

Medicinrådets vurdering af venetoclax i kombination med rituximab til behandling af kronisk lymfatisk 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 indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler og indikationsudvidelser 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

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

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

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. november 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. november 2019
Dokumentnummer	64092
Versionsnummer	1.1

© 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. november 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	4
2	Medicinrådets konklusion.....	5
3	Forkortelser.....	6
4	Formål.....	7
5	Baggrund.....	7
6	Metode.....	9
7	Litteratursøgning.....	11
8	Databehandling.....	12
9	Lægemidlets værdi.....	12
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	12
9.1.1	Gennemgang af studier.....	12
9.1.2	Fagudvalgets konklusion for klinisk spørgsmål 1.....	13
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2.....	14
9.2.1	Gennemgang af studier.....	15
9.2.2	Resultater og vurdering.....	16
9.2.3	Evidensens kvalitet.....	17
9.2.4	Fagudvalgets konklusion for klinisk spørgsmål 2.....	17
9.3	Konklusion klinisk spørgsmål 3a (chlorambucil i kombination med obinutuzumab).....	17
9.3.1	Gennemgang af studier.....	19
9.4	Konklusion klinisk spørgsmål 3b (bendamustin i kombination med rituximab).....	20
9.4.1	Gennemgang af studier.....	23
9.4.2	Resultater og vurdering.....	23
9.4.3	Evidensens kvalitet.....	25
9.4.4	Fagudvalgets konklusion for klinisk spørgsmål 3b.....	25
10	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	26
11	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	26
12	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	27
13	Referencer.....	28
14	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	30
15	Versionslog.....	31
16	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	32
16.1	Cochrane Risk of Bias – MURANO-studiet.....	32
16.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af venetoclax i kombination med rituximab.....	33

1 Lægemedelinformationer

Lægemedlets oplysninger	
Handelsnavn	Venclyxto®
Generisk navn	Venetoclax
Firma	AbbVie
ATC-kode	L01XX52
Virkningsmekanisme	Venetoclax hæmmer det antiapoptotiske protein BCL-2, som er overudtrykt i B-cellerne hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi.
Administration/dosis	Venetoclax p.o. 20 mg dagligt i uge 1, 50 mg dagligt i uge 2, 100 mg dagligt i uge 3, 200 mg dagligt i uge 4, 400 mg dagligt i uge 5 og herefter 400 mg dagligt fra uge 6 og 24 måneder frem. Fra uge 6, i 6 serier a 28 dage rituximab 375 mg/m ² i.v. på dag 1 i serie 1, 500 mg/m ² på dag 1 i serie 2-6.
EMA-indikation	Venetoclax i kombination med rituximab til voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi der har modtaget mindst én tidligere behandling.

2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med venetoclax monoterapi **ikke kan kategoriseres** til patienter med deletion17p/TP53-mutation, som oplever behandlingssvigt under behandling med ibrutinib i 1. linje. Medicinrådet vurderer dog, at venetoclax i kombination med rituximab ikke er en dårligere behandling end venetoclax monoterapi. Behandling med venetoclax i kombination med rituximab foretrækkes, fordi den er tidsbegrænset og giver patienterne mulighed for en behandlingsfri periode.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med ibrutinib **ikke kan kategoriseres** for patienter, der oplever behandlingskrævende relaps eller behandlingssvigt mindre end 3 år efter behandling med kemoterapi i kombination med CD20-antistof og/eller patienter med sent relaps og nytilkommen deletion17p/TP53-mutation. Lægemidlerne vurderes dog som klinisk ligeværdige behandlingsvalg.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med chlorambucil i kombination med obinutuzumab **ikke kan kategoriseres** for patienter med kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion17p/TP53-mutation, der oplever behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling med kemoterapi i kombination med CD20-antistof. Medicinrådet vurderer dog, at effektforholdet mellem behandlingerne vil være i overensstemmelse med sammenligningen af venetoclax i kombination med rituximab med bendamustin i kombination med rituximab.

Medicinrådet vurderer, at venetoclax i kombination med rituximab til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion17p/TP53-mutation, der oplever behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling med kemoterapi i kombination med CD20-antistof, giver en **moderat merværdi** sammenlignet med bendamustin i kombination med rituximab. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

3 Forkortelser

BCL-2:	B-cellelymfom 2
BR:	Bendamustin i kombination med rituximab
CI:	Konfidensinterval
CIRS:	<i>Cummulative illness rating scale</i>
CLL:	Kronisk lymfatisk leukæmi
Clr-obi:	Chlorambucil i kombination med obinutuzumab
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
FISH:	Flouescens in-situ hybridisering
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IGHV:	<i>Immunoglobulin heavy chain variable region</i>
IWCLL:	<i>International workshop on Chronic Lymphatic Lymphoma</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
QLQ:	<i>Quality of life questionnaire</i>
RR:	Relativ risiko
VEN-R:	Venetoclax i kombination med rituximab

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af venetoclax i kombination med rituximab til kronisk lymfatisk leukæmi er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til andre lægemidler (komparatorer) til samme patientgruppe.

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om venetoclax i kombination med rituximab kan anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Kronisk lymfatisk leukæmi er en hæmatologisk kræftsygdom, som opstår i kroppens B-lymfocytter og påvirker cellernes regulering af celledeling og celledød. Det fører til en ophobning af B-lymfocytter bl.a. i knoglemarv, lymfeknuder, milt og blod. B-cellernes normale funktioner svækkes, ligesom funktionen af knoglemarvens andre celler kan være påvirket. Symptomerne hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi er relaterede hertil og omfatter typisk hævede lymfeknuder, forstørret milt, blodmangel, træthed, uforklarlig feber, vægttab og øget infektionstendens.

Kronisk lymfatisk leukæmi er den mest almindelige type leukæmi i de vestlige lande, og diagnosen udgør her ca. 30 % af samtlige leukæmier [1]. Incidensen er i Danmark ca. 6-7 pr. 100.000 indbyggere pr. år, og der registreres ca. 450-500 nye tilfælde om året i Danmark. Det estimeres, at ca. 4.000 patienter lever med sygdommen i Danmark [2]. Medianalderen er ved diagnose 70 år, og dobbelt så mange mænd som kvinder får diagnosen [1,3].

Kronisk lymfatisk leukæmi er ofte asymptomatisk på diagnosetidspunktet og kan blive opdaget tilfældigt efter en blodprøve. Diagnosen stilles ved konstatering af persisterende lymfocytose, dvs. > 5 mia. monoclonale B-celler pr. liter blod i tre måneder eller derover. På diagnosetidspunktet foretages en vurdering af sygdomsstadie (baseret på sygdomsudbredelse, Binet-stadieinddeling) og sygdommens aggressivitet (risikoprofil på baggrund af cytogenetiske forandringer og *immunoglobulin heavy-chain variable region* (IGHV)-mutationsstatus). Både sygdomsstadie, patientens symptomer og risikoprofil har indflydelse på igangsættelse og valg af behandling, ligesom de har betydning for patienternes prognose. Kronisk lymfatisk leukæmi har ofte et indolent forløb, hvor patienterne med tidlige stadier og langsomt progredierende sygdom følges ved årlige kontroller eller afsluttes til egen læge. Medianoverlevelse fra diagnosetidspunktet varierer fra 4 til > 12 år afhængig af sygdomsstadie og risikoprofil.

Nuværende behandling

Behandlingen af kronisk lymfatisk leukæmi varetages af de hæmatologiske afdelinger. På diagnosetidspunktet skelnes mellem behandlingskrævende og ikkebehandlingskrævende sygdom. Ikkebehandlingskrævende sygdom følges med watch and wait, indtil sygdommen bliver behandlingskrævende ifølge kriterier defineret af IWCLL.

