

# Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) til AML

Handelsnavn	Vyxeos
Generisk navn	Liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351)
Firma	Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
ATC-kode	L01XY01
Virkningsmekanisme	Vyxeos er en liposomal formulering, som kombinerer daunorubicin og cytarabin i en 1:5 molar ratio. Daunorubicin er celletoksisk og hæmmer celledelingen, primært ved at hæmme DNA-topoisomerase II. Cytarabin virker cytotoxisk ved at hæmme celledelingen efter inkorporering i DNA.
Administration/dosis	Pulver til koncentrat til infusionsvæske. Koncentrationen af den færdige liposomale opløsning er 2,2 mg/ml daunorubicin og 5 mg/ml cytarabin.  Induktionsdosis: 44 mg/100 mg/m <sup>2</sup> på dag 1, 3 og 5 Konsolideringsdosis: 29 mg/65 mg/ m <sup>2</sup> på dag 1 og 3
EMA-indikation	Vyxeos is indicated for the treatment of adults with newly diagnosed, therapy-related acute myeloid leukaemia (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC).
Godkendelsesdato	20. september 2018
Offentliggørelsesdato	20. september 2018
Dokumentnummer	27020
Versionsnummer	1.0

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) .....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	6
3.2	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål.....	8
	Vigtige effektmål .....	9
4	Litteratursøgning .....	10
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser .....	12
7	Referencer .....	13
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	14

## Forkortelser

AE:	<i>Adverse Event</i> /uønsket hændelse
AML:	Akut myeloid leukæmi
AML-MRC	Akut myeloid leukæmi med myelodysplasirelaterede ændringer
AraC:	Cytarabin
ARR:	Absolut risikoreduktion
CI:	Konfidensinterval
CR:	<i>Complete Response</i> /komplet remission
CR <sub>p</sub> :	<i>Complete Response</i> /komplet remission med residual thrombocytopeni
DNR:	Daunorubicin
EFS:	<i>Event Free Survival</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i> )
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
OS:	<i>Overall Survival</i>
RR:	Relativ risiko
RFS:	<i>Relapse free survival</i>
SAE:	<i>Serious Adverse Event</i> /alvorlig uønsket hændelse
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
t-AML:	terapirelateret akut myeloid leukæmi
TRM:	Transplantationsrelateret mortalitet

## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) som mulig standardbehandling af voksne patienter med nydiagnosticeret terapirelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller akut myeloid leukæmi med myelodysplasirelaterede ændringer (AML-MRC). 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 CPX-351, modtaget den 4. maj 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af CPX-351 sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse for CPX-351 og dansk kurativt kemoregime 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

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger de umodne blodkræftceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller. Dette fører til akut knoglemarvssvigt. Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner samt øget blødningstendens [1].

AML er en heterogen sygdom med forskellige molekyलगenetiske profiler. Af betydning for prognosen er dels kromosomændringer og dels mutationer i udvalgte gener [2]. Samtidig har sygdommen et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi [3].

AML rammer oftest ældre personer over 50 år, og i Danmark diagnosticeres 250 nye tilfælde i gennemsnit pr. år [4]. Ved udgangen af 2014 levede 850 personer med diagnosen [3]. Alder på diagnostetidspunktet er af afgørende betydning for prognosen.

Af nydiagnosticerede AML-tilfælde er en undergruppe karakteriseret ved AML, som er relateret til tidligere medicinsk behandling f.eks med kemoterapi (t-AML) eller AML med myelodysplastiske forandringer (AML-MRC) som defineret i den gældende WHO-klassifikation af hæmatologiske tumorer [4][5]. Disse undergrupper er på grund af den underliggende biologi forbundet med kemoresistens og ringere overlevelse uanset alder end andre AML subgrupper [6]. 1-årsoverlevelsen for disse patienter ligger på ca. 31-56 %, mens 3-årsoverlevelsen ligger på ca. 11-25 % [5].

Fagudvalget vurderer, at ca. 25 % af nydiagnosticerede AML-tilfælde, svarende til omtrent 60 patienter årligt, vil være t-AML eller MRC-AML.

### 2.1 Nuværende behandling

Førstelinjebehandling af voksne med højrisiko-AML kan opdeles i tre kategorier: 1) kurativ; 2) livsforlængende/palliativ; 3) understøttende behandling. Kun den kurative behandling vil blive omtalt yderligere, da det er patienter som kan tåle kurativt regime, som også vurderes at være kandidater til

Vyxeos, (bemærk at CPX-351 er en liposomal reformulering af cytarabin og daunorubicin, som indgår i det kurative regime).

Kurativ behandling, som inkluderer intensiv kombinationskemoterapi, tilbydes under halvdelen af alle nydiagnosticerede højrisikopatienter baseret på alder, risici samt performancestatus.

