

Medicinrådets vurdering vedrørende brentuximab vedotin i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin og prednisolon til behandling af tidlige ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T- cellelymfom



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	27. januar 2021
Dokumentnummer	99506
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	6
3.1	Systemisk anaplastisk storcellet T-celle lymfom.....	6
3.2	Brentuximab vedotin	7
3.3	Nuværende behandling	8
4.	Metode.....	8
5.	Resultater	9
5.1	Klinisk spørgsmål 1 og 2.....	9
5.1.1	Litteratur	9
5.1.2	Databehandling og analyse.....	13
5.1.3	Evidensens kvalitet	15
5.1.4	Effektestimater og kategorier	15
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	22
6.	Andre overvejelser	24
6.1	Opgørelse af effekt for ALK-ekspresion, IPI og alder.....	24
6.2	Efterfølgende behandlingslinjer.....	26
7.	Fagudvalgets samlede konklusion.....	26
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	27
9.	Referencer	28
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	30
11.	Versionslog	32
12.	Bilag 1: Oversigt over studier, der sammenligner CHOEP med CHOP	33
13.	Bilag 2: Evidensens kvalitet.....	37
13.1	Cochrane – risiko for bias.....	37
13.2	GRADE	38



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at brentuximab vedotin + CHP har en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med CHOP. Kategoriseringen gælder:

- ældre ≥ 60 år med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom, som kandiderer til HDT og ASCT.
- voksne (uanset alder) med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom, som ikke kandiderer til HDT og ASCT.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af brentuximab vedotin i kombination med CHP sammenlignet med cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, etoposid og prednisolon (CHOEP) ikke kan kategoriseres for voksne < 60 år med tidligere ubehandlet sALCL som kandiderer til HDT og ASCT.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af brentuximab vedotin i kombination med CHP sammenlignet med CHOP ikke kan kategoriseres for voksne med ALK-positiv sALCL og lav IPI-score.

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 27. januar 2021



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

ALK:	Anaplastisk lymfomkinase
ASCT:	Autolog stamcelletransplantation
CD30:	<i>Cluster of Differentiation 30</i>
CHOEP:	Cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, etoposid og prednisolon
CHOP:	Cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon
CHP:	Cyclophosphamid, doxorubicin og prednisolon
CI:	Konfidensinterval
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HDT:	Højdosiskemoterapi
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IPI:	International Prognostisk Index
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MMAE:	Monomethyl auristatin E
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
sALCL:	Systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af brentuximab vedotin i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin og prednisolon (CHP) til behandling af tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom (SALCL) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Takeda Pharma A/S. Medicinrådet modtog ansøgningen den 24. november 2020.

De kliniske spørgsmål er:

1. Hvilken værdi har brentuximab vedotin i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin og prednisolon (CHP) sammenlignet med cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, etoposid og prednisolon (CHOEP) eller cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon (CHOP) for tidligere ubehandlede patienter med sALCL, som kandiderer til højdosiskemoterapi (HDT) og autolog stamcelletransplantation (ASCT)?
2. Hvilken værdi har brentuximab vedotin i kombination med CHP sammenlignet med CHOP for tidligere ubehandlede patienter med sALCL, som ikke kandiderer til HDT og ASCT?

3.1 Systemisk anaplastisk storcellet T-celle lymfom

SALCL er et aggressivt lymfom, som hører til gruppen af perifere T-cellelymfomer. Perifere T-cellelymfomer er en heterogen gruppe af lymfekræftsygdomme, som udgør ca. 10-15 % af alle non-Hodgkin-lymfomer. SALCL er det tredje hyppigst forekommende perifere T-cellelymfom og udgør ca. 10-15 %. SALCL er næsten altid CD30-positiv (CD30+), hvilket betyder, at tumorcellerne næsten altid udtrykker receptoren CD30 i varierende grad [1]. Der diagnosticeres ca. 1.400 nye tilfælde af lymfekræft om året i Danmark, ca. 90 % af dem er non-Hodgkin lymfom, og ca. 10 % er Hodgkins lymfom. Fagudvalget skønner, at der diagnosticeres ca. 20 nye tilfælde af sALCL om året i Danmark.

SALCL har to overordnede undertyper, der defineres ved forekomsten af anaplastisk lymfomkinase (ALK) i de maligne celler. De to undertyper betegnes ALK-positiv og ALK-negativ. ALK-positiv sALCL udgør ca. 40 % og forekommer hyppigst blandt yngre patienter (medianalder 34 år), mens ALK-negativ udgør ca. 60 % og forekommer hyppigst blandt ældre patienter (medianalder 54-61 år). Begge har, sammenlignet med de øvrige perifere T-cellelymfomer, en relativ god prognose [1,2]. ALK-positiv sALCL har en 5-års overlevelse på 70-93 %, mens ALK-negativ sALCL har en 5-års overlevelse på 37-49 %. Hos yngre patienter (< 40 år) er der ikke observeret forskelle i overlevelse blandt ALK-positiv og ALK-negativ patienter [3]. Det er således uklart, hvorvidt forskel i prognose mellem ALK-positiv og ALK-negativ udelukkende skyldes forskel i aldersfordeling, eller om der er andre faktorer med indflydelse på prognosen.



Diagnosen stilles på baggrund af en histopatologisk vurdering af vævsmateriale fra en biopsi. Billeddiagnostik bruges på diagnosetidspunktet til stadietinddeling, men også under og efter behandlingsforløbet til vurdering af behandlingseffekt og sygdomskontrol. SALCL diagnosticeres oftest i et fremskredent stadium (stadie III og IV) med påviselig sygdom flere steder. Lokaliseret sygdom (stadie I-II) er sjælden. Sygdomsbyrden er derfor ofte stor med deraf følgende almensymptomer, herunder såkaldte B-symptomer (nattesved, ikke tilsigtet vægttab og feber uden anden forklaring). Sygdommen forekommer ofte i lymfeknuder (nodal sygdom), men kan dog også ses i regioner uden for det lymfatiske system (ekstranodal sygdom, herunder knoglemarv). Sygdommen opdages sædvanligvis på baggrund af hævede lymfeknuder og/eller almensymptomer. Patienter med sALCL kan inddeles i grupper med forskellig risiko for sygdomsforværring ved hjælp af det Internationale Prognostiske Index (IPI). IPI-scoren bestemmes ud fra fem risikofaktorer, som omfatter: alder, niveau af lactatdehydrogenase, sygdomsstadie, generel helbredsstatus og udbredelse af sygdommen. Scoren går fra 0-5, hvor en højere score er forbundet med en dårligere prognose. Inddelingen i forhold til risiko for dårlig prognose er således: lav (0-1), intermediær (2-3) og høj (4-5). Patienter med ALK-positiv sALCL og lav IPI har en markant bedre prognose end resten af gruppen af sALCL.

3.2 Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotin er et antistoflægemiddelkonjugat bestående af et CD30-rettet monoklonalt antistof, som er kovalent bundet til antimikrotubulusmidlet monomethyl auristatin E (MMAE) [4]. Efter binding til CD30 optages brentuximab vedotin hurtigt i cellerne og transporteres til lysosomerne, hvor MMAE frigives og binder til tubulin. Som en konsekvens heraf dør cellerne [5].

Lægemidlet administreres som intravenøs infusion 1,8 mg/kg hver tredje uge i 6-8 serier. Denne vurdering vedrører en indikationsudvidelse til patienter med tidligere ubehandlet sALCL, hvor brentuximab vedotin gives i kombination med CHP.

Brentuximab vedotin er også indiceret til behandling af voksne patienter med:

- ikke tidligere behandlet CD30+ Hodgkin-lymfom stadie IV i kombination med doxorubicin, vinblastin og dacarbazin.
- CD30+ Hodgkin-lymfom med øget risiko for recidiv eller progression efter ASCT.
- recidiverende eller refraktært CD30+ Hodgkin-lymfom:
 - efter ASCT eller
 - efter mindst to tidligere behandlinger, når ASCT eller flerstofskemoterapibehandling ikke er en behandlingsmulighed.
- recidiverende eller refraktært sALCL.
- CD30+ kutant T-cellelymfom efter mindst 1 forudgående systemisk behandling.

Brentuximab vedotin har således allerede indikationen sALCL, blot i en senere behandlingslinje. Lægemidlet er blevet tildelt status som *orphan drug* hos EMA, men har ikke været i accelereret proces.



3.3 Nuværende behandling

De danske retningslinjer for behandling af sALCL er i overensstemmelse med retningslinjer fra ESMO [2]. Behandlingsmålet er helbredelse med samtidig fokus på at undgå uacceptabel toksicitet særligt hos ældre patienter og ved væsentlig komorbiditet.

Valg af behandling afhænger af alder, komorbiditet, om lymfomet er ALK-positivt eller ALK-negativt, samt risiko vurderet ud fra IPI-score. Patienter, som er ALK-negative og under 65 (-70) år uden markant komorbiditet, behandles med cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, etoposid og prednisolon (CHOEP), i alt 6 serier, som gives hver 14. dag (CHOEP-14). Opnås et tilfredsstillende respons, efterfølges dette af HDT og ASCT. Patienter, som er ALK-positive og under 65 (-70) år og som har en høj IPI-score, behandles på tilsvarende vis med CHOEP i 6 serier eventuelt efterfulgt af HDT og ASCT. Uafhængigt af ALK-status anbefales patienter over 60 år dog cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon (CHOP) frem for CHOEP grundet toksicitet. Ved tilfredsstillende respons hos ældre mellem 60 - 70 år i god almen tilstand uden væsentlig komorbiditet efterfølges CHOP også af HDT og ASCT. HDT består af carmustin 300 mg/m² IV på dag 1, etoposid 100 mg/m² IV to gange dagligt på dag 2 til 5, cytarabin 200 mg/m² IV to gange dagligt på dag 2 til 5 og melphalan 140 mg/m² IV på dag 6 (kaldet BEAM).

