

# Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af inotuzumab ozogamicin til behandling af akut lymfatisk leukæmi

Handelsnavn	Besponsa
Generisk navn	Inotuzumab ozogamicin
Firma	Pfizer
ATC-kode	L01XC26
Virkningsmekanisme	Et antistoflægemiddelkonjugat. Inotuzumab ozogamicin binder til CD22-antigenet på kræftcellen, herefter absorberes konjugatet, calicheamicin frigøres og fører til celledød
Administration/dosis	Intravenøs behandling. Startdosis er 1,8 mg/m <sup>2</sup> /cyklus: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dag 1: 0,8 mg/m<sup>2</sup></li> <li>• Dag 8 og dag 15: 0,5 mg/m<sup>2</sup></li> </ul> I de følgende cykler er dosis enten 1,5 eller 1,8 mg/m <sup>2</sup> /cyklus
EMA, indikation	Besponsa is indicated as monotherapy for the treatment of adults with relapsed or refractory CD22-positive B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Adult patients with Philadelphia chromosome positive relapsed or refractory B cell precursor ALL should have failed treatment with at least 1 tyrosine kinase inhibitor
Vurderet population ved Medicinrådet	Voksne med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle akut lymfatisk leukæmi, der kan behandles med kurativ intention. Patienter med Philadelphiakromosom-positiv ALL skal have oplevet behandlingssvigt med kemoterapi og mindst én tyrosinkinasehæmmer.
Godkendelsesdato	12. juni 2017
Offentliggørelsesdato	13. juni 2017
Dokumentnummer	
Versionsnummer	1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe	Anne Kirkebjerg Due, Jesper Skov Neergaard, Anette Pultera Nielsen, Ole Nørgaard
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende akut leukæmi, se bilag 1

## Indhold

1	Baggrund.....	4
1.1	Nuværende behandling.....	4
1.2	Inotuzumab ozogamicin .....	5
2	Formål.....	6
3	Klinisk spørgsmål .....	6
3.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder inotuzumab ozogamicin sammenlignet med standardbehandling til patienter med B-celle akut lymfatisk leukæmi?.....	6
	Population .....	6
	Intervention.....	6
	Komparator.....	6
	Effektmål.....	6
3.2	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål.....	7
	Vigtige effektmål .....	8
	Mindre vigtige effektmål .....	9
4	Litteratursøgning .....	9
	Databaser for søgningen .....	9
	Søgetermer .....	9
	Kriterier for udvælgelse af litteratur .....	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Referencer .....	11
7	Bilag .....	13
	Bilag 1 .....	13

## Forkortelser

ALL:	Akut lymfatisk leukæmi
ANC:	Absolute neutrofil count
B-ALL:	B-celle akut lymfatisk leukæmi
CD22:	Cluster of differentiation-22, et overfladeantigen
CR:	Komplet remission, se definition i afsnit 3.2
CRi:	Komplet remission med inkomplet hæmatologisk respons, se definition i afsnit 3.2
EMA:	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30:	Spørgeskema udviklet til at vurdere livskvaliteten hos cancerpatienter
EPAR:	European Public Assessment Report
EQ-5D:	EuroQol five dimensions questionnaire, et værktøj til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet
FLAG-Ida:	Behandling, der består af en kombination af fludarabin, cytarabin, granulocyte colony-stimulation factor og idarubicin
GCS-F:	Granulocyte colony-stimulating factor
GIMEMA:	Behandling, der består af en kombination af idarubicin og cytarabin
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System)
Hyper-CVAD:	Hyperfraktioneret kemoterapibehandling med cyclophosphamid, vincristine, doxorubicin og dexamethason, se reference [1]
MeSH:	Medical Subject Headings
Mito-FLAG:	Behandling, der består af en kombination af fludarabin, cytarabin, granulocyte colony-stimulation factor og mitoxantron
NOPHO-08:	Særdeles kompleks kemoterapibehandling brugt til børn og yngre voksne med ALL, se reference [2]
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
SAE:	Severe adverse events
VAS:	Visuel analog skala

# 1 Baggrund

Akut lymfatisk leukæmi (ALL) er en kræftform i de lymfocytproducerende celler. Blandt voksne er ca. 75 % af tilfældene B-celle ALL [3]. B-celle ALL er i næsten alle tilfælde positiv for antigenet CD22 [4]. Hos 20-40 % af voksne patienter med B-celle ALL findes en særlig kromosomforandring, der kaldes et Philadelphiakromosom. Denne forandring er forbundet med dårligere prognose [4,5].

