

Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for axicabtagene ciloleucel til behandling af diffust storcellet B-celle-lymfom

Handelsnavn	AXI-CEL
Generisk navn	Axicabtagene ciloleucel
Firma	Gilead
ATC-kode	L01X
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	Administration af én intravenøs infusion af axicabtagene ciloleucel med en target dosis på 2×10^6 CAR T celler/kg kropsvægt (dag 0). Før transfusion af axicabtagene ciloleucel behandles patienten med lavdosis konditionerende kemoterapi bestående af fludarabinphosphat ($30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) og cyclophosphamid ($500 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) på dag -5, -4 og -3.
EMA-indikation	Axicabtagene ciloleucel er indiceret til behandling af voksne patienter (≥ 18 år) med relaps eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) og primær mediastinal storcellet B-celle-lymfom (PMBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.
Godkendelsesdato	20. september 2018
Offentliggørelsesdato	20. september 2018
Dokumentnummer	27014
Versionsnummer	1.0

Indhold

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

Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
CAR:	<i>Chimeric antigen receptor</i>
CEOP:	Cyclophosphamid, vincristin, epirubicin og prednison
CNS:	Centralnervesystem
CR:	Komplet remission
CRS:	<i>Cytokine release syndrome</i>
CVP:	Cyclophosphamid, vincristin og prednison
DHAP:	Cisplatin, cytarabin, dexamethason)
DLBCL:	Diffust storcellet B-celle-lymfom
EFS:	Eventfri overlevelse
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment reports</i>
FACT-Lym:	<i>Functional assessment of cancer therapy - lymfoma</i>
GDP:	Gemcitabin, dexamethason og cisplatin
GemOx:	Gemcitabin og oxaliplatin)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICE:	Ifosfamid, carboplatin, etoposid
IPI:	<i>International Prognostic Score</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
NHL:	Non-Hodgkins lymfom
OR:	Odds ratio
ORR:	<i>Overall response rate</i>
OS:	Samlet overlevelse
PBMC:	Perifær blodmononukleær celle
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PMBCL:	Primært mediastinal B-celle-lymfom
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Serious adverse events</i>
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
SF-36:	Kort version af det generiske spørgeskema til livskvalitet (Short form 36)
TFL:	Transformeret follikulært lymfom

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af axicabtagene ciloleucel som mulig standardbehandling af patienter med B-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 axicabtagene ciloleucel modtaget den 14. juni 2018.

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

Diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) er en aggressiv undertype af Non-Hodgkin lymfom (NHL). DLBCL udgør omkring 40 % af NHL. I Danmark diagnosticeres ca. 500 patienter årligt med DLBCL [1,2]. Risikoen for at udvikle DLBCL stiger med alderen, og medianalderen i Danmark ved diagnose er 67 år [2]. Prognosen er forholdsvis god, med en 5-års overlevelse på 65-90 %, afhængigt af risikoprofil (IPI). Patienter med DLBCL præsenterer sig typisk med et eller flere hurtigtvoksende lymfeknuder, ofte lokaliseret på hals, i mediastinum og/eller i abdomen. Hos 40 % af patienterne præsenterer sygdommen sig dog med ekstranodal involvering af mavetarmkanalen, testikler, knogler, skjoldbruskkirtlen, spytkirtler, lever, bryst, binyrer, bihuler eller det centrale nervesystem (CNS) [1,2]. Flere ekstranodale manifestationer er forbundet med dårlig prognose, og visse lokalisationer er forbundet med øget risiko for CNS-recidiv. Primær mediastinalt B-celle-lymfom (PMBCL) er en sjælden DLBCL-undertype. PMBCL er et aggressivt lymfom, og tilbagefald forekommer ofte inden for de første måneder. Incidencen estimeres at være omkring 5-10 patienter årligt [2].

Det estimeres, at omkring 100 patienter med DLBCL årligt er refraktære eller oplever recidiv efter to eller flere linjer af systemisk behandling. Af disse patienter forventes ca. 25-50 patienter årligt at være kandidater til axicabtagene ciloleucel, vurderet på baggrund af alder, performance status og tidligere behandling.

