

Baggrund for Medicinrådets anbefaling af inotuzumab ozogamicin som mulig standardbehandling til 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 ² /cyklus: <ul style="list-style-type: none">• Dag 1: 0,8 mg/m²• Dag 8 og dag 15: 0,5 mg/m² I de følgende cyklusser er dosis enten 1,5 eller 1,8 mg/m ² /cyklus.
EMA-indikation	Inotuzumab ozogamicin er indiceret som monoterapi til behandling af voksne med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle prækursor akut lymfoblastær leukæmi (ALL). Voksne patienter med Philadelphiakromosompositiv recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle prækursor ALL skal have behandlingssvigt efter mindst én tyrosinkinasehæmmer.
Godkendelsesdato	30. maj 2018
Offentliggørelsesdato	30. maj 2018
Dokumentnummer	19199
Versionsnummer	1.0
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se side 6	

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
1.1	Om indikationen.....	4
1.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
2	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	5
3	Høring.....	5
4	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag.....	5
5	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	6
6	Sammensætning af fagudvalg.....	6
7	Bilag.....	7

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** inotuzumab ozogamicin som mulig standardbehandling til refraktær eller recidiverende B-celle akut lymfatisk leukæmi. Medicinrådet vurderer dog, at inotuzumab ozogamicin kan overvejes til patienter, som vurderes at være kandidater til allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Anbefalingen er baseret på en vurdering af forholdet mellem lægemidlets kliniske merværdi og omkostningerne ved behandling med inotuzumab ozogamicin, sammenlignet med dansk standardbehandling, som er en kombination af højdosis kemoterapibehandlinger. Inotuzumab ozogamicin blev kategoriseret som havende lille klinisk merværdi, men er forbundet med væsentlige meromkostninger, der er ude af proportion med den kliniske merværdi. Medicinrådet finder derfor ikke anledning til at anbefale lægemidlet som mulig standardbehandling.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

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

1.1 Om indikationen

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

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

Yderligere baggrundsinformation findes i ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af inotuzumab ozogamicin som mulig standardbehandling til akut lymfatisk leukæmi” (bilag 3).

1.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning om inotuzumab ozogamicin fra Pfizer den 18. maj 2017 og den endelige ansøgning (bilag 4) den 10. januar 2018.

Vurderingsrapporten for inotuzumab ozogamicin blev præsenteret på rådsmødet den 15. marts 2018, hvor Rådet besluttede at stille fagudvalget supplerende spørgsmål vedrørende effekten af lægemidlet til behandling af henholdsvis recidiverende og refraktære patienter (udvidet clock-stop). Fagudvalgets endelige vurdering af klinisk merværdi blev godkendt af Medicinrådet den 24. april 2018. Medicinrådet har gennemført vurderingen af inotuzumab ozogamicin på 14 uger, hertil skal tillægges udvidet clock-stop på 6 uger.

2 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at inotuzumab ozogamicin til refraktær eller recidiverende B-celle akut lymfatisk leukæmi har en **lille merværdi**. Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

Medicinrådet finder, at der bør udvises særlig forsigtighed ved behandling af primært refraktære patienter.

3 Høring

Ansøger har den 1. maj 2018 indsendt et høringssvar, som ikke opponerede imod kategoriseringen af inotuzumab ozogamicin og dermed ikke gav anledning til en ændring af Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 5.

4 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros vurderer, at omkostningerne ved at behandle med inotuzumab ozogamicin ikke er rimelige i forhold til den merværdi, lægemidlet tilbyder. Amgros vurderer, at omkostningerne ved behandling med inotuzumab ozogamicin er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med dansk klinisk praksis (SoC). Meromkostningerne er primært drevet af prisen på inotuzumab ozogamicin, og meromkostningerne er derfor også meget følsomme over for behandlingslængden med inotuzumab ozogamicin. Omkostninger til stamcelletransplantationer (HSCT) og bivirkninger post-HSCT har også relativt stor betydning for størrelsen af samlede meromkostninger, hvilket kan tilskrives, at en større andel af de patienter, som behandles med inotuzumab ozogamicin, modtager efterfølgende HSCT sammenlignet med patienter, som behandles med SoC. Administrations- og monitoreringsomkostninger, bivirkninger under behandling og patientomkostninger har mindre betydning for resultatet.

En stor begrænsning ved det kliniske studie (INO-VATE 1022), som danner grundlaget for den sundhedsøkonomiske model, er, at behandlingsregimerne i SoC-armen ikke er direkte sammenlignelige med dansk standardbehandling. Hvis effekten af behandlingsregimerne i dansk standardbehandling afviger fra effekten observeret for SoC-armen i INO-VATE 1022, vil dette have betydning for de økonomiske estimater. Omkostningerne for behandlingsregimerne i SoC-armen i modellen er dog meget begrænsede og desuden sammenlignelige med omkostningerne for nuværende dansk standardbehandling.

Med den nuværende aftalepris på inotuzumab ozogamicin vurderer Amgros, at meromkostningerne for inotuzumab ozogamicin ikke er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi, som lægemidlet tilbyder.

Alle lægemiddelpriser i Amgros' afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har indgået en aftale med Pfizer om indkøb af inotuzumab ozogamicin til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for inotuzumab ozogamicin.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

5 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinerådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

6 Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Jan Maxwell Nørgaard <i>Ledende 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., forskningsgruppeleder</i>	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv* <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen* <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen* <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
En patient/patientrepræsentant*	Danske Patienter

* Disse medlemmer har ikke deltaget i den aktuelle vurdering.

Medicinerådets sekretariat

Medicinerådet
Dampfærgevej 27-29, 3.
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

Sekretariatets arbejdsgruppe:

Jesper Skov Neergaard (projekt- og metodeansvarlig), Ditte Marie Brix (projektdeltager), Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker), Anette Pultera Nielsen (koordinator), Annemette Anker Nielsen (teamleder).

7 Bilag

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomisk analyse
- 3) Vurdering af den kliniske merværdi af inotuzumab ozogamicin til akut lymfatisk leukæmi
- 4) Ansøgers endelige ansøgning
- 5) Høringssvar fra ansøger
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af inotuzumab ozogamicin til akut lymfatisk leukæmi

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling om anbefaling af Besponsa (inotuzumab ozogamicin) som mulig standardbehandling til voksne med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle ALL der kan behandles med kurativ intention. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	30-05-2018
Firma	Pfizer
Lægemiddel	Besponsa (inotuzumab ozogamicin)
Indikation	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.

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Besponsa **ikke anbefales** som mulig standardbehandling til voksne med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle ALL der kan behandles med kurativ intention.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at Besponsa giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med dansk klinisk praksis (SoC), som er en kombination af højdosis kemoterapibehandlinger.

Behandling med Besponsa er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med SoC. Meromkostningerne skyldes primært prisen på Besponsa, men omkostninger til stamcelletransplantationer og bivirkninger påvirker også resultatet betydeligt.

Med den nuværende aftalepris på Besponsa vurderer Amgros, at meromkostningerne for Besponsa ikke er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder.

Amgros har indgået en aftale med Pfizer om indkøb af Besponsa til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for Besponsa.

Konklusion per population

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling (baseret på aftalepriser)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem mer-omkostninger og merværdi	Anbefaling som standard-behandling
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.	SoC	Lille klinisk merværdi	Moderat evidenskvalitet	Ikke acceptabelt	Nej

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for Besponsa. Aftaleprisen på Besponsa påvirker nedenstående resultater i mindre grad. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på baggrund af AIP, er meromkostningerne for Besponsa mindre end i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med Besponsa er forbundet med meget store meromkostninger sammenlignet med SoC.

Meromkostningerne skyldes primært prisen på Besponsa, men omkostninger til stamcelletransplantationer og bivirkninger påvirker også resultatet betydeligt

I tabel 2 illustreres de estimerede meromkostningerne ved behandling med Besponsa sammenlignet med SoC i det scenarie, som Amgros mener er mest sandsynligt.

Tabel 2 Estimerede gennemsnitlige meromkostninger per patient, DKK, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger
Besponsa	SoC	1.025.430

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Besponsa er relativt begrænsede, hvilket primært skyldes det lave antal patienter, der kandiderer til behandlingen i Danmark. Amgros estimerer, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Besponsa som standardbehandling potentielt vil være ca. 5-10 millioner DKK per år med AIP, når steady state opnås. Budgetkonsekvenserne er meget forenklede.

Kontraktforhold

Amgros har indgået aftale med Pfizer om indkøb af Besponsa. Aftalen indeholder en trinvis rabat. Aftalen træder i kraft 16-05-2018 og løber indtil 30-04-2019. Ingen mulighed for forlængelse.

BESPONSA (INOTUZUMAB OZOGAMICIN)

TIL AKUT LYMFATISK LEUKÆMI

AMGROS 15. marts 2018

OPSUMMERING

Baggrund

Besponsa er indiceret til voksne patienter med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), der kan behandles med kurativ intention. Patienter med Philadelphiakromosompositiv ALL skal have oplevet behandlingssvigt med kemoterapi og mindst en tyrosinkinasehæmmer. Ca. 5-10 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Pfizer.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Besponsa til voksne patienter med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle ALL, der kan behandles med kurativ intention. I analysen sammenlignes behandling med Besponsa med en kombination af kemoterapiregimer (SoC).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Besponsa sammenlignet med SoC.

I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne for Besponsa sammenlignet med SoC 1.025 mio. DKK per patient.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Besponsa som standardbehandling vil være ca. 5 mio. DKK per år.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Besponsa er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med SoC. Meromkostningerne drives primært af lægemiddelomkostningerne til Besponsa, men omkostninger til stamcelletransplantationer (HSCT) og bivirkninger post-HSCT påvirker også resultatet betydeligt.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
ALL	Akut lymfatisk leukæmi
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
GvHD	Graft versus host disease
HSCT	Hæmatopoetisk stamcelletransplantation
SoC	Standardbehandling
VOD	Venookklusiv leversygdom

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Vedligeholdelsesbehandling af myelomatose	7
1.3.1 Behandling med Bespona	7
1.3.2 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10

3 Resultater	14
3.1 Ansøgers hovedanalyse	14
3.2 Amgros' hovedanalyse	14
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	14
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	15
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	15
3.2.3 Usikkerhed af resultaterne	16

4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	17
4.2 Amgros' estimater	18
4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser	18
4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne	18

5 Diskussion	19
---------------------	-----------

6 referencer	20
---------------------	-----------

Bilag 1	21
----------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Pfizer
Handelsnavn:	Besponsa
Generisk navn:	Inotuzumab ozogamicin
Indikation:	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.
ATC-kode:	L01XC26

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	10-01-2018
Endelig rapport færdig:	15-03-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	64 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Besponsa er indiceret til voksne patienter med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle ALL, der kan behandles med kurativ intention. Patienter med Philadelphiakromosompositiv ALL skal have oplevet behandlingssvigt med kemoterapi og mindst en tyrosinkinasehæmmer. Pfizer (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Besponsa og har den 10.01.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Besponsa som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle ALL, der kan behandles med kurativ intention i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Besponsa som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Besponsa med behandling med intensiv kemoterapi (SoC).

1.2 Patientpopulation

ALL er en kræftform i de lymfocytproducerende celler. Blandt voksne er ca. 75 % af tilfældene B-celle ALL (1). B-celle ALL er i næsten alle tilfælde positiv for antigenet CD22 (2). 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 (2,3).

Blandt voksne (≥ 18 år) er incidensen af ALL 5,7/1.000.000 pr. år med 25-30 nye tilfælde om året i Danmark (4,5). Det skønnes, at antallet af voksne med refraktær eller recidiverende B-ALL i Danmark er 5-10 om året (6).

Målet med behandlingen af B-celle ALL er at opnå remission og forlænge overlevelsen med færrest mulige bivirkninger. Såfremt der opnås remission, kan patienterne tilbydes allogen stamcelletransplantation (HSCT), hvilket er en potentiel kurativ behandling (7).

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

1.3 Vedligeholdelsesbehandling af akut lymfatisk leukæmi

1.3.1 Behandling med Bespona

Indikation

Bespona er indiceret til voksne patienter med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle ALL, der kan behandles med kurativ intention. Patienter med Philadelphiakromosompositiv ALL skal have oplevet behandlingssvigt med kemoterapi og mindst en tyrosinkinasehæmmer.

Virkningsmekanisme

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.

Dosering

For patienter, hvor intentionen er at foretage en efterfølgende stamcelletransplantation, er den anbefalede varighed af behandlingen to cyklusser. En tredje cyklus kan overvejes, hvis en sådan patient efter to cyklusser 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 cyklusser. Dog bør patienter, der ikke opnår CR/CRi indenfor 3 cyklusser, ikke modtage yderligere cyklusser.

I den første cyklus er den anbefalede dosis af inotuzumab ozogamicin til alle patienter 1.8 mg/m² per cyklus, givet som 3 doser på henholdsvis Dag 1 (0.8 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²) og 15 (0.5 mg/m²). 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 cyklusser har en varighed på 4 uger. Den anbefalede dosis af inotuzumab ozogamicin er 1.5 mg/m² per cyklus, givet som 3 doser på henholdsvis Dag 1 (0.5 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²) og 15 (0.5 mg/m²) for patienter, der opnår CR/CRi. For patienter, der ikke opnår CR/CRi, er doseringen 1.8 mg/m² per cyklus, givet som 3 doser på henholdsvis Dag 1 (0.8 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²) og 15 (0.5 mg/m²)

1.3.2 Komparator

Medicinerådet har defineret komparator som en kombination af kemoterapibehandlinger, der afspejler dansk praksis (SoC), og hvor hovedparten af patienterne har modtaget FLAG-Ida eller et tilsvarende intensivt kemoterapiregime.

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Bespona sammenlignet med SoC for følgende population:

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

1.5 Tidshorisont

Medicinerådet har defineret, at merværdien som udgangspunkt vurderes over en tidshorisont på 36 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Besponsa med en kombination af højdosis kemoterapibehandlinger (SoC) for voksne patienter med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle ALL, der kan behandles med kurativ intention.

2.1 Model, metode og forudsætninger

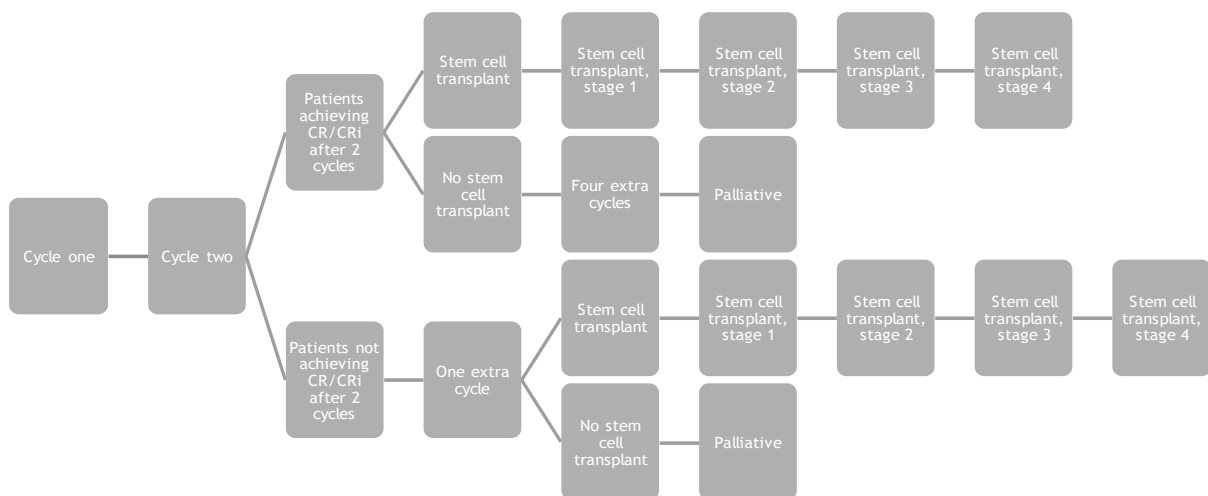
2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population.

Modellen er opbygget ud fra et teoretisk behandlingsforløb for en patient med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle ALL, der kan behandles med kurativ intention. Modellen illustreres i figur 1 og 2.

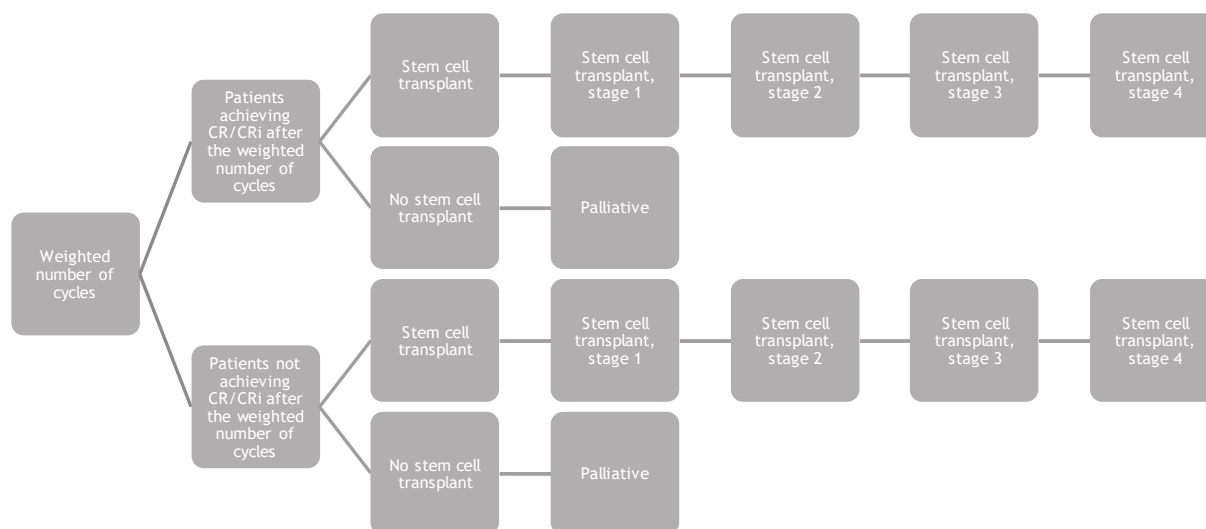
I modellen antages det, at alle patienter i et givent behandlingsstadium får det maksimale antal mulige behandlingscykluser knyttet til dette stadium. Dvs. at eksempelvis vil patienter i interventionsarmen, som opnår CR/Cri, men som efterfølgende ikke modtager HSCT, alle modtage 6 behandlingscykluser med Besponsa. Modellen indeholder desuden stadiet mortalitet (ikke illustreret), som er et muligt udfaldsrum for alle de viste stadier.

Figur 1 Behandlingsforløb for Besponsa



Kilde: Ansøgers illustration

Figur 2 Behandlingsforløb for SoC



Kilde: Ansøgers illustration

Ansøger har anvendt effektdata fra safety populationen i INO-VATE 1022 (8) til at estimere transitionssandsynligheden i interventionsarmen og komparatorarmen for at gå til hvert af de fire udfaldsrum:

- CR/Cri opnås, og patienten modtager efterfølgende HSCT
- CR/CRi opnås, og patienten modtager efterfølgende palliativ behandling
- CR/CRi opnås ikke, og patienten modtager efterfølgende HSCT
- CR/CRi opnås ikke, og patienten modtager efterfølgende palliativ behandling

Mortalitetsdata er hentet fra på Intention-to-treat (ITT) populationen i INO-VATE 1022, og mortalitetsraten er estimeret per 28 dages cyklus. Den udregnede mortalitetsrate er tilføjet til hver 28 dages cyklus, og reducerer således over tid andelen af patienter i et givent stadie. Patienter kan kun ophøre med det illustrerede behandlingsforløb pga. død.

