdering

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

Mortalitet (kritisk)

Table 1: Median overlevelse og overlevelseshastigheder

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolut forskel i median overlevelse	2,5 måneder		2,8 måneder
Overlevelseshastighed			
• 12 mdr.	8 procentpoint		19 procentpoint [12,9; 24,5]
• 24 mdr	4 procentpoint		9 procentpoint [4,9; 13,7] ved 30 mdr.
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	HR for median OS: 0,61 [0,50; 0,75]
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

Table for vurdering af klinisk merværdi. Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering. Øvre konf.gr.: Øvre konfidensgrænse

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

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

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

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

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

Tabel 2: EQ-5D VAS

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

Tabel 3: EQ-5D index score

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

Tabel 4: FACT-hep

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

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

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

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

Bivirkninger (kritisk)

Tabel 5: Behandlingsophør grundet bivirkninger

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

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

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

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

Tabel 6: Dødsfald grundet bivirkninger

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

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

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

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

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

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

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

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger

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

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

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

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

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

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

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

Hyppigste bivirkninger

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

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

Generende og potentielt vedvarende bivirkninger:

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

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

Interaktioner

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

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

Tid til progression (vigtig)

Tabel 8: Tid til progression

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

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

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

5.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

6 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

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

7 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

8 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Ingen

9 Referencer

1. NORDCAN databasen [internet]. [citeret 15. september 2017]. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378–90.
3. Opfølgingsprogram for kræft i øvre mave-tarm (2015) SST [internet]. 2015 [citeret 15. september 2017]. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/~/_media/60815EC35F0041808D6AF474A56C3124.ashx
4. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56–66.
5. Bruix J, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, Yokosuka O, et al. Updated overall survival (OS) analysis from the international, phase 3, randomized, placebo-controlled RESORCE trial of regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who progressed on sorafenib treatment. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_3):iii137-49.
6. Stivarga produktresumé [internet]. [citeret 23. november 2017]. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf

10 Bilag Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft

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

Medicinrådets sekretariat

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

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

11 Bilag 2 GRADE evidensprofiler

11.1 Cochrane Risk of Bias







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

Studie: RESORCE

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

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

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

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

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

Forklaringer

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