2.1 Nuværende behandling

I henhold til de nuværende retningslinjer findes der ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til 3. linjebehandling af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL [2,4]. Denne patientgruppe tilbydes den bedste tilgængelige behandling. Hvis sygdommen er kemosensitiv, kan allogen transplantation bruges til at konsolidere behandlingen, og behandlingen er potentielt kurativ. Hvis der ikke er mulighed for allogen transplantation, kan det ikke forventes at 3. linjebehandling vil være kurativ. Det anbefales at overveje eksperimentel behandling, når denne er tilgængelig. Behandlingsregimerne har forskellig intensitet og bivirkningsprofil. Valget af behandling vurderes for den enkelte patient og afhænger blandt andet af muligheden for allogen stamcelletransplantation, performance status, komorbiditet, tidligere behandlinger og alder. Følgende regimer kan overvejes med eventuelt tillæg af CD20 antistof (rituximab), såfremt det vurderes, at patienten kan tolerere behandlingen:

- GDP (gemcitabin, dexamethason og cisplatin)
- CEOP (cyclophosphamid, vincristin, epirubicin og prednison)
- CVP (cyclophosphamid, vincristin og prednison)
- GemOx (gemcitabin og oxaliplatin)

- DHAP (cisplatin, cytarabin, dexamethason)
- ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid)

Alternativt kan følgende enkeltstofbehandlinger overvejes:

- Gemcitabin
- Pixantrone
- Bendamustin

Herudover findes behandling med et palliativt sigte, hvor der eksempelvis anvendes peroral CCVP (cyclophosphamid, etoposid, lomustine og prednison) med eller uden rituximab. Stråleterapi bør overvejes ved lokaliseret recidiv.

2.2 Axicabtagene ciloleucel

Axicabtagene ciloleucel er en autolog anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-celleterapi [5] indiceret til 3. linjebehandling af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL.

Patientens perifære blodmononukleære celler (PBMC'er) 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 [5].

Axicabtagene ciloleucel gives som en enkelt intravenøs infusion i en dosis på 2×10^6 CAR T-celler / kg legemsvægt (dag 0). Forud for administration af axicabtagene ciloleucel (dag -5, -4 og -3) behandles patienten med lavdosis kemoterapi bestående af fludarabin ($30 \text{ mg / m}^2 / \text{d}$) og cyclofosfamid ($500 \text{ mg / m}^2 / \text{d}$) [6]. Dette skal sikre, at T-cellerne ekspanderer optimalt i patienten og udviser optimal antitumoraktivitet.

3 Klinisk spørgsmål

Hvilken klinisk merværdi tilbyder axicabtagene ciloleucel sammenlignet med nuværende standardbehandling til voksne patienter (>18 år) med relaps eller refraktær DLBCL eller PMBCL efter to eller flere linjer af systemisk behandling?

Population

Voksne patienter med aggressiv diffus storcellet B-celle-lymfom eller primær mediastinalt B-celle-lymfom med relaps eller refraktær sygdom efter to eller flere linjer af systemisk behandling, som vurderes at være kandidater til axicabtagene ciloleucel.

Subgruppe: Der ønskes en subgruppeanalyse for de patienter, der med nuværende behandlingsmuligheder vurderes at kunne behandles med kurativt sigte, dvs. patienter, som er yngre end 65 år, har performancestatus 0-1 og beskeden komorbiditet.

Intervention

Axicabtagene ciloleucel.

Komparator

Da der i Danmark ikke findes en standardbehandling til den definerede population, er komparator 'bedste tilgængelige behandling'. De patienter, som vil være kandidater til behandling med interventionen, vil være

selektet på baggrund af alder, performance status og tidligere behandlinger. Til denne gruppe vil typisk vælges en kombinationsbehandling, og følgende er derfor valgt som komparatorer:

- GDP (gemcitabin, dexamethason og cisplatin) +/- R (rituximab)
- DHAP (cisplatin, cytarabin, dexamethason) +/- R (rituximab)
- ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid) +/- R (rituximab)

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1.

