

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) til behandling af akut myeloid leukæmi

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 mulig 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.

Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. februar 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. februar 2019
Dokumentnummer	40503
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. februar 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	4
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	7
5	Baggrund	7
6	Metode.....	9
7	Litteratursøgning	9
8	Databehandling.....	10
9	Klinisk merværdi	10
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	10
9.1.1	Gennemgang af studier	10
9.1.2	Resultater og vurdering	13
9.1.3	Evidensens kvalitet	20
9.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål.....	20
10	Andre overvejelser.....	21
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	22
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	22
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	22
14	Referencer.....	23
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	24
16	Versionslog.....	25
17	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	26
17.1	Cochrane Risk of Bias	26
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af liposomal daunorubicin og cytarabin	28

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Vyxeos
Generisk navn	Liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351)
Firma	Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
ATC-kode	L01XY01
Virkningsmekanisme	Vyxeos er en liposomal formulering, som kombinerer daunorubicin og cytarabin i en 1:5 molarratio. Daunorubicin er celletoksisk og hæmmer celledelingen. Cytarabin virker også ved at hæmme celledelingen.
Administration/dosis	Pulver til koncentrat til infusionsvæske. Koncentrationen af den færdige liposomale opløsning er 2,2 mg/ml daunorubicin og 5 mg/ml cytarabin. Induktionsdosis: 44 mg/100 mg/m ² på dag 1, 3 og 5. Konsolideringsdosis: 29 mg/65 mg/ m ² på dag 1 og 3.
EMA-indikation	Vyxeos er indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer (AML-MRC)

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at liposomal daunorubicin og cytarabin til behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) og AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC) giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med kurativt regime. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Det fremhæves, at der ikke synes at være en overlevelsesgevinst sammenlignet med standardbehandling for de patienter, som ikke kan modtage en stamcelletransplantation, hvilket betyder, at liposomal daunorubicin og cytarabin (ligesom standardbehandlingen) ikke bør anvendes til patienter, som vurderes ikke at være kandidater til en stamcelletransplantation.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers 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.

3 Forkortelser

AE:	Uønsket hændelse (<i>adverse event</i>)
AML:	Akut myeloid leukæmi
AML-MRC:	Akut myeloid leukæmi med myelodysplasi-relaterede ændringer
AraC:	Cytarabin
ARR:	Absolut risikoreduktion
CI:	Konfidensinterval
CMML:	Kronisk myelomonocytær leukæmi
CPX-351:	Liposomal daunorubicin og cytarabin
CR:	Komplet remission defineret som en normalisering af blodværdier samt mindre end 5 % blaster (umodne celler) i knoglemarven
CRi:	Defineres som komplet remission men med residual neutropeni ($<1.0 \times 10^9/L$ [$1000/\mu L$]) eller trombocytopeni ($<100 \times 10^9/L$ [$100,000/\mu L$])
CRp:	Defineres som komplet remission med residual trombocytopeni, dvs. trombocytter $< 100 \times 10^9$ pr. L.
DNR:	Daunorubicin
EFS:	Eventfri overlevelse (<i>event free survival</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HMA:	Hypometylerende lægemiddel
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MDS:	Myelodysplastisk syndrom
NCCN:	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
RFS:	Relapsfri overlevelse (<i>Relapse Free Survival</i>)
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Serious adverse event</i> /alvorlig uønsket hændelse
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>

t-AML: Terapirelateret akut myeloid leukæmi
TRM: Transplantationsrelateret mortalitet
WHO: Verdenssundhedsorganisationen (*World Health Organization*)

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) til voksne patienter med nydiagnosticeret terapirelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller akut myeloid leukæmi med myelodysplasirelaterede ændringer (AML-MRC) 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 liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351) anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

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

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

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

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

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

Nuværende behandling

Førstelinjebehandling af voksne med t-AML eller AML-MRC kan opdeles i tre kategorier: 1) kurativ; 2) livsforlængende/palliativ; 3) understøttende behandling. Kun den kurative behandling vil blive beskrevet, da det er patienter, som kan tåle kurativt regime, som vurderes at være kandidater til CPX-351, (bemærk at CPX-351 er en liposomal reformulering af cytarabin og daunorubicin, som begge indgår i den nuværende kurative behandling (kurativt regime)).

Under halvdelen af alle nydiagnosticerede højrisikopatienter får tilbudt kurativ behandling baseret på alder, risici og performancestatus, da den kurative behandling inkluderer intensiv kombinationskemoterapi.

Den kurative behandling er opdelt i to faser: Induktionsfasen og konsolideringsfasen. I induktionsfasen gives der i Danmark to serier induktionskemoterapi for at genoprette normal bloddannelse og opnå komplet

remission (CR og CRp)¹. Første serie remissionsinduktion består af 10 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (10 + 3). Efter i gennemsnit 3-4 ugers behandlingspause gives anden serie remissionsinduktion, der består af 8 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (8 + 3).

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

- Patienter, der tilbydes allogene transplantation, får som hovedregel yderligere mindst én serie kemoterapi, efter komplet remission er opnået, men ofte flere afhængigt af ventetid på stamcelletransplantation m.m. Som ved induktionsbehandlingen er der 3-4 ugers behandlingspause mellem kemoterapierne.
- Patienter under 60 år, der ikke tilbydes allogene transplantation, konsolideres med to serier højdosis cytarabin 3 g/m², hvor hver serie består af 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5.
- Patienter over 60 år, der ikke tilbydes allogene transplantation konsolideres med én behandlingsserie med højdosis cytarabin 2 g/m², 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5 [1].

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

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

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

CPX-351 administreres intravenøst i en dosis på 44 mg/100 mg/m² på dag 1, 3 og 5 i forbindelse med induktionsbehandling og 29 mg/65 mg/m² på dag 1 og 3 ved konsolideringsbehandling.

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

CPX-351 er godkendt til behandling af voksne nydiagnosticerede patienter (> 18 år) med tAML eller AML-MRC. Fagudvalget vurderer, at under halvdelen af patienterne med disse diagnoser vil være kandidater til behandling med CPX-351 (vurdering af den enkelte patient baseres på bl.a. alder, almentilstand, komorbiditet mm.), svarende til ca. 25 patienter pr. år.

¹ CR er defineret ved $< 5\%$ knoglemarvsblaster og absolut neutrofilital (ANC) $> 1 \times 10^9$ pr. L, trombocytter $> 100 \times 10^9$ pr. L. CRp er defineret som CR, men med residual trombocytopeni, dvs. trombocytter $< 100 \times 10^9$ pr. L.

6 Metode

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

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet 20. september 2018.