Den kurative behandling opdeles i to faser: Induktionsfasen og konsolideringsfasen. I induktionsfasen gives der i Danmark 2 serier induktionskemoterapi for at genoprette normal bloddannelse og opnå komplet remission (CR og CRp)<sup>1</sup>. Første serie remissionsinduktion består af 10 dages cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup> og 3 dages daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (10 + 3). Efter i gennemsnit 3-4 ugers behandlingspause gives anden serie remissionsinduktion, der består af 8 dages cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup> og 3 dages daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (8 + 3).

Hvis der opnås komplet remission (CR)<sup>1</sup> evt. med ufuldstændig blodplade-recovery (CRp)<sup>1</sup>, indledes konsolideringsfasen, som indeholder forskellige behandlingstilbud:

Patienter, der tilbydes allogene transplantation, får som hovedregel yderligere mindst én serie kemoterapi, efter komplet remission er opnået, men ofte flere afhængigt af ventetid på stamcelletransplantation m.m. Som ved induktionsbehandlingen er der 3-4 ugers behandlingspause mellem kemoterapierne.

Patienter under 60 år, der ikke tilbydes allogene transplantation, konsolideres med 2 serier højdosis cytarabin 3 g/m<sup>2</sup>, hvor hver serie består af 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5.

Patienter over 60 år, der ikke tilbydes allogene transplantation konsolideres med én behandlingsserie med højdosis cytarabin 2 g/m<sup>2</sup>, 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5 [1].

## 2.2 Liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351)

Jævnfør EMAs produktresumé er CPX-351 et kombinationspræparat indeholdende de to eksisterende cytostatika, daunorubicin (DNR) og cytarabin (AraC), der i mange år er blevet anvendt i kombination i behandlingen af AML og andre typer kræft. DNR hæmmer topoisomerase-enzymet, hvilket medfører DNA-skade og celledød. AraC er en desoxycytidinanalog, som efter *in vivo*-aktivering intracellulært indbygges i DNA med defekt DNA-syntese til følge.

I forhold til tidligere DNR/AraC-kombinationsbehandling er AraC og DNR i den nye liposomale kombinationsformulering CPX-351 *begge* indeholdt i en mikroskopisk fedtpartikel, som kaldes et liposom. Forholdet mellem DNR og AraC er i den liposomale formulering fastlåst i en 1:5 molar ratio, som *in vitro* og *in vivo* har vist at maksimere den synergistiske antitumoraktivitet i AML.

Kombinationen af de to lægemidler i et liposom har vist en forlænget plasmahalveringstid efter intravenøs infusion, hvor  $\geq 99\%$  af DNR og AraC i plasmaet forbliver indkapslet i liposomer. Baseret på data i dyreforsøg ses det, at liposomerne akkumulerer og forbliver i høj koncentration i knoglemarven, hvor de optages i leukæmiceller i større grad end i almindelige knoglemarvsceller. Efter indlejring i leukæmicellerne, undergår liposomerne nedbrydning, hvilket frigiver DNR og AraC i det intracellulære miljø, og de to lægemidler får herved mulighed for at udøve deres synergistiske antineoplastiske aktivitet.

CPX-351 administreres intravenøst og anvendes i en dosis på 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 3 og 5 i forbindelse med induktionsbehandling og 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og 3 ved konsolideringsbehandling.

---

<sup>1</sup> CR defineret  $< 5\%$  knoglemarvsblaster og absolut neutrofil (ANC)  $> 1 \times 10^9$  pr. L, trombocytter  $> 100 \times 10^9$  pr. L. CR<sub>p</sub> defineret som CR, men med residual trombocytopeni, dvs. trombocytter  $< 100 \times 10^9$  pr. L.

Administrationstiden er 90 minutter. Både induktions- og konsolideringsbehandling kan gentages hos patienter, som ikke viser sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

CPX-351 er godkendt til behandling af voksne nydiagnosticerede patienter (> 18 år) med tAML eller AML-MRC. Fagudvalget vurderer, at under halvdelen af patienterne med disse diagnoser vil være kandidater til behandling med CPX-351, svarende til ca. 25 patienter pr. år.

### 3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

#### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af CPX-351 sammenlignet med standardbehandling til voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML (terapi-relateret AML) eller AML-MRC (AML med myelodysplastiske ændringer), som kan behandles indenfor kurativt regime?*

##### *Population*

Voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML (terapirelateret AML) eller AML-MRC (AML med myelodysplastiske ændringer), som kan behandles med kurativt regime.

