

# Medicinrådets protokol for vurdering af venetoclax i kombination med obinutuzumab til behandling af tidligere ubehandlede patienter med kronisk lymfatisk leukæmi

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i [Håndbog for Medicinrådets proces og metode](#) og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.*

Godkendt af Medicinrådet, 11. maj 2020

Dokumentnummer: 77455

Versionsnummer: 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Begreber og forkortelser .....	3
2	Introduktion .....	4
2.1	Kronisk lymfatisk leukæmi .....	4
2.2	Venetoclax i kombination med obinutuzumab .....	4
2.3	Nuværende behandling .....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	7
3.3	Effektmål .....	7
3.3.1	Overlevelse .....	8
3.4	Vigtige effektmål .....	8
3.4.1	Livskvalitet .....	8
3.4.2	Bivirkninger .....	9
4	Litteratursøgning .....	9
5	Databehandling og -analyse .....	10
6	Evidensens kvalitet .....	12
7	Andre overvejelser .....	12
8	Relation til behandlingsvejledning .....	12
9	Referencer .....	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	14
11	Versionslog .....	15
12	Bilag 1: Søgestreng .....	16

## 1 Begreber og forkortelser

CI	Konfidensinterval
CLL	Kronisk lymfatisk leukæmi
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
iwCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
PP	<i>Per-protocol</i>
RCT	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
RR	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>

## 2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Abbvie, som ønsker, at Medicinrådet vurderer venetoclax i kombination med obinutuzumab til behandling af patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 24. januar 2020.

### 2.1 Kronisk lymfatisk leukæmi

Kronisk lymfatisk leukæmi er en hæmatologisk kræftsygdom, som opstår i kroppens B-lymfocytter og påvirker deres regulering af celledeling og celledød. Det fører til en ophobning af B-lymfocytter bl.a. i knoglemarv, lymfeknuder, milt og blod. B-cellerne 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 (CLL) er den almindeligste leukæmi i de vestlige lande og udgør 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 [2]. Det estimeres, at ca. 4.000 patienter lever med sygdommen i Danmark [3]. Medianalderen er ved diagnose 70 år, og dobbelt så mange mænd som kvinder får diagnosen [1,2].

CLL er ofte asymptomatisk på diagnosetidspunktet og kan blive opdaget tilfældigt efter en blodprøve. Diagnosen stilles ved konstatering af persisterende (vedvarende) lymfocytose, defineret som > 5 mia. monoklonale 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 ca. 4 til > 12 år afhængig af sygdomsstadie og risikoprofil.

### 2.2 Venetoclax i kombination med obinutuzumab

Venetoclax hæmmer funktionen af Bcl-2, som er et protein, der modvirker programmeret celledød. Bcl-2 er overudtrykt i B-lymfocytter, når man har CLL. Når funktionen af Bcl-2 hæmmes, beskyttes cellerne ikke længere mod programmeret celledød, og de vil derfor dø. Derved vil antallet af B-cellelymfocytter falde, og tilstanden forbedres.

Obinutuzumab er et monoklonalt humant antistof rettet mod CD-20, som er udtrykt på overfladen af B-lymfocytter. Når antistoffet binder til B-lymfocytterne, vil kroppens immunforsvar aktiveres, og cellerne nedbrydes.

Lægemedlerne administreres som følger i serier a 28 dage

- Obinutuzumab i.v., serie 1: 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1.000 mg på dag 8 og 15, serie 2-6: 1.000 mg på dag 1.
- Venetoclax p.o., serie 1: 20 mg på dag 22-28, serie 2: 50 mg på dag 1-7, 100 mg på dag 8-14, 200 mg på dag 15-21 og 400 mg på dag 22-28. Serie 3-12: 400 mg på dag 1-28 (kontinuerligt til afslutning af cyklus 12).

