

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af brentuximab vedotin til kutant T-celle-lymfom

Handelsnavn	Adcetris
Generisk navn	Brentuximab vedotin
Firma	Takeda Pharma A/S
ATC-kode	L01XC12
Virkningsmekanisme	Antistoflægemiddelkonjugat bestående af rekombinant monoklonalt CD30-antistof bundet til monomethyl auristatin E (antimikrotubulusmiddel)
Administration/dosis	Intravenøs infusion 1,8 mg/kg hver tredje uge over 16 serier
EMA-indikation	Behandling af voksne patienter med CD30+ kutant T-celle-lymfom efter mindst én forudgående systemisk behandling
Godkendelsesdato	30. maj 2018
Offentliggørelsesdato	30. maj 2018
Dokumentnummer	18165
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1	

## Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at brentuximab vedotin til voksne patienter med CD30+ kutant T-celle-lymfom giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med nuværende standardbehandling. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

### Definition af klinisk merværdi:

**Medicinrådet 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 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.

## Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
CR:	Komplet respons
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D:	<i>EuroQOL five dimensions questionnaire</i>
FACT-G:	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy - General</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System</i> )
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IE:	Internationale enheder
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KTCL:	Kutane T-celle-lymfomer
LyP:	Lymfomatoid papulose
MF:	Mycosis Fungoides
MMAE:	Monomethyl auristatin E
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR4:	<i>Overall response rate</i> i minimum 4 måneder
pcALCL:	Primær kutant anaplastisk storcellelymfom
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PR:	Partiel respons
PUVA:	Kombinationsbehandling bestående af både medicin (8-Methoxypsoralen) og ultraviolet lys (UV-A)
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>serious adverse event</i> )
TNM-system:	Tumor-, node-, metastasessystem

## Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode .....	7
4	Litteratursøgning .....	7
5	Databehandling .....	8
6	Klinisk merværdi .....	8
6.1	Konklusion .....	8
6.1.1	Gennemgang af studier .....	8
6.1.2	Resultater og vurdering .....	9
6.1.3	Evidensens kvalitet .....	15
6.1.4	Konklusion .....	16
7	Andre overvejelser .....	16
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	17
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	17
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	17
11	Referencer .....	18
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	19
13	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler .....	20
13.1	Cochrane Risk of Bias.....	20
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af brentuximab vedotin.....	21

## 1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af brentuximab vedotin til kutant T-celle-lymfom 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 brentuximab vedotin anbefales som mulig standardbehandling.

## 2 Baggrund

### *Kutant T-celle-lymfom*

Kutane T-celle-lymfomer (KTCL) er en heterogen gruppe af sjældne non-Hodgkin lymfomer. Mycosis Fungoides (MF) er den hyppigste form og udgør omkring 60-65 % af alle KTCL. CD30-ekspressionen for MF er meget varierende (0-80 % positive celler) [1]. De næsthypigste former for KTCL (ca. 30 %) udgøres af de primære kutane CD30-positive lymfoproliferative tilstande og domineres af primært kutant anaplastisk storcellet lymfom (pcALCL) (13 %) og lymfomatoid papulose (LyP) (19 %) [1]. KTCL viser sig i form af erythematøse patches, plaques og sjældnere tumorer i huden og er almindeligvis langsomt progredierende [2].

Patienter med KTCL er plagede af deres hudsymptomer, som giver kløe og kosmetiske gener. Forandringerne i huden og den medfølgende immunsuppression gør patienterne udsatte for infektioner, der kan udvikle sig til sepsis.

I Danmark lever ca. 400-500 patienter med behandlingskrævende KTCL (lokal såvel som systemisk behandling). I den vestlige verden er incidensen af primær kutane lymfomer (omfatter både KTCL og kutane B-celle-lymfomer) 1/100.000 personer, hvoraf KTCL udgør ca. 2/3, svarende til en incidens på ca. 0,7/100.000 personer [3]. Fagudvalget skønner, at ca. 3/4 har behov for systemisk behandling svarende til en incidens på ca. 0,5-0,6/100.000 personer. Ikke alle MF-patienter er CD30-positive. Fagudvalget skønner, at der diagnosticeres ca. 15-20 nye tilfælde af CD30-positive KTCL om året i Danmark, som kan få behov for systemisk behandling.

MF inddeles efter et tumor-, node-, metastasesystem (TNM-system) i stadier fra I-IV efter International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer's reviderede kriterier [4]. Stadietindelingen omfatter normalt blodprøver, en PET-/CT-skanning og en knoglemarvsundersøgelse. PcALCL og LyP stadietinddeles efter et tilsvarende TNM-system [5].

