

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab til 1. linje behandling af follikulært lymfom

Handelsnavn	Gazyvaro
Generisk navn	Obinutuzumab
Firma	Roche A/S
ATC kode	L01XC15
Virkningsmekanisme	Monoklonalt antistof mod B-celle markøren CD20
Administration/dosis	1000 mg intravenøs infusion (fast dosis) <u>Induktionsfase</u> Serie 1: 1000 mg på dag 1, dag 8 og dag 15 Serie 2-8: 1000 mg på dag 1 (qw3) <i>eller</i> Serie 2-6: 1000 mg på dag 1 (qw4) afhængigt af kemoterapi regime <u>Vedligeholdelsesfase</u> Fuld dosis (1000 mg) en gang hver anden måned i op til 2 år
EMA Indikation	Gazyvaro in combination with chemotherapy, followed by Gazyvaro maintenance therapy in patients achieving a response, is indicated for the treatment of patients with previously untreated advanced follicular lymphoma.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	9. oktober 5652 1.1
Sekretariatets arbejdsgruppe (Fagudvalgets sammensætning se bilag 1)	Jesper Skov Neergaard, Karen Kleberg Hansen, Anette Pultera Nielsen

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Obinutuzumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål.....	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	5
3.2	Valg af effektmål.....	6
3.2.1	Kritiske effektmål.....	6
3.2.2	Vigtige effektmål.....	7
3.2.3	Mindre vigtige effektmål.....	8
4	Litteratursøgning.....	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser.....	11
7	Referencer.....	12
8	Bilag.....	14
9	Versionslog.....	15

Forkortelser

CHOP:	Kemoterapi bestående af cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon
CR:	Complete Response (komplet respons)
CT:	Computertomografi
CVP:	Kemoterapi bestående af cyclophosphamid, vincristin og prednisolon
EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European Public Assessment Report
EQ-5D:	EuroQol five dimensions questionnaire, et værktøj til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet
ITT:	Intention-to-treat
FLIPI:	The Follicular Lymphoma International Prognostic Index
GELF:	Groupe d'étude des Lymphomes Folliculaires
HR:	Hazard Ratio
MeSH:	Medical Subject Headings
MRD:	Minimal residual disease (minimal restsygdom)
OR:	Odds Ratio
PET:	Positronemissionstomografi
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PR:	Partial response (delvist respons)
qw3:	hver 3. uge
qw4:	hver 4. uge
RR:	Relativ Risiko
SMD:	Standardized Mean Difference
VAS:	Visuel analog skala

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af obinutuzumab med henblik på generel ibrugtagning til patienter med behandlingskrævende follikulært 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 obinutuzumab modtaget 21.07.17.

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

Follikulært lymfom er et langsomtvoksende B-celle lymfom af typen non-Hodgkin lymfom. Det opstår typisk nodalt (i lymfeknuder og milt), men forekommer også ekstra-nodalt (i andre væv som f.eks. knoglemarv, lever, lunge og slimhinder). Sygdommen udgør i Danmark ca. 19 % af alle nye tilfælde af non-Hodgkin lymfom, svarende til ca. 200 tilfælde om året. Den mediane debut-alder er ca. 60 år, og incidensen stiger med stigende alder [1].

Follikulært lymfom manifesterer sig oftest ved hævede lymfeknuder, og symptomer inkluderer almene symptomer som feber, nattesved, vægttab, træthed og hudkløe [1].

Diagnosen stilles, og sygdommen stadieinddeles på baggrund af anamnese, blodprøver, lymfeknudebiopsier og/eller knoglemarvsundersøgelser samt PET/CT scanninger [2].

