

# Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tisagenlecleucel til B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL)

Handelsnavn	Kymriah
Generisk navn	Tisagenlecleucel
Firma	Novartis
ATC-kode	-
Virkningsmekanisme	Patientens egne T-celler genmodificeres til at udtrykke receptorer (chimeric antigen receptor (CAR)), der genkender den generelle B-celle-markør, CD19. De modificerede T-celler indgives intravenøst til patienten, hvor de binder sig til B-celler og slår disse ihjel.
Administration/dosis	Tisagenlecleucel gives som en enkelt intravenøs infusion. Den anbefalede dosis af tisagenlecleucel er for patienter under 50 kg mellem $0,2 \times 10^6$ og $5 \times 10^6$ levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt og for patienter over 50 kg mellem $0,1 \times 10^8$ og $2,5 \times 10^8$ levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt. Før administration af tisagenlecleucel behandles patienten med lymfocytdepleterende kemoterapi.
EMA-indikation	Tisagenlecleucel er indiceret til behandling af børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.
Godkendelsesdato	18. september 2018
Offentliggørelsesdato	19. september 2018
Dokumentnummer	26992
Versionsnummer	1.0

## Indhold

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

## Forkortelser

ALL:	Akut lymfatisk leukæmi
B-ALL:	B-celle akut lymfatisk leukæmi
BoR	<i>Best overall response</i> (bedste samlede respons)
CD19:	<i>Cluster of differentiation-19</i> , et overfladeantigen
CI:	Konfidensinterval
DoR:	<i>Duration of response</i> (responsvarighed)
EFS:	<i>Event-free survival</i> (eventfri overlevelse)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i> )
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	<i>Health-related quality of life</i> (helbredsrelateret livskvalitet)
NOPHO-08:	Særdeles kompleks kemoterapibehandling brugt til børn og yngre voksne med ALL, se reference [1]
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i> (samlet overlevelse)
RR:	Relativ risiko
r/r:	Refraktær eller recidiverende
SAE:	<i>Severe adverse event</i> (alvorlig uønsket hændelse)
SCT:	<i>Stem cell transplant</i> (stamcelletransplantation)
TRM:	<i>Treatment related mortality</i> (behandlingsrelateret mortalitet)

## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af tisagenlecleucel som mulig standardbehandling af patienter med B-celle akut lymfatisk leukæmi (B-ALL) i alderen op til 25 år. 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 tisagenlecleucel modtaget den 6. juli 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af tisagenlecleucel sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem tisagenlecleucel og standardbehandlingen 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

I Danmark diagnosticeres ca. 45 børn årligt med leukæmi, hvoraf ca. 35 af tilfældene er akut lymfatisk leukæmi (ALL) [2,3]. ALL er en kræftform, der involverer stamcellerne i knoglemarven, som producerer lymfocytter. Omkring 75-80 % af tilfældene er B-cellederivede (B-ALL), hvilket svarer til ca. 30 nye tilfælde af B-ALL pr. år blandt børn og unge op til 25 år [4][5][6]. Den nuværende førstelinjebehandling, der er intensiv og langvarig, helbreder over 85 % af børn med leukæmi. Det skønnes, at de resterende 10-15 % er refraktære eller oplever recidiv (r/r) [1]. Den mediane samlede overlevelse i en gruppe på 242 børn med relaps efter første stamcelleterapi var ca. 6 måneder [7].

### 2.1 Nuværende behandling

Den potentielt kurative behandling af ALL består af kombinationer af kemoterapeutika og inddeles i tre faser: induktion, konsolidering og vedligeholdelse. Hvis der opnås komplet remission (CR) af behandlingen, kan der evt. følges op med stamcelletransplantation (SCT). For børn og unge følger behandlingen den protokol, der blev implementeret på området i 2008 (NOPHO ALL-2008) [1]. Den samlede varighed af behandlingen er 2,5 år. Målet med behandlingen af B-ALL er kurativt, og ca. 85 % bliver helbredt.

