

Medicinrådets protokol
for vurdering af
polatuzumab vedotin i
kombination med
bendamustin og
rituximab til behandling
af diffust storcellet B-
cellelymfom

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	13. december 2019
Ikrafttrædelsesdato	13. december 2019
Dokumentnummer	66856
Versionsnummer	1.0

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 13. december 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	6
4.2	Polatuzumab vedotin	6
5	Kliniske spørgsmål	6
5.1	Klinisk spørgsmål 1	6
5.2	Valg af effektmål	7
6	Litteratursøgning	10
7	Databehandling og analyse	12
8	Andre overvejelser	13
9	Referencer	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	15
11	Versionslog	16

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Polivy®
Generisk navn	Polatuzumab vedotin
Firma	Roche
ATC-kode	N/A
Virkningsmekanisme	Et antistoflægemiddelkonjugat rettet mod B-celler der udtrykker antigenet CD79b på celleoverfladen. Efter optag i cellen bindes tubulin, der medfører stop af celledeling med celledød til følge.
Administration/dosis	Koncentrat til infusionsvæske: gives ved intravenøs infusion. Den anbefalede dosis er 1,8 mg/kg, der gives hver 21. dag i kombination med bendamustin og rituximab i seks cyklusser.
Forventet EMA-indikation	Indiceret som kombinationsterapi med bendamustin og rituximab til behandling af voksne med recidiverende/refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), som ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

2 Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
CNS:	Centralnervesystemet
DLBCL:	Diffust storcellet B-cellelymfom
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
MMAE:	Monometyl auristatin E
NHL:	Non-Hodgkin-lymfom
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	Relativ risiko
R-GDP:	Rituximab, gemcitabin, dexamethason og cisplatin
R-GemOx:	Rituximab, gemcitabin og oxaliplatin
R-ICE:	Rituximab, ifosfamid, carboplatin og etoposid

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af polatuzumab vedotin i kombination med bendamustin og rituximab som mulig standardbehandling af patienter med recidiverende/refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), som ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) 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 polatuzumab vedotin, modtaget den 26. juni 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af polatuzumab vedotin i kombination med bendamustin og rituximab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem polatuzumab vedotin i kombination med bendamustin og rituximab og de angivne komparatorer af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

DLBCL er en aggressiv undertype af non-Hodgkin-lymfom (NHL), der kan opstå *de novo* eller udvikles fra andre undertyper af NHL. Der diagnosticeres ca. 450 tilfælde årligt i Danmark, og incidensen er stigende [1]. Risikoen for at udvikle DLBCL øges med alderen, og medianalderen ved diagnostetidspunktet er 67 år [1]. DLBCL-patienter udgør en meget heterogen gruppe, hvor behandlingsvalg efter første linje i høj grad afhænger af parametre som alder, WHO-performance score (indeks for funktionsniveau), komorbiditet, tidligere behandlinger og patientpræferencer. En stor andel over 65 år vil være i stand til at tåle standardbehandling i form af kombinationskemoterapi. Efter standardbehandling kan patienter under 65-70 år tilbydes konsoliderende højdosis kemoterapi i kombination med stamcelletransplantation [1]. Alder over 75 år og en performance status større end 2 er forbundet med en højere rate af komplikationer og et dårligere udfald [1,2].

DLBCL viser sig typisk som en eller flere forstørrede lymfeknuder, ofte på hals, i mediastinum og/eller i abdomen [1]. Hos 40 % af patienterne kan sygdommen lokaliseres til andet væv. Prognosen er stadiafhængig og forværres med antallet af ekstranodale manifestationer [1].

Omkring 35 % af alle DLBCL-patienter opleve recidiv eller være refraktære overfor behandling efter første linje (typisk R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, og prednison) [1,2]. Fagudvalget skønner, at DLBCL-patienter, som konkret vil være tilgængelige for behandling i anden eller tredje linje, udgør omkring 150 patienter årligt i Danmark. Af disse vil 100 ikke være egnet til stamcelletransplantation grundet alder, tidligere autolog stamcelletransplantation, komorbiditet eller toleranceproblemer i forbindelse med højdosis kemoterapi inden stamcelletransplantation og er således mulige kandidater til behandling med antistofkonjugatet polatuzumab vedotin.