Patienter, som ikke vurderes egnet til HDT og ASCT (ældre patienter > 65 (-70) år, og patienter med dårlig almen tilstand og/eller væsentlig komorbiditet) behandles med CHOP hver 14. eller 21. dag (CHOP-14 eller CHOP-21), i alt 6 serier [1]. Patienter, som er ALK-positive med lav IPI-score (0-1), har en markant bedre prognose, og her kan intensive strategier (CHOEP efterfulgt af HDT og ASCT) eventuelt udelades. Hos en mindre andel af patienter, som grundet meget høj alder og/eller markant komorbiditet vurderes som uegnet til CHOP, vil behandlingsvalget typisk være et mindre toksisk kemoregime.

Disse retningslinjer baserer sig ikke på solid evidens. Enkelte studier har vist en bedre *event free survival* (men ikke *overall survival*) med CHOEP frem for CHOP til patienter under 60 år [6]. Et studie fra den Nordiske Lymfomgruppe viste positive resultater med HDT og ASCT hos yngre patienter [7]. Sidstnævnte støttes af retrospektive populationsbaserede data [8]. Den overordnede evidens på området er dog overordnet set svag og påviser således ikke en afgørende forskel i overlevelsen ved brug af CHOEP. Imidlertid er responsraterne højere ved behandling med CHOEP, hvorfor man teoretisk antager, at det muliggør efterfølgende HDT og ASCT hos flere patienter, idet konsolidering med HDT forudsætter et forudgående respons.

4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering af brentuximab vedotin i kombination med CHP til behandling af tidligere ubehandlet sALCL beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.



5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1 og 2

Protokollen opdeler de kliniske spørgsmål i patienter, som kandiderer til HDT og ASCT, og patienter, som ikke kandiderer til HDT og ASCT. Da data fra ECHELON-2-studiet anvendes i besvarelsen af begge kliniske spørgsmål, gennemgås den identificerede evidens samlet nedenfor.

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen angivet i protokollen. Ansøger har ikke fundet studier, som muliggør en sammenligning mellem CHOEP og brentuximab vedotin + CHP baseret på statistiske metoder (direkte såvel som indirekte). Derfor har ansøger undersøgt, om der findes studier, som kan anvendes i en redegørelse for, om effekten af CHOP (komparator i ECHELON-2) er sammenlignelig med effekten af CHOEP, som også anvendes i dansk klinisk praksis.

Ansøger har inkluderet ECHELON-2-studiet, hvor brentuximab vedotin + CHP sammenlignes med CHOP hos voksne tidligere ubehandlede CD30-positive patienter med perifert T-cellelymfom [9].

ECHELON-2

I ECHELON-2-studiet er patienterne randomiseret 1:1 til enten at modtage brentuximab vedotin + CHP eller CHOP. Randomisering blev stratificeret for ALK-positiv sALCL versus alle andre histologier og IPI-score (0-1, 2-3 og 4-5). Studiet inkluderer 452 patienter, hvor af omtrent 70 % af patienterne havde sALCL (heraf ca. 1/3 ALK-positiv og 2/3 ALK-negativ). Studiet har ikke inkluderet tidligere ubehandlede ALK-positiv patienter med lav IPI-score. Ca. 80 % af patienterne havde udbredt sygdom svarende til Ann Arbor stadie III-IV og ca. 75 – 80 % med IPI-score \geq 2. Gennemsnitsalderen i den samlede studiepopulation var 58 år (fra 18 – 85 år), mens den var ca. 54-55 år (fra 18 – 85 år) for patienter med sALCL. Ca. 45 % af patienterne var \geq 60 år (103 patienter i brentuximab vedotin + CHP-armen og 100 patienter i CHOP-armen), mens ca. 31 % var \geq 65 år (69 patienter i brentuximab vedotin + CHP-armen og 70 patienter i CHOP-armen).

Efter afslutning af forsøgsmedicinen modtog 50 patienter (22 %) konsoliderende ASCT i brentuximab vedotin + CHP-armen. I CHOP-armen modtog 39 patienter (17 %) konsoliderende ASCT. Beslutning om at give konsoliderende ASCT var op til den enkelte investigator.

Baselinekarakteristika for den fulde studiepopulation og for gruppen med sALCL er angivet i tabel 1.



Tabel 1. Baselinekarakteristika i ECHELON-2

Patientkarakteristika	ITT-populationen		sALCL-populationen	
	BV+CHP (n = 226)	CHOP (n = 226)	BV+CHP (n = 162)	CHOP (n = 154)
Medianalder (min-max)	58,0 (18 – 85)	58,0 (18 – 83)	55,0 (18 – 85)	54,0 (18 – 83)
Patienter (≥ 65 år)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Hankøn, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
ECOG-status, n (%)				
0	84 (37)	93 (41)	58 (36)	53 (34)
1	90 (40)	86 (38)	62 (38)	61 (40)
2	51 (23)	47 (21)	41 (25)	40 (26)
Sygdomskarakteristika				
Diagnose, iht. Lokal vurdering, n (%)				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-positiv	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negativ	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Perifert T-celle-lymfom	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Angioimmunoblastisk T-celle-lymfom	30 (13)	24 (11)	NA	NA
Adult T-celle-leukæmi/lymfom	4 (2)	3 (1)	NA	NA
Enteropati-associeret T-celle-lymfom	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Mediantid fra diagnose til første dosis, måneder (interval)	0,8 (0 – 19)	0,9 (0 – 10)	0,8 (0 – 19)	0,9 (0 – 10)
Sygdomstade ved indledende diagnose, n (%)				
Stadie I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Stadie II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Stadie III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Stadie IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
IPI-score				
0	8 (4)	16 (7)	7 (4)	14 (9)
1	45 (20)	32 (14)	34 (21)	18 (12)



	ITT-populationen		sALCL-populationen	
2	74 (33)	78 (35)	58 (36)	60 (39)
3	66 (29)	66 (29)	37 (23)	40 (26)
4	29 (13)	25 (11)	22 (14)	16 (10)
5	4 (2)	9 (4)	4 (2)	6 (4)
Ekstranodal involvering på diagnosetidspunkt, n (%)				
≤ 1 sted	142 (63)	146 (65)	94 (58)	92 (62)
> 1 sted	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Knooglemarvsbiopsi-lymfominvolvering ved baseline, n (%)				
Ja	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Nej	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

Samlet set er studiepopulationens mediane alder (ITT-populationen, tabel 2) i overensstemmelse med den mediane alder i dansk klinisk praksis. Hovedparten af patienterne har som omtalt ovenfor udbredt sygdom og intermediær til høj IPI-risikoprofil, hvilket også stemmer overens med den danske population.

Fagudvalget vurderer, at der er visse uoverensstemmelser mellem gruppen af patienter med sALCL og den danske population, som kan have klinisk betydning i vurderingen af, om patienterne i dansk kontekst ville blive tilbudt standardbehandling med CHOP som i ECHELON-2. I Danmark er patienternes alder og almentilstand afgørende for behandlingsvalget, hvilket ikke er afspejlet i ECHELON-2, hvor komparator er CHOP uanfægtet patienternes alder og almentilstand. Fagudvalget vurderer ud fra baselinekarakteristika, at en betydelig del af patienterne med sALCL ville være blevet tilbudt behandling med CHOEP efterfulgt af konsoliderende HDT og ASCT i dansk klinisk praksis. Derfor har fagudvalget, som diskuteret nedenfor, kun fundet grundlag for at anvende data fra ECHELON-2 til en kategorisering i forhold til patienter, som i dansk klinisk praksis vil blive tilbudt behandling med CHOP. I Danmark tilbydes CHOP-behandling primært til patienter over 60 år og efterfølges for en mindre del også af konsoliderende HDT og ASCT (patienter mellem 60-70 år i god almen tilstand). Denne ældre undergruppe udgør kun en mindre del af sALCL-populationen i studiet (patienter over 60 år udgør ca. 36 % af patienterne med sALCL, og patienter over 65 år udgør under ¼ af patienterne med sALCL (23 %)). Det betyder, at studiepopulationen i ECHELON-2 samlet set må forventes at have en bedre prognose end de patienter, som i dansk klinisk praksis behandles med CHOP. Fagudvalget kan ikke vurdere, om dette har betydning for effektforholdet mellem brentuximab vedotin + CHP og CHOP, men det bidrager med usikkerhed i forhold til den eksterne validitet af studieresultaterne.



