

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

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinrådets proces og metode, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

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

Godkendt af Medicinrådet 8. juli 2020

Dokumentnummer 80059

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

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

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Begreber og forkortelser .....	3
2	Introduktion .....	4
2.1	Systemisk anaplastisk storcellet T-celle lymfom .....	4
2.2	Brentuximab vedotin .....	4
2.3	Nuværende behandling .....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	6
3.3	Effektmål .....	7
3.3.1	Kritiske effektmål .....	8
3.3.2	Vigtige effektmål .....	8
4	Litteratursøgning .....	9
5	Databehandling og -analyse .....	12
6	Evidensens kvalitet .....	13
7	Andre overvejelser .....	14
7.1	Opgørelse af effekt for ALK-ekspression, IPI og alder .....	14
7.2	Efterfølgende behandlingslinjer .....	14
8	Relation til behandlingsvejledning .....	14
9	Referencer .....	15
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	16
11	Versionslog .....	17

## 1 Begreber og forkortelser

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

## 2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Takeda Pharma a/s, som ønsker, at Medicinrådet vurderer brentuximab vedotin i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin og prednisolon (CHP) til behandling af tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom (sALCL). Vi modtog den foreløbige ansøgning den 28. februar 2020.

### 2.1 Systemisk anaplastisk storcellet T-celle lymfom

SALCL et aggressivt lymfom, som hører til gruppen af perifere T-cellelymfomer (PTCL). PTCL er en heterogen gruppe af lymfekræftsygdomme, som udgør ca. 10-15 % af alle non-Hodgkin-lymfomer. SALCL er den tredje hyppigst forekommende PTCL og udgør ca. 10-15 %. SALCL er næsten altid CD30 positiv (CD30+), hvilket betyder, at tumorcellerne næsten altid udtrykker receptoren CD30 i varierende grad [1].

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

SALCL diagnosticeres oftest i et fremskredent stadium (stadie III og IV) med sygdom påviselig flere steder. Lokaliseret sygdom (stadie I-II) er sjælden. Sygdomsbyrden er derfor ofte stor med deraf følgende almensymptomer, herunder såkaldte B-symptomer (nattesved, ikke tilsigtet vægttab og feber uden anden forklaring). Sygdommen ses oftest lokaliseret til lymfeknuder (nodal sygdom), men kan dog også ses i regioner uden for det lymfatiske system (ekstranodal sygdom, herunder knoglemarv). Sygdommen opdages sædvanligvis på baggrund af hævede lymfeknuder og/eller almensymptomer. SALCL risikostratificeres oftest ved hjælp af det Internationale Prognostiske Index (IPI). IPI-scoren bestemmes ud fra fem risikofaktorer, som omfatter: alder, niveau af lactatdehydrogenase, sygdomsstadie, generel helbredsstatus og udbredelse af sygdommen. Scoren går fra 0-5, hvor en højere score er forbundet med en dårligere prognose. IPI-scoren kan anvendes til at gruppere patienterne efter deres prognose, hvor en score på 0-1 svarer til lav IPI-score, 2-3 svarer til intermediær IPI-score og 4-5 til en høj IPI-score. Patienter med ALK-positiv sALCL og lav IPI har en markant bedre prognose end resten af gruppen af sALCL. Diagnosen stilles på baggrund af en histopatologisk vurdering af vævsmateriale fra en biopsi. Billeddiagnostik bruges på diagnosetidspunktet til stadiainddeling, men også under og efter behandlingsforløbet til vurdering af behandlingseffekt og sygdomskontrol. Der diagnosticeres ca. 1.400 nye tilfælde af lymfekræft om året i Danmark, ca. 90 % af dem er non-Hodgkin lymfom, og ca. 10 % er Hodgkins lymfom. Fagudvalget skønner, at der diagnosticeres ca. 20 nye tilfælde af sALCL om året i Danmark.

### 2.2 Brentuximab vedotin

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

Lægemidlet administreres som intravenøs infusion 1,8 mg/kg hver tredje uge i 6-8 serier.