Den samlede population af patienter med recidiverende/refraktært DLBCL har en dårlig prognose [1,3,4]. I en litteraturgennemgang estimeres den mediane overlevelse (overall survival; OS) hos patienter med recidiverende/refraktært DLBCL egnet til stamcelletransplantation til 9,9-44,0 måneder sammenlignet med 3,4-9,0 måneder hos patienter uegnet til stamcelletransplantation [5]. Fagudvalget vurderer, at patienter, der er refraktære overfor behandling, har en dårligere prognose end patienter, der oplever recidiv. Behandlingsmulighederne er som udgangspunkt ens for patienter med recidiv eller refraktær sygdom, der ikke er kandidater til stamcelletransplantation [1].

4.1 Nuværende behandling

I henhold til de nuværende kliniske retningslinjer anbefales højdosis kemoterapi med stamcelletransplantation til patienter under 65-70 år med recidiverende/refraktært DLCBL [1]. Der findes ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til den undergruppe af patienter, som ikke er kandidater til stamcelletransplantation [1]. Disse patienter udgør en meget heterogen gruppe med varierende prognose, om end prognosen altid er dårlig. Behandlingsvalget baseres på individuelle vurderinger af patientens almentilstand, hvor bl.a. alder, komorbiditet, tidligere behandlinger, performance status og patientpræferencer spiller en rolle. Ifølge den foreløbige ansøgning fra ansøger var bendamustin evt. i kombination med rituximab i perioden 2013-2018 den hyppigst anvendte behandling til patienter, der ikke er kandidater til stamcelletransplantation. Det fremgår dog ikke af opgørelsen, i hvilken behandlingslinje bendamustin har været anvendt, eller hvor hyppigt rituximab blev valgt i kombination.

Patienter, der har en god almen tilstand, kan ofte tilbydes en kombinationskemoterapi (f.eks. R-GDP; rituximab, gemcitabin, dexamethason og cisplatin, R-GemOx; rituximab, gemcitabin og oxaliplatin eller R-ICE; rituximab, ifosfamid, carboplatin og etoposid), mens patienter, der har en dårligere almen tilstand, ofte tilbydes enkeltstof(kemo)terapi (f.eks. bendamustin, prednisolon alene eller blot "best supportive care") i kombination med rituximab, der generelt er veltolereret.

Behandling af patienter med recidiverende/refraktært DLBCL, som ikke tåler stamcelletransplantation, har pallierende sigte. Formålet er at forlænge livet og forbedre livskvaliteten på trods af en alvorlig og livstruende sygdom.

4.2 Polatuzumab vedotin

Polatuzumab vedotin er et antistoflægemiddelkonjugat rettet mod CD79b på celleoverfladen af B-celler. Efter optag i cellen kløves polatuzumab vedotin i enklere dele, hvoraf konjugatet (en kemoterapeutisk fraktion; MMAE) binder til tubulin. Binding af B-cellernes tubulin medfører stop af celledeling og deraf celledød.

Polatuzumab vedotin produceres som koncentrat til infusionsvæske, der gives intravenøst. Den anbefalede dosis er 1,8 mg/kg og gives hver 21. dag i kombination med bendamustin og rituximab i seks cyklusser. Polatuzumab vedotin, bendamustin og rituximab kan administreres på dag et i hver cyklus. Ved koadministrering med polatuzumab vedotin er den anbefalede dosis af bendamustin 90 mg/m² på dag et og dag to i hver cyklus, og den anbefalede dosis af rituximab er 375 mg/m² på dag et i hver cyklus.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af polatuzumab vedotin i kombination med bendamustin og rituximab sammenlignet med bendamustin, GDP, GemOx eller ICE i kombination med rituximab til voksne patienter med recidiverende/refraktært diffust storcellet B-cellelymfom, der ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation?

Population

Voksne patienter med recidiverende/refraktært diffust storcellet B-cellelymfom, der ikke er kandidater til hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Intervention

Polatuzumab vedotin plus bendamustin og rituximab (dosering jf. afsnit 4.2).

Komparatorer

Enkeltstofkemoterapi:

Bendamustin (70 mg/m² eller 90 mg/m² dag 1-2) og rituximab (375 mg/m² dag 1)

Kombinationskemoterapi:

GDP og rituximab (375 mg/m² dag 1)

GemOx og rituximab (375 mg/m² dag 1)

ICE og rituximab (375 mg/m² dag 1)

Komparatorer er valgt jævnfør afsnit 4.1 i nærværende protokol, der beskriver, hvordan den heterogene sammensætning af populationen giver anledning til forskellige behandlingsvalg (enkeltstofkemoterapi eller kombinationskemoterapi) afhængigt af, om patienterne har en god eller dårlig almentilstand. Der ønskes sammenligning med hhv. enkeltstofkemoterapi (bendamustin og rituximab) og kombinationskemoterapi (GDP, GemOx eller ICE i kombination med rituximab). De tre kombinationskemoterapier betragtes som ligeværdige valg i dansk klinisk praksis og ansøger opfordres til at vælge den komparator blandt kombinationskemoterapierne, som giver det bedste sammenligningsgrundlag.