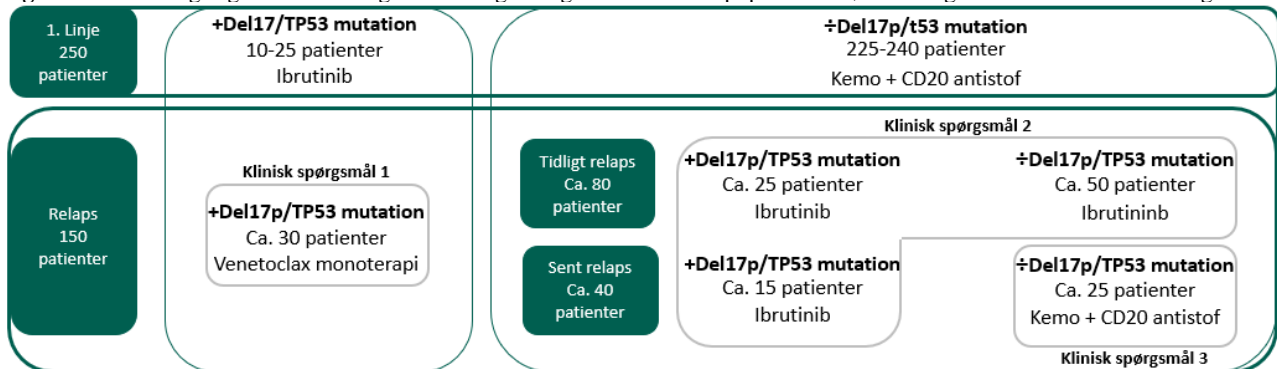
Behandlingsstrategien afhænger af patientspecifikke faktorer (performancestatus, komorbiditet (cumulative illness rating scale (CIRS)), alder, præferencer), sygdomskaraktistika (tumorbyrde, stadie, risikoprofil (FISH), mutationsstatus).

I behandlingsøjemed opdeles patientpopulationen efter, hvorvidt de har deletion 17p/TP53-mutation eller ej og efter performancestatus, alder og komorbiditeter.

Hvorvidt patienterne har deletion17p/TP53-mutation eller ej er afgørende for, om de i 1. linje er kandidater til cytostatika i form af enten chlorambucil, fluradabin og cyclofosamid eller bendamustin i kombination med et CD20-antistof. Patienter med deletion17p/TP53-mutation er ikke følsomme for behandling med cytostatika og behandles i stedet med proteinkinasehæmmeren ibrutinib. For patienter uden deletion17p/TP53-mutation afgøres valget af cytostatika og CD20-antistof af patientens alder, performancestatus og mængden af komorbiditet [4]. Traditionelt har man anvendt cytostatika i 1.-linje, når det var muligt, fordi de medicinske behandlingsmuligheder har været få, og fordi højere alder og deletion17p/TP53-mutation senere i sygdomsforløbet kan udelukke behandling med cytostatika. Desuden har man god, langvarig dokumentation for effekt og bivirkninger ved de velkendte kemoterapier, mens viden om den langsigtede effekt af nyere behandlinger er sparsom. I takt med nye og mere målrettede behandlingsmuligheder er der dog påbegyndt en bevægelse væk fra anvendelse af cytostatika, blandt andet fordi cytostatika er forbundet med langvarig immundepletion, sekundær malignitet og terapiinduceret myelodysplastisk syndrom.

Figur 1 viser nuværende behandlingsalgoritme. Der er ca. 150 patienter om året med behandlingsbehov i 2. linje [4]. Patienter, der i 1. linje blev behandlet med ibrutinib, behandles hovedsageligt med venetoclax monoterapi. Ibrutinib i 2. linje anvendes til patienter med tidligt relaps uden deletion17p/TP53-mutation og patienter med nytilkommen deletion17p/TP53-mutation (ca. 80 patienter i alt) samt til patienter med sent relaps og nytilkommet deletion17p/TP53 (ca. 15 patienter) [4]. Hos patienter uden deletion17p/TP53-mutation med sent relaps (senere end 3 år efter sidste behandling) kan kemoterapi i kombination med et CD20-antistof gentages (ca. 25 patienter).

Figur 1: Behandlingsalgoritme med angivelse af fagudvalgets estimer af populationsstørrelser og mest anvendte behandling.



Fagudvalgets angivelse af antallet af patienter i de forskellige grupper er baseret på estimer fra tidligere RADS-behandlingsvejledning, viden om tid til første relaps og forekomsten af deletion17p/TP53-mutation på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet [5–8].

I nuværende dansk klinisk praksis skelnes der i behandlingsøjemed ikke imellem, hvorvidt patienterne har IGHV-mutation eller ej, selvom det er af betydning for patienternes prognose. Patienter med non-muteret sygdom har en dårligere prognose end patienter med muteret sygdom. Studier viser, at en opdeling af patienterne i forhold til IGHV-mutation er relevant for effekten af nogle behandlinger, og fagudvalget forventer, at den praksis på sigt vil blive aktuel i dansk sammenhæng [9–11].

Anvendelse af det nye lægemiddel

Venetoclax hæmmer det antiapoptotiske protein BCL-2, som er overudtrykt i B-cellerne hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi. Forøget BCL-2 øger tumorcellernes overlevelse og er associeret med resistens mod kemoterapi.

Venetoclax er allerede godkendt som monoterapi til en del af den ansøgte indikation for venetoclax i kombination med rituximab.

Venetoclax i kombination med rituximab (VEN-R) skal til den ansøgte indikation doseres som følger:

- Venetoclax p.o. 20 mg dagligt i uge 1, 50 mg dagligt i uge 2, 100 mg dagligt i uge 3, 200 mg dagligt i uge 4, 400 mg dagligt i uge 5 og herefter 400 mg dagligt fra uge 6 og 24 måneder frem.
- Fra uge 6, i 6 serier a 28 dage rituximab 375 mg/m² i.v. på dag 1 i serie 1, 500 mg/m² på dag 1 i serie 2-6.

6 Metode

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

Den endelige ansøgning blev modtaget den 15. august 2019. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 15. maj 2019.

Ansøgningen indeholder sammenligninger mellem venetoclax i kombination med rituximab (VEN-R) og komparatorerne, som defineret i protokollen; hhv. venetoclax monoterapi (VEN-monoterapi) i klinisk spørgsmål 1, ibrutinib i klinisk spørgsmål 2, og to komparatorer i klinisk spørgsmål 3 hhv. chlorambucil i kombination med obinutuzumab (Clr-obi) og bendamustin i kombination med rituximab (BR) i klinisk spørgsmål 3.

Metode til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 – VEN-R versus VEN-monoterapi

VEN-R er sammenlignet med VEN-monoterapi ved en narrativ sammenligning. Dette er begrundet med, at der ikke findes et studie med direkte sammenligning. Ligeledes er der ingen fælles komparator i studierne, hvorfor der ikke kan udføres en indirekte analyse.

Metode til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 – VEN-R versus ibrutinib

VEN-R er sammenlignet med ibrutinib ved en narrativ sammenligning. Dette er begrundet med, at der ikke findes et studie med direkte sammenligning. Ligeledes er der ingen fælles komparator i studierne, hvorfor der ikke kan udføres en indirekte analyse.

Metode til besvarelse af klinisk spørgsmål 3 – VEN-R versus Clr-obi

VEN-R og chlorambucil i kombination med obinutuzumab (Clr-obi) (herefter omtalt som klinisk spørgsmål 3a) er sammenlignet narrativt, da der ikke er nogen direkte sammenlignende studier og ej heller studier, der tillader en indirekte statistisk sammenligning (ingen fælles komparatorarm).

VEN-R og BR (herefter omtalt som klinisk spørgsmål 3b) er sammenlignet direkte i et randomiseret fase 3-studie.

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget accepterer ansøgers valg af analysemetoder og vurderer, at kategoriseringen kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Studiepopulationen i MURANO adskiller sig væsentligt fra studiepopulationerne i komparatorstudierne. Dette vanskeliggør direkte sammenligning af effektestimater på tværs af studier. Fagudvalget vil for hvert klinisk spørgsmål foretage en vurdering af betydningen af dette.
- Ansøger har leveret data for progressionsfri overlevelse (PFS) og minimal residual disease negativitet (MRD-negativitet) for alle sammenligninger, uanset om der findes modne data for overlevelse. I protokollen er det specificeret, at data for surrogat-effekt målene PFS og MRD-negativitet kun medtages, hvis der ikke er data for 3-års overlevelse. Fagudvalget vil således ikke anvende data for PFS og MRD, hvor overlevelsedata er tilgængelige, og opfølgningstiden er tilstrækkelig.
- Ansøger har ikke leveret data på den relevante intervention (VEN-R) for effektmålet livskvalitet. Ansøger har fremsendt data vedrørende effekten af VEN-monoterapi på effektmålet livskvalitet opgjort på EORTC-QLC-C30 subskalaer. Fagudvalget vurderer, at livskvalitetsdata for monoterapi, som udgangspunkt ikke er overførbart i vurdering af kombinationsbehandling med rituximab, da denne er forbundet med betydeligt flere bivirkninger. Derudover er der ikke sammenlignelige livskvalitetsdata tilgængelig for komparatorerne, hvorfor det ikke er muligt at foretage nogen sammenligning.
- Ansøger har for klinisk spørgsmål 2 summeret de individuelle forekomster af grad 3-4 hændelser pr. hændelsestype ved 19 måneders median opfølgningstid, delt på antallet af patienter for at opnå en rate af grad 3-4 hændelser [12]. Det medfører en overestimering, da én enkelt patient antages at have én hændelse, men de enkelte patienter kan have oplevet flere forskellige grad 3-4 hændelser. Derudover er det kun grad 3-4 hændelser, der forekommer i mindst 15 % af patienterne, der medtages. Dette vil omvendt lede til en underestimering af antal af grad 3-4 hændelser. Dette medfører, at de ikke er noget relevant estimat for grad 3-4 hændelser for ibrutinib.
- Ansøger har leveret supplerende information i form af to netværksmetaanalyser for klinisk spørgsmål 2. Fagudvalget har valgt at se bort fra disse analyser, idet netværkene lukkes vha. en indirekte analyse af ibrutinib, ibrutinib + bendamustin i kombination med rituximab (BR) og BR fra behandlingsarme i RESONATE- og HELIOS-studierne [13]. Analysen er behæftet med en række begrænsninger, herunder betydelige forskelle i patientsammensætningen i studierne. Det bemærkes desuden, at resultaterne fra netværksanalysen ikke muliggør kategorisering af værdien af VEN-R som følge af stor usikkerhed omkring effektestimaterne. De supplerende analyser er derfor ikke yderligere omtalt i denne vurderingsrapport.