Protokollen vedrører en indikationsudvidelse til patienter med tidligere ubehandlet sALCL, hvor brentuximab vedotin gives i kombination med CHP.

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

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

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

### 2.3 Nuværende behandling

De danske retningslinjer for behandling af sALCL lægger sig op ad retningslinjer fra ESMO [2]. Behandlingsmålet er helbredelse med samtidig fokus på at undgå uacceptabel toksicitet ikke mindst hos ældre og ved væsentlig komorbiditet.

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

Patienter, som ikke vurderes egnet til HDT og ASCT (ældre patienter, patienter med dårlig almen tilstand og/eller væsentlig komorbiditet), behandles med CHOP hver 14. eller 21. dag (CHOP-14 eller CHOP-21), i alt 6 serier [1]. Patienter, som er ALK-positive med lav IPI (IPI < 2), har en markant bedre prognose og her kan intensive strategier (CHOEP efterfulgt af HDT og ASCT) eventuelt udelades.

Disse retningslinjer baserer sig ikke på solid evidens. Enkelte studier har vist en bedre *event free survival* (men ikke *overall survival*) med CHOEP frem for CHOP til patienter under 60 år. Et studie fra den Nordiske Lymfomgruppe viste positive resultater med HDT og ASCT hos yngre patienter [6]. Sidstnævnte støttes af retrospektive populationsbaserede data. Imidlertid er den overordnede evidens på området svag.

## 3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurdering af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel vi undersøger (intervention), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har brentuximab vedotin i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin og prednisolon (CHP) sammenlignet med cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, etoposid og prednisolon (CHOEP) eller cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon (CHOP) for tidligere ubehandlede patienter med systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom som kandiderer til HDT og ASCT?

#### Population

Voksne med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom som kandiderer til HDT og ASCT.

#### Intervention

Brentuximab vedotin i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin og prednisolon.

- Brentuximab vedotin, 1,8 mg/kg hver 3. uge i 6-8 serier
- Cyclophosphamid, 750 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 6-8 serier
- Doxorubicin, 50 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 6-8 serier
- Prednisolon, 100 mg fra dag 1-5 i hver 3-ugers serie i 6-8 serier.

#### Komparator

Cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, etoposid og prednisolon (CHOEP-14).

- Cyclophosphamid, 750 mg/m<sup>2</sup> hver 2. uge i 6 serier
- Doxorubicin, 50 mg/m<sup>2</sup> hver 2. uge i 6 serier
- Vincristin, 1,4 mg/m<sup>2</sup> hver 2. uge i 6 serier
- Etoposid, 200 mg/m<sup>2</sup> peroralt dag 1-3 hver 2. uge i 6 serier
- Prednisolon, 100 mg fra dag 1-5 i hver serie hver 2. uge i 6 serier.

Cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon (CHOP-14/-21).

- Cyclophosphamid, 750 mg/m<sup>2</sup> hver 2. eller 3. uge i 6 serier
- Doxorubicin, 50 mg/m<sup>2</sup> hver 2. eller 3. uge i 6 serier
- Vincristin, 1,4 mg/m<sup>2</sup> hver 2. eller 3. uge i 6 serier
- Prednisolon, 100 mg fra dag 1-5 i hver serie hver 2. eller 3. uge i 6 serier.

Ved tilfredsstillende respons efterfølges intervention og komparator af HDT og ASCT.

#### Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

### 3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har brentuximab vedotin i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin og prednisolon (CHP) sammenlignet med cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon (CHOP) for tidligere ubehandlede patienter med systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom som ikke kandiderer til HDT og ASCT?

#### Population

Voksne med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom som ikke kandiderer til HDT og ASCT og tidligere ubehandlede ALK-positive voksne med lav IPI.

#### Intervention

Brentuximab vedotin i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin og prednisolon.

- Brentuximab vedotin, 1,8 mg/kg hver 3. uge i 6-8 serier
- Cyclophosphamid, 750 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 6-8 serier
- Doxorubicin, 50 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uge i 6-8 serier
- Prednisolon, 100 mg fra dag 1-5 i hver 3-ugers serie i 6-8 serier.