Amgros' vurdering

Amgros mener ikke, at modellen afspejler det sædvanlige sygdomsforløb for en patient med ALL, da der i praksis vil være andre årsager til ophør af behandling end død, f.eks. sygdomsprogression og bivirkninger. Den valgte tilgang til at estimere den gennemsnitlige behandlingstid for Besponsa og SoC understøttes ikke af klinisk dokumentation, og er blot et teoretisk scenarie, hvor det antages, at alle levende patienter i modellen modtager det maksimale antal cyklusser i det givne behandlingsstadium. Modellen resulterer således i behandlingstider, der afviger betydeligt fra behandlingstiden i INO-VATE 1022. Anvendelsen af mortalitet i modellen er ligeledes ikke hensigtsmæssig, da mortalitetsraten antages at være ens for alle fire illustrerede udfaldsrum. Amgros mener ikke det er plausibelt at mortalitetsraten f.eks. er ens for hhv. patienter som har opnået CR/Cri og efterfølgende fået stamcelletransplantation, og patienter som ikke opnår CR/Cri og er i palliativ behandling. Anvendelsen af mortalitet i ansøgers model resulterer samtidig i resultater, der ikke stemmer overens med resultaterne i INO-VATE 1022.

Amgros mener den mest retvisende tilgang til at estimere behandlingstiden per patient er, at anvende det gennemsnitlige antal behandlingscyklusser per patient i safety populationen i INO-VATE 1022. Således inkluderes alle mulige udfald, inkl. CR/CRi, progression, bivirkninger, og død, i estimatet. I mangel på time-to-event-data for de forskellige stadier, mener Amgros ikke at mortalitet kan inkluderes i modellen på en meningsfuld vis. Mortalitet vil dog have meget lille betydning for de inkrementelle omkostninger, når modellen kun baseres på follow-up-perioden.

Amgros vurderer, at modeltilgangen ikke er hensigtsmæssig til at estimere de økonomiske konsekvenser i en dansk kontekst. Amgros udarbejder derfor i stedet en alternativ model, og anvender denne som sin hovedanalyse.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorizonten i analysen er 36 måneder. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Tidshorizonten stemmer ligeledes overens med tidshorizonten defineret i Medicinrådets protokol.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizonten.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

For SoC-armen er behandlingsomkostningerne baseret på et vægtet gennemsnit af andelen af patienter fra INOVATE 1022, som modtog hvert kemoterapiregime, hhv: FLAG, cytarabin og mitoxantron (CM), og højdosis cytarabin (HIDAC). Fordelingen mellem de tre lægemiddelregimer er baseret på INOVATE 1022, og fremgår af tabel 3.

Tabellen nedenfor illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser, AIP (november 2017)

Lægemiddel	Pakningsstørrelse	Pris (DKK)	Kilde	
InO	1mg hætteglas	1	77.880,00	Medicinpriser.dk (Bespona)
Fludarabin	50mg hætteglas	1	1310,10	Medicinpriser.dk (Fludarabinphosphat "Actavis")
Cytarabin	1g/10ml hætteglas	1	95,00	Medicinpriser.dk (Cytarabin "Accord")
	2g/20ml hætteglas	1	145,00	Medicinpriser.dk (Cytarabin "Accord")
G-CSF	600µg/ml sprøjte (0,5ml)	5	300,00	Medicinpriser.dk (Accofil)
	960µg/ml sprøjte (0,5ml)	5	380,00	Medicinpriser.dk (Accofil)
Mitoxantron	10mg/5ml hætteglas	5	7.780,00	Medicinpriser.dk (Mitoxantron "Ebewe")
	20mg/10ml hætteglas	5	15.042,00	Medicinpriser.dk (Mitoxantron "Ebewe")

Ansøgers estimerede behandlingslængde per patient fremgår af tabel 2.

Tabel 2 Gennemsnitlig behandlingslængde per patient

Lægemiddel	Cykusser per patient
Besponsa	3,12
SoC	3,39

Doseringen for de inkluderede lægemiddelregimer er hentet fra INO-VATE 1022.

Ansøger antager, at patienterne kun modtager hele hætteglas, og at der ikke er vial-sharing.

Administrations- og monitoreringsomkostninger

Besponsa og nuværende SoC skal indgives intravenøst under administrering af sundhedspersonale med erfaring inden for anvendelse af cancerbehandling og i omgivelser, hvor genoplivningsfaciliteter er umiddelbart tilgængelige. Til at estimere administrations- og monitoreringsomkostningerne for de to behandlingsarme, har ansøger anvendt det gennemsnitlige antal indlæggelsesdage per patient for hver behandlingsarm i INO-VATE 1022. Ansøger antager, at patienter i begge behandlingsarme indlægges under behandlingen i første cyklus, og behandlingen i efterfølgende cyklusser foregår ambulant. Antal ambulante besøg per cyklus er baseret på lægemidlernes SPC'er. Ansøger har anvendt taksten DRG, 1720 til at taksere den stationære behandling, og har tillagt en langliggertakst på 2.012 DKK per sengedag der overstiger trippunktet for taksten. Ambulante besøg takseres med taksten DG30L.

Tabel 3 Administrations- og monitoreringsomkostninger

Behandling	Andel af patienter som modtager behandling	Ambulante besøg/indlæggelsesdage cyklus 1	Ambulante besøg/indlæggelsesdage per efterfølgende cyklus	Omkostninger cyklus 1 (DKK)	Omkostninger per efterfølgende cyklus (DKK)
Besponsa	100%	25,7 indlæggelsesdage	3 besøg per cyklus	70.917	5.673
SoC	FLAG	29 indlæggelsesdage	28 besøg per cyklus	77.557	52.948
	CM		7 besøg per cyklus	77.557	13.237
	HIDAC		6 besøg per cyklus	77.557	11.346

Omkostninger til HSCT

Til at estimere omkostningerne for en stamcelletransplantation har ansøger anvendt taksten DRG 2628. Omkostninger knyttet til opfølgning efter HSCT er udledt fra et UK studie (NHS Blood and Transplant, 2014) omregnet til DKK (9). Omkostningerne opsummeres i tabel 4, og opdeles i omkostninger til proceduren og omkostninger knyttet til opfølgning i de første 6 måneder, 6-12 måneder og 12-24 måneder efter HSCT.

Tabel 4 Omkostninger til HSCT

Type af omkostning	Omkostninger (DKK)	Kilde
Omkostninger til HSCT	399.269	DRG 2628
Post-HSCT måned 0-6	239.302	NHS Blood and transplant (2014) konverteret til DKK (9)
Post-HSCT måned 6-12	164.384	
Post-HSCT måned 12-24	118.622	

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til bivirkninger i modellen.

Palliativ behandling

Til at estimere omkostningerne for patienter i palliativ behandling, dvs. behandling efter ophør af behandling med Besponsa eller SoC for patienter som ikke har modtaget en HSCT, har ansøger anvendt UK data (University of Kent, 2014)(10), omregnet til DKK, hvor det estimeres at omkostninger ved palliativ behandling er 260 DKK per dag. Omkostningerne dækker over hospitalsbehandling, ambulante besøg, hospice, hjemmepleje etc.

Patientomkostninger

Patientomkostninger er inkluderet i modellen. Ansøger antager, at hver sengedag varer 7,4 timer og hver ambulante besøg i gennemsnit varer 2 timer, inkl. transporttid. Tidsforbruget er værdisat til 182,72 DKK per time, og transportomkostningerne er værdisat til 100 DKK per besøg.

Amgros' vurdering

Lægemediomkostninger

De inkluderede regimer i SoC-armen i ansøgers model stemmer ikke helt overens med dansk klinisk praksis, jf. Medicinrådets protokol. Denne begrænsning kan dog tilskrives studiedesignet for INO-VATE 1022. Amgros mener, at ansøgers tilgang er den mest optimale, da den kliniske effekt af regimerne i Medicinrådets protokol ikke vurderes i INO-VATE 1022. Valget har dog lille betydning for resultatet af den økonomiske analyse.

Behandlingslængden i ansøgers analyse (det maksimale tilladte antal doser i det givne behandlingsstadium fratrukket mortalitet) understøttes ikke af de kliniske data, og tilgangen overestimerer med stor sandsynlighed lægemiddelomkostningerne for både Besponsa og SoC. Amgros anvender i stedet den gennemsnitlige behandlingslængde for Besponsa og SoC i INO-VATE 1022 (safety) i modellen, ca. 2,8 cyklusser for Besponsa og ca. 1,2 cyklusser for SoC.

Administrations- og monitoreringsomkostninger

Amgros har forhørt sig med kliniske eksperter, der vurderer, at hovedparten af patienter der modtager Besponsa, vil blive indlagt under første cyklus, da man endnu ikke har erfaring med lægemidlet. De vurderer, at efterfølgende cyklusser med Besponsa potentielt kan gives ambulant, hvis der ikke opstår komplikationer. De vurderer samtidig, at en del af patienterne der modtager SoC vil blive indlagt under alle cyklusser, mens de resterende patienter kan behandles semiambulant i hele behandlingsforløbet. Amgros vurderer på denne baggrund, at det overordnet set er rimeligt at antage, at patienter i begge behandlingsarme indlægges under første behandlingscyklus, hvilket også understøttes af det relativt høje antal indlæggelsesdage i INO-VATE 1022. Amgros vurderer dog, at der er betydelig usikkerhed forbundet med ansøgers antagelser for alle efterfølgende cyklusser. På grund af den korte behandlingsvarighed i SoC-armen, har tilgangen dog meget lille betydning for resultatet.

Omkostninger til HSCT

Amgros mener, at ansøgers antagelser omkring omkostninger til HSCT virker rimelige. Omkostningerne forbundet med HSCT-opfølgninger er forbundet med en del usikkerhed, da de er baseret på data fra UK. Der findes ingen studier, der estimerer omkostningerne forbundet med HSCT-opfølgning i en dansk kontekst, hvorfor Amgros mener, at tilgangen er rimelig. Amgros har dog konverteret estimererne til 2017/2018 priser ved anvendelse af Danmarks Statistiks Forbrugerprisindeks (11).

Omkostninger til bivirkninger

Amgros er uforstående over for hvorfor ansøger hverken har taget stilling til bivirkningerne for de to behandlingsarme eller inkluderet omkostningerne i modellen. Amgros har inkluderet bivirkninger af Grad ≥ 3 , som opstod hos ≥ 5 % af patienterne i hvert behandlingsarm. Frekvenserne er hentet fra INO-VATE 1022. Amgros har også inkluderet graft-versus host disease (GvHD) i modellen, da det er en kendt uønsket hændelse som følge af HSCT. Eftersom INO-VATE 1022 kun redegør for dødsfald som følge af GvHD, har Amgros anvendt data fra Kiehl et al, 2004 (12). Det antages at GvHD er en konsekvens af HSCT, og at incidensen af GvHD ikke er behandlings-specifik. Incidensraten fra Kiehl et al., 2004 (11,34%) anvendes således både i Besponsa- og SoC-armen.

Enhedsomkostningerne for bivirkninger er primært baseret på takssystemet 2017 samt Rigshospitalets Labportal (Klinisk biokemisk afdeling 2017) (13). Omkostninger til at behandle venookklusiv leversygdom (VOD) og GvHD er hentet fra ekstern litteratur. En klinisk ekspert har bekræftet over for Amgros, at svær VOD i Danmark behandles med defibrotid i henhold til internationale rekommandationer. Behandlingsomkostningerne til defibrotid er estimeret ud fra dosering i SPC'et, gennemsnitsvægt i INO-VATE 2011 samt AIP på defibrotid (14) (641.000 DKK). Til at estimere omkostningerne til stationær behandling af VOD har Amgros anvendt to kilder fra hhv. Skotland og England. Den ene kilde er ansøgningen for Defibrotid til SMC (2014) (15), hvor omkostningerne til hospitalsbehandling af svær VOD estimeres. Den anden kilde er et studie udført af NHS England, der estimerer indlæggelsesdage som følge af svær VOD og de dertilhørende omkostninger. Amgros har konverteret begge estimerer til 2017/2018 priser og anvendt gennemsnittet af de to estimerer (315.000 DKK).

Enhedsomkostningerne for GvHD er hentet fra et fransk studie, som rapporterer omkostningerne associeret med GvHD og efterfølgende infektioner (bakterie, svampe og vira) (16). Her estimeres omkostningerne til €20.000-€30.000 per transplantation. Amgros har anvendt gennemsnittet af de to estimerer, omregnet det til DKK og konverteret det til 2017/2018 priser.

Overførbare af estimererne for hospitalsomkostninger til VOD og GvHD til en dansk kontekst er forbundet med betydelig usikkerhed, da studierne ikke er baseret på danske forhold. Estimaternes betydning belyses derfor i en følsomhedsanalyse.

Bivirkningerne og deres enhedsomkostninger fremgår af bilag 1.

Omkostninger til palliativ behandling

Amgros har ekskluderet omkostninger til palliativ behandling i sin hovedanalyse, da de ikke kan implementeres på en meningsfuld vis i den udarbejdede model. Dette har imidlertid meget lille betydning for resultatet af analysen.

Patientomkostninger

Amgros vurderer at de inkluderede antagelser for omkostningerne til patienttid virker rimelige.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 830.000 DKK for Bespona sammenlignet med SoC.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres herunder.

Tabel 5 Resultat af ansøgers hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	Bespona	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	805.010	57.107	747.903
Hospitalsomkostninger*	372.629	266.498	106.131
Patientomkostninger	37.243	61.926	-24.683
Totale omkostninger	1.214.882	385.531	829.351

* Administration- og monitoreringsomkostninger, omkostninger til HSCT og omkostninger til palliativ behandling.

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- *Gennemsnitlig behandlingstid fra INO-VATE 1022 anvendes*
- *Mortalitet og dertilhørende omkostninger er ekskluderet*
- *Omkostninger til palliativ behandling ekskluderet*
- *Omkostninger til bivirkninger er inkluderet*

Amgros' analyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 1.025 mio. DKK for Bespona sammenlignet med SoC.

Meromkostninger skyldes primært prisen på Bespona, men omkostninger til HSCT og bivirkninger post-HSCT påvirker også resultatet betydeligt.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 6.

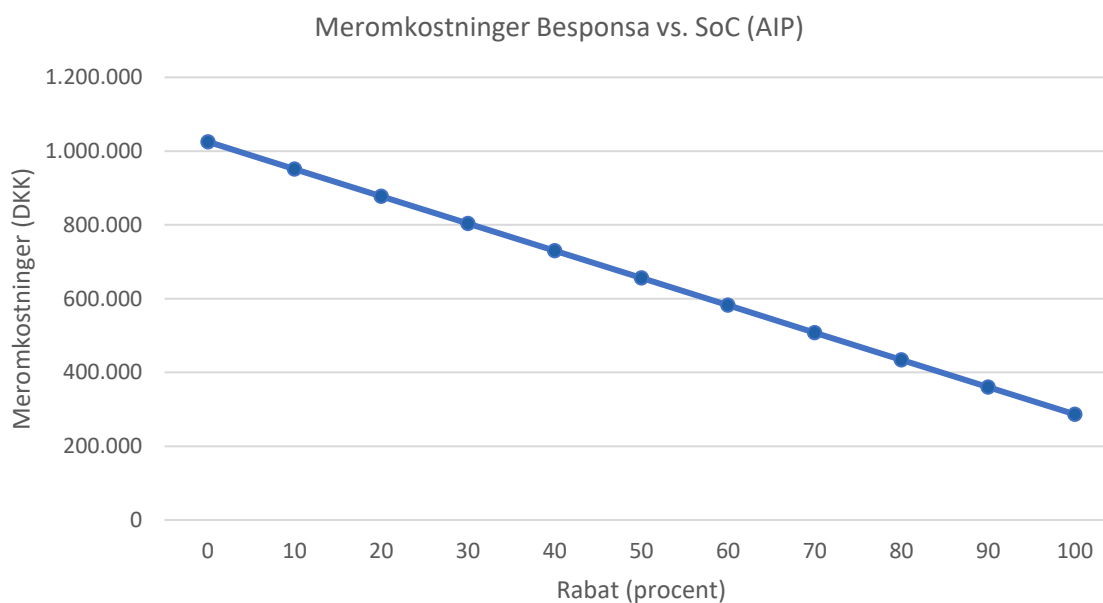
Tabel 6 Resultat af Amgros' hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	Besponsa	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	738.921	18.637	720.284
Administrations- og monitoreringsomkostninger	80.287	88.224	-7.946
Omkostninger til HSCT	451.642	208.335	243.307
Bivirkningsomkostninger under behandling	45.242	38.228	7.014
Bivirkningsomkostninger post-HSCT	81.290	13.735	67.555
Patientomkostninger	37.154	41.937	-4.784
Totale omkostninger	1.434.526	409.096	1.025.430

3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på Besponsa har på meromkostningerne, har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer.

Figur 3 Gns. meromkostninger per patient ved % prisrabat (AIP)

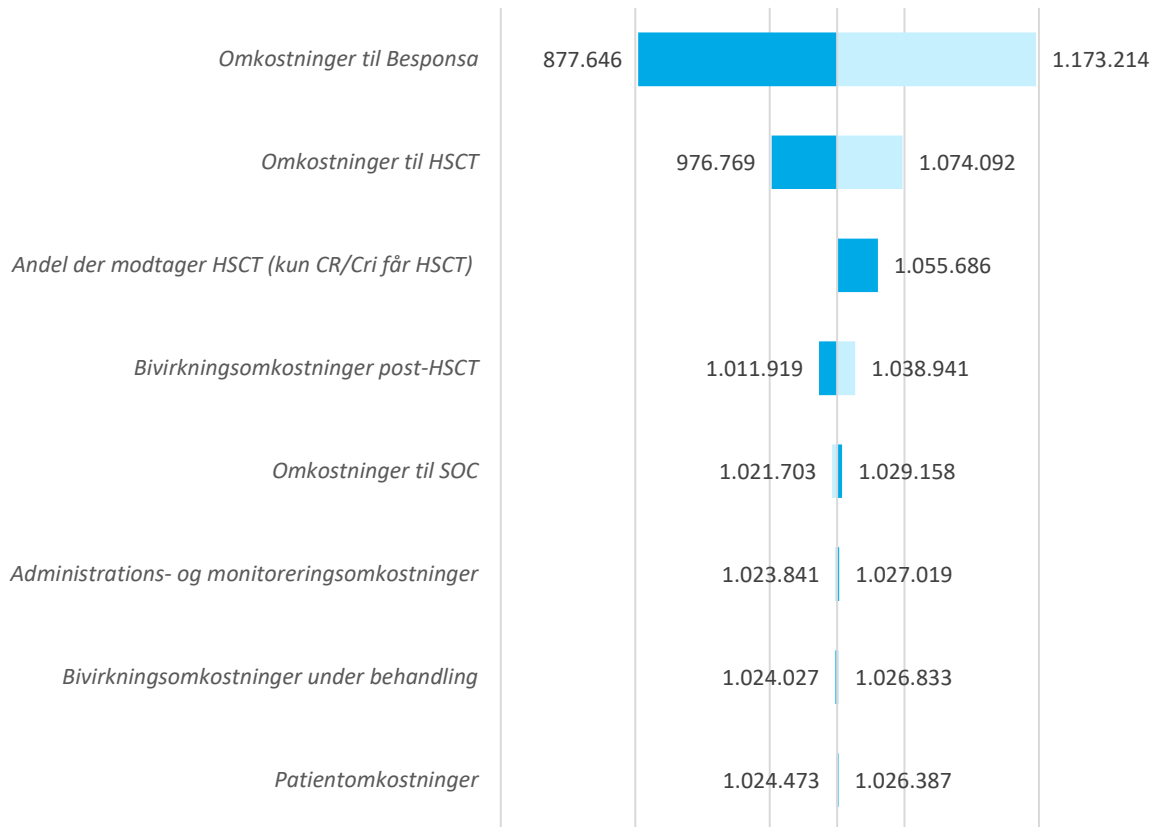


3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i centrale antagelser i hovedanalysen. Analyserne varierer hver parameter anvendt i hovedanalysen en ad gangen med en specifik værdi, og måler betydningen af dette for resultaterne. Alle analyserne er envejs følsomhedsanalyser, hvilket vil sige, at kun én parameter ændres ad gangen, mens de andre parametre holdes konstante. For parameteren "andel der modtager HSCT (kun CR/Cri får HSCT) har Amgros kun anvendt ét alternativt scenarie, hvor der udelukkende inkluderes patienter som har modtaget HSCT som følge af CR/Cri. Alle resterende parametre i analysen varieres med $\pm 20\%$.

