

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	24. april 2018
Offentliggørelsesdato	24. april 2018
Dokumentnummer	18263
Versionsnummer	1.0
(Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1)	

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)

Tablet 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 330)	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 effektestimatet betragtes som unøjagtigt.
- Der er nedgraderet, da der er tale om et open-labelstudie, og det ikke kan udelukkes, at dette effektmål kan påvirkes af studiedesignet.