#### Komparator

Cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon (CHOP-14/-21).

- Cyclophosphamid, 750 mg/m<sup>2</sup> hver 2. eller 3. uge i 6 serier
- Doxorubicin, 50 mg/m<sup>2</sup> hver 2. eller 3. uge i 6 serier
- Vincristin, 1,4 mg/m<sup>2</sup> hver 2. eller 3. uge i 6 serier
- Prednisolon, 100 mg fra dag 1-5 i hver serie hver 2. eller 3. uge i 6 serier.

#### Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

### 3.3 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 1. For hver effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). MKRF er den forskel mellem intervention og komparator, der som minimum skal opnås for at det vurderes at være klinisk relevant. I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper (dødelighed, livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger, ikkealvorlige symptomer og bivirkninger), som anvendes ved Medicinrådets vurdering af lægemidlets kliniske værdi.

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median OS i måneder	6 måneder
			Andel af patienter, der opnår 2-års overlevelse	5 %-point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i måneder	6 måneder
			Andel af patienter, der opnår 2-års progressionsfri overlevelse	5 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring fra baseline på EORTC QLQ-C30 til efter endt behandling	10 point
			Gennemsnitlig ændring fra baseline på EORTC QLQ-C30 til efter endt opfølgning	10 point
Uønskede hændelser	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel som ophører behandlingen pga. uønskede hændelser (behandlingsophør)	5 %-point
			Andel patienter med uønskede hændelser grad 3 og grad 4	10 %-point
			Kvalitativ gennemgang af rapporterede bivirkninger	Ikke relevant

For alle effektmål ønsker vi data baseret på længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.



### 3.3.1 Kritiske effektmål

#### *Samlet overlevelse (OS)*

OS er standard til at vise klinisk effekt i cancerstudier, herunder lymfekræft. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patientpopulationens levetid. Derfor er OS et kritisk effektmål for vurderingen. OS defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. Den forventede overlevelse hos patienter med sALCL afhænger af forekomsten af ALK. Prognosen er generelt god sammenlignet med andre T-cellelymfomer, med en 5-års OS på henholdsvis 37-49 % og 70-93 % for ALK-negativ og ALK-positiv sALCL [7]. Det vil således kræve en betydelig opfølgningstid (formentlig mere end 5 år) for at vise effekt på patienternes mediane OS. Derfor vurderer fagudvalget, at OS, foruden median OS, også skal vurderes på andelen af patienter, der opnår 2-års OS. Dette vurderer fagudvalget er en realistisk tidshorisont i studiesammenhæng og samtidig tilstrækkelig lang tid til at vurdere lægemidlets effekt på OS fra et klinisk perspektiv, idet langt de fleste tilbagefald finder sted indenfor de første 2 år. Observationelle studier fra Tyskland og Sverige, hvor patienterne behandles med CHOP-/CHOEP-lignende regimer har vist 2-års OS-rater på ca. 50-65 % og ca. 80-95 % for henholdsvis ALK-negativ og ALK-positiv sALCL [8,9]. Fagudvalget vurderer, at 5 %-point vil være en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 2 års OS.