Vurdering af evidensens kvalitet

Vurderingen af evidensens kvalitet er udført ved brug af GRADE-systemet for spørgsmål 3b – VEN-R versus BR. For øvrige kliniske spørgsmål er der tale om narrative sammenligninger, og der er derfor ikke lavet en stringent evidensvurdering, idet kvaliteten i disse tilfælde altid vil være meget lav.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer værdien 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 vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvejer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. 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.

7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget litteratursøgning efter publicerede, randomiserede studier med data på sammenligningen mellem VEN-R og de fire komparatorer som angivet i protokollen. Der blev identificeret 124 referencer, som blev screenet på titel-abstract-niveau. 23 artikler blev screenet på fuldtekstniveau, og heraf blev 10 referencer fra 5 kliniske studier inkluderet. Derudover udførte ansøger en ikkesystematisk søgning for at finde data på livskvalitet, der identificerede 23 referencer, hvoraf ansøger inkluderede fire referencer fra tre kliniske studier.

MURANO-studiet anvendes til at belyse effekten af VEN-R på tværs af alle kliniske spørgsmål. De studier, der er anvendt til at belyse effekt af komparatorer for hvert af de kliniske spørgsmål, er listet herunder:

Klinisk spørgsmål 1 (VEN-R versus VEN-monoterapi):

- M13-982 (NCT01889186), VEN-monoterapi single arm [14,15]
- M14-032 (NCT02141282), VEN-monoterapi single arm [16]

Klinisk spørgsmål 2 (VEN-R versus ibrutinib):

- RESONATE (NCT01578707), Ibrutinib versus ofatumumab

Klinisk spørgsmål 3a (VEN-R versus Clr-obi):

- GREEN (NCT01905943), non-komparativt (Clr-obi anvendt her) [19]
- MABLE NCT01056510), chlorambucil i kombination med rituximab versus bendamustin i kombination med rituximab [23]

Klinisk spørgsmål 3b (VEN-R versus BR):

- MURANO (NCT02005471), komparativt RCT med VEN-R versus bendamustin i kombination med rituximab (BR) [20,21]

Ansøger har desuden beskrevet data fra studierne HELIOS [22] og VENICE II. HELIOS-studiet udgår af vurderingen, da det alene er anvendt i forbindelse med de netværksmetaanalyser, som fagudvalget har valgt at se bort fra. For VENICE II rapporteres livskvalitetsdata for VEN-monoterapi, idet der ikke foreligger livskvalitetsdata for VEN-R. Data for VEN-monoterapi vurderes ikke at være overførbare som beskrevet i

afsnit 6, og studiet er derfor ikke omtalt yderligere i denne vurdering.

8 Databehandling

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

9 Lægemedlets værdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med venetoclax monoterapi til behandling af patienter med deletion17p/TP53-mutation, som oplever relaps eller behandlingssvigt efter behandling med ibrutinib?

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med venetoclax monoterapi **ikke kan kategoriseres**, idet de tilgængelige data ikke er sammenlignelige.

Fagudvalget vurderer, at VEN-R ikke er en dårligere behandling end VEN-monoterapi. Behandling med venetoclax i kombination med rituximab foretrækkes, fordi den er tidsbegrænset og giver patienterne mulighed for en behandlingsfri periode.

9.1.1 Gennemgang af studier

Studiekarakteristika

Tabel 1: Studiekarakteristika for MURANO-, M13- og M14-studiet

Studie, NCT	Studiekarakteristika	Inklusions/eksklusionskriterier
MURANO NCT02005471	<p><u>Design</u>: Ublindet, randomiseret studie fase 3-studie.</p> <p><u>Patienter</u>: 389 patienter randomiseret til enten VEN-R (n = 194) eller BR (n = 195).</p> <p><u>Stratifikationsfaktorer</u>: del17p, hvorvidt de havde respons på tidligere behandling og geografisk region.</p> <p><u>Opfølgningstid</u> (median): 23,9 måneder og 36 måneder.</p> <p><u>Primært effektmål</u>: investigatorbedømt PFS.</p> <p><u>Sekundære effektmål</u>: PFS bedømt af uafhængig review-komité samt overall survival (OS), MRD-negativitet alle bedømt af både en uafhængig review-komité og investigator, grad 3-4 uønskede hændelser.</p>	<p>Inklusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Behandlingskrævende CLL jf. iwCLL-kriterier - op til 3 tidligere behandlinger - ECOG 0-1 <p>Eksklusion</p> <ul style="list-style-type: none"> Bendamustin intolerance eller responsvarighed på < 24 måneder
M13-982 NCT01889186	<p><u>Design</u>: Ublindet, ikke randomiseret fase II-studie.</p> <p><u>Patienter</u>: 153 tidligere behandlede CLL-patienter og 5 behandlingsnaive patienter fik venetoclax monoterapi til progression.</p> <p><u>Opfølgningstid</u> (median): 26,6 måneder.</p> <p><u>Primært effektmål</u>: Overall response rate (ORR).</p> <p><u>Sekundære effektmål</u>: PFS og OS samt grad 3-4 hændelser.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Behandlingskrævende CLL jf. iwCLL-kriterier -ingen restriktion på antal af tidligere behandlinger positiv for del17p-mutation

M14-032 NCT02141282	<p>Design: Ublindet, ikke randomiseret fase II-studie.</p> <p>Patienter: 91 patienter med R/R CLL blev behandlet med venetoclax monoterapi. Patienterne havde tidligere fået ibrutinib.</p> <p>Opfølgningstid (median): 14 måneder.</p> <p>Primært effektmål: ORR.</p> <p>Sekundære effektmål: Sekundære effektmål: PFS og OS samt grad 3-4 hændelser.</p>	<p>-Behandlingskrævende CLL jf. iwCLL-kriterier</p> <p>-Tidligere behandlet med B-celle-receptor-inhibitor (BCRi)</p> <p>- ingen restriktion på antal af tidligere behandlinger</p> <p>-ECOG 0-2</p>
------------------------	---	--

Baselinekarakteristika

Tabel 2: Baselinekarakteristika for patienter der indgik i MURANO-, M13- og M14-studiet

Karakteristika	MURANO [21]	M13-982 (del17p) [14]	M14-032 (BCRi-erfarne) [14]
Alder (median, range)	64,5 (22-83)	67,0 (29-85)	72,0 (45-87)
ECOG	0: 57,2 % 1: 42,3 % 2: 0,5 %	0: 44 % 1: 49 % 2: 7 %	0: 32 % 1: 59 % 2: 9 %
Del17p-mutation	26,6 %	100 %	47 %
TP53-mutation	25 %	71 %	33 %
IGHV-mutation			
- Hypermuteret	29,4 %	22 %	25 %
- Umutteret	68,3 %	78 %	75 %
- Ukendt	2,3 %		
Antal tidligere behandlinger	Median: 1 1: 57,2 % 2: 29,4 % 3: 11,3 % > 3: 2,1 %	Median: 2 (0-10)	Median: 4 (1-15)
Type af tidligere behandling	Anti-CD20: 78,5 % BCRi: 2,6 %	Anti-CD20: fremgår ikke BCRi: 5 %	Anti-CD20: 78 % BCRi: 100 %

Fagudvalget vurderer, at studierne ikke giver mulighed for at sammenligne effekten af VEN-monoterapi og VEN-R pga. af væsentlige forskelle i følgende prognostiske patientkarakteristika, herunder ECOG-status, alder, mutationsstatus (del17p/TP53/IGHV) og antal tidligere behandlinger [7,24].