Sygdommen stadieinddeles efter Ann Arbor-kriterierne, der inddeler i stadie I-IV, baseret på udbredelsen. De fleste patienter præsenterer sig på diagnosedetidspunktet med avanceret sygdom (stadie III-IV), hvor sygdommen involverer begge sider af diafragma og evt. har spredt sig til ekstranodale organer [2]. Ikke-lokaliseret follikulært lymfom (stadie III-IV) opfattes som en inkurabel sygdom med et typisk progredierende forløb. Follikulært lymfom er karakteriseret ved et indolent forløb, og mange patienter er asymptomatiske selv på et avanceret sygdomsstadie [3].

Prognosen er forbedret efter introduktionen af kombinationsbehandling med kemoterapi og antistofbehandling [3]. Den mediane overlevelse for patienter med stadie III-IV er ca. 12 år [2]. Transformation til højmalignt lymfom ses med en årlig rate på ca. 3 % [4]. Transformation er en alvorlig komplikation med betydelig indflydelse på prognosen.

2.1 Nuværende behandling

Kun ved lokaliseret sygdom (stadie I-II - naboregioner) opfattes sygdommen som potentielt kurabel med strålebehandling. Ved stadie II (ikke-naboregioner)-IV findes ingen kurativ behandling. Behandlingsbehovet vurderes ud fra en række kriterier, eksempelvis Groupe d'étude des Lymphomes Folliculaires (GELF)-kriterierne, som ofte anvendes i protokolleret sammenhæng. For asymptomatiske patienter er behandlingsstrategien monitorering: "watch and wait".

Ved behandlingskrævende follikulært lymfom er 1.-linje behandlingen i Danmark kemoterapi i kombination med det monoklonale type I anti-CD20 antistof rituximab, efterfulgt af rituximab-vedligeholdelse hver

anden måned i 2 år. Behandlingen betegnes R-kemo. Rituximab doseres 375 mg/m² rituximab i.v. på dag 1 i hver behandlingscyklus (qw4). Kemoterapien omfatter CVP, CHOP eller Bendamustin og individualiseres ud fra patientens profil på baggrund af ko-morbiditet, toksicitetsprofiler og tradition. I DK anvendes aktuelt både R-CVP, R-CHOP og R-Bendamustin som ligeværdige muligheder til 1. linje terapi [2].

2.2 Obinutuzumab

Obinutuzumab er et glycomanipuleret type II monoklonalt anti-CD20 antistof. Type II anti-CD20 antistoffer adskiller sig fra type I ved deres virkningsmekanisme. Type I har generelt god komplement-afhængig cytotoxicitet og antistofafhængig celle-medierende cytotoxicitets-egenskaber, men er dårligere til at inducere direkte celledød. Type II antistoffer har dårligere komplement-afhængig cytotoxicitets-egenskaber, men er effektive til at inducere direkte celledød [5].

Gazyvaro gives som fast dosis, 1000 mg intravenøs infusion. Induktionsbehandlingen forløber i 6-8 serier afhængig af kemoterapien, under induktionsbehandlingen: Serie 1: dag 1, dag 8 og dag 15, Serie 2-6 (qw3) eller 2-8 (qw4): dag 1.

Under vedligeholdelsesbehandlingen gives én infusion hver 2. måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression.

3 Kliniske spørgsmål

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder obinutuzumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af obinutuzumab vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab vedligeholdelsesbehandling, til patienter med tidligere ubehandlet, avanceret follikulært lymfom?

Population

Tidligere ubehandlede patienter (≥18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20 positivt follikulært lymfom, grad 1-3a.

Fagudvalget ønsker desuden behandlingseffekten belyst i følgende subpopulationer baseret på The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI):

- Patienter med FLIPI score 0-1 (lav risiko for progression)
- Patienter med FLIPI score 2 (intermediær risiko for progression)
- Patienter med FLIPI score 3-5 (høj risiko for progression)

Intervention

Obinutuzumab i kombination med kemoterapi, efterfulgt af obinutuzumab-vedligeholdelse hver anden måned i 2 år.

Komparator

Rituximab i kombination med kemoterapi, efterfulgt af rituximab-vedligeholdelse hver anden måned i 2 år.