Ansøger har leveret en direkte sammenligning mellem CPX-351 og det kurative regime (7+3), som anvendes i studie 301 [7]. Denne sammenligning danner basis for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi, idet fagudvalget vurderer, at 7+3-regimet effektmæssigt er tilnærmelsesvist sammenligneligt med det danske 10+3-regime for størstedelen af den relevante population.

Ansøger har ikke leveret data for effektmålet *helbredsrelateret livskvalitet* eller for *antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient*. Ansøger har for effektmålet *relapsfri overlevelse* ikke leveret et relativt effektestimat for medianen, og der er ingen data for *3-års relapsfri overlevelse*.

Effektmålet *transplantationsrelateret mortalitet* er ikke opgjort som ønsket i protokollen, idet der efterspørges dødsfald indenfor 365 dage efter transplantation, som ikke skyldes AML-relaps. I stedet har ansøger leveret to forskellige analyser for henholdsvis dag 100 efter transplantation (AML-relaps udeladt) og dag 365 (AML-relaps inkluderet).

7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning efter kliniske studier, der muliggør en sammenligning mellem CPX-351 og kurativt regime jf. protokollen. Ansøgers litteraturgennemgang og PRISMA-diagram fremgår af ansøgningen.

Litteratursøgningen identificerede to publikationer, hvoraf den ene omhandler et randomiseret fase-III klinisk forsøg (studie 301), og den anden er et conferenceabstract med yderligere data fra studie 301.

De to publikationer samt European Public Assessment Report (EPAR) for CPX-351 [8] udgør datagrundlaget for sammenligningen af CPX-351 med kurativt regime.

De identificerede publikationer er:

Studie 301

Lancet JE, et al. Cpx-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. I: Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2018. s. 2684–92. [7]

Subgruppeanalyse: Overlevelse i patientgruppen som stamcelletransplanteres i studie 301

Lancet JE, et al. Survival Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Older High-Risk Acute Myeloid Leukemia Patients Initially Treated with CPX-351 Liposome Injection Versus Standard Cytarabine and Daunorubicin: Subgroup Analysis of a Large Phase III Trial. Blood. 2016;128:906. [9]

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 næsthøjst og de mindre vigtige indgår ikke.

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

8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af liposomal daunorubicin og cytarabin sammenlignet med standard-behandling til voksne patienter med nydiagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) og AML med myelodysplasi-relaterede forandringer (AML-MRC), som kan behandles med kurativt regime?

Fagudvalget vurderer, at liposomal daunorubicin og cytarabin til voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML og AML-MRC sammenlignet med kurativt regime giver en **vigtig klinisk merværdi** (meget lav evidens kvalitet).

9.1.1 Gennemgang af studier

CLTR0310-301 [7]:

Karakteristika

Studiet er et randomiseret, ublindt fase III-studie, som sammenligner behandling med CPX-351 med konventionel kombinationsbehandling med cytarabin og daunorubicin (7+3 kohorte). Studiets inklusionsperiode var fra december 2012 til november 2014 og inkluderede 39 centre i USA og Canada.

309 patienter blev randomiseret 1:1 til CPX-351 eller 7+3 som induktions- og konsolideringskemoterapi. Randomiseringen blev stratificeret på baggrund af alder (60-69 år vs. 70-75 år) og AML-type (t-AML, AML med tidligere myelodysplastisk syndrom (MDS) med eller uden tidligere hypometylerende behandling

(HMA), AML med tidligere kronisk myelomonocytær leukæmi (CMML) samt *de novo* AML med MDS-relateret cytogenetisk abnormaliteter).

Patienterne kunne modtage op til to serier af induktionskemoterapi for at opnå komplet remission (CR) efterfulgt af op til to serier af konsolideringsterapi.

CPX-351-behandlingen bestod af:

- 1. induktionsregime: 100 units/m² (100 mg/m² cytarabin og 44 mg/m² daunorubicin) administreret som infusion over 90 minutter på dag 1, 3 og 5.
- 2. induktionsregime til patienter som ikke fik påvist hypoplastisk knoglemarv ved knoglemarvs-vurdering på dag 14: 100 units/m² (100 mg/m² cytarabin og 44 mg/m² daunorubicin) administreret som infusion over 90 minutter på dag 1 og 3.
- Postremissionsregime til patienter som er i CR/CRi efter induktion: op til to serier af 65 units/m² (65 mg/m² cytarabin og 29 mg/m² daunorubicin) på dag 1 og 3.

7+3-regimet bestod af:

- 1. induktionsregime: 100 mg/m²/dag cytarabin administreret som en 7-dages kontinuerlig infusion i kombination med 60 mg/m² daunorubicin på dag 1-3.
- 2. induktions- og postremissionsregime: 100 mg/m²/dag cytarabin administreret ved 5 dages kontinuerlig infusion i kombination med 60 mg/m² daunorubicin på dag 1 og 2.

For at blive inkluderet i studiet skulle patienterne være 60-75 år med nylig diagnosticeret terapi-relateret AML, AML med tidligere MDS eller CMML eller *de novo* AML med MDS-relaterede cytogenetiske abnormaliteter (WHO-kriterier, 2008). De patienter, der tidligere havde været i behandling med hypometylerende midler (azacitidine eller decitabine for MDS eller CMML), kunne inkluderes. Patienter med *de novo* AML skulle have MDS-relaterede cytogenetiske abnormaliteter (vha. cytogenetisk screening).

Studiets primære endepunkt var samlet overlevelse (OS), der blev defineret som tid fra randomisering til død uanset årsag. Studiets sekundære endepunkter var komplet remission (CR), event-free survival (EFS), remission duration, rate of achieving morphologic leukemia-free state og andel af patienter, som modtager en stamcelletransplantation.

Ansøger har foretaget en subgruppeanalyse af overlevelsen i patientgruppen (n = 91) som stamcelletransplanteres i studie 301 [9]. Analysen er opgjort 100 dage efter transplantation, og dødsårsager er angivet.

Den mediane opfølgningstid var 20,7 måneder. Alle effektanalyser er udført på intention to treat-populationen (ITT), mens sikkerhedsanalyserne blev udført på alle patienter i CPX-351-gruppen og 151 patienter i 7+3-gruppen. Effekt og sikkerhed blev vurderet af et uafhængigt råd. Relevante baselinekarakteristika ses i tabel 1.