Venetoclax har allerede markedsføringstilladelse i kombination med rituximab til behandling af patienter med CLL, der tidligere har modtaget mindst én behandling. Den behandling blev anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet i december 2019.

## 2.3 Nuværende behandling

Behandlingen af CLL 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 *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)*.

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

I behandlingsøjemed opdeles patientpopulationen efter, hvorvidt de har deletion17p/p53-mutation eller ej og efter performancestatus, alder og komorbiditeter.

Hvorvidt patienterne har deletion17p/p53-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 anti-CD20-antistof, eller hvorvidt de skal have targeteret behandling.

Patienter med deletion17p/p53-mutation er ikke følsomme for behandling med cytostatika og behandles i stedet med proteinkinasehæmmeren ibrutinib, og idelalisib i kombination med rituximab, når anden behandling ikke er egnet.

For patienter uden deletion17p/p53-mutation afgøres valget af cytostatika og anti-CD20-antistof af patientens alder, performancestatus og mængden af komorbiditet [4]. Traditionelt har man anvendt cytostatika i første linje, når det var muligt, fordi de medicinske behandlingsmuligheder har været få, og fordi højere alder og deletion17p/p53-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.

Ved relaps behandles patienterne uanset deletion17p/p53-mutation med enten venetoclax i kombination med rituximab, som er et anti-CD20-antistof eller ibrutinib [4].

I nuværende dansk klinisk praksis skelnes der i behandlingsøjemed ikke imellem, hvorvidt patienterne har hypermuteret IGHV eller ej, selvom det er af betydning for patienternes prognose. Patienter med umuteret sygdom har en dårligere prognose end patienter med hypermuteret IGHV-status. Studier viser, at en opdeling af patienterne i forhold til IGHV-status er relevant for effekten af nogle behandlinger, og fagudvalget forventer, at den praksis på sigt vil blive aktuel i dansk sammenhæng [5–7]. Denne ændring i behandlingspraksis er reflekteret i den seneste retningslinje for kronisk lymfatisk leukæmi, hvor tidligere ubehandlede patienter uden IGHV-mutation og uden del17p/p53-mutation anbefales behandlet med enten ibrutinib eller venetoclax i kombination med obinutuzumab. Aktuelt er det dog ikke muligt at behandle efter denne retningslinje, da det afventer EMA-godkendelser samt anbefaling fra Medicinrådet.

Der er ca. 150 patienter om året med behandlingsbehov i 1. linje [4], hvoraf ca. 90 % ikke har deletion17p/p53-mutation og behandles med cytostatika i kombination med et anti-CD20-antistof [8]. I denne patientgruppe forventes 40 % at have hypermuteret IGHV og 60 % at være umuteret (hhv. +/- IGHV-status). De resterende 10 % med deletion17p/p53-mutation behandles med ibrutinib.

Fagudvalgets angivelse af antallet af patienter i de forskellige grupper er baseret på estimater fra den landsdækkende LYFO database, viden om tid til første relaps og forekomsten af deletion17p/p53-mutation på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet [9–13].

### 3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vores vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population) af det lægemiddel, vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene.

Fagudvalget har defineret to kliniske spørgsmål, der retter sig mod henholdsvis patienter med eller uden deletion17p/p53-mutation.

#### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

*Hvilken værdi har venetoclax i kombination med obinutuzumab sammenlignet med cytostatika i kombination med et anti-CD20-antistof for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion17p/p53-mutation?*

##### *Population*

Patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion17p/p53-mutation.

##### *Intervention*

Venetoclax i kombination med obinutuzumab doseret som beskrevet i afsnit 2.2.

- Obinutuzumab i.v., serie 1: 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1.000 mg på dag 8 og 15, serie 2-6: 1.000 mg på dag 1.
- Venetoclax p.o., serie 1: 20 mg på dag 22-28, serie 2: 50 mg på dag 1-7, 100 mg på dag 8-14, 200 mg på dag 15-21 og 400 mg på dag 22-28. Serie 3-12: 400 mg på dag 1-28 (kontinuerligt til slut af cyklus 12).

