

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende brentuximab vedotin som mulig standardbehandling til kutant T-celle-lymfom

Handelsnavn	Adcetris
Generisk navn	Brentuximab vedotin
Firma	Takeda Pharma A/S
ATC-kode	L01XC12
Virkningsmekanisme	Antistoflægemiddelkonjugat bestående af rekombinant monoklonalt CD30-antistof bundet til monomethyl auristatin E (antimikrotubulusmiddel)
Administration/dosis	Intravenøs infusion 1,8 mg/kg hver tredje uge over 16 serier
EMA-indikation	Behandling af voksne patienter med CD30+ kutant T-celle-lymfom efter mindst én forudgående systemisk behandling
Godkendelsesdato	15. august 2018
Offentliggørelsesdato	15. august 2018
Dokumentnummer	22643
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se afsnit 7

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Indhold

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

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** brentuximab vedotin som mulig standardbehandling til kutant T-celle-lymfom.

Brentuximab vedotin blev kategoriseret som havende lille klinisk merværdi i forhold til standardbehandling. Den nuværende aftalepris er imidlertid høj og der er ikke et rimeligt forhold mellem omkostningerne og den kliniske merværdi.

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

Hvilken klinisk merværdi tilbyder brentuximab vedotin sammenlignet med nuværende standardbehandling til patienter med CD30-positivt kutant T-celle-lymfom, der har behov for systemisk behandling, og som har fået mindst én forudgående systemisk behandling?

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

Brentuximab vedotin er indiceret til voksne patienter med CD30+ kutant T-celle-lymfom efter mindst én forudgående systemisk behandling.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning vedrørende brentuximab vedotin den 14. november 2017 og den endelige ansøgning (bilag 5) den 30. april 2018.

Fagudvalgets vurdering af klinisk merværdi blev godkendt af Medicinrådet den 30. maj 2018. I forlængelse af høringen af den kliniske merværdi ønskede Takeda Pharma A/S et clock-stop, varende fra den 14. juni til den 1. august. Dette clock-stop har forlænget vurderingen med 7 uger. Uden dette clock-stop havde den samlede vurdering været 8 uger og 4 dage.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at brentuximab vedotin til voksne patienter med CD30+ kutant T-celle-lymfom giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med nuværende standardbehandling. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

4 Høring

Ansøger har den 6. juni 2018 indsendt et høringssvar, som ikke gav anledning til at ændre Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros vurderer, at behandling med brentuximab vedotin (Adcetris) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med nuværende standardbehandling i Danmark.

Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af prisen på brentuximab vedotin (Adcetris), og administrations-, monitorerings- samt patientomkostninger har mindre betydning for resultatet.

Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Takeda, hvori det estimeres, at 15-20 nye patienter pr. år kandiderer til behandling med brentuximab vedotin (Adcetris). I analysen sammenlignes med henholdsvis bexaroten, methotrexat eller interferon- α). De inkrementelle omkostninger forbundet med behandlingen estimeres at være henholdsvis 620.000, 720.000 og 730.000 kr. per patient per år med disse sammenligninger.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

7 Sammensætning af fagudvalg og sekretariatets arbejdsgruppe

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Lars Møller Pedersen Forskningsansvarlig overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Jakob Madsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Paw Jensen Ledende overlæge	Region Nordjylland
Peter Martin Hjørnet 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
Kathrine Bruun Svan Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Maria Rørbæk Kamstrup 1. reservelæge	Dansk Dermatologisk Selskab
Birgitte Stausbøl-Grøn Overlæge	Dansk Dermatologisk Selskab
Kenneth Skov Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Boe Møller Overlæge	Dansk Patologiselskab
Jørn Søllingvrå Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jesper Skov Neergaard (projekt- og metodeansvarlig), Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig), Anette Pultera Nielsen (koordinator), Karen Kleberg Hansen (sundhedsvidenskabelig konsulent), Ditte Marie Brix (sundhedsvidenskabelig konsulent), Annemette Anker Nielsen (teamleder)

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3) Høringsvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af brentuximab vedotin
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af brentuximab vedotin

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling om anbefaling af brentuximab vedotin (Adcetris) som mulig standardbehandling til voksne patienter med CD30+ kutant T-cellelymfom efter mindst én forudgående systemisk behandling. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	15-08-2018
Firma	Takeda
Lægemiddel	brentuximab vedotin (Adcetris)
Indikation	Voksne patienter med CD30+ kutant T-cellelymfom efter mindst én forudgående systemisk behandling

Amgros' indstilling

- Det indstilles, at brentuximab vedotin (Adcetris) **ikke anbefales** som mulig standardbehandling til voksne patienter med CD30+ kutant T-cellelymfom, der har behov for systemisk behandling, og som har fået mindst én forudgående systemisk behandling.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at brentuximab vedotin (Adcetris) giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med nuværende standardbehandling (SoC).

Behandling med brentuximab vedotin (Adcetris) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med SoC. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af prisen på brentuximab vedotin (Adcetris), og administrations- og monitoreringsomkostninger samt patientomkostninger har mindre betydning for resultatet.

Med den nuværende pris på brentuximab vedotin (Adcetris) vurderer Amgros, at meromkostningerne ikke er rimelige sammenlignet med den kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder.

Amgros har ikke indgået en aftale med Takeda om indkøb af brentuximab vedotin (Adcetris). Lægemidlet indkøbes derfor til AIP.

Konklusion per population

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem mer-omkostninger og merværdi	Anbefaling som standard-behandling
Voksne patienter med CD30+ kutant T-cellelymfom, der har behov for systemisk behandling, og som har fået mindst én forudgående systemisk behandling	SoC	Lille klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt	Nej

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for brentuximab vedotin (Adcetris) og SoC. Brentuximab vedotin (Adcetris) og interferon- α (PegIntron) indkøbes til AIP, og bexaroten og methotrexat indkøbes til en SAIP, som er lavere end AIP. Foretages analyserne på baggrund af faktiske priser, er meromkostningerne for brentuximab vedotin (Adcetris) højere end i de analyser, der er præsenteret nedenfor sammenlignet med bexaroten og methotrexat og lig meromkostningerne præsenteret for interferon- α . De vigtigste resultater fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med brentuximab vedotin (Adcetris) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med SoC.

Meromkostninger skyldes næsten udelukkende prisen på brentuximab vedotin (Adcetris), mens øvrige omkostninger har lille betydning for resultatet.

I tabel 2 illustreres de estimerede meromkostningerne ved behandling med brentuximab vedotin (Adcetris) sammenlignet med de tre komparatorer (SoC) i det scenarie, som Amgros mener er mest sandsynligt.

Tabel 2 Estimerede gennemsnitlige meromkostninger per patient, DKK, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger
brentuximab vedotin	bexaroten	620.836
brentuximab vedotin	Interferon- α	708.717
brentuximab vedotin	methotrexat	722.731

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af brentuximab vedotin (Adcetris) er relativt begrænsede, hvilket primært skyldes det lave antal patienter, der kandiderer til behandlingen i Danmark. Amgros estimerer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af brentuximab vedotin (Adcetris) som standardbehandling potentielt vil være ca. 5-13 millioner DKK per år med AIP, når steady state opnås. Budgetkonsekvenserne er meget forenklede.

Kontraktforhold

Amgros har ikke indgået aftale med Takeda om indkøb af brentuximab vedotin (Adcetris).

BRENTUXIMAB VEDOTIN (ADCETRIS)

TIL KUTANT T-CELLE-LYMFOM

AMGROS 14. juni 2018

OPSUMMERING

Baggrund

Brentuximab vedotin (Adcetris) er indiceret til voksne patienter med CD30+ kutant T-cellelymfom efter mindst én forudgående systemisk behandling. Ca. 15-20 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Takeda.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med brentuximab vedotin (Adcetris) til voksne patienter med CD30-positivt KTCL, der har behov for systemisk behandling, og som har fået mindst én forudgående systemisk behandling. I analysen sammenlignes behandling med brentuximab vedotin (Adcetris) med hhv. bexaroten, interferon- α , eller methotrexat.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af brentuximab vedotin (Adcetris) sammenlignet med nuværende standardbehandling.

I analyserne, som Amgros mener er mest sandsynlige, er meromkostningerne per patient for brentuximab vedotin (Adcetris):

- 620.000 DKK sammenlignet med bexaroten
- 730.000 DKK sammenlignet med interferon- α
- 720.000 DKK sammenlignet med methotrexat

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af brentuximab vedotin (Adcetris) som standardbehandling vil være ca. 5-13 mio. DKK per år.

Konklusion

Amgros vurderer, at behandling med Brentuximab vedotin (Adcetris) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med nuværende standardbehandling i Danmark. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af prisen på brentuximab vedotin (Adcetris), og administrations- og monitoreringsomkostninger samt patientomkostninger har mindre betydning for resultatet.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
KTCL	Kutane T-celle-lymfomer
MF	Mycosis Fungoides

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling af CD30+ KTCL	6
1.3.1 Behandling med brentuximab vedotin (Adcetris)	6
1.3.2 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8

3 Resultater	11
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11
3.2 Amgros' hovedanalyse	12
3.2.1 Antagelser i Amgros' hovedanalyse	12
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	13
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	14
3.2.3 Usikkerhed af resultaterne	15

4 Budgetkonsekvenser	16
4.1 Ansøgers estimater	16
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	16
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	16
4.2 Amgros' estimater	17
4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser	17
4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne	18

5 Diskussion	19
---------------------	-----------

6 referencer	20
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Takeda
Handelsnavn:	Adcetris
Generisk navn:	Brentuximab vedotin
Indikation:	Voksne patienter med CD30+ kutant T-cellelymfom efter mindst én forudgående systemisk behandling
ATC-kode:	L01XC12

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	30-04-2018
Endelig rapport færdig:	14-06-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	45 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen

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

1 BAGGRUND

Brentuximab vedotin (Adcetris) er indiceret til voksne patienter med CD30+ kutant T-cellelymfom efter mindst én forudgående systemisk behandling. Takeda (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af brentuximab vedotin (Adcetris) og har den 10.01.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af brentuximab vedotin (Adcetris) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med CD30+ kutant T-cellelymfom efter mindst én forudgående systemisk behandling i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af brentuximab vedotin (Adcetris) som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med brentuximab vedotin (Adcetris) med behandling med hhv. bexaroten, methotrexat og interferon- α .

1.2 Patientpopulation

Kutane T-celle-lymfomer (KTCL) er en heterogen gruppe af sjældne non-Hodgkin lymfomer. Mycosis Fungoides (MF) er den hyppigste form og udgør omkring 60-65 % af alle KTCL. CD30-ekspressionen for MF er meget varierende (0-80 % positive celler) (1). De næsthyppigste former for KTCL (ca. 30 %) udgøres af de primære kutane CD30-positive lymfoproliferative tilstande og domineres af primært kutant anaplastisk storcellet lymfom (pcALCL) (13 %) og lymfomatoid papulose (LyP) (19 %) (1). KTCL viser sig i form af erythematøse patches, plaques og sjældnere tumorer i huden og er almindeligvis langsomt progredierende (2).

Prognosen for MF er stadieafhængig. Stadie IA eller IB har en god prognose (median overlevelse > 6 år). Stadie IIB og III har en median overlevelse på 4-6 år, mens stadie IV har en median overlevelse på mindre end 4 år. Sygdommen har således et meget varierende forløb med en levelængde på år til dekader. Indtræder der progressiv sygdom, forringes prognosen markant. Prognosen for pcALCL og LyP er god med en 10-års overlevelse på henholdsvis 90 og 100 % (1).

Det skønnes, at der diagnosticeres ca. 15-20 nye tilfælde af CD30-positive KTCL om året i Danmark, som kan få behov for systemisk behandling (3).

Der er ingen defineret standardbehandling, da behandlingen individualiseres ud fra sygdommens sværhedsgrad, patientens performancestatus, komorbiditeter, tidligere behandlinger, præferencer mv. Målet med behandling er sygdomskontrol og symptomlindring, idet behandlingen ikke er kurativ. Først forsøges tumorbyrden nedbragt, hvorefter sygdommen kontrolleres og følges. Den palliative strategi går således ud på at palliere symptomer, forbedre livskvalitet, inducere remissioner, udskyde progression og undgå betydelig toksicitet. Behandlingsforløbene er individualiserede og oftest af længere varighed (år).

1.3 Behandling af CD30+ KTCL

1.3.1 Behandling med brentuximab vedotin (Adcetris)

Indikation

Brentuximab vedotin (Adcetris) er indiceret til voksne patienter med CD30+ KTCL efter mindst én forudgående systemisk behandling.

Virkningsmekanisme

Brentuximab vedotin er et antistoflægemiddelkonjugat bestående af et CD30-rettet monoklonalt antistof, som er kovalent bundet til antimikrotubulusmidlet monomethylauristatin E (MMAE) (4). Efter binding til CD30 internaliseres brentuximab vedotin hurtigt og transporteres til lysosomerne, hvor MMAE frigives og binder til tubulin. Som en konsekvens heraf undergår cellerne programmeret celledød (5).

Dosering

Lægemidlet administreres som intravenøs infusion 1,8 mg/kg hver tredje uge i op til 16 serier.

1.3.2 Komparator

Medicinrådet har defineret komparator som enten bexaroten, methotrexat eller interferon- α , idet disse tre behandlinger betragtes som ligeværdige valg i dansk klinisk praksis (3).

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med brentuximab vedotin (Adcetris) sammenlignet med enten bexaroten, methotrexat eller interferon- α for følgende population:

- Voksne patienter med CD30-positivt KTCL, der har behov for systemisk behandling, og som har fået mindst én forudgående systemisk behandling.

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet har defineret, at de mindste klinisk relevante forskelle som udgangspunkt er fastsat ud fra en forventet tidshorisont på op til 36 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med brentuximab vedotin (Adcetris) med en hhv. bexaroten, methotrexat og interferon- α for voksne patienter med CD30-positivt KTCL, der har behov for systemisk behandling, og som har fået mindst én forudgående systemisk behandling.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population.

Modellen er meget simpel, og er opbygget ud fra et teoretisk behandlingsforløb for en patient med CD30+ KTCL, som har modtaget mindst én forudgående systemisk behandling. Alle patienter starter i modellen dag 1, og går ud af modellen efter et givent antal behandlingscyklusser. Alle behandlingsforløb er afsluttede inden for et år. Dvs. at mortalitet og andre udfald ikke er omfattet af modellen.

Amgros' vurdering

Amgros mener, at modellen er en grov forsimpning det sædvanlige sygdomsforløb for en patient med CD30+ KTCL, eftersom modellen udelukkende beskriver behandlingsomkostningerne for patienter, der modtager behandling i et prædefineret antal cyklusser. Behandlingslængden for hvert lægemiddel er ligeledes en antagelse fra ansøger, som ikke understøttes af klinisk dokumentation.

Amgros mener den bedste tilgang er at anvende det pivotale studie ALCANZA (6) som udgangspunkt for omkostningsanalysen. I ALCANZA sammenlignes effekten af brentuximab vedotin (Adcetris) med hhv. bexaroten og methotrexat, og den gennemsnitlige behandlingstid fremgår ligeledes i studiet (6).

Ansøger argumenterer for at den simple model er valgt, eftersom patienter må forventes at opleve adskillige behandlingsskift i behandlingsforløbet, hvilket vil gøre modellen unødigt kompleks. Amgros mener dette er et rimeligt argument. I ALCANZA fremgår det ligeledes, at en begrænset andel af patienterne dør inden skift til næste behandlingslinje, hvorfor Amgros mener, at ansøgers valg om at ekskludere mortalitet i modellen kan retfærdiggøres. Mortalitet vil ligeledes have meget lille betydning for de inkrementelle omkostninger, når modellen kun baseres på follow-up-perioden.

Amgros vurderer, at modeltilgangen er acceptabel, om end meget forsimplet.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorisonten i analysen er 1 år.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisonten.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

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

Lægemiddelomkostninger

Tabellen nedenfor illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser, AIP (april 2018)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris (DKK)	Kilde
Brentuximab vedotin	50 mg hætteglas	1	22.752,80	Medicinpriser.dk (Adcetris)
Bexaroten	75 mg kapsler	100	12.517,29	Medicinpriser.dk (Targretin)
Interferon- α	150 μ g/ml sprøjte (0,5ml)	4	6.812,12	Medicinpriser.dk (PegIntron)
Methotrexat	2,5 mg tabletter	100	98,84	Medicinpriser.dk (Methotrexat "Orifarm")

Ansøger antager, at en gennemsnitspatient vejer 70 kg, og har et overfladeareal på 1,89 m².

Ansøger estimerer meromkostningerne i analysen ud fra eksakte doser (vial sharing), og antager således, at der ikke forekommer spild ved brug af lægemidlerne.

Ansøgers estimerede behandlingstid og dosering per cyklus per patient fremgår af tabel 2.

Tabel 2 Gennemsnitlig behandlingstid og dosering per patient i ansøgers model

Lægemiddel	Cykluser per patient	Dosis per cyklus
Brentuximab vedotin	9	126 mg
Bexaroten	9	8930 mg
Interferon- α	7	150 μ g
Methotrexat	9	49 mg

Administrations- og monitoreringsomkostninger

Analysen omfatter omkostninger til kontrolbesøg for alle lægemidler i analysen. For methotrexat inkluderes desuden omkostninger til røntgen af thorax. Ansøger antager ét kontrolbesøg per cyklus for alle inkluderede lægemidler samt ét ekstra forudgående kontrolbesøg for interferon- α . Ansøger har anvendt taksten BG50A til at takserer ressourcetrækkene. Analysen omfatter ikke administrationsomkostninger til infusion af brentuximab vedotin (Adcetris).

Tabel 3 Administrations- og monitoreringsomkostninger

Lægemiddel	Kontrolbesøg i alt	Takst per besøg (DKK)
Brentuximab vedotin	9	672,00
Bexaroten	9	672,00
Interferon- α	8	672,00
Methotrexat	9	672,00

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til bivirkninger i modellen. Ansøger har, på baggrund af frekvensen og typen af grad 3 og 4 bivirkninger i ALCANZA for hhv. brentuximab vedotin (Adcetris), bexaroten og methotrexat, argumenteret for, at de resulterende omkostninger forventes af have mindre betydning for resultatet af analysen.

Patientomkostninger

Patientomkostninger er inkluderet i modellen. Ansøger antager, at tidsforbrug til infusionsbesøg er 180 minutter per patient med brentuximab vedotin (Adcetris) inkl. transporttid. Dette estimat omfatter tid til kontrol og monitorering. For øvrige kontrolbesøg antager ansøger et tidsforbrug på 130 minutter. Ansøger antager at pårørende vil deltage i 33% af kontrolbesøgene. Tidsforbruget er værdisat til 180 DKK per time, og transportomkostningerne er værdisat til 100 DKK per besøg.

Amgros' vurdering

Lægemiddelomkostninger

De inkluderede regimer i ansøgers model stemmer overens med dansk klinisk praksis, jf. Medicinrådets protokol, og tager samtidig udgangspunkt i det pivotale studie ALCANZA. Modellen indeholder dog ikke bezaftibrat og levothyroxin, som gives i tillæg til bexaroten. Dette har dog meget lille betydning for resultatet. Behandlingslængden i ansøgers analyse understøttes derimod ikke af de kliniske data i ALCANZA, og tilgangen underestimerer med stor sandsynlighed lægemiddelomkostningerne for brentuximab vedotin (Adcetris). Amgros mener i stedet er bør tages udgangspunkt i de gennemsnitlige behandlingslængder i ALCANZA, som er 10,3 cyklusser for brentuximab vedotin (Adcetris), 6,8 cyklusser for bexaroten, og 4,8 cyklusser for methotrexat. For interferon- α kan behandlingslængden i ansøgers model accepteres, eftersom der ikke forelægger kliniske data på dette lægemiddel.

Ansøgers estimat for patienternes gennemsnitsvægt stemmer overens med gennemsnitsvægten i ALCANZA, og det anvendte overfladeareal stemmer ligeledes overens med overfladearealet benyttet af RADS i behandlingsvejledninger.

Med det begrænsede patientantal vurderer Amgros, at spild i praksis vil være svært at undgå. Amgros inkluderer derfor spild i hovedanalysen, således at der for en gennemsnitlig patient rundes op til nærmeste hele hætteglas per cyklus. Eftersom der er betydelig usikkerhed forbundet med dette estimat, præsenterer Amgros også resultatet af analysen uden spild i følsomhedsanalyserne.

Administrations- og monitoreringsomkostninger

Amgros mener de inkluderede omkostninger til kontrolbesøg virker rimelige. Amgros inkluderer i tillæg omkostninger forbundet med administration af brentuximab vedotin (Adcetris), eftersom det indgives intravenøst. Amgros har anvendt taksten DG30L til at taksere dette ressourceforbrug.

Omkostninger til bivirkninger

Amgros mener som udgangspunkt at omkostninger til bivirkninger altid bør inkluderes i analysen, når data tillader det. Ansøger har dog eksplicit taget stilling til frekvensen og graden af bivirkningerne, og argumenteret for, at omkostningerne har meget lille betydning for resultatet. Amgros er enig i ansøgers vurdering, og accepterer derfor ansøgers tilgang.

Patientomkostninger

Amgros vurderer at de inkluderede antagelser for omkostningerne til patienttid virker rimelige.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for brentuximab vedotin (Adcetris på ca.: 380.000 DKK sammenlignet med bexaroten, 470.000 DKK sammenlignet med interferon- α , og 515.000 DKK sammenlignet med methotrexat.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 4, 5 og 6.

Tabel 4 Resultat af ansøgers hovedanalyse for brentuximab vedotin sammenlignet med bexaroten, gns. omkostninger per patient, DKK, AIP

	Brentuximab vedotin	Bexaroten	Inkrementelle omkostninger
Lægemeddelomkostninger	516.034	134.139	381.894
Administrations- og monitoreringsomkostninger	6.048	6.048	0
Patientomkostninger	7.715	5.920	1.796
Totale omkostninger	529.797	146.107	383.690

Tabel 5 Resultat af ansøgers hovedanalyse for brentuximab vedotin sammenlignet med interferon- α , gns. omkostninger per patient, DKK, AIP

	Brentuximab vedotin	Interferon- α	Inkrementelle omkostninger
Lægemeddelomkostninger	516.034	47.681	486.353
Administrations- og monitoreringsomkostninger	6.048	5.376	672
Patientomkostninger	7.715	5.302	2.413
Totale omkostninger	529.797	58.359	471.438

Tabel 6 Resultat af ansøgers hovedanalyse for brentuximab vedotin sammenlignet med methotrexat, gns. omkostninger per patient, DKK, AIP

	Brentuximab vedotin	Methotrexat	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	516.034	173	515.860
Administrations- og monitoreringsomkostninger	6.048	6.720	-672
Patientomkostninger	7.715	8.246	-531
Totale omkostninger	529.797	15.140	514.657

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

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

- *Gennemsnitlig behandlingstid fra ALCANZA anvendes*
- *Administrationsomkostninger til brentuximab vedotin (Adcetris) er inkluderet*
- *Spild er inkluderet*
- *Diverse mindre fejl er rettet*

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for brentuximab vedotin (Adcetris på ca.: 620.000 DKK sammenlignet med bexaroten, 730.000 DKK sammenlignet med interferon- α , og 720.000 DKK sammenlignet med methotrexat

Meromkostninger skyldes næsten udelukkende prisen på brentuximab vedotin (Adcetris), mens øvrige omkostninger har lille betydning for resultatet.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 7, 8 og 9.

Tabel 7 Resultat af Amgros' hovedanalyse for brentuximab vedotin sammenlignet med bexaroten, gns. omkostninger per patient, DKK, AIP

	Brentuximab vedotin	Bexaroten	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	703.062	101.349	601.712
Administrations- og monitoreringsomkostninger	19.477	4.570	14.908
Patientomkostninger	8.777	4.561	4.216
Totale omkostninger	731.316	110.480	620.836

Tabel 8 Resultat af Amgros' hovedanalyse for brentuximab vedotin sammenlignet med interferon- α , gns. omkostninger per patient, DKK, AIP

	Brentuximab vedotin	Interferon- α	Inkrementelle omkostninger
Lægemeddelomkostninger	703.062	11.921	691.140
Administrations- og monitoreringsomkostninger	19.477	5.376	14.101
Patientomkostninger	8.777	5.302	3.475
Totale omkostninger	731.316	22.599	708.717

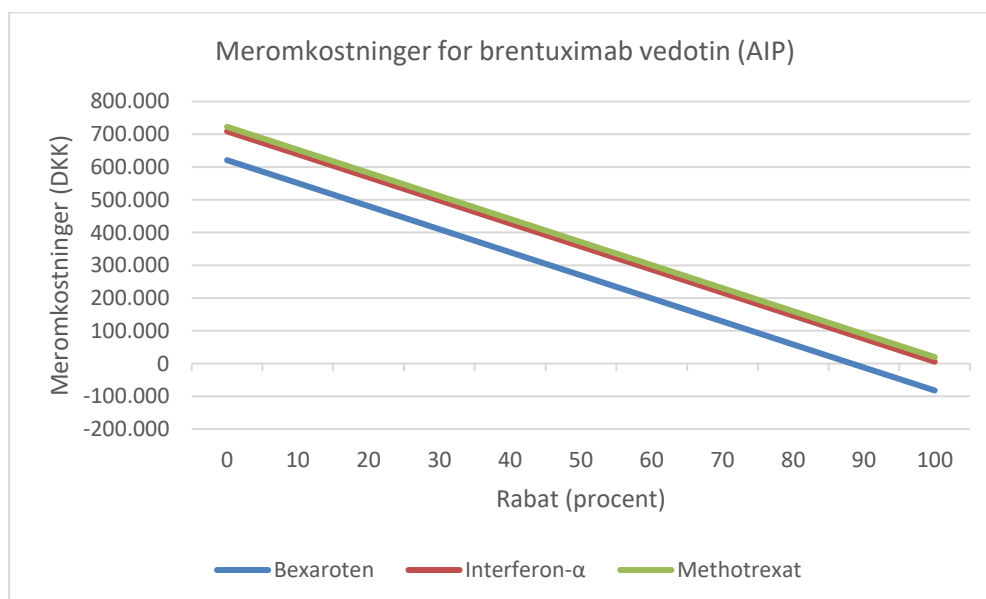
Tabel 9 Resultat af Amgros' hovedanalyse for brentuximab vedotin sammenlignet med methotrexat, gns. omkostninger per patient, DKK, AIP

	Brentuximab vedotin	Methotrexat	Inkrementelle omkostninger
Lægemeddelomkostninger	703.062	72	702.990
Administrations- og monitoreringsomkostninger	19.477	4.570	14.908
Patientomkostninger	8.777	3.944	4.834
Totale omkostninger	731.316	8.585	722.731

3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på brentuximab vedotin (Adcetris) har på meromkostningerne, har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer.