Tabel 1. Patientkarakteristika i studie 301

	CPX-351 (n = 153)	7+3 (n = 156)
Alder (år)		
- Gennemsnit (SD)	67,8 (4,2)	67,7 (4,1)
- 60-69 – no. (%)	96 (62,7)	102 (65,4)
- 70-75	57 (37,3)	54 (34,6)
Køn, mænd – no. (%)	94 (61,4)	96 (61,5)
Etnicitet, hvid – no. (%)	128 (83,7)	139 (89,1)
ECOG PS – no. (%)		
- 0	37 (24,2)	45 (28,8)
- 1	101 (66,0)	89 (57,1)
- 2	15 (9,8)	22 (14,1)
AML subtype – no. (%)		
- Terapirelateret AML	30 (19,6)	33 (21,2)
- AML med tidligere MDS	71 (46,6)	74 (47,4)
- Med tidligere HMA	50 (32,7)	55 (35,3)
- Uden tidligere HMA	21 (13,7)	19 (12,2)
- AML med tidligere CMML	11 (7,2)	12 (7,7)
- <i>De novo</i> AML med tidligere HMA-eksponering*	41 (26,8)	37 (23,7)
Tidligere antracyklin eksponering – no. (%)	6 (3,9)	5 (3,2)
Antal med cytogenetisk risiko (NCCN)	143	146
- Favorabel – no. (%)	7 (4,9)	5 (3,4)
- Intermediær – no. (%)	64 (44,8)	58 (39,7)
- Ufavorabel – no. (%)	72 (50,3)	83 (56,8)
Median knoglemarv blasts (aspirate), % (range)	35 (5-93)	35 (3-97)
Hvide blodceller, antal	153	155
- < 20 x 10 ⁹ /L – no. (%)	131 (85,6)	131 (84,5)
- ≥ 20 x 10 ⁹ /L – no. (%)	22 (14,4)	24 (15,5)

*Omfatter patienter i den præspecifiserede randomiseringsstrata af tidligere MDS med tidligere HMA-eksponering samt patienter i andre strata (f.eks. terapirelateret AML, tidligere CMML), der tidligere har modtaget HMA.

Population

Fagudvalget finder, at de to behandlingsarme i studie 301 er velafbalancerede i forhold til baselinekarakteristika. Fagudvalget vurderer også, at de inkluderede patienter i studie 301 er sammenlignelige med de danske patienter, som vil være kandidater til behandling med CPX-351. Effekten af CPX-351, som er observeret i studiet, forventes derfor at kunne overføres til danske forhold. Dog bemærker fagudvalget, at studie 301 ikke inkluderer patienter under 60 år, og der tages forbehold for behandlingsgevinsten af CPX-351 hos disse patienter. Se afsnittet ”Andre overvejelser” samt konklusionsafsnittet for en diskussion af dette.

9.1.2 Resultater og vurdering

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

Samlet overlevelse (overall survival, OS) (kritisk)

Overlevelse er defineret som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. Fagudvalget har ønsket en opgørelse af median overlevelse og overlevelseshastighed efter 3 år.

Median overlevelse

Ansøger har leveret data for median overlevelse fra studie 301.

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: median overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	4 måneder		3,61 måneder [konfidensinterval kan ikke udregnes]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	HR 0,69 [0,52; 0,90]
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

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

Patienter i behandling med CPX-351 har en median levetid på 9,56 måneder, mens det tilsvarende for standardbehandlingen er 5,95 måneder. Dette svarer til en forbedring i median overlevelse på 3,61 måneder. Forskellen er mindre end de 4 måneder, som er prædefineret i protokollen som den mindste klinisk relevante forskel.

Den relative effektforskel er givet ved HR 0,69 [0,52; 0,90], som indikerer en vigtig klinisk merværdi.

I analysen indgår både patienter, som har modtaget stamcelletransplantation, og patienter som ikke har, og der foretages ikke censurering som følge af stamcelletransplantation. Dette betyder, at overlevelsesestimatet gælder for den samlede population (både patienter med og uden stamcelletransplantation).

Overlevelseshastighed ved 2 år

Fagudvalget har i protokollen ønsket overlevelseshastigheden opgjort efter 3 år. Dette valg er truffet efter et klinisk rationale om, at man, baseret på erfaring fra behandling med kemoterapi, efter 3 års opfølgning kan forvente, at evt. recidiv vil have vist sig. Man har også kendskab til, hvorvidt en stamcelletransplantation har været succesfuld. 3-årsoverlevelsen bliver derfor et mål for langtidsoverlevelse. Fagudvalget vurderer også, at såfremt 3-års opfølgningstid ikke forefindes, vil 2-års opfølgningstid kunne anvendes, idet den sygdomsrelaterede mortalitet for akut leukæmi ses tidligt efter sygdomsdebut eller stamcelletransplantation. Derfor vil forskellene i effekten efter 2-års opfølgningstid i praksis være en stærk prædiktør for 3-års overlevelse. Der sker kun få tilfælde af relaps efter 2 år, og derfor vil der ikke forventes væsentlige forskelle.

Ansøger har leveret 2-års overlevelseshastighed fra studie 301.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: 2-års overlevelseshaste

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	7 %-point		18,8 %-point [konfidensinterval kan ikke udregnes]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	HR 0,69 [0,52; 0,90]
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

2-års overlevelseshadata fra studie 301 viser, at 31,1 % af patienterne behandlet med CPX-351 er i live på dette tidspunkt, mens det tilsvarende tal for standardbehandlingen er 12,3 %. Forskellen i overlevelse efter 2 år udgør dermed 18,8 %-point, hvilket er større end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 7 %-point. Ved nuværende standardbehandling kureres omtrent én ud af otte patienter (NNT = 8), mens behandling med CPX-351 ser ud til at kurere én ud af tre (NNT = 3) baseret på overlevelseshraten efter 2 år.

Den relative effektforskel er givet ved HR 0,69 [0,52; 0,90], som indikerer en vigtig klinisk merværdi.

Fagudvalget bemærker, at overlevelseshgevinsten også ses i patientgruppen på 70-75 år (HR 0,55 [0,36; 0,84]), som har en særdeles dårlig prognose og en overlevelse på under 5 % efter 2 år ved standardbehandling.

Konklusion på effektmålet samlet overlevelse

Samlet vurderer fagudvalget, at CPX-351 har en **vigtig klinisk merværdi** vedr. effektmålet *samlet overlevelse* (meget lav evidenskvalitet). Dette bygger på overlevelseshraten efter 2 år, som er et udtryk for lægemidlets kurative potentiale. Fagudvalget har lagt mindre vægt på medianoverlevelsen i den samlede vurdering af overlevelse, da denne ikke afspejler det øgede kurative potentiale af produktet. Ved nuværende standardbehandling kureres omtrent én ud af otte patienter (NNT = 8), mens behandling med CPX-351 ser ud til at kurere én ud af tre (NNT = 3) baseret på overlevelseshraten efter 2 år. Behandlingseffekten ses også i patientgruppen på 70-75 år, hvilket er bemærkelsesværdigt, da denne gruppe er særdeles svær at behandle og har dårlige behandlingsresultater med standardbehandlingen.