Fagudvalget vurderer desuden, at konsolidering med HDT og ASCT er en prognostisk betydende parameter. I dansk praksis afsluttes behandlingen med HDT, hvis patienten har opnået et tilfredsstillende respons på CHOP eller CHOEP. HDT anses for toksisk til patienter over 70 år og/eller hvis patienten har betydende komorbiditet. Evidensen bygger på retrospektive opgørelser og et større Nordisk studie uden randomisering, som tyder på at prognosen (overlevelse) forbedres sammenlignet med induktionsbehandling (CHOP eller CHOEP) alene. I ECHELON-2 var det op til den enkelte investigatør, hvorvidt man ønskede at højdosisebehandle. Kun et mindretal af patienterne blev højdosisebehandlet antagelig som udtryk for, at det i flere lande ikke anses som standardpraksis. Da konsoliderende HDT og ASCT antages at være forbundet med en bedre prognose, kan effekten af brentuximab vedotin + CHP teoretisk være underestimeret i studiet sammenlignet med dansk klinisk praksis. Forskellen i anvendelsen af HDT mellem dansk praksis og ECHELON-2 vanskeliggør dog en overførsel af studieresultaterne til dansk klinisk praksis. Imidlertid er det velkendt ved aggressive lymfomtyper, at responsdybden før HDT er en betydningsfuld prognostisk faktor. Den prognostiske forbedring, brentuximab vedotin + CHP måtte give, vil derfor kunne antages også at forbedre prognosen efter HDT samt muliggøre, at flere patienter opnår et tilstrækkeligt respons, som muliggør HDT.

CHOEP vs. CHOP

Ansøger har inkluderet otte studier i deres redegørelse for, om effekten af CHOP er sammenlignelig med effekten af CHOEP, som også anvendes i dansk klinisk praksis. Studierne er angivet i listen nedenfor.

Tabel 2. Studier, som indgår i den narrative sammenligning mellem CHOP og CHOEP.

Forfatter, reference	Titel	Studiedesign
Schmitz N, Trümper L, Ziepert M et al. 2010 [6]	Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group	Retrospektiv analyse baseret på en række prospektive fase-II og III-studier. Herunder NHL-B1 (CHOP vs. CHOEP hos yngre ≤ 60) og NHL-B2 (CHOP vs. CHOEP hos ældre > 60). NHL-B1 og NHL-B2 inkluderer hovedsageligt patienter med b-celle lymfom
d'Amore F, Relander T, Lauritzen GF et al. 2012 [7]	Up-Front Autologous Stem-Cell Transplantation in Peripheral T-Cell Lymphoma: NLG-T-01.	Prospektivt fase-II-studie
Kim YA, Byun JM, Park K et al. 2017 [10]	Redefining the role of etoposide in first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma.	Retrospektivt kohortestudie (enkelt hospital) og nationalt registerstudie
Ellin F, Landström J, Jerkeman M et al. 2014 [8]	Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry.	Retrospektivt registerbaseret kohortestudie
Cederleuf H, Bjerregård Pedersen M et al. 2017 [11]	The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study.	Retrospektivt registerbaseret kohortestudie



Forfatter, reference	Titel	Studiedesign
Janikova A, Chloupkova R, Campr V et al. 2019 [12]	First-line therapy for T cell lymphomas: a retrospective population-based analysis of 906 T cell lymphoma patients.	Retrospektivt registerbaseret kohortestudie
Jia B, Hu S, Yang J et al. 2016 [13]	Comparison of gemcitabin, cisplatin, and dexamethasone (GDP), CHOP, and CHOPE in the first-line treatment of peripheral T-cell lymphomas.	Retrospektivt kohortestudie (to hospitaler)
Rattarittamrong E, Norasetthada L, Tantiwo-rawit A et al. 2013 [14]	CHOEP-21 chemotherapy for newly diagnosed nodal peripheral T-cell lymphomas (PTCLs) in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital.	Retrospektivt kohortestudie (enkelt hospital)

Ansøger fremhæver, at der er en række forhold, som udfordrer studierne sammenlignelighed og anvendelighed. Dette diskuteres yderligere i afsnit 5.1.2.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har indsendt et datagrundlag, som er i overensstemmelse med protokollen. Der indgår data for alle de ønskede effektmål. Ansøger har på baggrund af de identificerede studier i tabel 3 ikke fundet grundlag for at konkludere, at tilføjelse af etoposid til CHOP resulterer i betydelige forskelle i OS, PFS eller livskvalitet. Ansøger påpeger samtidig en række forhold ved den identificerede litteratur, som påvirker tiltroen til resultaterne, og anser det derfor for rimeligt at antage, at effekten af CHOEP er sammenlignelig med effekten af CHOP.

CHOP er ikke en repræsentativ komparator for hele populationen med sALCL i Danmark

Som tidligere nævnt, er der i Danmark tradition for at anvende det mere intensive CHOEP-regime efterfulgt af HDT og ASCT hos yngre patienter (< 60 år). Denne strategi er rekommanderet som standardbehandling hos yngre patienter i retningslinjen fra Dansk Lymfomgruppe og den europæiske behandlingsvejledning fra ESMO [1,2]. Anbefalingerne har afsæt i et ikke-randomiseret fase II-studie fra den Nordiske Lymfomgruppe, som viste positive resultater med HDT og ASCT [7]. Effekforholdet mellem CHOEP og CHOP er endnu ikke undersøgt i et prospektivt randomiseret forsøg hos patienter med perifert T-cellelymfom. Fagudvalget er enig med ansøger i, at den evidens, der foreligger for sammenligningen mellem CHOEP og CHOP, er usikker, og tolkbarheden derfor er udfordret. Imidlertid finder fagudvalget, at CHOEP til yngre patienter baseres på bedste foreliggende evidens og danner grundlag for anbefalet dansk praksis. Derfor bør CHOEP være sammenligningsgrundlag til patienter under 60 år.

Evidensgrundlaget for sammenligningen af CHOP og CHOEP består hovedsageligt af retrospektive observationelle studier. En oversigt over studierne inkl. resultater findes i



bilag 1. Der indgår generelt meget få patienter med sALCL i studierne. I flere studier er der risiko for selektionsbias, da der observeres forskelle på flere væsentlige prognostiske faktorer (f.eks. alder, IPI-score) mellem grupperne. Der er også stor heterogenitet mellem studierne, som inkluderer forskellige typer af perifert T-cellelymfom. Der er samtidig forskel i alder og risikoprofil (IPI-score og sygdomsstadie) på tværs af studierne. Studiernes forskelligheder giver stor variation i de rapporterede resultater. Nogle studier viser en gevinst på PFS (eller *event-free survival*) og i mindre grad OS ved behandling med CHOEP hos yngre, men det kan ikke udelukkes, at en del af effekten skyldes confounding. Modsat er der også flere studier, som ikke viser forskel i PFS og OS. I et enkelt koreansk studie ses en forbedret PFS og OS ved CHOP sammenlignet med CHOEP. De europæiske studier virker dog konsistente, hvad angår gevinst på PFS ved CHOEP behandling hos yngre (< 60 år) [6,8,11,12].

Da ansøger ikke i tilstrækkeligt omfang har sandsynliggjort, at CHOP og CHOEP er ligeværdige behandlinger, anser fagudvalget CHOEP, i overensstemmelse med dansk klinisk praksis og gældende nationale og europæiske retningslinjer, som den rette komparator hos yngre patienter med sALCL. Fagudvalget vurderer derfor, at ECHELON-2-studiet kun kan danne grundlag for en vurdering af brentuximab vedotin + CHP til patienter med sALCL, som i dansk klinisk praksis behandles med CHOP. Det vil sige CHOP kandidater i klinisk spørgsmål 1 (patienter over 60 år i god almen tilstand uden væsentlig komorbiditet som kandidater til HDT og ASCT) og populationen i klinisk spørgsmål 2 (voksne som ikke kandidater til HDT og ASCT). Fagudvalget har ikke fundet grundlag for at anvende de identificerede studier med CHOEP til en sammenligning med brentuximab vedotin + CHP. Derfor er det ikke muligt at kategorisere en værdi af brentuximab vedotin + CHP i forhold til CHOEP.

Analyser fra ECHELON-2

Alle analyser er subgruppeanalyser baseret på data fra ECHELON-2-studiet. Den eneste analyse, hvor det er rimeligt at antage, at randomiseringen er bevaret, er for subgruppen ALK+ sALCL, som indgår som stratifikationsfaktor i randomiseringen. For de øvrige subgrupper, inkl. ansøgningens hovedanalyse, baserer analyserne sig på populationer, som ikke entydigt består af hele strata fra randomiseringen. Som ansøger også konstaterer, er flere af subgruppeanalyserne desuden gennemført med udgangspunkt i få patienter (og lave observerede hændelsesrater) og vil derfor være sårbare overfor tilfældige udslag.

Ansøgningens hovedanalyse inkluderer alle patienter med sALCL. På trods af, at der er tale om en subgruppeanalyse, og randomiseringen derfor ikke med sikkerhed er bevaret, vurderer fagudvalget ikke, at det giver anledning til bekymring. Fagudvalget vurderer, at risiko for bias ift. randomisering er minimal, da patient- og sygdoms karakteristika hos patienter behandlet med henholdsvis brentuximab vedotin + CHP og CHOP i subgruppen med sALCL er velbalanceret (tabel 2).