Amgros har illustreret resultaterne i et tornado-diagram, hvor parametrene er sorteret efter størrelsen af ændringen i resultatet (figur 4).

Figur 4 Tornado-diagram der illustrerer følsomheden af meromkostningerne for ændringer i parametrene i Amgros' hoved-analyse



3.2.3 Usikkerhed af resultaterne

Der er relativt stor usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger i denne analyse, da ændringer i behandlingens længde for Bespona og omkostninger til HSCT påvirker resultatet betydeligt. Meromkostningerne for Bespona er dog i alle scenarier høje.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Fagudvalget har estimeret, at den ansøgte indikation omfatter ca. 5-10 nye patienter per år. Ansøger antager, at incidensraten vil være 5 patienter per år, og antager, at 100 % af patienterne vil modtage vedligeholdelsesbehandling med Besponsa, hvis Besponsa anbefales som standardbehandling og 10 % af patienterne (afrundet til 1 patient) vil modtage Besponsa, hvis Besponsa ikke anbefales som standardbehandling.

Tabel 7 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Besponsa	5	5	5	5	5	1	1	1	1	1
SoC	0	0	0	0	0	4	4	4	4	4

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Amgros vurderer, at estimaterne er plausible.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af nedenstående tabel.

Tabel 8 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3
Anbefales	3,3	1,8	1,5
Anbefales ikke	1,6	0,5	0,3
Totale budgetkonsekvenser	1,7	1,3	1,2

4.2 Amgros' estimater

Amgros mener ikke at ansøgers metode til at estimere budgetkonsekvenserne kan anvendes, og den resulterer i ikke-plausible estimater. Metoden underestimerer budgetkonsekvenserne, og det er ligeledes ikke plausibelt at budgetkonsekvenserne vil blive reduceret i år 2 og 3, når patientoptaget holdes konstant. Amgros har derfor udarbejdet sin egen analyse. Amgros har anvendt ansøgers estimat for patientantallet, men antager at 0 % af patienterne vil modtage Besponsa, hvis Besponsa ikke anbefales som standardbehandling.

4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

Tabel 9 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	6,7	7,0	7,0	7,0	7,0
Anbefales ikke	1,7	1,8	1,8	1,8	1,8
Totale budgetkonsekvenser	5,0	5,2	5,2	5,2	5,2

Med de indlagte antagelser vil steady-state opnås allerede i år 2, hvor budgetkonsekvenserne vil være ca. 5 mio. DKK per år. Budgetkonsekvenserne er usikre og forenkede.

4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne

Budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Besponsa er relativt begrænsede, hvilket skyldes det lave patientantal. Amgros har blot lavet en enkelt scenarieanalyse, hvor der antages en årlig incidensrate på 10 patienter og der forventes et 100 % optag af Besponsa ved en anbefaling og 0 % optag af Besponsa uden en anbefaling. I dette scenarie er budgetkonsekvenserne ved steady state ca. 10 mio. DKK per år.

5 DISKUSSION

Behandling med Besponsa er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med SoC.

Meromkostningerne er primært drevet af prisen på Besponsa, og meromkostningerne er derfor også meget følsomme over for behandlingens længde af Besponsa. Omkostninger til HSCT og bivirkninger post-HSCT har også relativt stor betydning for størrelsen af samlede meromkostninger, hvilket kan tilskrives, at en større andel af patienter i Besponsa-armen modtager efterfølgende HSCT sammenlignet med patienter i SoC-armen. Administrations- og monitoreringsomkostninger, bivirkninger under behandling, og patientomkostninger har mindre betydning for resultatet.

En stor begrænsning ved det kliniske studie (INO-VATE 1022), som danner grundlaget for den sundhedsøkonomiske model er, at behandlingsregimerne i SoC-armen ikke er direkte sammenlignelige med dansk standardbehandling. Hvis effekten af behandlingsregimerne i dansk standardbehandling afviger fra effekten observeret for SoC-armen i INO-VATE 1022, vil dette have betydning for de økonomiske estimater. Omkostningerne for behandlingsregimerne i SoC-armen i modellen er dog meget begrænsede og desuden sammenlignelige med omkostningerne for nuværende dansk standardbehandling.

6 REFERENCER

1. Al Ustwani O, Gupta N, Bakhribah H, Griffiths E, Wang E, Wetzler M. Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2016 Mar;99:189–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26777876>
2. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016;91(11):1645–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.010>
3. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2016 Sep;27(suppl 5):v69–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27056999>
4. 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* [Internet]. 2012 Apr;157(1):97–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22233128>
5. Ostgard L, Nørgaard JM, Raaschou-Jensen K, Pedersen RS, Rønnev-Jessen D, Trøllund Pedersen P, et al. The Danish National Acute Leukemia Registry. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2016 Oct;Volume 8:553–60. Available from: <https://www.dovepress.com/the-danish-national-acute-leukemia-registry-peer-reviewed-article-CLEP>
6. Dansk Akut Leukæmi Database Årsrapport 2015. 2015.
7. Jensen MK, Nielsen OJ, Birgens H, Holm MS, Jensen P, Dimitrijevic A. Rekommandation for diagnostik , behandling og efterkontrol af akut myeloid leukæmi (AML). *Akut Leukæmi Gruppen i Danmark*. 2013;1–13.
8. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(8):740–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1509277>
9. UK Stem Cell Transplant Oversight Committee. Unrelated Donor Stem Cell Transplantation in the UK. 2014;(November):92.
10. University of Kent. Unit Costs of Health & Social Care 2014. 2014.
11. Danmarks Statistik. Forbrugerprisindeks [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/priser-og-forbrug/forbrugerpriser/forbrugerprisindeks>
12. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Remberger M, Kroeger N, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: No difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2816–25.
13. Region Hovedstaden. Rigshospitalets metodeliste - klinisk biokemisk afdeling [Internet]. 2017. Available from: <http://labportal.rh.dk/Metodeliste.asp>
14. European Medicines Agency. SmPC Defitelio.
15. Drug A, Consortium SM. defibrotide, 80mg/mL, concentrate for solution for infusion (Defitelio®) SMC No. (967/14) Gentium GmbH 09. 2014;(May):1–11.
16. Espérou H, Brunot A, Roudot-Thoraval F, Buzyn A, Dhedin N, Rio B, et al. Predicting the costs of allogeneic sibling stem-cell transplantation: Results from a prospective, multicenter, French study. *Transplantation*. 2004;77(12):1854–8.

BILAG 1

Tabel 10 Inkluderede bivirkninger i modellen

Uønsket hændelse	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Trombocytopeni	9.515	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017 og Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi
Febril neutropeni	42.916	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017
Neutropeni	8.923	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017, og Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi, og Medicinpriser.dk
Leukopeni	8.923	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017, og Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi, og Medicinpriser.dk
Anæmi	6.215	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017 og Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi
Lymphopeni	8.923	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017, og Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi, og Medicinpriser.dk
VOD (under treatment)	641.386	INO-VATE 1022, SmPC Defitelio, og Medicinpriser.dk
VOD (post-HSCT)	956.130	INO-VATE 1022, SmPC Defitelio, Medicinpriser.dk, SMC ansøgning, og NHS-studie konverteret til 2017/2018 priser
GvHD (post-HSCT)	274.630	Espérou et al. (2004) konverteret til 2017/2018 priser

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af inotuzumab ozogamicin til 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 ² /cyklus: <ul style="list-style-type: none"> • Dag 1: 0,8 mg/m² • Dag 8 og dag 15: 0,5 mg/m² I de følgende cyklusser er dosis enten 1,5 eller 1,8 mg/m ² /cyklus
EMA-indikation	Inotuzumab ozogamicin er indiceret som monoterapi til behandling af voksne med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle prækursor akut lymfoblastær leukæmi (ALL). Voksne patienter med Philadelphiakromosompositiv recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle prækursor ALL skal have behandlingssvigt efter mindst én tyrosinkinasehæmmer.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1)	24. april 2018 24. april 2018 18263 1.0

Medicinerådets konklusion

Medicinerådet vurderer, at inotuzumab ozogamicin til refraktær eller recidiverende B-celle akut lymfatisk leukæmi har en **lille merværdi**. Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

Medicinerådet finder, at der bør udvises særlig forsigtighed ved behandling af primært refraktære patienter.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinerådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinerådet:

Medicinerådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinerådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

ALL:	Akut lymfatisk leukæmi
ANC:	<i>Absolute neutrofil count</i>
B-ALL:	B-celle akut lymfatisk leukæmi
CD22:	<i>Cluster of differentiation-22</i> , et overfladeantigen, overfladeprotein på visse celler af immun- og knoglemarvsoprindelse
CI:	Konfidensinterval
CR:	Komplet remission, se definition i afsnit 3.2
CRI:	Komplet remission med inkomplet hæmatologisk respons, se definition i afsnit 3.2
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-C30:	Spørgeskema udviklet til at vurdere livskvaliteten hos cancerpatienter
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D:	<i>EuroQol five dimensions questionnaire</i>
FLAG-Ida:	Behandling, der består af en kombination af fludarabin, cytarabin, granulocyte colony-stimulation factor og idarubicin
G-CSF:	<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>
GIMEMA:	Behandling, der består af en kombination af idarubicin og cytarabin
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	Hazard ratio
Hyper-CVAD:	Hyperfraktioneret kemoterapibehandling med cyclophosphamid, vincristine, doxorubicin og dexamethason [1]
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MeSH:	<i>Medical Subject Headings</i>
Mito-FLAG:	Behandling, der består af en kombination af mitoxantron, fludarabin, cytarabin og granulocyte colony-stimulating factor
NNT:	<i>Numbers needed to treat</i>
NOPHO-08:	Særdeles kompleks kemoterapibehandling brugt til børn og yngre voksne med ALL [2]
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og <i>Outcome</i> (effekt mål)
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Severe adverse events</i>
SOS:	Sinusoidalt obstruktionssyndrom
VAS:	Visuel analog skala
VOD:	Venookklusiv leversygdom

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode	7
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling.....	9
6	Klinisk merværdi	9
6.1	Konklusion	9
6.1.1	Gennemgang af studier	9
6.1.2	Resultater og vurdering.....	10
6.1.3	Evidensens kvalitet	17
6.1.4	Konklusion	17
7	Andre overvejelser.....	18
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	18
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	18
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	18
11	Referencer	19
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	20
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler.....	21
13.1	Cochrane Risk of Bias.....	21
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af inotuzumab ozogamicin.....	22

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af inotuzumab ozogamicin til akut lymfatisk leukæmi (ALL) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om inotuzumab ozogamicin anbefales som mulig standardbehandling.

2 Baggrund

Akut lymfatisk leukæmi

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

Blandt voksne (≥ 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].

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) [2], og for disse patienter er recidivraten ca. 25 % [9]. Ældre voksne (45 år til ca. 65 år, ca. 25 % af voksne ALL-patienter) induceres med hyper-CVAD-regimet [1], 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 – afhængig af individuel prognose - tilbydes allogen stamcelletransplantation, hvilket er en potentiel kurativ behandling [10].

Behandling af refraktær eller recidiverende B-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 patientens leukæmi 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 Philadelphiakromosompositivitet bliver der yderligere tillagt en tyrosinkinasehæmmer [10].

Til forbehandling af patienter, som er kandidater til allogen stamcelletransplantation, kan også overvejes blinatumomab, der er EMA-godkendt, men ikke 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-årsoverlevelsen i denne population til 13 % og transplantationsraten til 35 % [11].

Anvendelse af det nye lægemiddel

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 cyklusser. En tredje cyklus kan overvejes, hvis en sådan patient efter to cyklusser 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 cyklusser. Dog bør patienter, der ikke opnår CR/CRi indenfor 3 cyklusser, ikke modtage yderligere cyklusser.

I den første cyklus er den anbefalede dosis af inotuzumab ozogamicin til alle patienter 1,8 mg/m² per cyklus, givet som 3 doser på henholdsvis dag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) og 15 (0,5 mg/m²). 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 cyklusser har en varighed på 4 uger. Den anbefalede dosis af inotuzumab ozogamicin er 1,5 mg/m² per cyklus, givet som 3 doser på henholdsvis dag 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) og 15 (0,5 mg/m²) for patienter, der opnår CR/CRi. For patienter, der ikke opnår CR/CRi, er doseringen 1,8 mg/m² per cyklus, givet som 3 doser på henholdsvis dag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) og 15 (0,5 mg/m²).

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgers metodeafsnit er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt af Medicinrådet den 12. juni 2017.

Den endelige ansøgning fra Pfizer blev modtaget den 10. januar 2018.

Ansøger har indsendt data fra et hovedstudie, hvor data er publiceret i to peer-review'ede artikler samt fire abstracts indeholdende yderligere analyser fra hovedstudiet. Vurderingen af lægemidlets kliniske merværdi vil derfor basere sig på data fra dette studie. Studiet inkluderer, i overensstemmelse med Medicinrådets protokol, data på patienter i behandling med henholdsvis inotuzumab ozogamicin eller standard kemoterapi.

4 Litteratursøgning

Ansøgers litteratursøgning fandt 77 publikationer. Heraf blev 2 artikler og 2 abstracts fra et enkelt publiceret randomiseret fase 3-studie (INO-VATE) [12] inkluderet, da det opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier og således kunne besvare de kliniske spørgsmål i protokollen. INO-VATE fremgår af EMAs offentlige vurderingsrapport (EPAR).

Herudover inkluderede ansøger yderligere 2 abstracts, som beskriver data fra INO-VATE. Disse blev ikke fundet i den systematiske søgning, da de ikke var publicerede ved ansøgningens udarbejdelse.

Desuden har ansøger bidraget med data for transplantationsrelateret mortalitet fra INO-VATE. Disse data er ikke tidligere publiceret, men ansøger har indvilget i, at Medicinrådet offentliggør data i vurderingsrapporten.

Nedenfor følger en tabel over samtlige inkluderede publikationer i analysen af den kliniske merværdi af inotuzumab ozogamicin sammenlignet med standard kemoterapi.

Tabel 1. Publikationer inkluderet i analysen af den kliniske merværdi af inotuzumab ozogamicin sammenlignet med standard kemoterapi.

Reference	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Start- og forventet slutdato
Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. Kantarjian et al., The new England Journal of Medicine, 2016	INO-VATE, hovedstudie	NCT01564784	Startdato: August 2012 Primær gennemførelsesdato: Marts 2016
Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: results from the open-label, randomized, phase 3 INO-VATE study. Kantarjian et al. Lancet Haematol. 2017	INO-VATE, yderligere analyse	NCT01564784	Startdato: August 2012 Primær gennemførelsesdato: Marts 2016
Inotuzumab ozogamicin vs Standard of Care for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia in the Phase 3 INO-VATE Trial: Outcomes in Patients Who Received Post study Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Marks et al. Abstract presented at EBMT 2017; March 26–29, 2017; Marseille, France	INO-VATE, yderligere analyse	NCT01564784	Startdato: August 2012 Primær gennemførelsesdato: Marts 2016
Patient reported outcomes from a global phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard of care chemotherapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Kantarjian et al. Abstract presented at 58th ASH Annual Meeting and Exposition, 2016 December 3-6, San Diego	INO-VATE, yderligere analyse	NCT01564784	Startdato: August 2012 Primær gennemførelsesdato: Marts 2016
Inotuzumab Ozogamicin vs Standard of Care in Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Long-Term Results of the Phase 3 INO-VATE study. Kantarjian et al. Abstract presented at 59th ASH Annual Meeting and Exposition, 2017 December 9-12, Atlanta	INO-VATE, yderligere analyse	NCT01564784	Startdato: August 2012 Primær gennemførelsesdato: Marts 2016
Hospitalization for patients treated with Inotuzumab Ozogamicin (InO) vs standard of care (SoC) for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) in a global phase 3 randomized controlled trial (RCT) Kantarjian et al. Abstract presented at AMCP annual meeting March 27-30 2017, Denver	INO-VATE, yderligere analyse	NCT01564784	Startdato: August 2012 Primær gennemførelsesdato: Marts 2016

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per effektmål foretages på baggrund af

absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Medicinerådet har suppleret ansøgningen med udregning af det relative effektestimater for effektmålet *alvorlige uønskede bivirkninger*, hvilket ikke var opgivet i ansøgningen. For effektmålet *livskvalitet* har sekretariatet udregnet konfidensintervaller (CI) for de absolutte effektestimater, som indgår i vurderingen.

For effektmålene *stamcelletransplantationsrate* og *komplet remission eller komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk genopretning* er der anvendt relativ risiko fremfor odds ratio, som ellers er angivet i ansøgningen.

Det relative effektestimater på effektmålet *overlevelse* er rapporteret med et 97,5 % CI. Da merværdikategoriseringen, jf. væsentlighedskriterierne for relative effektestimater, er baseret på 95 % CI, har sekretariatet omregnet det opgivne CI fra et 97,5 % CI til et 95 % CI.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion

[Hvilken klinisk merværdi tilbyder inotuzumab ozogamicin sammenlignet med standardbehandling til patienter med B-celle akut lymfatisk leukæmi?](#)

Fagudvalget vurderer, at inotuzumab ozogamicin til patienter med akut lymfatisk leukæmi giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med standard kemoterapi (moderat evidens kvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

I et open-label fase 3-studie (INO-VATE) blev 326 patienter med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-ALL randomiseret 1:1 til henholdsvis inotuzumab ozogamicin eller standard kemoterapi. Patienterne i inotuzumab ozogamicin-gruppen blev behandlet intravenøst med en startdosis på 1,8 mg/ m² fordelt på tre doser: 0,8 mg på dag 1 og 0,5 mg dag 8 og 15. Cyklus 1 varede 21 dage, og de efterfølgende cyklusser varede 28 dage. Patienterne fik behandling i op til seks cyklusser. Patienterne i standardkemoterapi-gruppen blev behandlet med et af de følgende tre regimer: FLAG i op til fire 28-dages cyklusser, cytarabin plus mitoxantron i op til fire 15-20-dages cyklusser eller højdosis cytarabin i en 12-dages cyklus.