### 3.3.2 Vigtige effektmål

#### *Progressionsfri overlevelse (PFS)*

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 1. linje behandling. PFS er et komplementært effektmål til OS, idet OS kan være påvirket af de efterfølgende behandlingslinjer. Med nuværende standardbehandling opnår ca. 40 % af patienterne fem års PFS [7]. Et større tysk studie, hvor patienterne behandles med CHOP-/CHOEP-lignende regimer har vist en 3-års *event free survival* (et effektmål svarende til PFS) på 76 % og 46 % for henholdsvis ALK-positiv og ALK-negativ sALCL [9], mens en svensk registerundersøgelse viser 5-års PFS-rater på henholdsvis 63 % og 31 % for ALK-positiv og ALK-negativ sALCL [8]. Som for OS vil det kræve en betydelig opfølgningstid for at vise effekt på median PFS. Det vurderes dog realistisk indenfor den forventede opfølgningstid. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 6 måneder i median PFS er en klinisk relevant forbedring. Fagudvalget ønsker også at se data for 2-års PFS. To-års PFS vurderes at være rationelt fra et klinisk perspektiv, idet langt de fleste tilbagefald finder sted indenfor de første 2 år. De før omtalte svenske og tyske studier har vist 2-års PFS-rater i størrelsesordenen 40-50 % hos ALK-negative patienter og ca. 65-80 % hos ALK-positive patienter. For andelen af patienter, der opnår 2 års PFS, anses en forskel på 5 %-point derfor som klinisk relevant.

#### *Livskvalitet*

Livskvalitet er en vigtig parameter som effektmål ved introduktion af ny kræftbehandling. Ved sALCL kan både sygdomsbyrde og toksicitet af behandlingen have markant indflydelse på patienternes livskvalitet. I vurderingen af brentuximab vedotin vurderes livskvalitet derfor som et vigtigt effektmål. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med kræft, der deltager i internationale kliniske forsøg. QLQ-C30 indeholder ni skalaer fordelt indenfor forskellige emner: fem funktionelle skalaer (fysisk, rolle, kognitiv, følelsesmæssig og social), tre symptomskalaer (træthed, smerte og kvalme og opkast) og en global livskvalitetsskala. Hertil kommer seks enkeltsymptomskalaer, som vurderer: dyspnø, tab af appetit, søvnforstyrrelse, forstoppelse, diarré og den økonomiske konsekvens af behandlingen [10]. Alle skalaer scores fra 0-100. Med undtagelse af enkeltsymptomskalaerne indikerer en højere score en bedre tilstand, f.eks. en bedre livskvalitet på den globale skala. For enkeltsymptomskalaerne

indikerer en højere score værre symptomer. Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort som ændring fra baseline på den globale EORTC QLQ-C30 livskvalitetsskala frem til henholdsvis endt behandling og endt opfølgning. Førstnævnte vil primært være udtryk for uønskede hænders indflydelse på patienternes livskvalitet, mens opgørelsen efter endt opfølgning overvejende vil være udtryk for en potentiel bedre sygdomskontrol, som først må forventes at komme til udtryk efter en længere opfølgningsperiode. Fagudvalget har ikke kendskab til publicerede mindste klinisk relevante forskelle specifikt for patienter med sALCL. En oversigtsartikel har gennemgået tolkning af resultater fra EORTC QLQ-C30, og denne viser, at den hyppigst anvendte grænse for klinisk relevans er en ændring på > 10 point [11]. Denne tolkning stammer fra et studie, som har vist, at ændringer på mellem 5-10 point modsvarer en lille forskel, en ændring på 10-20 point en moderat forskel, mens en ændring på > 20 svarer til en stor forskel [12]. Der kan dog være forskel på klinisk relevante forskelle, afhængigt af om der er tale om forbedringer i livskvalitetsscoren, eller om der er tale om at undgå en forringelse. Fælles gælder dog, at der som minimum skal opnås en ændring på 5 point på den globale skala, for at det kan opfattes som klinisk relevant [13]. Fagudvalget fastsætter den mindste klinisk relevante forskel til 10 point i ændringen fra baseline mellem grupperne. Dette gælder til begge opfølgningstidspunkter.

Hvis der ikke foreligger data fra EORTC QLQ-C30, foretrækkes data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med sALCL, eksempelvis det generiske EQ-5D eller andre sygdomsspecifikke værktøjer.

#### *Uønskede hændelser*

Bivirkninger har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet og vilje til at forblive i en behandling over længere tid. Til tidligere ubehandlede patienter med sALCL gives brentuximab vedotin i 6-8 serier svarende til op til 24 uger, så eventuelle bivirkninger skal tolereres over en længere periode.

