

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af obinutuzumab til 1. linjebehandling af follikulært lymfom

Handelsnavn	Gazyvaro
Generisk navn	Obinutuzumab
Firma	Roche A/S
ATC-kode	L01XC15
Virkningsmekanisme	Monoklonalt antistof mod B-cellemarkøren CD20
Administration/dosis	1000 mg intravenøs infusion (fast dosis) <u>Induktionsfase</u> Serie 1: 1000 mg på dag 1, dag 8 og dag 15 Serie 2-8: 1000 mg på dag 1 (qw3) <i>eller</i> Serie 2-6: 1000 mg på dag 1 (qw4) afhængigt af kemoterapiregime <u>Vedligeholdelsesfase</u> Fuld dosis (1000 mg) en gang hver anden måned i op til 2 år
EMA-indikation	Indikationsudvidelse: Gazyvaro er i kombination med kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som opnåede respons, indiceret til behandling af patienter med tidligere ubehandlet, fremskreden follikulært lymfom
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag X)	13. december 2017 13. december 2017 11508 1.0

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at obinutuzumab til 1. linjebehandling af follikulært lymfom giver **ingen klinisk merværdi** for patienterne. Evidensens kvalitet vurderes at være **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

CHOP:	Kemoterapi bestående af cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon
CR:	Complete Response (komplet respons)
CT:	Computertomografi
CVP:	Kemoterapi bestående af cyclophosphamid, vincristin og prednisolon
EMA:	European Medicines Agency
EPAR:	European Public Assessment Report
EQ-5D:	EuroQol five dimensions questionnaire, et værktøj til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet
ITT:	Intention-to-treat
FLIPI:	The Follicular Lymphoma International Prognostic Index
HR:	Hazard Ratio
MeSH:	Medical Subject Headings
MRD:	Minimal restsygdom
PET:	Positronemissionstomografi
PFS:	Progressionsfri overlevelse
qw3:	hver 3. uge
qw4:	hver 4. uge
RR:	Relativ Risiko

Indhold

1	Baggrund.....	5
2	Formål.....	6
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	6
5	Databehandling	8
6	Klinisk merværdi	8
6.1	Hvilken klinisk merværdi tilbyder obinutuzumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af obinutuzumab vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab vedligeholdelsesbehandling til patienter med tidligere ubehandlet, avanceret follikulært lymfom?	8
6.1.1	Gennemgang af studier	8
6.1.2	Resultater og vurdering for obinutuzumab sammenlignet med standardbehandling af voksne patienter med follikulært lymfom	10
6.1.3	Evidensens kvalitet	17
7	Andre overvejelser	17
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	18
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	19
10	Referencer	20
11	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	22
12	Bilag 2 GRADE-evidensprofiler	23
12.1	Cochrane Risk of Bias.....	23
12.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab	24

1 Baggrund

Follikulært lymfom

Follikulært lymfom er et langsomtvoksende B-cellelymfom af typen non-Hodgkin-lymfom. Det opstår typisk nodalt (i lymfeknuder og milt), men forekommer også ekstranodalt (i andre væv som f.eks. knoglemarv, lever, lunge og slimhinder). Sygdommen udgør i Danmark ca. 14 % af alle nye tilfælde af non-Hodgkin-lymfom, svarende til ca. 200 tilfælde om året. Den mediane debutalder er ca. 60 år, og incidensen stiger med stigende alder [1].

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

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

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

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

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

Obinutuzumab gives som fast dosis, 1000 mg intravenøs infusion, og administreres af sundhedspersonale på hospitalet. Induktionsbehandlingen forløber i 6-8 serier, afhængig af kemoterapien, under induktionsbehandlingen: Serie 1: dag 1, dag 8 og dag 15; serie 2-6: hver 3. uge (qw3) eller 2-8 hver 4. uge (qw4): dag 1.

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

Obinutuzumab er i forvejen godkendt af EMA til behandling af tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med komorbiditet, der udelukker fludarabinbehandling i fuld dosis og follikulært lymfom, hvor rituximab ikke har haft tilstrækkelig virkning. Her anvendes det i kombination med bendamustin.

2 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af obinutuzumab sammenlignet med standardbehandling med henblik på at vurdere, om Medicinrådet skal anbefale obinutuzumab som standardbehandling til 1. linjebehandling af follikulært lymfom. Vurderingsrapporten bygger på den endelige ansøgning fra Roche Registration Limited (ansøger) og vil sammen med omkostningsanalysen udarbejdet af Amgros danne grundlag for Rådets anbefalingsrapport.

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 version 1.1., som blev godkendt af Medicinrådet den 9. oktober 2017. Protokollen blev udarbejdet af fagudvalget vedr. follikulært lymfom.

Den endelige ansøgning fra ansøger blev modtaget den 20. november 2017.

Det skal bemærkes, at ansøgers ansøgning afviger fra den præspecificerede protokol på følgende punkter:

- Der er ikke leveret data på EQ-5D-spørgeskemaet til vurdering af livskvalitet, i stedet er livskvalitetsdata baseret på FACT-Lym. Dette værktøj er nævnt som et egnet alternativ i protokollen.
- Der er ikke leveret data for bivirkninger. Der er i stedet leveret data for uønskede hændelser.

Fagudvalget har vurderet, at de alternative data kan anvendes som substitut for de oprindeligt ønskede data.