##### *Intervention*

CPX-351 som kurativt regime:

- Første serie induktionsbehandling består af liposomal daunorubicin/cytarabin 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup> på dag 1, 3 og 5.
- Evt. anden serie induktionsbehandling består af liposomal daunorubicin/cytarabin 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og 3.

Herefter ved CR (evt. CRp):

- Konsolideringsbehandling:  
Liposomal daunorubicin/cytarabin 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og 3.

##### *Komparator*

Kurativt regime i Danmark.

Det kurative regime består af:

- Første serie induktionsbehandling består af 10 dages cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup> og 3 dages daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (10 + 3).
- Evt. anden serie induktionsbehandling består af 8 dages cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup> og 3 dages daunorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> (8 + 3).

Herefter ved CR (evt. med CRp):

- Konsolideringsbehandling:  
< 60 år (2 cyklusser): Højdosis cytarabin (3 g/m<sup>2</sup>, dag 1, 3, og 5).  
> 60 år (1 cyklus): Højdosis cytarabin (2 g/m<sup>2</sup>, dag 1, 3, og 5).

Ved opnåelse af CR kan patienter tilbydes allogent stamcelletransplantation. I forbindelse med transplantation udgår patienten af ovenstående behandlingsregime.

### Effektmål

Se tabel 1.

## 3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimer 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 (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet overlevelse	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse (mdr.)	En forskel i median på 4 måneder
			Andel patienter der overlever i 3 år	En forskel på 7 %-point
Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der oplever $\geq 1$ alvorlige uønskede hændelser	En forskel på 10 %-point
			Antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient	En forskel på 20 alvorlige uønskede hændelser pr. 100 patienter
Komplet remission (CR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der opnår CR	En forskel på 5 %-point
Relapse free survival (RFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median RFS	En median forskel på 3 måneder
			Andel patienter uden relaps eller død efter 3 år	En forskel på 10 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	En forskel i EORTC-QLQ C-30: - Målt fra baseline til 3 måneder efter endt behandling	En forskel på 5 point
Transplantationsrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter som transplanteres	En forskel på 10 %-point
Transplantationsrelateret mortalitet	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der er døde opgjort ved dag 365 efter stamcelletransplantation	En forskel på 10 %-point

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

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):**

Tid fra diagnose (eller i kliniske forsøg randomisering) til død uanset årsag. Overall survival er guldstandard for at demonstrere klinisk effekt i onkologiske studier, herunder akut myeloid leukæmi. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Fagudvalget finder det relevant at se på overlevelse udtrykt både som median overlevelse og som overlevelse efter 3 år. Tidshorisonten på 3 år er valgt, da man kan forvente, at evt. recidiv vil have vist sig indenfor dette tidsrum, samt at man indenfor dette tidsrum ved, om en evt. stamcelletransplantation har været succesfuld. Fagudvalget vurderer ikke, at en længere opfølgningstid vil bidrage med yderligere information. Såfremt data for 3 år ikke forefindes, kan ansøger indlevere data for 2 år.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 7 %-point er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 3-årsoverlevelse, mens 4 måneder er en klinisk relevant forskel i median overlevelse for denne patientgruppe.

#### **Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4):**

Alvorlige uønskede hændelser (SAE), hvilket inkluderer bivirkninger, har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet og kan føre til ophør af behandling og i værste fald død. CPX-351 er højdosis kemoterapi med høj toksicitet, og fagudvalget vurderer derfor, at antal alvorlige uønskede hændelser inkluderes som et kritisk effektmål. Fagudvalget ønsker alvorlige uønskede hændelser opgjort som andel af patienter, der oplever  $\geq 1$  alvorlige uønskede hændelser, og en forskel mellem grupperne på 10 %-point anses som klinisk relevant.

Da patienternes sygdom og behandling er forbundet med mange uønskede hændelser, ønsker fagudvalget også en opgørelse over antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes til en forskel mellem grupperne på 0,20 alvorlige uønskede hændelser pr. patient.

Derudover ønsker fagudvalget, at ansøger bidrager med en opgørelse over de fem hyppigste ikkeinfektøse bivirkninger.



## Vigtige effektmål

### Komplet remission (CR og CR<sub>p</sub>):

Komplet remission (CR) og komplet remission med residual thrombocytopeni (CR<sub>p</sub>) giver mulighed for, at den enkelte patient kan blive kureret for sin sygdom, evt. via stamcelletransplantation. Derfor er dette vurderet som et vigtigt effektmål. CR defineres som en normalisering af blodværdier, samt at der er mindre end 5 % blaster i knoglemarven. CR<sub>p</sub> defineres som CR, men med residual thrombocytopeni ( $< 100 \times 10^9$  pr. L). Ved nuværende dansk praksis opnår 54-61 % af denne patientpopulation CR [5]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår CR.