Alvorlige uønskede hændelser (kritisk)

Uønskede hændelser er et effektmål, der har til formål at belyse sikkerheden af CPX-351 og inkluderer bivirkninger, som kan have betydning for patientens livskvalitet.

Fagudvalget ønskede en opgørelse over andelen af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse og derudover også en opgørelse over antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient. I tillæg til dette ønskede fagudvalget at belyse de fem hyppigste ikkeinfektiose bivirkninger for både CPX-351 og standardbehandlingen.

Andel af patienter der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse

Ansøger har leveret data for alvorlige uønskede hændelser fra studie 301.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: andel af patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		0 %-point
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. $\geq 1,00$	RR: 1,0 [0,9; 1,2]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Andelen af patienter, som oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser, er 72 % i både CPX-351-armen og i armen, som modtog standardbehandling. Den relative risiko på 1,0 [0,9; 1,2] indikerer også, at der ikke er forskel på grupperne, hvilket indplacerer CPX-351 i kategorien ingen klinisk merværdi på dette effektmål.

Antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient

Ansøger har ikke leveret data for antal alvorlige uønskede hændelser pr. patient.

De seks hyppigste uønskede hændelser

I protokollen er der efterspurgt en opgørelse over de hyppigste bivirkninger. Ansøger har i stedet leveret en opgørelse af de uønskede hændelser, som forekommer i den største andel af patienter. Fagudvalget vurderer, at de leverede data kan anvendes som substitut for det ønskede.

Tabel 5: Andelen af patienter med uønskede hændelser (%)

	CPX-351	Standardbehandling
Febril neutropeni	70 %	72 %
Diarre	46 %	68 %
Kvalme	49 %	55 %
Perifært ødem	41 %	50 %
Forstoppelse	42 %	40 %
Nedsat appetit	33 %	41 %

Fagudvalget bemærker, at patienterne i behandling med CPX-351 oplever mindre diarré end patienterne i standardbehandlingen. Fagudvalget finder dog, at bivirkningsprofilerne overordnet set er ens mellem de to behandlinger.

Konklusion på effektmålet alvorlige uønskede hændelser

Samlet vurderer fagudvalget, at CPX-351 har **ingen klinisk merværdi** vedr. effektmålet *alvorlige uønskede hændelser* sammenlignet med standardbehandlingen (meget lav evidens kvalitet), idet andelen af patienter, som oplever alvorlige uønskede hændelser, er på 72 % i begge behandlingsgrupper. Desuden er der ikke betydelige forskelle i bivirkningsprofilerne mellem de to behandlinger.

Komplet remission (vigtig)

Komplet remission er i protokollen defineret som enten komplet remission (CR) eller komplet remission med residual trombocytopeni (CR_p). Ansøger har leveret data for komplet remission fra studie 301 og har anvendt tal for CR og CR_i, hvor sidstnævnte defineres som CR, men med residual neutropeni (< 1,0 x 10⁹/L [1000/μL]) eller trombocytopeni (< 100 x 10⁹/L [100.000/μL]). Fagudvalget bemærker, at dette er fuldt ud acceptabelt, da CR_i og CR_p er tilstrækkelig ens.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: andelen af patienter som opnår komplet remission

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	5 %-point		14,4 %-point
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	RR: 1,41 [1,06; 1,87]
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. ≤ 1,00	
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Medicinrådets metodehåndbog indeholder for nuværende ikke retningslinjer for merværdikategorisering af positive effektmål som dette, men ud fra vejledningen for negative effektmål kan grænserne for merværdi ved positive effektmål udregnes (f.eks. er 1,33 den reciprokke værdi af 0,75).

I studie 301 er andelen af patienter, som opnår komplet respons i CPX-351-armen, 47,7 % og 33,3 % i armen med standardbehandling. Forskellen mellem grupperne er på 14,4 %-point til fordel for CPX-351, og den er samtidig større end den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point, som er defineret i protokollen.

Den relative effektforskel er givet ved RR 1,41 [1,06; 1,87], som indikerer en lille klinisk merværdi.

I protokollen er angivet, at 54-61 % af danske patienter (18 år og opefter) med t-AML eller AML-MRC opnår komplet remission med nuværende standardbehandling. I henhold til Medicinrådets metodehåndbog har ansøger ved hjælp af den relative effektforskel udregnet, at gevinsten i dansk klinisk praksis i forhold til opnåelse af komplet remission ved anvendelse af CPX-351 fremfor standardbehandling forventes at være 23,6 % point, idet der er taget udgangspunkt i middelværdien for raten for komplet remission på 57,5 % (interval 54-61 %).

Hertil bemærker fagudvalget, at den relative risiko taget fra studiepublikationen (patienter 60-75 år) sandsynligvis ikke er overførbart til den fulde indikation for CPX-351 (18 år og opefter), idet estimatet er baseret på antagelsen om, at genetikken og dermed remissionsraten er ens for hele aldersgruppen, hvilket fagudvalget vurderer ikke er korrekt. Konkret ses forskelle i knoglemarven, idet ældre patienter oftere har mutationer, som medfører ringe kemoterapirespons og dårlig prognose. Fagudvalget vurderer, at disse ældre patienter har større gevinst af CPX-351 fremfor standardbehandling grundet den potente virkningsmåde af CPX-351, hvor daunorubicin og cytarabin optages af og frigives direkte i leukæmicellerne. For yngre patienter, som oftest har en mutationsprofil, som er mere følsom overfor standardbehandling med daunorubicin og cytarabin end ældre patienter, forventes ikke en tilsvarende stor gevinst ved behandling med CPX-351 fremfor standardbehandling.

Fagudvalget konkluderer derfor, at den af ansøger beregnede gevinst i dansk regi på 23,6 % er overestimeret (23,6 %) og snarere svarer til estimatet i studiet for de 60-75-årige (14,4 %).

Samlet set vurderer fagudvalget, at den absolutte forbedring i remissionsraten fra 33,3 % til 47,7 % er af stor betydning for patienterne, idet det åbner op for muligheden for at flere patienter kan få en stamcelletransplantation, som er et potentielt kurativt behandlingstilbud. For den konkrete population, som CPX-351 er indiceret til, medfører den dårlige prognose, at behandlingssigtet altid vil være en stamcelletransplantation. På baggrund af den væsentligt forbedrede mulighed for at komme frem til en stamcelletransplantation vurderer fagudvalget, at CPX-351 tilbyder en **vigtig klinisk merværdi** for effektmålet *komplet remission* (meget lav evidens kvalitet).