Blandt voksne ( $\geq 18$  år) er incidensen af ALL 5,7/1.000.000 pr. år med 25-30 nye tilfælde om året i Danmark [6,7]. Det skønnes, at antallet af voksne med refraktær eller recidiverende B-ALL i Danmark er 5-10 om året [8].

## 1.1 Nuværende behandling

Behandlingen af ALL er kemoterapeutika og består af tre faser: induktion, konsolidering og vedligeholdelse samt profylaktisk behandling rettet mod centralnervesystemet. Behandlingen består af kombinationer af kemoterapeutika og sammensættes ud fra patientens alder, almentilstand og tilstedeværelsen af Philadelphiakromosomet. Den samlede varighed af behandlingen er 2-3 år.

Unge voksne (< 45 år, knap 50 % af voksne ALL-patienter) behandles efter protokoller udviklet til børne-ALL (NOPHO-08), og for disse patienter er recidivraten ca. 25 % [9]. Ældre voksne (45 til ca. 65 år, ca. 25 % af voksne ALL-patienter) induceres med hyper-CVAD-regimet, hvorefter mange opnår komplet remission, men 40-50 % oplever senere recidiv [4]. De sidste ca. 25 % af patienterne er ikke kandidater til intensiv behandling og behandles med forskellige palliative regimer.

Målet med behandlingen af B-ALL er at opnå remission og forlænge overlevelsen med færrest mulige bivirkninger. Såfremt der opnås remission, kan patienterne tilbydes allogene stamcelletransplantation, hvilket er en potentiel kurativ behandling [10].

Behandling af refraktær eller recidiverende B-celle ALL består af yderligere intensiv kemoterapi, såfremt patienten kan tåle det. Der anvendes forskellige regimer:

- A) For personer, der kan tolerere kemoterapi og har primær refraktær ALL:
  - Mitoxantron og højdosis cytarabin eller
  - FLAG-Ida (fludarabin, cytarabin, G-CSF og idarubicin) eller
  - GIMEMA (idarubicin og cytarabin)
  
- B) For personer, der kan tolerere kemoterapi og har recidiv
  - Ved sent recidiv kan patienten stadig være sensitiv for det primære regime
  - I øvrige tilfælde benyttes
    - Hvis den primære behandling var hyper-CVAD
      - Mitoxantron og højdosis cytarabin eller
      - FLAG-Ida eller
      - Mito-FLAG eller
      - GIMEMA

- Hvis den primære behandling var NOPHO-08
  - FLAG-Ida eller
  - Mitoxantron og højdosis cytarabin

Den hyppigst brugte kombination i Danmark er FLAG-Ida. Ved Philadelphia-kromosompositivitet bliver der yderligere tillagt en tyrosinkinasehæmmer [10].

Til forbehandling af patienter, som er kandidater til allogen knoglemarvstransplantation, kan også overvejes blinatumomab, der dog ikke er anbefalet som standardbehandling i Danmark af Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin.

Der eksisterer ikke danske opgørelser over overlevelsen efter recidiv af B-ALL eller ved refraktær sygdom. Ej heller kendes den frekvens af denne population, der i Danmark kan bringes frem til en allogen stamcelletransplantation. En nyere opgørelse fra større europæiske og amerikanske studiegrupper (efter 2005) angiver 3-års overlevelsen i denne population til 13 % og transplantationsraten til 35 % [11].

## 1.2 Inotuzumab ozogamicin

Inotuzumab ozogamicin er et anti-CD22-calicheamicinkonjugat. Det består af et monoklonalt antistof, der binder til CD22 på B-cellens overflade, kombineret med et celletoksisk stof, calicheamicin. Når inotuzumab ozogamicin bindes til kræftcellen, internaliseres stoffet, og calicheamicin bliver frigjort og ødelægger cellen.

Inotuzumab ozogamicin er tilgængelig som 1-mg-pulver til opblanding til infusion og administreres intravenøst.

For patienter, hvor intentionen er at foretage en efterfølgende stamcelletransplantation, er den anbefalede varighed af behandlingen to cykler. En tredje cyklus kan overvejes, hvis en sådan patient efter to cykler ikke opnår komplet remission (CR) eller komplet remission med inkomplet hæmatologisk respons (CRi) og ingen minimal residual disease.