4 Litteratursøgning

Ansøger har lavet en litteratursøgning som anvist efter følgende strategi:

Pubmed	CENTRAL
#1 "Lymphoma, Non-Hodgkin"[mh]	#1 [mh "Lymphoma, Non-Hodgkin"]
#2 ((follicular*[tiab] OR nodular*[tiab] OR non-hodgkin*[tiab] OR nonhodgkin*[tiab] OR indolent*[tiab] OR low-grade*[tiab] OR b-cell*[tiab]) AND lymphoma*[tiab]) OR nhl*[tiab] OR inhl*[tiab] OR (brill-symmer*[tiab] AND disease*[tiab])	#2 (((follicular* or nodular* or non-hodgkin* or nonhodgkin* or indolent* or low-grade* or b-cell*) and lymphoma*) or nhl* or inhl* or (brill-symmer* and disease*)):ti,ab,kw
#3 #1 OR #2	#3 #1 or #2
#4 "obinutuzumab"[nm]	#4 (obinutuzumab* or gazyva* or ga101* or ga-101* or ro5072759*):ti,ab,kw
#5 obinutuzumab*[tiab] OR gazyva*[tiab] OR ga101*[tiab] OR ga-101*[tiab] OR ro5072759*[tiab]	#5 [mh Rituximab]
#6 #4 OR #5	#6 (rituximab* or idec-c2b8* or mabthera*):ti,ab,kw
#7 "Rituximab"[mh]	#7 #5 or #6
#8 rituximab*[tiab] OR idec-c2b8*[tiab] OR mabthera*[tiab]	#8 #3 and #4 and #7
	#9 [mh Animals] not [mh Humans]

<p>#9 #7 OR #8</p> <p>#10 #3 AND #6 AND #9</p> <p>#11 "Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]</p> <p>#12 #10 NOT #11</p> <p>Enkelt søgestreng (Direkte sammenligning): ("Lymphoma, Non-Hodgkin"[mh] OR ((follicular*[tiab] OR nodular*[tiab] OR non- hodgkin*[tiab] OR nonhodgkin*[tiab] OR indolent*[tiab] OR low-grade*[tiab] OR b-cell*[tiab]) AND lymphoma*[tiab]) OR nhl*[tiab] OR inhl*[tiab] OR (brill-symmer*[tiab] AND disease*[tiab])) AND ("obinutuzumab"[nm] OR obinutuzumab*[tiab] OR gazyva*[tiab] OR ga101*[tiab] OR ga-101*[tiab] OR ro5072759*[tiab]) AND ("Rituximab"[mh] OR rituximab*[tiab] OR idec-c2b8*[tiab] OR mabthera*[tiab])) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])</p> <p>HITS: 76 Dato for søgning: 16 november 2017</p>	<p>#10 #8 not #9</p> <p>HITS: 70</p> <p>Dato for søgning: 15 november 2017</p>
---	---

Ansøger har derudover inkluderet 4 referencer ved håndsøgning. Ansøger har efter litteraturgennemgangen inkluderet 1 publiceret artikel og 3 konferenceabstracts. De tre konferenceabstracts er baseret på data, som stammer fra samme studie, som også hovedpublikationen er baseret på. De inkluderede studier og abstracts er præsenteret i tabel 1.

Tabel 1: Oversigt over inkluderede studier og abstracts

Forfatter	Titel	Publikationssted
R. Marcus et al 2017	Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma.	The New England Journal of Medicine [6]
W. Hiddemann et al 2017	IMMUNOCHEMOTHERAPY WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN PREVIOUSLY UNTREATED FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE RANDOMISED PHASE III GALLIUM STUDY: ANALYSIS BY CHEMOTHERAPY REGIMEN	Oral præsentation: 14th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano [7]
J. Trotman et al 2017	PROGNOSTIC VALUE OF PET-CT AFTER FIRST-LINE IMMUNOCHEMOTHERAPY FOR FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE PHASE III GALLIUM STUDY	Oral præsentation: 14th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano [8]
A. Davies et al. 2017	HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE RESULTS FROM THE PHASE III GALLIUM STUDY OF OBINUTUZUMAB-BASED AND RITUXIMAB-BASED THERAPY IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED INDOLENT NON-HODGKIN LYMPHOMA	Oral præsentation: The 22nd European Hematology Association Congress, Madrid [9]

Det fundne studie (GALLIUM-studiet) kan anvendes til at besvare det kliniske spørgsmål for samtlige effektmål ved hjælp af en direkte sammenligning.

I ansøgningen indgår en række subgruppeanalyser, som ikke er publiceret. Ansøger er indforstået med, at disse resultater offentliggøres ved offentliggørelsen af denne rapport.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Vægtningen af effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentlighedskriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. 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

Ansøgers litteratursøgning fandt et publiceret studie, som opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier og således kunne besvare de kliniske spørgsmål i protokollen ved hjælp af en direkte sammenligning mellem intervention og komparator.

6 Klinisk merværdi

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

Medicinrådet vurderer, at obinutuzumab til patienter med follikulært lymfom giver en **ingen klinisk merværdi** (lav evidenskvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

GALLIUM-studiet er et open-label randomiseret internationalt multicenterstudie, der sammenligner obinutuzumab plus kemoterapi med rituximab plus kemoterapi. Patienterne er randomiseret 1:1 til henholdsvis obinutuzumab (1000 mg på dag 1, 8 og 15 i cyklus 1 og på dag 1 i de efterfølgende cykler) eller rituximab 375 mg/m² (på dag 1 i hver cyklus). I alt 1202 patienter indgik i studiet og alle modtog kemoterapi

i induktionsfasen. Før studiets opstart valgte hvert site enten CHOP, CVP eller bendamustin som underliggende kemoterapiregime, og alle patienter med follikulært lymfom på det pågældende forsøgscenter fik samme regime. Randomisering blev stratificeret på baggrund af kemoterapiregime, FLIPI score og geografisk region.