Relapsfri overlevelse (RFS) (vigtig)

Relapsfri overlevelse er defineret som tid fra remission til relaps eller død uanset årsag. RFS er et mål for tid til tilbagefald af sygdom eller død for de patienter, der har opnået komplet remission. RFS udtrykker, hvor

længe patienten er sygdomsfri efter en komplet remission og er derfor et vigtigt endepunkt, idet evt. transplantation er mulig i denne periode. I studie 301 benævnes RFS *remission duration*.

Median relapsfri overlevelse

Ansøger har leveret absolutte tal for median relapsfri overlevelse for de patienter som **ikke** stamcelletransplanteres, idet patienter som stamcelletransplanteres censureres i analysen.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: median relapsfri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	3 måneder		0,82 måneder
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	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Den mediane relapsfri overlevelse i studie 301 er 6,93 måneder for CPX-351 og 6,11 måneder for standardbehandlingen. Forskellen mellem behandlingerne er på 0,82 måneder, hvilket er mindre end den mindste kliniske relevante forskel på 3 måneder.

Ansøger har ikke leveret et relativt effektestimater.

3-års relapsfri overlevelse

Ansøger har ikke leveret data, som belyser raten for relapsfri overlevelse efter 3 år.

Konklusion på effektmålet relapsfri overlevelse

Fagudvalget bemærker, at da der anvendes censurering af patienter, som modtager en stamcelletransplantation, er estimatet af median relapsfri overlevelse kun repræsentativt for de patienter, som ikke kan få en stamcelletransplantation. Konkret viser data, at der ikke er en overlevelsesgevinst ved CPX-351 for patienter, som ikke kan gennemføre stamcelletransplantation sammenlignet med standardbehandlingen, og CPX-351 tildeles derfor **ingen klinisk merværdi** for effektmålet *relapsfri overlevelse* (meget lav evidenskvalitet).

Fagudvalget vurderer derfor, at behandling med CPX-351 (ligesom standardbehandlingen) ikke bør tilbydes til patienter, som ikke vurderes at være kandidater til stamcelletransplantation.

Helbredsrelateret livskvalitet (vigtig)

Helbredsrelateret livskvalitet er ikke undersøgt i studie 301, og ansøger har derfor ikke leveret data for dette effektmål. Effektmålet *helbredsrelateret livskvalitet* tildeles derfor en **ikkedokumenterbar merværdi**.

Ansøger fremhæver, at administrationen af CPX-351 muliggør ambulant behandling af patienterne, hvilket traditionelt set i mindre grad er muligt ved standardbehandlingen, hvor patienterne indlægges for behandling. Fagudvalget bemærker til dette, at i Danmark anvendes ”kemorygsække” som muliggør, at patienterne kan behandles både hjemme og ambulant med standardbehandling. Fagudvalget forventer derfor ikke, at der er væsentlige livskvalitetsgevinster forbundet med den mulige ambulante behandling for patienter, som modtager CPX-351 sammenlignet med standardbehandling.

Stamcelletransplantationsrate (vigtig)

Stamcelletransplantationsraten er defineret som den andel af patienter, der modtager en stamcelletransplantation.

Stamcelletransplantation er en potentiel kurativ behandling, og det har derfor værdi, hvis flere patienter kan nå frem til at modtage en stamcelletransplantation. Det er kun patienter, som vurderes at have væsentlig relapsrisiko, som tilbydes stamcelletransplantation, idet behandlingen er yderst toksisk. Patienter, som er kandidater til behandling med CPX-351, vurderes at have høj risiko for relaps, og behandlingssigtet er derfor stamcelletransplantation.

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: stamcelletransplantationsrate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		9 %-point
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	1,34 [0,95; 1,88]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Medicinrådets metodehåndbog indeholder for nuværende ikke retningslinjer for merværdikategorisering af positive effektmål som dette, men ud fra vejledningen for negative effektmål kan grænserne for merværdi ved positive effektmål udregnes (f.eks. er 1,33 den reciprokke værdi af 0,75).

Andelen af patienter, som får en stamcelletransplantation i CPX-351-armen, er 34 %, og i armen med standardbehandlinger er det tilsvarende tal 25 %. Forskellen mellem grupperne er på 9 %-point til fordel for CPX-351. Forskellen er 1 %-point lavere end den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point, som er defineret i protokollen. Den højere transplantationsrate kan forklares med, at flere patienter opnår komplet remission med CPX-351.

Den relative effektforskel er givet ved RR 1,34 [0,95; 1,88], som indikerer ingen klinisk merværdi.

Fagudvalget bemærker, at i CPX-351-armen når 28 % af patienterne i aldersgruppen ≥ 70 år frem til en stamcelletransplantation (n = 16) mod kun 11 % i armen, som modtog standardbehandling (n = 6). Dette er en bemærkelsesværdig forbedring, da patienter i denne aldersgruppe er svære at bringe frem til stamcelletransplantation.

Fagudvalget vurderer, at der på baggrund af den relative risiko er en klar tendens til, at flere patienter i CPX-351-armen stamcelletransplanteres end i armen med standardbehandling. Dette understøttes af den absolutte effektforskel mellem grupperne på 9 %-point til fordel for CPX-351 (34 % vs. 25 %). Den relative effektforskel er ikke signifikant, hvilket skal ses i lyset af, at studiet ikke er designet til at påvise en forskel i stamcelletransplantationsrate. Den samlede gruppe, som transplanteres, udgør kun 91 patienter, hvilket er et beskedent datagrundlag. Fagudvalget har dog tillid til, at den viste tendens er udtryk for en reel og klinisk relevant forskel i andel af patienter, som kan bringes frem til stamcelletransplantation.

Denne betragtning understøttes af de tidligere præsenterede resultater for relapsfri overlevelse, som påviser, at der ikke er overlevelsesgevinst, når behandlingen ikke følges op med en stamcelletransplantation (patienter som fik en stamcelletransplantation er censureret i analysen). Overlevelsesgevinsten for CPX-351 må således forklares med en øget stamcelletransplantationsrate.

På baggrund af disse overvejelser vurderer fagudvalget, at CPX-351 tilbyder en **lille klinisk merværdi** for effektmålet *stamcelletransplantationsrate* (meget lav evidens kvalitet).

Stamcelletransplantationsrelateret mortalitet (vigtig)

Stamcelletransplantationsrelateret mortalitet er i protokollen defineret som død indenfor 365 dage efter stamcelletransplantation uden forudgående recidiv.

Stamcelletransplantationer er på kort sigt forbundet med øget dødelighed og er yderst omkostningsfuldt for patienten grundet høj toksicitet og påvirket livskvalitet. Ved nuværende behandling dør ca. 15-25 % af patienterne som følge af transplantationen i sig selv. Derfor vurderer fagudvalget, at effektmålet *stamcelletransplantationsrelateret mortalitet* er vigtigt, da det belyser, om behandlingen forud for transplantationen har indflydelse på prognosen efter transplantation. Tidshorisonten på 365 dage er valgt, da alvorlige transplantationskomplikationer, såsom veno-okklusiv sygdom og akut graft-versus-host sygdom, i langt de fleste tilfælde vil være indtruffet på dette tidspunkt. Fagudvalget har vurderet, at en forskel på 10 %-point mellem grupperne er klinisk relevant.