Til trods for at effektestimaterne fra studierne ikke er sammenlignelige, har fagudvalget nedenstående redegjort for, hvorfor VEN-R ikke forventes at være en dårligere behandling end VEN-monoterapi.

9.1.2 Fagudvalgets konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med venetoclax monoterapi til patienter med deletion 17p/p53-mutation, som oplever behandlingssvigt under behandling med ibrutinib i 1. linje, **ikke kan kategoriseres**. Fagudvalget vurderer dog, at VEN-R ikke er en dårligere behandling end VEN-monoterapi. Behandling med venetoclax i kombination med rituximab foretrækkes, fordi den er tidsbegrænset og giver patienterne mulighed for en behandlingsfri periode.

For effektmålet overlevelse er det bedst sammenlignelige effektestimater 2-års overlevelse. Dette er opgjort i M13-studiet for VEN-monoterapi til 73 % af patienterne med del17p. Patienter med del17p-mutation har en væsentligt ringere prognose end patienter uden, hvorfor effektestimaterne ikke er sammenlignelige med MURANO, hvori kun 26,6 % har en del17p-mutation. Derudover har patienter behandlet med VEN-monoterapi i M13-studiet fået flere tidligere behandlinger (mellem 1-10 tidligere linjer, median 2) end patienterne i MURANO (mellem 1-4 tidligere linjer, median på 1). Dette forventes ligeledes at forværre

patienternes prognose i M13. I MURANO var 2-års overlevelse 91,9 % og 3-års overlevelse 87,9 % for patienter behandlet med VEN-R. På denne baggrund er der intet, der indikerer, at VEN-R er en dårligere behandling, men det er ikke muligt at konkludere, at lægemidlerne er ligeværdige, eller at det er bedre end det andet, da det er uvist, hvor stor indflydelsen af de prognostiske faktorer er på effekttestimatet.

Derudover ønsker fagudvalget at fremhæve et retrospektivt kohortestudie, hvori det er vist, at patienter med sammenlignelige baselinekarakteristika behandlet med hhv. VEN-R og VEN-monoterapi har samme risiko for at dø (HR for overlevelse på 1,0) [25]. Dette er i et sparsomt patientgrundlag og med kort opfølgningstid, hvorfor det kun kan understøtte fagudvalgets vurdering af, at VEN-R ikke er en dårligere behandling end VEN-monoterapi.

Fagudvalget bemærker, at VEN-monoterapi er en kontinuert behandling, som fortsættes til progression, mens behandling med VEN-R afsluttes efter to år (R i 6 måneder, VEN i 24 måneder). Fagudvalget forventer, at hovedparten af patienterne vil foretrække den tidsbegrænsede behandling med VEN-R. Fagudvalget estimerer, at nogle patienter kan opnå en behandlingsfri periode på op til flere år ved at vælge VEN-R. Baseret på data fra M13 vurderes det, at over halvdelen af patienterne vil opnå en gevinst i form af en behandlingsfri periode. I M13 er 54 % af patienterne fortsat i live og i behandling efter 24 måneder. Disse patienter skal fortsat behandles med VEN-monoterapi, hvorimod de kunne afslutte deres behandlingsforløb på VEN-R.

Fagudvalget vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at sikkerheden af de to behandlinger er sammenlignelig.

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med ibrutinib til 2.-linjebehandling af patienter, der er behandlet med kemoterapi i kombination med et CD20-antistof i 1. linje?

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med ibrutinib ikke kan kategoriseres. Fagudvalget vurderer dog, at venetoclax i kombination med rituximab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end ibrutinib. Fagudvalget vurderer, at ibrutinib og venetoclax i kombination med rituximab er klinisk ligeværdige behandlingsvalg.

I tabellen herunder fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af en samlede evidens. Man kan også se både absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

Tabel 3. Kategorier og resultater for venetoclax i kombination med rituximab i sammenligning med komparatoren ibrutinib.

Effektmål	Måleenhed	Vigtighed	Absolut effektestimater <i>Estimaterne er ikke direkte sammenlignelige</i>	Foreløbig værdi	Aggregeret kategori
Overlevelse*	Overlevelseshastighed ved 3 år Retningsgivende MKRF: 5 %-point	Kritisk	VEN-R: 87,9 % Ibrutinib: 74 %	Kan ikke kategoriseres*	Kan ikke kategoriseres*
Livskvalitet	Ændring i point målt med EORTC QLQ-C30 Retningsgivende MKRF: 10-point	Vigtigt	Ingen data	Kan ikke kategoriseres**	Kan ikke kategoriseres*
Bivirkninger	Andel der oplever grad 3-4 uønskede hændelser (+ kvalitativ gennemgang**) Retningsgivende MKRF: 10 %-point	Vigtigt	VEN-R: 82 % Ibrutinib: ikke tilgængelig	Kan ikke kategoriseres*	Kan ikke kategoriseres*
Samlet kategori for lægemidlets værdi sammenlignet med ibrutinib				Kan ikke kategoriseres*	
Kvalitet af den samlede evidens				Meget lav	

Effektestimater i tabellen kan ikke sammenlignes direkte, da der er væsentlige forskelle patientkarakteristika for Herudover synes prognosen for patienter i MURANO-studiet generelt bedre baseret på patientkarakteristika

*narrativ sammenligning hvorfor den foreløbige værdi ikke kan kategoriseres.

** Se afsnit 9.2.2 for kvalitativ gennemgang.

9.2.1 Gennemgang af studier

Studiekarakteristika

Tabel 4: Studiekarakteristika for MURANO- og RESONATE-studiet

Studie, NCT	Studiekarakteristika	Inklusion/eksklusionskriterier
MURANO, NCT02005471	<p>Design: Ublindet, randomiseret studie fase 3-studie.</p> <p>Patienter: 389 patienter randomiseret til enten VEN-R (n = 194) eller BR (n = 195).</p> <p>Stratifikationsfaktorer: del17p, hvorvidt de havde respons på tidligere behandling og geografisk region.</p> <p>Opfølgningstid (median): 23,9 måneder og 36 måneder.</p> <p>Primært effektmål: investigatorbedømt PFS.</p> <p>Sekundære effektmål: PFS bedømt af uafhængig review-komité samt overall survival (OS), MRD-negativitet alle bedømt af både en uafhængig review-komité og investigator, grad 3-4 uønskede hændelser.</p>	<p>Inklusion: -Behandlingskrævende R/R CLL jf. iwCLL-kriterier - op til 3 tidligere behandlinger - ECOG 0-1</p> <p>Eksklusion: Bendamustin intolerance eller responsvarighed på < 24 måneder</p>
RESONATE, NCT01578707	<p>Design: Ublindet randomiseret kontrolleret fase III-forsøg.</p> <p>Patienter: 391 patienter blev randomiseret 1:1 til oral ibrutinib 420 mg dagligt til progression (n = 195) eller ofatumumab i.v. 300 mg initialt, efterfulgt af 2 g x 11 doser i 24 uger (n = 196).</p> <p>Stratifikationsfaktorer: del17p13.1 og hvorvidt de havde resistens mod purinanalogs.</p> <p>Opfølgningstid (median): 44 måneder (længst tilgængelige opfølgningstid).</p> <p>Primært effektmål: PFS bedømt af uafhængig review-komité.</p> <p>Sekundære effektmål: overall survival (OS).</p> <p>Eksploratoriske effektmål: EORTC QLQ-C30, CTCAE, grad 3-4 uønskede hændelser.</p>	<p>Inklusion: SLL og CLL (5 % med SLL) Alder: 18-65 år ECOG 0-1 Mindst én tidligere behandling Ikke kandidater til purinanalogs-baseret behandling</p> <p>Eksklusion: Tidligere behandling med ofatumumab eller ibrutinib</p>

Baselinekarakteristika

Tabel 5: Baselinekarakteristika for patienter der indgik i MURANO- og RESONATE-studiet

Karakteristika	MURANO [21]	RESONATE [18]
Alder (median, range)	64,5 (22-83)	67,0 (30-86)
ECOG	0: 57,2 % 1: 42,3 % 2: 0,5 %	0: 41 % 1: 59 %
Del17p	26,6 %	32 %
IGHV-mutation		
- Hypermutteret	29,4 %	19 %
- Umutteret	68,3 %	50 %
- Ukendt	2,3 %	31 %
Antal tidligere behandlinger	Median (range): 1 (1-4) 1: 57,2 % 2: 29,4 % 3: 11,3 % > 3: 2,1 % (≥ 3: 13,4)	Median (range): 3 (1-15) 1: 18 % 2: 29 % ≥ 3: 53 %
Type af tidligere behandling	Anti-CD20: 78,5 % BCRi: 2,6 %	Anti-CD20: 94 % BCRi: 0 %

Antallet af tidligere behandlinger varierer blandt patienter i studierne, hvor hhv. 13,4 % har fået ≥ 3 tidligere behandlinger i MURANO mod 53 % i RESONATE. Herudover synes prognosen for patienter i MURANO-studiet generelt bedre baseret på patientkarakteristika præsenteret i tabel 5. Dette medfører en risiko for at favorisere VEN-R, når estimerer fra de to studier sammenlignes. Fagudvalget inddrager disse forskelle i besvarelsen af det kliniske spørgsmål nedenfor. Fagudvalget vurderer, at studiepopulationerne er sammenlignelige med den forventede danske population.