Figur 1 Gns. meromkostninger per patient ved % prisrabat (AIP)

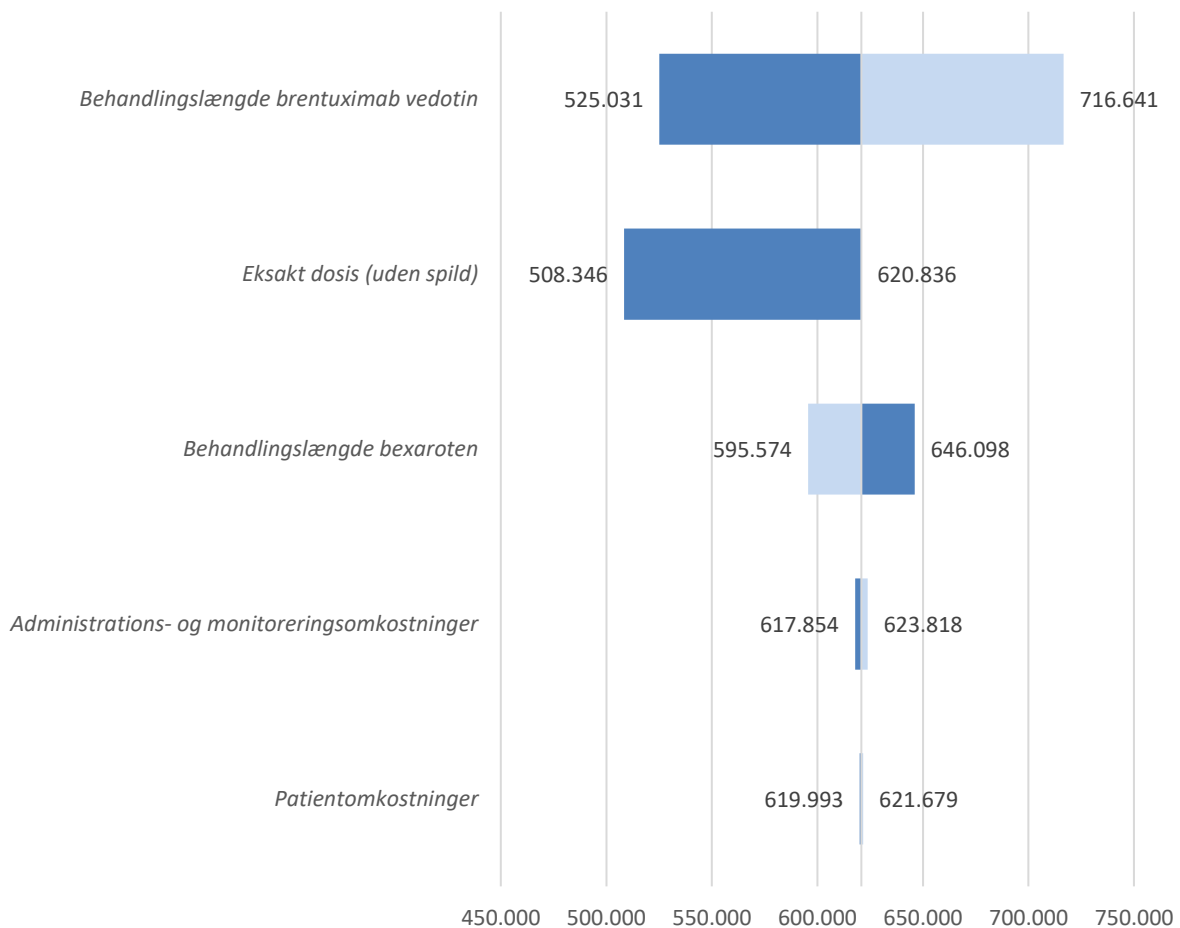


3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

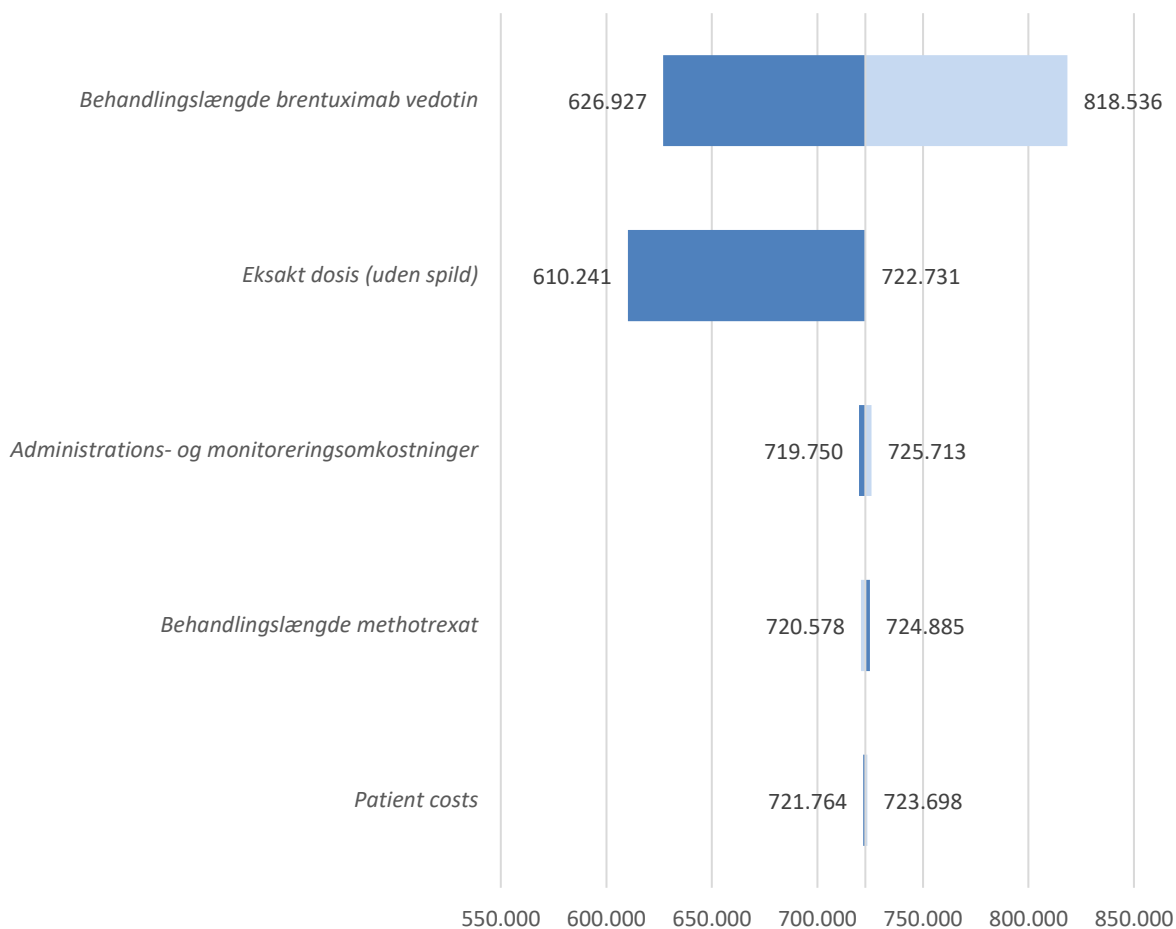
Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i centrale antagelser i hovedanalysen. Analyserne varierer hver parameter anvendt i hovedanalysen en ad gangen med en specifik værdi, og måler betydningen af dette for resultaterne. Alle analyserne er envejs følsomhedsanalyser, hvilket vil sige, at kun én parameter ændres ad gangen, mens de andre parametre holdes konstante. For parameteren "eksakt dosis (uden spild)" har Amgros kun anvendt ét alternativt scenarie, hvor der antages ikke at være noget spild ved brug af lægemidlerne. For parametrene "behandlingslængder" har Amgros anvendt konfidensintervallerne omkring gennemsnitsværdien af behandlingslængden fra ALCANZA som øvre og nedre grænser. Parametrene for "administrations- og monitoreringsomkostninger" samt "patientomkostninger" varieres med $\pm 20\%$. Amgros har præsenteret følsomhedsanalyser for brentuximab sammenlignet med hhv. bexaroten og methotrexat, da lægemidlerne var inkluderet i ALCANZA og konfidensintervaller således kunne identificeres for de enkelte parametre. For interferon- α vil resultatet af følsomhedsanalysen ikke adskille sig særligt fra methotrexat, da lægemiddelomkostningerne er meget begrænsede.

Amgros har illustreret resultaterne i et tornado-diagram, hvor parametrene er sorteret efter størrelsen af ændringen i resultatet (figur 2 og 3).

Figur 2 Tornado-diagram der illustrerer følsomheden af meromkostningerne for ændringer i parametrene i Amgros' hoved-analyse. Brentuximab vedotin sammenlignet med bexaroten, DKK, AIP.



Figur 3 Tornado-diagram der illustrerer følsomheden af meromkostningerne for ændringer i parametrene i Amgros' hoved-analyse. Brentuximab vedotin sammenlignet med methotrexat, DKK, AIP.



3.2.3 Usikkerhed af resultaterne

Der er relativt stor usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger i denne analyse, da ændringer i behandlingslængden for brentuximab vedotin (Adcetris) og valg af komparator påvirker resultatet betydeligt. Meromkostningerne for brentuximab vedotin (Adcetris) er dog i alle scenarier høje.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Fagudvalget har i protokollen estimeret, at den ansøgte indikation omfatter ca. 15-20 nye patienter per år (3). Ansøger antager, at incidensraten vil være 17-18 patienter per år, og antager, at 13 af patienterne vil modtage behandling med brentuximab vedotin (Adcetris) år 4 og derefter, hvis brentuximab vedotin (Adcetris) anbefales som standardbehandling og 3 af patienterne vil modtage brentuximab vedotin (Adcetris), hvis brentuximab vedotin (Adcetris) ikke anbefales som standardbehandling.

Tabel 10 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Brentuximab vedotin	9	12	12	13	13	3	3	3	3	3
Bexaroten/ interferon- α / methotrexat	8	5	5	5	5	14	14	14	15	15

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Amgros vurderer, at estimaterne er plausible.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen. Ansøger har desuden inkluderet den forventede regulering af AIP for brentuximab vedotin (Adcetris) per år som følge af prisloftaftalen.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 11, 12 og 13.

Table 11 Ansøgers hovedanalyse for budgetkonsekvenser sammenlignet med bexaroten, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	3,5	7,0	6,5	6,0	5,5
Anbefales ikke	3,0	3,5	3,5	3,5	3,5
Totale budgetkonsekvenser	0,5	3,5	3,0	2,5	2,0

Table 12 Ansøgers hovedanalyse for budgetkonsekvenser sammenlignet med interferon- α , MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	3,0	6,5	6,0	5,5	5,0
Anbefales ikke	1,5	2,5	2,0	2,0	2,0
Totale budgetkonsekvenser	1,5	4,0	4,0	3,5	3,0

Table 13 Ansøgers hovedanalyse for budgetkonsekvenser sammenlignet med methotrexat, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	2,5	6,5	6,0	5,5	5,0
Anbefales ikke	1,0	2,0	2,0	2,0	1,5
Totale budgetkonsekvenser	1,5	4,5	4,0	3,5	3,5

4.2 Amgros' estimater

Amgros mener overordnet, at ansøgers estimater virker plausible. Amgros har dog ekskluderet patientomkostninger fra budgetkonsekvenserne og rettet diverse mindre fejl i ansøgers model. Amgros har desuden lavet en samlet budgetkonsekvensanalyse frem for en analyse per komparator, eftersom budgetkonsekvenserne skal estimeres ud fra det nuværende behandlingsmix. Det har ikke været muligt at isolere forbruget til indikationen således at markedsandele for hver komparator kan estimeres. Derfor har Amgros antaget, at det nuværende forbrug fordeler sig ligeligt mellem de 3 komparatorer. Dette har dog lille betydning for resultatet.

4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres i tabel 14

Tabel 14 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	7,0	9,0	8,5	9,0	9,0
Anbefales ikke	2,5	3,0	2,5	2,5	2,5
Totale budgetkonsekvenser	4,5	6,0	6,0	6,5	6,5

Med de indlagte antagelser vil steady-state opnås i år 4, hvor budgetkonsekvenserne vil være ca. 6,5 mio. DKK per år. Budgetkonsekvenserne er usikre og forenkede.

4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne

Budgetkonsekvenserne ved anbefaling af brentuximab vedotin (Adcetris) er relativt begrænsede, hvilket skyldes det lave patientantal. Amgros har blot lavet en enkelt scenarieanalyse for at estimere de potentielle maksimale budgetkonsekvenser. Her antages en årlig incidensrate på 20-21 patienter, og der forventes et 100 % optag af brentuximab vedotin (Adcetris) ved en anbefaling og 0 % optag af brentuximab vedotin (Adcetris) uden en anbefaling. I dette scenarie er budgetkonsekvenserne ved steady state ca. 13 mio. DKK per år.

5 DISKUSSION

Behandling med brentuximab vedotin (Adcetris) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med nuværende standardbehandling i Danmark.

Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af prisen på brentuximab vedotin (Adcetris), og meromkostningerne er derfor også meget følsomme over for behandlingens længde af brentuximab vedotin (Adcetris). Administrations- og monitoreringsomkostninger og patientomkostninger har mindre betydning for resultatet.

6 REFERENCER

1. European Medicines Agency. Adcetris: EPAR - Public assesment report. 2017.
2. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57–74.
3. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af brentuximab vedotin til behandling af kutant T-celle-lymfom [Internet]. 2018. Available from: http://www.medicinraadet.dk/media/8686/protokol_brentuximab_endelig.pdf
4. European Medicines Agency. SmPC Adcetris. 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. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician’s choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* [Internet]. 2017 Aug 5;390(10094):555–66. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31266-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31266-7)

Høringssvar i forbindelse med udkast til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af brentuximab vedotin til behandling af kutan t-celle lymfom.

Indsendt d. 6. Juni 2018

Til Medicinrådet

Takeda takker for muligheden for at afgive høringssvar på udkastet til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af orphan drug lægemidlet brentuximab vedotin, til behandling af kutan t-celle lymfom (CTCL), modtaget d. 23. Maj 2018.

Vi vil gerne benytte lejligheden til at tilkendegive vores uenighed i den kategorisering af merværdi, som Medicinrådet har fastlagt for lægemidlet. Vi anmoder derfor om, at kategoriseringen tages til revision.

Vi kommenterer nedenfor på vurderingen af evidensens kvalitet, samt effektkategoriseringen som helhed. Derudover pointerer vi en enkelt mindre betydende faktisk fejl i udkastet, som vi, for god ordens skyld, mener bør rettes.

1) Evidensens kvalitet



Generelt

Kvaliteten af den evidens der ligger til grund for kategoriseringen nedjusteres med tre niveauer, grundet (A) risk-of-bias, (B) inkonsistens og (C) indirekte evidens.

Medicinrådet arbejder efter GRADE metodikken som anviser, at evidensens kvalitet kan nedjusteres hvis der er risiko for bias, inkonsistens og indirekte evidens [1].

GRADE metodikken anviser dog også, at evidensens kvalitet kan opjusteres med et point hvis data demonstrerer en høj effekt og to point hvis data demonstrerer en meget høj effekt (*very large effect*), figur 1 fra [1], om end det primært er tiltænkt observationelle og ikke-randomiserede studier [2].

Table 3
A summary of GRADE's approach to rating quality of evidence

Study design	Initial quality of a body of evidence	Lower if	Higher if	Quality of a body of evidence
Randomized trials	High 	Risk of Bias -1 Serious -2 Very serious Inconsistency -1 Serious -2 Very serious	Large effect +1 Large +2 Very large Dose response +1 Evidence of a gradient	High (four plus: ⊕⊕⊕⊕) Moderate (three plus: ⊕⊕⊕○)
Observational studies	Low 	Indirectness -1 Serious -2 Very serious Imprecision -1 Serious -2 Very serious Publication bias -1 Likely -2 Very likely	All plausible residual confounding +1 Would reduce a demonstrated effect +1 Would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (two plus: ⊕⊕○○) Very low (one plus: ⊕○○○)

Figur 1: Tabel 3 fra [1]. Tabellen opsummerer op- og nedjusteringsmekanismerne ved GRADE-metodikken.

Ifølge Medicinrådets metodehåndbog opnås kategorien *stor merværdi* (den højeste kategori, og derfor sammenligneligt med *very large effect*) ved henholdsvis $RR > 1,33$ og $HR > 0,75$ ved randomiserede og kontrollerede studier.

Takeda ønsker derfor at erindre om at brentuximab vedotin demonstrerede effekt på respons på RR 4,55 [2,33;9,00] samt en PFS HR på 0,27 [0,170;0,43].

Takeda mener derfor at det overordnede evidensniveau bør opgraderes med to point pga. demonstreret *very large effect*.

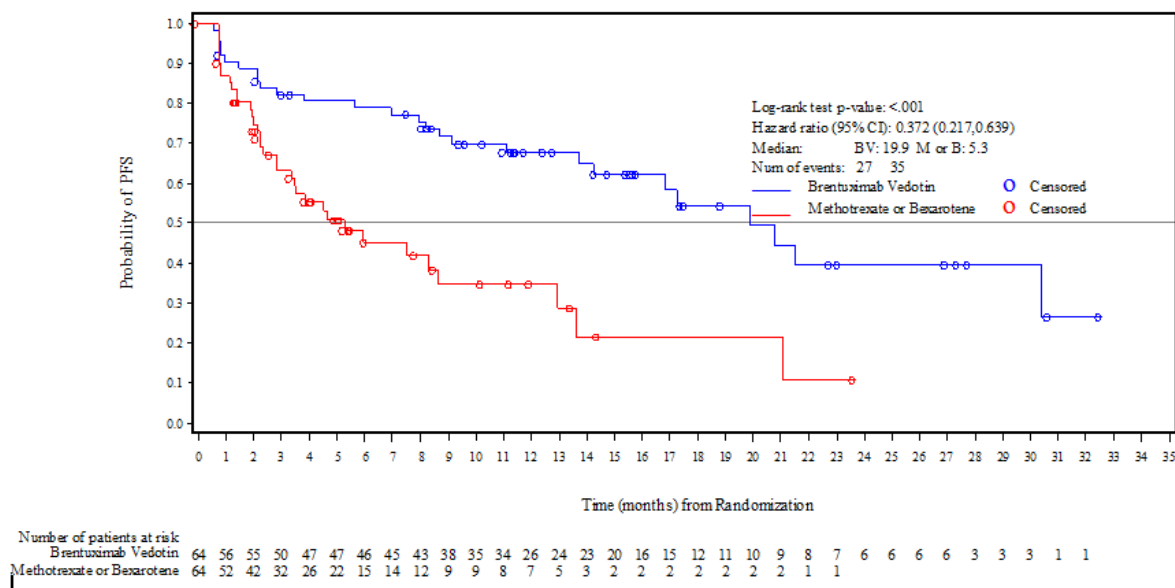
(A) Risk of Bias

Respons og responsvarighed blev bestemt af en blindet uafhængig data komite vha fire kliniske parametre (hudlæsioner, lymfeinvolvering, visceralinvolvering og blodinvolvering). Af disse parametre, var det kun hudlæsionerne der var ublindede, idet de var opgjort af den behandlende læge inden indsendelse til data-komiteen [3].

Dette var i overensstemmelse med rådgivning fra uafhængige internationale eksperter inden for KTL området, hvis erfaring tilsagde at blinde fotografier alene ikke er sufficente til at fange det totale sygdomsbillede, hvorfor hudlæsioner blev opgjort ublindt af behandlende læge.

For at verificere at dette ublindede aspekt ikke påvirkede effektanalysen blev en sensitivitet analyse foretaget. Ved denne analyse modtog den blindede uafhængige data-komite blinde fotografier af hudlæsioner frem for scores foretaget af behandlende læge. Denne analyse førte til en PFS HR på 0,372 (95 % CI: 0,217; 0,639), figur 1. Dette er sammenligneligt med den fra studiet opnåede PFS HR på 0,270.

I lyset af at den blinde PFS HR var 0,372 mener Takeda, at det er demonstreret, at studie-designet ikke har haft nævneværdig effekt på de fremkomne effektdata, og at den teoretiske mulighed for bias grundet open-label ikke kan have forårsaget en forskel på ORR4 (Overall Response Rate 4) på 43 %, samt en PFS HR på 0,270.



Figur 2: Kaplan-Meier kurve af PFS opnået i studiet på baggrund af blinde hudlæsion analyser, [4]

Takeda mener således at evidensniveauet bør re-evalueres.

(B) Inkonsistens

Fagudvalget påpeger, at ansøgningen er baseret på et enkelt randomiseret fase 3 studie, hvilket fører til en nedgradering af evidensniveauet. Fagudvalget blev i den foreløbige ansøgning gjort opmærksom på to Takeda-uafhængige fase 2-studier, som opnåede nært identiske resultater på ORR (Overall Response Rates), ORR4 samt PFS [5, 6]. Nedenstående i kursiv er fra den foreløbige ansøgning (fremhævelserne i fed var ikke i teksten fra den foreløbige ansøgning):

*Fase 2 studierne evaluerede henholdsvis 30 og 48 patienter med **mycosis fungoides MF & sezary sygdom SS** [5] og **primær kutan anaplastisk storcellet lymfom pcALCL, lymphomatoid papulosis LyP og mixed histologies** [6]. MF, SS og pcALCL patienterne skulle have fejlet på mindst én tidligere systemisk behandling; LyP patienterne skulle have behov for systemisk behandling. Tilsammen omfatter disse studier således en bredere CTCL population end ALCANZA studiet. Patienterne modtog 1,8 mg/kg brentuximab vedotin hver 3. uge i op til 8 uger – i tilfælde af PR dog op til 16 uger [5, 6].*

*ORR var i disse studier defineret efter internationale konsensuskriterier publiceret i 2011; det vil sige respons skulle være i minimum fire uger i modsætning til i registreringsstudiet (ALCANZA), hvor respons skulle være i minimum fire måneder. **Objective Response Rate i studiepopulationerne var henholdsvis 70 % og 73 %** i de to studier [5, 6]; den diagnoseafhængige ORR var henholdsvis 100 % og 54 % for LyP/pcALCL og MF/SS patienterne [6]. **PFS var henholdsvis mediant 1,1 år [6], og ikke nået efter 12 måneders opfølgning, hvor 54 % af patienterne var fri for progression [5].***

*Bivirkningsprofilen udgjordes af kendte bivirkninger til brentuximab vedotin [5-7]. En post-hoc analyse af responsraterne blandt MF og SS patienter fra begge studier viste en **samlet***

ORR4 på 51 %, hvilket er sammenligneligt med resultaterne fra ALCANZA studiet, hvor ORR4 blandt MF patienterne var 50 % [3, 8].

Vi har forståelse for, at Medicinrådets protokoller baseres på randomiserede studier, men ønsker at påpege, at brentuximab vedotin har status af orphan drug, hvorfor vi ikke mener, at de samme krav der stilles til store indikationer med rimelighed kan stilles til KTL.

Ydermere må det være en vigtig del af anvendelsen af GRADE-metodikken, at inddrage hele den tilgængelige evidens, særligt når der som her er tale om orphan drug indikationer.

Vi undrer os derfor over, at protokollens inklusions- og eksklusionskriterier blev udfærdiget således at disse to studier, som understøtter resultaterne fra fase 3 studiet, ikke kunne medtages i den endelige ansøgning.

Vi mener, at nedgraderingen af evidensens kvalitet på dette punkt er afledt af, hvordan protokollen blev udfærdiget, idet det samlede datagrundlag tilgængeligt i den medicinske litteratur ikke ville give anledning til nedgradering af evidensgrundlaget med afsæt i inkonsistens. Vi ønsker derfor, at gøre indsigelse imod nedgraderingen af evidens pga. inkonsistens, idet fagudvalget var blevet informeret om eksistensen af og resultaterne fra disse to uafhængige studier.

Ydermere noterer vi os, at Fagudvalget bifalder, at der er gennemført et studie på denne patientpopulation med en forholdsvis sjælden sygdom. Der er således tale om det første randomiserede og kontrollerede studie med et relativt stort volumen set i forhold til sygdommens sjældenhed, hvilket vi også mener, bør indgå mere positivt i evalueringen. Dette på trods af de fremførte svagheder i studiedesign såsom at cross-over, af etiske årsager, var tilladt.

Takeda mener evidensniveauet bør re-evalueres i lyset af ovenstående.

(C) Indirekte evidens

Den nuværende EORTC-konsensus guideline for CTCL anbefaler systemisk behandling af stadie IA-IIA patienter i fald de er refraktære overfor topikale behandlinger [9]. Fagudvalget vurderer, at topikale behandlinger ofte vil være tilstrækkelige for (danske) patienter med stadie IA-IIA sygdom, og at der bør nedgraderes for indirekte evidens, idet studiepopulationen derfor inkluderer patienter som ikke vil komme i betragtning til behandling med brentuximab vedotin i en dansk sammenhæng (side 15 i merværdi-rapporten).