Table 9. Vurdering af klinisk merværdi: stamcelletransplantationsrelateret mortalitet*

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		Dag 100: 13,0 % - 5,7 % = 7,3 %-point
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,85	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,95	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

*I protokollen er det angivet, at effektmålet hører under kategorien "Alvorlige symptomer og bivirkninger". Dette er revurderet i forbindelse med vurderingen af data for CPX-351, og i stedet anvendes kategorien "Dødelighed", som er i bedre overensstemmelse med effektmålet.

Ansøger har ikke leveret data opgjort som ønsket. I stedet har ansøger leveret to forskellige analyser for de 91 patienter, som modtog en stamcelletransplantation i studie 301:

1) En eksploratorisk mortalitetsanalyse opgjort 100 dage efter transplantation [9].

Dødsårsager er angivet i analysen. Analysen viser, at 5,7 % af patienterne behandlet med CPX-351 dør af andre årsager end refraktær AML indenfor 100 dage efter transplantation (graft-versus-host sygdom, 3,8 %; ukendt årsag, 1,9 %).

I gruppen af patienter behandlet med standardbehandling inden transplantationen dør 13,0 % af andre årsager end refraktær AML indenfor 100 dage efter transplantation (graft-versus-host sygdom, 2,6 %; nyresvigt, 2,6 %; respiratorisk svigt, 2,6 %; multiorgansvigt, 2,6 %; septisk chok, 2,6 %).

Forskellen mellem de to grupper er på 7,3 %-point, til fordel for CPX-351. Forskellen er mindre end den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

Ansøger har ikke leveret et relativt effekttestimat.

2) En overlevelsesanalyse ved dag 365 efter transplantation [7].

Dødsårsager er ikke angivet, og der skelnes derfor ikke mellem dødsfald grundet stamcelletransplantationskomplikationer og leukæmi-relaps. Analysen viser, at 66,6 % af patienterne behandlet med CPX-351 er i live 365 dage efter transplantation. Det tilsvarende tal for standardbehandlingen er 46,0 %.

Forskellen mellem de to grupper er 20,6 %-point til fordel for CPX-351.

Det relative effekttestimat er givet ved HR 0,46 [0,24; 0,89].

Fagudvalget vurderer, at mortalitetsanalysen opgjort 100 dage efter stamcelletransplantation er mest anvendelig i forhold til at belyse den transplantationsrelaterede mortalitet, idet årsager til dødsfald er angivet i analysen. Fagudvalget bemærker dog, at analysen ikke belyser det fulde ønskede tidsrum (frem til dag 365). Analysen viser, at 5,7 % af patienterne i CPX-351-armen, som stamcelletransplanteres, dør som følge af andre årsager end AML. Det tilsvarende tal i standardbehandlingsarmen er 13 %. På baggrund af dette har fagudvalget tiltro til, at CPX-351 ikke medfører flere transplantationsrelaterede dødsfald end standardbehandlingen. Fagudvalget kan dog på det tilgængelige sparsomme datagrundlag ikke vurdere, om CPX-351 medfører færre dødsfald relateret til transplantation efter 365 dage sammenlignet med standardbehandling. Samlet set vurderer fagudvalget derfor, at CPX-351 tilbyder **ingen klinisk merværdi** for effektmålet *stamcelletransplantationsrelateret mortalitet* (meget lav evidenskvalitet).

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for liposomal daunorubicin og cytarabin er samlet set vurderet som værende **meget lav**. I vurderingen af evidensens kvalitet er der lagt vægt på følgende:

- den kliniske merværdi fastlægges ud fra kun ét studie
- studiet var ublindet,
- at beslutningen om stamcelletransplantation ikke var randomiseret
- det relative effektestimater for stamcelletransplantation er upræcist (konfidensinterval krydser 1)
- effektmålene stamcelletransplantationsrelateret mortalitet og hyppigste bivirkninger er ikke opgjort som ønsket
- evidensen for aldersgruppen under 60 år er indirekte, da den ikke er inkluderet i studie 301, og samtidig forventer fagudvalget, at denne patientgruppe har en anden effektgevinst sammenlignet med standardbehandling end aldersgruppen 60-75 år, som er undersøgt i studiet.

Yderligere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

9.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål

Fagudvalget vurderer, at liposomal daunorubicin og cytarabin til voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML og AML-MRC sammenlignet med nuværende kurative regime giver en **vigtig klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet).

Fagudvalgets samlede vurdering af klinisk merværdi er baseret på gennemgangen af de enkelte effektmål, som er opsummeret i nedenstående tabel og bygger primært på de to kritiske effektmål *samlet overlevelse* og *alvorlige uønskede hændelser*.

Tabel 10. Oversigt over tildelte merværdier pr. effektmål

Effektmål	Klinisk merværdi	Evidenskvalitet
Samlet overlevelse*	Vigtig klinisk merværdi	Meget lav
Alvorlige uønskede hændelser*	Ingen klinisk merværdi	Meget lav
Komplet remission	Vigtig klinisk merværdi	Meget lav
Relapsfri overlevelse (for ikke-transplanterede patienter)	Ingen klinisk merværdi	Meget lav
Livskvalitet	Ikkedokumenterbar merværdi	Meget lav
Stamcelletransplantationsrate	Lille klinisk merværdi	Meget lav
Transplantationsrelateret mortalitet	Ingen klinisk merværdi	Meget lav
Samlet vurdering	Vigtig klinisk merværdi	Meget lav

*Kritisk effektmål

Fagudvalget hæfter sig ved, at overlevelsen efter 2 år er forbedret med 18,8 %-point ved anvendelse af CPX-351 fremfor standardbehandling (31,1 % vs. 12,3 %, HR 0,69 [0,52; 0,90]). Patienter, som er i live efter 2 år, har stor sandsynlighed for at være kureret, idet den sygdomsrelaterede mortalitet ses kort tid efter sygdomsdebut eller stamcelletransplantation for akut leukæmi. Ved nuværende standardbehandling kureres omtrent én ud af otte patienter (NNT = 8), mens behandling med CPX-351 ser ud til at kurere én ud af tre (NNT = 3) baseret på overlevelsesraten efter 2 år. Denne overlevelsesgevinst har stor betydning for patientpopulationen med t-AML og AML-MRC, som har en yderst dårlig prognose.