Data i ansøgningen fra ECHELON-2-studiet baserer sig på data fra data-cut-off den 15. august 2018, som svarer til det prædefinerede tidspunkt for analysen af det primære effektmål (*primary efficacy analysis*). I forbindelse med sagsbehandlingen er sekretariatet blevet bekendt med en opdateret analyse for effektmålet OS, som baserer



sig på et senere data-cut-off (september 2019). Sekretariatet har været i dialog med ansøger om dette. Ansøger har angivet, at den seneste analyse udelukkende er lavet som en supplerende analyse på opfordring fra EMA, og at data derfor ikke har gennemgået samme rigide dataoprensning og kvalitetssikring (herunder *survival sweep*), som tilfældet er, når der er foretaget en formel *database lock*. Derfor vil effektestimaterne fra det første data-cut-off danne grundlag for kategoriseringen af den foreløbige kategori for dette effektmål, mens analysen ved det senere data cut-off inddrages som støtte i den samlede vurdering for effektmålet OS.

I forbindelse med sagsbehandlingen har ansøger indsendt 5-års data for OS og PFS fra ECHELON-2-studiet. Data blev præsenteret ved den årlige konference afholdt af *American Society of Hematology* i december 2020. OS-data for populationen med sALCL er ikke publiceret, mens PFS-data og data fra studiets ITT-population er offentliggjort i et abstract fra konferencen [15]. I lighed med ovenstående inddrages 5-års data som støtte i den samlede vurdering af effektmålene OS og PFS.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Vurdering af risikoen for bias fremgår af bilag 2.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for sammenligning mellem brentuximab vedotin + CHP og CHOP i klinisk spørgsmål 1 og 2.



Tabel 3. Resultater for sammenligning af brentuximab vedotin + CHP vs. CHOP i klinisk spørgsmål 1 og 2

Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Median OS i måneder (6 måneder)	Kritisk	Ikke nået	Kan ikke kategoriseres	HR 0,54 (0,34; 0,87)	Moderat merværdi	Merværdi af ukendt størrelse
	Andel af patienter, der opnår 2-års overlevelse (5 %-point)			Kan ikke kategoriseres			
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS i måneder (6 måneder)	Kritisk	1,48 måneder	Kan ikke kategoriseres	HR 0,59 (0,42; 0,84)	Moderat merværdi	Moderat merværdi
	Andel af patienter, der opnår 2-års PFS (5 %-point)		14,5 %-point	Kan ikke kategoriseres			
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på EORTC QLQ-C30 til efter endt behandling (10 point)	Vigtig		Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på EORTC QLQ-C30 til efter endt opfølgning (10 point)			Kan ikke kategoriseres			
Uønskede hændelser	Andel, som ophører behandlingen pga. uønskede hændelser (behandlingsophør) (5 %-point)	Vigtig		Ingen dokumenteret merværdi		Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
	Andel patienter med uønskede hændelser grad 3 og grad 4 (10 %-point)			Kan ikke kategoriseres		Ingen dokumenteret merværdi	
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Merværdi af ukendt størrelse					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko

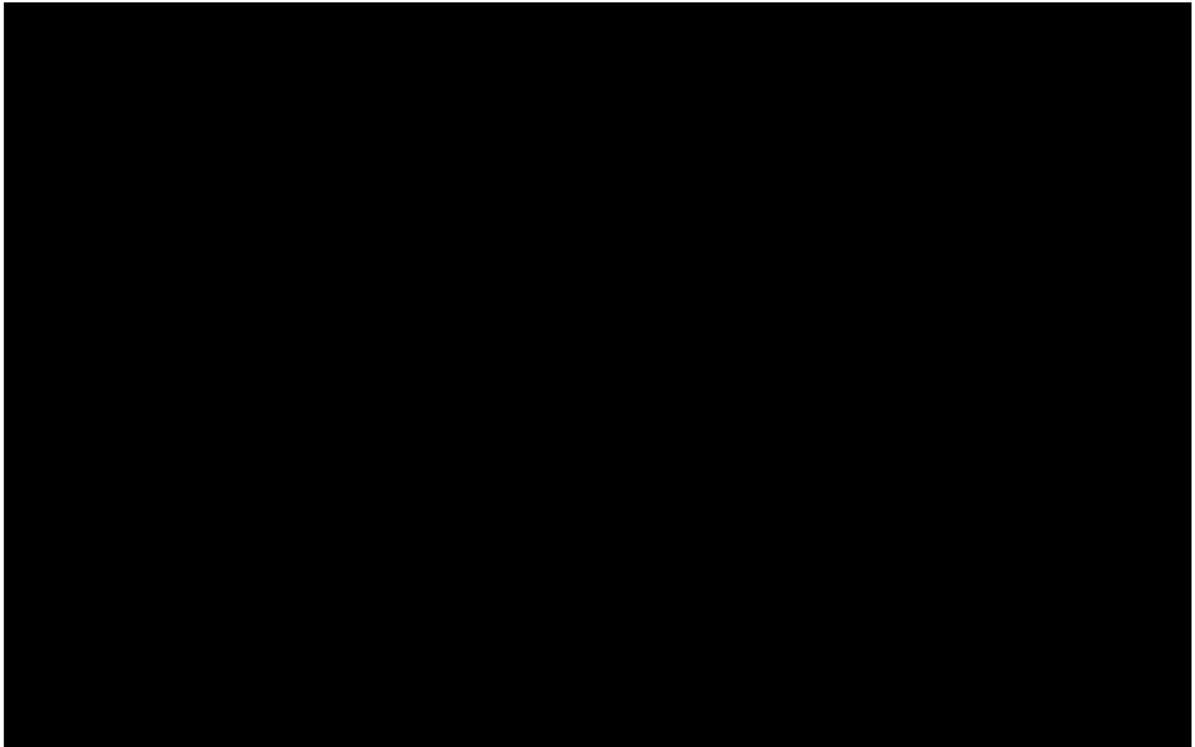


Samlet overlevelse (OS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet OS kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det belyser patientpopulationens levetid og dermed den potentielle overlevelsesgevinst ved interventionen.

Punktestimatet for den absolutte forskel mellem OS-raterne efter 2 år afspejler en klinisk relevant forskel, da forskellen på [REDACTED] er større end den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Andelen af patienter, som er i live efter 2 år, var [REDACTED] i brentuximab vedotin-armen mod [REDACTED] i CHOP-armen. Der er ikke noget konfidensinterval omkring forskellen på 2-års OS, hvorfor den foreløbige værdi ikke kan kategoriseres. Den absolutte forskel for 2-års OS er afbildet i figur 1 nedenfor.

Patienterne i studiet er ikke fulgt tilstrækkelig længe til, at den mediane OS er nået. Derfor kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres for forskellen i median OS.



Baseret på den relative effektforskel ved data-cut-off i august 2018 (HR 0,54 (0,34; 0,87)), som fremgår af tabel 3, har brentuximab vedotin i kombination med CHP foreløbigt en moderat merværdi vedr. OS. I EMAs vurderingsrapport foreligger desuden OS-data fra et senere opfølgningstidspunkt (data-cut-off: september 2019). Den relative effektforskel er her opgjort til HR 0,63 (0,40; 0,99). Ansøger har desuden fremsendt 5-års data, som viser en relativ effektforskel på HR [REDACTED]. Punktestimaterne og de øvre grænser i konfidensintervallerne ved de senere opfølgningstidspunkter indikerer, at der er en tendens til, at effekten er svagt faldende. Der kan være flere årsager til dette, bl.a. anvendelse af brentuximab vedotin i de efterfølgende behandlingslinjer, som



ikke er balanceret mellem de to arme. I ITT-populationen har 22 % af patienterne efterfølgende modtaget brentuximab vedotin i CHOP-armen mod 10 % i brentuximab vedotin + CHP-armen [9]. Fagudvalget vurderer, at det er et udtryk for, at data er umodne og dermed skal tolkes med en vis forsigtighed.

Fagudvalget vurderer, at brentuximab vedotin i kombination med CHP aggregeret har en merværdi af ukendt størrelse vedr. OS. Dette begrundes med den moderate merværdi for den relative effektforskel og forskellen mellem OS-raterne efter 2 år, som afspejler en klinisk relevant forskel mellem grupperne. Som forventet foreligger der ikke data for median OS, og data kan derfor ikke betragtes som modne. Samtidig bidrager data ved de senere opfølgningstidspunkter også med usikkerhed i forhold til kategoriseringen for dette effektmål.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

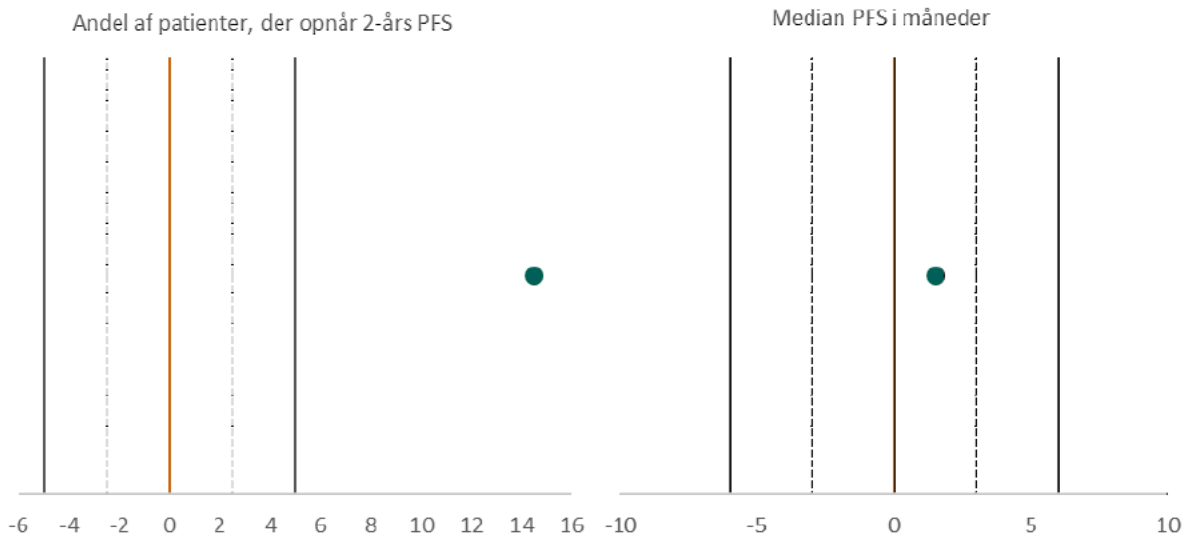
Som beskrevet i protokollen er effektmålet PFS vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er et udtryk for graden og længden af sygdomskontrol, som opnås ved og efter 1. linjebehandling. Det komplementerer OS, idet OS kan være påvirket af de efterfølgende behandlingslinjer.