Dataanalyserne blev udført på intention-to-treat (ITT) populationen (N = 1202) med undtagelse af bivirkninger, som er udført på safety-populationen (N = 1192). Medianopfølgningstid i hovedpublikationen er 34,5 måneder (cut-off 31/1 2016). For effektmålene PFS og CR er den komparative analyse desuden også udført med en medianopfølgningstid på 41,1 måneder (cut off 10/9 2016).

Det primære effektmål i studiet var investigatorvurderet PFS, mens de sekundære effektmål var PFS-vurderet af en uafhængig komite, overall respons og komplet responsvurderet af en uafhængig komite efter induktionsbehandling ved brug af henholdsvis CT og PET-CT, overlevelse, eventfri overlevelse, sygdomsfri overlevelse, varighed af respons, livskvalitet og sikkerhed.

Population

Studiepopulationen bestod af voksne mellem 23-88 år. Medianalderen hos patienterne i ITT-population var 59 år, og 53,2% af patienterne var kvinder [6]. Baselinekarakteristika for de to behandlingsarme er vist i tabel 2. Baselinekarakteristika er generelt velbalanceret mellem de to behandlingsarme. Hovedparten af patienterne havde Ann Arbor stadie III-IV og en FLIPI-score på ≥ 2 .

Tabel 2: baselinekarakteristika i de to behandlingsarme.

Baselinekarakteristika		Rituximab	Obinutuzumab
		N = 601	N = 601
Demografi	Alder (år)		
	Gennemsnit	57,7 (12,2)	58,2 (11,5)
	Median	58,0	60,0
	Køn (mand/kvinde)	46,6/53,4 %	47,1/52,9 %
	Race (hvid/asiat/anden)	80,0/16,3/3,7 %	81,0/16,6/2,4 %
Sygdomskarakteristik	Tid fra diagnose til randomisering (måneder)	1,41 (0,0-168,1)	1,48 (0,1-121,6)
	ECOG 0-1/2	96,2/3,8 %	97,5/2,5 %
	Ann Arbor stage		
	I/II	8,7 %	8,5 %
	II/IV	91,3 %	91,5 %
	B-symptomer (≥ 1 symptom)	34,3 %	33,4 %
	Bulky Disease (≤ 7 cm)	45,2 %	42,5 %
	Positiv knoglemarvsinvolvering	49,3 %	53,7 %
	Extranodalinvolvering	65,9 %	65,2 %
FCGR3A	Fcγ-receptor IIIa polymorfisme		
	158 FF (low affinity)	44,8 %	38,9 %
	158 VF (intermediate affinity)	41,7 %	49,4 %
	158 VV (high affinity)	13,5 %	11,7 %
Stratifikationsfaktorer	FLIPI		
	Lav (0,1)	20,8 %	21,3 %
	Intermediær (2)	37,1 %	37,3 %
	Høj (≥ 3)	42,1 %	41,4 %
	Kemoterapiregime		
	Bendamustin	56,7 %	57,4 %
	CHOP	33,8 %	32,4 %
	CVP	9,5 %	10,1 %
	Geografisk region		

Vesteuropa	47,6 %	48,9 %
Østeuropa	13,1 %	13,0 %
Nordamerika	12,8 %	12,5 %
Asien	15,5 %	15,3 %
Anden	11,0 %	10,3 %

Studiepopulation vurderes at have god overensstemmelse med en dansk population.

6.1.2 Resultater og vurdering for obinutuzumab sammenlignet med standardbehandling af voksne patienter med follikulært lymfom

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

Progressionsfri overlevelse (kritisk)

Tablet 3: Vurdering af klinisk merværdi: 3-års progressionsfri overlevelse (vurderet af uafhængig komite). 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		Medicinrådets vurdering		
Absolutte forskelle	10 %-point		4,5 %-point [-0,04-9,02]		
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	HR: 0,72 [0,56-0,93]		
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95			
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00			
Subgruppeanalyse			FLIPI-score 0-1	FLIPI-score 2	FLIPI-score 3-5
Absolutte forskelle	10 %-point		-3,0 %-point [-12,02-6,05]	7,3 %-point [-0,05-14,52]	7,9 %-point [-0,20-15,89]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	HR: 0,60 [0,38-0,95]		
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95			
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	HR: 0,71 [0,51-1,00]		
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. > 1,00			
Evidensens kvalitet	Lav				

Det relative effektestimat HR 0,72 [0,56-0,93] indplacerer lægemidlet i en foreløbig vigtig klinisk merværdi, da konfidensintervallets øvre grænse ikke overskrider 0,95. Fagudvalget har i protokollen angivet 10 %-point som den mindste klinisk relevante forskel, og det bemærkes, at den absolutte forskel på 4,5 %-point ikke lever op til den forhåndsdefinerede grænse. Analysen er baseret på data med længst mulig opfølgningstid (medianopfølgningstid 41,1 måned, cut off den 10. september 2016).

Subgruppeanalysen viser en 'vigtig merværdi' for de relative effektestimater for patienter med FLIPI-score på 2 og en 'lille merværdi' for patienter med FLIPI-score ≥ 3 . Effektestimatet for gruppen af patienter med lav risiko FLIPI (0-1) indplacerer lægemidlet i 'ingen klinisk merværdi', omend estimatet er baseret på et relativt lille patientgrundlag og få events. Patienter med lav risiko baseret på FLIPI er prognostisk bedst stillet. Det er forventeligt, at effekten af behandlingen har størst gennemslagskraft i højrisikogrupperne. Med kort opfølgningstid vil det ikke kunne forventes at påvise en forskel i PFS på lavrisikopatienter.