Effektmål

En samlet beskrivelse af valgte effektmål og baggrunden herfor er givet i afsnit 5.2.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og effektmålsgruppe. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punkttestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effekttestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Table 1. Overview of selected effect goals for clinical question 1 and clinical question 2. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed", "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed/overlevelse	Medianoverlevelse i måneder	6 måneder	-
			Andel af patienter, der opnår 2-års overlevelse	10 %-point	5 %-point
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36 til efter endt behandling	5 point	2,5 point
			Gennemsnitlig ændring fra baseline på SF-36 til efter endt opfølgning	5 point	2,5 point
			Gennemsnitlig ændring fra baseline på FACT-Lym til efter endt behandling	4 point	2 point
			Gennemsnitlig ændring fra baseline på FACT-Lym til efter endt opfølgning	4 point	2 point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Medianoverlevelse i måneder	6 måneder	-
			Andel af patienter, der opnår 2-års progressionsfri overlevelse	10 %-point	5 %-point
Uønskede hændelser	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel frafald pga. uønskede hændelser (behandlingsophør)	10 %-point	5 %-point
			Andel patienter med uønskede hændelser grad 3 og grad 4	10 %-point	5 %-point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (overall survival; OS): Er guldstandard for at demonstrere klinisk effekt i cancerstudier, herunder lymfekræft. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. Patienter med recidiverende/refraktært DLBCL, der er uegnet til stamcelletransplantation, har en median OS på 3,4-9,0 måneder. Fagudvalget finder det relevant at fastlægge den mindste klinisk relevante forskel til OS på 6 måneder. Denne forskel er valgt ud fra et rationale om, at patienten med en OS på yderligere 6 måneder sammenlignet med standardbehandling har mærkbart gavn af den nye behandling. Fagudvalget estimerer, at omkring 10 % af den definerede population overlever mindst 2 år med nuværende behandlingsmuligheder. Fagudvalget vurderer, at 10 procentpoint vil være en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 2-års overlevelse.

Vigtige effektmål

Helbredsrelateret livskvalitet: SF-36 er et generisk instrument, som bygger på 36 spørgsmål udarbejdet til at vurdere livskvalitet. Spørgeskemaet er inddelt i 8 helbredsrelaterede domæner: fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, psykisk betingede begrænsninger, social funktion, fysisk smerte, psykisk helbred, energi samt alment helbred. Scoren måles på en skala fra 0-100, hvor højere score repræsenterer bedre livskvalitet [6]. Livskvalitet skal opgøres på den globale score af SF-36, hvor forskellen mellem grupperne i ændring fra baseline skal angives. En forskel på 3-5 point på SF-36-skalaen (dvs. 0,3-0,5 SD) har vist sig klinisk relevant [7]. Fagudvalget har på denne baggrund vurderet at en forskel på 5 point udgør den mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort ved henholdsvis endt behandling og endt opfølgning. Førstnævnte vil primært være udtryk for uønskede hænders indflydelse på patienternes livskvalitet, mens opgørelsen efter endt opfølgning overvejende vil være udtryk for en potentiel bedre sygdomskontrol, som først må forventes at komme til udtryk efter en længere opfølgningsperiode.

Såfremt der ikke findes data for livskvalitet målt på SF-36, ønskes livskvalitet opgjort med det sygdomsspecifikke spørgeskema Functional assessment of cancer therapy - lymfoma (FACT-Lym), som er opdelt i subskalaerne: fysisk velvære, social-/familievelvære, følelsesmæssigt velvære, funktionelt velvære og yderligere bekymringer. Spørgeskemaet er valideret til patienter med non-Hodgkins-lymfom i sin korte form [8], hvor den mindste klinisk relevante score for denne patientgruppe er angivet til at være 3-5 point ud af en total score, der går fra 0-60 point [8]. På den baggrund har fagudvalget valgt 4 point som den mindste klinisk relevante forskel.