For patienter, der ikke skal undergå en efterfølgende stamcelletransplantation, kan der gives op til 6 cykler. Dog bør patienter, der ikke opnår CR/CRi indenfor 3 cykler, ikke modtage yderligere cykler.

I den første cyklus er den anbefalede dosis af inotuzumab ozogamicin til alle patienter 1.8 mg/m<sup>2</sup> per cyklus, givet som 3 doser på henholdsvis Dag 1 (0.8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0.5 mg/m<sup>2</sup>) og 15 (0.5 mg/m<sup>2</sup>). Den første cyklus har en varighed på 3 uger, men kan forlænges til 4 uger i fald patienten opnår CR eller CRi og/eller for at give tid til restitution.

Efterfølgende cykler har en varighed på 4 uger. Den anbefalede dosis af inotuzumab ozogamicin er 1.5 mg/m<sup>2</sup> per cyklus, givet som 3 doser på henholdsvis Dag 1 (0.5 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0.5 mg/m<sup>2</sup>) og 15 (0.5 mg/m<sup>2</sup>) for patienter, der opnår CR/CRi. For patienter, der ikke opnår CR/CRi, er doseringen 1.8 mg/m<sup>2</sup> per cyklus, givet som 3 doser på henholdsvis Dag 1 (0.8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0.5 mg/m<sup>2</sup>) og 15 (0.5 mg/m<sup>2</sup>).

Fagudvalget vurderer, at patienter med refraktær eller recidiverende ALL har en højde og vægt svarende til den danske baggrundsbefolkning [12]. Med udregning efter Du Bois' metode svarer dette til en kropsoverflade på 1,89 m<sup>2</sup> [13].

## 2 Formål

Formålet er at vurdere den kliniske merværdi af inotuzumab ozogamicin sammenlignet med standardbehandling med henblik på, om Medicinrådet skal anbefale generel anvendelse af inotuzumab ozogamicin til patienter med B-celle akut lymfatisk leukæmi.

## 3 Klinisk spørgsmål

### 3.1 Hvilken klinisk merværdi tilbyder inotuzumab ozogamicin sammenlignet med standardbehandling til patienter med B-celle akut lymfatisk leukæmi?

#### *Population*

Voksne med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle akut lymfatisk leukæmi der kan behandles med kurativ intention. Patienter med Philadelphiakromosompositiv ALL skal have oplevet behandlingssvigt med kemoterapi og mindst en tyrosinkinasehæmmer.

#### *Intervention*

Inotuzumab ozogamicin.

Den samlede kliniske merværdi af inotuzumab ozogamicin baseres som udgangspunkt på en tidshorizont på 36 måneder. Dette er begrundet i den ønskede opfølgingsperiode for mortalitet. Oplyses mortaliteten i den endelige ansøgning for en anden tidsperiode end denne, vil tidshorizonten for den kliniske merværdi ændres tilsvarende.

#### *Komparator*

Der findes en række af forskellige kombinationer af kemoterapi, der kan gives til populationen, men fagudvalget har angivet, at den hyppigst brugte er FLAG-Ida. Som komparator ønskes således en kombination af kemoterapibehandlinger, der afspejler dansk praksis (se ovenfor), og hvor hovedparten af patienterne har modtaget FLAG-Ida eller et tilsvarende intensivt kemoterapiregime.

#### *Effektmål*

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningsskemaet. Det skal begrundes, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de ønskede effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste kliniske relevante forskel	Kategori
Overlevelse	Kritisk	Median overlevelse i måneder	Forskel på 4 måneder mellem intervention og komparator	Dødelighed
		Andel af patienter, der opnår 3-årsoverlevelse	Forskel på 10 procentpoint i andel af patienter, der opnår 3-års overlevelse	
Stamcelletransplantationsrate	Kritisk	Andel af patienter	Forskel på 20 procentpoint i andel af patienter, der får en stamcelletransplantation	Alvorlige symptomer og bivirkninger
Transplantationsrelateret mortalitet	Vigtigt	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint i andel af patienter der er døde ved hhv. dag 100 og dag 365 efter transplantation	Alvorlige symptomer og bivirkninger
Livskvalitet	Vigtigt	Gennemsnitlig ændring på EQ-5D visuel analog skala	Forskel på $\geq 7$ point [14]	Helbredsrelateret livskvalitet
		Gennemsnitlig ændring på EQ-5D index score	Forskel på 0,08 [14]	
Alvorlige uønskede hændelser (SAE)	Vigtigt	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint i andel af patienter, der oplever SAE	Alvorlige symptomer og bivirkninger
Komplet remission (CR) eller komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk genopretning (CRi)	Vigtigt	Andel af patienter	Forskel på 20 procentpoint i andel af patienter, der opnår CR eller CRi	Alvorlige symptomer og bivirkninger
* For alle effektmål ønskes data efter længst mulig opfølgningstid				