Vi ønsker her at fremhæve, at 66 % af MF-patienterne i studiet er stadie IIB eller højere, samt at den absolutte forskel på det kritiske effektmål ORR4 for patienterne i disse stadier af sygdommen er betydeligt højere end for den samlede ITT population og for den samlede MF-population.

Eksempelvis er den absolutte forskel for stadie IIB 58 % (63 % mod 5 %) mens den er 18 % (40 % mod 22 %) for patienterne i stadie IA-IIA samt 43 % (56 % mod 13 %) i den samlede ITT population, tabel 1. Forskellen i absolut effekt drives her af det forhold, at nuværende standardbehandling har ringere effekt i de høje stadier sammenlignet med brentuximab vedotin.

Patient Population	BV	PC	BV	PC	Delta %
	Patienter, N		ORR4, % (n)		
MF - IA-IIA	15	18	40 (6)	22 (4)	18
MF - IIB	19	19	63 (12)	5 (1)	58
MF - IIIA-IIIB	4	2	50 (2)	0 (0)	50
MF - IVA	2	9	100 (2)	0 (0)	100
MF - IVB	7	0	29 (2)	NA (NA)	NA
MF - IIB-IVB	32	30	54,5 (18)	3,3 (1)	51,2
ITT	64	64	56 (36)	13 (8)	43

Tabel 1: Oversigt over Objective Response Rate 4 (ORR4) ved forskellige sygdomsstadier af mycosis fungoides (MF) samt Intention-To-Treat (ITT) populationen.

Såfremt protokollen havde specificeret denne i dansk sammenhæng relevante population, ville brentuximab vedotin have demonstreret større effekt på et kritisk effektmål specifikt for denne, og undgået en nedgradering af evidensens kvalitet.

Vi hæfter os her særligt ved, at dette har påvirkning på vægtningen af vores effektmål (vurderingsrapporten side 16).

Såfremt det ønskes, stiller vi gerne effektdata til rådighed for Medicinrådet, hvor patienter med stadie IA-IIA sygdom er ekskluderet, for at dokumentere brentuximab vedotins effekt i en patientpopulation som Medicinrådet har vurderet afspejler dansk behandlingspraksis (stadie IIB og opefter).

2) Vægtning af effektmål

Takeda hæfter sig ved tre forhold, som vi vil gøre indsigelse imod i relation til vurderingen af de inkluderede effektmål. Det drejer sig om det kritiske effektmål OS (Overall Survival), det vigtige effektmål QoL (Quality of Life) og det vigtige effektmål bivirkninger.

Overall Survival – kritisk

Vi er taknemmelige for, at der i ansøgningsprocessen er blevet lyttet til vores indsigelser imod at anvende OS som et effektmål i ansøgningen. EMA fandt ligeledes ikke effektmålet realistisk eller brugbart i denne sammenhæng, da det sygdommens karakter taget i betragtning ikke ville være relevant eller muligt i studiets opfølgningstid at belyse en ændring i overlevelse.

I merværdirapportens konklusion (side 16) står der, at ”Fagudvalget pointerer, at da der ikke forventes en effekt på overlevelse indenfor studieperioden, tillægges dette effektmål ikke høj vægt”. Her ønsker vi at påpege, at givet effektmålets manglende brugbarhed i en ansøgning som denne, og for lignende ansøgningsprocesser i fremtiden, bør det i stedet fremgå, at OS ingen vægt tillægges i vurderingen, således at det tydeligt fremgår, at der for kritiske effektmål kun er tale om en vurdering på baggrund af ORR4 samt reduktion af hudsymptomer.

Vi ser formuleringen på side 10, vedr. konklusionen for det kritiske effektmål reduktion af hudsymptomer fra baseline til endt opfølgning, som et godt eksempel på en præciseret formulering: ”På denne baggrund vurderer fagudvalget, at disse data ikke bør tillægges nogen betydning”.

Quality of Life – Vigtig

Den statistiske analyseplan for livskvalitetsdata fra ALCANZA definerede den gennemsnitlige maksimale reduktion fra baseline i hudsymptomer og den gennemsnitlige reduktion fra baseline til endt behandling i Total Score, Emotions og Functions som endemål.

I protokollen til vurderingen af brentuximab vedotins kliniske merværdi blev den gennemsnitlige ændring i totalscoren for livskvalitetsinstrumentet Skindex-29 fra baseline til endt opfølgning defineret som et vigtigt endepunkt. Dette var en indsnævring af datagrundlaget i forhold til det kritiske effektmål "reduktioner i hudsymptomer", hvor Medicinrådet udbad sig data fra baseline til endt behandling, såvel som fra baseline til endt opfølgning.

I overensstemmelse med protokollen indsendte Takeda data for reduktion i total scoren fra baseline til endt opfølgning, men gjorde opmærksom på at størrelsen af patient-gruppen var meget lille (5 og 8 patienter i hver gruppe), hvorfor data må fortolkes med varsomhed (side 14 i ansøgning). Derudover er tidspunktet for endt opfølgning 2½ år efter afslutningen af behandlingen, hvilket giver yderligere grund til at udvise varsomhed ved fortolkningen af disse datapunkter – ikke mindst i kontekst af en sygdom, der er karakteriseret ved hyppige tilbagefald og på hinanden følgende behandlinger [9, 10].

Takeda supplerede derfor ansøgningen med data fra endt behandling, hvilket samlet betød at Fagudvalget havde et tilsvarende datagrundlag for denne analyse som til analysen vedrørende det kritiske effektmål "reduktion i hudsymptomer."

Fagudvalget fandt det samlede datagrundlag spinkelt og valgte at indhente supplerende data fra EPARen udarbejdet af EMA på baggrund af blandt andet studie-rapporten. Medicinrådet konkluderer på denne baggrund, at der ingen betydende forskel er på total-scoren, samt at den forskel, der er, synes drevet af underskalaen symptomer (side 13). Fagudvalget bemærker senere (side 16) at *"Fagudvalget finder det overraskende, at livskvaliteten ikke bedres mere trods bedring af hudsymptomer."*

Ifølge Medicinrådets protokol skulle data opgøres som den gennemsnitlige ændring fra baseline, men de data der forefindes i EPARen er gennemsnittet af de opgjorte værdier for total-scoren (samt subdomænerne). Denne diskrepans i sammenligningsgrundlag kan medvirke til en undervurdering af den samlede livskvalitet samt de enkelte underdomæners bidrag til den samlede livskvalitet. Dette kan anskueliggøres grafisk med total-scoren fra studiet opgjort henholdsvis som ubearbejdet gennemsnit (figur 3A, appendix B) og gennemsnitlig ændring fra baseline (figur 3B, appendix B) – for en gennemgang af det teoretiske grundlag for forskellen henvises til appendix A.

Det ses af figur 3AB at en fællesnævner for de to analysemetoder er en betydelig variation (SD). Dog ses det at de to kurver, efter at separere tidligt, følger hinanden hvorpå de krydser ved 12. behandlingsserie når data opgøres som ubehandlede gennemsnit (figur 3A). Omvendt skilles de to kurver tidligt i forløbet og forbliver adskilt gennem hele behandlingsforløbet når data analyseres som gennemsnitlig ændring fra baseline (figur 3B, appendix B).

Data for subdomænerne Emotions, Hudsymptomer og Function viser tilsvarende kurveforløb som totalscoren, figur 4AD, appendix B. Forskellen mellem BV-armen og PC-armen er opsummeret i tabel form i appendix C. Det ses at subdomænerne emotions og symptoms samt totalscoren alle har

punktestimater der ligger under den af fagudvalget definerede MID (Minimal Important Difference) på -10 point.

Om end der ikke kan foretages valide statistiske analyser af eventuelle forskelle mellem behandlingerne, da det vil være post-hoc analyser, vidner det samlede billede af livskvalitet totalscoren fra ALCANZA studiet om en overordnet bedring af livskvalitet, der er drevet af bedring i alle subdomæner (figur 4), samt en specifik bedring af hudsymptomerne. Det sidste udtrykt både som gennemsnitlig maksimal forbedring fra baseline samt som gennemsnitlig forbedring fra baseline ved endt behandling.

Opsummering:

- Takeda mener at det temporale punkt "endt opfølgning" er uegnet til at vurdere effekten af brentuximab vedotin, da det ligger 2½ år efter endt behandling, samt kun inkluderer 5 og 8 patienter i de to behandlingsarme. Fagudvalget valgte da også at se bort fra dette temporale datapunkt ved analysen af det kritiske effektmål *reduktion i hudsymptomer*.
- Takeda mener at inklusionen af ubehandlede gennemsnitsdata skævvrider billedet af brentuximab vedotins effekt på livskvalitet, og at den korrekte analyse metoden er den som Fagudvalget definerede i protokollen, gennemsnitlig ændring fra baseline.
- Takeda har i nærværende tekst redegjort for sådanne data i henholdsvis figur- og tabelform og ønsker at Medicinrådet forholder sig til disse data med henblik på en re-evaluering af den kliniske effekt af brentuximab vedotin på KTL-patienters livskvalitet.

Bivirkninger

Medicinrådets protokol stipulerer at bivirkningerne skal belyses på baggrund af Serious Adverse Events (SAEs) og Grad ≥ 3 bivirkninger. Fagudvalget gør opmærksom på at den store forskel i behandlingslængde mellem de to studie arme, kan føre til en favorisering af kontrol armen.

Som supplement til den numeriske analyse har fagudvalget derfor indhentet oplysninger om incidence density i EPARen, hvoraf der ses en ligelig incidence density mellem de to arme (13.15 mod 14.90, *table 32* fra EPARen, side 69).

Denne tabel opgør imidlertid incidens density for *adverse events*; det vil sige for alle bivirkninger i studiet upåagtet sværhedsgrad (grade) eller alvorlighed (seriousness).

En tilsvarende opgørelse over de klasser af bivirkninger som protokollen stipulerer - SAEs og Grad ≥ 3 bivirkninger - viser en reduktion af incidence density på ca. 25 % ved brug af brentuximab vedotin fremfor physician's choice; henholdsvis 76,4 (BV) mod 100,4 (PC) – SAEs - og 164,1(BV) mod 212,3 (PC) – Grad ≥ 3 , tabel 2.

	PC	BV	Forskel
Grade ≥ 3 , incidence density, [95 % CI]	212,3	164,1	-48.2 [-115,77; 19,37]
SAEs, incidence density, [95 % CI]	100,4	76,4	-24.0 [-70,35; 22,35]

Tabel 2: Oversigt over incidence density for Grad ≥ 3 bivirkninger og SAEs (serious adverse events).

Takeda ønsker at Medicinrådet forholder sig til disse data med henblik på en re-evaluering af den kliniske effekt af brentuximab vedotin i forhold til bivirkninger hos KTL-patienter.

3) Faktuelle fejl

I merværdirapporten fremgår det på side 9 og side 16, at responsraten for kontrolgruppen i studiet er 12 %, og at dette ikke er tilsvarende fagudvalgets kliniske erfaringer. Det er ikke korrekt at responsraten (ORR) er 12 %, idet den i registreringsstudiet er på 20 %, hvilket fremgår af studiets tabel 2: Patient responses by clinical stage at baseline, under sektionen Physician's choice of methotrexate or bexarotene. Objective Response Rate 4 (måneder) var 12 % i kontrol gruppen, og det er muligvis en forveksling mellem det vanlige effektmål ORR og det studiespecifikke effektmål ORR4.

Denne fejl bør korrigeres i merværdirapporten.

Konkluderende sammendrag

Med afsæt i dette høringssvar håber Takeda således, at Medicinrådet vil re-evaluere den overordnede kliniske effekt af brentuximab vedotin, til behandling af kutant T-celle lymfom.

Vi ønsker således, at:

- Effektmålet OS udgår af den endelige vurdering da det er uegnet til at bedømme den kliniske effekt af en behandling af Kutant T-celle lymfom patienter.
- En re-evaluering af det kliniske effektmål *bedring af livskvalitet målt som reduktion i total score af Skindex-29 fra baseline* foretages med udgangspunkt i de heri præsenterede data, der viser reduktionen i Skindex-29 data fra baseline.
- En re-evaluering af det kliniske effektmål *bivirkninger grad ≥ 3 og SAE* foretages med udgangspunkt i de heri præsenterede data.
- En re-evaluering af evidensniveauet foretages med udgangspunkt i
 - at to uafhængige studier har påvist tilsvarende effekt af BV blandt KTL-patienter (inkonsistens)
 - at subgruppe analyser viser *større* effekt af BV i den patientpopulation som fagudvalget definerer som en dansk patientpopulation (indirectness)
 - at en sensitivitetanalyse med blindede data har vist tilsvarende effektdata, som de der blev opnået ved den ublindede analyse
 - at den kliniske effekt af brentuximab vedotin er *meget stor*

Vi ser frem til Medicinrådets respons på Takedas høringssvar.

På vegne af Takeda Pharma A/S

Anders Bondo Dydensborg
Medical Advisor

Daniele Vestergaard
Market Access Manager

Høringssvar i forbindelse med udkast til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af brentuximab vedotin til behandling af kutan t-celle lymfom.

Indsendt d. 6. Juni 2018

Referencer

1. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1311-6.
3. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10094):555-66.
4. Takeda Data on File.
5. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3750-8.
6. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3759-65.
7. EMA. Summary of Product Characteristics http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC5001350552017.
8. Kim YH, Horwitz S, Talpur R, Rahbar Z, Li S, Duvic M. EXPLORING NEW MEANINGFUL ENDPOINTS FOR CTCL CLINICAL TRIALS IN TWO PHASE II STUDIES OF BRENTUXIMAB VEDOTIN (BV) IN PATIENTS WITH MYCOSIS FUNGOIDES (MF) AND SÉZARY SYNDROME (SS). In: http://www.cutaneouslymphoma.org/Portals/0/meeting_support/3WCCL_Final_Program.pdf, editor. 3rd World Congress of Cutaneous Lymphomas; October 26-28th; New York.
9. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57-74.
10. Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood*. 2016;127(25):3142-53.

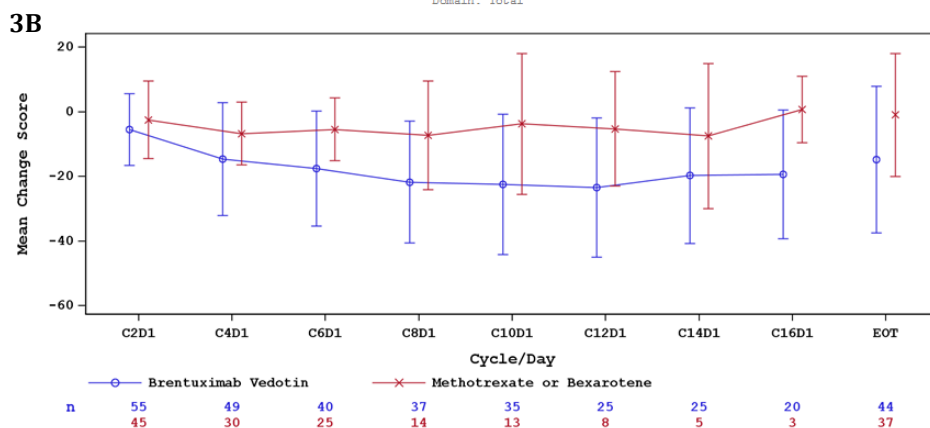
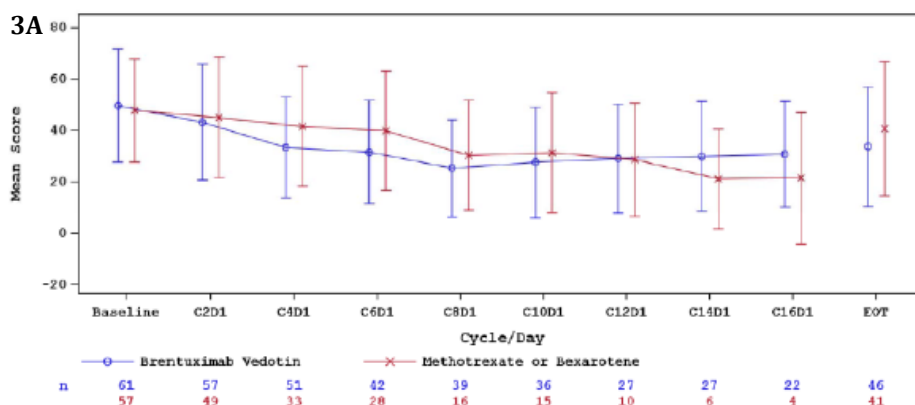
Appendix A

Et ubehandlet gennemsnit af individuelle data kan have stor variation – ikke mindst i forbindelse med subjektive selv-rapporterede data. Dette kan overkommes ved at erhverve før-og-efter data på individ niveau, hvorved den interpersonelle baseline variation fjernes fra datasættet.

I studier som det givne, hvor individuelle patienter kontinuerligt falder ud af datasættet, bliver den inter-personlige variation i baseline livskvalitet betydende. Eksempelvis vil en patient med meget dårlig eller meget god livskvalitet påvirke gennemsnittet af få patienter betydeligt mere end gennemsnittet af mange patienter. Over tid og med frafald af patienter vejer den inter-personlige baseline variation derfor tungere end effekten af interventionen.

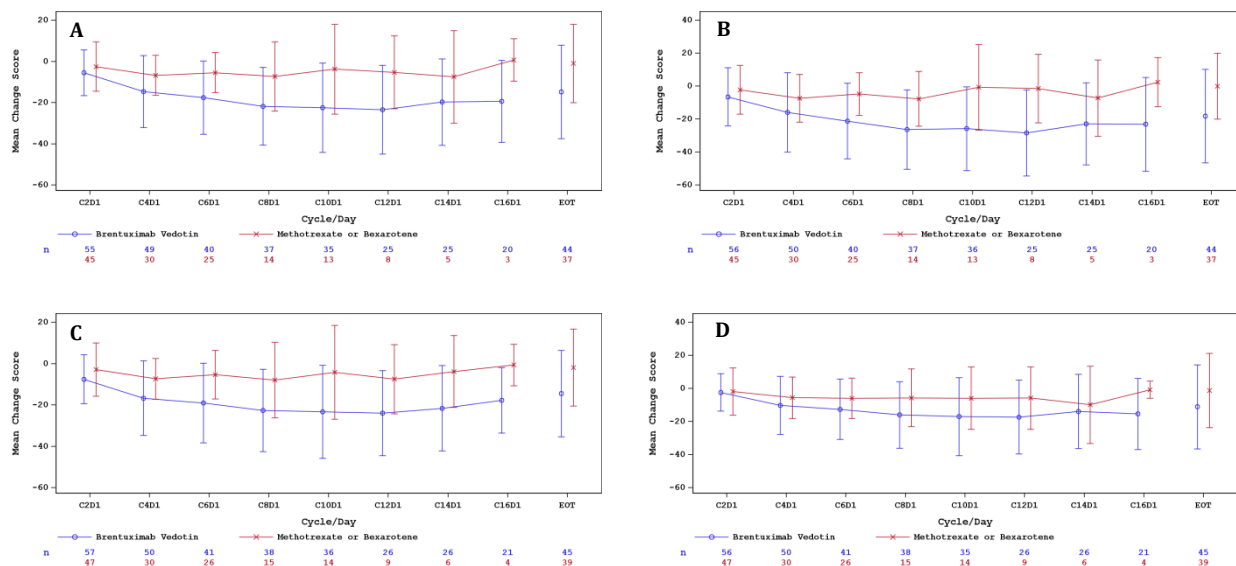
Dette tydeliggøres ved at sammenligne kurveforløbet af det rene gennemsnit med kurveforløbet af gennemsnittet af ændringen fra baseline (figur 3AB).

Appendix B



Figur 3: Total Score fra Skindex-29. Opgjort som henholdsvis ubehandlet gennemsnit (A) og som gennemsnit af ændring fra Baseline (B). Outcome Variable er angivet som standard afvigelse (SD). EOT: end of treatment (endt behandling). C2D1: Cycle 2, Day 1 og så fremdeles.

Appendix B



Figur 4: Skindex-29 total score (A), Symptom Domain (B), Emotions Domain (C) og Function Domain (D). Opgjort som gennemsnit af ændring fra Baseline. Outcome Variables er angivet som standard afvigelse (SD). EOT: end of treatment (endt behandling). C2D1: Cycle 2, Day 1 og så fremdeles.

Appendix C

Tabeller med livskvalitet data opgjort som gennemsnitlig forskel fra baseline (mean change from baseline) for henholdsvis BV- og PC-armen i studiet. Δ -værdier (PC – BV) er opgivet for hver enkelt temporale punkt, endt behandling (EOT) samt for symptom domænet som Mean-Maximum Reduction. Studiet var kun powered til at undersøge Δ -værdier ved EOT samt ved Mean-Maximum-Reduction af symptom domæne-scoren.

Det ses at Totalscoren, symptom domænet og Emotions domænet har EOT Δ -punkttestimater, der overstiger den af fagudvalget definerede mindste klinisk betydende forskel på -10 point.

Total Score	BV			PC			Δ PC - BV
	Mean Change fra Baseline	SD	N	Mean Change fra Baseline	SD	N	
Cycle							Mean Change [95 % CI]
2	-5,44	11,055	55	-2,49	11,959	45	-2,9 [1,7; -7,5]
4	-14,6	17,488	49	-6,71	9,755	30	-8,5 [-2,1; -14,9]
6	-17,59	17,77	40	-5,4	9,758	25	-12,5 [-5,1; -19,8]
8	-21,73	18,882	37	-7,28	16,769	14	-14,7 [-4,2; -25,2]
10	-22,47	21,722	35	-3,71	21,752	13	-16,8 [-2,3; -31,3]
12	-23,37	21,555	25	-5,22	17,704	8	-20,7 [-1,0; -40,4]
14	-19,72	20,98	25	-7,49	22,463	5	-13,2 [8,7; -35,2]
16	-19,31	19,861	20	0,75	10,308	3	-15,2 [9,2; 39,5]
EOT	-14,84	22,682	44	-0,96	18,973	37	-12,5 [-3,4; 21,6]

Symptom Domain	BV			PC			Δ
	Mean Change	SD	N	Mean Change	SD	N	
Cycle							Mean Change [95 % CI]
2	-6,46	17,687	56	-2,16	14,762	45	-4,1 [2,4; -10,6]
4	-15,98	24,052	50	-7,34	14,403	30	--10,1 [-1,5; -18,7]
6	-21,13	22,927	40	-4,71	12,989	25	--16,8 [-7,9; -25,7]
8	-26,32	24,018	37	-7,65	16,566	14	-19,2 [-6,9; -31,4]
10	-25,76	25,39	36	-0,69	26,057	13	-23,4 [-7,2; 39,6]
12	-28,29	26,069	25	-1,34	20,819	8	-25,2 [-2,2; 48,1]
14	-22,81	24,87	25	7,14	23,146	5	-9,6 [15,6; -34,8]
16	-23,1	28,411	20	2,38	14,869	3	-10,4 [23,0; -43,7]
EOT	-18,18	28,357	44	0	19,906	37	-15,9 [-5,4; -26,3]
Maximum Mean Reduction §	-27,96	26,877		-8,62	17,013		-18,9 [-26,6; -11,2]

§: var kun et prædefineret endepunkt for symptom domænet.