9.2.2 Resultater og vurdering

Det kliniske spørgsmål som besvares nedenfor er:

Hvilken værdi har venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med ibrutinib til 2.-linjebehandling af patienter, der er behandlet med kemoterapi i kombination med et CD20-antistof i 1. linje?

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

Overlevelse (kritisk)

3-årsoverlevelsen var 87,9 % blandt patienter behandlet med VEN-R i MURANO-studiet og 74 % blandt patienter behandlet med ibrutinib i RESONATE-studiet.

Effekten af VEN-R sammenlignet med ibrutinib på 3-årsoverlevelsen **kan ikke kategoriseres**, da der er tale om en narrativ sammenligning. Fagudvalget vurderer, at forskellen i naive estimerer kan være drevet af forskelle i prognostiske faktorer mellem patientpopulationerne.

Livskvalitet

Der er ikke leveret relevante data vedr. effekten af VEN-R på livskvalitet. Effekten af VEN-R på livskvalitet **kan ikke kategoriseres**.

Bivirkninger (vigtigt)

Grad 3-4 uønskede hændelser

Andelen af patienter, der oplevede uønskede hændelser af grad 3-4, var 82 % blandt patienter behandlet med VEN-R i MURANO-studiet, og der er ikke opgjort nogle sammenlignelige effektestimater for ibrutinib i RESONATE-studiet (se afsnit 6).

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Der er flere hæmatologiske bivirkninger ved behandling med VEN-R (særligt neutropeni og tumorlyse-syndrom under optitreringsperioden) end med ibrutinib. Patienter i behandling med ibrutinib kan opleve hjerteflimmer medførende behov for antikoagulationsbehandling. Dette kan kompliceres af en generelt øget tendens til blødninger blandt disse patienter. Herudover er ibrutinib forbundet med generende bivirkninger i form af diarré og hududslæt.

Effekten af VEN-R sammenlignet med ibrutinib på andelen af patienter, der oplever grad 3-4 uønskede hændelser, **kan ikke kategoriseres**, da der er tale om en narrativ sammenligning. Fagudvalget vurderer, at sikkerheden af lægemidlerne er sammenlignelig, men at der er væsentlige forskelle i bivirkningsprofilerne, og dette kan have betydning for den enkelte patients præference og egnethed.

9.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Da der er tale om en narrativ sammenligning, er evidensens kvalitet ikke vurderet vha. GRADE.

9.2.4 Fagudvalgets konklusion for klinisk spørgsmål 2

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med ibrutinib som 2.-linjebehandling af patienter, der er behandlet med kemoterapi i kombination med et CD20-antistof i 1. linje, **ikke kan kategoriseres**. Fagudvalget vurderer, at ibrutinib og VEN-R er klinisk ligeværdige behandlingsvalg.

Patientpopulationerne, som indgår i den narrative sammenligning, stammer fra hhv. RESONATE og MURANO. Grupperne adskiller sig fra hinanden på prognostiske faktorer, som kan betyde, at effekten af VEN-R på effektmålet overlevelse overestimeres i forhold til ibrutinib i denne sammenligning. Fagudvalget vurderer, at sikkerheden af lægemidlerne er sammenlignelig, men forskelle i bivirkningsprofilerne kan have betydning for individuelle patienters præference i valget mellem de to lægemidler.

Fagudvalget bemærker, at ibrutinib er en kontinuert behandling, som fortsættes til progression, mens behandling med VEN-R afsluttes efter to år (R i 6 mdr., VEN i 24 mdr.). Dette kan have betydning for patienternes behandlingspræference.

9.3 Konklusion klinisk spørgsmål 3a (chlorambucil i kombination med obinutuzumab)

Hvilken værdi har venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med kemoterapi i kombination med CD20-antistof til behandling af patienter uden deletion17p/TP53-mutation, der har behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling?

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med chlorambucil i kombination med obinutuzumab (Clr-Obi) **ikke kan kategoriseres**, idet de tilgængelige data ikke er sammenlignelige.

Da det tilgængelige datagrundlag ikke er sammenligneligt og der ikke er opgjort relevante effektmål for Clr-obi, har fagudvalget ikke fundet det muligt at vurdere, hvorvidt VEN-R samlet set har en bedre effekt eller sikkerhedsprofil end Clr-obi. Fagudvalget forventer dog, at effektforholdet mellem behandlingerne vil være i overensstemmelse med sammenligningen af VEN-R med BR.

9.3.1 Gennemgang af studier

Studiekarakteristika

Tabel 6: Studiekarakteristika for MURANO- og GREEN-studiet

Studie, NCT	Studiekarakteristika	Inklusions/eksklusionskriterier
MURANO NCT02005471	<p><u>Design</u>: Ublindet, randomiseret studie fase 3-studie.</p> <p><u>Population</u>: 389 patienter randomiseret til enten VEN-R (n = 194) eller BR (n = 195).</p> <p><u>Stratifikationsfaktorer</u>: Del17p, hvorvidt de havde respons på tidligere behandling og geografisk region.</p> <p><u>Opfølgningstid</u>: 23,9 måneder og 36 måneder.</p> <p><u>Primært effektmål</u>: investigatorbedømt PFS.</p> <p><u>Sekundære effektmål</u>: PFS bedømt af uafhængig review-komité samt overall survival (OS), MRD-negativitet alle bedømt af både en uafhængig review-komité og investigator.</p>	<p>Inklusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Behandlingskrævende CLL jf. iwCLL-kriterier - op til 3 tidligere behandlinger - ECOG 0-1 <p>Eksklusion</p> <ul style="list-style-type: none"> Bendamustin intolerance eller responsvarighed på < 24 måneder
GREEN NCT02005471	<p><u>Design</u>: Ublindet, ikke randomiseret, fase-IIIb studie</p> <p><u>Population</u>: Flere behandlingsarme. Den relevante er 114 patienter med væsentlig komorbiditet CIRS > 6, der fik Clr-obi, heraf 68 patienter i 1.-linjebehandling og 46 der var enten refraktære eller havde relaps (R/R).</p> <p><u>Opfølgningstid</u>: ikke opgivet specifikt for patienter i behandlingsarmen der fik Clr-obi (opgivet til median 20,8-28,8 måneder afhængig af behandlingsarm).</p> <p><u>Primært effektmål</u>: uønskede hændelser grad ≥ 3.</p> <p><u>Sekundære effektmål</u>: ORR, CR. Tid til event analyser (PFS og OS) er ikke udført pga. utilstrækkelig opfølgningstid.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Behandlingskrævende CLL jf. iwCLL-kriterier -op til 3 tidligere behandlinger -ECOG 0-2

Baselinekarakteristika

Det er ikke muligt at finde baselinekarakteristika specifikt for de patienter, der modtog Clr-obi, da patientkarakteristika ikke er opgjort pr. studiearm, men pr. patientgruppe, f.eks. patienter i 1.-linjebehandling eller relaps og refraktære patienter. Patienterne behandlet med Clr-obi stammer fra de to grupper i studiet, der er refraktære eller har relaps og for 1.-linjepatienter, der er *unfit* (har betydelig komorbiditet og høj performancestatus). Valget af behandlingsarm er i GREEN-studiet skete efter investigators valg, dvs. uden randomisering. Patienterne behandlet med Clr-obi kan derfor adskille sig fra de samlede grupper, som er præsenteret i tabellen.