Induktionsbehandlingen med kemoterapeutika varer 4 uger og er stort set ens for alle børn. Herudover gives forebyggende behandling rettet mod centralnervesystemet. Efter 4 ugers behandling måles restsygdom i knoglemarven, og man placeres i en af de 3 behandlingsgrupper: standard risiko, intermediaær risiko eller høj risiko [1,8]. Konsolideringsbehandlingen tilpasses den enkelte patient baseret på risikogruppe.

Behandling af refraktær eller recidiverende B-ALL består af yderligere intensiv kemoterapi, såfremt patienten kan tåle det, og børn i højrisikogruppen eller børn med gentagne recidiver får generelt tilbudt allogen SCT, efter de opnår sygdomskontrol, eftersom SCT potentielt er kurativ [9]. Der findes ingen standardbehandling for børn med refraktær ALL eller gentagen relaps, og valg af medicinsk behandling hos disse patienter er i høj grad tilpasset den enkelte patient og oftest eksperimentel. Patientgruppen vurderes at have en overlevelsesrate på 20-30 % og for mange af patienterne endnu lavere.

De anvendte behandlinger er en kombination af følgende kemoterapeutika samt højdosis dexamethason: antracyclin, højdosis cytarabin, vinkristin og fludarabin.

Fagudvalget anslår, at der årligt vil være ca. 2-4 patienter, som er kandidater til behandling med tisagenlecleucel.

## 2.2 Tisagenlecleucel

Tisagenlecleucel er en genetisk modificeret autolog anti-CD19 chimeric antigenreceptor (CAR) T-celleterapi indiceret til behandling af patienter med refraktær eller recidiverende B-ALL [10].

Patientens perifere blodmononukleære celler opsamles ved brug af leukaferese. Herfra isoleres T-cellerne, som modificeres genetisk ved brug af en retroviral vektor, som indsætter CAR i T-cellerne. De CAR-modificerede T-celler ekspanderes og føres tilbage til patienten via blodbanen, hvor de lokaliserer og binder sig til alle CD19-positive B-celler og dræber disse [11].

Tisagenlecleucel gives som en enkelt intravenøs infusion, hvorefter cellerne ekspanderes ved celledeling *in vivo*. Den anbefalede dosis af tisagenlecleucel er for patienter under 50 kg mellem  $0,2 \times 10^6$  og  $5 \times 10^6$  levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt og for patienter over 50 kg mellem  $0,1 \times 10^8$  og  $2,5 \times 10^8$  levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt. Før administration forbehandles patienten med et immunsuppressivt kemoterapiregime, som sikrer, at T-cellerne ekspanderer optimalt i patienten og udviser optimal antitumoraktivitet.[12].

## 3 Kliniske spørgsmål

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

*Hvilken klinisk merværdi tilbyder tisagenlecleucel sammenlignet med nuværende standardbehandling til børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi, som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps?*

#### *Population*

Børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.

#### *Intervention*

Tisagenlecleucel.

#### *Komparator*

I Danmark findes ikke én standardbehandling til den meget heterogene målgruppe. I stedet findes en række behandlingsmuligheder, og fagudvalget vurderer derfor, at komparator er "bedste tilgængelige behandling"<sup>1</sup>, jf. afsnit 2.1.

---

<sup>1</sup> Blinatumomab og inotuzumab ozogamicin er ikke valgt som komparatorer, da disse af henholdsvis KRIS og Medicinrådet ikke er anbefalet som standardbehandling, og de vurderes kun at have lille anvendelse i nuværende klinisk praksis.