Appendix C

Emotions Domain	BV			PC			Δ PC - BV
	Mean Change fra Baseline	SD	N	Mean Change fra Baseline	SD	N	Mean Change [95 % CI]
2	-7,54	11,821	57	-2,85	12,83	47	-4,5 [0,3; -9,3]
4	-16,69	18,029	50	-7,26	9,872	30	-9,6 [-2,8; -16,3]
6	-19,05	19,239	41	-5,3	11,675	26	-12,8 [-4,6; -21]
8	-22,63	19,932	38	-7,93	18,221	15	-13,0 [-1,9; -24,0]
10	-23,25	22,565	36	-4,19	22,68	14	-14,2 [0,7; -29,3]
12	-23,85	20,582	26	-7,5	16,724	9	-15,0 [2,1; -32,0]
14	-21,54	20,701	26	-3,75	17,446	6	-14,9 [4,7; -34,5]
16	-17,74	15,81	21	-0,63	10,078	4	-13,0 [5,2; -31,1]
EOT	-14,43	20,901	45	1,86	18,555	39	-11,5 [-2,9; 20,0]

Function Domains	BV			PC			Δ PC - BV
	Mean Change fra Baseline	SD	N	Mean Change fra Baseline	SD	N	Mean Change [95 % CI]
2	-2,36	11,292	56	-1,81	14,202	47	-0,4 [4,5; -5,4]
4	-10,14	17,536	50	-5,53	12,546	30	-5,2 [1,5; -11,8]
6	-12,54	18,24	41	-5,94	12,185	26	-6,7 [0,9; -14,2]
8	-15,98	20,075	38	-5,65	17,405	15	-8,3 [2,3; -18,9]
10	-17	23,494	35	-5,86	18,852	14	-7,1 [6,8; -21,1]
12	-17,27	22,33	26	-5,8	18,771	9	-10,3 [8,3; -28,9]
14	-13,83	22,453	26	-9,86	23,299	6	-3,7 [16,4; -23,7]
16	-15,36	21,54	21	0,73	5,141	4	-7,3 [14,5; 29,0]
EOT	-11,1	25,312	45	-1,22	22,448	39	-8,0 [1,9; -18,0]

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af brentuximab vedotin til kutant T-celle-lymfom

Handelsnavn	Adcetris
Generisk navn	Brentuximab vedotin
Firma	Takeda Pharma A/S
ATC-kode	L01XC12
Virkningsmekanisme	Antistoflægemiddelkonjugat bestående af rekombinant monoklonalt CD30-antistof bundet til monomethyl auristatin E (antimikrotubulusmiddel)
Administration/dosis	Intravenøs infusion 1,8 mg/kg hver tredje uge over 16 serier
EMA-indikation	Behandling af voksne patienter med CD30+ kutant T-celle-lymfom efter mindst én forudgående systemisk behandling
Godkendelsesdato	30. maj 2018
Offentliggørelsesdato	30. maj 2018
Dokumentnummer	18165
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1	

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at brentuximab vedotin til voksne patienter med CD30+ kutant T-celle-lymfom giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med nuværende standardbehandling. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
CR:	Komplet respons
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D:	<i>EuroQOL five dimensions questionnaire</i>
FACT-G:	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - General</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IE:	Internationale enheder
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KTCL:	Kutane T-celle-lymfomer
LyP:	Lymfomatoid papulose
MF:	Mycosis Fungoides
MMAE:	Monomethyl auristatin E
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR4:	<i>Overall response rate</i> i minimum 4 måneder
pcALCL:	Primær kutant anaplastisk storcellelymfom
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PR:	Partiel respons
PUVA:	Kombinationsbehandling bestående af både medicin (8-Methoxypsoralen) og ultraviolet lys (UV-A)
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
TNM-system:	Tumor-, node-, metastasessystem

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode	7
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling	8
6	Klinisk merværdi	8
6.1	Konklusion	8
6.1.1	Gennemgang af studier	8
6.1.2	Resultater og vurdering	9
6.1.3	Evidensens kvalitet	15
6.1.4	Konklusion	16
7	Andre overvejelser	16
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	17
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	17
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	17
11	Referencer	18
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	20
13.1	Cochrane Risk of Bias.....	20
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af brentuximab vedotin.....	21

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af brentuximab vedotin til kutant T-celle-lymfom er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om brentuximab vedotin anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

Kutant T-celle-lymfom

Kutane T-celle-lymfomer (KTCL) er en heterogen gruppe af sjældne non-Hodgkin lymfomer. Mycosis Fungoides (MF) er den hyppigste form og udgør omkring 60-65 % af alle KTCL. CD30-ekspressionen for MF er meget varierende (0-80 % positive celler) [1]. De næsthypigste former for KTCL (ca. 30 %) udgøres af de primære kutane CD30-positive lymfoproliferative tilstande og domineres af primært kutant anaplastisk storcellet lymfom (pcALCL) (13 %) og lymfomatoid papulose (LyP) (19 %) [1]. KTCL viser sig i form af erythematøse patches, plaques og sjældnere tumorer i huden og er almindeligvis langsomt progredierende [2].

Patienter med KTCL er plagede af deres hudsymptomer, som giver kløe og kosmetiske gener. Forandringerne i huden og den medfølgende immunsuppression gør patienterne udsatte for infektioner, der kan udvikle sig til sepsis.

I Danmark lever ca. 400-500 patienter med behandlingskrævende KTCL (lokal såvel som systemisk behandling). I den vestlige verden er incidensen af primær kutane lymfomer (omfatter både KTCL og kutane B-celle-lymfomer) 1/100.000 personer, hvoraf KTCL udgør ca. 2/3, svarende til en incidens på ca. 0,7/100.000 personer [3]. Fagudvalget skønner, at ca. 3/4 har behov for systemisk behandling svarende til en incidens på ca. 0,5-0,6/100.000 personer. Ikke alle MF-patienter er CD30-positive. Fagudvalget skønner, at der diagnosticeres ca. 15-20 nye tilfælde af CD30-positive KTCL om året i Danmark, som kan få behov for systemisk behandling.

MF inddeles efter et tumor-, node-, metastasesystem (TNM-system) i stadier fra I-IV efter International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer's reviderede kriterier [4]. Stadietindelingen omfatter normalt blodprøver, en PET-/CT-skanning og en knoglemarvsundersøgelse. PcALCL og LyP stadietinddeles efter et tilsvarende TNM-system [5].

Prognosen for MF er stadiaafhængig. Stadie IA eller IB har en god prognose (median overlevelse > 6 år). Stadie IIB og III har en median overlevelse på 4-6 år, mens stadie IV har en median overlevelse på mindre end 4 år. Sygdommen har således et meget varierende forløb med en levelængde fra få år til årtier. Indtræder der progressiv sygdom, forringes prognosen markant. Prognosen for pcALCL og LyP er god med en 10-års overlevelse på henholdsvis 90 og 100 % [1].

Nuværende behandling

Behandlingen i Danmark varetages af de dermatologiske afdelinger og følger internationale guidelines fra ESMO og EORTC [3,6]. Der er ingen defineret standardbehandling, da behandlingen individualiseres ud fra

sygdommens sværhedsgrad, patientens performancestatus, komorbiditeter, tidligere behandlinger, præferencer mv.

Målet med behandling er sygdomskontrol og symptomlindring, idet behandlingen ikke er kurativ. Først forsøges tumor- og symptombyrden nedbragt, hvorefter sygdommen kontrolleres og følges. Den palliative strategi går således ud på at lindre symptomer, forbedre livskvalitet, inducere remissioner, udskyde progression og undgå betydelig toksicitet. Behandlingsforløbene er individualiserede og oftest af længere varighed (år).

I tidlige stadier af MF (IA-IIA) anvendes topikal behandling i form af f.eks. kortikosteroider i kombination med ultraviolet lysbehandling (smalspektret UVB eller 8-Methoxypsoralen + UV-A (PUVA)) eller mustargenpenslinger (kvælstof-sennepsgas).

I behandling af LyP og pcALCL anvendes henholdsvis ultraviolet lysbehandling og kirurgi eller lokal strålebehandling efterfulgt af behandling med methotrexat.

I senere, mere fremskredne stadier (IIB-IIIB) anvendes elektronvolts helkropsbestråling, lokal strålebehandling eller systemisk medicinsk behandling i form af interferon- α , bexaroten eller lavdosis methotrexat. Ved behov for systemisk behandling anvendes hovedsagelig interferon- α eller bexaroten til patienter med MF, mens methotrexat er den foretrukne systemiske behandling til patienter med pcALCL og LyP. Den systemiske behandling kan kombineres og anvendes ofte også i kombination med topikale behandlinger og ultraviolet lysbehandling. Ved avanceret ekstrakutan og/eller refraktær sygdom planlægges behandlingen ved multidisciplinær konference med hæmatologisk afdeling, og der overvejes kemoterapi (f.eks. gemcitabin eller doxorubicin). Bexaroten er antineoplastisk syntetisk retinoid, som inducerer apoptose af tumorceller ved aktivering af retinoidreceptorer. Methotrexat er en folsyreantagonist, som anvendes i lav dosis med henblik på immunsuppression. Interferon- α har antineoplastisk og immunstimulerende virkning ved at regulere en række fysiologiske cellefunktioner og påvirker immunapparatet.

Methotrexat administreres oralt eller som subkutan injektion i ugentlige doser fra 7,5 til 25 mg. Bexaroten administreres dagligt per os, i doser fra 150-300 mg. I tillæg til behandling med bexaroten gives bezafibrat og levothyroxin. Interferon- α indgives som injektion i pegyleret eller ikkepegyleret form. Den ikkepegylerede form indgives subkutant 3 gange ugentligt i doser mellem 1,5 og 4,5 milliarder IE, mens den pegylerede udgave indgives subkutant 1 gang ugentligt i en dosis på 135-180 ug (sjældent 90 ug).

I klinikken er det relevant at skelne mellem patienter, der er refraktære overfor de anvendte behandlinger, og patienter, der efter en pause i behandlingsforløbet oplever recidiv, da sidstnævnte ofte vil respondere på samme behandling igen.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Brentuximab vedotin er et antistoflægemiddelkonjugat bestående af et CD30-rettet monoklonalt antistof, som er kovalent bundet til antimikrotubulusmidlet monomethyl auristatin E (MMAE) [7]. Efter binding til CD30 internaliseres brentuximab vedotin hurtigt og transporteres til lysosomerne, hvor MMAE frigives og binder til tubulin. Som en konsekvens heraf undergår cellerne programmeret celledød [8].

Lægemidlet administreres som intravenøs infusion 1,8 mg/kg over 30 minutter hver tredje uge i op til 16 serier. Brentuximab vedotin gives ambulant.

3 Metode

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

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet den 19. marts 2018.

Der er indsendt data på alle de ønskede effektmål. Medicinrådets sekretariat har suppleret ansøgningen ved udregning af den absolutte forskel for progressionsfri overlevelse.

4 Litteratursøgning

Ansøger har fulgt protokollens anvisninger vedrørende litteratursøgning. Der er anvendt en trinvis fremgangsmåde, hvor der først er søgt efter studier med direkte sammenligninger mellem brentuximab vedotin og de relevante komparatorer. For de komparatorer, hvor der ikke fandtes direkte evidens, er der søgt efter randomiserede, kontrollerede studier, som kunne muliggøre indirekte sammenligninger.

I søgningen efter direkte sammenligninger har ansøger identificeret et studie, som kan anvendes til at besvare det kliniske spørgsmål fra protokollen. Der er ikke fundet yderligere anvendelige studier i den indirekte søgning.

Følgende studie, som ligger til grund for markedsføringstilladelsen, er inkluderet i ansøgers endelige ansøgning og i Medicinrådets vurderingsrapport: *Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial.* [9]

Foruden data fra hovedpublikationen indgår også data fra *European Public Assessment Report (EPAR)*.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Medicinerådet har ikke fundet anledning til at ændre beregninger foretaget af ansøger. Ansøger har ikke angivet den absolutte forskel på median PFS og andel af patienter, der opnår 1-års PFS, hvorfor Medicinerådets sekretariat har suppleret ansøgningen med disse beregninger. For effektmålene ORR4, bivirkninger grad 3-4 og SAE'er har ansøger opgivet de relative forskelle som odds ratio. Af hensyn til fortolkning har sekretariatet omregnet odds ratioer til relative risici.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at brentuximab vedotin til patienter med kutant T-celle-lymfom giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med nuværende standardbehandling (meget lav evidenskvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

ALCANZA

ALCANZA er et internationalt, open-label, randomiseret, fase 3-studie. Studiet inkluderede patienter med MF eller pALCL randomiseret 1:1 til enten brentuximab vedotin 1,8 mg/kg eller komparator i form af enten ugentlig administration af peroral methotrexat 5-50 mg eller daglig administration af peroral bezaroten 300 mg/m². Randomisering var stratificeret i henhold til baseline diagnose (MF eller pALCL). Median opfølgningstid var 22,9 måneder (95 % CI: 18,4-26,1). Afhængig af baseline diagnose skulle patienter have modtaget mindst 1 forudgående systemisk behandling (MF) eller forudgående strålebehandling eller mindst 1 forudgående systemisk behandling (pALCL). Inklusionskriterierne omfattede desuden bl.a. CD30-positivitet bekræftet ved histologisk undersøgelse, ECOG performance status ≤ 2 og tilstrækkelig lever- og nyrefunktion. Eksklusionskriterierne var bl.a. samtidig Sézary syndrom diagnose eller B2 sygdom, tidligere progression på både methotrexat og bezaroten, visse hjerte-kar-sygdomme og alvorlige systemiske virale, bakterielle eller svampeinfektioner umiddelbart før inklusion.

Population

Der blev inkluderet 128 patienter totalt, fordelt ligeligt mellem de to behandlingsarme (64/64). I brentuximab vedotin armen var 48 patienter (75 %) diagnosticeret med MF, mens 16 (25 %) var diagnosticeret med pALCL. Tilsvarende var henholdsvis 49 (77 %) og 15 (23 %) diagnosticeret med MF og pALCL i komparatorgruppen. Patienternes mediane alder var 60 år med et aldersinterval fra 48 til 69 år. Omtrent halvdelen (45 %) var kvinder, mens hovedparten (85 %) var kaukasiere.

Fagudvalget vurderer overordnet, at studiepopulationen er sammenlignelig med patienter i en dansk kontekst. Dog er der ca. en tredjedel af studiepopulationen, som har et tidligt stadie (IA-IIA), og det er ikke specificeret, hvordan gruppen fordeler sig på stadierne IA-IIA. Patienter i disse tidlige stadier vil som udgangspunkt ikke komme i betragtning til behandling med brentuximab vedotin i en dansk sammenhæng, hvor det overvejende, men ikke kun, vil være patienter med mycosis fungoides stadie IIB og opefter, der er indiceret. I de tidlige stadier vil topikale behandlinger således ofte være tilstrækkelige.

Det fremgår ikke, hvorvidt patienter, der tidligere har været i behandling, er refraktære eller har recidiv, og hvordan disse er håndteret i forbindelse med randomiseringen. Dette kan have betydning for, hvilken behandling der er givet i komparatorarmen, idet behandlinger uden eller med kortvarig effekt normalt ikke forsøges gentaget.

Det fremgår desuden ikke, om der i randomiseringen er taget højde for tidligere respons på en behandling; således er det uvist, om der er sket et behandlingsskift, uden det reelt har været nødvendigt, hvilket ikke ville være i overensstemmelse med klinisk praksis, hvor en behandling med tidligere dokumenteret effekt ofte gentages. Fagudvalget bemærker, at responsraten i kontrolgruppen ligger på et lavt niveau, ca. 12 %, hvilket ikke er i overensstemmelse med fagudvalgets kliniske erfaringer.

6.1.2 Resultater og vurdering

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

Overlevelse (kritisk)

Table 1. Vurdering af klinisk merværdi: Median overlevelse

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder		<i>Median ikke nået</i>
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. > 1,00	HR: 0,885 [0,426; 1,838]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Indenfor den mediane opfølgningstid på 22,9 måneder blev medianen ikke nået i de to behandlingsarme. Median overlevelse med den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder kan således ikke vurderes. Det relative effekttestimat indplacerer, med en hazard ratio på 0,885 [0,426; 1,838], lægemidlet i en foreløbig kategori for ingen klinisk merværdi. Overordnet dør kun få patienter af sygdommen indenfor 2 år, hvorfor fagudvalget på forhånd var bevidste om, at forbedringer i OS sandsynligvis ikke vil kunne belyses indenfor den forventede opfølgningstid. Sidstnævnte var også årsag til, at EMA ikke fandt OS som et realistisk og brugbart mål.

Fagudvalget bemærker, at cross-over var tilladt i studiet, således at patienter i kontrolgruppen ved progression kunne skifte til behandling med brentuximab vedotin. En stor del af patienterne i kontrolarmen blev således behandlet med brentuximab vedotin inden tidspunktet for opfølgning. Dette har uden tvivl

maskeret en eventuel effekt på overlevelse og medvirket til, at en vurdering af overall survival som endepunkt er meget usikker. Derudover bør resultatet tolkes med forsigtighed, idet studiet ikke har tilstrækkelig styrke til at estimere dette effektmål.

Samlet vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin **ingen** klinisk merværdi har på effektmålet overlevelse (meget lav evidenskvalitet), men hæfter sig ved at behandling med brentuximab vedotin ikke umiddelbart øger dødeligheden.

Reduktion af hudsymptomer (kritisk)

Til vurdering af lægemidlets effekt på hudsymptomer har fagudvalget valgt at anvende symptomdomænet fra Skindex-29, et værktøj der er udviklet specifikt til dermatologiske lidelser. Fagudvalget ønskede at vurdere effekten på hudsymptomer på to tidspunkter; ved endt behandling (tabel 2 nedenfor) og ved endt opfølgning (tabel 3 nedenfor).

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: Reduktion af hudsymptomer fra baseline til endt behandling

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 point	-15,9 [-26,3; -5,4]
Relative forskelle	Ikke muligt at udregne relative forskelle baseret på ændring i kontinuerlige effektmål.	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Reduktion af hudsymptomer fra baseline til endt opfølgning

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 point	-6,0 [-41,5; 29,4]
Relative forskelle	Ikke muligt at udregne relative forskelle baseret på ændring i kontinuerlige effektmål.	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

I tidsperioden fra baseline til endt behandling har brentuximab vedotin en positiv indvirkning på patienternes hudsymptomer udtrykt ved en statistisk signifikant reduktion på 15,9 point sammenlignet med behandling med enten methotrexat eller bexaroten. Dette overstiger den fastsatte grænse på 10 point og indikerer således en klinisk meningsfuld reduktion i patienternes hudsymptomer. Fagudvalget lægger

vægt på, at brentuximab vedotin giver en reduktion af hudsymptomer over hele behandlingsperioden, hvilket er af stor betydning for patienterne. Dog er behandlingsperioden varierende fra 269 dage (12 cykler) for brentuximab vedotin, 114 dage (5,5 cykler) for bexarotene og 77 dage (3 cykler) for methotrexat. Fagudvalget bemærker desuden, at den nedre grænse på konfidensintervallet ligger under den mindste klinisk relevante forskel.

I den længere tidshorisont fra baseline til endt opfølgning ses også en reduktion sammenlignet med behandling med enten methotrexat eller bexaroten. Reduktionen på 6,0 point er dog behæftet med betydelig usikkerhed grundet et meget lille patientantal på opfølgningstidspunktet. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at disse data ikke bør tillægges nogen betydning.

Samlet vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin har en **lille** klinisk merværdi i forhold til reduktion af hudsymptomer (meget lav evidens kvalitet).

Objektiv global respons af minimum 4 måneders varighed (ORR4) (kritisk)

ORR4 er defineret ud fra "Global Response Scale [9]" som patienter, der opnår komplet respons (CR) eller partiel respons (PR) af en varighed på minimum 4 måneder.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv global respons af minimum 4 måneders varighed

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	30 %-point		43,8 %-point [29,1; 58,4]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	RR: 4,55 [2,30; 9,00]
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. ≤ 1,00	
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Den absolutte effektforskel viser en betydelig forskel i ORR4 responsraterne ved behandling med brentuximab vedotin sammenlignet med methotrexat eller bexaroten. Punkttestimatet på 43,8 %-point overstiger den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel på 30 %-point. På trods af at konfidensintervallet for den absolutte effektforskel lige akkurat indeholder den mindste klinisk relevante forskel (den nedre grænse er 29,1), ses en markant statistisk signifikant forskel mellem de to behandlingsarme. Dette er også afspejlet i den relative effektforskel, hvor den relative risiko på 4,55 [2,30-9,00] indplacerer brentuximab vedotin i kategorien for stor klinisk merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin har en **stor** klinisk merværdi vedrørende ORR4 (meget lav evidens kvalitet).

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

PFS anvendes i vurderingen som et udtryk for graden og længden af sygdomskontrol, som opnås under og efter behandling og anvendes således ikke som surrogatmål for overlevelse. Det supplerer ORR4 med en mere langsigtet vurdering af responsvarighed.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Median PFS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	6 måneder	13,2 måneder	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	HR: 0,27 [0,17; 0,43]
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter der opnår 1-års PFS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	20 %-point	51,5 %-point	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	HR: 0,27 [0,17; 0,43]
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

PFS vurderes ved henholdsvis median PFS og andelen af patienter, der er uden progression efter 1-års opfølgning. Den absolutte forskel i median PFS på 13,2 måneder overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 6 måneder. Det samme er tilfældet for andelen af patienter, der er uden progression efter 1-års opfølgning. Punktestimatet på 51,5 %-point er betydeligt højere end den forhåndsdefinerede grænse på 20 %-point.

Det relative effekttestimat (HR: 0,27[0,17; 0,43]) indplacerer brentuximab vedotin i en foreløbig kategori for stor klinisk merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin har en **stor** klinisk merværdi i forhold til PFS (meget lav evidens kvalitet).

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet er vurderet ved Skindex-29. Skindex-29 er et selvrapporteret spørgeskema, der er udviklet til at måle dermatologispecifik livskvalitet. Spørgeskemaet består af tre underskalaer: hudrelaterede, emotionelle og funktionelle symptomer. Den totale score transformeres til en lineær skala fra 0-100, hvor en højere score indikerer en dårligere livskvalitet. Fagudvalget har efterspurgt opgørelsen af livskvalitet efter endt opfølgning. Ansøger har i deres endelige ansøgning foruden data ved endt opfølgning (tabel 8) også indsendt data efter endt behandling (tabel 7). Da datagrundlaget efter endt opfølgning er meget spinkelt, har fagudvalget inddraget data fra EPAR'en som støtte i vurderingen; her ses ingen forskel i underskalaerne: emotionelle, funktionelle og total score fra Skindex-29 samt spørgeskemaerne FACT-G, EQ5D.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Skindex-29 total score fra baseline til endt behandling

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 point	-12,5 point [-21,6; -3,64]
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Skindex-29 total score fra baseline til endt opfølgning

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 point	-13,4 point [-47,8; 21,0]
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Ved begge opfølgningstidspunkter angivet i tabel 7 og 8 oplever patienter behandlet med brentuximab vedotin en gennemsnitlig reduktion på hhv. 12,5 og 13,4 point i deres totale Skindex-29-score svarende til en forbedring af deres livskvalitet, som overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Effektestimatet ved endt opfølgning er meget usikkert, hvilket afspejles i det brede konfidensinterval. Ved endt behandling ses en tilsvarende effekt, som er baseret på et større datagrundlag. Her ses en statistisk signifikant reduktion til fordel for brentuximab vedotin. Fagudvalget bemærker, at effekten primært er drevet af underskalaen hudrelaterede symptomer, og at der dermed ikke synes at være en effekt på livskvaliteten generelt.

Samlet vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin **ingen** klinisk merværdi har vedrørende livskvalitet (meget lav evidens kvalitet).

Bivirkninger/ alvorlige uønskede hændelser (vigtig)

Brentuximab vedotin skal gives i op til 48 uger, så eventuelle bivirkninger skal tolereres over en lang periode. I vurderingen har fagudvalget valgt at se på henholdsvis bivirkninger grad 3-4 og frekvensen af SAE'er i de to behandlingsarme.

Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter med bivirkninger grad 3-4

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	5 %-point	-5,9 %-point [-11,0 %; 22,4 %]	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR: 0,87 [0,59; 1,30]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	5 %-point	0,2 %-point [-15,1 %; 15,8 %]	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR: 0,99 [0,58; 1,71]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Den absolutte effektforskel viser, at der 5,9 %-point færre bivirkninger grad 3-4 ved behandling med brentuximab vedotin sammenlignet med methotrexat eller bexaroten. Forskellen er ikke statistisk signifikant, hvilket også er afspejlet i det relative effektestimat, som indplacerer lægemidlet i kategorien for ingen klinisk merværdi. Forskellen i andelen af patienter, som oplever alvorlige uønskede hændelser, er 0,2 %-point og indikerer dermed, at frekvensen af SAE'er er ens i de to behandlingsarme. Det relative effektestimat på 0,99 [0,58; 1,71] indplacerer lægemidlet i kategorien for ingen klinisk merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin har **ingen** klinisk merværdi vedrørende bivirkninger/alvorlige uønskede hændelser (meget lav evidenskvalitet).

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Data fra studiet er præsenteret som bivirkninger, der opleves af over 10 %, dermed er bivirkningsprofilen ikke fuldt ud belyst. Derfor lægges der vægt på data fra produktresuméet frem for data fra studiet. Her nævnes blandt andet en øget forekomst af neutropeni, som ikke rapporteres i studiet.

Fagudvalget bemærker at brentuximab vedotin har en sværere bivirkningsprofil i forhold til komparator, vurderet på bivirkningerne på tværs af grader. I studiet er det 24 % af patienterne, der fik brentuximab, der ophørte med behandlingen pga. bivirkninger. Bivirkningerne er overvejende af mild grad, dog er nogle af dem meget generende for patienterne, eksempelvis paræstesier (perifer neuropati).

Baseret på klinisk erfaring er det fagudvalgets opfattelse, at denne bivirkning oftest er reversibel og aftager indenfor det første år efter afsluttet behandling. Studiedata viser, at 82 % (36 ud af 44 patienter) oplever forbedring eller ophør af paræstesierne ved endt opfølgning.

Det bemærkes, at behandlingsvarigheden var længere hos patienter, som fik brentuximab vedotin frem for komparator. Da andelen af bivirkninger ikke er justeret for behandlingsvarighed, vil dette potentielt kunne favorisere bivirkningsprofilen ved komparator. En safety analyse i EPAR'en viser, at brentuximab vedotin har en lavere incidens af behandlingsrelaterede uønskede hændelser per person-år, frem for komparator.

Fagudvalget vurderer at ovenstående ikke ændrer ved konklusionen, at brentuximab vedotin **ingen** klinisk merværdi har vedrørende den kvalitative vurdering af bivirkninger.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende **meget lav**, baseret på den laveste evidenskvalitet for de kritiske effektmål. Oversigt over evidensens kvalitet for hvert effektmål fremgår af bilag 2.

Der er vurderet at være risiko for systematiske fejl (risk of bias), idet det kliniske studie, som udgør evidensgrundlaget, er et open label studie, det vil sige, at hverken klinikere, patienter eller analysepersonale er blinde for gruppefordelingen. Effektmålet overlevelse vurderes ikke at være påvirket af dette, men for de øvrige effektmål er der nedgraderet et niveau for risk of bias. Oversigt over vurderingen af de enkelte domæner i Cochrane's Risk of bias fremgår af bilag 2.

Idet evidensgrundlaget kun udgøres af ét studie, vil resultaterne herfra potentielt være inkonsistente i forhold til andre lignende studier, som kunne indgå i evidensgrundlaget. Derfor er der for alle effektmål nedgraderet et niveau for inkonsistens.

Fagudvalget vurderer, at der bør nedgraderes for indirekte evidens, idet studiepopulationen inkluderer patienter på et tidligt sygdomsstadie, som ikke ville komme i betragtning til behandling med brentuximab vedotin i en dansk sammenhæng. Desuden er det uvist, hvorvidt kontrolgruppen er overførbart til danske forhold på grund af mangelfulde oplysninger om denne.