Prognosen for MF er stadiaafhængig. Stadie IA eller IB har en god prognose (median overlevelse > 6 år). Stadie IIB og III har en median overlevelse på 4-6 år, mens stadie IV har en median overlevelse på mindre end 4 år. Sygdommen har således et meget varierende forløb med en levelængde fra få år til årtier. Indtræder der progressiv sygdom, forringes prognosen markant. Prognosen for pcALCL og LyP er god med en 10-års overlevelse på henholdsvis 90 og 100 % [1].

### *Nuværende behandling*

Behandlingen i Danmark varetages af de dermatologiske afdelinger og følger internationale guidelines fra ESMO og EORTC [3,6]. Der er ingen defineret standardbehandling, da behandlingen individualiseres ud fra

sygdommens sværhedsgrad, patientens performancestatus, komorbiditeter, tidligere behandlinger, præferencer mv.

Målet med behandling er sygdomskontrol og symptomlindring, idet behandlingen ikke er kurativ. Først forsøges tumor- og symptombyrden nedbragt, hvorefter sygdommen kontrolleres og følges. Den palliative strategi går således ud på at lindre symptomer, forbedre livskvalitet, inducere remissioner, udskyde progression og undgå betydelig toksicitet. Behandlingsforløbene er individualiserede og oftest af længere varighed (år).

I tidlige stadier af MF (IA-IIA) anvendes topikal behandling i form af f.eks. kortikosteroider i kombination med ultraviolet lysbehandling (smalspektret UVB eller 8-Methoxypsoralen + UV-A (PUVA)) eller mustargenpenslinger (kvælstof-sennepsgas).

I behandling af LyP og pcALCL anvendes henholdsvis ultraviolet lysbehandling og kirurgi eller lokal strålebehandling efterfulgt af behandling med methotrexat.

I senere, mere fremskredne stadier (IIB-IIIB) anvendes elektronvolts helkropsbestråling, lokal strålebehandling eller systemisk medicinsk behandling i form af interferon- $\alpha$ , bexaroten eller lavdosis methotrexat. Ved behov for systemisk behandling anvendes hovedsagelig interferon- $\alpha$  eller bexaroten til patienter med MF, mens methotrexat er den foretrukne systemiske behandling til patienter med pcALCL og LyP. Den systemiske behandling kan kombineres og anvendes ofte også i kombination med topikale behandlinger og ultraviolet lysbehandling. Ved avanceret ekstrakutan og/eller refraktær sygdom planlægges behandlingen ved multidisciplinær konference med hæmatologisk afdeling, og der overvejes kemoterapi (f.eks. gemcitabin eller doxorubicin). Bexaroten er antineoplastisk syntetisk retinoid, som inducerer apoptose af tumorceller ved aktivering af retinoidreceptorer. Methotrexat er en folsyreantagonist, som anvendes i lav dosis med henblik på immunsuppression. Interferon- $\alpha$  har antineoplastisk og immunstimulerende virkning ved at regulere en række fysiologiske cellefunktioner og påvirker immunapparatet.

Methotrexat administreres oralt eller som subkutan injektion i ugentlige doser fra 7,5 til 25 mg. Bexaroten administreres dagligt per os, i doser fra 150-300 mg. I tillæg til behandling med bexaroten gives bezafibrat og levothyroxin. Interferon- $\alpha$  indgives som injektion i pegyleret eller ikkepegyleret form. Den ikkepegylerede form indgives subkutant 3 gange ugentligt i doser mellem 1,5 og 4,5 milliarder IE, mens den pegylerede udgave indgives subkutant 1 gang ugentligt i en dosis på 135-180 ug (sjældent 90 ug).

I klinikken er det relevant at skelne mellem patienter, der er refraktære overfor de anvendte behandlinger, og patienter, der efter en pause i behandlingsforløbet oplever recidiv, da sidstnævnte ofte vil respondere på samme behandling igen.

### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Brentuximab vedotin er et antistoflægemiddelkonjugat bestående af et CD30-rettet monoklonalt antistof, som er kovalent bundet til antimikrotubulusmidlet monomethyl auristatin E (MMAE) [7]. Efter binding til CD30 internaliseres brentuximab vedotin hurtigt og transporteres til lysosomerne, hvor MMAE frigives og binder til tubulin. Som en konsekvens heraf undergår cellerne programmeret celledød [8].

Lægemidlet administreres som intravenøs infusion 1,8 mg/kg over 30 minutter hver tredje uge i op til 16 serier. Brentuximab vedotin gives ambulant.

### 3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet den 19. marts 2018.

Der er indsendt data på alle de ønskede effektmål. Medicinrådets sekretariat har suppleret ansøgningen ved udregning af den absolutte forskel for progressionsfri overlevelse.