De primære effektmål i studiet var:

- Komplet remission eller komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk genopretning
- Overlevelse

De sekundære effektmål i studiet inkluderede bl.a. sikkerhed, livskvalitet, progressionsfri overlevelse, varighed af respons og stamcelletransplantationsrate.

Det er i studiet angivet, at data blev analyseret for intention to treat (ITT)-populationen. Opfølgningstiden var mindst 2 år. For hvert af de primære effektmål er anvendt to forskellige ITT-populationer. For vurdering af remission blev ITT-populationen defineret som de første 218 randomiserede patienter. I overlevelsesanalysen bestod ITT-populationen af 326 patienter.

Uønskede hændelser er analyseret i sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der blev eksponeret for enten inotuzumab ozogamicin eller komparator. På tidspunktet for hovedpublikationen [12] var i alt 259 patienter eksponeret for minimum en dosis af enten inotuzumab ozogamicin eller standard kemoterapi (data cutoff: 2. oktober 2014). EPAR'en indeholder opdateret sikkerhedsdata, hvor i alt 307 patienter er eksponeret for minimum en dosis af enten inotuzumab ozogamicin eller standard kemoterapi (data cutoff: 8. marts 2016).

Population

Studiet inkluderede 61 % mænd og 39 % kvinder med en median alder på 47 år. Den yngste deltager var 18 år, mens den ældste deltager var 79 år. Andelen af patienter under 55 år udgjorde 62 % af den samlede studiepopulation. Et mindre antal svarende til 18 % havde tidligere modtaget stamcelletransplantation. Hovedparten af deltagerne (191 ud af 218) havde *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* performance status 0-1. Fagudvalget vurderer generelt, at der er fin balance mellem patienternes baselinekarakteristika i de to studiearme, jf. Kantarjian et al. 2016 tabel 1 [12]. Etnicitet er ikke helt repræsentativt, idet der i studiet indgår en større andel af ikkekauasiere set i forhold til den danske population, men fagudvalget vurderer, at dette er af mindre betydning.

Fagudvalget bemærker, at hovedparten af patienterne i studiets komparator gruppe har modtaget behandling med FLAG. I Danmark vil patienter med god performance status (ECOG 0-1) oftest blive tilbudt behandlingsregimet FLAG-Ida, hvorfor fagudvalget ikke kan udelukke muligheden for, at studiets komparatorgruppe kan være underbehandlet sammenlignet med danske forhold. Det er dog uklart, hvorvidt behandling med FLAG-Ida giver bedre resultater end FLAG, og derfor vil dette ikke påvirke fagudvalgets vurderinger i denne rapport. Studiepopulation vurderes samlet set at være i god overensstemmelse med den danske population.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Overlevelse (kritisk)

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: Median overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	4 måneder	1,5 måned	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	HR: 0,75 [0,59; 0,95]
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelseshastighed - 36 måneder

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	10 %-point	13,8 %-point [7,7; 21,9]	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	HR: 0,75 [0,59; 0,95]
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Patienter behandlet med inotuzumab ozogamicin opnår en median overlevelseshastighed på 1,5 måned sammenlignet med patienter behandlet med standard kemoterapi. Dette ligger under den forhåndsdefinerede grænse på 4 måneder.

Ved 36 måneder ses en absolut forskel i overlevelse mellem patienter behandlet med inotuzumab ozogamicin og standard kemoterapi på 13,8 %-point. Dette ligger over den prædefinerede grænse for den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point, som, fagudvalget skønnede, var relevant ved 36 måneder. Dette kan oversættes til en *numbers needed to treat* (NNT) på 7. Forskellen i overlevelseshastighed ved 36 måneder tyder på en relevant langtidsoverlevelse ved behandling med inotuzumab ozogamicin.

Den relative effektforskel (HR: 0,75) opfylder kriteriet for lille klinisk merværdi, da den øvre grænse af konfidensintervallet på 0,95 er mindre end 1,00. Analysen er baseret på data med længst mulig opfølgningstid (data cutoff: Januar 2017).

Det bør bemærkes, at overlevelsesanalysen ikke overholder antagelsen om proportionelle hazard'er (at den relative effekt er konstant over tid). Ved en visuel inspektion af overlevelseskurverne ses således to tilnærmelsesvist identiske kurver indtil en opfølgningstid på ca. 14 måneder. Efter dette tidspunkt ses en betydelig separation af kurverne, hvilket også er afspejlet i overlevelsesraten ved 36 måneder, som favoriserer inotuzumab ozogamicin. Da hovedparten af dødsfald sker før denne adskillelse, tyder det på, at den estimerede HR er et konservativt estimat. En supplerende post hoc-analyse indikerer, at den gennemsnitlige levetid, set over en periode på 37,7 måneder, er ca. 4 måneder længere i inotuzumab ozogamicingruppen [12].

I EPAR'en fremgår subgruppeanalyser på overlevelsesdata for henholdsvis recidiverende og refraktære patienter. Fagudvalget finder, at overlevelseskurverne for patienterne med refraktær sygdom er bemærkelsesværdige i forhold til overlevelseskurverne for patienterne med recidiv, da data tyder på, at den positive effekt på overlevelse primært ses hos patienter med recidiv. Fagudvalget bemærker, at der er tale om en post hoc analyse som derfor bør tolkes med varsomhed, da studiet ikke er dimensioneret til at belyse det specifikke terapeutiske spørgsmål i hver af de to subgrupper. Fagudvalget finder derfor ikke, at der er et tilstrækkeligt grundlag for at fastslå om merværdien er forskellig i de to subgrupper.

Det bemærkes endvidere, at EMA har været bekendt med disse subgruppeanalyser i deres godkendelse af inotuzumab ozogamicin. EMA har ikke fundet grundlag for at differentiere mellem de to undergrupper og den godkendte indikation omfatter således både recidiverende og refraktære patienter.

Da behandlingen i denne population har kurativt sigte, har fagudvalget lagt størst vægt på de langsigtede effekter forbundet med behandling med inotuzumab ozogamicin og mindre vægt på den mediane overlevelsesgevinst. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at inotuzumab ozogamicin har en **lille** klinisk merværdi sammenlignet med standard kemoterapi, hvad angår overlevelse.

Stamcelletransplantationsrate (kritisk)

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Stamcelletransplantationsrate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	20 %-point		32,2 %-point [23,2; 41,2]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	RR: 3,90 [2,44; 6,23]
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. ≤ 1,00	
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering. Medicinrådets metodehåndbog

indeholder på nuværende tidspunkt ikke retningslinjer for merværdikategorisering af positive effektmål som dette, men ud fra vejledningen for negative effektmål kan det udregnes, at stor merværdi opnås med en nedre grænse på konfidensintervallet over 1,33 (reciprok værdi af 0,75).

Den absolutte forskel i stamcelletransplantationsrate mellem patienter behandlet med inotuzumab ozogamicin og standard kemoterapi er estimeret til 32,2 %-point, hvilket indikerer, at en større andel af patienter behandlet med inotuzumab ozogamicin har mulighed for at få foretaget en stamcelletransplantation. Estimatet ligger væsentligt over den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel på 20 %-point. Den relative effektforskel opfylder kriteriet for en stor klinisk merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse for den relative forskel (RR: 3,90) er større end 1,33.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at inotuzumab ozogamicin tilbyder en **stor** klinisk merværdi sammenlignet med standard kemoterapi, hvad angår stamcelletransplantationsrate.

Transplantationsrelateret mortalitet (vigtigt)

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Transplantationsrelateret mortalitet – dag 100

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		14,3 %-point [2,0; 26,6]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	HR: 1,603 [0,78; 3,30]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Transplantationsrelateret mortalitet – dag 365

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		16,2 %-point [-1,2 %; 33,6 %]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	HR: 1,603 [0,78; 3,30]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I alt 14,3 %-point og 16,2 %-point flere patienter i gruppen behandlet med inotuzumab ozogamicin er døde ved henholdsvis dag 100 og dag 365 efter transplantation sammenlignet med gruppen behandlet med standard kemoterapi. Dette ligger over det prædefinerede mål for den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Estimerne er dog forbundet med en vis usikkerhed grundet de brede konfidensintervaller.

Punkttestimatet for den relative effektforskel indikerer en øget dødelighed indenfor den definerede tidshorisont. Da konfidensintervallet for den relative effektforskel ([0,78; 3,30]) er forholdsvis bredt, indplaceres inotuzumab ozogamicin i kategorien for ingen merværdi jf. væsentlighedskriterierne. Det brede konfidensinterval antyder, at der er stor usikkerhed omkring dette estimat. En mulig årsag hertil er, at analysen er baseret på en undergruppe, som har gennemgået stamcelletransplantation, og da randomiseringen ikke er opretholdt i denne subgruppe, kan der være risiko for confounding. Resultatet bør derfor tolkes med forsigtighed.

Fagudvalget kan ikke udelukke, at inotuzumab ozogamicin er forbundet med en øget dødelighed inden for den definerede tidshorisont (op til 1 år), jf. de estimerede mortalitetsrater ved dag 100 og dag 365. Den mulige risiko for øget dødelighed ved behandling med inotuzumab ozogamicin skyldes formentlig en øget levertoksicitet i form af Venookklusiv leversygdom (VOD) eller sinusoidalt obstruktionssyndrom (SOS). Fagudvalget vurderer på baggrund af dette, at merværdien er **negativ** for dette effektmål.

Livskvalitet (vigtigt)

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: EQ-5D VAS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	7 point	7,08 point [-1,06; 15,2]
Evidensens kvalitet	Meget lav	

ANM: Første kolonne indeholder det i protokollen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på den absolutte værdi fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: EQ-5D Index score

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	0,08	0,03 [-0,03; 0,09]
Evidensens kvalitet	Meget lav	

ANM: Første kolonne indeholder det i protokollen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på den absolutte værdi fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Den absolutte forskel i livskvalitet mellem inotuzumab ozogamicin og komparatorgruppen målt med EQ-5D visuel analogskala (VAS) er lig den prædefinerede grænse på 7 point. Dette angiver således en mulig klinisk merværdi. Fagudvalget bemærker, at konfidensintervallet er bredt, og at der er usikkerhed omkring dette estimat. Den gennemsnitlige ændring i scoren for EQ-5D index score overstiger ikke den prædefinerede grænse på 0,08.

Fagudvalget vurderer derfor, at inotuzumab ozogamicin tilbyder **ingen** klinisk merværdi sammenlignet med standard kemoterapi, hvad angår livskvalitet målt ved henholdsvis EQ-5D VAS og EQ-5D index score. Det bør dog bemærkes, at standardbehandlingen i Danmark, der primært består af FLAG-Ida, potentielt set kan udgøre en større belastning for patienten end den i studiet anvendte kemoterapi, hvor hovedparten af patienterne er behandlet med FLAG. Da det er sandsynligt, at en øget belastning kan påvirke patienternes livskvalitet, kan effekten på livskvalitet i en dansk kontekst være underestimeret i ovenstående estimater.

Alvorlige uønskede hændelser (vigtigt)

Table 9. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser (vigtigt)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		1,6 %-point [-9,6 %; 12,8 %]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	RR: 1,03 [0,83; 1,29]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

For effektmålet alvorlige uønskede hændelser ses en absolut forskel på 1,6 %-point mellem patienter behandlet med inotuzumab ozogamicin og patienter behandlet med standard kemoterapi. Dette overstiger ikke den prædefinerede grænse på 10 %-point.

Den relative effektforskel lever op til kravet for ingen klinisk merværdi, da konfidensintervallet indeholder 1 (RR: 1,03 [0,83; 1,29]). Dette indikerer, at der ikke er en øget frekvens af alvorlige uønskede hændelser ved behandling med inotuzumab ozogamicin sammenlignet med standard kemoterapi. Analysen er baseret på den senest opdaterede sikkerhedsanalyse (n = 307), som er indeholdt i EPAR'en (data cutoff: 8. marts 2016).

Fagudvalget vurderer på baggrund af dette, at der hverken er en positiv eller en negativ merværdi for dette effektmål, dvs. **ingen** klinisk merværdi.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Jævnfør produktresumeeet er de mest almindelige bivirkninger ($\geq 20\%$): trombocytopeni (51%), neutropeni (49%), infektion (48%), anæmi (36%), leukopeni (35%), træthed (35%), blødning (33%), pyreksi (32%), kvalme (31%), hovedpine (28%), febril neutropeni (26%), forhøjede transaminaser (26%), abdominalsmerter (23%), forhøjet gamma-glutamyltransferase (21%) og hyperbilirubinæmi (21%).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger ($\geq 2\%$) er infektion (23%), febril neutropeni (11%), blødning (5%), abdominalsmerter (3%), pyreksi (3%), VOD/SOS (2%) og træthed (2%).

Fagudvalget bemærker, at patienter behandlet med inotuzumab ozogamicin modtog 3 cyklusser, mens patienter behandlet med standardkemoterapi fik behandling i 1 cyklus (median). Belastningen pr. cyklus, og dermed den generelle bivirkningsbelastning, vurderes derfor mindre for behandling med inotuzumab ozogamicin end for behandling med standardkemoterapi. Frekvensen af trombocytopeni (37% vs. 59%) og febril neutropeni (24% vs. 49%) var lavere for patienter, der modtog inotuzumab ozogamicin sammenlignet med standard kemoterapi. Disse bivirkninger kan føre til betydeligt ubehag hos patienten.

Levertoksicitet – venookklusiv leversygdom/sinusoidalt obstruktionssyndrom (VOD/SOS):

Fagudvalget bemærker en væsentlig øget risiko for VOD/SOS hos patienter behandlet med inotuzumab ozogamicin sammenlignet med almindelige kemoterapiregimer hos denne patientgruppe. Frekvensen af VOD/SOS før stamcelletransplantation er rapporteret til 3%, mens risikoen efter stamcelletransplantation er 17%.

Omhyggelig overvejelse er derfor nødvendig, især ved behandling med kurativ intention, da data indikerer, at visse faktorer kan have indflydelse på den efterfølgende risiko for VOD/SOS. Særligt har valg af konditioneringsregime betydning. For patienter, der fik konditionerende regimer, der indeholdt to alkylende midler, var den rapporterede hyppighed af VOD/SOS efter stamcelletransplantation $\geq 50\%$.

Andre faktorer forbundet med forhøjet risiko for VOD/SOS inkluderer tidligere hæmatopoietisk stamcelletransplantation, alder > 55 år, tidligere leversygdom og/eller hepatitis inden behandlingsstart, senere linjer af behandling (salvage) og et højere antal behandlingscyklusser.

VOD/SOS er forbundet med en betydelig belastning for patienten, hvad angår morbiditet og mortalitet, hvorfor fagudvalget fremhæver, at alle patienter behandlet med inotuzumab ozogamicin bør overvåges for symptomer på VOD/SOS, især efter stamcelletransplantation. Dette inkluderer en kontinuerlig overvågning af patientens levertal.

Komplet remission eller komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk genopretning (vigtigt)

Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: Komplet remission eller komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk genopretning.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	20 %-point		51,4 %-point [38,4; 64,3]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,33$	RR: 2,75 [2,03; 3,73]
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,11$	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. $> 1,00$	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. $\leq 1,00$	

	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Moderat		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgning, som indgår i Medicinrådets vurdering. Medicinrådets metodehåndbog indeholder på nuværende tidspunkt ikke retningslinjer for merværdikategorisering af positive effektmål som dette, men ud fra vejledningen for negative effektmål, kan det udregnes, at stor merværdi opnås med en nedre grænse på konfidensintervallet over 1,33 (reciprok værdi af 0,75).

Den absolutte forskel i komplet remission eller komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk genopretning mellem inotuzumab ozogamicin og standard kemoterapi er 51,4 %-point, hvilket ligger væsentligt over den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel på 20 %-point. Den relative effektforskel opfylder kriteriet for en stor klinisk merværdi, da konfidensintervallets nedre grænse for den relative forskel (RR: 2,75) er > 1,33.

Det primære behandlingssigte for denne population er at bringe patienterne i komplet remission med henblik på stamcelletransplantation, da dette er den eneste kurative mulighed. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at inotuzumab ozogamicin tilbyder en **stor** klinisk merværdi sammenlignet med standard kemoterapi, hvad angår komplet remission eller komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk genopretning.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende **moderat**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Evidensen er nedgraderet på baggrund af flere GRADE-domæner. Studiet er designet som et open-labelstudie, hvilket medfører en risiko for bias ("*Risk of bias*") for visse effektmål. For flere effektmål er der derfor nedgraderet på grund af risiko for bias. De specifikke effektmål og årsagerne til nedgraderingen fremgår af bilag 2. På alle effektmål er der nedgraderet for inkonsistens ("*inconsistency*"), da der kun foreligger ét studie. For unøjagtighed ("*imprecision*") er der nedgraderet ved de effektmål, hvor kriteriet for "*optimal information size*" ikke er overholdt.

6.1.4 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at inotuzumab ozogamicin giver en **lille klinisk merværdi** for patienter med refraktær eller recidiverende B-ALL (moderat evidens kvalitet).

Fagudvalget har lagt vægt på, at det kritiske effektmål, *overlevelse*, indikerer en lille klinisk merværdi udtrykt ved en større andel af patienter, der er i live efter 36 måneder. Behandling med inotuzumab ozogamicin bringer betydeligt flere patienter i komplet remission (CR og CRi), hvilket også er afspejlet i stamcelletransplantationsraten, som ligeledes er betydeligt større i gruppen behandlet med inotuzumab ozogamicin sammenlignet med standard kemoterapi. Inotuzumab ozogamicin synes at medføre en øget transplantationsrelateret mortalitet. Denne analyse er dog forbundet med betydelig statistisk usikkerhed, hvor risikoen for confounding ikke kan udelukkes. Inotuzumab ozogamicin viser i vurderingen ikke en entydig effekt på patienternes livskvalitet, men data på EQ-5D VAS indikerer en mulig klinisk merværdi, som dog også er forbundet med en vis usikkerhed.

Fagudvalget ønsker at påpege en øget risiko for VOD/SOS for patienter behandlet med inotuzumab ozogamicin, som efterfølgende gennemgår en stamcelletransplantation. VOD/SOS er forbundet med en betydelig belastning for patienten, hvad angår morbiditet og mortalitet, hvorfor overvejelser omkring valg af konditioneringsregime bør indgå allerede inden behandlingsopstart.

Det er den samlede vægtning på tværs af de kritiske og vigtige effektmål, som giver anledning til den endelige kategorisering i lille klinisk merværdi.