Fagudvalget fremhæver, at overlevelsesgevinsten også ses i patientgruppen på 70-75 år (HR 0,55 [0,36; 0,84]), hvilket er bemærkelsesværdigt, da denne gruppe er særdeles svær at behandle og har dårlige behandlingsresultater med standardbehandling.

For effektmålet alvorlige uønskede hændelser konkluderer fagudvalget, at der ikke er betydende forskelle i bivirkningsprofilerne for CPX-351 og standardbehandling. Ligeledes er der ikke forskel på, hvor mange patienter som oplever alvorlige uønskede hændelser (72 % i begge behandlingsgrupper).

Fagudvalget bemærker, at overlevelsesgevinsten ved CPX-351 drives af, at flere patienter opnår komplet remission (47,7 % vs. 33,3 %) og dermed får mulighed for en stamcelletransplantation (34 % vs. 25 %). En subgruppeanalyse af patientpopulationen, som stamcelletransplanteres, indikerer desuden, at patienter, som er behandlet med CPX-351 før stamcelletransplantationen, klarer sig bedre efter transplantationen end patienterne, som modtog standardbehandling (HR 0,46 [0,24;0,89]). Dog skal det her bemærkes, at analysepopulationen er lille (n = 91), og at der er risiko for ulige fordeling af betydende baselinekarakteristika, idet beslutningen om transplantation ikke er randomiseret.

Fagudvalget fremhæver, at der ikke synes at være en overlevelsesgevinst sammenlignet med standardbehandling for de patienter, som ikke kan modtage en stamcelletransplantation, hvilket betyder, at CPX-351 (ligesom standardbehandling) ikke bør anvendes til patienter, som vurderes ikke at være kandidater til en stamcelletransplantation.

I registreringsstudiet for CPX-351 indgik kun patienter i aldersgruppen 60-75 år. Fagudvalget vurderer, at langt de fleste danske patienter med t-AML eller MRC-AML tilhører denne aldersgruppe, og at behandlings-effekten af CPX-351, som er observeret i studiet, kan overføres til disse. Imidlertid forventer fagudvalget, at behandlingsgevinsten ved CPX-351 er mindre i populationen under 60 år, idet yngre patienter sjældnere end ældre patienter har mutationer i knoglemarven, som øger kemoterapiresistensen. Derfor responderer yngre patienter ofte tilfredsstillende på standardbehandling, og det er derfor tvivlsomt, om denne gruppe vil opleve samme gevinst af CPX-351, som blev observeret i studiet. Desuden kan yngre patienter ofte tåle en kraftigere 3-stofsbehandling end den gængse standardbehandling (10+3), hvorfor dette er et bedre behandlingsalternativ for visse patienter og anvendes i klinikken i dag.

Fagudvalget bemærker, at den indicerede anvendelse af CPX-351 til patienter med *de novo* AML med MDS-forandringer (hører under MRC-AML) forudsætter hurtig diagnostik via cytogenetiske undersøgelser eller FISH-undersøgelser, hvilket er en udfordring i klinikken i dag.

10 Andre overvejelser

Aldersgrupper:

Fagudvalget har noteret sig, at fase 3-studiet for CPX-351 [7] kun inkluderer patienter mellem 60-75 år. Da CPX-351 imidlertid er godkendt til brug fra 18 år, har fagudvalget i protokollen ønsket indblik i det datagrundlag, som ligger til grund for, at godkendelsen også gælder populationen 18-59 år.

Ansøger har i den endelige ansøgning bidraget med argumentation for, hvorfor behandlingseffekten forventes at kunne ekstrapoleres til patientpopulationen under 60 år.

Til dette bemærker fagudvalget, at om end sygdomsbiologien er den samme i patienter under og over 60 år, så ses der i højere grad genetiske mutationer i knoglemarven hos de ældre patienter, som er associeret med højrisiko sygdom og dårlig respons på standard kemoterapi. Af den årsag forventer fagudvalget, at de ældre patienter i højere grad har gavn af CPX-351 fremfor standardbehandling, idet den liposomale formulering af daunorubicin og cytarabin i 1:5 molarratio øger den celletoksiske effekt. Da yngre patienter ofte responderer bedre på standardbehandlingen end ældre patienter, er det tvivlsomt, om denne gruppe vil opleve samme gevinst ved anvendelse af CPX-351 fremfor standardbehandling, som blev observeret i studie 301 (60-75 år).

Fagudvalget tilføjer desuden, at yngre patienter ofte kan tåle en kraftigere behandling end den gængse standardbehandling (10+3), hvorfor dette er et bedre behandlingsalternativ for visse patienter og anvendes i den kliniske praksis i dag. Fagudvalget bemærker, at dette er i overensstemmelse med EMAs EPAR for CPX-351 [8], hvor der tages forbehold for, at netop yngre patienter kan behandles med en mere potent 3-stofsbehandling end en 2-stofsbehandling bestående af daunorubicin og cytarabin alene.

5-azacytidin:

For visse patienter > 60 år kan behandling med 5-azacytidin være at foretrække fremfor kurativt kemoterapiregime. I protokollen er der efterspurgt evidens for effekten af CPX-351 overfor 5-azacytidin. Konkret er opdeling af patienter fra alderen 60-69 år og 70-75 år ønsket.

Ansøger har i den endelige ansøgning oplyst, at der på nuværende tidspunkt ikke er nogen komparativ evidens, som belyser denne problematik, og det er derfor ikke muligt at udtale sig om, hvilket behandlingsalternativ der er at foretrække. Fagudvalget er enige i dette.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at liposomal daunorubicin og cytarabin til voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML og AML-MRC sammenlignet med kurativt regime giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet)

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at liposomal daunorubicin og cytarabin til voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML og AML-MRC sammenlignet med kurativt regime giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet)

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der er ingen behandlingsvejledninger indenfor området.