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. 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.

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel (absolutte værdier)	Kategori
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Andel af patienter, der opnår 3-års PFS	Forskel på 10 procentpoint i andel af patienter, der opnår 3-års PFS	Dødelighed
Livskvalitet	Kritisk	Gennemsnitlig ændring på EQ-5D visuel analog skala	Forskel på ≥ 7 point [6]	Helbredsrelateret livskvalitet
		Gennemsnitlig ændring på EQ-5D index score	Forskel på 0,08 [6]	
Bivirkninger grad ≥ 3	Kritisk	Andel af patienter	Forskel på 5 procentpoint i andel af patienter, der oplever bivirkninger grad ≥ 3	Alvorlige symptomer og bivirkninger
Komplet respons (CR)	Vigtigt	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint i andel af patienter, der opnår komplet respons	Alvorlige symptomer og bivirkninger
Infusionsrelaterede reaktioner (IRR)	Vigtigt	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint i andel af patienter, der oplever IRRs	Alvorlige symptomer og bivirkninger
Infektion som bivirkning	Vigtigt	Andel af patienter	Forskel på 10 procentpoint i andel af patienter, der oplever infektioner	Alvorlige symptomer og bivirkninger

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, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).
* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af obinutuzumab baseres som udgangspunkt på en tidshorisont på 36 måneder.

3.2 Valg af effektmål

3.2.1 Kritiske effektmål

Fagudvalget vurderer, at fire effektmål er kritiske for valg af behandling. Dette begrundes med, at overlevelsen generelt er lang for patienter med follikulært lymfom, og sygdommen ofte er at betragte som kronisk. Ved en sygdom af denne karakter er det derfor særligt betydningsfuldt at fokusere på parametre for livskvalitet og toksicitet. Dette gælder især, hvis en øget levetid (overall survival) ikke er dokumenterbar.

Progressionsfri overlevelse (PFS), et indirekte mål for overlevelse (surrogateffektmål), er i international litteratur anerkendt som aktuelt bedste surrogatmål for klinisk behandlingseffekt. EMA accepterer ligeledes PFS som primært effektmål i de studier, der ligger til grund for markedsføringstilladelsen. PFS defineres som tiden fra randomisering til progression eller død, hvor progression bestemmes efter det standardiserede responskriterie [7]. For behandlingsnaive patienter med behandlingskrævende follikulært lymfom er den mediane PFS typisk 6-8 år [8]. Fagudvalget har fravalgt median PFS i vurderingen af klinisk merværdi af samme årsag som angivet ovenfor. Det er fagudvalgets holdning, at PFS som udgangspunkt

bør vurderes af en uafhængig komite (Independent Review Committee assessed). Det er uklart for fagudvalget, om vurderingen af den uafhængige komite i det pivotale GALLIUM-studie er problematisk, grundet studiedesignet. Derfor ønsker fagudvalget ligeledes investigator-bedømt PFS opgivet i den endelige ansøgning. Fagudvalget finder det relevant at se på PFS som procentvis PFS efter 3 år. Valget af 3-års opfølgning er baseret på tidligere erfaringer fra PRIMA-studiet, hvor der var forskel i PFS efter 36 måneder [9]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 3-års PFS.

Helbredsrelateret livskvalitet bør altid indgå i Medicinrådets vurderinger af nye lægemidler [10]. Når patienterne lever længe med deres sygdom, er betydningen af en forbedret livskvalitet kritisk, især hvis effekten på overlevelse er lille eller helt ukendt.

Helbredsrelateret livskvalitet kan måles med flere forskellige generiske instrumenter. I dette tilfælde vil det foretrukne instrument for vurdering af livskvalitet være EQ-5D. EQ-5D er et velvalideret generisk spørgeskema til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet [11]. Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression) og 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 [6].