Progressionsfri overlevelse (progression free survival; PFS): Defineret som tiden fra initiering af behandling til progression eller død uafhængigt af årsag. PFS anvendes i vurderingen af polatuzumab vedotin som et udtryk for graden og længden af sygdomskontrol, som opnås under og efter behandling. Længden af den progressionsfri periode for patienter, der behandles med nuværende behandlingsmuligheder, er meget varierende, dog oftest kun af måneders varighed. Baseret på fagudvalgets erfaringer med de nuværende behandlingsmuligheder vurderer fagudvalget, at det nye lægemiddel skal tilbyde en forbedring i median PFS på minimum 6 måneder. Andelen af patienter, der opnår 2-års PFS, anses som klinisk relevant, hvis der opnås en forskel på 10 procentpoint. Da OS ikke præciserer andel af patienter i live med eller uden sygdom, opfattes OS og PFS som komplementære effektmål.

Uønskede hændelser (adverse events, AE): Er et effektmål der har til formål at vurdere sikkerheden af polatuzumab vedotin og inkluderer bivirkninger. Fagudvalget ønsker uønskede hændelser opgjort eller beskrevet i tre former:

- i) Som andel frafald pga. uønskede hændelser: Fagudvalget vurderer, at omfanget af de uønskede hændelser skal stå mål med potentialet for de gavnlige effekter af polatuzumab vedotin. Et øget frafald pga. uønskede hændelser indikerer omfattende belastning af patienten til et niveau, hvor

behandlings potentielt gavnlige effekter overskygges. En forskel mellem grupperne på 10 procentpoint anses som klinisk relevant, hvilket skal ses i lyset af, at behandlingen potentielt er livsforlængende.

- ii) Som andel patienter med alvorlige uønskede hændelser (SAE) grad 3 og grad 4: Andel af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse grad 3 eller 4. Disse har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet og gennemførlighed af behandlingen. En forskel mellem grupperne på 10 procentpoint anses som klinisk relevant, hvilket skal ses i lyset af, at behandlingen potentielt er livsforlængende.
- iii) Fagudvalget ønsker også, at der i forbindelse med vurderingen foretages en kvalitativ/kvantitativ gennemgang af følgende betydende uønskede hændelser under og efter behandling: Neuropati; infektioner, herunder særsomt pneumonier; infusionsrelaterede hændelser; immunologiske hændelser. Beskrivelserne skal baseres på længst mulig opfølgningstid.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor polatuzumab vedotin, bendamustin og rituximab er sammenlignet direkte med de valgte komparatorer.

Klinisk spørgsmål 1

Sekretariatet fandt følgende studie, som er relevant til sammenligning af polatuzumab vedotin, bendamustin og rituximab med bendamustin og rituximab:

- GO29365-studiet kan anvendes til direkte sammenligning af de definerede effektmål.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af polatuzumab vedotin, bendamustin og rituximab og GDP eller GemOx eller ICE i kombination med rituximab.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af polatuzumab vedotin, bendamustin og rituximab med GDP eller GemOx eller ICE i kombination med rituximab. Fagudvalget ønsker en sammenligning med én af de tre komparatorer og opfordrer ansøger til at vælge den komparator, som giver det bedste sammenligningsgrundlag. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af effekten af kombinationsbehandlingen polatuzumab vedotin, bendamustin og rituximab og efter primærstudier af effekten af GDP eller GemOx eller ICE i kombination med rituximab. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library).

MEDLINE (via PubMed)

#1	"Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[mh]	Population
#2	(diffuse[tiab] AND (large cell[tiab] OR large-cell[tiab] OR b-cell[tiab] OR b cell[tiab] OR histiocytic[tiab]) AND lymphoma*[tiab]) OR DLBCL[tiab]	
#3	#1 OR #2	
#4	"gemcitabine-oxaliplatin regimen" [nm] OR ("gemcitabine" [nm] AND "Oxaliplatin"[mh])	Komparator
#5	gemox[tiab] OR gem-ox[tiab] OR R-gemox[tiab] OR (gemcitabin*[tiab] AND (oxaliplatin*[tiab] OR Eloxatin*[tiab] OR ACT078[tiab] OR ACT-078[tiab]))	
#6	"GDP protocol" [nm] OR ("gemcitabine" [nm] AND "Dexamethasone"[mh] AND "Cisplatin"[mh])	
#7	GDP[tiab] OR RGDP[tiab] OR R-GDP[tiab] OR (gemcitabin*[tiab] AND dexamethason*[tiab] AND (cisplatin*[tiab] OR cis-platin*[tiab]))	
#8	"ICE protocol 1"[nm] OR "ICE protocol 2"[nm] or "ICE protocol 3"[nm] or "ICE protocol 4"[nm] or "ICE protocol 5"[nm] or "ICE protocol 6"[nm] OR ("Ifosfamide"[mh] AND "Carboplatin"[mh] AND "Etoposide"[mh])	
#9	((iphosphamid*[tiab] OR isophosphamid*[tiab] OR isofosfamid*[tiab]) AND Carboplat*[tiab] AND (eposi*[tiab] OR etopos*[tiab] OR VP-16*[tiab] OR VP16[tiab])) OR R-ICE[tiab] OR RICE[tiab]	
#10	"polatuzumab vedotin" [nm]	Intervention
#11	polatuzumab[tiab] OR Polivy[tiab]	
#12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	Kombination af intervention og komparator
#13	#3 AND #12	
#14	"case reports"[pt] OR "comment"[pt] OR "editorial"[pt] OR "guideline"[pt] OR "systematic review"[pt] OR "review"[pt]	Eksklusion af ikkerekvante publikationstyper
#15	#13 NOT #14	Endelig søgning