Tabel 7: Baselinekarakteristika for patienter der indgik i MURANO- [21] og GREEN-studiet

<i>Baseline karakteristika for udvalgte studier</i>			
Karakteristika	MURANO, n = 194	GREEN, n = 341 Relaps/refraktær	GREEN, n = 292 1. linje, unfit
Alder (median, range)	64,5 (22-83)	68,0 (33-90)	72,0 (45-87)
ECOG	0: 57,2 % 1: 42,3 % 2: 0,5 %	0: 55,1 % 1: 39,3 % 2: 5,6 %	0: 62 % 1: 35,7 % 2: 2,4 %
Del17p mutation	26,6 %	13,5 %	6,8 %
TP53 mutation	25 %	Ikke opgjort	Ikke opgjort
IGHV mutation			
- Hypermutteret	29,4 %	18,8 %	30,8
- Umutteret	68,3 %	55,1 %	50,0
- Ukendt	2,3 %	26,1 %	19,2
Antal tidligere behandlinger	Median: 1 1: 57,2 % 2: 29,4 % 3: 11,3 % > 3: 2,1 % (≥ 3: 13,3 %)	Median: 1 - yderligere detaljer ikke oplyst	Median: 1 - yderligere detaljer ikke oplyst
Type af tidligere behandling	Anti-CD20: 78,5 %	Rituximab: 45 %	Ikke relevant, 1. linje

Fagudvalget vurderer, at studierne ikke giver mulighed for at sammenligne effekten af Clr-obi og VEN-R pga. af væsentlige forskelle i prognostiske patientkarakteristika, herunder alder, mutationsstatus (del17p/TP53/IGHV) og antal tidligere behandlinger. Derudover vanskeliggøres sammenligningen yderligere af, at patientkarakteristika for den specifikke gruppe behandlet med Clr-obi ikke er tilgængelige. Ud fra de tilgængelige baselinedata vil forskelle i del17p og andel med 1.-linjebehandling være til fordel for Clr-obi, mens alder og grad af komorbiditet (CIRS) være til fordel for VEN-R. Endeligt er der i GREEN-studiet kun leveret data på overall response-rater samt komplet respons-rater, der ikke er præspecificerede effektmål i protokollen.

Fagudvalget vurderer derfor, at det kliniske spørgsmål ikke kan besvares, og data fremgår derfor ikke af vurderingsrapporten. Til trods for at studierne ikke kan belyse effektforholdet, så kan der drages paralleller fra MABLE-studiet af chlorambucil-rituximab (Clr-R) overfor BR i forhold til, om der kan forventes en bedre overlevelse ved behandling med VEN-R overfor Clr-obi. I MABLE-studiet er det vist, at BR giver anledning til bedre komplette remissionsrater, overall respons-rater samt PFS, men ingen forskel i overlevelse. Dette tyder på, at effekten på overlevelse er ens. Her skal det dog nævnes, at der er anvendt et andet CD20-antistof, rituximab i stedet for obinutuzumab i tillæg til Clr, og at der fortrinsvis er tale om førstelinjepatienter. På denne baggrund forventer fagudvalget, at effektforholdet mellem behandlingerne VEN-R og Clr-obi vil være i overensstemmelse med sammenligningen af VEN-R med BR.

9.4 Konklusion klinisk spørgsmål 3b (bendamustin i kombination med rituximab)

Hvilken værdi har venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med kemoterapi i kombination med CD20-antistof til behandling af patienter uden deletion17p/TP53-mutation, der har behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling?

Fagudvalget vurderer, at venetoclax i kombination med rituximab til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion17p/TP53-mutation, der oplever behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling med kemoterapi i kombination med CD20-antistof, giver en **moderat merværdi**

sammenlignet med bendamustin i kombination med rituximab. Evidensens kvalitet vurderes at være **moderat**.

I tabellen herunder fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af en samlede evidens. Man kan også se både absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

Tabel 8. Kategorier og resultater for venetoclax i kombination med rituximab i sammenligning med komparatoren bendamustin i kombination med rituximab.

Effekt mål	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effekt mål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse	Forskel i overlevelsesrate ved 3 år Justerede MKRF: 2,5%-point	Kritisk	8,4 %- point	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,5 (0,30-0,85)	Moderat merværdi	Moderat merværdi
Livskvalitet	Ændring i point målt med EORTC QLQ-C30 Justerede MKRF: 5-point	Vigtigt	Ingen data	Kan ikke kategoriseres**	Ingen data	Kan ikke kategoriseres**	Kan ikke kategoriseres**
Bivirkninger	Andel der oplever grad 3-4 uønskede hændelser (+ kvalitativ gennemgang*) Justerede MKRF: 5%-point	Vigtigt	11,9 %- point (2,8-21,8)	Kan ikke kategoriseres	RR: 1,17 (1,04-1,31)	Negativ merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
Samlet kategori for lægemidlets værdi sammenlignet med bendamustin i kombination med rituximab		Moderat merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Moderat					

Overlevelse tilhører effektmålsgruppen dødelighed. Den absolutte forskel overstiger den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point for 3-årsoverlevelse, men da der ikke er nogen konfidensintervaller, kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres. Den relative effektforskel giver en foreløbigt en moderat merværdi jf. væsentlighedskriterierne $0,85 \leq UL < 0,95$.

Bivirkninger opgjort som andel, der oplever grad 3-4 uønskede hændelser, tilhører effektmålsgruppen livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger. Den foreløbige kategori for den absolutte forskel kan ikke kategoriseres, idet den nedre grænse er mindre end den justerede mindste klinisk relevante forskel på 5-point og den øvre grænse i konfidensintervallet er større end den justerede mindste klinisk relevante forskel. Negativ værdi for den relative effektforskel har jf. væsentlighedskriterierne nedre grænse > 1 .

* Se afsnit 9.4.2 for kvalitativ gennemgang

**da der ikke findes data for effektmålet kan værdien ikke kategoriseres.

9.4.1 Gennemgang af studier

MURANO-studiets (NCT02005471) karakteristika og population er beskrevet i afsnit 9.3.1. Her beskrives derfor kun, hvorvidt studieresultaterne kan anvendes i besvarelsen af det kliniske spørgsmål baseret på, om der er overensstemmelse mellem studiepopulation og den danske population.

Der er flere afvigelser i forhold til det kliniske spørgsmål. I MURANO har 26,6 % af patienterne del17p-mutation. Disse patienter vil i dansk kontekst blive behandlet med ibrutinib i 1. linje og evt. idelalisib/venetoclax monoterapi i 2. linje, men der er ganske få patienterne i studiet (< 3 % i hver studiearm), der tidligere er behandlet med b-celle receptorinhibitor (ibrutinib/idelalisib). 40 % af patienterne i studiet har modtaget mere end én tidligere behandling, mens det kliniske spørgsmål går på patienter, der tidligere kun har modtaget én tidligere behandling. Derudover er nogle af patienterne tidligere behandlet med bendamustin, men ansøger har ikke oplyst, hvor stor en andel, det drejer sig om. Det er et inklusionskriterie i studiet, at patienter tidligere behandlet med bendamustin skal have haft et respons på mindst 24 måneder, mens der i dansk kontekst sigtes mod et behandlingsrespons på mindst 36 måneder, før genbehandling med kemoterapi anbefales. Fagudvalget vurderer ikke, at effekten af genbehandling med bendamustin er væsentlig afhængig af, hvorvidt responsvarigheden er 24 eller 36 måneder.

Overordnet vurderes ovenstående forhold ikke at have betydning for anvendelse af de relative effektestimater fra den samlede population i studiet til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Fagudvalget lægger her vægt på, at subgruppeanalyser af PFS viser, at behandlingseffekten er konsistent på tværs af alle subgrupper, herunder del17p/TP53, samt uafhængigt af hvor mange tidligere behandlinger patienterne har fået.

Fagudvalget vurderer, at overførbareheden af resultaterne fra MURANO-studiet er tilstrækkelig i forhold danske forhold og kan anvendes til besvarelse af klinisk spørgsmål 3b.

9.4.2 Resultater og vurdering

Det kliniske spørgsmål, som besvares nedenfor, er:

Hvilken værdi har venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med kemoterapi i kombination med CD20-antistof til behandling af patienter uden deletion17p/TP53-mutation, der har behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling?

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

Overlevelse (kritisk)

Den mediane overlevelse er ikke tilgængelig ved godkendelsen af nye lægemidler til behandling af CLL, fordi overlevelsen med nuværende behandlingsmuligheder er mellem 4 og 12 år afhængig af patienternes prognose. Fagudvalget har derfor valgt 3-årsoverlevelseshæfter som effektmål. Data for 3-årsoverlevelse er tilgængelige, og derfor vil data for PFS og MRD ikke blive anvendt i kategoriseringen.

Vurdering af data for 3-årsoverlevelse

Efter 3-års opfølgning var der hhv. 87,9 % af patienter behandlet med VEN-R i live, mens der var 79,5 % i live i gruppen behandlet med BR, svarende til en absolut effektforskel på 8,4 %-point [20]. Da der ikke kan beregnes konfidensintervaller for det absolutte effektestimater, kan den foreløbige værdi af effekten på 3-årsoverlevelse ikke kategoriseres.