Såfremt der ikke foreligger data fra EQ-5D, foretrækkes data fra et andet valideret instrument, som er relevant for patienter med follikulært lymfom, eksempelvis det generiske SF-36 eller det sygdomsspecifikke Functional Assessment of Cancer Therapy for Lymphoma scale.

Bivirkninger grad ≥ 3 har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet og vilje til at forblive i en behandling over længere tid. Obinutuzumab gives i op til to år efter endt induktionsbehandling, og derfor vil eventuelle bivirkninger skulle tolereres i lang tid, hvorfor fagudvalget vurderer dette effektmål som kritisk. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der oplever grad 3-5 bivirkninger.

I tillæg til ovenstående ønskes en liste over kendte bivirkninger til obinutuzumab i form af udkast til produktresumé som godkendt af CHMP. Listen over bivirkninger, deres alvorlighed og frekvens vurderes narrativt af fagudvalget. En tilsvarende liste ønskes for komparator.

3.2.2 Vigtige effektmål

Komplet respons (CR) er defineret som forsvinden af alle synlige tegn på sygdom, jævnfør de reviderede responskriterier for maligne lymfomer [7]. CR er specifikt valgt fremfor samlet respons rate (ORR), da en stor andel af populationen med den nuværende standardbehandling opnår minimum et partielt respons, hvorfor det kan være svært at se forbedringer på denne parameter ved en ny behandling. Samtidig har CR vist sig som et velegnet effektmål til påvisning af en tidlig behandlingseffekt i 1. linje behandling af FL [12]. PET-CT baseret komplet respons vurdering er den mest valide metode sammenlignet med CT og er samtidig standardpraksis i Danmark. Fagudvalget ønsker derfor, at vurderingen af komplet respons som udgangspunkt er baseret på PET-CT. Samtidig er fagudvalget bevidst om, at der i studierne ikke nødvendigvis er udført PET-CT i alle deltagende lande, hvorfor en analyse af komplet respons uden PET også vil blive taget i betragtning i den samlede vurdering af CR. Fagudvalget er af den opfattelse, at data for CR tager udgangspunkt i en bedømmelse foretaget af en uvildig bedømmerkomité, og finder, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der opnår CR efter endt induktionsbehandling, er klinisk relevant.

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR) er en bivirkning, som fagudvalget vurderer har stor betydning for valg af behandling. Infusionsrelaterede bivirkninger er meget hyppige ved behandling med antistoffer.

Eventuelle alvorlige infusionsrelaterede bivirkninger kan have betydning for fortsættelse af antistofbehandlingen. Det er derfor relevant at kende hyppigheden af bivirkninger og gerne et tal for andelen af patienter, hvor behandlingen må opgives. Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der oplever infusionsrelaterede reaktioner som bivirkning, er klinisk relevant.

Infektion som bivirkning er en meget hyppig og ofte alvorlig bivirkning til cancerbehandling. Det er derfor relevant at kende hyppigheden af netop denne specifikke bivirkning. Alvorlige eller længerevarende infektioner kan udover at være livstruende samtidig påvirke de efterfølgende behandlingsserier. Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 10 procentpoint i andelen af patienter, der oplever infektion som bivirkning, er klinisk relevant.

3.2.3 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.

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. For behandlingsnaive patienter med behandlingskrævende follikulært lymfom er den mediane overlevelse ca. 12 år [2]. En påviselig relevant effekt på overlevelse vil forventeligt kræve en betydeligt længere opfølgningsperiode på baggrund af en sygdom med en median overlevelse på mere end et årti. Disse patienter har samtidig en høj livskvalitet og derfor vil selv små forbedringer i overlevelse være klinisk meningsfulde. En forbedring i overlevelse må sammenholdes med den statistiske sikkerhed, hvormed den fastslås. Da den absolutte dødelighed for denne patientgruppe efter 3 år i forvejen er lille, er det udvalgets opfattelse, at forbedringer i overlevelse sandsynligvis ikke vil kunne belyses med sikkerhed, og meningsfulde kliniske ændringer i overlevelse kan ikke forventes at foreligge ved afslutningen af fagudvalgets arbejde. Fagudvalget forventer derfor primært at kunne anvende surrogatmarkører som f.eks. progressionsfri overlevelse.