Fagudvalget ønsker at vurdere lægemidlets toksicitet ved den samlede mængde af grad 3-4-uønskede hændelser samt andelen af patienter, som ophører med behandling pga. uønskede hændelser. Andelen af patienter, der ophører behandlingen pga. uønskede hændelser, er et effektmål, der udtrykker, hvor godt behandlingen tolereres af patienterne, mens forekomsten af uønskede hændelser grad 3-4 er et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlerne. Uønskede hændelser er et vigtigt effektmål, fordi patienterne er villige til at acceptere en risiko for alvorlige bivirkninger, når behandlingsmålet er helbredelse. Uønskede hændelser, herunder grad 3-4 uønskede hændelser observeres ofte med de nuværende behandlinger. Det er dog sjældent, at behandlingen helt afbrydes på grund af toksicitet. Fagudvalget betragter en forskel på 5 %-point mellem grupperne som den mindste klinisk relevante forskel for behandlingsophør pga. uønskede hændelser, idet det er afgørende for patientens efterfølgende prognose, at behandlingen ikke afbrydes. For grad 3-4 uønskede hændelser vil fagudvalget acceptere en lidt højere forskel mellem grupperne, når behandlingen samtidig forventes at have en gevinst på OS og/eller PFS. Derfor fastsættes den mindste klinisk relevante forskel til 10 %-point mellem grupperne.

Fagudvalget vil udover ovenstående opgørelser vurdere håndterbarhed og tyngde af bivirkningsprofilen i en narrativ gennemgang.

## 4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere randomiserede studier, hvor brentuximab vedotin i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin og prednisolon er sammenlignet direkte med henholdsvis CHOEP-14/21 og CHOP-14/21.

Medicinrådet har fundet følgende fuldtekstartikel, som indeholder en direkte sammenligning mellem brentuximab vedotin i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin og prednisolon og CHOP:

- *Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for CD30-Positive Peripheral T-cell Lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial.* [14]

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare klinisk spørgsmål 2. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere studier til besvarelse af dette spørgsmål.

Det er ikke tilstrækkeligt datagrundlag til en komplet besvarelse af klinisk spørgsmål 1, da studiet ikke har sammenlignet effekten af brentuximab vedotin i kombination med CHP mod CHOEP.

Derfor skal ansøger søge efter artikler til en indirekte sammenligning. Søgestrengen fremgår nedenfor.

Søgestreng til PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>):

#	Søgetermer	Kommentar
#1	Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic[mh] OR Lymphoma, T-Cell, Peripheral[mh]	Søgetermer for indikationen (P)
#2	(Lymphom*[tiab] AND (Anaplastic[tiab] OR (Peripheral[tiab] AND T-Cell[tiab]))) OR PTCL[tiab] OR ALCL[tiab]	
#3	#1 OR #2	
#4	Brentuximab Vedotin[mh] OR brentuximab[tiab] OR adcetris*[tiab] OR SGN-35[tiab] OR cAC10-vcMMAE[tiab] OR A+CHP[tiab]	Intervention (I)
#5	CHOEP protocol[nm] OR EPOCH protocol[nm] OR CHOEP[tiab] OR CHOPE[tiab] OR CHOP-E[tiab] OR VACPE[tiab] OR EPOCH[tiab] OR CAVPE[tiab] OR DA-EPOCH[tiab]	Komparator (C)
#6	Cyclophosphamide[mh] OR B-518[tiab] OR Cyclophospha*[tiab] OR Cytophosphan*[tiab] OR Cytoxan[tiab] OR Endoxan[tiab] OR NSC-26271[tiab] OR Neosar[tiab] OR Procytox[tiab] OR Sendoxan[tiab]	
#7	Doxorubicin[mh] OR Doxorubicin[tiab] OR Adriablastin*[tiab] OR Adriamycin[tiab] OR Adriblastin*[tiab] OR DOXO-cell[tiab] OR Doxorubicin*[tiab] OR Myocet[tiab] OR Rubex[tiab] OR Urokit Doxo-cell[tiab]	
#8	Etoposide[mh] OR Etopos*[tiab] OR Celltop[tiab] OR Eposid*[tiab] OR Lastet[tiab] OR NSC-141540[tiab] OR Toposar[tiab] OR VP-16*[tiab] OR Vepesid*[tiab]	
#9	Prednisone[mh] OR Prednisolone[mh] OR Predni*[tiab] OR Pronison*[tiab] OR Dacorti*[tiab] OR Cortan*[tiab] OR Dehydrocortison*[tiab] OR Encorto*[tiab] OR Deltasone[tiab] OR Liquid Pred[tiab] OR Meticorten[tiab] OR Orasone[tiab] OR Panafcort[tiab] OR Panasol[tiab] OR Rectodelt[tiab] OR Sterapred[tiab] OR Ultracorten[tiab] OR Winpred[tiab] OR delta-Cortisone[tiab]	
#10	Vincristine[mh] OR Vincris*[tiab] OR Citomid[tiab] OR Farmistin[tiab] OR Oncovin*[tiab] OR Onkocristin[tiab] OR Vintec[tiab]	
#11	#5 OR (#6 AND #7 AND #8 AND #9 AND #10)	
#12	#3 AND (#4 OR #11)	Kombination af P, I og C
#13	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	Eksklusion af specifikke publikationstyper
#14	#12 NOT #13	Linje #14 = endelig søgning