14 Referencer

1. Akut Leukemi Gruppen i Danmark. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukemi (AML). 2015.
2. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):934–46.
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Statistik om akut myeloid leukemi. 2016.
4. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017.
5. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* [internet]. 2015 [citeret 16. august 2018];33(31):3641–9. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.60.0890>
6. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: A report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. 2015;90(3):208–14.
7. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. I: *Journal of Clinical Oncology* [internet]. American Society of Clinical Oncology; 2018 [citeret 16. august 2018]. s. 2684–92. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.77.6112>
8. European Medicines Agency EMA. European Public Assessment Report, Vyxeos [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/vyxeos-epar-public-assessment-report_en.pdf
9. Jeffrey E. Lancet, Antje Hoering, Geoffrey L. Uy, Jorge E. Cortes, Laura F Newell, Tara L. Lin, Ellen K. Ritchie, Robert K. Stuart, Stephen A. Strickland, Donna Hogge, Scott R. Solomon, Richard M. Stone, Dale L. Bixby, Jonathan E. Kolitz, Gary J. Schiller ACL and BCM. Survival Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Older High-Risk Acute Myeloid Leukemia Patients Initially Treated with CPX-351 Liposome Injection Versus Standard Cytarabine and Daunorubicin: Subgroup Analysis of a Large Phase III Trial. *Blood*. 2016;128:906.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

Formand	Indstillet af
Jan Maxwell Nørgaard Overlæge, dr.med., ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Marianne Tang Severinsen Overlæge	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen Funktionsledende overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen Overlæge, dr.med.	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch Overlæge/forskningsgruppeleder	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv* Overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen* Overlæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen* Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
Robert Møller Nørby Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

*Har ikke været involveret i denne vurdering

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlig) Pernille Koefod Arrevad (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20.02.2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Risiko for bias i studie 301.


Risk of bias	Effekt mål	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	Overlevelse, komplet remission, relapsfri overlevelse, uønskede hændelser/ bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	<p>Patienter blev randomiseret 1:1 ved en "dynamic balancing randomization algorithm", som kan håndtere stratificering i forhold til adskillige faktorer. Stratificeringen tog hensyn til alder og type AML.</p>
	Transplantationsrate, Transplantationsrelateret mortalitet	<ul style="list-style-type: none"> <u>Høj risiko for bias</u> 	<p>Beslutningen om transplantation er ikke randomiseret, hvorfor patientkarakteristika som er relevante for prognose og respons kan være ulige fordelt.</p>
Allocation concealment (selection bias)	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	<p>Randomiseringen blev foretaget via telefonisk/ internetbaseret interaktivt randomiserings-system.</p>
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Overlevelse, komplet remission, relapsfri overlevelse, transplantationsrate, transplantationsrelateret mortalitet	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	<p>Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke, at manglende blinding påvirker effektmålet.</p>
	Uønskede hændelser/ bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> <u>Høj risiko for bias</u> 	<p>Studiet var ikke blindet. Det kan påvirke patientens og investigators opmærksomhed på, om der opstår uønskede hændelser/ bivirkninger.</p>

Risk of bias	Effektmål	Vurdering	Begrundelse
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Overlevelse, komplet remission, relapsfri overlevelse, transplantationsrate, transplantationsrelateret mortalitet	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke af manglende blinding påvirker effektmålet.
	Uønskede hændelser/ bivirkninger	<ul style="list-style-type: none"> <u>Høj risiko for bias</u> 	Studiet var ikke blindet. Det kan påvirke investigators vurdering af om en uønsket hændelse er relateret til lægemidlet.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Ansøger rapporterer på ITT-populationen for alle effektparametre. Sikkerheden undersøges i "safety"-populationen. Få drop outs. Censurering anvendes for individer, som er lost to follow up og individer, som ikke er døde ved analysetidspunktet.
Selective reporting (reporting bias)	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Effektmål, som fremgår af clinicaltrials.gov, er afrapporteret med resultater.
Other bias	Alle	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	-


17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af liposomal daunorubicin og cytarabin

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPX-351	konventionel cytarabin plus daunorubicin	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		


Samlet overlevelse (overall survival)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^a	none	104/153 (68,0%)	132/156 (84,6%)	HR 0,69 (0,52 to 0,90)	121 fewer per 1,000 (from 224 fewer to 32 fewer)	 VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	--	---	----------


Alvorlige uønskede hændelser (grad 3-4)

1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	serious ^d	serious ^a	none	110/153 (71,9%)	108/151 (71,5%)	RR 1,0 (0,9 to 1,2)	0 fewer per 1,000 (from 72 fewer to 143 more)	 VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	-------------------------------	---	---	----------

Komplet Remission

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^a	none	73/153 (47,7%)	52/156 (33,3%)	RR 1,41 (1,06 to 1,87)	137 more per 1,000 (from 20 more to 290 more)	 VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	---	---	-----------

Replapsfri overlevelse (RFS)


1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^a	none	Den mediane RFS er 6,93 måneder for CPX-351 og 6,11 måneder for standardbehandlingen, Ansøger har ikke leveret et relativt effektestimat,			 VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	---	--	--	---	-----------

Livskvalitet - not measured


-	-	-	-	-	-	-				-	IMPORTANT
---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	---	-----------

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CPX-351	konventionel cytarabin plus daunorubicin	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Stamcelletransplantationsrate

1	randomised trials	serious ^a	serious ^a	serious ^b	very serious ^{a,f}	none	52/153 (34,0%)	39/156 (25,0%)	RR 1,34 (0,95 to 1,88)	85 more per 1,000 (from 13 fewer to 220 more)	 VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	---	---	-----------

Stamcelletransplantationsrelateret mortalitet

1	randomised trials	serious ^a	serious	very serious ^{b,g}	serious ^a	none	Mortalitetsanalyse opgjort 100 dage efter stamcelletransplantation: 5,7 % af patienterne behandlet med CPX-351 dør af andre årsager en refraktær AML. I gruppen af patienter behandlet med standardbehandling dør 13 % af andre årsager end refraktær AML. Overlevelsesanalyse ved 365 dage efter stamcelletransplantation: 66,6 % af patienterne behandlet med CPX-351 er i live. Det tilsvarende tal for standardbehandlingen er 46,0 %, HR 0,46 (0,24;0,89)			 VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	---------	-----------------------------	----------------------	------	--	--	--	---	-----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio

Forklaringer

a. Kun ét studie inkluderet

b. Populationen i studiet inkluderer ikke patienter under 60 år. Der ses i højere grad genetiske mutationer i knoglemarven hos de ældre patienter, som er associeret med højrisiko sygdom og dårlig respons på standard kemoterapi. Af den årsag forventes de ældre patienter i højere grad at have gavn af CPX-351 fremfor standardbehandling, idet den liposomale formulering af daunorubicin og cytarabin i 1:5 molarratio øger den celletoksiske effekt. Da yngre patienter ofte responderer bedre på standardbehandlingen end ældre patienter, er det tvivlsomt, om denne gruppe vil opleve samme gevinst ved anvendelse af CPX-351 fremfor standardbehandling, som blev observeret i studie 301 (60-75 år).

c. Personale og patienter var ikke blinde i studiet.

d. I protokollen er efterspurgt en opgørelse over de fem hyppigste bivirkninger. I stedet er leveret en opgørelse over de uønskede hændelser, som forekommer i den største andel af patienter.

e. Beslutningen om transplantation er ikke randomiseret.

f. Konfidensintervallet overlapper 1,0 for den relative effekt.

g. Effektmål ikke opgjort som ønsket i protokollen.