3.1 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. 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, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i en af de fire kategorier (dødelighed, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet overlevelse (overall survival, OS)	Kritisk	Dødelighed	Andel af patienter, der opnår 2 års overlevelse	10 procentpoint
Uønskede hændelser (adverse events, AEs)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAEs) [^]	10 procentpoint
			Narrativ beskrivelse af cytokin release syndrom og neurologiske bivirkninger. Dertil ønskes en detaljeret opgørelse af grad 3, 4 og 5 bivirkninger.	-
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	SF-36, ændring fra baseline til 1 år	En forskel mellem grupperne svarende til 0,5 SD af de poolede baseline score
			FACT-Lym, ændring fra baseline til 1 år	En forskel på 4 point mellem grupperne
Responstrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der har opnået og fortsat er i CR ved 1 års opfølgning	10 procentpoint
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS	3 måneder
<i>OS = Overall Survival, CR = komplet remission</i> <i>*For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.</i> <i>[^]Der ønskes, udover den overordnede opgørelse, en specifik opgørelse over andelen af patienter, der oplever CRS (cytokine release syndrome).</i>				

Den samlede kliniske merværdi af axicabtagene ciloleucel baseres på en tidshorisont ud fra data med længst mulig opfølgningstid.

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (overall survival): Er guldstandard for at demonstrere klinisk effekt i cancerstudier, herunder lymfomer. 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 efter 2 år. Denne tidshorisont er valgt ud fra et klinisk rationale om, at man efter 2 års opfølgning kan forvente, at evt. recidiv vil have vist sig, og at man har kendskab til, hvorvidt en kurativ behandling har været succesfuld. Fagudvalget estimerer, at omkring 20 % af den definerede population, svarende til 10 patienter, overlever mindst 2 år med nuværende behandlingsmuligheder. Fagudvalget vurderer, at 10 procentpoint vil være en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 2 års overlevelse.

Vigtige effektmål

Uønskede hændelser (adverse events, AE): Er et effektmål, der har til formål at vurdere sikkerheden af axicabtagene ciloleucel og inkluderer bivirkninger, som har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet og kan føre til ophør af behandling. Fagudvalget ønsker uønskede hændelser opgjort som andel af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse. En forskel mellem grupperne på 10 procentpoint anses som klinisk relevant, hvilket skal ses i lyset af, at behandlingen potentielt er kurativ. Derudover ønskes en særsigt opgørelse over andelen af patienter, der oplever cytokine release syndrome (CRS), som er en potentielt fatal bivirkning ved behandlingen. Fagudvalget ønsker desuden i forbindelse med vurderingen at der foretages en kvalitativ gennemgang af to betydende bivirkninger ved behandlingen: CRS samt neurologiske bivirkninger. Fokus her er at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne. Dertil ønskes en detaljeret opgørelse af grad 3, 4 og 5 bivirkninger.

Helbredsrelateret livskvalitet: SF-36 er et generisk instrument, som bygger på 36 spørgsmål udarbejdet til at vurdere livskvalitet. Spørgeskemaet er inddelt i 8 helbredsrelaterede domæner: fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, psykisk betingede begrænsninger, social funktion, fysisk smerte, psykisk helbred, energi samt alment helbred. Scoren måles på en skala fra 0-100, hvor højere score repræsenterer bedre livskvalitet [7]. Livskvalitet skal opgøres på den globale score af SF-36, hvor forskellen mellem grupperne i ændring fra baseline skal angives. For helbredsrelateret livskvalitet anses 0,5 SD af baselineværdier at være en klinisk relevant forskel [8], og fagudvalget har derfor valgt at anvende 0,5 SD af de poolede baselinescore som den mindste klinisk relevante forskel. Såfremt der ikke findes data for livskvalitet målt på SF-36, ønskes livskvalitet opgjort med det sygdomsspecifikke spørgeskema Functional assessment of cancer therapy - lymfoma (FACT-Lym), som er opdelt i subskalaerne: fysisk velvære, social-/familievelvære, følelsesmæssigt velvære, funktionelt velvære og yderligere bekymringer. Spørgeskemaet er valideret til patienter med Non-Hodgkins lymfom [9], og den mindste klinisk relevante score for denne patientgruppe er 3-5 point, ud af en total score der går fra 0-60 point [9]. På den baggrund har fagudvalget valgt 4 point som den mindste klinisk relevante forskel.