7 Andre overvejelser

Som angivet under effektmålet overlevelse er der i gældende version af ERAR fremlagt data, som kan tyde på, at primært behandlingsrefraktære patienter udgør en særlig subgruppe med dårligt klinisk respons på inotuzumab ozogamicin. Subgruppen udgør imidlertid kun omkring 29% af hele den undersøgte patientgruppe. Der ses i netop denne subgruppe et pænt respons hvad angår CR og CRi, men tilsyneladende intet respons hvad angår OS. Fagudvalget råder derfor til, at de behandlingsansvarlige klinikere skal være overbeviste om, at en allogene stamcelletransplantation til en given primært behandlingsrefraktær patient samlet set vil være til patientens fordel, førend behandling med inotuzumab ozogamicin iværksættes. Komorbiditet, bivirkninger til forudgående behandling samt patientalder bør indgå i disse overvejelser.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at inotuzumab ozogamicin til refraktær eller recidiverende B-ALL giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med standard kemoterapi (moderat evidenskvalitet).

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinerrådet vurderer, at inotuzumab ozogamicin til refraktær eller recidiverende B-celle akut lymfatisk leukæmi har en **lille merværdi**. Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

Medicinerrådet finder, at der bør udvises særlig forsigtighed ved behandling af primært refraktære patienter.

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger ingen behandlingsvejledning fra RADS eller Medicinerrådet på området.

11 Referencer

1. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. 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, et al. 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, et al. 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;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, et al. 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, et al. Adult and children (1-45 years) with Ph-negative ALL have almost identical outcome in risk-stratified analysis of NOPHO ALL2008 (Poster LB173). I: 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, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016;101(12):1524–33.
12. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;NEJMoa1509277.

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Jan Maxwell Nørgaard <i>Ledende 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., forskningsgruppeleder</i>	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv* <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen* <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen* <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
1 patient*	Danske Patienter

* Disse medlemmer har ikke deltaget i den aktuelle vurdering.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jesper Skov Neergaard (projekt- og metodeansvarlig) Ditte Marie Brix (projektdeltager) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

Kantarjian 2016	+	+	-	-	-	-	+	+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias): Overlevelse	Incomplete outcome data (attrition bias): Transplantations relateret mortalitet	Incomplete outcome data (attrition bias): Andre outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af inotuzumab ozogamicin

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Inotuzumab ozogamicin	Standard kemoterapi	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Median overlevelse												
1	RCT	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	164	162	HR 0,75 (0,59 to 0,95)	median 1,5 month more	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
3-årsoverlevelse												
1	RCT	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none	164 (20,3 %)	162 (6,3 %)	HR 0,75 (0,59 to 0,95)	15 fewer per 1.000 (from 3 fewer to 25 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Stamcelletransplantationsrate												
1	RCT	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none	71/164 (43,3 %)	18/162 (11,1 %)	RR 3,90 (2,44 to 6,23)	322 more per 1.000 (from 160 more to 581 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Transplantationsrelateret mortalitet (dag 100)												
1	RCT	serious ^c	serious ^b	not serious	serious ^d	none	77 (20,78 %)	31 (6,45 %)	HR 1,60 (0,78 to 3,30)	37 more per 1.000 (from 14 fewer to 133 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Transplantationsrelateret mortalitet (dag 365)												
1	RCT	serious ^c	serious ^b	not serious	serious ^d	none	77 (36,35 %)	31 (20,14 %)	HR 1,60 (0,78 to 3,30)	101 more per 1.000 (from 40 fewer to 322 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet (EQ-5D VAS-score)												
1	RCT	serious ^e	serious ^b	not serious	serious ^d	none	164	162	anvendes ikke	MD 7,08 higher (1,06 lower to 15,2 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet (EQ-5D index score)												
1	RCT	serious ^e	serious ^b	not serious	serious ^d	none	164	162	anvendes ikke	MD 0,03 higher (0,03 lower to 0,09 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Alvorlige uønskede hændelser (SAE)												
1	RCT	serious ^e	serious ^b	not serious	serious ^d	none	139 (48 %)	120 (46 %)	RR 1,05 (0,81 to 1,36)	23 more per 1.000 (from 87 fewer to 165 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Komplet remission eller komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk genopretning												
1	RCT	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none	88/109 (80,7 %)	32/109 (29,4 %)	RR 2,75 (2,03 to 3,73)	514 more per 1.000 (from 302 more to 801 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Explanations

- Overlevelsesanalysen overholder ikke antagelsen om proportionelle hazard'er.
- Da der kun er tale om ét studie, kan inkonsistens ikke vurderes, og der nedgraderes derfor et niveau.
- Der kan være risiko for confounding, da randomiseringen ikke er opretholdt i denne subgrubeanalyse.
- Kriteriet for 'optimal information size' er ikke overholdt, hvorfor effektestimaterne betragtes som unøjagtige.
- Der er nedgraderet, da der er tale om et open-labelstudie, og det ikke kan udelukkes, at dette effektmål kan påvirkes af studiedesignet.

Application for the assessment of clinically added value of Besponsa[®] (inotuzumab ozogamicin) for relapse/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)

Contents

1	Basic information.....	2
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	5
4	Literature search.....	6
4.1	Relevant studies	9
4.2	Main characteristics of included studies	10
5	Clinical questions	14
5.1	What added clinical value does inotuzumab ozogamicin offer compared to standard treatment chemotherapy for patients with R/R B-cell ALL?.....	14
5.1.1	Presentation of relevant studies	14
5.1.2	Results per study	14
5.1.3	Comparative analyses.....	29
6	References.....	30

1 Basic information

TABLE 1 CONTACT INFORMATION

<p>Lise Hagelund Customer Development Manager Economic/communication/negotiation +45 4077 7282 lise.hagelund@pfizer.com</p>
<p>Humma Khan Senior Medical Advisor Medical/clinical +45 2920 3452 Humma.khan@pfizer.com</p>

TABLE 2 OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL

Proprietary name	Besponsa®
Generic name	Inotuzumab ozogamicin
Marketing authorization holder in Denmark	Pfizer Denmark
ATC code	L01XC26
Pharmacotherapeutic group	Antineoplastic agents, monoclonal antibodies
Active substance(s)	Inotuzumab ozogamicin
Pharmaceutical form(s)	1 mg powder for concentrate for solution for infusion
Mechanism of action	<p>Besponsa® is an antibody-drug conjugate (ADC) composed of a recombinant humanized IgG4 kappa CD22-directed monoclonal antibody, that is covalently linked to toxic agent: N-acetyl-gamma calicheamicin dimethylhydrazide (calicheamicin).</p> <p>Besponsa® binds to CD22, a molecule expressed in the outer membrane of both normal and malignant B-cells from the early progenitor to the mature B lymphocyte stage, and is therefore expressed on the leukemic cells of the majority of patients with B-cell ALL.</p> <p>Anticancer activity of Besponsa® is due to the binding of ADC to CD22 expressing cells, followed by internalization of the ADC-CD22 complex, and the intracellular release of calicheamicin via hydrolytic cleavage of the linker. Calicheamicin induces double-strand DNA breaks, subsequently leading to cell cycle arrest and apoptotic cell death.</p>
Dosage regimen	<p>Besponsa® should be administered in 3- to 4-weeks cycles.</p> <p>For patients proceeding to hematopoietic stem cell transplant (HSCT), the recommended duration of treatment is 2 cycles. A third cycle may be considered</p>

	<p>for those patients who do not achieve a complete remission (CR) or complete remission with incomplete hematological recovery (CRi) and minimal residual disease (MRD) negativity after 2 cycles.</p> <p>For patients not proceeding to HSCT, additional cycles of treatment, up to maximum of 6 cycles, may be administered. Patients who do not achieve a CR/CRi within 3 cycles should discontinue treatment.</p> <p>For cycle 1, the recommended total dose of Besponsa® for all patients is 1.8 mg/m² per cycle, given as 3 divided doses on days: Day 1: 0.8 mg/m² Day 8: 0.5 mg/m² Day 15: 0.5 mg/m² Cycle 1 is 3 weeks duration, but may be extended to 4 weeks if the patient achieves CR/CRi, and/or to allow recovery from toxicity. Subsequent cycles are 4 weeks in duration.</p> <p>For subsequent cycles, for patients who achieved CR/CRi, the recommended total dose of Besponsa® is 1.5 mg/m² per cycle, given as 3 divided doses on days: Day 1: 0.5 mg/m² Day 8: 0.5 mg/m² Day 15: 0.5 mg/m² For subsequent cycles, for patients who did not achieved CR/CRi, dosing as for cycle 1 (1.8 mg/m² per cycle, given as 3 divided doses) should be kept (until CR/CRi achieved). Besponsa® is administered as monotherapy as 1 hour outpatient infusion.</p>
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Besponsa® is indicated as monotherapy for the treatment of adults with relapsed or refractory CD22-positive B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Adult patients with Philadelphia chromosome positive (Ph+) relapsed or refractory B cell precursor ALL should have failed treatment with at least 1 tyrosine kinase inhibitor (TKI).
Other approved therapeutic indications	No
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	No
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	One vial containing 1 mg powder for concentrate for solution for infusion
Orphan drug designation	Yes

2 Abbreviations

ADC: antibody-drug conjugate

ALL: acute lymphoblastic leukemia

ANC: absolute neutrophil count

B-ALL: B cells acute lymphoblastic leukemia

CD22: cluster of differentiation-22, surface antigen,

CNS: Central Nervous System

CR: complete remission; see definition in section in section 5.1.2 (table 7)

CRi: complete remission with incomplete hematological recovery; see definition in section 5.1.2 (table 7)

EMA: European Medicines Agency

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire

EPAR (European Public Assessment Report)

EQ-5D: EuroQol 5 dimension questionnaire, standardized tool for measurement of health-related quality of life

FLAG-Ida: a combination chemotherapy treatment consisting of fludarabine, cytarabine and G-CSF

G-CSF: granulocyte colony stimulation factor

HSCT: hematopoietic stem cell transplant

INO-VATE: phase 3, pivotal, randomized (1:1), open-label, international, multicenter study in R/R ALL patients evaluation safety and efficacy of Besponsa[®] vs. investigators choice of chemotherapy (NCT01564784)

MCRD: minimal clinically relevant difference

mOS: median overall survival

MRD: minimal residual disease

NRM: nonrelapse mortality

OS: overall survival

Ph+: Philadelphia chromosome positive

PFS: progression free survival

QoL: quality of life

R/R: relapse/refractory

SAE: serious adverse events

SOS: sinusoidal obstruction syndrome (also known as veno-occlusive disease, VOD)

TKI: tyrosine kinase inhibitor

VOD: veno-occlusive disease (also known as Sinusoidal Obstruction Syndrome, SOS)

3 Summary

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a fatal disease [1, 2] and while rates of survival have improved during recent decades, these advances have occurred primarily in children [3] with cure rates of around 90% [4]. Conversely, adult survival rates are still relatively poor [5, 6, 7]. There are 25-30 newly diagnosed B-cell ALL patients in Denmark. 5-10 ALL patients are considered to be R/R each year

In general, patients with relapsed or refractory (R/R) B-cell ALL are associated with the poorest outcomes [8, 9, 10, 11]. In patients who experience disease relapse after chemotherapy (R/R B-cell ALL), overall survival (OS) may be as low as three months [12, 13, 14]. Hence there is a high medical need for new therapies for the target population of the R/R B cell ALL patients, which enable patients a complete remission and thus a potentially curative hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) as well as a tolerable or more favorable safety profile compared to conventional intensive poly-chemotherapies.

Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) is a new treatment option for R/R B cell ALL approved with orphan drug status by EMA on the 29th June 2017 [15]. The efficacy and safety profile of inotuzumab ozogamicin was studied in the pivotal randomized phase 3 study (INO-VATE study) [16].

Inotuzumab ozogamicin, compared to standard of care (chemotherapy), was more effective with respect to complete remission (CR) (80.7% [95% CI: 72.1 to 87.7] vs. 29.4% [95% CI, 21.0 to 38.8], $p < 0.001$), MRD negativity rate (78.4% vs 28.1%, $p < 0.001$), direct HSCT rate 41% and 11% ($p < 0.001$) and long term overall survival (2-year overall survival of 22% vs 10% and 3 year overall survival of 20% vs 7%).

Patients in the inotuzumab ozogamicin group had longer duration of remission, a longer progression-free survival and responded quickly to the therapy with a median of 1.4 months, regardless of whether patients were relapsed or refractory at study initiation.

Median overall survival of 7.7 months (95% CI: 6.0-9.2) has been achieved for patient treated with inotuzumab ozogamicin, compared to of 6.7 months (95% CI: 4.9- 8.3) for standard of care chemotherapy with a hazard ratio for death of 0.77 (95% CI: 0.58-1.03) $P = 0.04$. Despite increased transplant related mortality on day 100: 20.78% (95% CI, 25.7-47.09) in the inotuzumab ozogamicin group and 6.45% (95% CI, 1.10-18.88) in the chemotherapy group and on day 365: 36.36% (95% CI 35.70-47.09) in the inotuzumab ozogamicin group and 20.14% (95% CI 7.93-36.30) in the chemotherapy group, long term survival data is in favor of inotuzumab.

Serious adverse events were experienced by 48% and 46% for the inotuzumab ozogamicin group and the chemotherapy group respectively. The major safety concerns related to inotuzumab ozogamicin is hepatotoxicity. The share of patients treated with inotuzumab ozogamicin and chemotherapy with increased aspartate aminotransferase is 23% vs 11%, increased alanine aminotransferase is 15% vs 13% and venoocclusive liver disease is 11% vs 1%.

Health related quality of life as measured on the EQ-5D VAS scale for inotuzumab ozogamicin and chemotherapy respectively was 67.1 and 62.5 and measured on the EQ-5D index it was 0.80 and 0.76 respectively.

Taking into account the sustained improvement compared to chemotherapy in terms of complete remission rate, MRD negativity rate and direct HSCT rate, as well as the moderate improvement in median survival and the significant improvement in the long-term survival by inotuzumab ozogamicin, a significant improvement in the therapy-relevant benefit and thus a considerable added benefit for inotuzumab ozogamicin is achieved.

4 Literature search

We searched the Cochrane Library and Medline (Pubmed) with the following search terms: "inotuzumab ozogamicin" AND "acute lymphoblastic leukemia". The search was done on December 4th 2017.

CENTRAL Database (via Cochrane Library)

Search January 4th 2018 in Cochrane Library for the following terms:

- #1 [mh "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"]
- #2 ((acute* and (lymphoblastic* or lymphocytic* or lymphoid*) and (leukemia* or leukaemia* or lymphoma*))) :ti,ab,kw
- #3 #1 or #2
- #4 ((inotuzumab* AND ozogamicin*) or CMC-544* or Besponsa*) :ti,ab,kw
- #5 #3 and #4
- #6 [mh Animals] not [mh Humans]
- #7 #5 NOT #6

The search in the CENTRAL database resulted in 27 hits.

Search January 4th 2018 in MEDLINE (via Pubmed) for the following terms:

- #1 "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[mh]
- #2 (acute*[tiab] AND (lymphoblastic*[tiab] OR lymphocytic*[tiab] OR lymphoid*[tiab]) AND (leukemia*[tiab] OR leukaemia*[tiab] OR lymphoma*[tiab]))
- #3 #1 OR #2
- #4 "Inotuzumab Ozogamicin"[nm]
- #5 (inotuzumab*[tiab] AND ozogamicin*[tiab]) OR CMC544*[tiab] OR CMC-544*[tiab] OR Besponsa*[tiab]
- #6 #4 OR #5
- #7 #3 AND #6
- #8 "Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]
- #9 #7 NOT #8

The search in MEDLINE resulted in 61 hits.

The complete literature search resulted in 77 unique publications that we reviewed. The inclusion and exclusion criteria are presented in Table 3.

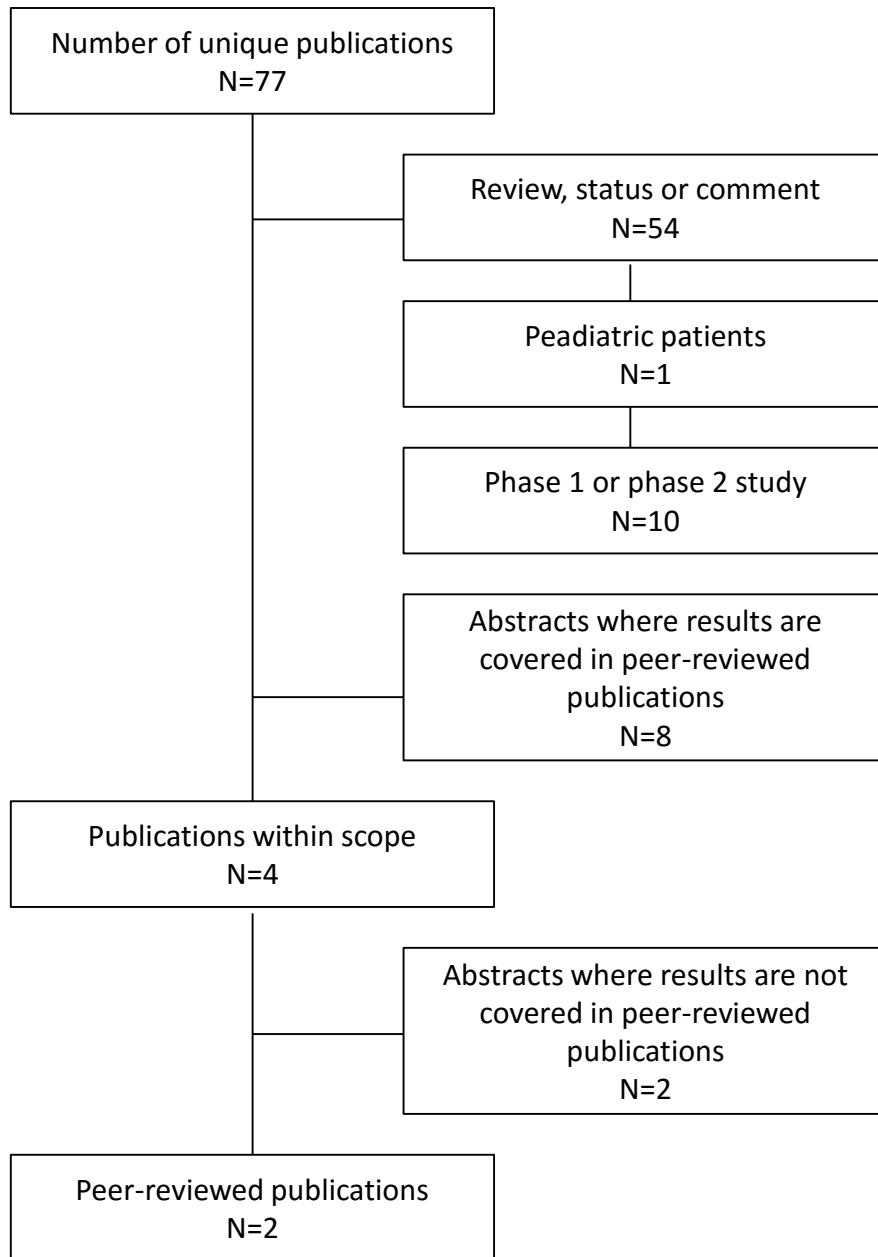
TABLE 3 INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA, LITERATURE SEARCH

Inclusion criteria	Population: adult above 18 years with acute lymphoblastic leukaemia Intervention(s): inotuzumab ozogamicin Comparator(s): standard of care (whichever is chosen in the clinical trials) Outcomes: overall survival, stem cell transplantation, transplant related mortality, quality of life, serious adverse events, CR/CRI Study design: Phase 3 clinical trial Language restrictions: English language
Exclusion criteria	Population: Paediatric patients and young adults younger than 18 years of age Intervention: all other than inotuzumab ozogamicin Study design: Reviews, comments, phase 1-studies, phase 2

The flow chart of the literature search and inclusion and exclusion is illustrated in Figure 1. For the outcomes in the protocol, where no peer-reviewed data is available we have included abstracts presented at conferences. We found 2 peer-reviewed publications and 2 abstracts that can give input into specific outcomes asked for in the protocol. In addition to the literature review, we include an abstract that was not present in the search, because it is being presented at a conference at the time of application. This leads us to a total of two full articles and three abstracts included in the literature.