For effektmålene Objektiv global respons af minimum 4 måneders varighed, Median PFS og Andel af patienter der opnår 1-års PFS er estimerne tilstrækkeligt præcise. Der er derfor ikke nedgraderet for unøjagtighed ved disse effektmål. For effektmålene Median overlevelse, Reduktion af hudsymptomer ved endt behandling, Livskvalitet ved endt behandling, Bivirkninger (grad 3-4) og Alvorlige uønskede hændelser er konfidensintervallerne så brede, at der for disse effektmål er nedgraderet for unøjagtighed. For effektmålene Reduktion af hudsymptomer ved endt opfølgning og Livskvalitet ved endt opfølgning er estimerne behæftet med endnu mere usikkerhed, idet studiepopulationen på dette opfølgningstidspunkt er meget lille. Derfor er der for disse effektmål nedgraderet to niveauer for unøjagtighed.

For ingen af effektmålene er der observeret forhold, som giver yderligere grund til nedgradering af evidensens kvalitet.

6.1.4 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at brentuximab vedotin til kutant T-celle-lymfom giver en **lille klinisk merværdi** for patienter med kutant T-celle-lymfom (meget lav evidenskvalitet).

De kritiske effektmål har henholdsvis ingen (overlevelse), stor (ORR4) og lille (reduktion af hudsymptomer) merværdi. Fagudvalget pointerer, at da der ikke forventes en effekt på overlevelse indenfor studieperioden, tillægges dette effektmål kun lille vægt. Den tydelige forbedring af ORR4 viser, at brentuximab vedotin giver en umiddelbar bedre symptom- og tumorreduktion, hvilket fagudvalget vægter højt. Det bemærkes, at det kun er et beskedent antal patienter, som opnår komplet remission. Dette antal er dog signifikant højere end ved behandling med komparator (der angives henholdsvis 15,6 % og 1,6 %, $p = 0,0046$).

Effekten, der ses ved ORR4, ser ud til at være af længere varighed, idet median tid til progression (PFS) ligeledes er forbedret ved behandling med brentuximab vedotin frem for komparator, hvilket fagudvalget finder væsentligt. Fagudvalget finder det overraskende, at livskvaliteten ikke bedres mere trods bedring af hudsymptomer. Dette kan hænge sammen med de bivirkninger, der er forbundet med behandlingen med brentuximab vedotin, som for en del patienter vil bevirke, at behandlingen fravælges. Der er således evidens for en vis effekt af brentuximab vedotin sammenlignet med komparator på den korte bane i forhold til symptomreduktion og PFS. Effekten reflekteres imidlertid ikke i en bedre livskvalitet. På flere af effektmålene er der ingen forskel på brentuximab vedotin og komparator, hvilket taler imod en vigtig eller stor merværdi.

Fagudvalget bifalder, at der er gennemført et studie på denne patientpopulation med en forholdsvis sjælden sygdom. Der er således tale om det første randomiserede studie med et relativt stort volumen set i forhold til sygdommens sjældenhed. Der er imidlertid svagheder i studiets design. Cross-over er tilladt, og en del af patienterne i kontrolarmen har i opfølgingsperioden også fået brentuximab vedotin. Endvidere er der ikke fuld klarhed over patienternes behandlingshistorik før randomiseringen, herunder respons på tidligere givne behandlinger. Fagudvalget bemærker, at den objektive responsrate (ORR) og den tilsvarende rate af minimum 4 måneders varighed (ORR4) i kontrolgruppen ligger på et lavt niveau, henholdsvis ca. 20 og 12 %, hvilket ikke er i overensstemmelse med fagudvalgets kliniske erfaringer. Disse forbehold skaber usikkerhed om estimerterne samt indebærer en risiko for overestimering af effekten af brentuximab vedotin.

I forhold til en dansk klinisk sammenhæng vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin primært bør anvendes til patienter med stadie IIB og opefter og dermed på en mere selekteret gruppe end studiepopulationen. Det bemærkes, at behandling med brentuximab vedotin allerede anvendes i dansk praksis på denne mere snævre indikation.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget gør opmærksom på, at der skal udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler, der hæmmer lægemiddelmetabolisme i leverens CYP3A4-enzymssystem, idet der er observeret interaktion mellem disse lægemidler og brentuximab vedotin.

Den kliniske betydning heraf er usikker, men der advares om neutropeni i produktresuméets afsnit om overdosering.

Fagudvalget har efterspurgt information fra ansøger angående andelen af studiepopulationen, som var refraktære overfor lægemidler i komparatorarmen (bexarotene og methrotrexat), og hvordan dette blev håndteret i randomiseringen. Ansøger har ikke kunnet svare på dette.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at brentuximab vedotin giver en **lille klinisk merværdi** for patienter med kutant T-celle-lymfom (meget lav evidenskvalitet).

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at brentuximab vedotin giver en **lille klinisk merværdi** for patienter med kutant T-celle-lymfom (meget lav evidenskvalitet).

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger ingen behandlingsvejledning fra RADS eller Medicinrådet på området.

11 Referencer

1. European Medicines Agency. Adcetris: EPAR - Public assesment report. London; 2017.
2. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57–74.
3. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi149-54.
4. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Ca. *Blood*. 2007;110(6):1713–22.
5. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Resear. *Blood*. 2007;110(2):479–84.
6. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(15):4024–35.
7. EMA- European Medicines Agency. Produktresumé Adcetris. London; 2018.
8. 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.
9. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician’s choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10094):555–66.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft








<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Lars Møller Pedersen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Jakob Madsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Paw Jensen <i>Ledende overlæge</i>	Region Nordjylland
Peter Martin Hjørnet Kamper <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Jacob Haaber Christensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Dorte Mægaard Tholstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Lars Møller Pedersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Michael Pedersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Kathrine Bruun Svan <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Maria Rørbæk Kamstrup <i>1. reservelæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
Birgitte Stausbøl-Grøn <i>Overlæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
Kenneth Skov <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Boe Møller <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
2 patienter/patientrepræsentanter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jesper Skov Neergaard (projekt- og metodeansvarlig) Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Karen Kleberg Hansen (sundhedsvidenskabelig konsulent) Ditte Marie Brix (sundhedsvidenskabelig konsulent)

13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

ALCANZA 2017							
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af brentuximab vedotin

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	brentuximab vedotin	physician's choice	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Median overlevelse (overall survival, OS)												
1	randomised trials	not serious	serious ^b	serious	serious ^c	none	64	64	HR: 0,885 [0,426; 1,838]	Median ikke nået	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Reduktion af hudsymptomer fra baseline til endt behandling (Skindex-29, symptomdomænet) (follow up: 48 weeks; Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	serious	serious ^c	none	44	37	-	MD 15,9 lower (26,3 lower to 5,4 lower)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Reduktion af hudsymptomer fra baseline til endt opfølgning (Skindex-29, symptomdomænet) (Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	serious	very serious ^d	none	5	8	-	MD 6 points lower (41,5 lower to 29,4 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Objektiv global respons af minimum 4 måneders varighed												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	serious	not serious	none	64	64	RR: 4,55 [2,30; 9,00]	43,8 %-points higher (29,1 higher to 58,4 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Median progressionsfri overlevelse												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	serious	not serious	none	64	64	HR: 0,27 [0,17; 0,43]	13,2 mdr. mere	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Andel af patienter der opnår 1-års progressionsfri overlevelse												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	serious	not serious	none	43/64 (67,5 %)	10/64 (16 %)	HR: 0,27 [0,17; 0,43]	51,5 %-points mere	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet (Skindex-29 total score fra baseline til endt behandling, 48 uger)												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	serious	serious ^c	none	44	37	-	12,5 points lower (21,6 lower to 3,64 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet (Skindex-29 total score fra baseline til endt opfølgning)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	brentuximab vedotin	physician's choice	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	serious	very serious ^d	none	5	8	-	13,4 points lower (47,8 lower to 21 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Bivirkninger (Andel af patienter med bivirkninger grad 3-4)												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	serious	serious ^c	none	27/66 (40,9 %)	29/62 (46,8 %)	RR: 0,87 (0,59 to 1,30)	5,9 %-points lower (11 lower to 22,4 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Alvorlige uønskede hændelser												
1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	serious	serious ^c	none	19/66 (28,8 %)	18/62 (29,0 %)	RR: 0,99 (0,58 to 1,71)	0,2 %-points lower (15,1 lower to 15,8 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

Explanations

- a. Studiet er open label og således ublindet for alle parter. Derfor nedgraderes et niveau for risiko for systematiske fejl (risk of bias).
- b. Der forefindes kun et enkelt studie, hvis resultater potentielt kan være inkonsistente med resultater fra lignende studier. Derfor nedgraderes et niveau for inkonsistens.
- c. Konfidensintervallet er bredt og estimer i hver ende ville have forskellige kliniske konsekvenser. Derfor nedgraderes et niveau for unøjagtighed.
- d. Konfidensintervallet er meget bredt og estimer i hver ende ville have meget forskellige kliniske konsekvenser. Derfor nedgraderes et niveau for unøjagtighed.

Application for the assessment of clinically added value of Adcetris for adult Cutaneous T-Cell Lymphoma

Contents

1	Basic information.....	2
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	5
4	Literature search.....	6
4.1	Relevant studies	11
4.2	Main characteristics of included studies	11
5	Clinical questions.....	11
5.1	Which added clinical value does brentuximab vedotin offer compared with current Standard-of-Care for patients with Cutaneous T-Cell Lymphoma who are in need of systemic treatment following at least one systemic treatment?	11
5.1.1	Presentation of relevant studies	11
5.1.2	Results per study	12
5.1.3	Comparative analyses.....	20
6	References.....	21
7	Appendices	22

General information

This is a template of the application form to be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The

results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page (). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Daniel Vestergaard
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Market Access, Oncology and Hematology
Phone	+45 6018 4178
E-mail	Daniel.vestergaard@takeda.com
Name	Anders Bondo Dydensborg
Title	Medical Advisor
Area of responsibility	Medical Affairs, Oncology and Hematology
Phone	+45 2488 5993
E-mail	Anders-bondo.dydensborg@takeda.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Adcetris
Generic name	Brentuximab vedotin
Marketing authorization holder in Denmark	Takeda Pharma A/S
ATC code	L01XC12
Pharmacotherapeutic group	Antineoplastic agents; other antineoplastic agents; monoclonal antibodies
Active substance(s)	Brentuximab vedotin
Pharmaceutical form(s)	Powder for concentrate for solution for infusion. White to off-white cake or powder.
Mechanism of action	Antobody-drug-conjugate consisting of recombinant monoclonal CD30-antibody conjugated to monomethylauristatin E
Dosage regimen	Intravenous infusion of 1.8 mg/kg every 21 days, for a maximum of 16 cycles
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Treatment of adult patients with CD30+ cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) after at least 1 prior systemic therapy
Other approved therapeutic indications	<ul style="list-style-type: none"> • treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma (HL): <ul style="list-style-type: none"> ○ following autologous stem cell transplant (ASCT) or ○ following at least two prior therapies when ASCT or multi-agent chemotherapy is not a treatment option. • treatment of adult patients with CD30+ HL at increased risk of relapse or progression following ASCT. • treatment of adult patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL).
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	No
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Type I glass vial with a butyl rubber stopper and an aluminium/plastic flip-off seal, containing 50 mg powder. Pack of 1 vial.
Orphan drug designation	Yes

2 Abbreviations

AE: Adverse Event

BV: Brentuximab vedotin

CI: Confidence Interval

CR: Complete Response EFS: Event Free Survival

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EOT: End-Of-Treatment

IRF: Independent Review Facility

ITT: Intention To Treat (Population)

KM: Kaplan-Meier

LN: Lymph Node

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

MF: Mucosis Fungoides

mSWAT: modified Severity Weighted ORR: Overall Response Rate

ORR4: Overall Response Rate 4 (months

OS: Overall Survival

PC: Physician's Choice (of either bexarotene or methotrexate)

pcALCL: Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma PFS:

Progression Free Survival Q1W: once weekly

QD: once daily

RCT: Randomized Clinical Trial

SAE: Serious Adverse Event

SAP: Statistical Analysis Plan

SoC: Standard of Care

STD Dev: Standard Deviation

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event

3 Summary

AIM: to assess the added clinical value of brentuximab vedotin compared with the current Standard of Care (SoC) of patients with CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) who need systemic treatment and who have received at least one prior systemic treatment.

METHODS: in accordance with the protocol defined by the Medicines Council the outcome measures evaluated were: *reduction of Skin symptoms from baseline to end of treatment and to end of follow-up, Overall Response Rate 4 (ORR4), median Progression-Free-Survival (PFS), proportion of patients obtaining 1-year PFS, reduction in total disease burden from baseline to end of follow-up, rate of Adverse Reactions grade 3-4, rate of Serious Adverse Events, and the known safety profile of brentuximab vedotin.* To complement the outcome measure *reduction in total disease burden from baseline to end of follow-up* information for the same parameter is provided from baseline to end of treatment, due to very low sample numbers at end of follow-up. The protocol specified endpoint Overall Survival (OS) was not evaluated as it, in the opinion of the applicant, EMA [1] and relevant global and regional medical societies [2] not is an optimal clinical endpoint for CTCL studies. Two comprehensive literature databases (CENTRAL and MedLine) were searched for randomized controlled Phase III clinical trials allowing for a direct or indirect comparison of the efficacy of brentuximab vedotin against standard of care treatments methotrexate, bexarotene, and interferon-alpha2 (pegylated and non-pegylated). The searches yielded a total of 159 publications covering clinical trials, reviews, summaries and opinion-pieces. Of these 159 publications only one fulfilled the criteria defined in the protocol provided by the Medicines Council (phase 3 RCT). This publication [3] and data on file associated with the underlying trial thus form the basis for this application.

RESULTS: the assessments are considered to demonstrate added clinical value for the critical effect parameters *reduction of skin symptoms from baseline to end of treatment* and *ORR4*. The two important effect parameters associated with *Progression-Free-Survival* as well as *proportion of grade 3-4 Adverse Reactions* were found to demonstrate added clinical value, as were the non-protocol defined endpoint *mean change in Skindex-29 total score from baseline to end of treatment*. The two endpoints related to *mean change of skindex-29 from baseline to end of follow-up* with-in the *total domain* and *symptom domain* respectively did and did not demonstrate added clinical value. However, as the sample size at this very late temporal point was very small, these findings should be interpreted with caution.

CONCLUSION: the protocol defined critical endpoint of OS was not evaluated. In total two out of the remaining three (2/3) critical endpoints as well as four out of five (4/5) important endpoints were found to demonstrate added clinical value. The one critical and one important endpoint that did not demonstrate added clinical value were based on low sample sizes (cohort N's of 5 and 8). Given the limitations in statistical power these data should be interpreted with caution.

4 Literature search

Databases and search strategies

In total four searches were conducted.

All searches were performed as temporally unrestricted searches.

Initially, two searches (in Medline and CENTRAL, respectively) aimed at identifying literature suitable for comparisons of the intervention with the three comparators were carried out. When these searches failed to identify studies suitable for a comparison with interferon-alpha/pegylated interferon-alpha two additional searches were conducted aimed at finding studies comparing interferon-alpha/pegylated interferon-alpha with either one of the two other comparators. This was done to enable an indirect comparison with brentuximab vedotin.

The search aimed at a direct comparison identified one RCT which was in accordance with the criteria laid out in the protocol.

The search aimed at an indirect comparison did not identify any RCT which were in accordance with the criteria laid out in the protocol.

Relevant EPARs were consulted for the purpose of further identifying RCTs of relevance with-out results. Relevant data from eligible clinical studies were extracted into a pre-designed data extraction table. The extracted data were verified by a second reviewer and any disputes were resolved through discussion.

Direct comparison: Medline

Pubmed was searched through NCBI using Internet Explorer. The primary searches were conducted on March 23rd, 2018 and repeated on April 4th, 2018. The searches were saved as individual searches that were repeated automatically every day following April 4th, 2018. No new publications were identified following the primary search.

Free Text:

(brentuximab vedotin OR adcetris) AND (methotrexate OR Jylamvo OR Nordimet OR Ebetrex OR Emthexate OR Metex OR Folitrax OR MTX-Korea OR Oncotrex OR Zexate OR Alltrex OR Beltrax OR Biotrexate OR Caditrex OR Cytotrex OR Darmatrex OR Dermotrex OR Folitrax OR HI -Trex OR Imutrex OR Merex OR Methocip OR Methorex OR Metorex OR Metrex OR Mexate OR Neotrexate OR Nidtrex OR Oncotrex OR Plastomet OR Remtrex OR Rextop OR Roxate OR Tevatrex OR Throtex OR Trex OR Trixilem Vibzi OR Zexate OR Otrexup OR Rasuvo OR Trexall OR Rheumatrex OR bexarotene OR targretin OR interferon-alpha OR intronA OR Roferon-A OR Sylatron or PegIntron OR Viraferon OR ViraferonPeg OR sylatron) AND (Cutaneous T-Cell Lymphoma OR Cutaneous T Cell Lymphoma OR CTCL)

MeSH Qualified Search

((("brentuximab vedotin"[Supplementary Concept] AND "Methotrexate"[Mesh]) OR "bexarotene"[Supplementary Concept]) OR "Interferon-alpha/drug effects"[Mesh]) OR "peginterferon alfa-2a"[Supplementary Concept]) AND "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp]

Direct Comparison: CENTRAL

The CENTRAL database was searched through the Cochrane Library. The search was conducted at the "Title, Abstract, Keywords" level using Google Chrome on April 4th, 2018.

Free text:

(brentuximab vedotin OR adcetris) AND (methotrexate OR Jylamvo OR Nordimet OR Ebetrex OR Emthexate OR Metex OR Folitrax OR MTX-Korea OR Oncotrex OR Zexate OR Alltrex OR Beltrax OR Biotrexate OR Caditrex OR Cytotrex OR Darmatrex OR Dermotrex OR Folitrax OR HI -Trex OR Imutrex OR Merex OR Methocip OR Methorex OR Metorex OR Metrex OR Mexate OR Neotrexate OR Nidtrex OR Oncotrex OR Plastomet OR Remtrex OR Rextop OR Roxate OR Tevatrex OR Throtex OR Trex OR Trixilem Vibzi OR Zexate OR Otrexup OR Rasuvo OR Trexall OR Rheumatrex OR bexarotene OR targretin OR interferon-alpha OR intronA OR Roferon-A OR Sylatron or PegIntron OR Viraferon OR ViraferonPeg OR sylatron) AND (Cutaneous T-Cell Lymphoma OR Cutaneous T Cell Lymphoma OR CTCL)

MeSH-Qualified search.

No MeSH term covering brentuximab vedotin was identified in the MeSH catalogue of the CENTRAL database. The following synonyms were used with-out results:

- Adcetris
- Brentuximab vedotin
- SGN-35
- CAC10-1006
- cAC10-vcMMAE

Thus, a MeSH-qualified search for clinical trials testing brentuximab vedotin in Cutaneous T-Cell Lymphoma was conducted as a MeSH-qualified search for *Cutaneous T-Cell Lymphoma*, the results of which was manually curated for trials including brentuximab vedotin.

Indirect Comparison: Medline

The search term applied for the indirect comparison was:

Free Text

(interferon-alpha OR intronA OR Roferon-A OR Sylatron or PegIntron) AND (methotrexate OR Ebetrex OR Emthexate OR Metex OR Folitrax OR MTX-Korea OR Oncotrex OR Zexate OR Alltrex OR Beltrax OR Biotrexate OR Caditrex OR Cytotrex OR Darmatrex OR Dermotrex OR Folitrax OR HI -Trex OR Imutrex OR Merex OR Methocip OR Methorex OR Metorex OR Metrex OR Mexate OR Neotrexate OR Nidtrex OR Oncotrex OR Plastomet OR Remtrex OR Rextop OR Roxate OR Tevatrex OR Throtex OR Trex OR Trixilem Vibzi OR Zexate OR Otrexup OR Rasuvo OR Trexall OR Rheumatrex OR bexarotene OR targretin) AND (Cutaneous T-Cell Lymphoma OR Cutaneous T Cell Lymphoma OR CTCL)

Filters: Clinical Trials

MeSH-qualified

((((("Interferon-alpha/drug effects"[Mesh] OR "Interferon-alpha/therapeutic use"[Mesh])) AND "bexarotene" [Supplementary Concept]) OR "Methotrexate/therapeutic use"[Mesh]) AND "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous"[Mesh])

Filters: Clinical Trials

Indirect Comparison: CENTRAL

The search term applied for the indirect comparison was:

Free Text

(interferon-alpha OR intronA OR Roferon-A OR Sylatron or PegIntron) AND (methotrexate OR Ebetrex OR Emthexate OR Metex OR Folitrex OR MTX-Korea OR Oncotrex OR Zexate OR Alltrex OR Beltrax OR Biotrexate OR Caditrex OR Cytotrex OR Darmatrex OR Dermotrex OR Folitrex OR HI -Trex OR Imutrex OR Merex OR Methocip OR Methorex OR Metorex OR Metrex OR Mexate OR Neotrexate OR Nidtrex OR Oncotrex OR Plastomet OR Remtrex OR Rextop OR Roxate OR Tevatrex OR Throtex OR Trex OR Trixilem Vibzi OR Zexate OR Otrexup OR Rasuvo OR Trexall OR Rheumatrex OR bexarotene OR targretin) AND (Cutaneous T-Cell Lymphoma OR Cutaneous T Cell Lymphoma OR CTCL)

Filters: Clinical Trials

MeSH-Qualified search.

No MeSH term covering bexarotene was identified in the MeSH catalogue of the CENTRAL database.

Thus, a MeSH-qualified search for clinical trials testing the comparators in Cutaneous T-Cell Lymphoma was conducted as a MeSH-qualified search for *Cutaneous T-Cell Lymphoma*, the results of which was manually curated for trials testing the comparators.

PRISMA Flow Diagrams

Figure 1 and 2 depicts the process of literature identification as PRISMA Flow Diagrams. Figure 1 summarizes the process for the direct comparison; figure 2 summarizes the process for the indirect comparison.

PRISMA Flow Diagram Direct Comparison

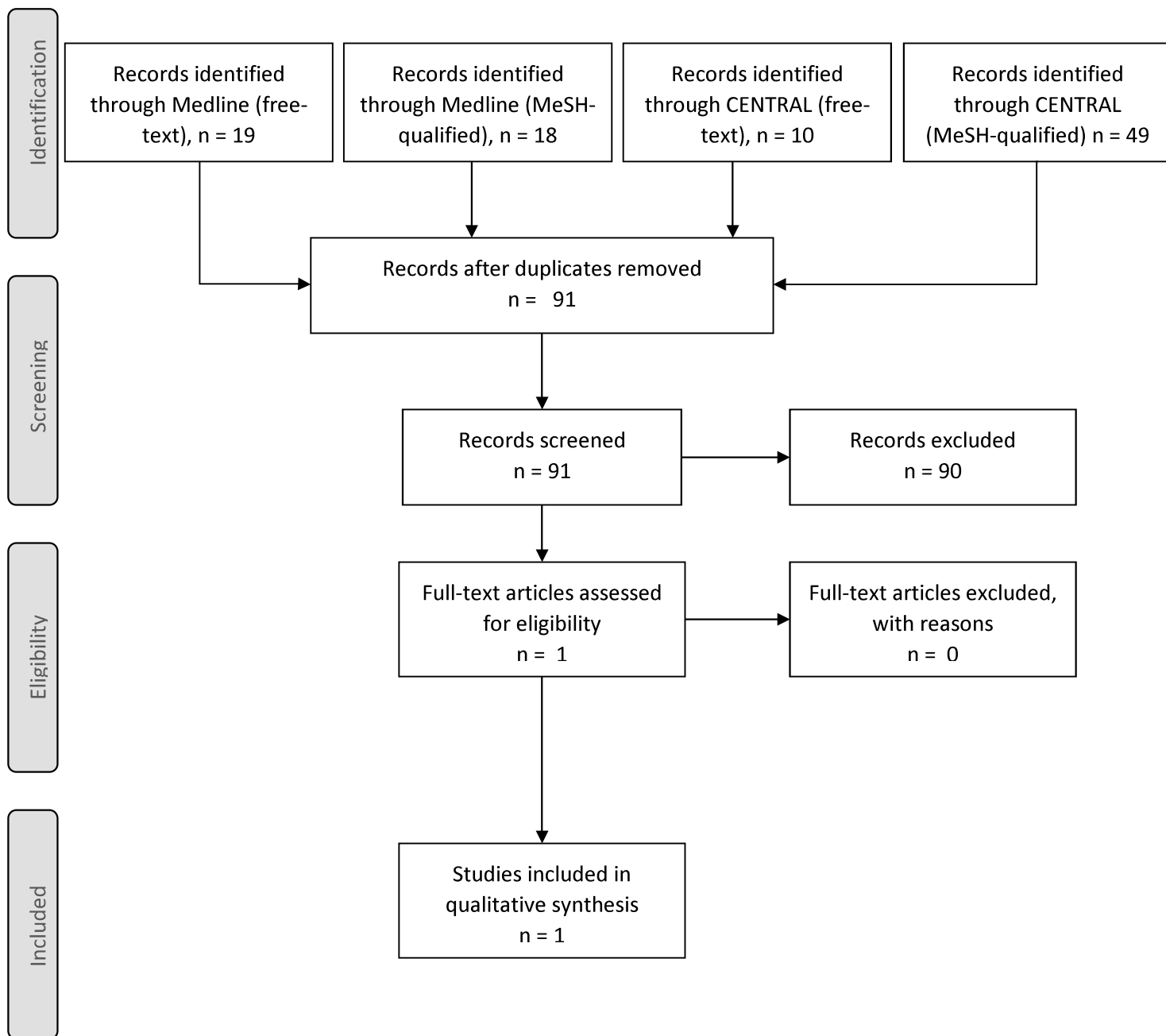


FIGURE 1: PRISMA FLOW DIAGRAM FOR DIRECT COMPARISON.