### 4 Litteratursøgning

Ansøger har fulgt protokollens anvisninger vedrørende litteratursøgning. Der er anvendt en trinvis fremgangsmåde, hvor der først er søgt efter studier med direkte sammenligninger mellem brentuximab vedotin og de relevante komparatorer. For de komparatorer, hvor der ikke fandtes direkte evidens, er der søgt efter randomiserede, kontrollerede studier, som kunne muliggøre indirekte sammenligninger.

I søgningen efter direkte sammenligninger har ansøger identificeret et studie, som kan anvendes til at besvare det kliniske spørgsmål fra protokollen. Der er ikke fundet yderligere anvendelige studier i den indirekte søgning.

Følgende studie, som ligger til grund for markedsføringstilladelsen, er inkluderet i ansøgers endelige ansøgning og i Medicinrådets vurderingsrapport: *Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial.* [9]

Foruden data fra hovedpublikationen indgår også data fra *European Public Assessment Report (EPAR)*.

**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 ikke fundet anledning til at ændre beregninger foretaget af ansøger. Ansøger har ikke angivet den absolutte forskel på median PFS og andel af patienter, der opnår 1-års PFS, hvorfor Medicinerådets sekretariat har suppleret ansøgningen med disse beregninger. For effektmålene ORR4, bivirkninger grad 3-4 og SAE'er har ansøger opgivet de relative forskelle som odds ratio. Af hensyn til fortolkning har sekretariatet omregnet odds ratioer til relative risici.

## 6 Klinisk merværdi

### 6.1 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at brentuximab vedotin til patienter med kutant T-celle-lymfom giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med nuværende standardbehandling (meget lav evidens kvalitet).

#### 6.1.1 Gennemgang af studier

##### *Karakteristika*

##### **ALCANZA**

ALCANZA er et internationalt, open-label, randomiseret, fase 3-studie. Studiet inkluderede patienter med MF eller pALCL randomiseret 1:1 til enten brentuximab vedotin 1,8 mg/kg eller komparator i form af enten ugentlig administration af peroral methotrexat 5-50 mg eller daglig administration af peroral bexaroten 300 mg/m<sup>2</sup>. Randomisering var stratificeret i henhold til baseline diagnose (MF eller pALCL). Median opfølgningstid var 22,9 måneder (95 % CI: 18,4-26,1). Afhængig af baseline diagnose skulle patienter have modtaget mindst 1 forudgående systemisk behandling (MF) eller forudgående strålebehandling eller mindst 1 forudgående systemisk behandling (pALCL). Inklusionskriterierne omfattede desuden bl.a. CD30-positivitet bekræftet ved histologisk undersøgelse, ECOG performance status ≤ 2 og tilstrækkelig lever- og nyrefunktion. Eksklusionskriterierne var bl.a. samtidig Sézary syndrom diagnose eller B2 sygdom, tidligere progression på både methotrexat og bexaroten, visse hjerte-kar-sygdomme og alvorlige systemiske virale, bakterielle eller svampeinfektioner umiddelbart før inklusion.

##### *Population*

Der blev inkluderet 128 patienter totalt, fordelt ligeligt mellem de to behandlingsarme (64/64). I brentuximab vedotin armen var 48 patienter (75 %) diagnosticeret med MF, mens 16 (25 %) var diagnosticeret med pALCL. Tilsvarende var henholdsvis 49 (77 %) og 15 (23 %) diagnosticeret med MF og pALCL i komparatorgruppen. Patienternes mediane alder var 60 år med et aldersinterval fra 48 til 69 år. Omtrent halvdelen (45 %) var kvinder, mens hovedparten (85 %) var kaukasiere.

Fagudvalget vurderer overordnet, at studiepopulationen er sammenlignelig med patienter i en dansk kontekst. Dog er der ca. en tredjedel af studiepopulationen, som har et tidligt stadie (IA-IIA), og det er ikke specificeret, hvordan gruppen fordeler sig på stadierne IA-IIA. Patienter i disse tidlige stadier vil som udgangspunkt ikke komme i betragtning til behandling med brentuximab vedotin i en dansk sammenhæng, hvor det overvejende, men ikke kun, vil være patienter med mycosis fungoides stadie IIB og opefter, der er indiceret. I de tidlige stadier vil topikale behandlinger således ofte være tilstrækkelige.



Det fremgår ikke, hvorvidt patienter, der tidligere har været i behandling, er refraktære eller har recidiv, og hvordan disse er håndteret i forbindelse med randomiseringen. Dette kan have betydning for, hvilken behandling der er givet i komparatorarmen, idet behandlinger uden eller med kortvarig effekt normalt ikke forsøges gentaget.