In addition to the literature we include data from an abstract presented at the conference EBMT 2017 in Marseille [17] and from an abstract presented at ASH 2017 in Atlanta [18].

FIGURE 1 FLOW CHART OF LITERATURE SEARCH



4.1 Relevant studies

We present the included publications in Table 4.

TABLE 4 RELEVANT PUBLICATIONS INCLUDED IN THE ASSESSMENT

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
Inotuzumab Ozogamicin versus Standard therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. Kantarjian et al., The new England Journal of Medicine, 2016 [16]	<i>INO-VATE, pivotal study</i>	<i>NCT01564784</i>	<i>Start date: August 2012 Primary completion date: March 2016</i>
Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: results from the open-label, randomized, phase 3 INO-VATE study. Kantarjian et al. Lancet Haematol. 2017 [19]	<i>INO-VATE, additional analysis study</i>	<i>NCT01564784</i>	<i>Start date: August 2012 Primary completion date: March 2016</i>
Inotuzumab ozogamicin vs Standard of Care for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia in the Phase 3 INO-VATE Trial: Outcomes in Patients Who Received Post study Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Marks et al. Abstract presented at EBMT 2017; March 26–29, 2017; Marseille, France [17]	<i>INO-VATE, additional analysis study</i>	<i>NCT01564784</i>	<i>Start date: August 2012 Primary completion date: March 2016</i>
Patient reported outcomes from a global phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard of care chemotherapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Kanrtarjian et al. Abstract presented at 58th ASH Annual Meeting and Exposition, 2016 December 3-6, San Diego [20]	<i>INO-VATE, additional analysis study</i>	<i>NCT01564784</i>	<i>Start date: August 2012 Primary completion date: March 2016</i>

Inotuzumab Ozogamicin vs Standard of Care in Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Long-Term Results of the Phase 3 INO-VATE study. Kantarjian et al. Abstract presented at 59th ASH Annual Meeting and Exposition, 2017 December 9-12, Atlanta [18]	<i>INO-VATE, additional analysis study</i>	<i>NCT01564784</i>	<i>Start date: August 2012 Primary completion date: March 2016</i>
Hospitalization for patients treated with Inotuzumab Ozogamicin (InO) vs standard of care (SoC) for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) in a global phase 3 randomized controlled trial (RCT) Kantarjian et al. Abstract presented at AMCP annual meeting March 27-30 2017, Denver [21]	<i>INO-VATE, additional analysis study</i>	<i>NCT01564784</i>	<i>Start date: August 2012 Primary completion date: March 2016</i>

4.2 Main characteristics of included studies

TABLE 5 INO-VATE STUDY CHARACTERISTICS

Trial name	<i>INO-VATE</i>
NCT number	<i>NCT01564784</i>
Evidence level	1b <i>Randomized controlled study according to "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations"</i>
Objective	<i>The objective of the study was to determine whether inotuzumab ozogamicin treatment results in better outcomes in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia than does standard treatment.</i>
Publications – title, author, journal, year	Main publication: <i>Inotuzumab Ozogamicin versus Standard therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia, Kantarjian et al., The new England Journal of Medicine, 2016 [16]</i>
Study type and design	<i>Interventional, open-label, two-group, randomized, phase 3 trial. Enrolled patients were randomly assigned 1:1 to receive either inotuzumab ozogamicin or investigator's choice of standard therapy (chemotherapy). Stratification factors were the duration of the first remission (<12 months vs. ≥ 12 months), the salvage treatment phase (first vs. second), and age <55 years vs ≥55 years). Patients who received complete remission could undergo stem cell transplantation at the investigator's discretion.</i>
Follow-up time	<i>Patients were followed for at least 2 years</i>

Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><i>Inclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Age: 18+ • R/R ALL defined as $\geq 5\%$ bone marrow blasts on local morphologic analysis • CD22 expression • Ph+ and Ph- status • Adequate liver and renal functions <p><i>Exclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Isolated extramedullary disease • Active Central Nervous System (CNS) disease
Intervention	<p><i>Patients in the inotuzumab ozogamicin group received the trial drug intravenously at a starting dose of 1.8 mg/m² body surface area per cycle; they received 0.8 mg on day 1 and 0.5 mg at day 8 and 15. Cycle 1 lasted 21 days and the subsequent cycles lasted 28 days; the patients received treatment for up to six cycles.</i></p> <p><i>Patients in the standard-therapy group received the investigator's choice of one of the following three regimens:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • FLAG for up to four 28-day cycles • Cytarabine + mitoxantrone for up to four 15-20-days cycles • High dose cytarabine for up to one 12-dose cycle.
Baseline characteristics	See Table 6
Primary and secondary endpoints	<p><i>Co-primary end points:</i> <i>There were two primary end points 1) complete remission (CR) including complete remission with incomplete hematologic recovery (CRi) and 2) overall survival. Complete remission or complete remission with incomplete hematologic recovery was assessed by an independent, central end-point adjudication committee.</i></p> <p><i>Secondary end points:</i> <i>Secondary end points included safety measures, the duration of remission, progression-free survival, the rate of subsequent stem-cell transplantation, and the percentage of patients, among those who achieved complete remission, who had results below the threshold for minimal residual disease.</i></p>
Method of analysis	<p><i>Efficacy analyses were intention-to-treat analyses. CR/CRi was assessed by an independent, central end-point adjudication committee whose members were unaware of treatment assignment.</i></p> <p><i>Kaplan–Meier method has been applied to estimate rates of progression-free survival, mean overall survival and duration of remission. P-values were determined by means of the log-rank test with adjustment for stratification.</i></p>
Subgroup analyses	<p><i>For complete remission, subgroup analysis were performed, by duration of remission (more or less than 12 months), salvage-treatment phase (first or second), age (more or less than 55 years), peripheral blasts (0, >0 to 1000 and >1000), bone marrow blasts (more or less than 50%), CD22 expression (more or less than 90%), karyotype (normal, ph-positive, t(4;11)-positive, previous stem-cell transplantation (yes, no).</i></p>

The patient populations included in the analysis were:

- Intention-to-treat remission analysis population – the first 218 patients who underwent randomization (N=218)
- Intention-to-treat survival analysis population – all randomized patients in the study (N=326).
- Safety population – patients that received at least one dose of assigned treatment by October 2nd 2014 (N=259)

**TABLE 6 INO-VATE BASELINE PATIENT CHARACTERISTICS
REMISSION POPULATION**

Characteristic	Inotuzumab Ozogamicin Group (N=109)	Standard-Therapy Group (N=109)
Age		
Median (range) – yr	47 (18-78)	47 (18-79)
Distribution – no. (%)		
< 55 yr	66 (61)	69 (63)
≥ 55 yr	43 (39)	40 (37)
Male sex – no. (%)	61 (56)	73 (67)
Race – no. (%)		
White	76 (70)	79 (72)
Asian	17 (16)	17 (16)
Black	1 (1)	2 (2)
Other	15 (14)	11 (10)
ECOG performance-status score – no (%) ‡		
0	43 (39)	45 (41)
1	50 (46)	53 (49)
2	15 (14)	10 (9)
Missing data	1 (1)	1 (1)
Salvage-treatment phase – no. (%)		
First	73 (67)	69 (63)
Second	35 (32)	39 (36)
Missing data	1 (1)	1 (1)
Duration of first remission – no. (%)		
< 12 mo	62 (57)	71 (65)
≥ 12 mo	47 (43)	38 (35)
Previous stem-cell transplantation – no. (%)	17 (16)	22 (20)
No. of previous induction therapies – no. (%)		
1	75 (69)	69 (63)
2	33 (30)	39 (36)
3	1 (1)	1 (1)
Response to most recent previous induction therapy – no. (%)		
Complete response	78 (72)	74 (68)
Partial response	9 (8)	7 (6)
Treatment-resistant disease	17 (16)	18 (17)
Progressive or stable disease	4 (4)	10 (9)
White-cell-count – per mm ³		
Median	3500	3800
Range	0-47400	100-51000

Peripheral-blast count §		
Median – per mm ³	175,4	39,3
Range – per mm ³	0-42660	0-31500
Missing data – no (%)	1 (1)	1 (1)
No circulating peripheral blasts – no. (%)		
	42 (39)	48 (44)
Bone marrow blasts – no. (%)		
< 50 %	30 (28)	29 (27)
≥ 50 %	77 (71)	78 (72)
Missing data	2 (2)	2 (2)
CD22 expression – no. (%)¶		
< 90 %	24 (22)	24 (22)
≥ 90 %	74 (68)	63 (58)
Missing data	11 (10)	22 (20)
Karyotype – no. (%)		
Normal*	27 (25)	23 (21)
Ph-positive	14 (13)	18 (17)
t(4;11)-positive	3 (3)	6 (6)
Other abnormalities	49 (45)	46 (42)
Unknown or missing data	16 (15)	16 (15)

‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with 0 indicating no symptoms and higher scores indicating increasing symptoms.

§ The peripheral-blast count is the product of the number of peripheral blasts multiplied by 0.01 and the number of white cells multiplied by 1000.

¶ CD22 expression was assessed at a central laboratory.

* For 20 patients in the inotuzumab ozogamicin group and 20 patients in the standard-therapy group, the assessment of normal karyotype was based on a minimum of 20 metaphases.

5 Clinical questions

5.1 What added clinical value does inotuzumab ozogamicin offer compared to standard treatment chemotherapy for patients with R/R B-cell ALL?

5.1.1 Presentation of relevant studies

We have only identified one study that can answer the outcomes requested by the Medicine Council – the INO-VATE study (NCT01564784). In INO-VATE study the safety and efficacy of inotuzumab ozogamicin were evaluated in patients with R/R CD22-positive ALL in an open-label, international, multicenter, Phase 3 study in which patients were randomized to receive inotuzumab ozogamicin or investigator’s choice of chemotherapy (see Table 5).

Key results of the trial have been published [16]. Additionally, prespecified safety analysis describing investigator assessed treatment-emergent hepatotoxicity had been taken into consideration and published in a peer reviewed journal [19].

5.1.2 Results per study

In Table 7 we present each outcome, the operationalization by the scientific committee, how data was collected on the outcome in the INO-VATE study and what statistical analysis was used for analysis of the outcome. Table 8 and Table 9 show the results of each outcome.

TABLE 7 ENDPOINTS - OPERATIONALIZATION AND ANALYSIS

Outcome (importance level)	Operationalization in protocol	Data collection in study	Statistical analysis
Overall survival (critical)	Median overall survival (mOS) MCRD in protocol: difference of 4 months between intervention and comparator considered as clinically relevant.	Defined as the time from randomization to death due to any cause, censored at the last known alive date	Kaplan Meier, log rank test, Cox regression. The final overall survival analysis was prespecified to occur after 248 events. Restricted mean survival time analysis*
Overall survival (critical)	3-years OS patient rate MCRD in protocol: difference of 10% in rate of patients that achieve 3-year survival considered as clinically relevant.	Defined as the time from randomization to death due to any cause, censored at the last known alive date	Kaplan Meier, log rank test, Cox regression. The final overall survival analysis was prespecified to occur after 248 events.
Stem cell transplantation rate (critical)	Share of patients MCRD in protocol: difference of 20% in rate of patients who have a stem cell transplant considered as clinically relevant.	Patient undergoing HSCT [%]	

Transplant related mortality (important)	Share of patients at day 100 and 365. MCRD in protocol: difference of 10% in share of patients that have died at, respectively, day 100 and day 365 after transplant, considered as clinically relevant.	Patients who died at certain time point [%]	Kaplan Meier , log rank test, Cox regression.
Quality of life (important)	EQ-5D VAS MCRD in protocol: difference of ≥ 7 points considered as clinically relevant.	EQ-5D VAS	
Quality of life (important)	EQ-5D index MCRD in protocol: difference of 0.08 considered as clinically relevant.	EQ-5D index and EORTC QLQ-C30	
Serious adverse events (SAE) (important)	Share of patients with SAE [%] MCRD in protocol: difference of 10% in ratio of patients that experience SAE considered as clinically relevant.	SAE defined as event or side effect, which regardless of the dose, results in death, is life threatening, leads to hospital admission or an extended hospital stay, causes significant or permanent invalidity or incapacity for work or lead to a congenital anomaly or deformity	
Complete remission (important)	Ratio of patients [%] MCRD in protocol: difference of 20% in share of patients that achieve CR or CRi	CR defined as <5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukemic blasts, full recovery of peripheral blood counts (platelets: $\geq 100 \times 10^9/L$ and ANC $\geq 1 \times 10^9/L$) and resolution of any extramedullary disease. CRi is defined as <5% blasts in the bone marrow and the absence of peripheral blood leukemic blasts, incomplete recovery of peripheral blood counts (platelets: $< 100 \times 10^9/L$ and/or ANC $< 1 \times 10^9/L$) and resolution of any extramedullary disease.	

Minimal residual disease (MRD) negativity (less important)	Ratio of patients who achieved bone marrow blasts results below threshold for minimal residual disease [%] (among patients who achieved CR); screening by a central laboratory	
	MRD negativity is defined as <0.01% leukemic cells in bone marrow	
Progression free survival (PFS) (less important)	Defined as time from date of randomization to date of progressive disease (including investigator's claim of clinical progression), date of death, from any cause	Kaplan Meier, log-rank test, Cox regression
Duration of remission (less important)	Time from the date of first response of CR/CRi to PFS event (progression or death) or censoring date	Intention to treat population
Blood transfusions (less important)	Number of blood infusions	
Hospitalization days (less important)	Number of hospitalization days	

* *Restricted means survival time (RMST) was used as a post hoc alternative analysis, because the overall survival seemed to depart from the assumption of proportional hazard assumption.*

**TABLE 8 SUMMARIZED RESULTS OF STUDY, INO-VATE
(PEER-REVIEWED DATA)**

Trial name:		INO-VATE								
NCT number:		NCT01564784								
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Median overall survival</i>	Ino	164	7.7 (95% CI: 6.0-9.2) months	1.0 month	-4,6-6,6	Not significant	HR: 0.77	0.58–1.03	0.04	<i>Intention to treat survival analysis population. The median survival is based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.</i>
	SoC	162	6.7 (95% CI: 4.9-8.3) months							
<i>Restricted mean survival time</i>	Ino	164	13.9 months (SD +/- 1.10)	3.9 months	1.2-6.7	0.005	NA	NA	NA	<i>Restricted means survival time (RMST) was used as a post hoc alternative analysis, because the overall survival seemed to depart from the assumption of proportional hazard assumption. Truncation time 37.7 months.</i>
	SoC	162	9.9 months (SD +/- 0.85)							
<i>2 year survival (share of patients)</i>	Ino	164	23% (95% CI: 16%-30%)	13%	5.1%-20.9%	0.0004	See table 9 for 36 months OS			<i>Intention to treat survival analysis population.</i>
	SoC	162	10% (95% CI: 5%-16%)							

<i>Stem cell transplantation rate (share of patients)</i>	Ino	109	41%	32.2%	23.2%-41,2%	<0.0001	OR: 6.1	3.4-10.9	<0.0001	<i>Intention to treat remission analysis population.</i>
	SoC	109	11%							
<i>Serious adverse events (share of patients)</i>	Ino	139	48%	2%	-10,2%-14,2%	Not significant	NA	NA	NA	<i>Safety population.</i>
	SoC	120	46%							
<i>Complete remission (CR or complete remission with incomplete hematologic recovery (CRi))</i>	Ino	109	80.7% (95% CI: 72.1% - 87.7%)	51.4%	38.4%-64.3%	<0.001	OR: 10.1	5.4-18.9	<0.0001	<i>Intention to treat remission analysis population.</i>
	SoC	109	29.4% (95% CI: 21.0% - 38.8%)							
<i>Bone marrow blast results below threshold for minimal residual disease (MRD)</i>	Ino	88	78.4% (95% CI: 68.4% -86.5%)	50.3%	13.7%-70.6%	<0.001	NA	NA	NA	<i>Population that received CR/CRi</i>
	SoC	32	31.6% (95%CI: 12.6%-56.6%)							
<i>Progression free survival (PFS)</i>	Ino	164	5 months (95% CI: 3.7 -5.6)	3.2	NA	NA	HR: 0.45	0.34-0.61	<0.001	<i>Intention to treat survival analysis population</i>
	SoC	162	1.8 months (95% CI:1.5 -2.2)							
<i>Duration of remission</i>	Ino	85	4.6 months (95%CI: 3.9-5.4)	1.5	NA	NA	HR: 0.55	0.31-0.96	0.03	<i>Population that received remission.</i>
	SoC	31	3.1 months (95%CI: 1.4-4.9)							

**TABLE 9 SUMMARIZED RESULTS OF STUDY, INO-VATE
(NON-PEER-REVIEWED DATA)**

Trial name:		INO-VATE								
NCT number:		NCT01564784								
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
36 months survival (share of patients)	Ino	164	20.3% (95% CI: 14.4%-27.0%)	13.8%	7.7%-21.9%	0.0093	Unstratified HR: 0.74	0.56-0.98	0.073	Survival probability [18] Cut off date January 2017.
	SoC	162	6.5% (95% CI: 2.9%-12.3)				Stratified HR: 0.75	0.57-0.99	0.0105	
Transplant related mortality (share of patients, day 100)	Ino	77	20.78% (95% CI: 25.7% - 47.09%)	14.33%	2%-26,6%	0.0268	HR: 1.603	0.78-3.295	0.206	Non-relapse mortality [17] Cut off date March 2016, two sided p-value
	SoC	33	6.45% (95% CI: 7.93% - 36.30%)							
Transplant related mortality (share of patients, day 365)	Ino	77	36.35% (95% CI: 25.79%-47.09%)	16.21%	-1.2%-33.6%	0.0830	HR: 1.603	0.78-3.295	0.206	Non-relapse mortality [17] Cut off date March 2016, two sided p-value
	SoC	31	20.14% (95% CI: 7.93%-36.30%)							

<i>Quality of life (EQ-5D VAS)</i>	Ino	Baseline n=164	Baseline: 59.79 Follow-up: 67.1 (95% CI: 64-70.2) Difference: +7.31	Difference- difference: 7.08	NA	NA	NA	NA	NA	<i>65% of patients answered >1 question at follow-up [20]</i>
	SoC	Baseline n=162	Baseline: 62.27 Follow-up: 62.5 (95% CI: 57.6-67.4) Difference: +0.23		Difference follow-up: 4.6	(-1.2-10.4)	0.117	NA	NA	
<i>Quality of life (EQ-5D 3L index)</i>	Ino	Baseline n=164	Baseline: 0.77 Follow-up: 0.80 (95% CI: 0.77-0.82) Difference: +0.03	Difference- difference: 0.03	NA	NA	NA	NA	NA	<i>65% of patients answered >1 question at follow-up [20]</i>
	SoC	Baseline n=162	Baseline: 0.76 Follow-up: 0.76 (95% CI:0.73-0.80) Difference: 0.00		Difference follow-up: 0.03	(-0.01-0.07)	0.171	NA	NA	
<i>Hospitalization days All cycles Mean (SD)</i>	Ino	164	25.7 (27.3)	3.3	NA	NA	NA	NA	NA	<i>Based on [21].</i>
	SoC	143	29.0 (14.5)							

Overall survival data

In the first data cut-off presented in [16] the median OS was 7.7 months (95% CI: 6.0–9.2) in the inotuzumab ozogamicin arm compared to 6.7 months (95% CI: 4.9–8.3) in the control arm, see Figure 2. Inotuzumab ozogamicin was associated with a hazard ratio of 0.77 (P=0.04) which reflected 23% reduction in the risk of death [16]. This was discussed in the EPAR, where it was noted that the improvement was not statistically significant according to the pre-specified analysis but the planned testing strategy was over-conservative and the result could be considered positive while controlling the type I error at conventional levels. When the significance test was one sided the p-value was 0.0229 [22].