Baseret på den relative effektforskel (HR: 0,5 (0,30-0,85)) har VEN-R foreløbigt en **moderat merværdi** vedr. overlevelse [20].

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at VEN-R har en **moderat merværdi** på effektmålet overlevelse (moderat evidenskvalitet), idet det relative effektestimat giver en foreløbig moderat merværdi, mens merværdien ikke kan kategoriseres på det absoluteffektestimat. Det bemærkes, at punkttestimatet for den absolutte forskel er højere end den mindste klinisk relevante forskel, dog uden kendskab til usikkerheden omkring dette estimat (ingen konfidensintervaller).

Bivirkninger (vigtig)

Grad 3-4 uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker bivirkninger opgjort som andel af patienter, der oplever grad 3-4 uønskede hændelser, og en forskel mellem grupperne på 10 %-point anses som klinisk relevant. Data for grad 3-4 uønskede hændelser stammer fra det tidlige data-cut med 23,9 måneders median opfølgningstid, hvor hhv. 60 % havde afsluttet hele deres behandlingsforløb med VEN-R, og 80 % havde afsluttet BR [21]. Dette giver anledning til en vis underestimering af andelen, der oplever grad 3-4 uønskede hændelser i VEN-R-gruppen, da flere af patienterne ikke har afsluttet deres behandlingsforløb. Da bivirkninger ved VEN-R særligt falder tidligt i behandlingen, vurderes det ikke at være af væsentlig betydning.

I VEN-R-gruppen oplevede 82 % af patienterne grad 3-4 uønskede hændelser, mens det tilsvarende tal i kontrolgruppen var 70,2 % [21]. Baseret på disse tal var er den absolutte effektforskel en øgning på 11,9 %-point [2,8-21,8] i andelen, der oplevende grad 3-4 uønskede hændelser.

Baseret på den absolutte effektforskel kan **merværdien ikke kategoriseres** for VEN-R foreløbigt, da den mindste klinisk relevante forskel ikke er opnået. Dette baseres på, at den nedre grænse er mindre end den justerede mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point, og den øvre grænse er større end den justerede mindste klinisk relevante forskel. Retningen af effekten er dog konsistent med, at VEN-R giver flere grad 3-4 hændelser end komparator, men det er muligt, at størrelsen af effekten ikke er klinisk relevant baseret på den nedre grænse for konfidensintervallet. Effektestimatet fra studiet er større end den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

Baseret på den relative effektforskel på 1,17 (1,04-1,31) har VEN-R foreløbigt en **negativ værdi** vedr. andel, der oplever grad 3-4 hændelser.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Ved gennemgang af grad 3-4 uønskede hændelser konstateres det, at forskellen mellem grupperne især er drevet af grad 3-4 neutropeni, der er mere hyppigt i VEN-R-gruppen med 57,7 % mod 38,8 % for BR.

Her skal det fremhæves, at selvom der var flere neutropenier, gav de ikke anledning til flere infektioner i VEN-R-gruppen med hhv. 17,5 % mod 21,8 % for BR. Neutropeni er en velkendt bivirkning ved alle nuværende behandlinger og vurderes at være håndterbar i klinisk praksis ved at give hæmatopoietiske vækstfaktorer, dosisafbrydelse eller dosisreduktion af behandling. Derudover bemærkes det, at den mere alvorlige type af febril neutropeni er mere udbredt i BR-gruppen hhv. 9,6 % mod 3,6 % i VEN-R-gruppen, samt at der er flere infektioner 17,5 % mod 21,8 %.

Fagudvalget ønsker endeligt at inddrage den viden, der er opnået om bendamustin udenfor MURANO-studiet. Her er det velkendt, at lægemidlet bidrager til en øget risiko for udvikling af sekundær malignitet i form af myelodysplastisk syndrom samt akut myeloid leukæmi. Derudover er det dokumenteret, at bendamustin øger risikoen for særligt alvorlige opportunistiske infektioner af typen bakteriel pneumoni, cytomegalovirus, varicella zoster virus samt pneumocystis jirovecii, der kan give anledning til alvorlige komplikationer samt lange indlæggelser. I denne sammenhæng er det dokumenteret, at det er patienter, der modtager bendamustin i anden eller tredje linje, der har særlig høj risiko for at udvikle disse infektioner [26].

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at VEN-R har **ingen dokumenteret merværdi** for effektmålet bivirkninger (moderat evidenskvalitet). Dette skyldes, at VEN-R medfører flere grad 3-4 uønskede hændelser end komparator BR, men fagudvalget vurderer dog, at de bivirkninger, der er forbundet med BR, er mere alvorlige og komplicerede. Den kvantitative forskel i grad 3-4 hændelser i MURANO-studiet er derfor ikke klinisk betydende, og på baggrund af alvorligheden af bivirkninger ved BR foretrækkes bivirkningsprofilen for VEN-R.

Livskvalitet (vigtig)

Effektmålet livskvalitet **kan ikke kategoriseres**, da der ikke findes relevante data.

9.4.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 3b vedrørende patienter med kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion 17p/TP53-mutation, der oplever behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling med kemoterapi i kombination med CD20-antistof, er samlet set vurderet som værende **moderat**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

9.4.4 Fagudvalgets konklusion for klinisk spørgsmål 3b

Fagudvalget vurderer, at VEN-R samlet giver en **moderat merværdi** sammenlignet med BR til behandling af patienter med kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion 17p/TP53-mutation, der har behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling. Evidensens samlede kvalitet er vurderet til moderat.

For effektmålet overlevelse er 3-års overlevelseshv. 87,9 % for patienter behandlet med VEN-R og 79,5% for patienter behandlet med BR, svarende til en absolut effektforskel på 8,4 %-point. Da der ikke er konfidensintervaller for det absolutte effektestimat, kan den foreløbige værdi af effekten på 3-årsoverlevelse ikke kategoriseres, men punktestimatet er højere end den mindste kliniske relevante forskel. I forhold til den absolutte dødelighed i opfølgingsperioden er den absolutte effektforskel et udtryk for en markant reduktion, hvilket også reflekteres i, at den relative effektforskel er HR: 0,5 (0,30-0,85). Det bemærkes, at den relative effektforskel ligger præcis på grænsen til en stor merværdi. Samlet betyder dette, at VEN-R får en **moderat merværdi** for effektmålet overlevelse.

For effektmålet bivirkninger oplevede 82 % af patienterne i VEN-R-gruppen grad 3-4 uønskede hændelser, mens der tilsvarende er 70,2 % i kontrolgruppen svarende til en forskel på 11,9 %-point [2,8-21,8]. Den relative risiko er 1,17 (1,04-1,31). Ved gennemgang af hændelseslisterne fra MURANO-studiet fremgår det, at forskellen primært er drevet af hyppigere neutropeni i VEN-R-gruppen, mens mere alvorlig febril neutropeni samt infektioner er mere hyppigt i BR-gruppen. Ligeledes er det udenfor MURANO-studiet dokumenteret, at bendamustin giver anledning til opportunistiske infektioner og sekundær malignitet. Den kvantitative forskel i grad 3-4 hændelser i MURANO-studiet er derfor ikke klinisk betydende, og på baggrund af alvorligheden af bivirkninger ved BR foretrækkes bivirkningsprofilen for VEN-R.

På denne baggrund vurderer fagudvalget, at VEN-R har **ingen dokumenteret merværdi** for effektmålet bivirkninger.

Det kritiske effektmål overlevelse bliver dermed bærende for en samlet **moderat merværdi** for VEN-R sammenlignet med BR.

10 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer værdien af venetoclax i kombination med rituximab til kronisk lymfatisk leukæmi som følger:

- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres** sammenlignet med venetoclax monoterapi til patienter med deletion17p/TP53-mutation, som oplever behandlingssvigt under behandling med ibrutinib i 1. linje. Fagudvalget vurderer, at VEN-R ikke er en dårligere behandling end VEN-monoterapi. Behandling med venetoclax i kombination med rituximab foretrækkes, fordi den er tidsbegrænset og giver patienterne mulighed for en behandlingsfri periode.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres** sammenlignet med ibrutinib til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, der oplever behandlingskrævende relaps eller behandlingssvigt mindre end 3 år efter behandling med kemoterapi i kombination med CD20-antistof og/eller patienter med sent relaps og nytilkommen deletion17p/TP53-mutation. Lægemidlerne vurderes dog som klinisk ligeværdige behandlingsvalg.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres** sammenlignet med chlorambucil i kombination med obinutuzumab til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion17p/TP53-mutation, der oplever behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling med kemoterapi i kombination med CD20-antistof. Fagudvalget vurderer, at effektforholdet mellem behandlingerne vil være i overensstemmelse med sammenligningen af VEN-R med BR.
- **Moderat merværdi** sammenlignet med bendamustin-rituximab til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion17p/TP53-mutation, der oplever behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling med kemoterapi i kombination med CD20-antistof (**moderat evidens**).