Det fremgår desuden ikke, om der i randomiseringen er taget højde for tidligere respons på en behandling; således er det uvist, om der er sket et behandlingsskift, uden det reelt har været nødvendigt, hvilket ikke ville være i overensstemmelse med klinisk praksis, hvor en behandling med tidligere dokumenteret effekt ofte gentages. Fagudvalget bemærker, at responsraten i kontrolgruppen ligger på et lavt niveau, ca. 12 %, hvilket ikke er i overensstemmelse med fagudvalgets kliniske erfaringer.

### 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)

**Table 1. Vurdering af klinisk merværdi: Median overlevelse**

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.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder		<i>Median ikke nået</i>
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. > 1,00	HR: 0,885 [0,426; 1,838]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Indenfor den mediane opfølgningstid på 22,9 måneder blev medianen ikke nået i de to behandlingsarme. Median overlevelse med den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder kan således ikke vurderes. Det relative effektestimater indplacerer, med en hazard ratio på 0,885 [0,426; 1,838], lægemidlet i en foreløbig kategori for ingen klinisk merværdi. Overordnet dør kun få patienter af sygdommen indenfor 2 år, hvorfor fagudvalget på forhånd var bevidste om, at forbedringer i OS sandsynligvis ikke vil kunne belyses indenfor den forventede opfølgningstid. Sidstnævnte var også årsag til, at EMA ikke fandt OS som et realistisk og brugbart mål.

Fagudvalget bemærker, at cross-over var tilladt i studiet, således at patienter i kontrolgruppen ved progression kunne skifte til behandling med brentuximab vedotin. En stor del af patienterne i kontrolarmen blev således behandlet med brentuximab vedotin inden tidspunktet for opfølgning. Dette har uden tvivl

maskeret en eventuel effekt på overlevelse og medvirket til, at en vurdering af overall survival som endepunkt er meget usikker. Derudover bør resultatet tolkes med forsigtighed, idet studiet ikke har tilstrækkelig styrke til at estimere dette effektmål.

Samlet vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin **ingen** klinisk merværdi har på effektmålet overlevelse (meget lav evidens kvalitet), men hæfter sig ved at behandling med brentuximab vedotin ikke umiddelbart øger dødeligheden.

### *Reduktion af hudsymptomer (kritisk)*

Til vurdering af lægemidlets effekt på hudsymptomer har fagudvalget valgt at anvende symptomdomænet fra Skindex-29, et værktøj der er udviklet specifikt til dermatologiske lidelser. Fagudvalget ønskede at vurdere effekten på hudsymptomer på to tidspunkter; ved endt behandling (tabel 2 nedenfor) og ved endt opfølgning (tabel 3 nedenfor).

#### **Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: Reduktion af hudsymptomer fra baseline til endt behandling**

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

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 point	-15,9 [-26,3; -5,4]
Relative forskelle	Ikke muligt at udregne relative forskelle baseret på ændring i kontinuerlige effektmål.	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

#### **Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Reduktion af hudsymptomer fra baseline til endt opfølgning**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 point	-6,0 [-41,5; 29,4]
Relative forskelle	Ikke muligt at udregne relative forskelle baseret på ændring i kontinuerlige effektmål.	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

I tidsperioden fra baseline til endt behandling har brentuximab vedotin en positiv indvirkning på patienternes hudsymptomer udtrykt ved en statistisk signifikant reduktion på 15,9 point sammenlignet med behandling med enten methotrexat eller bexaroten. Dette overstiger den fastsatte grænse på 10 point og indikerer således en klinisk meningsfuld reduktion i patienternes hudsymptomer. Fagudvalget lægger

vægt på, at brentuximab vedotin giver en reduktion af hudsymptomer over hele behandlingsperioden, hvilket er af stor betydning for patienterne. Dog er behandlingsperioden varierende fra 269 dage (12 cykler) for brentuximab vedotin, 114 dage (5,5 cykler) for bexarotene og 77 dage (3 cykler) for methotrexat. Fagudvalget bemærker desuden, at den nedre grænse på konfidensintervallet ligger under den mindste klinisk relevante forskel.

I den længere tidshorisont fra baseline til endt opfølgning ses også en reduktion sammenlignet med behandling med enten methotrexat eller bexaroten. Reduktionen på 6,0 point er dog behæftet med betydelig usikkerhed grundet et meget lille patientantal på opfølgningstidspunktet. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at disse data ikke bør tillægges nogen betydning.

Samlet vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin har en **lille** klinisk merværdi i forhold til reduktion af hudsymptomer (meget lav evidens kvalitet).

#### *Objektiv global respons af minimum 4 måneders varighed (ORR4) (kritisk)*

ORR4 er defineret ud fra "Global Response Scale [9]" som patienter, der opnår komplet respons (CR) eller partiel respons (PR) af en varighed på minimum 4 måneder.

**Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv global respons af minimum 4 måneders varighed**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	30 %-point		43,8 %-point [29,1; 58,4]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	RR: 4,55 [2,30; 9,00]
	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	Meget lav		

Den absolutte effektforskel viser en betydelig forskel i ORR4 responsraterne ved behandling med brentuximab vedotin sammenlignet med methotrexat eller bexaroten. Punkttestimatet på 43,8 %-point overstiger den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel på 30 %-point. På trods af at konfidensintervallet for den absolutte effektforskel lige akkurat indeholder den mindste klinisk relevante forskel (den nedre grænse er 29,1), ses en markant statistisk signifikant forskel mellem de to behandlingsarme. Dette er også afspejlet i den relative effektforskel, hvor den relative risiko på 4,55 [2,30-9,00] indplacerer brentuximab vedotin i kategorien for stor klinisk merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin har en **stor** klinisk merværdi vedrørende ORR4 (meget lav evidens kvalitet).

### Progressionsfri overlevelse (vigtig)

PFS anvendes i vurderingen som et udtryk for graden og længden af sygdomskontrol, som opnås under og efter behandling og anvendes således ikke som surrogatmål for overlevelse. Det supplerer ORR4 med en mere langsigtet vurdering af responsvarighed.

**Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Median PFS**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	6 måneder	13,2 måneder	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	HR: 0,27 [0,17; 0,43]
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

**Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter der opnår 1-års PFS**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	20 %-point	51,5 %-point	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75	HR: 0,27 [0,17; 0,43]
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

PFS vurderes ved henholdsvis median PFS og andelen af patienter, der er uden progression efter 1-års opfølgning. Den absolutte forskel i median PFS på 13,2 måneder overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 6 måneder. Det samme er tilfældet for andelen af patienter, der er uden progression efter 1-års opfølgning. Punktestimatet på 51,5 %-point er betydeligt højere end den forhåndsdefinerede grænse på 20 %-point.

Det relative effekttestimat (HR: 0,27[0,17; 0,43]) indplacerer brentuximab vedotin i en foreløbig kategori for stor klinisk merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin har en **stor** klinisk merværdi i forhold til PFS (meget lav evidens kvalitet).

### Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet er vurderet ved Skindex-29. Skindex-29 er et selvrapporeret spørgeskema, der er udviklet til at måle dermatologispecifik livskvalitet. Spørgeskemaet består af tre underskalaer: hudrelaterede, emotionelle og funktionelle symptomer. Den totale score transformeres til en lineær skala fra 0-100, hvor en højere score indikerer en dårligere livskvalitet. Fagudvalget har efterspurgt opgørelsen af livskvalitet efter endt opfølgning. Ansøger har i deres endelige ansøgning foruden data ved endt opfølgning (tabel 8) også indsendt data efter endt behandling (tabel 7). Da datagrundlaget efter endt opfølgning er meget spinkelt, har fagudvalget inddraget data fra EPAR'en som støtte i vurderingen; her ses ingen forskel i underskalaerne: emotionelle, funktionelle og total score fra Skindex-29 samt spørgeskemaerne FACT-G, EQ5D.

**Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Skindex-29 total score fra baseline til endt behandling**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 point	-12,5 point [-21,6; -3,64]
Evidensens kvalitet	Meget lav	

**Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Skindex-29 total score fra baseline til endt opfølgning**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	10 point	-13,4 point [-47,8; 21,0]
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Ved begge opfølgningstidspunkter angivet i tabel 7 og 8 oplever patienter behandlet med brentuximab vedotin en gennemsnitlig reduktion på hhv. 12,5 og 13,4 point i deres totale Skindex-29-score svarende til en forbedring af deres livskvalitet, som overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Effektestimatet ved endt opfølgning er meget usikkert, hvilket afspejles i det brede konfidensinterval. Ved endt behandling ses en tilsvarende effekt, som er baseret på et større datagrundlag. Her ses en statistisk signifikant reduktion til fordel for brentuximab vedotin. Fagudvalget bemærker, at effekten primært er drevet af underskalaen hudrelaterede symptomer, og at der dermed ikke synes at være en effekt på livskvaliteten generelt.

Samlet vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin **ingen** klinisk merværdi har vedrørende livskvalitet (meget lav evidens kvalitet).

### Bivirkninger/ alvorlige uønskede hændelser (vigtig)

Brentuximab vedotin skal gives i op til 48 uger, så eventuelle bivirkninger skal tolereres over en lang periode. I vurderingen har fagudvalget valgt at se på henholdsvis bivirkninger grad 3-4 og frekvensen af SAE'er i de to behandlingsarme.

**Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: Andel af patienter med bivirkninger grad 3-4**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	5 %-point	-5,9 %-point [-11,0 %; 22,4 %]	
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: 0,87 [0,59; 1,30]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

**Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige uønskede hændelser**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
Absolutte forskelle	5 %-point	0,2 %-point [-15,1 %; 15,8 %]	
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: 0,99 [0,58; 1,71]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Den absolutte effektforskel viser, at der 5,9 %-point færre bivirkninger grad 3-4 ved behandling med brentuximab vedotin sammenlignet med methotrexat eller bexaroten. Forskellen er ikke statistisk signifikant, hvilket også er afspejlet i det relative effektestimater, som indplacerer lægemidlet i kategorien for ingen klinisk merværdi. Forskellen i andelen af patienter, som oplever alvorlige uønskede hændelser, er 0,2 %-point og indikerer dermed, at frekvensen af SAE'er er ens i de to behandlingsarme. Det relative effektestimater på 0,99 [0,58; 1,71] indplacerer lægemidlet i kategorien for ingen klinisk merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin har **ingen** klinisk merværdi vedrørende bivirkninger/ alvorlige uønskede hændelser (meget lav evidens kvalitet).

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Data fra studiet er præsenteret som bivirkninger, der opleves af over 10 %, dermed er bivirkningsprofilen ikke fuldt ud belyst. Derfor lægges der vægt på data fra produktresuméet frem for data fra studiet. Her nævnes blandt andet en øget forekomst af neutropeni, som ikke rapporteres i studiet.

Fagudvalget bemærker at brentuximab vedotin har en sværere bivirkningsprofil i forhold til komparator, vurderet på bivirkningerne på tværs af grader. I studiet er det 24 % af patienterne, der fik brentuximab, der ophørte med behandlingen pga. bivirkninger. Bivirkningerne er overvejende af mild grad, dog er nogle af dem meget generende for patienterne, eksempelvis paræstesier (perifer neuropati).

Baseret på klinisk erfaring er det fagudvalgets opfattelse, at denne bivirkning oftest er reversibel og aftager indenfor det første år efter afsluttet behandling. Studiedata viser, at 82 % (36 ud af 44 patienter) oplever forbedring eller ophør af paræstesierne ved endt opfølgning.

Det bemærkes, at behandlingsvarigheden var længere hos patienter, som fik brentuximab vedotin frem for komparator. Da andelen af bivirkninger ikke er justeret for behandlingsvarighed, vil dette potentielt kunne favorisere bivirkningsprofilen ved komparator. En safety analyse i EPAR'en viser, at brentuximab vedotin har en lavere incidens af behandlingsrelaterede uønskede hændelser per person-år, frem for komparator.

Fagudvalget vurderer at ovenstående ikke ændrer ved konklusionen, at brentuximab vedotin **ingen** klinisk merværdi har vedrørende den kvalitative vurdering af bivirkninger.

#### 6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende **meget lav**, baseret på den laveste evidenskvalitet for de kritiske effektmål. Oversigt over evidensens kvalitet for hvert effektmål fremgår af bilag 2.

Der er vurderet at være risiko for systematiske fejl (risk of bias), idet det kliniske studie, som udgør evidensgrundlaget, er et open label studie, det vil sige, at hverken klinikere, patienter eller analysepersonale er blinde for gruppefordelingen. Effektmålet overlevelse vurderes ikke at være påvirket af dette, men for de øvrige effektmål er der nedgraderet et niveau for risk of bias. Oversigt over vurderingen af de enkelte domæner i Cochrane's Risk of bias fremgår af bilag 2.

Idet evidensgrundlaget kun udgøres af ét studie, vil resultaterne herfra potentielt være inkonsistente i forhold til andre lignende studier, som kunne indgå i evidensgrundlaget. Derfor er der for alle effektmål nedgraderet et niveau for inkonsistens.

Fagudvalget vurderer, at der bør nedgraderes for indirekte evidens, idet studiepopulationen inkluderer patienter på et tidligt sygdomsstadie, som ikke ville komme i betragtning til behandling med brentuximab vedotin i en dansk sammenhæng. Desuden er det uvist, hvorvidt kontrolgruppen er overførbart til danske forhold på grund af mangelfulde oplysninger om denne.