According to second OS analysis (data cutoff of January 2017), median OS for the inotuzumab ozogamicin arm was 7.7 months (95% CI, 6.0–9.2) vs 6.2 months (4.7–8.3) for chemotherapy with a hazard ratio of 0.751 (97.5% CI, 0.568–0.993) and a 1-sided p value of 0.0105, corresponding to a 24.9% reduction in the risk of death with inotuzumab ozogamicin. See Figure 3.

The probability of survival among patients treated with inotuzumab ozogamicin compared to standard of care at 24 months was 22.8% (17.7%-29.6%) with inotuzumab ozogamicin vs 10% (5.7%-15.5%) with standard of care. At 36 months the probability of survival was 20.3% (14.4%-27%) with inotuzumab ozogamicin vs 6.5% (2.9% vs 12.3%) with standard of care [18].

FIGURE 2 OVERALL SURVIVAL, KAPLAN MEIER CURVE, CUTOFF DATA MARCH 2016 [16]

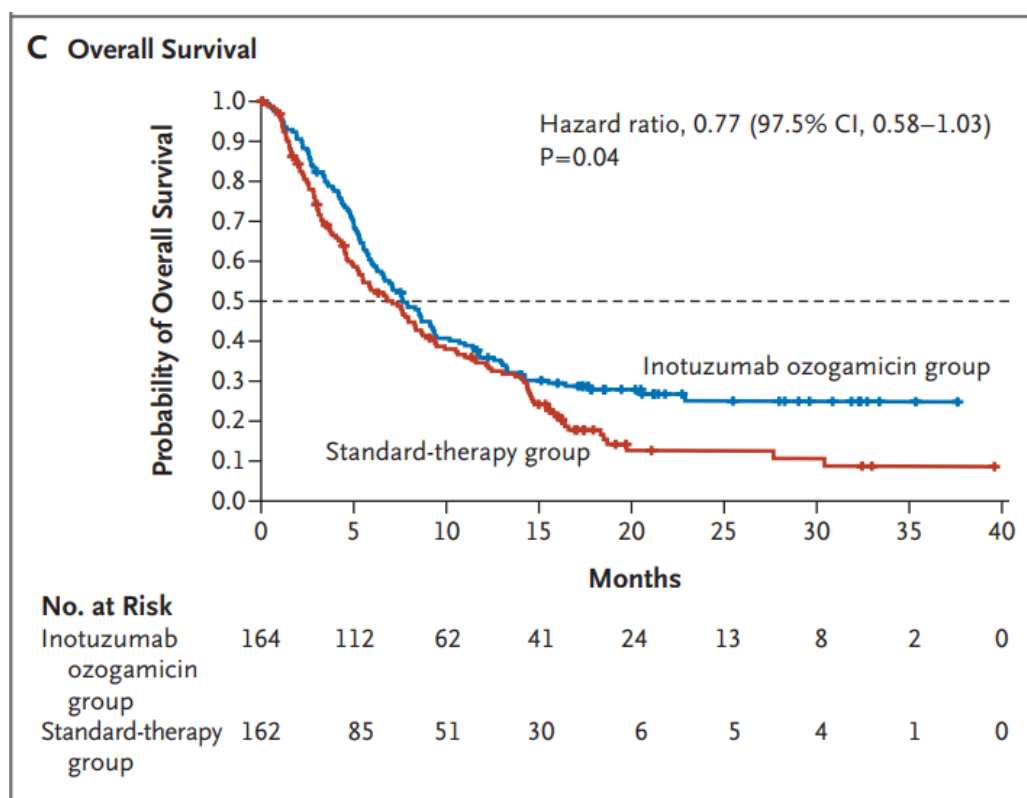
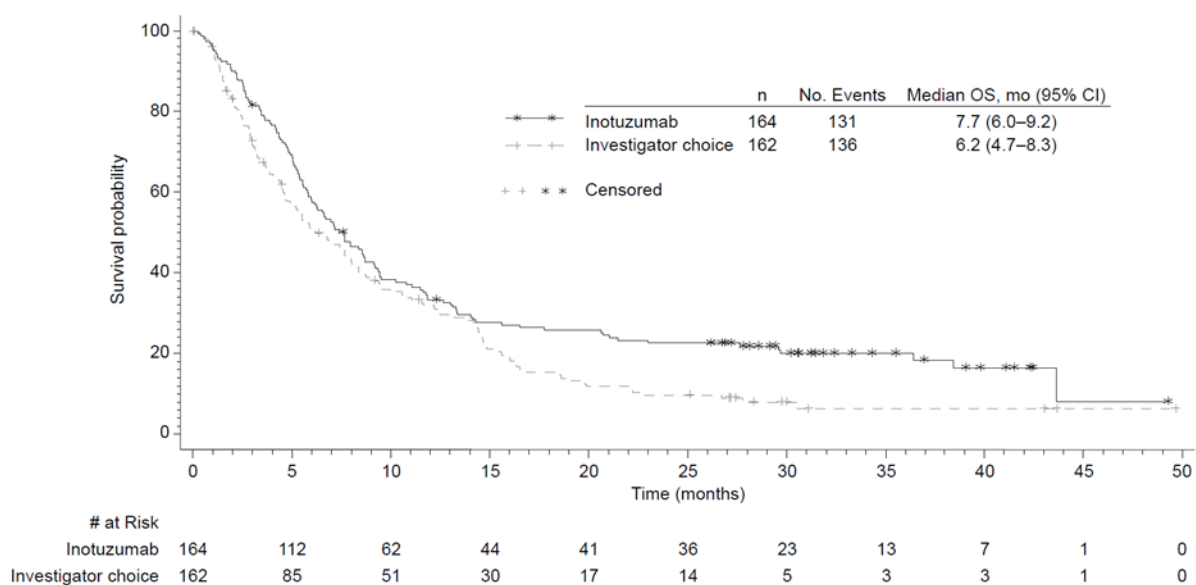


FIGURE 3 OVERALL SURVIVAL, KAPLAN-MEIER CURVE, CUTOFF DATA JANUARY 2017 [18]



Restricted mean survival time analysis

The primary OS analysis was performed using the Kaplan Meier and Cox regression analysis. This analysis, however, has an assumption of proportional hazards over time. If non-proportional hazards are present, treatment effects may actually be changing over time. There may be negligible or no differences observed during an initial period of a study that is followed by evidence of a late treatment effect and separation of the survival curves [23]. Conversely, there may be early effects of treatment that diminish over time.

The restricted mean survival time (RMST) analysis is an alternative summary measure of observed survival experience and is the mean survival time from randomization to a clinically relevant time horizon equivalent to the area under the Kaplan Meier curve up to given time. RMST can be considered as a complementary method to hazard ratios and median survival for summarizing treatment effect over the duration of a clinical study, particularly when the assumption of proportional hazards does not apply [24, 25].

In the INO-VATE trial data for the overall survival appeared to depart from the proportional-hazards assumption, as evidenced by the widened separation of the survival curves around 15 months from randomization. Therefore an exploratory post hoc RMST analysis was applied because of the possible non-proportional hazards. In this analysis the truncation time was 37.7 months and the analysis demonstrated that the OS of patients in the inotuzumab ozogamicin arm was longer than standard of care (mean ± standard error: 13.9 ± 1.10 months vs 9.9 ± 0.85 months. Absolute difference: 3.9 months increase; P = 0.005).

Stem cell transplant rate

Allogeneic HSCT remains the only potentially curative treatment option for patients with R/R ALL [10, 26, 27].

A significantly higher percentage of patients were able to proceed to transplantation after treatment with

Inotuzumab ozogamicin group than in the standard-therapy group (41% vs. 11%, $P < 0.001$). In patients who underwent a follow-up HSCT, the median OS was 11.9 months (95% CI: 8.6, 20.6) versus 16.7 months (95% CI: 14.6, 27.8) and the survival probability at month 24 was 38.9% (95% CI: 27.6, 50.0) versus 35.7% (95% CI: 16.3, 55.8) for inotuzumab ozogamicin versus standard therapy, respectively [15].

Post-transplant nonrelapse mortality

A higher post-HSCT non-relapse mortality rate was observed in patients receiving inotuzumab ozogamicin compared to the Investigator’s choice of chemotherapy in INO-VATE trial [17].

In the inotuzumab ozogamicin arm, the most common causes of post-HSCT non-relapse mortality included VOD and infections. For elaboration of VOD, see Table 11.

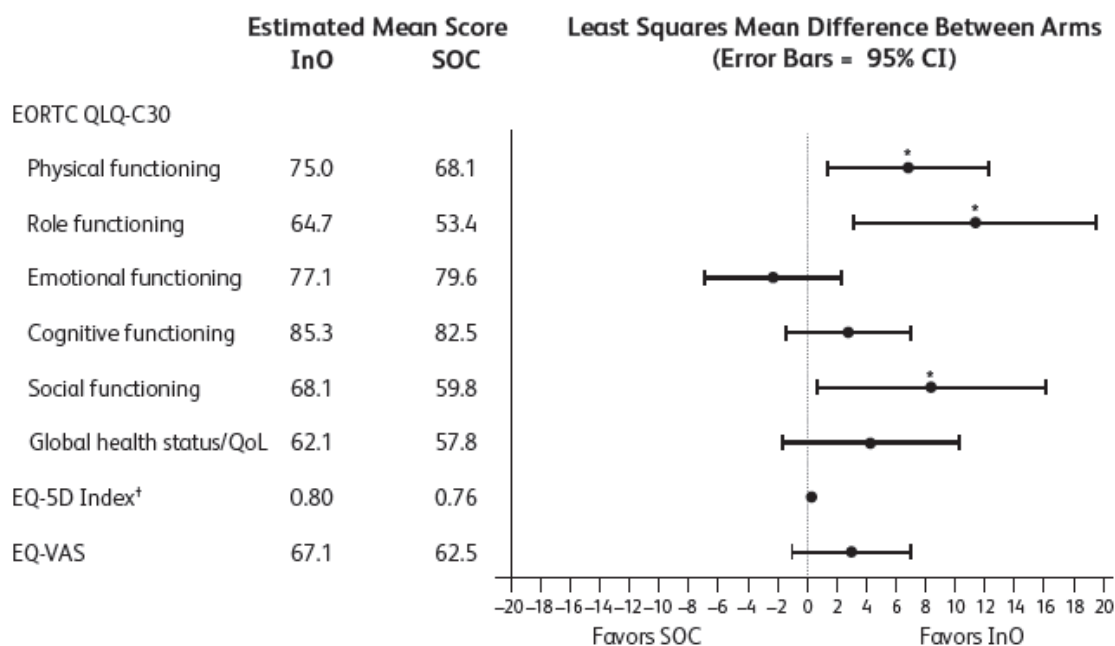
Although there was a higher frequency of early post transplantation deaths (up to Day 100) in the inotuzumab ozogamicin arm, a late survival benefit was evident for inotuzumab ozogamicin, as shown in Figure 2 and Figure 3.

Quality of life data

Health related quality of life as measured on the EQ-5D VAS scale for inotuzumab ozogamicin and chemotherapy respectively was 67.1 and 62.5 and measured on the EQ-5D-3L index it was 0.80 and 0.76 respectively. Besides the EQ-5D data patients were scored on the EORTC QLQ-C30 score.

Results are shown in Figure 5, based on [20]. There was no dimension that was clinically significantly worse in patients receiving inotuzumab ozogamicin compared with those receiving SoC.

FIGURE 4 QoL RESULTS (EORTC QLQ-C30 SCORE)



EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D=EuroQol 5-Dimension Questionnaire; EQ-VAS=EuroQol visual analogue scale; InO=inotuzumab ozogamicin; QoL=quality of life; SOC=standard of care.

* $P < 0.05$; *95% CI error bar (-0.01 to 0.07) within the symbol.

Estimated means were least squares means of each domain’s postbaseline scores, estimated from repeated measures mixed-effects models with treatment, time, treatment-by-time interaction, and baseline scores as covariates.

Serious adverse events

Serious adverse events for both INO-VATE study arms are listed in the Table 10 below.

TABLE 10 SERIOUS ADVERSE EVENTS THAT OCCURED DURING TREATMENT

	Inotuzumab ozogamicin N=139 Any grade N (%)	Standard of care N=120 Any grade N (%)
Any event	67 (48)	55 (46)
Febrile neutropenia	16 (12)	22 (18)
Veno-occlusive disease	15 (11)	1 (1)
Sepsis	3 (2)	6 (5)
Purexia	4 (3)	3 (2)
Disease progression	5 (4)	2 (2)
Pneumonia	5 (4)	1 (1)
Neutropenic sepsis	3 (2)	3 (2)
Respiratory failure	1 (1)	4 (3)
Abdominal pain	3 (2)	1 (1)
Sectic shock	2 (1)	1 (1)
Escherichia sepsis	1 (1)	2 (2)
Multiorgan failure	1 (1)	2 (2)
Hyperbilirubinemia	0	3 (2)
Hypotension	0	3 (2)
Stomatitis	2 (1)	1 (1)
Bacteremia	2 (1)	1 (1)
Clostridium difficile colitis	2 (1)	1 (1)
Nausea	2 (1)	0
Influenza	2 (1)	0
Asthenia	2 (1)	0
Pancytopenia	0	2 (2)
Tumor lysis syndrome	2 (1)	0
Acute renal failure	2 (1)	0
Klebsiella infection	0	2 (2)
Fungal pneumonia	0	2 (2)

Based on [16]

Hepatotoxicity including veno-occlusive disease (VOD)

Treatment-emergent hepatotoxicities, of all grades were more frequent in the inotuzumab ozogamicin group than in the standard group, see Table 11 based on [19]. The share of patients treated with inotuzumab ozogamicin and chemotherapy with increased aspartate aminotransferase is 23% vs 11%, increased alanine aminotransferase is 15% vs 13% and venoocclusive liver disease is 11% vs 1% [16].

The frequency of sinusoidal obstruction syndrome (SOS)/veno-occlusive disease (VOD) during and after treatment and subsequent HSCT was significantly higher in inotuzumab ozogamicin group than standard care group (13% vs. <1% respectively) [19]. Among the 77 inotuzumab ozogamicin patients who proceeded to a subsequent HSCT (6 of whom received additional salvage therapy after treatment with inotuzumab ozogamicin before proceeding to HSCT), VOD/SOS was reported in 17 (22%) patients. Five of the 17 VOD/SOS events that occurred post-HSCT were fatal.

VOD/SOS was reported up to 56 days after the last dose of inotuzumab ozogamicin without an intervening HSCT. The median time from HSCT to onset of VOD/SOS was 15 days (range: 3-57 days). Of the 5 patients who experienced VOD/SOS during treatment with inotuzumab but without an intervening HSCT, 2 patients had also received an HSCT before inotuzumab ozogamicin treatment.

The risk of VOD was greater in patients who underwent HSCT after inotuzumab ozogamicin treatment. Use of HSCT conditioning regimens containing 2 alkylating agents and last bilirubin level higher than upper limit of normal before HSCT were significantly associated with an increased risk of VOD. Other risk factors for VOD in patients treated with inotuzumab ozogamicin included ongoing or prior liver disease, prior HSCT, increased age, later salvage lines and greater number of inotuzumab ozogamicin treatment cycles [19].

TABLE 11 TREATMENT-EMERGENT HEPATOTOXIC EVENTS (CLUSTERED) IN THE SAFETY POPULATION

	Inotuzumab Ozogamicin Group (n=164)				Standard-Therapy Group (n=143)			
	Any grade	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 1 or 2	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	83 (51%)	35 (21%)	33 (20%)	10 (6%)	49 (34%)	28 (20%)	18 (13%)	3 (2%)
Aspartate aminotransferase increased	37 (23%)	30 (18%)	6 (4%)	1 (<1%)	16 (11%)	11 (8%)	2 (1%)	3 (2%)
γ-glutamyltransferase increased	35 (21%)	17 (10%)	16 (10%)	2 (1%)	12 (8%)	5 (3%)	7 (5%)	0
Hyperbilirubinaemia	35 (21%)	25 (15%)	9 (5%)	1 (<1%)	24 (17%)	15 (10%)	8 (6%)	1 (<1%)

Alanine aminotransferase increased	25 (15%)	19 (12%)	6 (4%)	0	18 (13%)	11 (8%)	6 (4%)	1 (<1%)
Blood alkaline phosphatase increased	22 (13%)	19 (12%)	2 (1%)	1 (<1%)	10 (7%)	10 (7%)	0	0
Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease; total)*	22 (13%)	4 (2%)	7 (4%)	6 (4%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Hypoalbuminaemia	10 (6%)	8 (5%)	2 (1%)	0	7 (5%)	5 (3%)	2 (1%)	0
Ascites	8 (5%)	5 (3%)	3 (2%)	0	NR	NR	NR	NR
Hepatomegaly	3 (2%)	3 (2%)	0	0	NR	NR	NR	NR
Cholestasis	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	NR	NR	NR	NR
Blood cholinesterase decreased	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	NR	NR	NR	NR
Hepatic cirrhosis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	NR	NR	NR	NR
Hepatic function abnormal	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	NR	NR	NR	NR
Hepatic pain	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	NR	NR	NR	NR
Hepatic vein thrombosis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	NR	NR	NR	NR
Hepatocellular injury	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	NR	NR	NR	NR
Hepatosplenomegaly	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	NR	NR	NR	NR
Hypertransaminaemia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	NR	NR	NR	NR
Jaundice	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Liver injury	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	NR	NR	NR	NR
Portal hypertension	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	NR	NR	NR	NR
Transaminases increased	NR	NR	NR	NR	2 (1%)	2 (1%)	0	0
Blood bilirubin increased	NR	NR	NR	NR	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Hepatic encephalopathy	NR	NR	NR	NR	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Hepatic steatosis	NR	NR	NR	NR	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Hepatotoxicity	NR	NR	NR	NR	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Liver function test abnormal	NR	NR	NR	NR	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0

Data are n (%). NR=not reported. *The only grade 5 treatment-emergent hepatotoxic events were sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) and occurred in patients who received inotuzumab ozogamicin (5 [3%] patients).