Punktestimatet for den absolutte forskel mellem PFS-raterne efter 2 år afspejler en klinisk relevant forskel, da forskellen på 14,5 %-point er større end den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Andelen uden progression efter 2 år var 68,4 % (60,4; 75,2) i brentuximab vedotin-armen og 53,9 % (45,5; 61,5) i CHOP-armen. Der er ikke noget konfidensinterval omkring forskellen på 2-års PFS, hvorfor den foreløbige værdi ikke kan kategoriseres.

Punktestimatet for den absolutte forskel i median PFS afspejler ikke en klinisk relevant forskel, da forskellen på 1,5 måneder er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 6 måneder. Den mediane PFS i brentuximab vedotin-armen var 55,7 måneder, mens den var 54,2 måneder i CHOP-armen. Der er ikke noget konfidensinterval omkring forskellen i median PFS, hvorfor den foreløbige værdi ikke kan kategoriseres.



De absolutte forskelle er afbildet i figur 2 nedenfor.



Figur 2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for de absolutte forskelle i 2-års PFS (til venstre) og median PFS (til højre). De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af den mindste klinisk relevante forskel.

Baseret på den relative effektforskel (HR 0,59 (0,42; 0,84)), som fremgår af tabel 3, har brentuximab vedotin i kombination med CHP foreløbigt en moderat merværdi vedr. PFS. Data efter 5-års opfølgning bekræfter kategoriseringen af PFS, idet den relative effektforskel er HR 0,55 (0,39; 0,78).

Fagudvalget vurderer, at brentuximab vedotin i kombination med CHP aggregeret har en moderat merværdi vedr. PFS. Dette begrundes med en moderat merværdi for den relative effektforskel og forskellen i PFS-raterne ved 2 år, som afspejler en klinisk relevant forskel mellem grupperne. Den mindste klinisk relevante forskel på 14,5 %-point ligger noget højere end den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Fagudvalget har lagt mindre vægt på median PFS, da forskellen i median vurderes at være usikker grundet manglende modenhed i data. Medianerne ved det første opfølgningstidspunkt opnås først efter ca. 4,5 år, og der observeres et betydeligt antal censureringer på Kaplan-Meier kurverne inden dette tidspunkt.

[Redacted text]

Livskvalitet

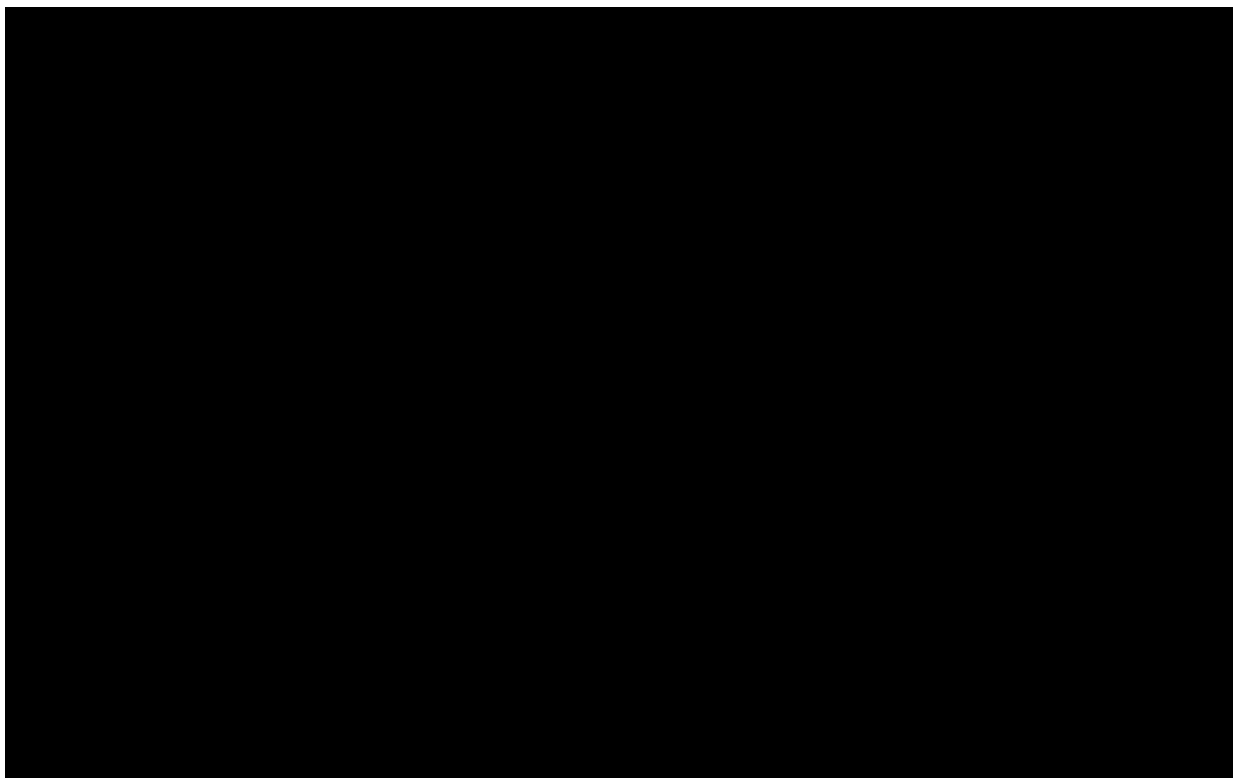
Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi både sygdomsbyrde og toksicitet af behandlingen kan have markant indflydelse på patienternes livskvalitet.

Fagudvalget har ønsket livskvalitet opgjort som ændring fra baseline på den globale EORTC QLQ-C30 livskvalitetsskala frem til endt behandling og endt opfølgning.



Punkttestimatet for de absolutte effektforskelle afspejler ikke klinisk relevante effektforskelle. Konfidensintervallerne er brede og indeholder både negative og positive værdier. Derfor kan de foreløbige værdier af brentuximab vedotin i kombination med CHP vedr. livskvalitet efter endt behandling og efter endt opfølgning ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

De absolutte forskelle er afbildet i figur 3 nedenfor.



Idet der er tale om et kontinuert effektmål, findes der ikke data på den relative effektforskel, og effektmålet kategoriseres derfor udelukkende på baggrund af de absolutte effektforskelle.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at værdien af brentuximab vedotin i kombination med CHP ikke kan kategoriseres vedr. livskvalitet, fordi konfidensintervallerne for de absolutte forskelle indeholder klinisk betydnende positive og negative værdier. Data tyder ikke på, at der er en livskvalitetsgevinst ved behandling med brentuximab vedotin i kombination med CHP sammenlignet med CHOP. Omvendt er der heller ikke noget, der tyder på, at behandling med brentuximab vedotin i kombination med CHP forringer patienternes livskvalitet sammenlignet med CHOP.