Transformationsrate angiver andelen af patienter, der transformerer til et aggressivt non-Hodgkin lymfom. Transformation er en begivenhed med stor indflydelse på patientens prognose. Flere studier har rapporteret en dårlig prognose efter transformation med en median overlevelse, der strækker sig fra 2,5 måneder til 2 år [13]. Den forventede årlige transformationsrate er lav, hvorfor fagudvalget vurderer effektmålet som værende mindre vigtigt indenfor den foreslåede tidshorisont.

Minimal restsygdom (MRD = Minimal Residual Disease) er et objektivi mål for sygdomsstatus defineret af antallet af kræftceller, som forbliver i perifert blod eller knoglemarv efter behandling. Det bruges som et udtryk for remissionens dybde og dermed behandlingseffekt. Det har vist sig at have relation til patienternes prognose [14]. Fagudvalget har vurderet, at det ikke er en afgørende parameter for valg af behandling, hvorfor det er kategoriseret som mindre vigtigt.

Varighed af respons er defineret som tiden fra dokumenteret respons (CR eller PR) til relaps, progression eller død [7]. I denne sammenhæng vurderes det som mindre vigtigt, da det til dels er indeholdt i PFS.

Derudover blev en række andre effektmål såsom **samlet respons (ORR)** og **neutropeni som bivirkning** overvejet af fagudvalget. Disse er i denne sammenhæng kategoriseret som mindre vigtige.

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 for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for det aktuelle lægemiddel og dets komparator, 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 (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Gazyvaro, obinutuzumab	Follicular lymphoma
MabThera, rituximab	

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, således at den efterfølgende bliver vurderet på fuldtekstniveau.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Studier med andre populationer end de valgte ekskluderes, og studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes.

Såfremt der ikke findes direkte randomiserede, kontrollerede studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål, vil der søges efter randomiserede, kontrollerede studier, som muliggør indirekte sammenligninger. Hvis der ikke identificeres randomiserede, kontrollerede studier, vil der søges efter kontrollerede observationsstudier og ukontrollerede studier.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekst-artikler og data fra EMAs Public assessment report (EPAR). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra fx 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 ansøgningskemaet og i rapporten vedrørende klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt 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 (fx intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal, hvis muligt, angives, 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. Subgruppeanalyserne, baseret på FLIPI-score, ønskes udført for effektmålene: overlevelse, PFS og CR.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængeligt 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 (Bivirkninger grad ≥ 3 , CR, IRR og infektion som bivirkning), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den estimerede absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparator-gruppen. 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 komparator-gruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0,5 = 15$ %-point).

For overlevelse og PFS vil andelen levende/progressionsfri efter 3 år, for hvert inkluderet studie, blive beregnet med metoder, som tager højde for censurering, som for eksempel Kaplan-Meier estimerer eller Cox-regression.

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 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 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 per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (fx geografi, årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (meta-analyse eller narrativ syntese) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Baseret på information fra den foreløbige ansøgning er det uklart for fagudvalget, hvad forskellen mellem investigator-vurderet PFS og komité-vurderet PFS skyldes. Derfor opfordres ansøger til at redegøre for dette i den endelige ansøgning. Samtidig er der ud fra de nuværende publicerede data uoverensstemmelse mellem behandlingseffekten på PFS og CR (PFS favoriserer interventionen, mens investigator-vurderet CR favoriserer komparator). Disse to effektmål opfattes oftest som tæt relateret, hvorfor effekten som udgangspunkt må forventes at have samme retning. Derfor ønsker fagudvalget ansøgers forklaring på dette.