Complete remission or complete remission with incomplete hematologic recovery

The rate of complete remission (CR) or complete remission with incomplete hematologic recovery (CRi) was significantly higher in the inotuzumab ozogamicin group than in the standard-therapy group (80.7% [95% CI, 72.1 to 87.7] vs. 29.4% [95% CI, 21.0 to 38.8], $P < 0.001$).

Most patients who achieved CR/CRi did so at the end of cycle 1 (64 of 88 patients [73%] in the inotuzumab ozogamicin group).

The subgroup analyses showed that the treatment effect of inotuzumab ozogamicin at the subgroup level is consistent with the effect in the overall study-population. Table 12 shows that across almost all subgroups the CR/CRi rate is higher in the inotuzumab ozogamicin group than in the standard-therapy group.

TABLE 12 CR/CRi SUBGROUP ANALYSIS

A Rate According to Stratification Factors at Randomization

Subgroup	No. of Patients		Complete Remission		Between-Group Difference (97.5% CI)	P Value
	Inotuzumab Ozogamicin Group	Standard-Therapy Group	Inotuzumab Ozogamicin Group % (95% CI)	Standard-Therapy Group % (95% CI)		
All patients	109	109	80.7 (72.1 to 87.7)	29.4 (21.0 to 38.8)	51.4 (38.4 to 64.3)	<0.001
Duration of first remission						
<12 mo	71	71	77.5 (66.0 to 86.5)	23.9 (14.6 to 35.5)	53.5 (37.6 to 69.4)	<0.001
≥12 mo	38	38	86.8 (71.9 to 95.6)	39.5 (24.0 to 56.6)	47.7 (25.8 to 69.0)	<0.001
Salvage-treatment phase						
First	73	73	87.7 (77.9 to 94.2)	28.8 (18.8 to 40.6)	58.9 (44.2 to 73.6)	<0.001
Second	36	36	66.7 (49.0 to 81.4)	30.6 (16.3 to 48.1)	36.1 (11.5 to 60.7)	0.002
Age						
<55 yr	66	69	80.3 (68.7 to 89.1)	31.9 (21.2 to 44.2)	48.4 (31.7 to 65.1)	<0.001
≥55 yr	43	40	81.4 (66.6 to 91.6)	25.0 (12.7 to 41.2)	56.4 (36.1 to 76.7)	<0.001

B Rate According to Patient Characteristics at Baseline

Subgroup	No. of Patients		Complete Remission		Between-Group Difference (97.5% CI)	P Value
	Inotuzumab Ozogamicin Group	Standard-Therapy Group	Inotuzumab Ozogamicin Group % (95% CI)	Standard-Therapy Group % (95% CI)		
All patients	109	109	80.7 (72.1 to 87.7)	29.4 (21.0 to 38.8)	51.4 (38.4 to 64.3)	<0.001
Peripheral blasts						
0	42	48	90.5 (77.4 to 97.3)	41.7 (27.6 to 56.8)	48.8 (29.9 to 67.7)	<0.001
>0 to 1000	32	35	71.9 (53.3 to 86.3)	20.0 (8.4 to 36.9)	51.9 (28.5 to 75.3)	<0.001
>1000	34	25	76.5 (58.8 to 89.3)	20.0 (6.8 to 40.7)	56.5 (32.2 to 80.7)	<0.001
Bone marrow blasts						
<50%	30	29	86.7 (69.3 to 96.2)	41.4 (23.5 to 61.1)	45.3 (20.5 to 70.1)	<0.001
≥50%	77	78	77.9 (67.0 to 86.6)	24.4 (15.3 to 35.4)	53.6 (38.4 to 68.8)	<0.001
CD22 expression						
<90%	24	24	79.2 (57.8 to 92.9)	25.0 (9.8 to 46.7)	54.2 (27.0 to 81.3)	<0.001
≥90%	74	63	82.4 (71.8 to 90.3)	36.5 (24.7 to 49.6)	45.9 (29.1 to 62.8)	<0.001
Karyotype						
Normal	20	20	95.0 (75.1 to 99.9)	30.0 (11.9 to 54.3)	65.0 (39.6 to 90.4)	<0.001
Ph-positive	14	18	78.6 (49.2 to 95.3)	44.4 (21.5 to 69.2)	34.1 (-1.8 to 70.1)	0.08
t(4;11)-positive	3	6	33.3 (0.8 to 90.6)	33.3 (4.3 to 77.7)	0.0 (-74.7 to 74.7)	1.00
Other abnormalities	49	46	85.7 (72.8 to 94.1)	26.1 (14.3 to 41.1)	59.6 (41.3 to 78.0)	<0.001
Previous stem-cell transplantation						
Yes	17	22	76.5 (50.1 to 93.2)	27.3 (10.7 to 50.2)	49.2 (17.8 to 80.6)	0.004
No	92	87	81.5 (72.1 to 88.9)	29.9 (20.5 to 40.6)	51.6 (37.4 to 65.9)	<0.001

Duration of remission

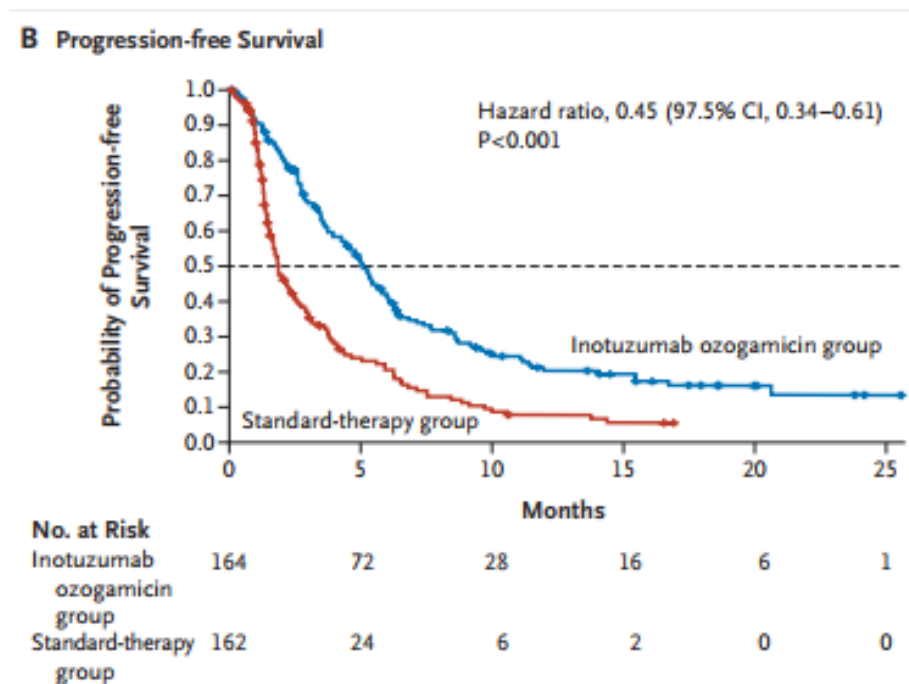
The duration of remission was longer in the inotuzumab ozogamicin group (median, 4.6 months [95% CI, 3.9 to 5.4] vs. 3.1 months [95% CI, 1.4 to 4.9]; hazard ratio, 0.55 [95% CI, 0.31 to 0.96]; $P = 0.03$).

The complete remission of the inotuzumab ozogamicin patients not only lasted longer, but the patients also responded quickly to this therapy (median: 1.4 months), regardless of whether the patients were relapsed or refractory at study initiation.

Progression-free survival

PFS was significantly longer in the inotuzumab ozogamicin group, with a median of 5.0 months [95% CI, 3.7 to 5.6] vs. 1.8 months [95% CI, 1.5 to 2.2]. The hazard ratio was 0.45 [97.5% CI, 0.34 to 0.61]; $P < 0.001$). Kaplan-Meier curves of PFS are presented in Figure 5.

FIGURE 5 PROGRESSION-FREE SURVIVAL



Minimal residual disease negativity

In addition to the complete remission, the MRD negativity can be of therapeutic importance and allows statements to be made about the achievement of deep response possible and is also correlated with a more favorable prognosis regarding the survival probability and the success of an HSCT in ALL patients. Among the patients who achieved complete remission, a higher percentage in the inotuzumab ozogamicin group had results below the threshold for minimal residual disease (0.01% marrow blasts) (78.4% vs. 28.1%, $P < 0.001$).

This means that patients treated with inotuzumab ozogamicin and achieving a complete remission or even a MRD negativity, can be provided with a consolidating HSCT with a potentially curative intention.

Number of blood transfusions

Hematologic cytopenias were the most common adverse events associated with inotuzumab ozogamicin treatment. Fewer patients in the inotuzumab ozogamicin group than in the standard-therapy group received platelet transfusions, and among those who did receive transfusions, those in the inotuzumab ozogamicin group received them for fewer days. The percentage of patients with grade 3 or higher thrombocytopenia was lower in the inotuzumab ozogamicin group than in the standard-therapy group (37% vs. 59%); fewer patients received platelet transfusions in the inotuzumab ozogamicin group than in the standard-therapy group (64% vs. 95%; median length of transfusion, 5 days [range, 1 to 51] vs. 7 days [range, 1 to 26]).

Hospitalization days

Treatment with inotuzumab ozogamicin was associated with less hospitalization and shorter length of stay than chemotherapy. The percentage of patients requiring hospitalization was lower for inotuzumab ozogamicin compared to SoC; 76% vs 94% for one cycle and 83% vs 94% for all cycles [21].

For all cycles of inotuzumab ozogamicin treatment, hospital admissions and length of stays were reduced for patients treated with inotuzumab ozogamicin compared to those treated with SoC, with a mean (SD) of 25.7 days vs 29 days and a median of 17 days vs 28 days on-treatment hospitalization [21].

5.1.3 Comparative analyses

Since we only have one study, we have not made a comparative analysis. For each outcome, please see Section 5.1.2.

6 References

- [1] Pui, Robinson og Look, »Acute lymphoblastic leukemia,« *Lancet*, årg. 371 , nr. 9617, pp. 1030-43, 2008.
- [2] Pui, Relling og Downing, »Acute lymphoblastic leukemia,« *N Engl J Med*, årg. 350 , nr. 15, pp. 1535-48, 2004.
- [3] Bhatla, Jones, Meyer, Vitanza, Raetz og Carroll, »The biology of relapsed acute lymphoblastic leukemia: opportunities for therapeutic interventions,« *J Pediatr Hematol Oncol.*, årg. 36, nr. 4, pp. 413-8, 2014.
- [4] Zhao, Huang og Wei, »Novel agents and biomarkers for acute lymphoid leukemia,« *J Hematol Oncol.*, årg. 6, nr. 40, 2013.
- [5] Inaba, Greaved og Mulligan, »Acute lymphoblastic leukaemia,« *Lancet*, årg. 381, nr. 9881, pp. 1943-55, 2013.
- [6] Kantarjian, Thomas, Jorgensen, Kebriaei, Jabbour, Rytting og e. al, »Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocyticleukemia,« *Cancer*, årg. 119, nr. 15, pp. 2728-36, 2013.
- [7] Siegel, Miller og Jemal, »Cancer Statistics, 2015,« *CA Cancer J Clin*, årg. 61, nr. 1, pp. 5-29, 2015.
- [8] Hourigan, McCarthy og d. LM, »Back to the future! The evolving role of maintenance therapy after hematopoietic stem cell transplantation,« *Biol Blood Marrow Transplant*, årg. 20, nr. 2, pp. 154-63, 2014.
- [9] Holoweicki, Krawczuk-Kulis, Giebel, Jagoda, Stella-Holowiecka, Piatkowska-Jakubas og e. al, »Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adults Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study,« *Br J Haematol*, årg. 142, nr. 2, pp. 227-37, 2008.
- [10] Khaled, Thomas og Forman, »Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults,« *Curr Opin Oncol.*, årg. 24, nr. 2, pp. 192-90, 2012.
- [11] Sanchez-Garcia, Serrano, Serrano-Lopez, Gomez-Garcia, Martinez, Garca-Castellano og e. al, »Quantification of minimal residual disease levels by flow cytometry at time of transplant predicts outcome after myeloablative allogeneic transplantation in ALL,« *Bone Marrow Transplant*, årg. 48, nr. 3, pp. 396-402, 2013.
- [12] Thomas, Kantarjian, Smith, Koller, Cortes, O'Brien og e. al., »Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results; and prognosis with salvage therapy,« *Cancer*, årg. 86, nr. 7, pp. 1216-30, 1999.
- [13] Oriol, Vives, Hernandez-Rivas, Tormo, Heras, Rovas og e. al, »Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group,« *Haematologica*, årg. 95, nr. 4, pp. 589-96, 2010.

- [14] O'Brian, Thomas, Ravandi, Faderl, Cortes, Borthakur og e. al., »Outcome of adult with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy,« *Cancer*, årg. 113, nr. 11, pp. 186-91, 2008.
- [15] EMA, »Summary of product characteristics, Besponsa,« 2017.
- [16] Kantarjian, DeAngelo, Stelljes, Martinelli, Liedtke, Stock og e. al., »Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia,« *N Engl J Med*, årg. 375, nr. 8, pp. 740-53, 2016.
- [17] Marks, Stelljes, Martinelli og e. al., »Inotuzumab ozogamicin vs Standard of Care for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia in the Phase 3 INO-VATE Trial: Outcomes in Patients Who Received Post study Haematopoietic Stem Cell Transplantation.,« *Abstract presented at EBMT 2017, Marseille, France*.
- [18] Kantarjian, DeAngelo, Stelljes, Liedtke, Stock og e. al., »Inotuzumab Ozogamicin vs Standard of care in Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: Long-Term Results of the Phase 3 INO-VATE study,« *Abstract presented at ASH 2017, December 9-12, Atlanta*.
- [19] Kantarjian, DeAngelo, Advani, Stelljes, Kebriaei, Cassaday, Merchant og e. al., »Hepatic adverse event profile of inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: results from the open-label, randomised, phase 3 INO-VATE study,« *Lancet Haematol*, årg. Aug;4, nr. 8, pp. e387-e398, 2017.
- [20] Kanrtarjian, Su, Jabbour, Bhattacharyya og .Yan, »Patient reported outcomes from a global phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard of care chemotherapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia.,« *Abstract presented at 58th ASH Annual Meeting and Exposition 2016 December 3-6, San Diego*.
- [21] Kantarjian, Su, Wang, Sleight, Vandendries og Steljes, »Hospitalization for patients treated with Inotuzumab Ozogamicin (InO) vs standard of care (SoC) for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL) in a global phase 3 randomized controlled trial (RCT),« *Abstract presented at AMCP annual meeting 2017, March 27-30, Denver*.
- [22] EMA, »Assessment report, Besponsa,« 21. April 2017.
- [23] Royston og Parmar, »Augmenting the logrank test in the design of clinical trials in which non-proportional hazardz of the treatment effect may be anticipated,« *BMC medical research methodology*, årg. 16, nr. 1, p. 16, 2016.
- [24] Royston og Parmar, »The use of restricted mean survival time to estimate the treatmet effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumptions is in doubt,« *Statistics in Medicine*, årg. 30, nr. 19, pp. 2409-21, 2011.
- [25] Uno, Wittes, Fu og e. al., »Alternatives to Hazard ratios for Comparing the Efficacy or Safety of Therapies in Non-inferiority Studies,« *Annels of Internal Medicine*, årg. 163, nr. 2, pp. 127-34, 2015.
- [26] Ottmann og Pfeifer, »Management of Philadelphia chromosome-positiv acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL),« *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, pp. 371-81, 2009.

[27] Fielding, Richards, Chopra, Lazarus, Litzom, Buck og e. al., »Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study,« *Blood*, årg. 109, nr. 3, pp. 944-50, 2007.

Fra: Hagelund, Lise <Lise.Hagelund@pfizer.com>

Sendt: 1. maj 2018 07:55

Til: Jesper Skov Neergaard <JNE@medicinraadet.dk>

Cc: Ditte Marie Brix <DMB@medicinraadet.dk>; Medicinraadet <medicinraadet@medicinraadet.dk>

Emne: RE: Godkendt vurderingsrapport inotuzumab ozogamicin

Kære Ditte

Pfizer takker Medicinrådet, sekretariatet og fagudvalget for deres arbejde med vurderingen af Besponsa® til behandling af recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle prækursor akut lymfoblastær leukæmi. Vi accepterer fagudvalgets kategorisering af, at Besponsa giver en 'lille' merværdi sammenlignet med kemoterapi. Vi er desuden glade for Medicinrådets anerkendelse af, at merværdien nærmer sig at være 'vigtig'.

Vi bemærker, at på side 16 i afsnittet om levertoksitet nævnes, at der blandt patienter, der er behandlet med konditionerende regimer med mere end to alkylerende midler, rapporteres om mere end 50% VOD/SOS (6/11 patienter: 55% (CI: 23,4%-83,3%)). Vi vil i den forbindelse henvise til, at blandt patienter, der kun får et alkylerende middel, var 15% med VOD/SOS (8/52 patienter: 15% (CI: 6,9%-28,1%)).

Det er derfor vigtig, at den enkelte patients risikofaktorer vurderes nøje for at forebygge udvikling af VOD/SOS."

Mange hilsner

Lise

Pfizer Denmark & Iceland

Lise Meinicke Hagelund, M. Sc. MPH

Market Access Manager

Health, Value and Communication

Direct/mobile: +45 4077 7282

Reception: +45 4420 1100

E-mail: lise.hagelund@pfizer.dk

Pfizer ApS – Lautrupvang 8 – DK-2750 Ballerup, Denmark

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 ² /cyklus: <ul style="list-style-type: none"> • Dag 1: 0,8 mg/m² • Dag 8 og dag 15: 0,5 mg/m² I de følgende cykler er dosis enten 1,5 eller 1,8 mg/m ² /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 (≥ 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 Philadelphiakromosompositivitet 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/m² per cyklus, givet som 3 doser på henholdsvis Dag 1 (0.8 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²) og 15 (0.5 mg/m²). 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/m² per cyklus, givet som 3 doser på henholdsvis Dag 1 (0.5 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²) og 15 (0.5 mg/m²) for patienter, der opnår CR/CRi. For patienter, der ikke opnår CR/CRi, er doseringen 1.8 mg/m² per cyklus, givet som 3 doser på henholdsvis Dag 1 (0.8 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²) og 15 (0.5 mg/m²).

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 m² [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.

Effekt mål

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

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 ≥ 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/ μ L og blodplader > 100.000/ μ L samt ingen tegn på ekstramedullær sygdom. **Komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk genopretning (CRi)** er defineret som komplet respons bortset fra ANC < 1000/ μ L og/eller blodplader < 100.000/ μ 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, Rønnev-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 akd@medicinraadet.dk Tlf. 2134 0766	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
Jesper Skov Neergaard jne@medicinraadet.dk Tlf. 4022 3103	