Uønskede hændelser

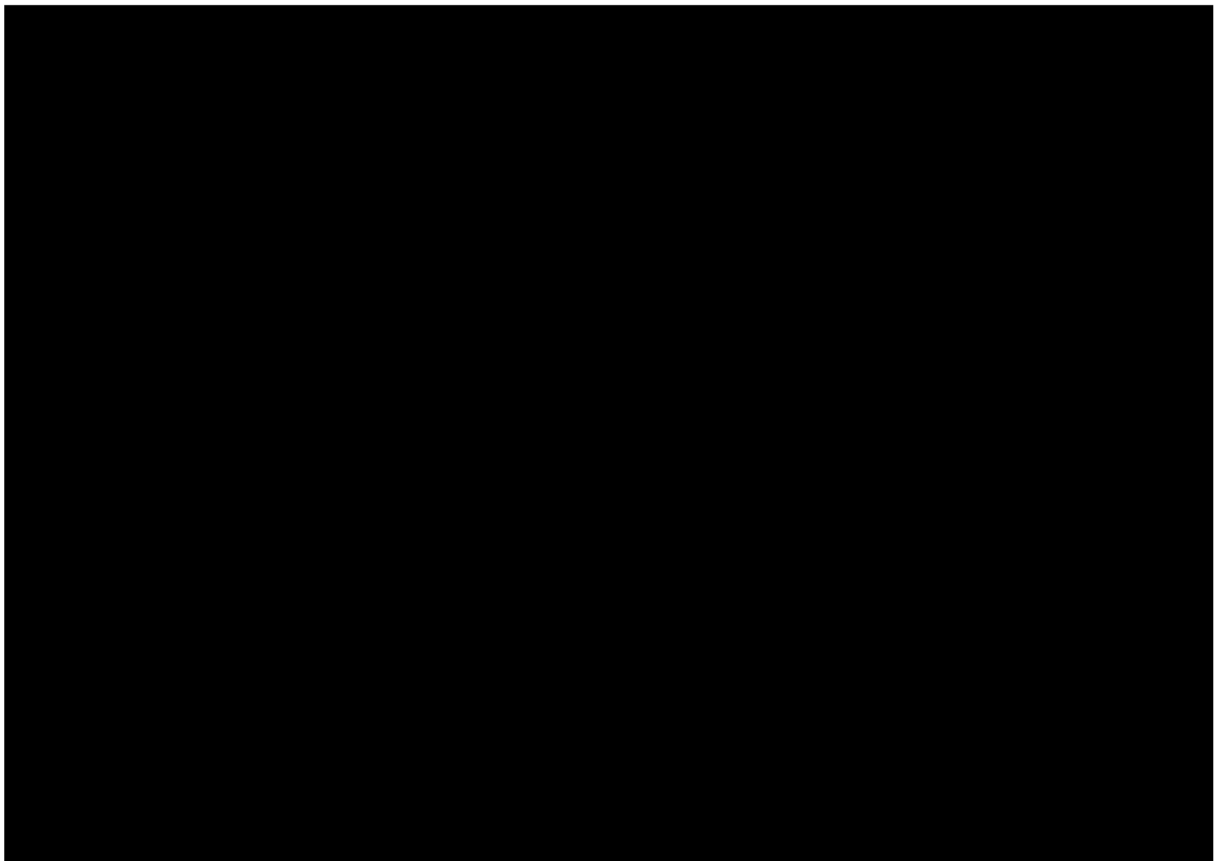
Som beskrevet i protokollen er effektmålet uønskede hændelser vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi eventuelle bivirkninger har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet og vilje til at forblive i en behandling over længere tid.



Punkttestimatet for den absolutte effektforskel for andelen af patienter, som ophører med behandling på grund af uønskede hændelser, afspejler en klinisk relevant effektforskel. I brentuximab vedotin-armen er der [redacted] af ad 160 patienter, som ophører med behandling på grund af en uønsket hændelse, mens det tilsvarende tal i CHOP-armen er [redacted] ud af 154. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en klinisk relevant forskel til fordel for CHOP. Derfor er den foreløbige værdi af brentuximab vedotin i kombination med CHP ingen dokumenteret merværdi.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel for andelen af patienter med uønskede hændelser grad 3 og grad 4 afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. I brentuximab vedotin-armen oplevede [redacted] af patienterne en grad 3 eller 4 uønsket hændelse. Det tilsvarende tal i CHOP-armen var [redacted]. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en klinisk relevant forskel til fordel for CHOP end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af brentuximab vedotin i kombination med CHP ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 4 nedenfor.



Baseret på de relative effektforskelle på RR [redacted] og RR [redacted], som fremgår af tabel 3, har brentuximab vedotin i kombination med CHP foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. uønskede hændelser.



Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Brentuximab vedotin har en velkendt bivirkningsprofil. De rapporterede uønskede hændelser fra ECHELON-2 stemmer overens med den kendte bivirkningsprofil. Blandt de kendte og hyppigst forekommende bivirkninger kan nævnes infektioner, neutropeni, perifer sensorisk og motorisk neuropati samt de gastrointestinale bivirkninger som kvalme, obstipation, opkastning, diarré, abdominalsmerter og stomatit. I studiet er sikkerhedsprofilen overordnet ens på tværs af alle histologiske undertyper, og de mest almindelige uønskede hændelser forekom med tilsvarende frekvenser i alle undertyper. I studiet var forekomst, type og sværhedsgrad af uønskede hændelser i brentuximab vedotin-armen sammenlignelige med CHOP-armen. Toksiciteten af brentuximab vedotin + CHP betragtes generelt som håndterbar.

Fagudvalget vurderer, at brentuximab vedotin i kombination med CHP aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. uønskede hændelser. Dette begrundes med sammenlignelige frekvenser af behandlingsophør grundet uønskede hændelser og grad 3-4 hændelser ved de to behandlinger. Toksiciteten af brentuximab vedotin + CHP betragtes som håndterbar og i øvrigt sammenlignelig med CHOP.

Det er fagudvalgets erfaring, at tilføjelse af etoposid til CHOP giver en kraftigere knoglemarvspåvirkning, tendens til hyppigere infektion, hyppigere træthed og stomatit. Disse bivirkninger ved CHOEP er tidligere observeret i to store randomiserede studier hos patienter med aggressive lymfomer (primært b-celle lymfomer) [16,17].

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Klinisk spørgsmål 1

Sammenligning med CHOP

Samlet set vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin + CHP jf. Medicinrådets metoder har en merværdi af ukendt størrelse i sammenligning med CHOP hos voksne \geq 60 år med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom, som kandiderer til HDT og ASCT.

Dette er begrundet med en merværdi af ukendt størrelse på det kritiske effektmål OS, som viser en mindre dødelighed hos patienter behandlet med brentuximab vedotin i kombination med CHP sammenlignet med CHOP. I kategoriseringen af OS er der inddraget upubliceret data med længere opfølgningstid. Effekten på OS understøttes også af effekten på PFS, som viser en moderat merværdi og dermed reduceret risiko for progression og en betydelig højere andel af patienter uden progression efter 2 år. Data for OS og PFS er behæftet med en vis usikkerhed, da data forsat er umodne. Der foreligger endnu ikke data for median OS, og data for median PFS må anses for at være meget usikkert.





[REDACTED]

[REDACTED] Der er ikke tegn på forskelle i livskvalitet og uønskede hændelser ved behandling med brentuximab vedotin i kombination med CHP sammenlignet med CHOP. Det betyder, at brentuximab vedotin i kombination med CHP samlet set giver en gevinst på overlevelse uden at påvirke patienternes livskvalitet og uden at give flere bivirkninger.

Sammenligning med CHOEP

Fagudvalget finder ikke grundlag for at ekstrapolere effekten af brentuximab vedotin + CHP overfor CHOP med henblik på at kategorisere værdien af brentuximab vedotin + CHP overfor CHOEP. Dette er begrundet med, at CHOEP er standardpraksis i Danmark på baggrund af bedst foreliggende evidens. Den eksisterende evidens på området, der er svag, består af ukontrollerede og/eller observationelle studier, som indikerer, at behandling med CHOEP giver bedre PFS end behandling med CHOP hos yngre patienter. Værdien af brentuximab vedotin + CHP overfor CHOEP kan derfor ikke kategoriseres jf. Medicinrådets metoder for voksne < 60 år med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom, som kandiderer til HDT og ASCT.

Klinisk spørgsmål 2

Samlet set vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin + CHP jf. Medicinrådets metoder har en merværdi af ukendt størrelse i sammenligning med CHOP for voksne med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom, som ikke kandiderer til HDT og ASCT.

Dette er begrundet med en merværdi af ukendt størrelse på det kritiske effektmål OS, som viser en mindre dødelighed hos patienter behandlet med brentuximab vedotin i kombination med CHP sammenlignet med CHOP. I kategoriseringen af OS er der inddraget upubliceret data med længere opfølgningstid. Effekten på OS understøttes også af effekten på PFS, som viser en moderat merværdi og dermed reduceret risiko for progression og en betydelig højere andel af patienter uden progression efter 2 år. Data for OS og PFS er behæftet med en vis usikkerhed, da data forsat er umodne. Der foreligger endnu ikke data for median OS, og data for median PFS må anses for at være meget usikkert.

[REDACTED]

[REDACTED] Der er ikke tegn på forskelle i livskvalitet og uønskede hændelser ved behandling med brentuximab vedotin i kombination med CHP sammenlignet med CHOP. Det betyder, at brentuximab vedotin i kombination med CHP samlet set giver en gevinst på overlevelse uden at påvirke patienternes livskvalitet og uden at give flere bivirkninger.



Tidligere ubehandlede ALK-positive voksne med lav IPI-score er ikke inkluderet i ECHOLON-2-studiet og værdien af brentuximab vedotin + CHP kan derfor ikke kategoriseres for denne gruppe af patienter.

6. Andre overvejelser

6.1 Opgørelse af effekt for ALK-ekspression, IPI og alder

Ansøger har indsendt data for OS og PFS stratificeret efter ALK-status (ALK-negativ og ALK-positiv), IPI-score (lav (0-1), intermediær (2-3) og høj IPI-score (> 3)) og alder (≤ 60 år og > 60 år).

Fagudvalget vurderer, at data for de forskellige subgrupper understøtter den effekt, som observeres i den samlede population af patienter med sALCL. Der observeres ikke tendenser til, at effekten skulle være forbeholdt specifikke subgrupper. Data skal tolkes med varsomhed, da flere af analyserne tager udgangspunkt i få patienter (og lave observerede hændelsesrater) og vil derfor være sårbare overfor tilfældige udslag. Det kan heller ikke med sikkerhed antages, at randomiseringen er opretholdt for subgruppeanalyserne, og det må derfor betragtes som ikke-randomiserede sammenligninger.

Se nedenstående tabel 4 over subgruppedata.



Table 4. Resultater stratificeret efter vigtige prognostiske faktorer.