Tabel 4: Vurdering af klinisk merværdi: 3-års progressionsfri overlevelse (Investigatorvurderet). 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.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering		
	Absolutte forskelle	10 %-point		6,5 %-point [1,72-11,5]	
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85			
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	HR: 0,68 [0,54-0,87]		
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00			
Subgruppeanalyse			FLIPI-score 0-1	FLIPI-score 2	FLIPI-score 3-5
Absolutte forskelle	10 %-point		-2,9 %-point [-12,95-7,21]	8,7 %-point [0,89-16,43]	9,9 %-point [1,75-17,91]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85			
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95		HR: 0,62[0,41-0,94]	HR: 0,64 [0,46-0,89]
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00			
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. > 1,00	HR: 1,11[0,62-1,99]		
Evidensens kvalitet	Lav				

Effektestimaterne for den investigatorvurderede PFS underbygger resultatet fra den uafhængige vurdering. Det relative effektestimat HR 0,68 [0,54-0,87] indplacerer lægemidlet i en foreløbig 'vigtig klinisk merværdi', da konfidensintervallets øvre grænse ikke overskrider 0,95. Den absolutte forskel på 6,5 %-point ikke lever op til den forhåndsdefinerede grænse på 10 %-point. Analysen er baseret på data med længst mulig opfølgningstid (median opfølgningstid 41,1 måneder, cut off den 10. september 2016).

De relative effektestimater fra subgruppeanalysen underbygger ligeledes analysen baseret på den uafhængige vurdering. Her giver de relative effektestimater en indplacering på vigtig klinisk merværdi for patienter med intermediær-høj risiko for progression (FLIPI score ≥ 2).

Overensstemmelsen mellem investigatorvurderet og PFS-vurderet af en uafhængig komité var høj (92,1 %) og velbalanceret mellem de to behandlingsarme (91,0 % for rituximab mod 93,2 % for obinutuzumab). Uoverensstemmelser sås primært i tilfælde, hvor investigator havde registreret en patient med progression, mens den uafhængige komité ikke havde.

Fagudvalget vurderede ved fastsættelsen af den mindste klinisk relevante forskel, at en forbedring på 10 %-point var nødvendigt for, at man på sigt kunne forvente en meningsfuld forskel i overlevelse mellem de to behandlinger. Samlet set vurderer fagudvalget derfor, at merværdien for 3-års PFS nedjusteres fra en vigtig til en lille merværdi.

Livskvalitet (kritisk)

Tabel 5: Vurdering af klinisk merværdi: Helbredsrelateret livskvalitet ved endt induktionsbehandling vurderet ved brug af FACT-Lym. 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		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	Forskel på FACT-Lym ikke forhåndsdefineret*		Mean difference = 0,82 [-1,92-3,56]
Relative forskelle	Stor merværdi	Anvendes ikke	
	Vigtig merværdi	Anvendes ikke	
	Lille merværdi	Anvendes ikke	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

*Protokollen angiver ikke en forhåndsdefineret forskel, da protokollen angiver EQ-5D for det foretrukne værktøj til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet.

Tabel 6: Vurdering af klinisk merværdi: Helbredsrelateret livskvalitet ved endt vedligeholdelsesbehandling vurderet ved brug af FACT-Lym. 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		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	Forskel på FACT-Lym ikke forhåndsdefineret*		Mean difference = 0,48 [-2,54-3,50]
Relative forskelle	Stor merværdi	Anvendes ikke	
	Vigtig merværdi	Anvendes ikke	
	Lille merværdi	Anvendes ikke	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

***Protokollen angiver ikke en forhåndsdefineret forskel, da protokollen angiver EQ-5D for det foretrukne værktøj til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet.**

FACT-Lym er et internationalt anerkendt værktøj udviklet til at vurdere livskvalitet for patienter med non-Hodgkins-lymfom [10]. I dette tilfælde er tale om et open-label-studie, derfor kan den manglende blinding muligvis have påvirket patienternes vurdering af livskvalitet, hvorfor disse data bør tolkes med forbehold.

Samlet set havde patienterne i de to behandlingsarme ved baseline tilsvarende niveauer af livskvalitet. Ved tidspunktet for endt induktionsbehandling indikerer data, at behandling med obinutuzumab ikke adskiller sig fra behandling med rituximab, hvad angår patienternes livskvalitet. Det samme gør sig gældende efter vedligeholdelsesbehandlingen. Der ses således ikke en betydelig påvirkning af livskvaliteten i hverken positiv eller negativ retning ved behandling med obinutuzumab. Det bør bemærkes, at patienterne i begge behandlingsarme oplever klinisk meningsfulde forbedringer i livskvalitet set over hele behandlingsforløbet. Fagudvalget finder, at resultatet primært er et udtryk for bivirkningers indflydelse på patienternes livskvalitet, snarere end en potentiel bedre sygdomskontrol, som først må forventes at komme til udtryk efter en længere opfølgingsperiode. Fagudvalget vurderer samlet, at dette resulterer i ingen merværdi for dette effektmål.