Søgestreng til CENTRAL – Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>):

#	Søgetermer	Kommentar
#1	[mh "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic"] OR [mh "Lymphoma, T-Cell, Peripheral"]	Søgetermer for indikationen (P)
#2	((Lymphom* AND (Anaplastic OR (Peripheral AND T-Cell))) OR PTCL OR ALCL):ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	
#4	[mh "Brentuximab Vedotin"]	Intervention (I)
#5	(brentuximab* OR adcetris* OR SGN-35):ti,ab,kw	Komparator (C)
#6	#4 OR #5	
#7	(CHOEP OR CHOPE OR CHOP-E OR VACPE OR EPOCH OR CAVPE OR DA-EPOCH):ti,ab,kw	
#8	[mh "Cyclophosphamide"]	
#9	(B-518 OR Cyclophospha* OR Cytophosphan* OR Cytoxan OR Endoxan OR NSC-26271 OR Neosar OR Procytox OR Sendoxan):ti,ab,kw	
#10	#8 OR #9	
#11	[mh "Doxorubicin"]	
#12	(Doxorubicin OR Adriablastin* OR Adriamycin OR Adriblastin* OR DOXO-cell OR Doxorubicin* OR Myocet OR Rubex OR Urokit Doxo-cell):ti,ab,kw	
#13	#11 OR #12	
#14	[mh "Etoposide"]	
#15	(Etopos* OR Celltop OR Eposid* OR Lastet OR NSC-141540 OR Toposar OR VP-16* OR Vepesid*):ti,ab,kw	
#16	#14 OR #15	
#17	[mh "Prednisone"] OR [mh "Prednisolone"]	
#18	(Predni* OR Pronison* OR Dacorti* OR Cortan* OR Dehydrocortison* OR Encorto* OR Deltasone OR Liquid Pred OR Meticorten OR Orasone OR Panafcort OR Panasol OR Rectodelt OR Sterapred OR Ultracorten OR Winpred OR delta-Cortisone):ti,ab,kw	
#19	#17 OR #18	
#20	[mh "Vincristine"]	
#21	(Vincris* OR Citomid OR Farmistin OR Oncovin* OR Onkocristin OR Vintec):ti,ab,kw	
#22	#20 OR #21	
#23	#7 OR (#10 AND #13 AND #16 AND #19 AND #22)	
#24	#3 AND (#6 OR #23)	Kombination af P, I og C
#25	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	Eksklusion af specifikke publikationstyper
#26	"conference abstract":pt	
#27	#25 or #26	Linje #28 = endelig søgning
#28	#24 NOT #27	