Subgruppe	Events/N, BV+CHP	Events/N, CHOP	OS, Hazard ratio (95 % CI)	Median OS, måneder	2-års OS, %- point	Events/N, BV+CHP	Events/N, CHOP	PFS, Hazard ratio (95 % CI)	Median PFS, måneder	2-års PFS, %- point
Samlet population										
sALCL	29/162	44/154	0,54 (0,34; 0,87)	Ikke nået	■	56/163	73/151	0,59 (0,42; 0,84)	1,48	14,5
ALK-status										
ALK+	4/49	10/49	0,38 (0,12; 1,22)	■	■	5/49	16/49	0,29 (0,11; 0,79)	■	■
ALK-	25/113	34/105	0,58 (0,35; 0,98)	■	■	50/113	60/105	0,65 (0,44; 0,95)	■	■
IPI-score										
IPI 0-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
IPI 2-3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
IPI 4-5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Alder										
< 60 år	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
≥ 60 år	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ALK-status og IPI										
ALK+ / IPI 0-1	Ikke inkluderet i studiet									
ALK+ / IPI 2-3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ALK+ / IPI 4-5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ALK- / IPI 0-1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ALK- / IPI 2-3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ALK- / IPI 4-5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



6.2 Efterfølgende behandlingslinjer

Brug af brentuximab vedotin som monoterapi er en potentiel behandlingsstrategi for patienter med tilbagefald.

Ifølge ansøger bør brentuximab vedotin overvejes som en potentiel behandlingsstrategi i anden linje, selv efter anvendelse i første linje. Dette baseres på objektive responsrater hos et mindretal af patienter i ECHELON-2-studiet (n = 23), som efter behandling i første linje, er behandlet med brentuximab vedotin i anden linje. Ansøger fremhæver desuden et andet tidligere studie, hvor 8 patienter med recidiverende sALCL er forsøgt genbehandlet med brentuximab vedotin monoterapi [18].

Fagudvalget vurderer ikke, at brentuximab vedotin vil være et relevant behandlingsvalg i anden linje, hvis det allerede er anvendt i første linje.

7. Fagudvalgets samlede konklusion

Fagudvalget vurderer, at brentuximab vedotin + CHP jf. Medicinrådets metoder har en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med CHOP. Dette indbefatter:

- ældre ≥ 60 år med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom, som kandiderer til HDT og ASCT.
- voksne (uanset alder) med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom, som ikke kandiderer til HDT og ASCT.

Denne patientpopulation vurderes af fagudvalget at inkludere ca. 5-10 patienter om året.

Værdien af brentuximab vedotin + CHP kan ikke kategoriseres jf. Medicinrådets metoder når det sammenlignes med:

- CHOEP hos voksne < 60 år som kandiderer til HDT og ASCT.
- CHOP til voksne med ALK-positiv sALCL med lav IPI-score.

Selvom der ikke foreligger direkte sammenlignende studier mellem brentuximab vedotin + CHP og CHOEP er det vanskeligt at underkende brentuximab vedotin + CHP som et muligt behandlingsalternativ til de yngre patienter som i dag tilbydes CHOEP. ECHELON-2 studiet viser lovende OS- og PFS-data ved en sammenligning med CHOP. De samme overbevisende data foreligger ikke for en sammenligning mellem CHOEP vs. CHOP.



8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra Medicinrådet på området.



9. Referencer

1. Dansk Lymfomgruppe. ANBEFALINGER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF PERIFERE T-CELLE LYMFOMER (PTCL). 2017;
2. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim W-S, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:v108–15.
3. Sibon D, Fournier M, Brière J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, et al. Long-Term Outcome of Adults With Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma Treated Within the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte Trials. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3939–46.
4. EMA- European Medicines Agency. Produktresumé Adcetris. London; 2018.
5. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood*. 2003;102(4):1458–65.
6. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116(18):3418–25.
7. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, et al. Up-Front Autologous Stem-Cell Transplantation in Peripheral T-Cell Lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012;30(25):3093–9.
8. Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*. 2014;124(10):1570–7.
9. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):229–40.
10. Kim YA, Byun JM, Park K, Bae GH, Lee D, Kim DS, et al. Redefining the role of etoposide in first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2017;1(24):2138–46.
11. Cederleuf H, Bjerregård Pedersen M, Jerkeman M, Relander T, D'Amore F, Ellin F. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol*. 2017;178(5):739–46.
12. Janikova A, Chloupkova R, Campr V, Klener P, Hamouzova J, Belada D, et al. First-line therapy for T cell lymphomas: a retrospective population-based analysis of 906 T cell lymphoma patients. *Ann Hematol*. 2019;98(8):1961–72.
13. Jia B, Hu S, Yang J, Zhou S, Liu P, Qin Y, et al. Comparison of gemcitabin, cisplatin, and dexamethasone (GDP), CHOP, and CHOPE in the first-line treatment of peripheral T-cell lymphomas. *Hematology*. 2016;21(9):536–41.
14. Rattarittamrong E, Norasetthada L, Tantiworawit A, Chai-Adisaksopha C, Nawarawong W. CHOEP-21 chemotherapy for newly diagnosed nodal peripheral T-cell lymphomas (PTCLs) in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2013;96(11):1416–22.
15. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Iyer S, Advani R, et al. The Echelon-2 Trial: 5-Year Results of a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin and CHP (A+CHP) Versus CHOP in Frontline Treatment of Patients with CD30-Positive Peripheral T-Cell Lymphoma. I: 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. 2020. s. Abstract #1150.
16. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the



treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004;104(3):626–33.

17. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rübke C, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004;104(3):634–41.
18. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, Brice P, Gopal A, Smith SE, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2014;7:24.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Møller Pedersen <i>Forskningsansvarlig overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Jakob Madsen <i>Ledende overlæge</i>	Region Nordjylland
Paw Jensen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Ida Blok Sillesen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Jacob Haaber Christensen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Syddanmark
Dorte Mægaard Tholstrup <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Region Sjælland
Michael Pedersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Michael Boe Møller <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Kathrine Bruun Svan <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kenneth Skov <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Jørn Søllingvrå <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Peter Kamper <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland



Sammensætning af fagudvalg

Øvrige medlemmer, som ikke har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Torsten Holm Nielsen <i>Speciallæge i hæmatologi, afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Rikke Bech <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
Maria Kamstrup <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	27. januar 2021	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag 1: Oversigt over studier, der sammenligner CHOEP med CHOP

Studie, år, land	Baselinekarakteristika						Effekt mål				Kommentar	
	Alder	IPI		Sygdomsstadie		Andel sALCL		PFS		OS		
		CHOP	CHOEP	CHOP	CHOEP	CHOP	CHOEP	CHOP	CHOEP	CHOP		CHOEP
Schmitz, 2010, Tyskland	Median: 50 år (18 – 78) < 60 år: 70 % (224/320)	0-1: 51 % (163) 2-3: 40 % (128) 4-5: 9 % (29)	IA	III-IV: 51 % (163)	60 % (191/320) ALK+: 24 % (78) ALK-: 35 % (113)	Yngre < 60 år 3-års EFS: 51,0 % (35,7; 66,3)	Yngre < 60 år 3-års EFS: 75,4 % (62,1; 88,7)	IA	IA	Gælder yngre (< 60 år) EFS: p = 0,003, OS ikke forskellig (p = 0,176). Intensivering af tidsintervallet fra 3 til 2 uger (CHOP-21 vs CHOP-14), administration af 8 i stedet for 6 serier CHOP-14 eller tilføjelse af etoposid (CHOEP) havde ingen mere effekt hos ældre. Stor andel med IPI 0-1.		
d'Amore, 2012, Danmark	Samlet: Median: 57 år (22-67) CHOP: Median 64 år (61 – 67) CHOEP: IA	0-1: 10 % (4/42) 2-3: 50 % (21/42) 4-5:	IA	III-IV: 81 % (129)	19 % (31/160) ALK+: 0 % ALK-: 19 % (31)	5-års PFS: 34 %	5-års PFS: 39 %	5-års OS: 45 %	5-års OS: 39 %	Effekt CHOP (Alder 61 - 67 år) vs. CHOEP (Alder 55 – 60 år) er ens.		