Bivirkninger (kritisk og vigtigt)

Tablet 7: Vurdering af klinisk merværdi: Adverse events grad ≥ 3 (kritisk). 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		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 %-point		6,8 %-point [1,54-12,0]
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. $\geq 1,00$	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	RR: 1,10 [1,02-1,18]
Evidensens kvalitet	Lav		

Ansøger har leveret data på uønskede hændelser (adverse events) fremfor bivirkninger. Bivirkninger ved behandlingen udgør per definition en delmængde af de uønskede hændelser. I kraft af at de underliggende kemoterapiregimer er velbalanceret mellem de to grupper, må en eventuel forskel mellem de to behandlingsarme forventes at skyldes forskellen mellem obinutuzumab og rituximab. Fagudvalget har vurderet adverse events over hele behandlingsperioden (induktionsbehandling og vedligeholdelsesbehandling). Den relative effektforskel falder i kategorien for negativ merværdi. Den absolutte forskel mellem grupperne, med et punkttestimat på 6,8 %-point, overskrider den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point og indikerer dermed en betydelig øget mængde af bivirkninger for obinutuzumab. Det bemærkes, at konfidensintervallet for den absolutte effektforskel indeholder den mindste klinisk relevante forskel.

Samlet set tyder data på, at der er en overhyppighed af bivirkninger i interventionsgruppen, og fagudvalget vurderer derfor, at dette effektmål falder i kategorien negativ merværdi.

Table 8: Vurdering af klinisk merværdi: Infusionsrelaterede reaktioner (IRR) (vigtigt). 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		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 %-point		5,7 %-point [2,27-9,17]
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	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	RR: 1,86 [1,29-2,68]
Evidensens kvalitet	Moderat		

Den relative effektforskel falder i kategorien for negativ merværdi. Den højere andel af IRR's overstiger ikke den forhåndsdefinerede grænse for den absolutte effektforskel og vurderes derfor håndterbare i omfang. Der er oftest tale om en forbigående reaktion, som kan behandles. Selvom IRR er håndterbare, vurderer fagudvalget, at de trods alt kan give anledning til en øget belastning for patienterne. Samlet giver dette anledning til en kategorisering som ingen merværdi for dette effektmål.

Samtidig nævner fagudvalget risikoen for et øget ressourceforbrug, da obinutuzumab gives flere gange per cyklus, og muligheden for subkutan administration ikke er til stede. Flere infusionsreaktioner vil alt andet lige give øget infusionstid.

Table 9: Vurdering af klinisk merværdi: Infektion som hændelse (vigtigt). 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		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	10 %-point		4,4 %-point [-0,06-8,85]
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	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	RR: 1,28 [1,00-1,64]
Evidensens kvalitet	Lav		

Fagudvalget bemærker en overhyppighed af infektioner hos patienter behandlet med obinutuzumab, da den relative effektforskel falder i kategorien for negativ merværdi. Den højere andel af infektioner overstiger ikke den forhåndsdefinerede grænse for den absolutte effektforskel og vurderes derfor ikke at

påvirke behandlingen. Det bemærkes desuden, at andelen af hændelser, der fører til behandlingsophør, er sammenlignelige i de to behandlingsarme, hvilket tyder på, at infektionerne (og IRR) kan håndteres, uden at det påvirker fastholdelsen til behandlingen. Selvom infektionerne er håndterbare, kan fagudvalget ikke udelukke at det giver en øget belastning for patienterne. Samlet resulterer dette i en kategorisering som ingen merværdi for dette effektmål.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

I EPAR'ens beskrivelse af bivirkninger fremgår IRR som den hyppigste bivirkning ved obinutuzumab. De forekom hovedsageligt under den første infusion og her oftere ved behandling med obinutuzumab end ved behandling med rituximab. I de efterfølgende cykler var forekomsten ikke forskellig for de to behandlinger. Generelt er de infusionsrelaterede reaktioner milde eller moderate og kan håndteres ved at nedsætte infusionshastigheden eller midlertidigt stoppe infusionen. Der er dog rapporteret alvorlige og livstruende infusionsrelaterede reaktioner.

Forekomsten af infektioner og neutropeni og akut trombocytopeni var ligeledes øget i obinutuzumabarmen i forhold til rituximabarmen med en højere risiko i induktionsperioden.

Generelt stemmer bivirkningsprofilen for henholdsvis obinutuzumab og rituximab godt overens. Patienterne behandlet med obinutuzumab oplever de samme bivirkninger, som kendes fra rituximab, men data indikerer, at patienterne oplever flere og kraftigere bivirkninger med obinutuzumab. Fagudvalget vurderer, at den øgede tyngde kan håndteres, men påpeger risikoen for, at det kan medføre et øget ressourceforbrug. Fagudvalget bemærker samtidig, at der ikke er noget, der tyder på en øgning i antallet af fatale bivirkninger.

Fagudvalget ønsker samtidig at påpege en mulig øget forekomst af sekundære malignitet hos patienter behandlet med obinutuzumab, der samtidig modtager bendamustin som underliggende kemoterapiregime. Bendamustin anvendes oftest i Danmark, mens der i mindre grad er tradition for anvendelse af CHOP. Nogle patienter får CVP som underliggende kemoregime. De langsigtede konsekvenser af kombinationen mellem obinutuzumab og bendamustin er på nuværende tidspunkt ikke kendt.