Derudover skal ansøger konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Hvis der ikke findes studier, som muliggør en sammenligning mellem CHOEP og brentuximab vedotin kombineret med CHP baseret på statistiske metoder, opfordres ansøger til at redegøre for, om effekten af CHOP (komparator i ECHELON-2) er sammenlignelig med effekten af CHOEP efterfulgt af HDT og ASCT, som anvendes i Dansk klinisk praksis. Redegørelsen bør indeholde en beskrivelse af studie- og

patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier i tekst og tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både CHOP og CHOEP. Ansøger skal beskrive eventuelle forskelle mellem studier og vurdere, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

#### *Kriterier for litteratursøgning*

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

#### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler ekskludere først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i PRISMA-Statement (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

## 5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

#### Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimaterne.

#### Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.

- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

### Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

### Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetisér data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

## 6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.



## 7 Andre overvejelser

### 7.1 Opgørelse af effekt for ALK-ekspression, IPI og alder

Fagudvalget ønsker subgruppedata for OS og PFS stratificeret efter ALK-status (ALK-negativ og ALK-positiv). Data skal inkludere:

- Kaplan Meier-kurver for intervention og komparator for hhv. ALK-positive og ALK-negative.
- Effektestimater for effektforskellen mellem intervention og komparator for hhv. ALK-positive og ALK-negative, herunder HR, medianer og OS/PFS-rater ved 2 år.
- Oversigt over baselinekarakteristika, herunder relevante prognostiske faktorer.
- Oversigt over antal patienter der behandles med HDT og ASCT efter behandling med henholdsvis intervention og komparator.

Fagudvalget ønsker subgruppedata for OS og PFS stratificeret efter IPI-score (lav (0-1), intermediær (2-3) og høj IPI-score (>3)). Data skal inkludere:

- Kaplan Meier-kurver for intervention og komparator for hhv. lav (0-1), intermediær (2-3) og høj IPI (> 3).
- Effektestimater for effektforskellen i hver af subgrupperne, herunder HR, medianer og OS/PFS-rater ved 2 år.
- Oversigt over baselinekarakteristika, herunder relevante prognostiske faktorer.
- Oversigt over antal patienter der behandles med HDT og ASCT efter behandling med henholdsvis intervention og komparator.

Fagudvalget ønsker subgruppedata for OS og PFS stratificeret efter alder ( $\leq 60$  år og  $> 60$  år). Data skal inkludere:

- Kaplan Meier-kurver for intervention og komparator for hhv. patienter  $\leq 60$  år og  $> 60$  år.
- Effektestimater for effektforskellen i hver af subgrupperne, herunder HR, medianer og OS/PFS-rater ved 2 år.
- Oversigt over antal patienter der behandles med HDT og ASCT efter behandling med henholdsvis intervention og komparator.

Fagudvalget ønsker desuden overlevelsesdata for ALK-status yderligere stratificeret på IPI-score.

### 7.2 Efterfølgende behandlingslinjer

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

## 8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.

## 9 Referencer

1. Dansk Lymfomgruppe. ANBEFALINGER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF PERIFERE T-CELLE LYMFOMER (PTCL). 2017;
2. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim W-S, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:v108–15.
3. Sibon D, Fournier M, Brière J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, et al. Long-Term Outcome of Adults With Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma Treated Within the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte Trials. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):3939–46.
4. EMA- European Medicines Agency. Produktresumé Adcetris. London; 2018.
5. Francisco JA, Cervený 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. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, et al. Up-Front Autologous Stem-Cell Transplantation in Peripheral T-Cell Lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012;30(25):3093–9.
7. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK– anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2008;111(12):5496–504.
8. Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*. 2014;124(10):1570–7.
9. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116(18):3418–25.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76.
11. Cocks K, King MT, Velikova G, Fayers PM, Brown JM. Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2008;44(13):1793–8.
12. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
13. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Martyn St-James M, Fayers PM, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer*. 2012;48(11):1713–21.
14. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):229–40.



## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende vedrørende lymfekræft (lymfomer)

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

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
--

## 11 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	8. juli 2020	Godkendt af Medicinrådet.