Studie, år, land	Baselinekarakteristika						Effekt mål				Kommentar	
	Alder	IPI		Sygdomsstadie		Andel sALCL		PFS		OS		
		CHOP	CHOEP	CHOP	CHOEP	CHOP	CHOEP	CHOP	CHOEP	CHOP		CHOEP
		40 % (17/42)										
Kim, 2017, Korea	Kohorte 1: Median 59 år (20 – 89)	IA	IA	Kohorte 1: I-II: 20 % (26/131) III-IV: 80 % (105/131)		Kohorte 1: 21 % (48/131) ALK+: IA ALK-: IA		Kohorte 1: Median 11 måneders	Kohorte 1: Median 9 måneders	Kohorte 1: 5-års OS 18,2 %	Kohorte 1: 5-års OS 5,0 %	Der fremgår ikke karakteristika for CHOP vs. CHOEP. Analyse af to kohorter.
	Kohorte 2: Median 58 år (20 – 91)			Kohorte 2: I-II: 26 % (511/1933) III-IV: 35 % (674/1933) Ukendt: 39 % (748/1933)		Kohorte 2: 17 % (326/1933) ALK+: IA ALK-: IA	Kohorte 2: 6,5 måneders	Kohorte 2: 4,9 måneders	Kohorte 2: 5-års OS 27,1 %	Kohorte 2: 5-års OS 17,9 %	Kohorte 2: 5-års OS 17,9 %	Kohorte 1: SNUH og kohorte 2: KCCR. I kohorte 1 blev der ikke fundet forskelle i OS eller PFS mellem CHOP (N = 77) og CHOEP (N = 20). I kohorte 2 ses en OS- og PFS-fordel for patienter behandlet med CHOP (N = 646) vs. CHOEP (N = 609).
Ellin, 2014, Sverige	CHOP: Median 65 år (18 – 70)	0-1: 37 % (39/107)	0-1: 23 % (32/145)	I: 14 % (20)	I: 9 % (10) (26)	17 % (25)	25 % (27) ALK+: 0 % ALK-: 25 % (27)	5-års PFS: 23 %	5-års PFS: 40 %	5-års OS: 30 %	5-års OS: 47 %	Hos patienter < 60 år ses en gavnlig virkning på PFS ved tilføjelse af etoposid. Kan muligvis forklares med færre komorbiditeter hos patienter behandlet med CHOEP.
	CHOEP: Median 52 år (24 – 69)	2-3: 53 % (57/107)	2-3: 54 % (76/145)	II: 19 % (27)	II: 24 % (26)	ALK+: 0 % ALK-: 17 % (25)						Hvis analysen inkluderede patienter op til 70 år, var der ikke længere nogen effekt ved tilføjelse af etoposid. <u>18 – 70 år</u> OS: HR: 0,78; P = 0,288 PFS: HR: 0,84; P = 0,424 <u>18 – 60 år</u> OS: HR: 0,58 (0,33; 1,01); P = 0,052 PFS: HR: 0,49 (0,29; 0,83); P = 0,008



Studie, år, land	Alder	Baselinekarakteristika						Effekt mål				Kommentar
		IPI		Sygdomsstadie		Andel sALCL		PFS		OS		
		CHOP	CHOEP	CHOP	CHOEP	CHOP	CHOEP	CHOP	CHOEP	CHOP	CHOEP	
Cederleuf, 2017, Danmark/Sverige	Median: 40 år CHOP: Median 48 år (19 – 85) CHOEP: Median 42 år (18 – 66)	0-1: 53 % (68/122) 2-5: 47 % (54/122)		III-IV: 54 % (65/122)		100 % (122) ALK+: 100 % (122) ALK-: 0 %		CHOEP vs. CHOP Ikke-justeret HR: 0,48 (0,24; 0,95); P = 0,034 <u>Alder 41-65 år</u> HR: 0,45 (0,18; 1,15) Justeret for køn: HR: 0,37 (0,14; 0,94) Justeret for LDH: HR 0,31 (0,11; 0,88) Justeret for IPI 2-5: HR 0,32 (0,11; 0,92)		CHOEP vs. CHOP Ikke-justeret HR: 0,34 (0,16; 0,75); P = 0,008 <u>Alder 41-65 år</u> HR: 0,38 (0,14; 0,99) Justeret for køn: HR: 0,29 (0,11; 0,79) Justeret for LDH: HR 0,27 (0,09; 0,80) Justeret for IPI 2-5: HR 0,25 (0,08; 0,76)		Alder og IPI i CHOP vs. CHOEP er ikke signifikant forskellig. Effekt opretholdt ved justering for køn, LDH og IPI. <u>Effekt i aldersgrupper</u> 18 - 40 år: Ingen forskel i OS, men CHOEP-gruppen var prognostisk dårligere stillet.
Janikova, 2019, Tjekkiet	CHOP: Median 49 år (21 – 59) CHOEP: Median 51 år (19 – 59)	0-1: 47 % (49/104) 2-3: 45 % (47/113) 4-5: 8 % (8/104)	0-1: 46 % (31/67) 2-3: 46 % (31/67) 4-5: 7 % (5/67)	I: 9 % (10) II: 24 % (26) III: 24 % (26) IV: 43 % (47)	I: 18 % (12) II: 22 % (15) III: 28 % (19) IV: 32 % (22)	25 % (17/68) ALK+: 0 % ALK-: 16 % (18) ukendt: 11 % (12) 6 % (4)		5-års PFS: 32,9 % (24,0; 41,7)	5-års PFS: 59,0 % (47,0; 71,0)	5-års OS: 47,6 % (38,2; 57,1)	5-års OS: 65,6 % (53,9; 77,4)	PFS: p = 0,001; OS: p = 0,008 Resultaterne blev også bekræftet i multivariat analyse med IPI-score som mulig confounder. Grupperne var ens, med undtagelse af statistisk flere patienter med forhøjet LDH (72,1 % vs. 52,3%) og B-symptomer (55,2 % vs. 39,6 %) i CHOEP-armen.
Jia, 2016, Kina	CHOP: ≤ 60 år: 70 % (28/40) > 60 år: 30 % (12/40)	0-1: 37,5 % (15/40) 2-5: 62,5 % (25/40)	0-1: 47,6 % (20/42) 2-5: 52,4 % (22/42)	I-II: 30 % (12/40) III-IV: 70 % (28/42)	I-II: 35,7 % (15/42) III-IV: 64,3 % (27/42)	14 % (13/93) ALK+: 0 % ALK-: IA	1-års PFS: 35,0 % Median: 6,0 måneder	1-års PFS: 54,8 % Median:	1-års OS: 65,0 % 1-års OS: 83,3 %	OS: P = 0,030 Meget få med ALCL. Der rapporteres ingen forskel i de hyppigste grad 3-4 uønskede		



Studie, år, land	Baselinekarakteristika						Effektmål				Kommentar	
	Alder	IPI		Sygdomsstadie		Andel sALCL		PFS		OS		
		CHOP	CHOEP	CHOP	CHOEP	CHOP	CHOEP	CHOP	CHOEP	CHOP		CHOEP
	CHOEP: ≤ 60 år: 76 % (32/42) > 60 år: 24 % (10/42)							15,3 måneder				hændelser, som bl.a. inkluderer trombocytopeni, neutropeni og leukopeni.
Rattarit- tamrong, 2013, Thailand	CHOP: Median 48,4 år (25 – 60) CHOEP: Median 48,9 år (18 – 60)	0-1: 38 % (9/24) 2-3: 50 % (12/24) 4-5: 12 % (3/24)	0-1: 54 % (6/11) 2-3: 27 % (3/11) 4-5: 18 % (2/11)	IV: 63 % (15/24)	IV: 36 % (4/11)	3 % (1/35)	2-års EFS: 51,4 %	2-års EFS: 37,6 %	2-års OS: 51,9 %	2-års OS: 54,4 %	Kun 1 patient med ALK- ALCL, ellers ingen ALCL-patienter.	



13. Bilag 2: Evidensens kvalitet

13.1 Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Table 5. Vurdering af risiko for bias Horwitz et al., 2019, ECHELON-2, NCT01777152

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	sALCL udgør en undergruppe på 75 % af den samlede ITT-population. Randomiseringen vurderes kun at være opretholdt for ALK+ sALCL. Der er dog ikke væsentlige forskellige i baselinekarakteristika. Der observeres højere andel kvinder i BV+CHP-armen (andel mænd: 95 (59) vs. 110 (71)) og numerisk flere med stadie IV-sygdom i BV+CHP-armen og tilsvarende mindre med stadie III – samlet er stadie III+IV sammenlignelige. Fordelingen af IPI-score er velbalanceret.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	
Manglende data for effektmål	Lav	
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	
Overordnet risiko for bias	Lav	På trods af, at randomiseringen ikke med sikkerhed er opretholdt i sALCL-populationen, vurderes det ikke at have betydning, da baseline-karakteristika overordnet set er velbalanceret.



13.2 GRADE

Klinisk spørgsmål 1 og 2 – brentuximab vedotin + CHP sammenlignet med CHOP til behandling af sALCL

Tabel 6. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1 og 2

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	BV+CHP	CHOP	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Samlet overlevelse (OS), median OS i måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	162	154	HR: 0,54 (0,34; 0,87)	NE	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Samlet overlevelse (OS), andel af patienter, der opnår 2-års overlevelse												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	162	154	-		⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Progressionsfri overlevelse (PFS), median PFS i måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	162	154	HR: 0,59 (0,42; 0,84)	1,48 måneder	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Samlet overlevelse (PFS), andel af patienter, der opnår 2-års PFS												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^c	Ingen	163	151	-	14,5 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	BV+CHP	CHOP	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Livskvalitet, gennemsnitlig ændring fra baseline på EORTC QLQ-C30 til efter endt behandling												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^d	Ingen	■	■	-	■	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Livskvalitet, gennemsnitlig ændring fra baseline på EORTC QLQ-C30 til efter endt opfølgning												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^d	Ingen	■	■	-	■	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Uønskede hændelser, andel, som ophører behandlingen pga. uønskede hændelser												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^d	Ingen	■	■	■	■	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Uønskede hændelser, andel patienter med uønskede hændelser grad 3 og grad 4												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Alvorlig ^d	Ingen	■	■	■	■	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV^e

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet, da der er forskelle mellem studiepopulationen og den danske population.

^c Der er nedgraderet, da der ikke findes et estimat for usikkerheden for overlevelses/PFS-raterne efter 2 år.

^d Øvre og nedre konfidensgrænse kan give anledning til forskellige umiddelbare konklusioner.

^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.