For effektmålene Objektiv global respons af minimum 4 måneders varighed, Median PFS og Andel af patienter der opnår 1-års PFS er estimerne tilstrækkeligt præcise. Der er derfor ikke nedgraderet for unøjagtighed ved disse effektmål. For effektmålene Median overlevelse, Reduktion af hudsymptomer ved endt behandling, Livskvalitet ved endt behandling, Bivirkninger (grad 3-4) og Alvorlige uønskede hændelser er konfidensintervallerne så brede, at der for disse effektmål er nedgraderet for unøjagtighed. For effektmålene Reduktion af hudsymptomer ved endt opfølgning og Livskvalitet ved endt opfølgning er estimerne behæftet med endnu mere usikkerhed, idet studiepopulationen på dette opfølgningstidspunkt er meget lille. Derfor er der for disse effektmål nedgraderet to niveauer for unøjagtighed.

For ingen af effektmålene er der observeret forhold, som giver yderligere grund til nedgradering af evidensens kvalitet.

#### 6.1.4 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at brentuximab vedotin til kutant T-celle-lymfom giver en **lille klinisk merværdi** for patienter med kutant T-celle-lymfom (meget lav evidens kvalitet).

De kritiske effektmål har henholdsvis ingen (overlevelse), stor (ORR4) og lille (reduktion af hudsymptomer) merværdi. Fagudvalget pointerer, at da der ikke forventes en effekt på overlevelse indenfor studieperioden, tillægges dette effektmål kun lille vægt. Den tydelige forbedring af ORR4 viser, at brentuximab vedotin giver en umiddelbar bedre symptom- og tumorreduktion, hvilket fagudvalget vægter højt. Det bemærkes, at det kun er et beskedent antal patienter, som opnår komplet remission. Dette antal er dog signifikant højere end ved behandling med komparator (der angives henholdsvis 15,6 % og 1,6 %,  $p = 0,0046$ ).

Effekten, der ses ved ORR4, ser ud til at være af længere varighed, idet median tid til progression (PFS) ligeledes er forbedret ved behandling med brentuximab vedotin frem for komparator, hvilket fagudvalget finder væsentligt. Fagudvalget finder det overraskende, at livskvaliteten ikke bedres mere trods bedring af hudsymptomer. Dette kan hænge sammen med de bivirkninger, der er forbundet med behandlingen med brentuximab vedotin, som for en del patienter vil bevirke, at behandlingen fravælges. Der er således evidens for en vis effekt af brentuximab vedotin sammenlignet med komparator på den korte bane i forhold til symptomreduktion og PFS. Effekten reflekteres imidlertid ikke i en bedre livskvalitet. På flere af effektmålene er der ingen forskel på brentuximab vedotin og komparator, hvilket taler imod en vigtig eller stor merværdi.

Fagudvalget bifalder, at der er gennemført et studie på denne patientpopulation med en forholdsvis sjælden sygdom. Der er således tale om det første randomiserede studie med et relativt stort volumen set i forhold til sygdommens sjældenhed. Der er imidlertid svagheder i studiets design. Cross-over er tilladt, og en del af patienterne i kontrolarmen har i opfølgingsperioden også fået brentuximab vedotin. Endvidere er der ikke fuld klarhed over patienternes behandlingshistorik før randomiseringen, herunder respons på tidligere givne behandlinger. Fagudvalget bemærker, at den objektive responsrate (ORR) og den tilsvarende rate af minimum 4 måneders varighed (ORR4) i kontrolgruppen ligger på et lavt niveau, henholdsvis ca. 20 og 12 %, hvilket ikke er i overensstemmelse med fagudvalgets kliniske erfaringer. Disse forbehold skaber usikkerhed om estimerterne samt indebærer en risiko for overestimering af effekten af brentuximab vedotin.

I forhold til en dansk klinisk sammenhæng vurderer fagudvalget, at brentuximab vedotin primært bør anvendes til patienter med stadie IIB og opefter og dermed på en mere selekteret gruppe end studiepopulationen. Det bemærkes, at behandling med brentuximab vedotin allerede anvendes i dansk praksis på denne mere snævre indikation.

## 7 Andre overvejelser

Fagudvalget gør opmærksom på, at der skal udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler, der hæmmer lægemiddelmetabolisme i leverens CYP3A4-enzymssystem, idet der er observeret interaktion mellem disse lægemidler og brentuximab vedotin.



Den kliniske betydning heraf er usikker, men der advares om neutropeni i produktresuméets afsnit om overdosering.

Fagudvalget har efterspurgt information fra ansøger angående andelen af studiepopulationen, som var refraktære overfor lægemidler i komparatorarmen (bexarotene og methrotrexat), og hvordan dette blev håndteret i randomiseringen. Ansøger har ikke kunnet svare på dette.

## 8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at brentuximab vedotin giver en **lille klinisk merværdi** for patienter med kutant T-celle-lymfom (meget lav evidenskvalitet).

## 9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at brentuximab vedotin giver en **lille klinisk merværdi** for patienter med kutant T-celle-lymfom (meget lav evidenskvalitet).

