

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)