## Effektmål

De valgte effektmål fremgår af 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 ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater skal 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 (dødelighed, alvorlige symptomer og bivirkninger, helbredsrelateret livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet overlevelse (overall survival, OS)	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse i mdr.	Forskel på 4 måneder
			Andel af patienter der opnår 3-årsoverlevelse	Forskel på 10 procentpoint
Uønskede hændelser	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der dør grundet bivirkninger	Forskel på 10 procentpoint
			Andel af patienter der oplever $\geq 1$ alvorlige uønskede hændelser	En forskel på 10 procentpoint
			Narrativ beskrivelse af cytokin release syndrom og neurologiske bivirkninger	-
Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	EQ-5D visuel analog skala: -Målt fra baseline til 1 år	En forskel på 7
			PedsQL: -Målt fra baseline til 1 år	En forskel på 4,4
Komplet remission	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter som opnår komplet remission	En forskel på 10 procentpoint
Stamcelletransplantationsrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter som transplanteres	En forskel på 20 procentpoint
Transplantationsrelateret mortalitet	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der er døde, opgjort ved dag 365 efter transplantation	En forskel på 10 procentpoint

Fagudvalget ønsker som udgangspunkt en opgørelse af effekten efter 3 år. Dette valg er truffet efter et klinisk rationale om, at man efter 3 års opfølgning kan forvente, at evt. recidiv vil have vist sig, og man har kendskab til, hvorvidt en stamcelletransplantation har været succesfuld.

Fagudvalget vurderer, at såfremt 3 års opfølgningstid ikke forefindes, vil 2 års opfølgningstid kunne anvendes som en egnet opfølgningstid for en vurdering af den kliniske merværdi. De samme "mindste kliniske relevante forskelle" vil i så fald blive anvendt. Vurderingen er foretaget på baggrund af det kliniske sygdomsforløb og den foreløbige ansøgning fra virksomheden. Dette skyldes, at den sygdomsrelaterede mortalitet for akut leukæmi sker tidligt efter sygdomsdebut eller stamcelletransplantation. Derfor vil forskellene i effekten efter 2 års opfølgningstid i praksis være en stærk prædikator for 3 års overlevelse, og da der kun sker få tilfælde af relaps efter 2 år, vil der ikke forventes væsentlige forskelle.

Med mindre andet er angivet ovenfor, er de mindste klinisk relevante forskelle således fastsat ud fra en forventet tidshorisont på 3 år.

### *Kritiske effektmål*

**Samlet overlevelse (overall survival)** er guldstandard for at demonstrere klinisk effekt i cancerstudier, herunder akut lymfatisk leukæmi. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. Fagudvalget finder det relevant at se på overlevelse udtrykt både som median overlevelse og som overlevelse efter 3 år. 3-årsoverlevelsen ønskes, da recidiv sjældent opstår efter 3 år, og det bliver derfor et mål for langtidsoverlevelse. Fagudvalget vurderer, at 4 måneder er en klinisk relevant forskel i median overlevelse for denne patientgruppe. Set i lyset af at patientgruppen vurderes at have en overlevelseshastighed på 20-30 %, mener fagudvalget, at en forskel på 10 procentpoint er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 3-årsoverlevelse. I valget af den mindste klinisk relevante forskel, er der taget hensyn til, at patienterne udsættes for meget toksiske behandlinger.

**Uønskede hændelser** er et effektmål, der har til formål at belyse sikkerheden af tisagenlecleucel og inkluderer bivirkninger, som kan have betydning for den enkelte patients livskvalitet. Fagudvalget ønsker alvorlige uønskede hændelser opgjort som andel af patienter, der oplever  $\geq 1$  alvorlig uønsket hændelse, og en forskel mellem grupperne på 10 procentpoint anses som klinisk relevant. Den nuværende behandling er forbundet med forholdsvis høj toksicitet, og det vurderes derfor, at tolerancen i forhold til yderligere toksicitet er lille.

Fagudvalget ønsker desuden en opgørelse over andelen af patienter, som dør grundet bivirkninger til behandlingen. Her vurderes en forskel på 10 procentpoint mellem grupperne at være en relevant klinisk forskel, set i lyset af at behandlingen potentielt er kurativ.

Fagudvalget ønsker desuden i forbindelse med vurderingen at foretage en kvalitativ gennemgang af to betydende bivirkninger ved behandlingen: Cytokin release syndrom samt neurologiske bivirkninger. Fokus her er at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne.