Tabel 1: Liste over effektmål. For hver effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed, den mindste kliniske relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger)

## 3.2 Valg af effektmål

### *Kritiske effektmål*

**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 tre år. Treårsoverlevelsen ønskes, da recidiv sjældent opstår efter tre år. Fagudvalget vurderer, at fire måneder er en klinisk relevant forskel i median overlevelse for denne patientgruppe, mens en forskel på 10 procentpoint vurderes at være en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår treårsoverlevelse.

**Stamcelletransplantationsrate** defineres som den andel af patienter, der modtager en alloge stamcelletransplantation. Det vurderes at være et relevant og kritisk vigtigt effektmål, da stamcelletransplantation er det eneste reelt kurative behandlingstilbud til patienter med refraktær/recidiverende ALL. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 20 procentpoint i andelen af patienter, der modtager stamcelletransplantation, er klinisk relevant.

### *Vigtige effektmål*

**Transplantationsrelateret mortalitet** defineres som død efter stamcelletransplantation, uden forudgående recidiv. Dette endepunkt vurderes at være vigtigt, da det belyser, om behandlingen forud for stamcelletransplantation har indflydelse på prognosen efter transplantationen. Tidshorisonterne på hhv. 100 og 365 dage er valgt for at vurdere forekomsten af såvel tidlige som senere fatale komplikationer, for eksempel på baggrund af venookklusiv sygdom og graft-versus-host-sygdom. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint er en klinisk relevant forskel i transplantationsrelateret mortalitet.

**EQ-5D** er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet [15]. Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste klinisk relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al [14]. Såfremt der ikke foreligger data fra EQ-5D, foretrækkes et tilsvarende generisk værktøj til måling af livskvalitet eller et velvalideret, sygdomsspecifikt værktøj såsom EORTC QLQ-C30.

**Alvorlige uønskede hændelser (SAE)** er et effektmål, der har til formål at måle sikkerheden af inotuzumab ozogamicin og omfatter alle formodede bivirkninger registreret i de kliniske forsøg, uden at der nødvendigvis er en kausal sammenhæng mellem bivirkning og behandling. SAE er defineret som en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 % i andelen af patienter, der oplever en SAE er klinisk relevant. Der ønskes en fuld liste over alle registrerede SAE med udspecificering af frekvens i hhv. interventions- og komparatorgruppe.

**Komplet remission (CR)** er defineret som fravær af leukæmi, angivet ved < 5 % blaster i marven og fravær af blaster i perifert blod, med genoprettelse af hæmatopoiese defineret som absolut neutrofil (ANC)  $\geq$  1000/ $\mu$ L og blodplader > 100.000/ $\mu$ L samt ingen tegn på ekstramedullær sygdom. **Komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk genopretning (CRi)** er defineret som komplet respons bortset fra ANC < 1000/ $\mu$ L og/eller blodplader < 100.000/ $\mu$ L og er ofte en følge af intensiv kemoterapibehandling. Ved vurderingen af inotuzumab ozogamicin betragtes CR og CRi som et samlet effektmål, da de er et udtryk for behandlingseffekt. Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 20 procentpoint i andelen af patienter, der opnår CR eller CRi, er klinisk relevant.

### *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.

**Progressionsfri overlevelse (PFS)** er et surrogat-effektmål, som bruges til at vurdere den overordnede overlevelse. Effektmålet er vurderet som mindre vigtig, da der ifølge den foreløbige ansøgning foreligger data på overall survival.

**Varighed af respons** defineres som tiden fra datoen for første respons i patienter med komplet respons til datoen for en PFS event. I denne sammenhæng vurderes det som mindre vigtigt, da det til dels er indeholdt i stamcelletransplantationsraten.