PRISMA Flow Diagram Indirect Comparison

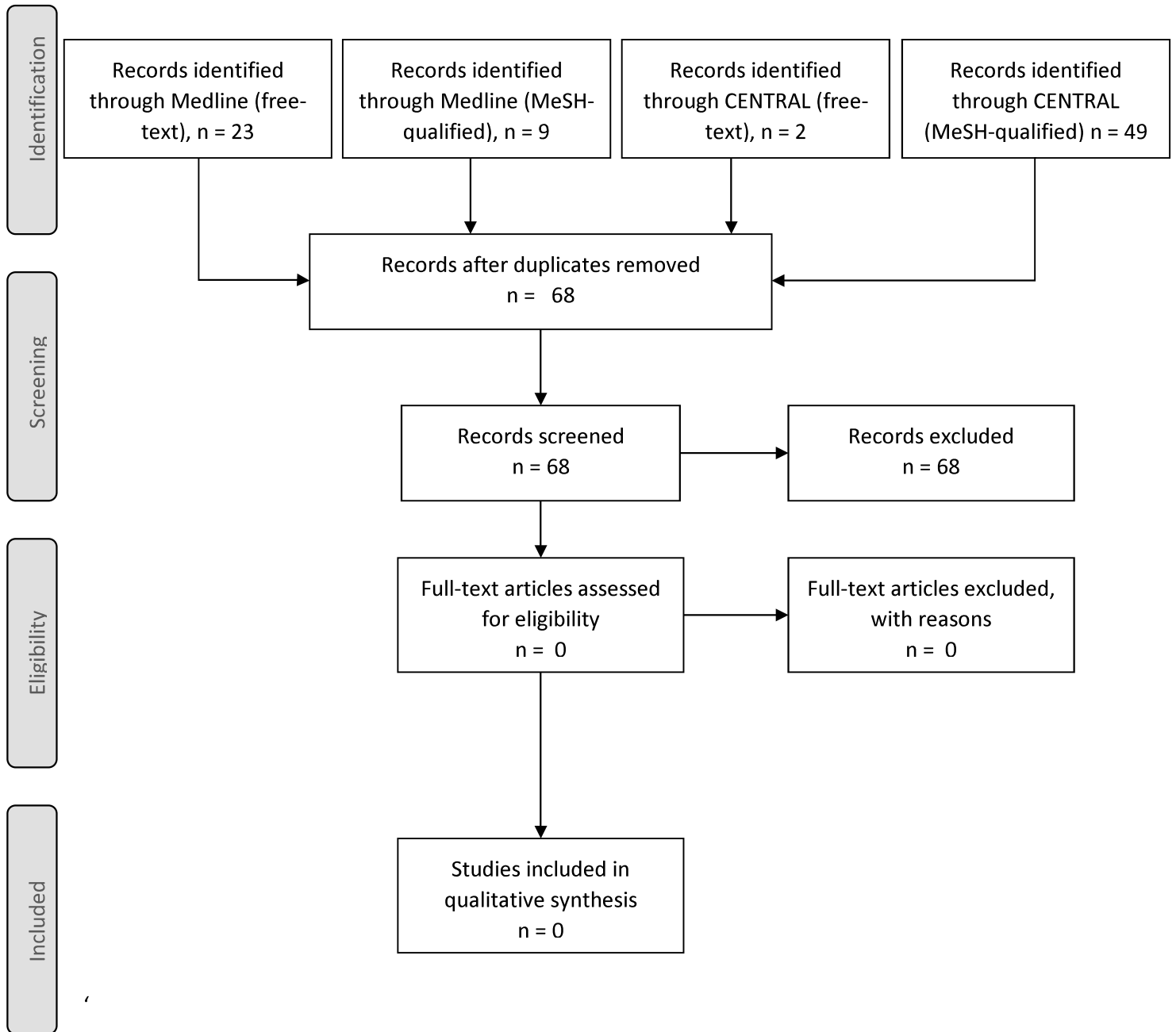


FIGURE 2: PRISMA FLOW DIAGRAM FOR INDIRECT COMPARISON.

4.1 Relevant studies

Table 3 summarizes the relevant study included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Prince et al., The Lancet, 2017	ALCANZA	NCT01578499	June 11th, 2012 July 31st, 2018	Which added clinical value does brentuximab vedotin offer compared with current Standard-of-Care for patients with Cutaneous T-Cell Lymphoma who are in need of systemic treatment following at least one systemic treatment?

TABLE 3: OVERVIEW OF THE RELEVANT STUDY INCLUDED IN THE ASSESMENT.

4.2 Main characteristics of included studies

Please see Table A2.

5 Clinical questions

5.1 Which added clinical value does brentuximab vedotin offer compared with current Standard-of-Care for patients with Cutaneous T-Cell Lymphoma who are in need of systemic treatment following at least one systemic treatment?

5.1.1 Presentation of relevant studies

ALCANZA, Prince et al., The Lancet, 2017

This international multicentre study compared the efficacy and safety of single agent brentuximab vedotin (BV) vs. Physician's Choice of single agent methotrexate or bexarotene in Cutaneous T-Cell Lymphoma (CTCL) patients who had previously received at least one systemic treatment. The study enrolled mycosis fungoides (MF) and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma (pcALCL) patients, who were randomized 1:1 to each study arm.

Patients were treated with either single agent 1.8 mg/kg intravenous infusion of BV every three weeks for a maximum of 16 cycles (48 weeks) or Physician's Choice (PC) of single agent methotrexate (5-50 mg PO Q1W) or single agent bexarotene (300 mg/m² PO QD), figure 3.

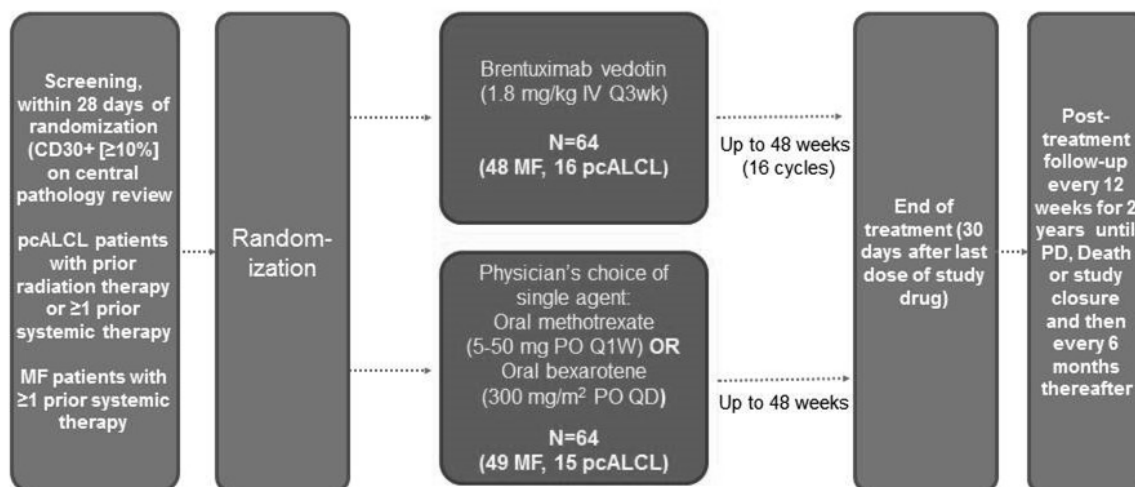


FIGURE 3: SCHEMATIC OVERVIEW OF THE ALCANZA STUDY DESIGN

The primary endpoint was the proportion of patients achieving an objective global response lasting (from first to last response) at least 4 months (ORR4). Key secondary endpoints were proportion of patients achieving a complete response, progression-free survival, and symptom burden measured by the symptom domain of health-related quality of life measure, Skindex-29. All data was reviewed by an independent review committee

Each arm contained 64 patients (48/49 MF and 16/15 pcALCL, respectively for BV and PC) and were relatively well balanced across baseline characteristics, except for disease stages IVA1, IVA2, and IVB of MF. Median age of patients was 60 (48-69) years of age; 85% of the patients were Caucasian; ECOG PS was 70%, 27% and 4% for 0, 1, and 2, respectively. The median prior lines of systemic therapy were 2 (1-4). Disease stage distribution of MF was 34%, 39%, 6%, 1% 10%, and 7% for stage IA-IIA, IIB, IIIA-IIIIB, IVA1, IVA2, and IVB respectively.

At a median follow-up of 22.9 months (95% CI: 18.4-26.1) the primary endpoint and all the key secondary endpoint were met.

5.1.2 Results per study

ALCANZA, Prince et al., The Lancet, 2017 [3].

Please see table A3 for a numerical summary of the results for each outcome specified in the protocol. The following text describes the endpoints/outcome measures specified in the protocol, their operationalization and analysis.

Table A3, is supplemented by graphical representation of data in the following text when relevant.

There are no difference between the herein reported data and the data reported in EMA's assessment report.

OS: OVERALL SURVIVAL

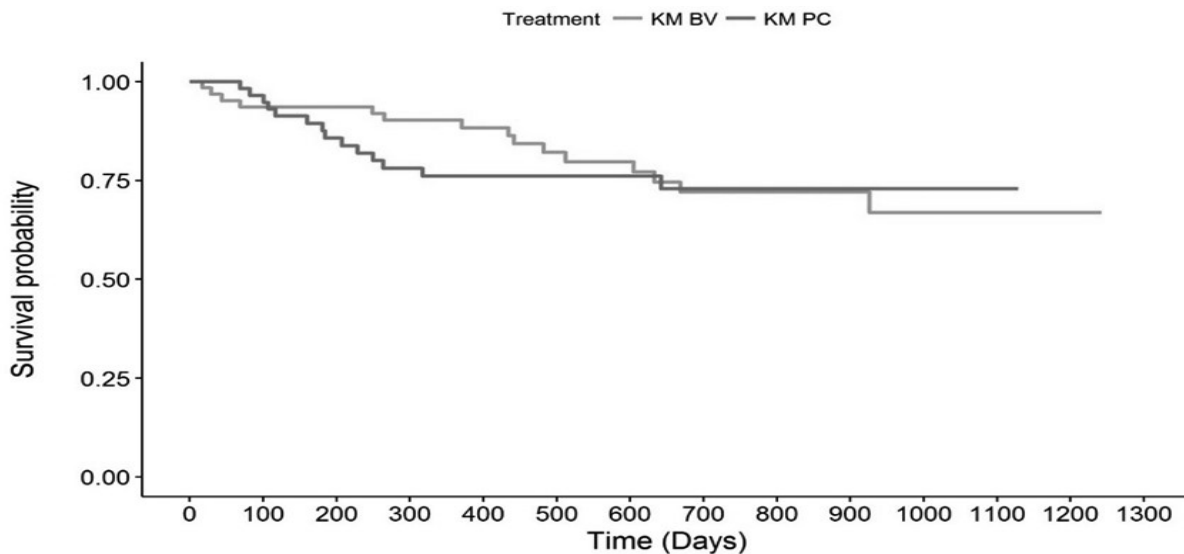
Overall Survival is a precise endpoint that captures the survival of the patients either at a predefined time-point or as a median survival. However, in the setting of CTCL trials OS is not considered an optimal endpoint for the following reasons:

- The life expectancy of most patients with cutaneous T-cell lymphoma is only moderately shortened if at all, and is thus often much longer than the duration of clinical trials. This also applies to clinical trials with longer follow-up periods [2].
- The short-term rate of events is low, and consequently differences can only be detected using longer studies.
- Survival results may be masked by the effects of subsequent, patient-specific therapies administered after the completion of the study. This phenomenon is particularly problematic for diseases in which patients undergo a large number of lines of therapy as they do in CTCL [2].

These scientific position statements was reflected by EMA, who in its Scientific Advice on the ALCANZA study judged OS as being an “unrealistic endpoint” due to the very long natural course of the disease [1].

OS was therefore not included as an endpoint in the ALCANZA study, and the study was not powered to detect an OS difference. The confounding effect of subsequent therapies included a high degree of subsequent treatment with brentuximab vedotin. As of the data cutoff date for the CSR (31 May 2016), a large percentage of patients in the physician’s choice arm (73%) received subsequent anticancer therapy, and of these patients, 62% received brentuximab vedotin. In comparison, 59% of patients in the brentuximab vedotin arm received subsequent anticancer therapy; of these, 21% received methotrexate as subsequent anticancer therapy and 16% received bexarotene. Cross-over was therefore substantial and is certain to mask positive effects.

However, OS curves were generated to exclude any detrimental effects from the treatment. An analysis of OS performed after a median follow-up of 22.9 months did not allow for an estimation of a median OS for either arm; 15 and 14 events had occurred in the BV and PC arm respectively.



	Number at risk													
	0	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1000	1100	1200	1300
KM BV	64	58	58	54	43	35	32	25	21	14	7	4	2	0
KM PC	64	55	45	40	32	30	25	20	15	10	6	2	0	0

FIGURE 4: KM-PLOT OF OS BY TREATMENT GROUP IN THE ALCANZA TRIAL. BV: BRENTUXIMAB VEDOTIN, PC: PHYSICIANS’ CHOICE [4].

In accordance with the limitations imposed by the low probability of disease-specific mortality in the lower stages of the disease [5] as well as the substantial cross-over in the trial it is seen from the Kaplan-Meier plot (figure 1) that the data initially favours the BV arm, but at roughly 630 days the curves cross.

As such no definitive conclusions can be drawn on the longer-term survival of CTCL patients enrolled in the ALCANZA study with the given data. However, as the study was not powered to detect differences in OS these uncertainties are not considered by the applicant to affect the efficacy data in general.

In summary, cross-over was permitted and the trial was not powered to detect OS differences, as OS is considered a clinically suboptimal endpoint for CTCL by the relevant global and regional medical societies [2] and an unrealistic endpoint by EMA [1]. For these and further above stated, reasons the applicant does not consider the outcome measure clinical relevant for the CTCL-patient population.

QUALITY OF LIFE: REDUCTIONS OF SKIN SYMPTOMS AND GLOBAL QUALITY OF LIFE

The protocol from the Medicines Council stipulates analysis of the following three QoL parameters:

- Reduction of skin symptoms measured by the symptom domain of Skindex-29 from Baseline to End of Treatment (EOT)
- Reduction of skin symptoms measured by the symptom domain of Skindex-29 from Baseline to end of Follow-up
- Mean change in Skindex-29 total score from baseline to end of follow-up

In ALCANZA the Quality of Life (QoL), including burden of skin symptoms, was assessed by the Skindex-29 questionnaire which were administered on Day 1 of Cycles 1 and subsequent even number cycles. Briefly, Skindex-29 is a 29-item dermatology-specific, self-reported questionnaire with 3 domains: symptoms, emotional, and functional. Each item is scored on a 5-point Likert scale with the following responses: never (0), rarely (1), sometimes (2), often (3), and all the time (4). Each response is converted to a scale of 0 (no effect) to 100 (effect experienced all the time) by linear transformation. Higher scores thus indicate lower levels of health-related quality of life. While reported individually, the three symptoms domain scores are collated in a single global score [6].

Statistical analysis was done in the Intention-to-Treat population. The p-value was calculated using ANCOVA model controlling for baseline Domain score, ECOG (=0 and >=1) and disease diagnosis (pcALCL and MF) between Brentuximab Vedotin and Comparator (Methotrexate or Bexarotene) arm.

CAVEATS

The analysis of the reduction of skin symptoms and total QoL from baseline to end-of-follow-up are associated with caveats. Indeed, the patient population remaining on study follow-up until the end was very low: 5 and 8 in the BV and PC arms respectively. These analyses are therefore associated with the known limitations of small sample sizes. *Please be aware of the limitation and interpret with caution.*

Additional Outcome measure reported by Takeda

Due to the above mentioned low N (5 and 8 patients) at end-of-follow-up and the known limitations associated with small sample sizes Takeda has included an outcome measure of *Mean change in Skindex-29 total score from baseline to end of treatment*. This temporal endpoint encompasses an analytically

meaningful sample size and is intended to complement the operationally similarly defined endpoint *Mean change in Skindex-29 total score from baseline to end of follow-up*.

Outcome measures not reported for QoL measures

Estimate of relative differences (95% CI, p-value).

Minimal important difference (MID) or minimal important clinical difference (MICD) is the smallest change in score that can be regarded as significant from the patient's or clinician's perspective [7, 8]. Additionally, MID can be defined as a change which is large enough to trigger a change in treatment or management [7, 8]. For between-arm comparison, the treatment effect is clinically meaningful if the between arm difference of change in score is greater than the MID. MID cannot be applied for relative difference (ratio) of change in score, therefore there is no clinical meaningful interpretation for relative difference of change in score. Furthermore, the scores are normalized on a 0-100 scale for which the interpretation is designed. Any deviation from interpreting scores other than how they are intended to be used would lend itself scientifically meaningless.

ORR4: OBJECTIVE RESPONSE RATE 4

ORR4 is the proportion of patients who achieved an objective response (CR or PR) that lasted at least 4 months, as determined by an independent review facility (IRF).

Objective responses were based on a Global Response Score (GRS), which consists of skin evaluation (mSWAT assessment) by investigator, nodal and visceral radiographic assessment by IRF, and detection of circulating Sézary cells (MF only) by IRF.

Skin evaluation (mSWAT) were performed at screening, before dosing on Day 1 of Cycles 1, -3 and at the end of every cycle beginning at Cycle 3, EOT, and at post treatment follow-up visits.

CT scans for patients without nodal or visceral involvement were performed at screening and during the cycle following the first skin response and 6 cycles (or ≥ 4 months) after that or in case of suspected new/progressive disease in the LN/viscera.

CT scans for patients with baseline nodal/visceral disease, were performed at screening and at the end of Cycles 3, 6, 9, 12, and 15, and per the follow-up schedule until PD or suspected new/progressive disease in the LN/viscera and at EOT.

Blood sample for Sézary cell enumeration in patients with MF performed at screening; at the end of Cycles 3, 6, 9, 12, and 15, at EOT, and per the follow-up schedule until PD or study closure.

A global Complete Response (CR) requires a CR in all four compartments.

Statistical analysis was done in the Intention-To-Treat population and was done using a Cochran-Mantel-Haenszel test (P-value). Pre-specified subgroup analyses were performed for the following subgroups: baseline disease diagnosis, ECOG PS, sex, age (<65, ≥ 65), region, race and physician's choice. Baseline disease involvement and baseline skin tumor involvement were not pre-specified analysis but were performed. Results of Subgroup analysis (not statistically powered) are shown in figure 5.

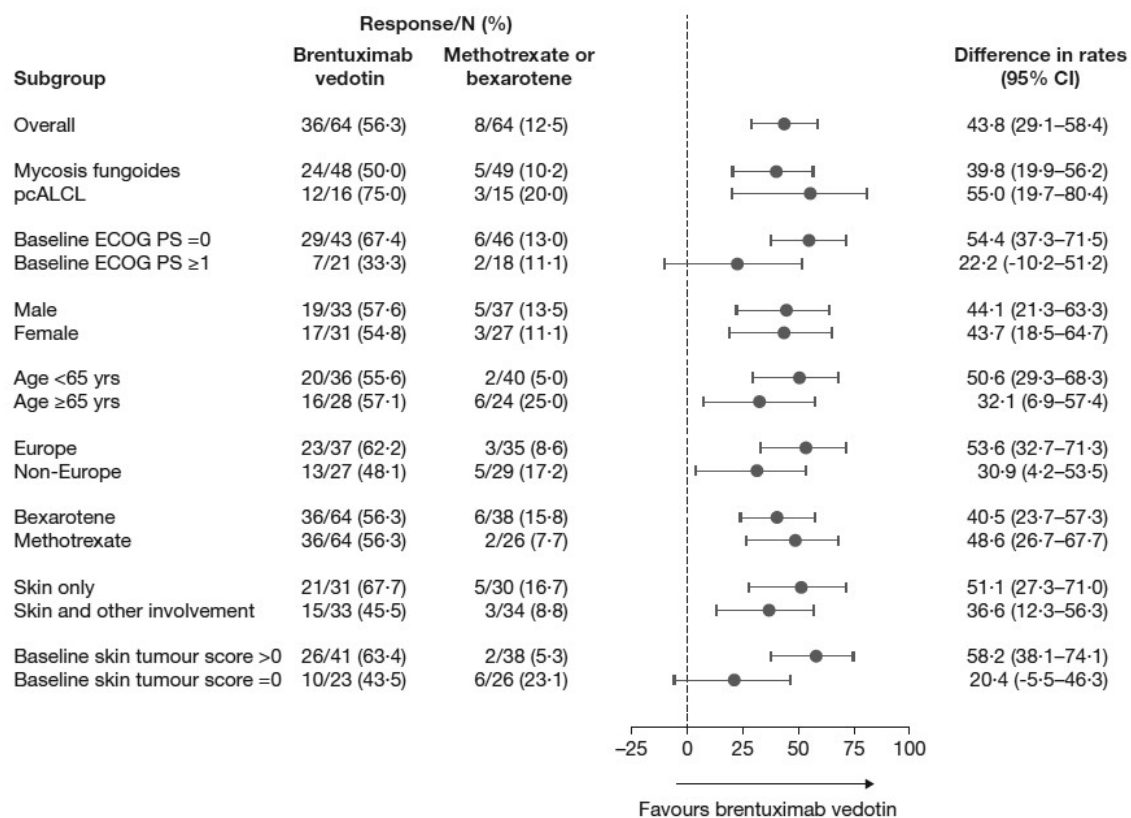


FIGURE 5: FOREST PLOT OF SUBGROUP ANALYSES OF ORR4.

PFS: PROGRESSION FREE SURVIVAL

Time from randomization until Progressive Disease (PD) per IRF, or death due to any cause, whichever occurs first.

Statistical analysis was done in the Intention-To-Treat population. Stratified log-rank test statistics were used to compare PFS between the 2 treatment arms. The HRs and 95% CIs were estimated using a stratified Cox regression model. The *P*-value was computed using Log-Rank test stratified by baseline disease; adjusted *p*-value is calculated from a weighted Holm’s procedure for testing the key secondary endpoints: PFS, CR, changes in symptom domain per Skindex-29 assessment tool. An alpha level of 0.01 (2-sided) was specified per the weighted Holm procedure. The Kaplan-Meier method was used to estimate the distribution of the time-to event endpoints for each treatment.

Handling of missing data and censoring PFSs: The date of PD/response was assigned based on the time of the first documentation regardless of violations or discontinuation of study drug. Patients who were lost to follow-up, withdrew consent, or discontinued treatment due to undocumented PD were censored at the last disease assessment. If death or PD occurred after a missed visit, then the patient was treated as progressed at the date of death or PD. Patients without baseline and/or no sufficient post baseline data for disease assessment and with no death recorded were censored at the date of randomization. If PD was documented between scheduled visits, then the date of the documented PD was the date of progression. If the patient started new antineoplastic therapy before PD, then the patient was treated as progressed at the date of assessment at which PD was documented.

Table 4 shows median PFS as analyzed according to EMA criteria (key-secondary endpoint) or by FDA criteria. FDA guidance differs from EMA guidance in that the EMA criteria do not censor patients for subsequent antineoplastic therapy started prior to disease progression/death, whereas the FDA guidance censors such patients at the date of the last adequate assessment prior to starting the subsequent antineoplastic therapy. The FDA guidance also censors patients for disease progression/death after more than one missed visit at the date of the last assessment before the missed visit.

	Brentuximab vedotin (n=64)	Physician's choice of methotrexate or bexarotene (n=64)	HR (95% CI)	P Value
PFS in months, median				
EMA criteria	16.7	3.5	0.270 (0.169–0.430)	<0.0001
FDA criteria	17.2	3.5	0.181 (0.101–0.324)	<0.0001

TABLE 4: MEDIAN PFS ACCORDING TO EMA OR FDA CRITERIA [3, 4].

Figure 6 show a Kaplan-Meier plot of PFS (EMA criteria) per IRF in the ITT population.

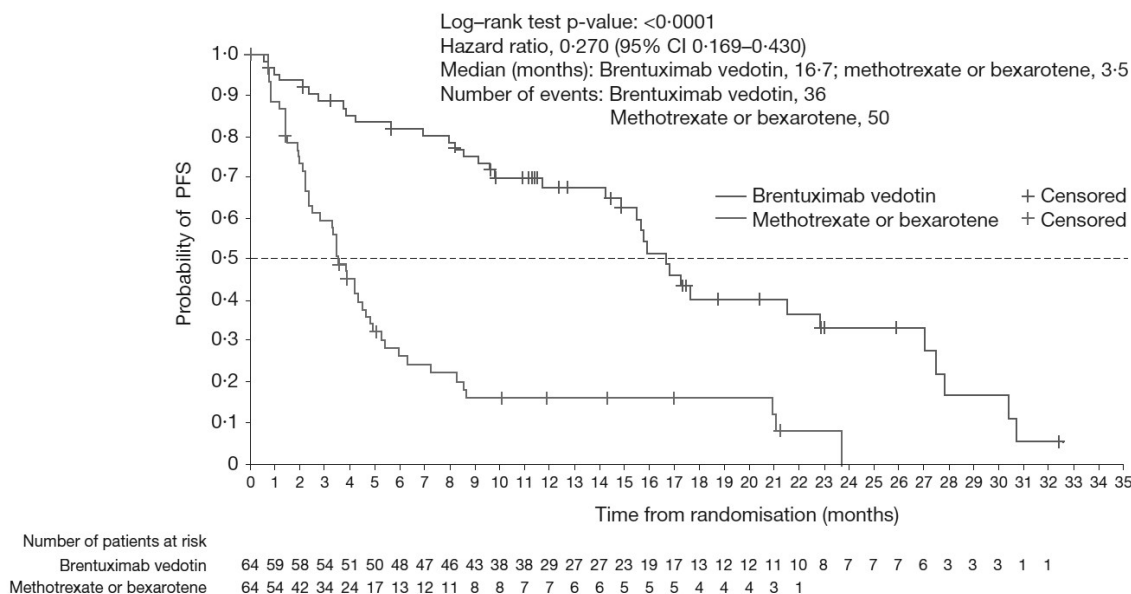


FIGURE 6: KM PLOT OF PFS IN THE ALCANZA TRIAL [3].