### *Vigtige effektmål*

#### **Helbredsrelateret livskvalitet**

EQ-5D er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

[13]. Spørgeskemaet indeholder en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste klinisk relevante forskel er en score på 7, der er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. [14].

PedsQL er en standardiseret, generisk spørgeskema-model, der systematisk vurderer patienters og forældres opfattelse af livskvalitet hos pædiatriske patienter med kroniske sygdomme. PedsQL er baseret på en modulær tilgang til måling af livskvalitet og består af en 15-punkts måling af global helbredsrelateret livskvalitet og otte supplerende moduler, der vurderer specifikke symptomer eller behandlingsdomæner [15]. Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 4,4 [16].

Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort efter 1 år, da dette kan belyse, om eventuelle langtidsbivirkninger har betydende indflydelse på livskvaliteten.

**Komplet remission:** Komplet remission er defineret som enten komplet remission (CR) eller komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk regeneration (CR<sub>i</sub>). Fagudvalget ønsker, at tilfælde af komplet remission opnået efter 3 måneder også inkluderes i analysen. Komplet remission er et relevant effektmål, da opnåelse af dette åbner muligheden for helbredelse, evt. via stamcelletransplantation. CR defineres som en normalisering af blodværdier, samt at der er mindre end 5 % blaster i knoglemarven. CR<sub>i</sub> defineres som CR, men med residual neutropeni [ $< 1,0 \times 10^9/L$  (1,000/ $\mu L$ )] eller thrombocytopeni [ $< 100 \times 10^9/L$  (100,000/ $\mu L$ )].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår komplet remission.

**Stamcelletransplantationsrate:** Dette defineres som den andel af patienter, der modtager en SCT. Patienter, som opnår komplet remission som følge af behandlingen med tisagenlecleucel, har mulighed for at modtage en SCT, som er et potentielt kurativt behandlingstilbud. Fagudvalget vurderer derfor stamcelletransplantationsraten som et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 20 procentpoint i andelen af patienter, der modtager stamcelletransplantation, er klinisk relevant.

**Transplantationsrelateret mortalitet:** Dette effektmål defineres som død efter stamcelletransplantation uden forudgående recidiv. Effektmålet vurderes at være vigtigt, da det belyser, om behandlingen forud for transplantationen har indflydelse på prognosen efter transplantation. Tidshorisonten på 365 dage er valgt, da alvorlige transplantationskomplikationer såsom veno-okklusiv sygdom og akut *graft-versus-host*-sygdom oftest vil være indtruffet på dette tidspunkt. Ved nuværende behandling dør ca. 20-30 % efter transplantation. En forskel på 10 procentpoint vurderes at være klinisk relevant.

#### *Mindre vigtige effektmål*

**Responsvarighed (duration of response, DOR):** Responsvarighed er defineret som tiden fra respons, til progression observeres. Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, der i høj grad dækkes af det kritiske effektmål samlet overlevelse.

**Eventfri overlevelse (EFS):** Tid fra randomisering til tidspunktet hvor sidste induktionsbehandling ikke giver anledning til komplet remission eller ved relaps eller død, uanset årsag. Dette effektmål vurderes som mindre vigtigt, da samlet overlevelse er medtaget som et kritisk effektmål.



## 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 både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

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

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Tisagenlecleucel, Kymriah <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR.</i>	Relapsed eller refraktær Akut lymfatisk B-celle leukæmi <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>
Bedste tilgængelige behandling:  Antracyclin, cytarabin, vinkristin, fludarabin <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn 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 abstractniveau, 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 abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: De studier, som ikke rapporterer mindst éet af de kritiske eller vigtige effektmål, skal ekskluderes.

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 kliniske spørgsmål, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende skal 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, skal den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel skal derefter beregnes, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau skal 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 éet sammenlignende studie, skal der 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 studierne validitet og relevans.

For effektmål hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier skal eventuelle metaanalyser baseres på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes 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), skal data syntetiseres 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.