## 10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger ingen behandlingsvejledning fra RADS eller Medicinrådet på området.

## 11 Referencer

1. European Medicines Agency. Adcetris: EPAR - Public assesment report. London; 2017.
2. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57–74.
3. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi149-54.
4. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Ca. *Blood*. 2007;110(6):1713–22.
5. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Resear. *Blood*. 2007;110(2):479–84.
6. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(15):4024–35.
7. EMA- European Medicines Agency. Produktresumé Adcetris. London; 2018.
8. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood*. 2003;102(4):1458–65.
9. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician’s choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10094):555–66.

## 12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft








<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Lars Møller Pedersen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Jakob Madsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Paw Jensen <i>Ledende overlæge</i>	Region Nordjylland
Peter Martin Hjørnet Kamper <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Jacob Haaber Christensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Dorte Mægaard Tholstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Lars Møller Pedersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Michael Pedersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Kathrine Bruun Svan <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Maria Rørbæk Kamstrup <i>1. reservelæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
Birgitte Stausbøl-Grøn <i>Overlæge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
Kenneth Skov <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Boe Møller <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
2 patienter/patientrepræsentanter	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jesper Skov Neergaard (projekt- og metodeansvarlig) Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Karen Kleberg Hansen (sundhedsvidenskabelig konsulent) Ditte Marie Brix (sundhedsvidenskabelig konsulent)

## 13 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

### 13.1 Cochrane Risk of Bias

ALCANZA 2017							
	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)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

## 13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af brentuximab vedotin

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	brentuximab vedotin	physician's choice	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Median overlevelse (overall survival, OS)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	serious	serious <sup>c</sup>	none	64	64	HR: <b>0,885</b> [0,426; 1,838]	Median ikke nået	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Reduktion af hudsymptomer fra baseline til endt behandling (Skindex-29, symptomdomænet) (follow up: 48 weeks; Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious	serious <sup>c</sup>	none	44	37	-	MD <b>15,9 lower</b> (26,3 lower to 5,4 lower)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Reduktion af hudsymptomer fra baseline til endt opfølgning (Skindex-29, symptomdomænet) (Scale from: 0 to 100)												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious	very serious <sup>d</sup>	none	5	8	-	MD <b>6 points lower</b> (41,5 lower to 29,4 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Objektiv global respons af minimum 4 måneders varighed												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious	not serious	none	64	64	RR: <b>4,55</b> [2,30; 9,00]	<b>43,8 %-points higher</b> (29,1 higher to 58,4 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Median progressionsfri overlevelse												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious	not serious	none	64	64	HR: <b>0,27</b> [0,17; 0,43]	<b>13,2 mdr. mere</b>	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Andel af patienter der opnår 1-års progressionsfri overlevelse												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious	not serious	none	43/64 (67,5 %)	10/64 (16 %)	HR: <b>0,27</b> [0,17; 0,43]	<b>51,5 %-points mere</b>	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet (Skindex-29 total score fra baseline til endt behandling, 48 uger)												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious	serious <sup>c</sup>	none	44	37	-	<b>12,5 points lower</b> (21,6 lower to 3,64 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Livskvalitet (Skindex-29 total score fra baseline til endt opfølgning)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	brentuximab vedotin	physician's choice	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious	very serious <sup>d</sup>	none	5	8	-	<b>13,4 points lower</b> (47,8 lower to 21 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Bivirkninger (Andel af patienter med bivirkninger grad 3-4)												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious	serious <sup>c</sup>	none	27/66 (40,9 %)	29/62 (46,8 %)	<b>RR: 0,87</b> (0,59 to 1,30)	<b>5,9 %-points lower</b> (11 lower to 22,4 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Alvorlige uønskede hændelser												
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious	serious <sup>c</sup>	none	19/66 (28,8 %)	18/62 (29,0 %)	<b>RR: 0,99</b> (0,58 to 1,71)	<b>0,2 %-points lower</b> (15,1 lower to 15,8 lower)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

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

### Explanations

- a. Studiet er open label og således ublindet for alle parter. Derfor nedgraderes et niveau for risiko for systematiske fejl (risk of bias).
- b. Der forefindes kun et enkelt studie, hvis resultater potentielt kan være inkonsistente med resultater fra lignende studier. Derfor nedgraderes et niveau for inkonsistens.
- c. Konfidensintervallet er bredt og estimer i hver ende ville have forskellige kliniske konsekvenser. Derfor nedgraderes et niveau for unøjagtighed.
- d. Konfidensintervallet er meget bredt og estimer i hver ende ville have meget forskellige kliniske konsekvenser. Derfor nedgraderes et niveau for unøjagtighed.