Pre-specified subgroup analyses were performed for the following subgroups: baseline disease diagnosis, ECOG PS, sex, age (<65, ≥65), region, race and physician's choice. Baseline disease involvement and baseline skin tumor involvement were not pre-specified. Results of Subgroup analysis (not statistically powered) are shown in figure 7.

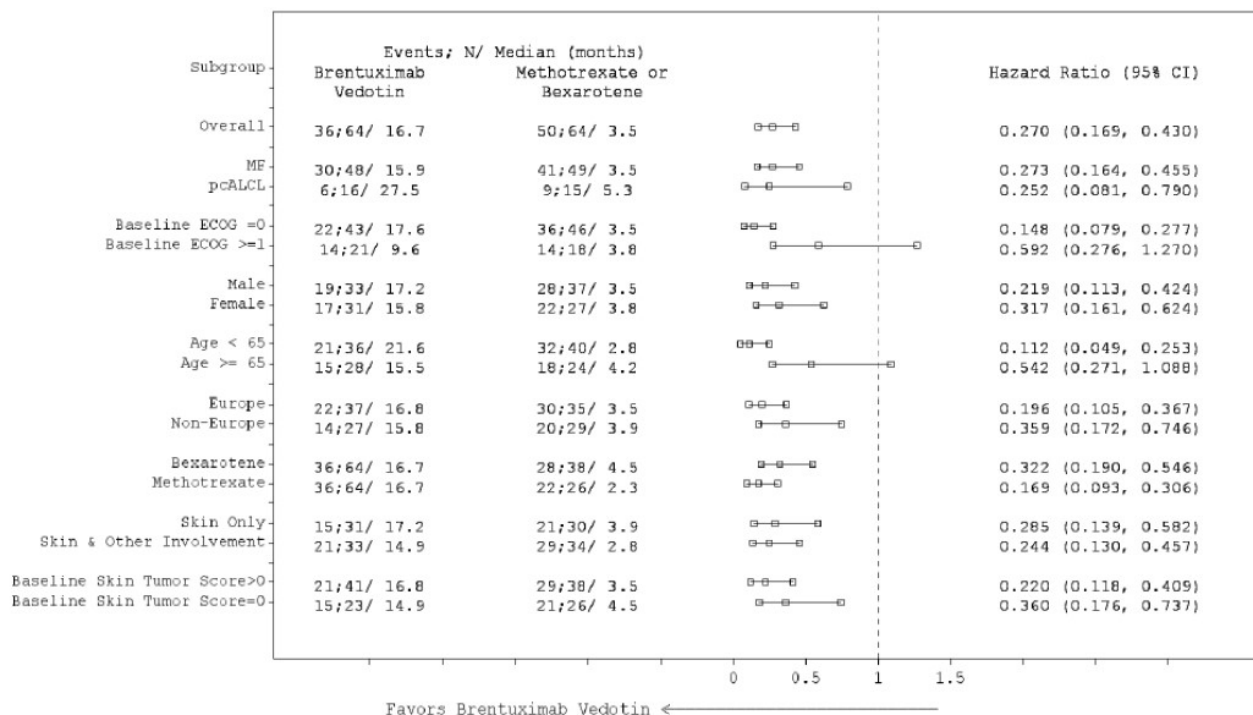


FIGURE 7: FOREST PLOT OF SUBGROUP ANALYSES FOR PFS IN THE ALCANZA TRIAL [4].

OUTCOME MEASURES NOT REPORTED FOR PFS

Estimate of absolute differences (95% CI, p-value)

Time-to-event data also known as survival data, such as Overall Survival, Progression-Free Survival, or Time-to-Improvement, consist of two components for each patient 1) length of time, and 2) an indicator of whether patient experiences event or censor. Unlike ordinary regression models, survival data analysis methods correctly incorporate information from both censored and uncensored observations. The survival probability with confidence intervals can be estimated non-parametrically from observed survival times using the Kaplan-Meier method. The Kaplan-Meier plot of the survival probability against time provides a useful summary of the data. The log-rank test is the most widely used method of comparing two or more survival curves. The hazard function gives the instantaneous potential of having an event at a time, given survival up to that time. It is used primarily as a diagnostic tool or for specifying a mathematical model for survival analysis [9]. The treatment effect is expressed as a hazard ratio and estimated using Cox regression model with proportional hazards assumption. Due to the complex nature of the time-to-event data and the limitation of modelling technique, treatment effect cannot be estimated by absolute hazard difference.

ADVERSE REACTIONS AND EVENTS

AEs were coded using the MedDRA dictionary Version 19.0.

Treatment-emergent adverse event was defined as any adverse event that occurs after study drug administration of the first dose of study drug and up through 30 days after the last dose of study medication.

A patient counts once for each type of event and data is thus at the patient level.

Descriptive statistics were used to summarize the adverse event profile of the safety population.

Table 5 provides a tabulated list of adverse reactions by MedDRA System Organ Class and Preferred Term as

summarized in the SPC [10]. Within each System Organ Class, adverse reactions are listed under frequency categories of: Very common ($\geq 1/10$); Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); Very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class	Adverse reactions
Infections and infestations	
Very common:	Infection [§] , upper respiratory tract infection
Common:	Herpes zoster, pneumonia, herpes simplex, oral candidiasis
Uncommon:	Pneumocystis jiroveci pneumonia, staphylococcal bacteraemia, cytomegalovirus infection or reactivation, sepsis/septic shock
Frequency not known:	Progressive multifocal leukoencephalopathy
Blood and lymphatic system disorders	
Very common:	Neutropenia
Common:	Anaemia, thrombocytopenia
Uncommon:	Febrile neutropenia
Immune system disorders	
Uncommon:	Anaphylactic reaction
Metabolism and nutrition disorders	
Common:	Hyperglycaemia
Uncommon:	Tumour lysis syndrome
Nervous system disorders	
Very common:	Peripheral sensory neuropathy, peripheral motor neuropathy
Common:	Dizziness
Uncommon:	Demyelinating polyneuropathy
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very Common:	Cough, dyspnoea
Gastro-intestinal disorders	
Very common:	Nausea, diarrhoea vomiting, constipation, abdominal pain
Uncommon:	Pancreatitis acute
Hepatobiliary disorders	
Common:	Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST) increased
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common:	Rash [§] , pruritus
Common:	Alopecia
Uncommon:	Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common:	Arthralgia, myalgia
Common:	Back pain
General disorders and administration site conditions	
Very common:	Fatigue, pyrexia, infusion-related reactions [§]
Common:	Chills
Investigations	
Very common:	Weight decreased

TABLE 5: ADVERSE REACTIONS TO BRENTUXIMAB VEDOTIN AS SUMMARIZED IN THE SPC [10]. §: REPRESENTS POOLING OF PREFERRED TERMS.

ADDITIONAL INFORMATION

Data in relation to response on previous therapy was not formally collected in the study. However, the study protocol advised investigators to consider a patient's prior treatment with reference therapy. It was recommended that patients who were last treated with methotrexate be treated with bexarotene, and patients who last received bexarotene be treated with methotrexate. In addition, excluded from the study were patients who had progressed on prior therapy with both bexarotene and methotrexate. A patient with unknown previous response to bexarotene or methotrexate who received either drug on study would not be considered a protocol violation, nor would the selected comparator be questioned by the MAH, as the investigator was responsible for treatment decisions.

5.1.3 Comparative analyses

As the application is based on a single study, this section is considered mute. Please see section 5.1.2 and table A3 for a summary of the data.

6 References

1. EMA. Scientific Advice Brentuximab Vedotin (SGN-35). EMA/CHMP/SAWP/339069/2011 CONFIDENTIAL; Procedure No.: EMEA/H/SA/1333/2/2011/II; Human Medicines and Development and Evaluation. In: Agency EM, editor. 2011.
2. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2598-607.
3. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet.* 2017;390(10094):555-66.
4. Takeda Data on File.
5. Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood.* 2016;127(25):3142-53.
6. Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol.* 2007;127(12):2726-39.
7. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(2):102-9.
8. Turner D, Schunemann HJ, Griffith LE, Beaton DE, Griffiths AM, Critch JN, et al. The minimal detectable change cannot reliably replace the minimal important difference. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(1):28-36.
9. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer.* 2003;89(2):232-8.
10. EMA. Summary of Product Characteristics [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product Information/human/002455/WC5001350552017](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC5001350552017).
11. Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4485-91.
12. Altman DG. *Practical statistics for medical research* Chapman & Hall; 1991.
13. DJ S. *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures.* 3rd ed: Chapman & Hall; 2004.

7 Appendices

Literature search

Table A1 Inclusion and exclusion criteria

<p>Inclusion criteria</p>	<p>Population: <i>adult patients with CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma who have received at least one systemic therapy and who are in need of systemic therapy</i></p> <p>Intervention(s): <i>brentuximab vedotin, 1.8 mg/kg every three weeks for maximum 48 weeks</i></p> <p>Comparator(s): <i>Interferon-alpha2, pegylated interferon-alpha2, methotrexate, and bexarotene</i></p> <p>Outcomes: <i>OS, QoL as measured through the Skindex-29 instrument, ORR4, PFS, rate of grade 3-4 Adverse Reactions, rate of Serious Adverse Reactions</i></p> <p>Settings (if applicable): <i>NA</i></p> <p>Study design: <i>Randomized Controlled phase 2b and 3.</i></p> <p>Language restrictions: <i>none</i></p> <p>Other search limits or restrictions applied: <i>none</i></p>
<p>Exclusion criteria</p>	<p>Population: <i>any other than above stated</i></p> <p>Intervention(s): <i>any other than above stated</i></p> <p>Comparator(s): <i>any other than above stated</i></p> <p>Outcomes: <i>has to report at least one of the outcomes.</i></p> <p>Settings (if applicable): <i>NA</i></p> <p>Study design: <i>phase 1-2a</i></p> <p>Language restrictions: <i>none</i></p> <p>Other search limits or restrictions applied: <i>NA</i></p>

TABLE A1: INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA FOR THE LITERATURE SEARCH

Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table A2 and A2' display the main study characteristics.

Trial name	ALCANZA
NCT number	NCT01578499
Objective	To determine objective response rate (ORR), lasting at least 4 months, Complete Response Rate, Progression Free Survival and burdens of symptoms, with brentuximab vedotin in patients with CD30+ MF or pcALCL compared to that achieved with Physicians Choice of therapy (methotrexate or bexarotene) in the control arm.
Publications – title, author, journal, year	Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Prince, H. M., Kim, Y. H., Horwitz, S. M., et al., The Lancet, 2017
Study type and design	Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene). Enrolled patients were randomly assigned 1:1 using a stratified Interactive Voice Response/Interactive Web Response System. Stratification was according to baseline diagnosis (pcALCL or MF). Crossover following progression was allowed.
Follow-up time	Median follow-up time was 22.9 months (95% CI 18.4–26.1)
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion: <ol style="list-style-type: none"> 1. Male or female patients 18 years or older with diagnosis of MF or pcALCL. 2. Histologically-confirmed CD30+ disease by central laboratory assessment and pathology review. Tissue from at least 2 lesion biopsies for MF and 1 lesion biopsy for pcALCL performed at screening must be available for confirmation of CD30 positivity, defined as ≥ 10% target lymphoid cells demonstrating membrane, cytoplasmic, and/or Golgi staining pattern for CD30 at any intensity above background staining as noted on the corresponding negative control. (A minimum of 10% staining in at least 1 sample is required. Percent positivity should be determined using percent neoplastic cells staining first. If neoplastic cells cannot be easily distinguished from non-neoplastic, then percent positivity should be determined using percent total lymphocytes staining.) 3. Patients with pcALCL who have received prior radiation therapy or at least 1 prior systemic therapy; patients with MF who have received at least 1 prior systemic therapy. 4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 2 (refer to Section 15.1). 5. Female patients who: <ul style="list-style-type: none"> • Are postmenopausal for at least 1 year before the screening visit, OR • Are surgically sterile, OR • If they are of childbearing potential, agree to practice 2 effective methods of

	<p>contraception, at the same time, from the time of signing the informed consent through 30 days after the last dose of study drug, OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agree to practice true abstinence, when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the subject. (Periodic abstinence [eg, calendar, ovulation, symptothermal, methods] and withdrawal are not acceptable methods of contraception.) <p>Male patients, even if surgically sterilized (ie, status postvasectomy), who:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agree to practice effective barrier contraception during the entire study treatment period and through 6 months after the last dose of study drug, OR • Agree to practice true abstinence, when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the subject. (Periodic abstinence [eg, calendar, ovulation, symptothermal, methods] and withdrawal are not acceptable methods of contraception.) <p>6. Voluntary written consent must be given before performance of any study-related procedure not part of standard medical care, with the understanding that consent may be withdrawn by the patient at any time without prejudice to future medical care.</p> <p>7. Suitable venous access for the study-required blood sampling, including PK sampling.</p> <p>8. Clinical laboratory values as specified below within 4 days before randomization (laboratory values may be performed locally.):</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Total bilirubin must be $< 1.5 \times$ the upper limit of normal (ULN). b. Alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) must be $< 3 \times$ the upper limit of the normal range. AST and ALT may be elevated up to 5 times the ULN if their elevation can be reasonably ascribed to the presence of metastatic disease in liver. c. Creatinine clearance or calculated creatinine clearance > 40 mL/minute. <p>9. Patients must have radiographically or clinically measurable or evaluable disease</p> <p>10. A 3-week washout period is required from previous treatments (with the exception of a 12-week washout for antibody-directed or immunoglobulin-based immune therapy, or other monoclonal antibody therapies), unless it is not in the best interest of the patient in the opinion of the investigator. Individual cases should be discussed with the project clinician before enrollment.</p> <p>11. Recovered (ie, \leq Grade 1 toxicity) from the reversible effects of prior antineoplastic therapy.</p> <p>Exclusion:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A concurrent diagnosis of systemic ALCL, or other non-Hodgkin lymphoma (excluding lymphomatoid papulosis [LyP]). 2. A concurrent diagnosis of Sézary syndrome or B2 disease. 3. Any of the following cardiovascular conditions or values within 6 months before the first dose of study drug: <ol style="list-style-type: none"> a. Myocardial infarction within 6 months of enrollment. b. New York Heart Association (NYHA) Class III or IV heart failure (see Section 15.2).
--	---

	<p>c. Evidence of current uncontrolled cardiovascular conditions, including cardiac arrhythmias, congestive heart failure (CHF), angina, or electrocardiographic evidence of acute ischemia or clinically significant conduction system abnormalities.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. History of another primary malignancy not in remission for at least 3 years. The following are exempt from the 3-year limit: completely resected in situ carcinoma, such as nonmelanoma skin cancer and cervical carcinoma in situ on biopsy or a squamous intraepithelial lesion on Pap smear. 5. Known active cerebral/meningeal disease, including signs or symptoms of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). 6. Known HIV infection. 7. Known hepatitis B surface antigen-positive, or known or suspected active hepatitis C infection. 8. Any severe active systemic viral, bacterial, or fungal infection within 1 week prior to first study drug dose requiring systemic antimicrobial therapy. (Oral antibiotics for prophylaxis are allowed.) 9. Receiving antibody-directed or immunoglobulin-based immune therapy (eg, immunoglobulin replacement, other monoclonal antibody therapies) within 12 weeks of first study drug dose. 10. Corticosteroid therapy for the treatment of CTCL within 3 weeks of first dose of study drug. 11. Known hypersensitivity to recombinant proteins, murine proteins, or any excipient contained in the drug formulation. 12. Female patients who are lactating and breastfeeding or have a positive serum pregnancy test during the Screening period or a positive urine pregnancy test on Day 1 of any cycle. 13. Treatment with radiotherapy or other skin-directed therapy or any investigational products within 3 weeks before the first dose of study drug. 14. Progressed on prior therapy with both bexarotene and methotrexate. 15. Oral retinoid therapy for any indication within 3 weeks of the first dose of study drug. 16. Systemic therapy with Vitamin A in doses of greater than 15,000 IU (5,000 mcg) per day (equivalent to approximately 3 times RDA) within 3 weeks before the first dose of study drug. 17. History of pancreatitis or significant risk factors for developing pancreatitis (eg, prior pancreatitis, uncontrolled hyperlipidemia, excessive alcohol consumption, uncontrolled diabetes mellitus, biliary tract disease, and medications known to increase triglyceride levels or to be associated with pancreatic toxicity), or elevated lipase value $\geq 3 \times$ ULN with an amylase level $>$ ULN at screening. 18. Any other condition that, in the opinion of the investigator or project clinician, would interfere with a patient's ability to receive or complete the study. 19. Previous receipt of brentuximab vedotin.
Intervention	<p>Brentuximab vedotin: 1.8 mg/kg infused once every three weeks for a maximum of 16 cycles or 48 weeks. 64 patients (48 MF and 16 pcALCL)</p>

	<p>Physician's Choice of single agent Oral methotrexate (5-50 mg PO Q1W) or oral bexarotene (300 mg/m² PO QD) for a maximum of 48 weeks. 64 patients (49 MF, 15 pcALCL)</p>
Baseline characteristics	See table A2' at end of table A2
Primary and secondary endpoints	<p><u>The Primay Endpoint was</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion of patients achieving an objective response that lasts at least 4 months, as determined by an independent review of global response score consisting of skin evaluations (modified severity weighted assessment tool [mSWAT] assessment), nodal and visceral radiographic assessment, and detection of circulating Sézary cells done according to [11] <p><u>The key Secondary Endpoints were</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Proportion of patients achieving CR according to [11] Progression-free survival Changes in symptom domain per Skindex-29 questionnaire <p><u>Other Predefined Secondary Endpoints were</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Adverse events (AEs) according to National Cancer Institute (NCI) Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) Common Terminology Criteria for AEs version 4.03, serious adverse events (SAEs), assessments of clinical laboratory values Duration of response Duration of response in skin Event-free survival Blood concentrations of brentuximab vedotin and MMAE Immunogenicity assessment Quality of life assessments per Skindex-29 and FACT-G questionnaire <p><u>Exploratory Endpoints were</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Qualitative and quantitative measures of CD30 expression in biopsied tumor assessed before and after brentuximab vedotin treatment Serum concentration of pharmacodynamic markers such as soluble CD30 receptor Presence or absence of gene or protein variation associated with CTCL or brentuximab vedotin mechanism of action Utilization of health resources Patient-reported quality of life assessment per EQ-5D for economic considerations
Method of analysis	<p>Efficacy Analysis All primary efficacy evaluations for the primary and key secondary efficacy endpoints were conducted using the ITT population.</p> <p>Analysis of Primary Efficacy Endpoints The primary endpoint, ORR4, proportion of patients achieving an objective response that lasts at least 4 months, per IRF, was analyzed using a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline disease diagnosis (pcALCL or MF) based on ITT population.</p> <p>Analyses of Secondary Efficacy Endpoints CR rate, progression-free survival, and changes in symptom domain per Skindex-29 assessment tool are designated as key secondary endpoints. A fixed sequential testing procedure were used to test between the primary endpoint and the key secondary endpoints; that is, the key secondary endpoints were tested only if the primary endpoint is statistically significant. To test</p>

	<p>the key secondary endpoints, a weighted Holm’s procedure was used.</p> <p>Comparison of the CR rates between the 2 treatment groups were conducted using the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test. The 95% confidence interval of the difference of the response rates between the 2 treatments will also be provided.</p> <p>PFS is defined as the time from randomization until disease progression or death due to any cause, whichever occurs first. Detailed rules of handling missing assessments and censoring for the analysis of PFS are described in the SAP. Stratified log-rank test statistics were used to compare PFS between the 2 treatment arms. The hazard ratios along with the 95% CIs were estimated using a stratified Cox regression model. The Kaplan-Meier method was used to estimate the distribution of PFS for each treatment. Median times (if estimable), along with the 2-sided 95% CIs were presented.</p> <p>Comparison of symptom reductions between the 2 treatment arms were conducted using the ANCOVA model controlling for baseline covariates. Symptom reduction is defined for each patient as the maximum reduction from baseline. A longitudinal model was used for the sensitivity analysis. Missing data were imputed with mean if there is no more than 1 missing item. Sensitivity analysis was performed to evaluate impacts of missing data imputation.</p> <p>Other subscales of the Skindex-29 questions were summarized descriptively. Global score and subscales of FACT-G were summarized descriptively.</p> <p>Other secondary efficacy endpoints include EFS, duration of response, and duration of skin response. EFS is defined as the time from randomization until any cause of treatment failure: disease progression, discontinuation of treatment for any reason, or death due to any cause, whichever occurs first. Duration of response in subjects with confirmed response is the time between first documentation of response and disease progression. Duration of skin response is the time between the first skin response to progressive disease in skin. Stratified log-rank test statistics were used to compare EFS between the 2 treatment arms. The hazard ratios along with the 95% CIs were estimated using a stratified Cox regression model. The Kaplan-Meier method was used to estimate the distribution of EFS for each treatment. Median times (if estimable), along with the 2-sided 95% CIs were presented. Duration of response and duration of skin response were summarized descriptively using the Kaplan-Meier method.</p> <p>Safety Analysis</p> <p>Safety were evaluated by the incidence of AEs, severity and type of AEs, and by changes from baseline in the patient’s vital signs, ECOG performance status, and clinical laboratory results using the safety population. Exposure to study drug and reasons for discontinuation were tabulated.</p> <p>Treatment-emergent, AEs that occur after administration of the first dose of study drug and through 30 days after the last dose of study drug, were tabulated. Adverse events were tabulated according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) and included the following categories:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAEs • Study drug-related TEAEs • Grade 3 or higher TEAEs • Grade 3 or higher study drug-related TEAEs • The most commonly reported treatment-emergent AEs (ie, those events reported by ≥10% of all patients) • SAEs
Subgroup analyses	<p>Subgroup analyses were prespecified for ORR4 and PFS for diagnosis at baseline diagnosis (MF/pcALCL), ECOG performance status (0/≥1), sex (male/female), age <65/≥65 years old, region (Europe/non-Europe), ethnicity (Caucasian, non-Caucasian), physician's choice of comparator therapy (bexarotene): brentuximab vedotin vs. bexarotene, physician's choice of comparator therapy (methotrexate): brentuximab vedotin vs. methotrexate.</p>

	<p>Baseline disease involvement only skin findings/skin plus additional findings, baseline skin tumor score >0/baseline skin tumor score = 0 were carried out as ad-hoc analysis.</p> <p>No subgroup analyses were statistically powered.</p> <p>A minimum of 10 patients in each subgroup per treatment arm was specified in the SAP as a requirement for subgroup analyses to be carried out.</p>
--	--

TABLE 2A: MAIN STUDY CHARACTERISTICS OF ALCANZA

Characteristic		Brentuximab vedotin (n=64)	Physician's choice of methotrexate or bexarotene (n=64)	Overall (N=128)	
Age, y, median (range)		62 (51–70)	59 (48–67)	60 (48–69)	
Male, n (%)		33 (52)	37 (58)	70 (55)	
White race, n (%)		56 (88)	53 (83)	109 (85)	
ECOG PS, n (%)	0	43 (67)	46 (72)	89 (70)	
	1	18 (28)	16 (25)	34 (27)	
	2	3 (5)	2 (3)	5 (4)	
CD30 expression, %, median (range)*		32.5 (12.5–67.5)	31.3 (12.0–47.5)	31.3 (12.5–60.0)	
Time since initial diagnosis, month, median (range)		42.2 (12.8–87.4)	37.0 (12.3–102.7)	40.9 (12.7–96.8)	
Time since progression on last therapy (excl. radiotherapy), month, median (range)		2.4 (1.4–7.9)	1.3 (0.9–3.7)	1.9 (1.1–3.8)	
Lines of prior therapy, n, median (range)	Total	4.0 (2.0–7.0)	3.5 (2.0–5.5)	4.0 (2.0–6.0)	
	Skin-directed	1.0 (1.0–2.0)	1.0 (1.0–2.0)	1.0 (1.0–2.0)	
	Systemic	2.0 (1.0–4.0)	2.0 (1.0–3.0)	2.0 (1.0–4.0)	
MF, n (%)		48 (75)	49 (77)	97 (76)	
Disease stage, n/N (%)[†]	IA–IIA	15/48 (31)	18/49 (37)	33/97 (34)	
	IIB	19/48 (40)	19/49 (39)	38/97 (39)	
	IIIA–IIIB	4/48 (8)	2/49 (4)	6/97 (6)	
	IVA1	0	1/49 (2)	1/97 (1)	
	IVA2	2/48 (4)	8/49 (16)	10/97 (10)	
	IVB	7/48 (15)	0	7/97 (7)	
pcALCL, n (%)		16 (25)	15 (23)	31/97 (24)	
Disease stage, n/N (%)	Skin	T ₁	1/16 (6)	4/15 (27)	5/31 (16)
		T ₂	3/16 (19)	5/15 (33)	8/31 (26)
		T ₃	12/16 (75)	6/15 (40)	18/31 (58)
	Node	N ₀	10/16 (63)	11/15 (73)	21/31 (68)
		N ₁	2/16 (13)	1/15 (7)	3/31 (10)
		N ₂	2/16 (13)	1/15 (7)	3/31 (10)
	Visceral	N ₃	2/16 (13)	2/15 (13)	4/31 (13)
		M ₀	12/16 (75)	14/15 (93)	26/31 (84)
		M ₁	4/16 (25)	1/15 (7)	5/31 (16)

TABLE A2': BASELINE CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS IN ALCANZA.