CENTRAL (via Cochrane Library)

#1	[mh "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"]	Population
#2	((diffuse AND (large cell OR large-cell OR b-cell OR b cell OR histiocytic) AND lymphoma*) OR DLBCL):ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	
#4	(gemox OR gem-ox OR R-gemox OR (gemcitabin* AND ([mh "Oxaliplatin"] OR oxaliplatin* OR Eloxatin* OR ACT078 OR ACT-078)):ti,ab,kw	Komparator
#5	(GDP OR RGDP OR R-GDP OR (gemcitabin* AND (dexamethason* OR [mh "Dexamethasone"])) AND ([mh "Cisplatin"] cisplatin* OR cis-platin*)):ti,ab,kw	
#6	[mh "Ifosfamide"] AND [mh "Carboplatin"] AND [mh "Etoposide"]	
#7	((((iphosphamid* OR isophosphamid* OR isofosfamid*) AND Carboplat* AND (eposi* OR etopos* OR VP-16* OR VP16)) OR R-ICE OR RICE):ti,ab,kw	

#8	(polatuzumab OR Polivy):ti,ab,kw	Intervention
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	Kombination af intervention og komparator
#10	#3 AND #9	Kombination af population, intervention og komparator
#11	("conference abstract" OR review):pt	Eksklusion af ikkerekvante publikationstyper
#12	NCT*:au	
#13	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#14	#11 or #12 or #13	
#15	#10 NOT #14	Endelig søgning

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparatorer.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = 30 – 30 x 0,5 = 15 %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget bemærker, at DLBCL udgør en meget heterogen gruppe, som indeholder mange biologiske subtyper med potentiel forskellig klinik og følsomhed for behandling. På den baggrund ønsker fagudvalget en oversigt over, hvilke DLBCL-undertyper som er inkluderet i polatuzumab vedotinstudiet. Oversigten bør inkludere histologisk klassifikation efter WHO's seneste kriterier.

9 Referencer

1. Dansk Lymfomgruppe. Kliniske retningslinjer for diffust storcellet b-celle-lymfom [internet]. 2019. Tilgængelig fra: http://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dlg_diffust-storcellet-b-celle-lymfom_v1.0_090419.pdf
2. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. I: ASH Education Program Book 2011. 2011. s. 498–505.
3. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3460–7.
4. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, Briere J, Delarue R, Canioni D, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: A GELA/LYSA study. *Blood.* 2015;126(22):2466–74.
5. Lenz G, Rutherford SC, Davies A, Zinzani PL, Salles G et al. The Burden of Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): A Systematic Literature Review (SLR). *Blood,* 132(Suppl 1), 2241.
6. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* [internet]. 1992;30(6):473–83. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593914>
7. Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D. Determining clinically important differences in health status measures: A general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. *Pharmacoeconomics.* 1999.
8. Hlubocky F, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D. The development and validation of a measure of health-related quality of life for Non-Hodgkin's lymphoma: the functional assessment of cancer therapy-lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma.* 2013

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

Formand	Indstillet af
Lars Møller Pedersen Forskningsansvarlig overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Jakob Madsen Overlæge	Region Nordjylland
Paw Jensen Ledende overlæge	Region Nordjylland
Peter Kamper Overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Jacob Haaber Christensen Overlæge, ph.d.	Region Syddanmark
Dorte Mægaard Tholstrup Afdelingslæge	Region Sjælland
Michael Pedersen Overlæge	Region Hovedstaden
Michael Boe Møller Overlæge	Dansk Patologiselskab
Kathrine Bruun Svan Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kenneth Skov Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Jørn Søllingvrå Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Snezana Djurisc (projekt- og metodeansvarlig) Jesper Skov Neergaard (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13. december 2019	Godkendt af Medicinrådet.