Derudover blev effektmålene Antal blodtransfusioner, Dage på hospitalet og Minimal residual disease kategoriseret som mindre vigtige 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) og Scientific Discussion konsulteres.

### *Søgetermer*

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

Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning (herunder alternative stavemåder) skal anvendes.

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

### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

Hvis der findes randomiserede kontrollerede studier, som kan besvare de kliniske spørgsmål, inkluderes data fra disse. Hvis der ikke findes randomiserede kontrollerede studier, kan data fra ukontrollerede kliniske studier inddrages.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR/Scientific Discussion. 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

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntese metode begrundes.

## 6 Referencer

1. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, Bueso-Ramos CE, Pierce S, Shan J, Koller C, Beran M, Keating M, Freireich EJ. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101(12):2788–801.
2. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Bernell P, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, Holm MS, Hulegårdh E, Klausen TW, Marquart H V., Jónsson ÓG, Nielsen OJ, Quist-Paulsen P, Taskinen M, Vaitkeviciene G, Vettenranta K, Åsberg A, Schmiegelow K. Risk group assignment differs for children and adults 1-45 yr with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol. *Eur J Haematol*. 2013;90(5):404–12.
3. Ustwani O Al, Gupta N, Bakhribah H, Griffiths E, Wang E, Wetzler M. Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99(2016):189–99.
4. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1645–66.
5. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v69–82.
6. Toft N, Schmiegelow K, Klausen TW, Birgens H. Adult acute lymphoblastic leukaemia in Denmark. A national population-based retrospective study on acute lymphoblastic leukaemia in Denmark 1998-2008. *Br J Haematol*. 2012;157(1):97–104.
7. Østgård LSG, Nørgaard JM, Raaschou-Jensen KK, Pedersen RS, Rønnow-Jessen D, Pedersen PT, Dufva IH, Marcher CW, Nielsen OJ, Severinsen MT, Friis LS. The Danish national acute leukemia registry. *Clin Epidemiol*. 2016;8:553–60.
8. Dansk Akut Leukæmi Database Årsrapport 2015. Dansk Akut Leukæmi Database; 2015.
9. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, Klausen TW, Jónsson ÓG, Palk K, Pruunsild K, Quist-Paulsen P, Vaitkeviciene G, Vettenranta K, Åsberg A, Frandsen TL, Marquart H V, Madsen HO, Norén-Nyström U, Schmiegelow K. Adult and children (1-45 years) with Ph-negative ALL have almost identical outcome in risk-stratified analysis of NOPHO ALL2008 (Poster LB173). In: *European Hematology Association 21st Congress*. 2016.
10. Jensen MK, Nielsen OJ, Birgens H, Holm MS, Jensen P, Dimitrijevic A. Rekommandation for diagnostik , behandling og efterkontrol af akut lymfatisk leukæmi (ALL). Akut Leukæmi Gruppen i Danmark; 2013.
11. Gokbuget N, Dombret H, Ribera J-M, Fielding AK, Advani A, Bassan R, Chia V, Doubek M, Giebel S, Hoelzer D, Ifrah N, Katz A, Kelsh M, Martinelli G, Morgades M, OBrien S, Rowe JM, Stieglmaier J, Wadleigh M, Kantarjian H. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016;101(12):1524–33.
12. Hesse U. Danskernes højde og vægt: Danskerne bliver højere og tungere. Kamper-Jørgensen F, Augustsen I, editors. Vol. 48, Ugens tal for folkesundhed. København: Statens Institut for Folkesundhed; 2007.

13. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 5(5):303-11-3.
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. 2007 Dec 21;5:70.
15. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990 Dec;16(3):199–208.

## 7 Bilag

### Bilag 1

Protokollen er udarbejdet af fagudvalget vedrørende akut leukæmi

Navn	Udpeget af
Jan Maxwell Nørgaard (Formand) Ledende overlæge, dr.med., ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Claus W. Marcher Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen Overlæge, dr.med.	Region Sjælland
Hans Beier Ommen Funktionsledende overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Mette Kudsk Brink Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Medicinrådets sekretariat

Anne Kirkebjerg Due <a href="mailto:akd@medicinraadet.dk">akd@medicinraadet.dk</a> Tlf. 2134 0766	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
Jesper Skov Neergaard <a href="mailto:jne@medicinraadet.dk">jne@medicinraadet.dk</a> Tlf. 4022 3103	