7 Referencer

1. Den landsdækkende LYFO database. Malignt Lymfom og CLL – National årsrapport 2015. København: Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram; 2015.
2. Bentzen H, Vissing K, Munksgaard L, Do T, Jensen P, Pedersen M, Pulczynski S, Knudsen H, Pedersen LM. Dansk Lymfomgruppe: Guidelines for diagnostik, behandling og opfølgning af follikulært lymfom. 2015.
3. Hiddemann W, Cheson BD. How we manage follicular lymphoma. *Leukemia*. 2014 Jul;28(7):1388–95.
4. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, Sehn LH, Shenkier TN, Gascoyne RD, Connors JM. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5165–9.
5. Mössner E, Brünker P, Moser S, Püntener U, Schmidt C, Herter S, Grau R, Gerdes C, Nopora A, van Puijenbroek E, Ferrara C, Sondermann P, Jäger C, Strein P, Fertig G, Friess T, Schüll C, Bauer S, Dal Porto J, Del Nagro C, Dabbagh K, Dyer MJS, Poppema S, Klein C, Umaña P. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*. 2010 Jun 3;115(22):4393–402.
6. 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.
7. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V, International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579–86.
8. Marcus RE, Davies AJ, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen CJ, Phillips EH, Sangha R, Schlag R, Seymour JF, Townsend W, Trněný M, Wenger MK, Fingerle-Rowson G, Rufibach K, Moore T, Herold M, Hiddemann W. Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study. In American Society of Hematology; 2016.
9. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P, Bouabdallah R, Catalano JV, Brice P, Caballero D, Haioun C, Pedersen LM, Delmer A, Simpson D, Leppa S, Soubeyran P, Hagenbeek A, Casasnovas O, Intragumtornchai T, Fermé C, da Silva MG, Sebban C, Lister A, Estell JA, Milone G, Sonet A, Mendila M, Coiffier B, Tilly H. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011 Jan 1;377(9759):42–51.
10. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. 2016.
11. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990 Dec;16(3):199–208.
12. Shi Q, Flowers CR, Hiddemann W, Marcus R, Herold M, Hagenbeek A, Kimby E, Hochster H, Vitolo U, Peterson BA, Gyan E, Ghielmini M, Nielsen T, De Bedout S, Fu T, Valente N, Fowler NH, Hoster E, Ladetto M, Morschhauser F, Zucca E, Salles G, Sargent DJ. Thirty-Month Complete Response as a Surrogate End Point in First-Line Follicular Lymphoma Therapy: An Individual Patient-Level Analysis

of Multiple Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 28;JCO2016708651.

13. Lossos IS, Gascoyne RD. Transformation of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Jun;24(2):147–63.
14. Lobetti-Bodoni C, Mantoan B, Monitillo L, Genuardi E, Drandi D, Barbero D, Bernocco E, Boccadoro M, Ladetto M. Clinical implications and prognostic role of minimal residual disease detection in follicular lymphoma. *Ther Adv Hematol*. 2013 Jun;4(3):189–98.

8 Bilag

Sammensætning af Fagudvalget vedrørende follikulært lymfom

Navn	Udpeget af
Lars Møller Pedersen (Formand) Forskningsansvarlig overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Lars Møller Pedersen (dobbel mandat) Forskningsansvarlig overlæge	Region Hovedstaden
<i>Afventer udpegning</i>	Region Midtjylland
Paw Jensen Ledende overlæge	Region Nordjylland
<i>Afventer udpegning</i>	Region Syddanmark
Dorte Maegaard Tholstrup Afdelingslæge	Region Sjælland
Helle Knudsen Overlæge	Dansk Patologiselskab
Kathrine Bruun Svan Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Medicinrådets sekretariat

Jesper Skov Neergaard jne@medicinraadet.dk Tlf. 4022 3103	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
Karen Kleberg Hansen kkh@medicinraadet.dk Tlf. 3034 4636	

9 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	11. september 2017	Protokollen blev godkendt
1.1	9. oktober 2017	Overall survival udelades som kritisk/vigtigt effektmål.