Komplet respons (CR) (vigtigt)

Tabel 10: Vurdering af klinisk merværdi: Komplet respons ved brug af PET-CT ved endt induktionsbehandling (vurderet af uafhængig komité). 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		Medicinrådets vurdering		
Absolutte forskelle	10 %-point		5,3 %-point [-1,85-12,4]		
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33			
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11			
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00			
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	RR: 1,07 [0,98-1,18]		
Subgruppeanalyse*			FLIPI-score 0-1	FLIPI-score 2	FLIPI-score 3-5

Absolutte forskelle	10 %-point		11,1 %-point [-5,99-27,41]	17,6 %-point [4,81-29,86]	6,3 %-point [-6,55-18,91]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33			
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11			
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00		RR: 1,31 [1,08-1,59]	
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	RR: 1,17 [0,93-1,46]		RR: 1,11 [0,91-1,35]
Evidensens kvalitet	Lav				

*Subgruppeanalysen er baseret på responsvurdering, jævnfør Cheson et al. 2007 [11], modsat den samlede analyse hvor Lugano klassifikationen er anvendt [12].

Tabel 11: Vurdering af klinisk merværdi: Komplet respons ved brug af CT ved endt induktionsbehandling (vurderet af uafhængig komité). 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		Medicinrådets vurdering		
Absolutte forskelle	10 %-point		2,0 %-point [-3,1-7,1]		
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33			
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11			
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00			
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	RR: 1,18 [0,98-1,43]		
Subgruppeanalyse			FLIPI-score 0-1	FLIPI-score 2	FLIPI-score 3-5
Absolutte forskelle	10 %-point		-3,6 %-point [-15,28-8,16]	5,5 %-point [-3,23-14,14]	0,8 %-point [-7,07-8,67]
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33			
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11			
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00			
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. < 1,00	RR: 0,88 [0,60-1,30]	RR: 1,21 [0,90-1,62]	RR: 1,03 [0,76-1,39]
Evidensens kvalitet	Lav				

Det er generelt overensstemmelse mellem effektestimaterne for responsraterne (CR) vurderet ved henholdsvis PET-CT og CT. Fagudvalget har som udgangspunkt vurderet responsraterne baseret på PET-CT, da dette er den aktuelle internationale standard. Der ses ingen forskel i CR mellem de to behandlingsarme for de relative effektestimater, hvilket indplacerer obinutuzumab i ingen merværdi for effektmålet CR. Punktestimaterne for de absolutte forskelle er lavere end den forhåndsdefinerede grænse for både PET-CT og CT. Det bemærkes dog, at effektestimaterne for FLIPI-score 0-1 og FLIPI-score 2 ved brug af PET-CT overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Der er således nogen usikkerhed omkring data for CR i subgrupperne. Subgruppeanalysen viser ingen tydelig sammenhæng mellem det prognostiske indeks og behandlingseffekten. Fagudvalget vurderer, at dette resulterer i ingen merværdi for dette effektmål.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er samlet set vurderet som værende **lav**. Den systematiske gennemgang af evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Risiko for bias

Studiet er designet som et open-labelstudie, hvilket medfører en risiko for bias for visse effektmål. I de tilfælde, hvor der er benyttet en uafhængig blindet komité til vurderingen af effekt, vurderes designet ikke at påvirke udfaldet (PFS og CR vurderet af uafhængig komité). For de resterende effektmål: investigatorvurderet PFS, CR samt livskvalitet og bivirkninger kan det ikkeblindede design medføre risiko for bias. Dette har ført til nedgradering af evidensen specifikt for disse effektmål i GRADE-vurderingen.

Inkonsistens

Evidensen er baseret på data fra et enkelt studie, GALLIUM. Dette fører ifølge GRADE til nedgraderinger for samtlige effektmål for inkonsistens, idet det ikke er muligt at sammenholde effektestimater med estimer fra øvrige studier.

Indirekte evidens

Fagudvalget vurderer, at populationen i studiet generelt stemmer overens med den danske population af patienter med behandlingskrævende follikulært lymfom. Der er derfor ikke fundet anledning til at nedgradere evidensens kvalitet på baggrund af indirekte evidens.

Unøjagtighed

Unøjagtigheden er vurderet ud fra de relative effektestimater for hvert effektmål. I denne vurdering er konfidensintervallet og dermed usikkerheden omkring effektestimaterne vurderet. Samtidig er kriteriet for 'optimal information size' taget i betragtning, og i tilfælde hvor dette kriterie ikke er opfyldt, er der nedgraderet et niveau for unøjagtighed.

Andre overvejelser

Der er ikke fundet anledning til at nedgradere evidensen på baggrund af andre overvejelser.

7 Andre overvejelser

Forskel mellem investigatorvurderet og komitévurderet PFS

Fagudvalget efterspurgte i protokollen ansøgers forklaring på forskellen mellem investigatorvurderet og komitévurderet PFS. Fagudvalget finder, at ansøger har svaret tilstrækkeligt på dette i deres endelige ansøgning. Responsvurderingen er for det primære effektmål i studiet baseret på CT. Dette var på

tidspunktet for studiestart den internationalt anerkendte standard for responskriterier. Siden er guidelines ændret, og i de senest opdaterede guidelines fra 2014 (Luganoklassifikationen) er anbefalingen at responsevaluere ud fra metabolisk aktivitet med brug af den såkaldte Deauvilleskala [12]. Selv om der er præsenteret PET-data for en fraktion af studiepopulationen i GALLIUM studiet ville det være ønskeligt, at data kunne valideres i et studie med aktuelle standard for responsevaluering som en primært intenderet studieprocedure.

Behandlingseffekt ved PFS versus CR

Ansøger begrundet forskellen mellem PFS og CR med en begrænsning i den anvendte responsvurdering. Fagudvalget er enig i begrænsningen som omtalt ovenfor. I kraft af den forbedrede PFS havde fagudvalget fortsat forventet en højere CR-rate ved CT. Ansøger fremhæver desuden en højere andel af patienter, som opnår minimal restsygdom (MRD = Minimal Residual Disease)-negativitet ved behandling med obinutuzumab. En betragtning som fagudvalget er enig i, men samtidig mener fagudvalget ikke, at der aktuelt er entydig evidens for betydningen af MRD. Fagudvalget finder ansøgers svar tilstrækkeligt, men vurderer at de to uklarheder svækker evidensen i mindre omfang, da det rejser tvivl om den primære responsvurdering.