Responstrate: Fagudvalget ønsker effektmålet responstrate opgjort som andelen af patienter, der opnår komplet remission (CR). CR er defineret som forsvinden af alle synlige tegn på sygdom, jævnfør responskriterier for maligne lymfomer [10]. CR er et relevant effektmål, da opnåelse af komplet remission åbner muligheden for helbredelse, evt. via stamcelletransplantation. CR opgøres traditionelt umiddelbart efter afsluttet kemoterapi, dvs. efter 1-2 mdr. Farmakodynamikken omkring opnåelse af respons på CAR-T er ukendt, men fagudvalget antager at responset formentligt kommer langsommere end ved kemoterapi. Derfor er andelen af patienter, der har opnået og fortsat er i CR ved 1 års opfølgning valgt som effektmål. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint er en klinisk relevant forskel.

Progressionsfri overlevelse (PFS): Er defineret som tiden fra initiering af behandling til progression eller død uafhængigt af årsag. PFS anvendes som et udtryk for graden og længden af sygdomskontrol, som opnås 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 3 måneder.

Mindre vigtige effektmål

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.

Behandlingsrelateret mortalitet: Alvorlige bivirkninger er et vilkår ved alle behandlingsalternativerne til patienter med refraktær eller relaps efter to eller flere behandlinger for DLCL. Disse bivirkninger har stor betydning for patienternes livskvalitet og kan i nogle tilfælde være fatale. Fagudvalget vurderer imidlertid, at den viden, som effektmålet ville give, belyses under effektmålet 'samlet overlevelse'.

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 angivet i Tabel 2. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Tabel 2. Søgetermer

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
axicabtagene ciloleucel, AXI-CEL, Yescarta <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR.</i>	Diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), primær mediastinal storcellet B-celle-lymfom, transformeret follikulært lymfom <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>
GDP (gemcitabin, dexamethason og cisplatin) +/- R (rituximab), DHAP (cisplatin, cytarabin, dexamethason) +/- R (rituximab), ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposid) +/- R (rituximab) <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 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.

Inklusionskriterier: populationen skal svare til den der er angivet i det kliniske spørgsmål, mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål skal være rapporteret.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR. 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, som 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 det 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, 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 på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis RR = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ procentpoint).

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

Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal krydstjekke ekstraherede data med EPAR og begrunde eventuelle afvigelser. Vedr. data på effektmål: Oplysning om, hvor data på de enkelte effektmål stammer fra, begrundelse for eventuelle afvigelser fra EPAR samt beskrivelse af hvilke analysemetoder, der er blevet anvendt til hvilke effektmål, skal fremgå.

Population

Fagudvalget ønsker en præcisering af den population, der beskrives i den forventede EMA-indikation samt angivelse af, hvilken sygdomsklassifikation, der anvendes.

Effektanalyser

Ansøger har i den foreløbige ansøgning angivet, at effektanalyserne forventes at blive baseret på indirekte analyser med udgangspunkt i SCHOLAR-studiet [6]. Fagudvalget bemærker i relation til dette, at analyserne bør tage højde for forskelle i patientpopulationerne, herunder f.eks.:

- Patienternes alder
- Forskelle i performance status
- Tidligere behandlinger.

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

6 Referencer

1. Dansk Lymfom Gruppe. Malignt Lymfom og CLL - National Årsrapport. 2016;(december):61.
2. Jørgensen J, Madsen J, Hansen PB, Larsen TS, Stoltenberg D, Petersen PM, et al. Retningslinjer for diagnostik og behandling af diffust storcellet b-celle lymfom (DLBCL). Dansk Lymfomgruppe 2015. 2015.
3. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017.
4. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(August):vii78-vii82.
5. Roberts ZJ, Better M, Bot A, Roberts MR, Ribas A. Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. *Leuk Lymphoma.* 2017;59(8):1–12.
6. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;NEJMoA1707447.
7. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473–83.
8. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41(5):582–92.
9. Hlubocky F, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D. The development and validation of a measure of health-related quality of life for Non-Hodgkin's lymphoma: the functional assessment of cancer therapy-lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma.* 2013;
10. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579–86.

7 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

Formand	Indstillet af
Lars Møller Pedersen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Næstformand	
Paw Jensen <i>Ledende overlæge</i>	
Medlemmer	Udpeget af
Jakob Madsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Paw Jensen <i>Ledende overlæge</i>	Region Nordjylland
Peter Martin Hjørnet Kamper <i>Funktionsledende 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
Kenneth Skov <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Boe Møller <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Jørn Søllingvraa <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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