#### Kommentarer til effektanalyser baseret på information i den foreløbige ansøgning

Ansøger har i den foreløbige ansøgning angivet, at effektanalyserne forventes at blive baseret på MAIC (matching adjusted indirect comparison)-analyser med udgangspunkt i et kohortestudie af Kuhlen et al. [7] Fagudvalget bemærker i relation til dette, at analyserne bør tage højde for forskelle i patientpopulationerne, herunder f.eks.:

- patienternes alder
- 21,4 % af patienterne i Kuhlen-studiet har T-celle ALL
- Forskelle i forekomsten af højrisikomutationer
- Philadelphiakromosompositivitet
- Antal tidligere stamcelletransplantationer

Det er vigtigt, at både effektmodificerende og prognostiske faktorer, defineret i forbindelse med MAIC-analyserne, beskrives. Desuden skal fordelingen af (individ)vægte i MAIC-analyserne beskrives, f.eks. ved hjælp af histogrammer og deskriptiv statistik.

## 6 Andre overvejelser

#### Indlæggelse i forbindelse med behandling

Fagudvalget ønsker, at firmaet bidrager med data fra ELIANA-studiet [10], som belyser antal indlæggelsesdage forbundet med behandling med Kymriah. Herunder ønskes det belyst, hvor mange af disse dage som er på intensiv afdeling. Dette ønskes belyst, da indlæggelse og herunder specielt indlæggelse på intensiv afdeling er betydende for patienternes livskvalitet.

## 7 Referencer

1. De danske børnekræftafdelinger. Akut lymfoblastær leukæmi. boernecancerfonden.dk. 2009.
2. Kim Kristensen. Sundhed.dk [internet]. Børneleukæmi. 2016. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/boern/sygdomme/kraeftsygdomme/boerneleukaemi/>
3. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6):e577.
4. Lægehåndbogen. Akut lymfatisk leukæmi. sundhed.dk. 2016.
5. Schrøder H, Cueto HTØ, Nielsen H, Öztoprak E. Dansk Børnecancer Register National årsrapport 2016. 2017;30.
6. Akut Leukæmigruppen. Dansk Akut Leukæmi Database - Årsrapport 2016. 2016;(december):1–82. Tilgængelig fra: <https://hematology.dk/index.php/om-alg/arsrapporter/345-alg-arsrapport-2016/file>
7. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, Wachowiak J, Yaniv I, Ifversen M, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol.* 2018;180(1):82–9.
8. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Bernell P, Gri L. Risk group assignment differs for children and adults 1 – 45 yr with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol. 2013;90(February):404–12.
9. Eckert C, Henze G, Seeger K, Hagedorn N, Mann G, Panzer-Grümayer R, et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol.* 2013;31(21):2736–42.
10. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(5):439–48. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709866>
11. Sharpe ME. T-cell Immunotherapies and the Role of Nonclinical Assessment: The Balance between Efficacy and Pathology. *Toxicol Pathol.* 2018;46(2):131–46.
12. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *N Engl J Med* [internet]. 2014;371(16):1507–17. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1407222>
13. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990. s. 199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
14. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* [internet]. 2007;5:70. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154669>
15. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* [internet]. 1999 [citeret 6. august 2018];37(2):126–39. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10024117>

16. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQLTM 4.0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* [internet]. 2003;3(6):329–41. Tilgængelig fra: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1530156705602560>

## 8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi.

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Jan Maxwell Nørgaard <i>Overlæge, dr.med., ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Midtjylland
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Marianne Tang Severinsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen <i>Funktionsledende overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch <i>Afdelingslæge, forskningsgruppeleder</i>	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv* <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Robert Møller Nørby <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

\*ikke involveret i denne vurdering

### Medicinrådets sekretariat

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

*Sekretariatets arbejdsgruppe:*

Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlig)

Signe Goul Svendsen (sundhedsvidenskabelig konsulent)

Anette Pultera Nielsen (koordinator)

Annemette Anker Nielsen (teamleder)

Jan Odgaard-Jensen (biostatistisk chefkonsulent)