Sammenhæng mellem dosis og effekt

Obinutuzumab og rituximab er begge monoklonale antistoffer med B-cellemarkøren CD20 som target, hvorfor man til dels vil forvente samme effekt og bivirkningsprofil. Obinutuzumab gives hyppigere i starten og samtidig i en højere dosis. Fagudvalget kan ikke vurdere, om den bedre effekt og øgede toksicitet kan forklares af forskelle i eksponering/dosering.

Fagudvalget bemærker samtidig en større effekt hos kvinder end hos mænd. Hvorvidt dette kan forklares med forskelle på lægemidlets clearance er uklart, idet mænd, hvad angår rituximab, har vist en hurtigere clearance [13]. Et nyere studie har vist, at effekten hos mænd kan forbedres ved at forhøje dosis [14]. Der er i hovedpublikationen for GALLIUM-studiet ikke gjort rede for eventuel indflydelse på data betinget af forskelle i farmakokinetik og dosering af obinutuzumab i forhold til rituximab.

Effekt i induktions- versus vedligeholdelsesfase

På baggrund af det tilgængelige data er det ikke muligt at fastslå, om effekten af obinutuzumab primært ligger i induktionsfasen, vedligeholdelsesfasen eller en kombination heraf. For rituximab findes der data, der indikerer, at vedligeholdelsesbehandling er gavnlig [15]. Fagudvalget kan ikke ud fra det nuværende datagrundlag vurdere, om det samme gør sig gældende for obinutuzumab.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at obinutuzumab til 1. linjebehandling af follikulært lymfom giver **ingen klinisk merværdi**. Evidensens kvalitet vurderes samlet som **lav**.

På det ene kritiske effektmål, PFS, er der med udgangspunkt i GALLIUM-studiet basis for kategorisering som vigtig merværdi baseret på den relative forskel. Den mindste klinisk relevante forskel blev imidlertid ikke opnået, hvorfor fagudvalget samlet set vurderer, at PFS kategoriseres med en lille merværdi. De tre mål for bivirkninger (samlet mængde adverse events, IRR og infektioner) viste samlet en moderat øget toksicitet, som gav anledning til en indplacering i kategorien for negativ merværdi for den samlede mængde af bivirkninger. Bivirkningerne IRR og infektioner synes håndterbare, og er typisk af kortere varighed og mulige at behandle. I den samlede kategorisering har fagudvalget lagt vægt på, at den øgede toksicitet kan

medføre en større belastning for patienten. Fagudvalget noterer sig dog, at den øgede toksicitet ikke gav anledning til en forringelse af patienternes livskvalitet og samtidig ikke gav anledning til flere frafald under studiet. Fagudvalget ønsker at påpege en højere andel af sekundære malignitet for patienter behandlet med obinutuzumab og bendamustin. Det er den samlede vægtning på tværs af de kritiske og vigtige effektmål, som giver anledning til den endelige kategorisering i ingen klinisk merværdi.

Fagudvalget finder det desuden relevant at fremhæve en række forbehold, som ikke kan vurderes på baggrund af det nuværende datagrundlag. Obinutuzimab gives i en betydelig højere dosis og gives samtidig hyppigere i induktionsfasen. Det er ikke muligt at vurdere, om effektforskellen og den øgede toksicitet er relateret til denne forskel i dosering. Slutteligt dokumenterer data ikke klart, om effekten ligger under induktionen og/eller i vedligeholdelsesfasen.

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinerådet vurderer, at obinutuzumab til 1. linjebehandling af follikulært lymfom giver **ingen klinisk merværdi**. Evidensens kvalitet vurderes samlet som **lav**.

10 Referencer

1. Den landsdækkende LYFO database. Malignt Lymfom og CLL – National årsrapport 2016. København: Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram; 2016.
2. Bentzen H, Vissing K, Munksgaard L, Do T, Jensen P, Pedersen M, et al. Dansk Lymfomgruppe: Guidelines for diagnostik, behandling og opfølgning af follikulært lymfom. 2015.
3. Hiddemann W, Cheson BD. How we manage follicular lymphoma. *Leukemia*. 2014;28(7):1388–95.
4. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5165–9.
5. Mössner E, Brünker P, Moser S, Püntener U, Schmidt C, Herter S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*. 2010;115(22):4393–402.
6. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331–44.
7. Hiddemann W, Barbui AM, Canales Albendea MA, Cannell PK, Collins GP, Dürig J, et al. IMMUNOCHEMOTHERAPY WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN PREVIOUSLY UNTREATED FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE RANDOMISED PHASE III GALLIUM STUDY: ANALYSIS BY CHEMOTHERAPY REGIMEN. *Hematol Oncol*. 2017;35:117–9.
8. Trotman J, Barrington S, Belada D, Meignan M, MacEwan R, Owen C, et al. PROGNOSTIC VALUE OF PET-CT AFTER FIRST-LINE IMMUNOCHEMOTHERAPY FOR FOLLICULAR LYMPHOMA IN THE PHASE III GALLIUM STUDY. *Hematol Oncol*. 2017;35:38–40.
9. Davies A, Trask P, Demeter J, Florschütz A, Hänel M, Hong X, et al. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE RESULTS FROM THE PHASE III GALLIUM STUDY OF OBINUTUZUMAB-BASED AND RITUXIMAB-BASED THERAPY IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED INDOLENT NON-HODGKIN LYMPHOMA. I: The 22nd European Hematology Association Congress. 2017.
10. Webster K, Cashy J CD. Measuring quality of life (QOL) in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL): The Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma (FACT-Lym). I: 12th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research. San Francisco, CA: Springer; 2005.
11. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579–86.
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–67.
13. Müller C, Murawski N, Wiesen MHJ, Held G, Poeschel V, Zeynalova S, et al. The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patients with DLBCL. *Blood*. 2012;119(14):3276–84.
14. Pfreundschuh M, Murawski N, Zeynalova S, Ziepert M, Loeffler M, Hänel M, et al. Optimization of rituximab for the treatment of DLBCL: increasing the dose for elderly male patients. *Br J Haematol*. 2017;179(3):410–20.

15. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2011;377(9759):42–51.

11 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende follikulært lymfom

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

Medicinrådets sekretariat

Projekt- og metodeansvarlig Jesper Skov Neergaard	Informationsspecialist Ole Nørgaard	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
Projektgruppe Karen Kleberg Hansen	Biostatistisk chefkonsulent Jan Odgaard-Jensen	
Fagudvalgskordinator Anette Pultera Nielsen	Teamleder Annemette Anker Nielsen	

12 Bilag 2 GRADE-evidensprofiler

12.1 Cochrane Risk of Bias

Marcus 2017	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	?
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Uafhængig komite (PFS and CR)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Investigator-vurderet (PFS)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Livskvalitet	Blinding of participants and personnel (performance bias): Bivirkninger	Blinding of outcome assessment (detection bias): Uafhængig komite (PFS and CR)	Blinding of outcome assessment (detection bias): Investigator-vurderet (PFS)	Blinding of outcome assessment (detection bias): Livskvalitet	Blinding of outcome assessment (detection bias): Bivirkninger	Incomplete outcome data (attrition bias): Uafhængig komite (PFS and CR)	Incomplete outcome data (attrition bias): Investigator-vurderet (PFS)	Incomplete outcome data (attrition bias): Livskvalitet	Incomplete outcome data (attrition bias): Bivirkninger	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

Figur 1: Oversigt over risk of bias vurdering.

12.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Obinutuzumab	rituximab	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
3-års progressionsfri overlevelse (vurderet af uafhængig komite) (follow up: median 41,1 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	100/601 (16,6 %)	127/601 (21,1 %)	HR 0,72 (0,56 to 0,93)	54 fewer per 1.000 (from 13 fewer to 87 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
3-års progressionsfri overlevelse (investigator-vurderet) (follow up: median 41,1 months)												
1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	not serious	none	111/601 (18,5 %)	150/601 (25,0 %)	HR 0,68 (0,54 to 0,87)	72 fewer per 1.000 (from 29 fewer to 106 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet ved endt induktionsbehandling (assessed with: FACT-Lym; Scale from: 0 to 168)												
1	randomised trials	serious ^d	serious ^a	not serious	serious ^b	none			-	MD 0,82 point higher (1,92 lower to 3,56 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Helbredsrelateret livskvalitet ved endt vedligeholdelsesbehandling (assessed with: FACT-Lym; Scale from: 0 to 168)												
1	randomised trials	serious ^d	serious ^a	not serious	serious ^b	none			-	MD 0,48 point higher (2,54 lower to 3,5 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Bivirkninger grad ≥ 3 (follow up: 34,5 months)												
1	randomised trials	serious ^e	serious ^a	not serious	not serious	none	444/595 (74,6 %)	405/597 (67,8 %)	RR 1,10 (1,02 to 1,18)	68 more per 1.000 (from 14 more to 122 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Infusionsrelaterede reaktioner (IRR) (follow up: 34,5 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	74/595 (12,4 %)	40/597 (6,7 %)	RR 1,86 (1,29 to 2,68)	58 more per 1.000 (from 19 more to 113 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Infektion som bivirkning (follow up: 34,5 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	119/595 (20,0 %)	93/597 (15,6 %)	RR 1,28 (1,00 to 1,64)	44 more per 1.000 (from 0 fewer to 100 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Komplet respons ved endt induktionsbehandling (vurderet af uafhængig komite) (follow up: 34,5 months; assessed with: PET-CT)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^f	none	232/297 (78,1 %)	217/298 (72,8 %)	RR 1,07 (0,98 to 1,18)	51 more per 1.000 (from 15 fewer to 131 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Komplet respons ved endt induktionsbehandling (vurderet af uafhængig komite) (follow up: 34,5 months; assessed with: CT)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	171/601 (28,5 %)	159/601 (26,5 %)	RR 1,18 (0,98 to 1,43)	48 more per 1.000 (from 5 fewer to 114 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

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

Noter

- a. Da den estimerede effekt af obinutuzumab er baseret på et enkelt RCT-studie, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens.
- b. Kriteriet for 'optimal information size' er ikke overholdt, hvorfor effektestimater betragtes som unøjagtigt.
- c. Da investigator er vidende om, hvilken behandling patienten får, kan det have indflydelse på vurderingen af progression,
- d. Da patienterne er vidende om, hvilken behandling de får, kan det have indflydelse på vurderingen af livskvalitet,
- e. Da patient og investigator kender til behandlingen, kan det have haft indflydelse på rapporteringen af bivirkninger.
- f. Konfidensintervallet for den relative effektforskel overlapper med nuleffekten ($RR = 1$).