11 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres** sammenlignet med venetoclax monoterapi til patienter med deletion17p/TP53-mutation, som oplever behandlingssvigt under behandling med ibrutinib i 1. linje. Medicinrådet vurderer dog, at venetoclax i kombination med rituximab ikke er en dårligere behandling end venetoclax monoterapi. Behandling med venetoclax i kombination med rituximab foretrækkes, fordi den er tidsbegrænset og giver patienterne mulighed for en behandlingsfri periode.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres** sammenlignet med ibrutinib til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, der oplever behandlingskrævende relaps eller behandlingssvigt mindre end 3 år efter behandling med kemoterapi i kombination med CD20-antistof og/eller patienter med sent relaps og nytilkommen deletion17p/TP53-mutation. Lægemidlerne vurderes dog som klinisk ligeværdige behandlingsvalg.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres** sammenlignet med chlorambucil i kombination med obinutuzumab til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion17p/TP53-mutation, der oplever behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling med kemoterapi i kombination med CD20-antistof. Medicinrådet vurderer dog, at effektforholdet mellem behandlingerne vil være i overensstemmelse med sammenligningen af venetoclax i kombination med rituximab med bendamustin i kombination med rituximab.

- **Moderat merværdi** sammenlignet med bendamustin-rituximab til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion17p/TP53-mutation, der oplever behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling med kemoterapi i kombination med CD20-antistof (moderat evidens).

12 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der eksisterer en behandlingsvejledning fra RADS, senest opdateret i 2016. Hvis VEN-R anbefales, har det konsekvenser for denne behandlingsvejledning.

13 Referencer

1. CLL gruppen. Nationale retningslinjer for Kronisk Lymfatisk Leukæmi Revideret marts 2018 [internet]. Dansk Lymfom Gruppe; 2018. Tilgængelig fra: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKEwiN19613dHhAhUstYsKHe6oCn0QFjABegQIBhAC&url=http%3A%2F%2Fwww.lymphoma.dk%2Fwp-content%2Fuploads%2F2018%2F05%2FNationale-retningslinjer-for-CLL-marts-2018.docx&usg=AOvVaw2a-8pqxJrMIE>
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik : Nøgletal og figurer Danmark – Kronisk Lymfatisk leukæmi. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2019.
3. Den landsdækkende LYFO database. Malignt Lymfom og CLL – National årsrapport 2016. København: Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram; 2016.
4. RADS. Behandlingsvejledning for kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). 2016;December(CLL):1–9. Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/4242/behandlingsvejledning-for-kronisk-lymfatisk-leukaemi.pdf>
5. Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J, Trbusek M, Rossi D, Kater AP, et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* [internet]. 2012;26(7):1458–61. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22297721>
6. Buccheri V, Barreto WG, Fogliatto LM, Capra M, Marchiani M, Rocha V. Prognostic and therapeutic stratification in CLL: focus on 17p deletion and p53 mutation. *Ann Hematol* [internet]. 2018;97(12):2269–78. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30315344>
7. Eichhorst B, Hallek M. Prognostication of chronic lymphocytic leukemia in the era of new agents. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [internet]. 2016;2016(1):149–55. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913474>
8. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* [internet]. 2010;28(29):4473–9. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697090>
9. Tait D, Shanafelt, Victoria Wang, Neil E. Kay, Curtis A. Hanson, Susan M. O'Brien, JTait D. Shanafelt, Victoria Wang, Neil E. Kay, Curtis A. Hanson, Susan M. O'Brien, Jacqueline C Barrientos, Harry P. Erba, Richard M. Stone, Mark R. Litzow and Martin S. T MRL and MST. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer . *Blood*. 2018;132(Suppl 1):LBA-4.
10. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2019;20(1):43–56. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30522969>
11. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* [internet]. 2018;379(26):2517–28. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30501481>
12. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre SE, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia* [internet]. 2018;32(1):83–91. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2017.175>

13. Chen P-H, Ho C-L, Lin C, Wu Y-Y, Huang T-C, Tu Y-K, et al. Treatment Outcomes of Novel Targeted Agents in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(5):737.
14. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Hillmen P, Seymour JF, Coutre S, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: Results from the full population of a phase ii pivotal trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1973–80.
15. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):768–78.
16. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2018;19(1):65–75. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30909-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30909-9)
17. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213–23.
18. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood*. 2019;133(19):2031–42.
19. Leblond V, Aktan M, Coll CMF, Dartigeas C, Kisro J, Montillo M, et al. Safety of obinutuzumab alone or combined with chemotherapy for previously untreated or relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia in the phase IIIb green study. *Haematologica*. 2018;103(11):1889–98.
20. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: Post-treatment follow-up of the Murano phase III study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269–77.
21. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107–20.
22. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, Eigentler TK, Kiecker F, Pföhler C, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget*. 2017;8(45):79731–41.
23. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: Primary analysis of the randomized, open-label mable study. *Haematologica*. 2018;103(4):698–706.
24. Chen C, Puvvada S. Prognostic Factors for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(1):37–42.
25. Mato AR, Roeker LE, Eyre TA, Nabhan C, Lamanna N, Hill BT, et al. A retrospective comparison of venetoclax alone or in combination with an anti-CD20 monoclonal antibody in R/R CLL. *Blood Adv* [internet]. 2019;3(10):1568–73. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31101647>
26. Fung M, Jacobsen E, Freedman A, Prestes D, Farmakiotis D, Gu X, et al. Increased Risk of Infectious Complications in Older Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Exposed to Bendamustine. *Clin Infect Dis* [internet]. 2019;68(2):247–55. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29800121>

14 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)

Formand	Indstillet af
Robert Schou Pedersen Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Thor Høyer Afdelingslæge	Region Nordjylland
Annika Rewes Afdelingslæge	Region Syddanmark
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Sjælland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Stine Trolle Poulsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jakob Henriksen Læge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
To patienter/patientrepræsentanter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Thomas Linemann (projekt- og metodeansvarlig) Heidi Møller Johnsen (projektdeltager) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

15 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. september 2019	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	20. november 2019	Yderligere kvalificering af kategoriseringen af lægemidlets værdi. Godkendt af Medicinrådet.

16 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

16.1 Cochrane Risk of Bias – MURANO-studiet

Studiets risiko for bias er vurderet ved brug af tjeklisten Cochrane Risk of Bias tool (Cochrane handbook version 5.1, del 2.8, se <http://handbook-5-1.cochrane.org/>)

Bias	Risk for bias	Uddybning
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Central webbaseret tilordning.
Allocation concealment	Low	Central webbaseret tilordning.
Deviations from intended interventions	Low	Der er ikke noget, der indikerer nogen afvigelse.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes (livskvalitet og bivirkninger)	Unclear	Ikkeblindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager. Det kan ikke udelukkes eller bekræftes, at patientens og personalets kendskab til behandlingsallokering kan påvirke udfaldet for effektmålene.
Objective outcomes (overlevelse)	Low	Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager, men det vurderes ikke at have betydning for effektmålet overlevelse.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes (livskvalitet og bivirkninger)	Unclear	Ikkeblindet studie. Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager. Det kan ikke udelukkes eller bekræftes, at patientens og personalets kendskab til behandlingsallokering kan påvirke udfaldet for effektmålene.
Objective outcomes (overlevelse)	Low	Patienter og personale har kendskab til, hvilken behandling patienterne modtager, men det vurderes ikke at have betydning for effektmålet overlevelse.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.		
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Der er ikke noget, der indikerer selektiv rapportering af resultater.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Low	

16.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af venetoclax i kombination med rituximab

Klinisk spørgsmål 3b – VEN-R versus BR

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	VEN-R	BR	Relativ	Absolut		
3-års overlevelse (median opfølgningstid 36 måneder)												
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	195	194	HR 0,50 [0,30;0,85]	8,4 %-point	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Grad 3-4 hændelser (medianopfølgningstid 23,9 måneder)												
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	194	188	RR: 1,17 [1,04-1,31]	11,9 %-point [2,8-21,8]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Livskvalitet												
0											⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
<i>HR: Hazard ration; RR: Risk ratio</i> <i>a. Der er kun ét studie, og der vil derfor altid være usikkerhed omkring, hvorvidt resultaterne er repræsentative.</i>												