### Relapse free survival (RFS):

Relapse free survival (RFS) er et mål for tid til tilbagefald af sygdom eller død uanset årsag for de patienter, der har opnået komplet remission. RFS udtrykker, hvor længe patienten er sygdomsfri efter en komplet remission og er derfor et vigtigt endepunkt, idet evt. transplantation er mulig i denne periode. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 3-års RFS, mens 4 måneder er en klinisk relevant forskel i median RFS for denne patientgruppe. Såfremt data for 3 år ikke forefindes, kan data for 2-års RFS anvendes. Den valgte tidshorisont på 3 år er valgt, da man kan forvente, at evt. recidiv vil have vist sig inden da, samt at man på dette tidspunkt ved, om en evt. stamcelletransplantation har været succesfuld.

### Livskvalitet:

Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient. Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort 3 måneder efter endt behandling.

I vurderingen af livskvalitet ønskes data fra European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [9]. EORTC-QLQ C-30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på Osoba et al., hvor en lille ændring er defineret som 5-10 point. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er  $> 20$  point [7]. Den mindste klinisk relevante forskel er defineret som en forskel på 5 point mellem grupperne.

### Transplantationsrate:

Dette effektmål defineres som andel af patienter, der modtager stamcelletransplantation. Effektmålet vurderes vigtigt, da stamcelletransplantation er et kurativt behandlingstilbud til AML-patienter. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i andelen af patienter, der modtager stamcelletransplantation, er klinisk relevant for denne højrisko-patientgruppe.

### Transplantationsrelateret mortalitet:

Dette effektmål defineres som død efter stamcelletransplantation uden forudgående recidiv. Ved nuværende behandling dør ca. 15-25 % af patienterne som følge af transplantationen i sig selv. Derfor vurderes effektmålet transplantationsrelateret mortalitet 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 i langt de fleste tilfælde vil være indtruffet på dette tidspunkt. En forskel på 10 %-point vurderes at være klinisk relevant.

## 4 Litteratursøgning

### *Databaser for søgningen*

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### *Søgetermer*

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

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

Lægemiddel	Indikation
CPX-351	Therapy-related acute myeloid leukaemia (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC)

I ansøgers foreløbige ansøgning beskrives en direkte sammenligning mellem CPX-351 og komparator, som er kurativt regime. Fagudvalget finder det derfor ikke relevant at gennemføre en systematisk søgning på komparator. 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: Studier, som ikke er randomiserede kliniske undersøgelser, 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 PICO-beskrivelser, 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 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, 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 vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et 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 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), 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 syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 6 Andre overvejelser

### Aldersgrupper

Fagudvalget har noteret sig, at fase 3-studiet "CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia" [8] kun inkluderer patienter mellem 60-75 år. Da CPX-351 imidlertid er godkendt til brug fra 18 år, ønsker fagudvalget indblik i det datagrundlag, som ligger til grund for, at godkendelsen også gælder populationen 18-59 år. Ansøger bedes bidrage med information omkring datagrundlaget for patienter 18-59 år i deres endelige ansøgning.

### Kurative kemoterapiregimer

Fagudvalget er opmærksom på, at der er forskel på det kurative regime (7+3) anvendt i fase 3-studiet og det kurative regime (10+3) anvendt til behandling af AML-patienter i Danmark. Fagudvalget vurderer dog, at 7+3-regimet effektmæssigt er tilnærmelsesvist sammenligneligt med det danske 10+3-regime for størstedelen af den relevante population. Dette betyder, at data fra studiet kan anvendes direkte til at besvare det kliniske spørgsmål.

### 5-azacytidin:

For visse patienter >60 år kan behandling med 5-azacytidin være at foretrække fremfor kurativt kemoterapiregime. Fagudvalget er interesseret i, om der findes evidens for effekten af CPX-351 overfor 5-azacytidin. Konkret er opdeling af patienter fra alderen 60-69 år og 70-75 år ønsket. Fagudvalget ønsker, at ansøger kommenterer på dette.

## 7 Referencer

1. Akut Leukemi Gruppen i Danmark. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukemi (AML). 2015.
2. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):934–46.
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Statistik om akut myeloid leukemi [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/akut-leukaemi-all-aml/statistik-akut-leukaemi/statistik-akut-myeloid-leukaemi/>.
4. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017.
5. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3641–9.
6. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: A report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. 2015;90(3):208–14.
7. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
8. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;JCO2017776112.
9. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993;85:365–76.

## 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
<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, dr.med., forskningsgrupeleder</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 Nørby Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

\*Har ikke deltaget i indeværende 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>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlig)  Pernille Skaarup Arevad (projektdeltager)  Anette Pultera Nielsen (koordinator)  Annemette Anker Nielsen (teamleder)