Results per study

Table A3a Results of study ALCANZA

Trial name: ALCANZA						
NCT number: NCT01578499						
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect Difference 95% CI	P value	Estimated relative difference in effect Hazard/Odds/ Risk ratio
<i>Median overall survival[†] [4]</i>	BV PC	64 64	15 deaths, Median Not Reached (30.4; NE) 14 deaths, Median Not Reached (NE; NE)	See section 5.1.2	See section 5.1.2	See section 5.1.2
<i>Reduction of skin symptoms From Baseline to End of Treatment [3, 4]</i>	BV PC	44 37	-18,18 (STD Dev: 28.357) 0,00 (STD Dev: 19.906)	-15,9 (-26,3; -5,4)	0,003	See section 5.1.2
<i>Reduction of skin symptoms From Baseline to End of follow-up [3, 4]</i>	BV PC	5 [§] 8 [§]	-19,40 (STD Dev: 36.557) -4,46 (STD Dev: 14.879)	-6,0 [#] (-41,5; 29,4)	0,704	See section 5.1.2

Objective Overall Global Response Rate of minimum 4 months [3, 4]	BV PC	64 64	56.3% (44.1; 68.4) 12.5% (4.4; 20.6)	43.8% (29.1; 58.4)	>0.0001 >0.0001	OR: 9.228 (3.73; 22.82) < 0.001	P-value is calculated using a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline disease diagnosis (pcALCL and MF)
Median PFS [3]	BV PC	64 64	16.7 (14.9; 22.8) 3.5 (2.4; 4.6)	See section 5.1.2	<0.0001	HR: 0.270 (0.169; 0.430)	Hazard Ratio Brentuximab Vedotin/Comparator (Methotrexate or Bexarotene) with the 95% CI from a stratified Cox regression model with treatment as the explanatory variable and baseline disease diagnosis (MF or pcALCL) as stratification factor.
Proportion of patients obtaining a 1-year PFS	BV PC	64 64	67.5 (53.7; 78.0) 16.0 (7.6; 27.2)	See section 5.1.2	<0.0001	OR: 9.227 (3.510; 24.258)	P-value is calculated using Log-Rank test stratified by baseline disease diagnosis (MF or pcALCL). Adjusted p-value is calculated from a weighted Holm's procedure for testing the key secondary endpoints: PFS, CR, changes in symptom domain per Skindex-29 assessment tool.
Quality of Life: Mean change in Skindex-29 total score From baseline to end of follow-up [3, 4]	BV PC	5 [§] 8 [§]	-11.88 2.38	-13.4 (-47.8; 21.0)	0.396	See section 5.1.2	P-value is calculated using ANCOVA model controlling for baseline Domain score, ECOG (=0 and >=1) and disease diagnosis (pcALCL and MF) between Brentuximab Vedotin and Comparator (Methotrexate or Bexarotene) arm.

Quality of Life: Mean change in Skindex-29 total score From baseline to end of treatment [3, 4]	BV 44 -14.84	PC 37 -0.96	-12.5 (-21.6; -3.64)	0.008	See section 5.1.2	P-value is calculated using ANCOVA model controlling for baseline Domain score, ECOG (=0 and >=1) and disease diagnosis (pcALCL and MF) between Brentuximab Vedotin and Comparator (Methotrexate or Bexarotene) arm.
Adverse Reactions: Proportion of patients experiencing Adverse Reactions of Grade 3-4 [3, 4]	BV 66 40.9%	PC 62 46.8%	-5.9% (-11.04; 22.35)	0.503	OR: 0,788 (0.391; 1.586) 0.504	CI for proportions were computed using the Wilson score method without continuity correction. Odds ratios and their ICs were calculated using the methods described by [12] P-values were calculated using a two-tailed Z-test according to [13]
Adverse Events: Proportion of patients experiencing Serious Adverse Events [3, 4]	BV 66 28.8%	PC 62 29.0%	0.2% (-15.14; 15.76)	0.976	OR: 0.988 (0.460; 2.122) 0.976	CI for proportions were computed using the Wilson score method without continuity correction. Odds ratios and their ICs were calculated using the methods described by [12] P-values were calculated using a two-tailed Z-test according to [13]
Known Safety Profile						
See section 5.1.2 for complete table of known adverse reactions associated with brentuximab vedotin.						

TABLE A3: BV: BRENTUXIMAB VEDOTIN. PC: PHYSICIAN'S CHOICE OF METHOTRAXATE OR BEXAROTENE. NE: NOT ESTIMABLE. STD DEV: STANDARD DEVIATION. †:

THE TRIAL WAS NOT POWERED TO DETECT ANY DIFFERENCES IN OVERALL SURVIVAL. §: PLEASE CONSIDER KNOWN LIMITATIONS OF SMALL SAMPLE SIZE AND INTERPRET WITH CAUTION. #: DATA ORIGINATES FROM MODELING – THE SMALL SMALL SAMPLE SIZE RESULTS IN AN UNSTABLE MODEL – POTENTIALLY WITH CONSEQUENCES FOR INTERPRETATIONS. 1: TAKEDA DATA ON FILE. 2: PRINCE HM, KIM YH, HORWITZ SM, DUMMER R, SCARISBRICK J, QUAGLINO P, ET AL. BRENTUXIMAB VEDOTIN OR PHYSICIAN'S CHOICE IN CD30-POSITIVE CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA (ALCANZA): AN INTERNATIONAL, OPEN-LABEL, RANDOMISED, PHASE 3, MULTICENTRE TRIAL. LANCET. 2017;390(10094):555-66. 3: ALTMAN DG. PRACTICAL STATISTICS FOR MEDICAL RESEARCH CHAPMAN & HALL; 1991. 4: DJ S. HANDBOOK OF PARAMETRIC AND NONPARAMETRIC STATISTICAL PROCEDURES. 3RD ED: CHAPMAN & HALL; 2004.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af brentuximab vedotin til behandling af kutant T-celle-lymfom

Handelsnavn	Adcetris
Generisk navn	Brentuximab vedotin
Firma	Takeda Pharma A/S
ATC-kode	L01XC12
Virkningsmekanisme	Antistoflægemiddelkonjugat bestående af rekombinant monoklonalt CD30-antistof bundet til monomethylauritsatin E (antimikrotubulusmiddel)
Administration/dosis	Intravenøs infusion 1,8 mg/kg hver tredje uge over 16 serier
EMA-indikation	Behandling af voksne patienter med CD30+ kutant T-celle-lymfom efter mindst én forudgående systemisk behandling
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	19. marts 2018 19. marts 2018 16364 1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Brentuximab vedotin	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål.....	6
3.2	Valg af effektmål	6
	Kritiske effektmål	7
	Vigtige effektmål	8
	Mindre vigtige effektmål.....	9
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser	11
7	Referencer	12
8	Bilag Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	13

Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
CR:	Komplet respons
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System)
HR:	Hazard ratio
IE:	Internationale enheder
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KTCL:	Kutane T-celle-lymfomer
LyP:	Lymfomatoid papulose
MF:	Mycosis Fungoides
MMAE:	Monomethylauristatin E
OR:	Odds ratio
ORR4:	<i>Overall response rate</i> i minimum 4 måneder
pcALCL:	Primær kutant anaplastisk stor celle lymfom
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PR:	Partiel respons
PUVA:	Kombinationsbehandling bestående af både medicin (8-Methoxypsoralen) og ultraviolet lys (UV-A)
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
TNM-system:	Tumor-, node-, metastasesystem

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af brentuximab vedotin med henblik på generel ibrugtagning til patienter med kutant T-celle-lymfom. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende brentuximab vedotin modtaget den 13. november 2017.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af brentuximab vedotin sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem brentuximab vedotin og komparator (se afsnit 3.1) af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

Kutane T-celle-lymfomer (KTCL) er en heterogen gruppe af sjældne non-Hodgkin lymfomer. Mycosis Fungoides (MF) er den hyppigste form og udgør omkring 60-65 % af alle KTCL. CD30-ekspressionen for MF er meget varierende (0-80 % positive celler) [1]. De næsthypigste former for KTCL (ca. 30 %) udgøres af de primære kutane CD30-positive lymfoproliferative tilstande og domineres af primært kutant anaplastisk storcellet lymfom (pcALCL) (13 %) og lymfomatoid papulose (LyP) (19 %) [1]. KTCL viser sig i form af erythematøse patches, plaques og sjældnere tumorer i huden og er almindeligvis langsomt progredierende [2].

Patienterne er plagede af deres hudsymptomer, som giver kløe og kosmetiske gener. Forandringerne i huden og den medfølgende immunsuppression gør patienterne udsatte for infektioner, der kan udvikle sig til sepsis.

I Danmark lever ca. 400-500 patienter med behandlingskrævende KTCL (lokal såvel som systemisk behandling). I den vestlige verden er incidensen af primær kutane lymfomer (omfatter både KTCL og kutane B-celle-lymfomer) 1/100.000 personer, hvoraf KTCL udgør ca. 2/3, svarende til en incidens på ca. 0,7/100.000 personer [3]. Fagudvalget skønner, at ca. 3/4 har behov for systemisk behandling svarende til en incidens på ca. 0,5-0,6/100.000 personer. Ikke alle MF-patienter er CD30-positive. Fagudvalget skønner, at der diagnosticeres ca. 15-20 nye tilfælde af CD30-positive KTCL om året i Danmark, som kan få behov for systemisk behandling.

MF inddeles efter et tumor-, node-, metastases-(TNM) system i stadier fra I-IV efter International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer's reviderede kriterier [4]. Stadietinddelingen omfatter normalt blodprøver, en PET-/CT-skanning og en knoglemarvsundersøgelse. PcALCL og LyP stadietinddeles efter et tilsvarende TNM-system [5].

Prognosen for MF er stadiaafhængig. Stadie IA eller IB har en god prognose (median overlevelse > 6 år). Stadie IIB og III har en median overlevelse på 4-6 år, mens stadie IV har en median overlevelse på mindre end 4 år. Sygdommen har således et meget varierende forløb med en levelængde på år til dekader. Indtræder der progressiv sygdom, forringes prognosen markant. Prognosen for pcALCL og LyP er god med en 10-års overlevelse på henholdsvis 90 og 100 % [1].

2.1 Nuværende behandling

Behandlingen i Danmark varetages af de dermatologiske afdelinger og følger internationale guidelines fra ESMO og EORTC [3,6]. Der er ingen defineret standardbehandling, da behandlingen individualiseres ud fra sygdommens sværhedsgrad, patientens performancestatus, komorbiditeter, tidligere behandlinger, præferencer mv.

Målet med behandling er sygdomskontrol og symptomlindring, idet behandlingen ikke er kurativ. Først forsøges tumorbyrden nedbragt, hvorefter sygdommen kontrolleres og følges. Den palliative strategi går således ud på at palliere symptomer, forbedre livskvalitet, inducere remissioner, udskyde progression og undgå betydelig toksicitet. Behandlingsforløbene er individualiserede og oftest af længere varighed (år).

I tidlige stadier af MF (IA-IIA) anvendes topikal behandling i form af f.eks. kortikosteroider i kombination med lokal ultraviolet lysbehandling (smalspektret UVB eller 8-Methoxypsoralen + UV-A (PUVA)) eller Mustargenpenslinger (kvælstof-sennepsgas).

I behandling af LyP og pcALCL anvendes henholdsvis ultraviolet lysbehandling og kirurgi efterfulgt af behandling med methotrexat.

I senere, mere fremskredne, stadier (IIB-III B) anvendes elektronvolts helkropsbestråling, lokal strålebehandling eller systemisk medicinsk behandling i form af interferon- α , bexaroten eller lavdosis methotrexat. Ved behov for systemisk behandling anvendes hovedsagelig interferon- α eller bexaroten til patienter med MF, mens methotrexat er den foretrukne systemiske behandling til patienter med pcALCL og LyP. Den systemiske behandling kan kombineres og anvendes ofte også i kombination med topikale behandlinger og ultraviolet lysbehandling. Ved avanceret ekstrakutan og/eller refraktær sygdom planlægges behandlingen ved multidisciplinær konference med hæmatologisk afdeling, og der overvejes kemoterapi (f.eks. gemcitabin eller doxorubicin). Bexaroten er antineoplastisk syntetisk retinoid, som inducerer apoptose af tumorceller ved aktivering af retinoidreceptorer. Methotrexat er en folsyreantagonist, som anvendes i lav dosis med henblik på immunsuppression. Interferon- α har antineoplastisk og immunstimulerende virkning ved at regulere en række fysiologiske cellefunktioner og påvirker immunapparatet.

Methotrexat administreres oralt eller som subkutan injektion i ugentlige doser fra 7,5 til 25 mg. Bexaroten administreres dagligt i doser fra 150-300 mg. I tillæg til behandling med bexaroten gives bezafibrat og levothyroxin. Interferon- α indgives som injektion i pegyleret eller ikkepegyleret form. Den ikkepegylerede form indgives subkutan 3 gange ugentligt i doser mellem 1,5 og 4,5 milliarder IE, mens den pegylerede udgave indgives subkutan 1 gang ugentligt i en dosis på 135-180 ug (sjældent 90 ug).

I klinikken er det relevant at skelne mellem patienter, der er refraktære overfor de anvendte behandlinger og patienter, der efter en pause i behandlingsforløbet oplever recidiv og dermed igen har brug for systemisk behandling, da sidst nævnte ofte vil respondere på samme behandling igen.

2.2 Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotin er et antistoflægemiddelkonjugat bestående af et CD30-rettet monoklonalt antistof, som er kovalent bundet til antimikrotubulusmidlet monomethylauristatin E (MMAE) [7]. Efter binding til CD30 internaliseres brentuximab vedotin hurtigt og transporteres til lysosomerne, hvor MMAE frigives og binder til tubulin. Som en konsekvens heraf undergår cellerne programmeret celledød [8].

Lægemidlet administreres som intravenøs infusion 1,8 mg/kg hver tredje uge i op til 16 serier.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

3.1 Klinisk spørgsmål

Hvilken klinisk merværdi tilbyder brentuximab vedotin sammenlignet med nuværende standardbehandling til patienter med CD30-positivt kutant T-celle-lymfom, der har behov for systemisk behandling, og som har fået mindst én forudgående systemisk behandling?

Population

Voksne patienter med CD30-positivt kutant T-celle-lymfom, der har behov for systemisk behandling, og som har fået mindst én forudgående systemisk behandling.

Intervention

Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg hver tredje uge i op til 16 cykler.

Komparator

Som komparator ønskes enten interferon- α , bexaroten eller methotrexat, idet disse tre behandlinger betragtes som ligeværdige valg i dansk klinisk praksis.

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Valg af effektmål

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

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	Median OS i antal måneder	En forskel på 3 måneder
Reduktion af hudsymptomer	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring over tid i symptomdomænet fra Skindex-29 - fra baseline til efter endt behandling - fra baseline til efter endt opfølgning	En forskel på 10 point

Objektiv global respons af minimum 4 måneders varighed (ORR4)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der opnår ORR4	En forskel på 30 %-point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i antal måneder	En forskel på 6 måneder
			Andel af patienter der opnår 1-års PFS	En forskel på 20 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid Skindex-29 total score - fra baseline til efter endt opfølgning	Forskel på 10 point
Bivirkninger/ uønskede hændelser	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med bivirkninger grad 3-4	Forskel på 5 %-point
			Andel af patienter der oplever alvorlige uønskede hændelser (SAE'er)	Forskel på 5 %-point
			Kendte bivirkninger til brentuximab vedotin som angivet i produktresumé	Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens vurderes narrativt af fagudvalget

For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Med mindre andet er angivet nedenfor er de mindste klinisk relevante forskelle fastsat ud fra en forventede tidshorisont på op til 36 måneder.

Kritiske effektmål

Overlevelse (Overall survival) er et præcist effektmål, der belyser patientens levetid efter en fast opfølgningstid eller som en median overlevelse. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død, uanset årsag. Den forventede overlevelse er stadiafhængig, men overordnet dør få patienter af sygdommen indenfor den forventede tidshorisont, hvorfor forbedringer i OS sandsynligvis ikke vil kunne belyses med sikkerhed på kort sigt. Da der er tale om en dødelig sygdom ønsker fagudvalget at medtage OS i vurderingen, for samtidig at sikre at brentuximab vedotin ikke har en negativ indflydelse på patienters overlevelse. Med udgangspunkt i en median overlevelse på 4-6 år i de senere sygdomsstadier har fagudvalget fastsat den mindste klinisk relevante forskel på median OS til 3 måneder.

Reduktion af hudsymptomer vurderes som kritisk effektmål, da hudgenerne medfører betydeligt ubehag for patienterne og samtidig en øget infektionsrisiko. Det primære mål for behandling af denne patientgruppe er at opnå reduktion af tumorbyrde og heraf følgende symptombedring. Hudsymptomer ønskes belyst ved anvendelse af symptomdomænet fra Skindex-29. Skindex-29 er udviklet specifikt til dermatologiske lidelser, og fagudvalget vurderer, at symptomdomænet er velegnet til vurdering af behandlingernes effekt på patienternes hudsymptomer. Symptomdomænet indeholder 7 spørgsmål om blandt andet følsomhed, kløe, svie, irritation, smerte og blødninger. Fagudvalget er ikke bekendt med studier, som undersøger mindste klinisk relevante forskelle for brugen af Skindex-29 hos patienter med KTCL. Værktøjet er imidlertid generisk i den forstand, at det er beregnet til brug for enhver form for hudlidelse. Der findes studier, som har forsøgt at fastsætte cut-off-værdier for henholdsvis mild, moderat og svær påvirkning af den samlede livskvalitet ved brug af Skindex-29 såvel som de enkelte domæner (hudrelaterede, emotionelle og funktionelle symptomer). Her viser et studie, at en 10-points reduktion i

total-score svarer til en ændring fra svær til moderat påvirkning og tilsvarende fra moderat til mild påvirkning [11]. På denne baggrund har fagudvalget valgt 10 point som den mindste klinisk relevante forskel.

Objective global response med en varighed på minimum 4 måneder (ORR4) er defineret ud fra "Global Response Scale [9]" som patienter, der opnår komplet respons (CR) eller partiel respons (PR) af en varighed på minimum 4 måneder. *Global Response Scale* består af en hudevaluering (mSWAT-vurdering), en nodal og visceral vurdering og optælling af neoplastiske celler i blodet (f.eks. påvisning af cirkulerende Sézaryceller ved MF). Det umiddelbare behandlingssigte er at bringe patienterne i remission ved at nedbringe tumorbyrden med henblik på at opnå en længerevarende sygdomskontrol. Komplet respons ses sjældent, hvorfor ORR4 er bedre egnet som effektmål i vurderingen af brentuximab vedotin. Foruden at indeholde andelen af patienter som responderer på behandlingen, indeholder effektmålet et minimumskrav til responsvarighed (4 måneder). Et respons på 4 måneder er efter fagudvalgets opfattelse af beskeden varighed, og fagudvalget vurderer derfor, at den mindste klinisk relevante forskel i andelen af patienter, som responderer på behandlingen målt ved ORR4, bør være betydelig. Fagudvalget fastsætter på den baggrund den mindste klinisk relevante forskel til 30 %-point.

Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS) er defineret som tiden fra initiering af behandling til progression eller død uafhængigt af årsag. PFS anvendes i vurderingen af brentuximab vedotin som et udtryk for graden og længden af sygdomskontrol, som opnås under og efter behandling. Længden af den progressionsfrie periode for patienter, der behandles med nuværende standardbehandling, er meget varierende. 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.

Livskvalitet fremhæves af fagudvalget som et yderst relevant effektmål, når patienterne lever længe med deres sygdom. I vurderingen af brentuximab vedotin vurderes livskvalitet som et vigtigt effektmål. Livskvalitet ønskes vurderet ved Skindex-29. Skindex-29 er et selvrapporteret spørgeskema, der er udviklet til at måle dermatologiskspecifik livskvalitet. Spørgeskemaet består af tre underskalaer: hudrelaterede, emotionelle og funktionelle symptomer. Den totale score går fra 29-116 og transformeres i vurderingen af livskvalitet til en lineær skala fra 0-100, hvor en højere score indikerer en dårligere livskvalitet [10]. Fagudvalget har valgt 10 point som den mindste klinisk relevante forskel. Argumentation for valg af de 10 point findes under **Reduktion af hudsymptomer** ovenfor.

Bivirkninger grad 3-4 har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet og vilje til at forblive i en behandling over længere tid. Den klinisk mest betydende bivirkning ved brentuximab vedotin er neurotoxicitet. Imidlertid er denne specifikke toxicitet velbeskrevet i en lang række studier, hvorfor den samlede mængde af grad 3-4-bivirkninger er valgt som vigtigt effektmål. Brentuximab vedotin skal gives i op til 48 måneder, så eventuelle bivirkninger skal tolereres over en lang periode. Fagudvalget betragter en forskel på 5 %-point mellem patientgrupperne som den mindste klinisk relevante forskel.

Alvorlige uønskede hændelser (SAE'er). Fagudvalget hæfter sig ved, at bivirkningsprofilen skal stå mål med lægemidlets effekt, især i betragtning af at der er tale om en pallierende behandling. Behandlingen bør derfor undgå betydelig alvorlig toksicitet. Fagudvalget betragter en forskel på 5 procentpoint mellem patientgrupperne som den mindste klinisk relevante forskel.

I tillæg til ovenstående ønskes en liste over kendte bivirkninger til brentuximab vedotin, f.eks. fra lægemidlets produktresumé. Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens vurderes narrativt af fagudvalget. En tilsvarende liste ønskes også for valgte komparatorer.

Mindre vigtige effektmål

Under udarbejdelsen af protokollen har fagudvalget vurderet, at nedenstående effektmål er mindre vigtige set i forhold til effektmålene i kategorierne "Kritiske effektmål" og "Vigtige effektmål". Disse effektmål vil ikke indgå i vurderingen af den kliniske merværdi.

Komplet respons (CR) bestemmes ligeledes efter "Global Respons Scale [9]" og defineres som forsvinden af alle tegn på sygdom på tværs af henholdsvis hud, lymfeknuder, blod og viscera. CR opnås sjældent for den indeværende population, og fagudvalget finder derfor andre effektmål mere egnede i vurderingen af lægemidlets kliniske merværdi.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

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

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for det aktuelle lægemiddel, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)		Indikation
brentuximab vedotin, Adcetris <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR.</i>	Blokkene til venstre og højre kombineres med AND	Cutaneous T-Cell Lymphoma <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i>
<i>Blokkene ovenfor og nedenfor kombineres med AND når der søges efter direkte sammenligninger og kombineres med OR hvis der søges efter indirekte sammenligninger.</i>		
interferon-alpha, methotrexate, bexarotene <i>Termer for de generiske navne, handelsnavne og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR.</i>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstract-niveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstract-niveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Studiedesign andet end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I og fase IIa-studier ekskluderes, studier med andre populationer end de valgte ekskluderes, og studier, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes.

Såfremt der findes direkte randomiserede, kontrollerede studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål for alle relevante komparatorer vil disse være udgangspunkt for vurderingen. Hvis der ikke findes direkte randomiserede, kontrollerede studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål for alle af de relevante komparatorer skal der, for de komparatorer hvor der ikke findes direkte evidens, søges efter randomiserede, kontrollerede studier, som muliggør indirekte sammenligninger.

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

5 Databehandling/analyse

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 ift. 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 af 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 risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

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

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

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

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

6 Andre overvejelser

I klinikken er der særligt behov for behandlingsalternativer, som kan nedbringe tumorbyrden hos patienter, der ikke tåler den nuværende systemiske behandling eller helkropsbestråling, samt hos patienter der har udviklet refraktæritet overfor den nuværende behandling. Fagudvalget ønsker, at ansøger i deres endelige ansøgning inkluderer en opgørelse, som viser andelen af behandlingsrefraktære patienter på inklusionstidspunktet i datagrundlaget (refraktær overfor den forudgående behandling inden inklusion). Samtidig ønsker fagudvalget en redegørelse for, hvorledes eventuel tidligere refraktæritet er håndteret i forbindelse med randomiseringen.

7 Referencer

1. European Medicines Agency. Adcetris: EPAR - Public assesment report. London; 2017.
2. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57–74.
3. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi149-54.
4. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Ca. *Blood*. 2007;110(6):1713–22.
5. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Resear. *Blood*. 2007;110(2):479–84.
6. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(15):4024–35.
7. EMA- European Medicines Agency. Produktresumé Adcetris. London; 2018.
8. 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.
9. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the E. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2598–607.
10. Chren M-M. The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. *Dermatol Clin*. 2012;30(2):231–6, xiii.
11. Prinsen CAC, Lindeboom R, de Korte J. Interpretation of Skindex-29 scores: cutoffs for mild, moderate, and severe impairment of health-related quality of life. *J Invest Dermatol*. 2011;131(9):1945–7.

8 Bilag Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Lars Møller Pedersen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Jakob Madsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Paw Jensen <i>Ledende overlæge</i>	Region Nordjylland
Peter Martin Hjørnet Kamper <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Jacob Haaber Christensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Dorte Maegaard Tholstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Lars Møller Pedersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Michael Pedersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Kathrine Bruun Svan <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Maria Rørbæk Kamstrup <i>1. reservelæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
Birgitte Stausbøl-Grøn <i>Overlæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
Kenneth Skov <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Boe Møller <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
2 patienter	Danske patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

Sekretariatets arbejdsgruppe:

Jesper Skov Neergaard (projekt- og metodeansvarlig)

Anette Pultera Nielsen (koordinator)

Karen Kleberg Hansen (sundhedsvidenskabelig konsulent)