##### *Komparator*

Chlorambucil i kombination med obinutuzumab doseret som følger i 6 serier a 28 dage:

- Chlorambucil p.o. 0,5 mg/kg på dag 1 og 15
- Obinutuzumab i.v. 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1.000 mg på dag 8 og 15 i 1. serie, herefter 1.000 mg på dag 1 i serie 2-6.

Bendamustin i kombination med rituximab doseret som følger i op til 6 serier a 28 dage:

- Bendamustin i.v. 70-90 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 og 2
- Rituximab i.v. 375 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 i første serie, herefter i.v. 500 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 i efterfølgende serier.

Fludarabin, cyclofosfamid i kombination med rituximab (R-FC) doseret som følger i 6 serier a 28 dage:

Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1-3

Cyclofosfamid 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1-3

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1, 1. serie, serie 2-6: 500 mg/m<sup>2</sup>

Anvendelsen af de tre komparatorer afhænger i dansk klinisk praksis af patienternes alder og komorbiditet. Hvis ikke der findes direkte sammenligninger med alle tre komparatorer, bedes ansøger vælge den eller de komparatorer, hvor der findes det bedste evidensgrundlag. Ansøger bedes argumentere for valget af komparator og inkludere en grundig beskrivelse af den eller de patientpopulationer, der indgår i den eller de valgte sammenligninger. Se i øvrigt afsnit 7. Andre overvejelser.

Fagudvalget vil udover den overordnede sammenligning se på subgruppeanalyser baseret på IGHV-status for at belyse, hvorvidt der er en differentieret effekt af venetoclax i kombination med obinutuzumab overfor kemoimmunoterapi. Se i øvrigt afsnit 7. Andre overvejelser.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål står i tabel 1.

### 3.2 Klinisk spørgsmål 2

*Hvilken værdi har venetoclax i kombination med obinutuzumab sammenlignet med ibrutinib for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion17p/p53-mutation?*

#### *Population*

Patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion17p/p53-mutation.

#### *Intervention*

Som i afsnit 3.1.

#### *Komparator*

- Ibrutinib p.o. 420 mg dagligt indtil progression.

#### *Effektmål*

De valgte effektmål står i tabel 1.

### 3.3 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.



**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Kritisk	Dødelighed	Forskel i overlevelseshastighed ved 3 år eller ved længst mulig opfølgningstid	5 %-point
	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger*	Forskel i andel der opnår PFS efter 3 år eller længst muligt opfølgningstid	10 %-point
Bivirkninger	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel der oplever grad 3-4 uønskede hændelser (+ kvalitativ gennemgang)	10 %-point
Livskvalitet	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	EORTC QLQ-C30	10 point

\* Eftersom PFS er et sammensat effektmål, der indeholder både progression og død, anvendes væsentlighedskriterierne for alvorlige symptomer og bivirkninger.

### 3.3.1 Overlevelse

#### Overlevelseshastighed (OS-rate)

Det primære mål for behandling af CLL er at forbedre patientens overlevelse. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død, uanset årsag. Overlevelse opgøres typisk som en medianoverlevelse (overall survival, OS) eller som en andel af patienter, der er i live ved en given opfølgningstid. Den mediane overlevelse er oftest ikke tilgængelig ved godkendelsen af nye lægemidler til behandling af CLL, fordi overlevelsen med nuværende behandlingsmuligheder er mellem 4 og 12 år. Overlevelseshastigheden ved 3 år er i omegnen af 80 % for patienter, der behandles i førstelinje [13]. Overlevelsen ønskes derfor opgjort som andelen af patienter, der er i live efter 3 år eller efter længst mulig opfølgningstid. For 3-årsoverlevelseshastighed vurderer fagudvalget, at 5 %-point er en klinisk relevant forskel mellem grupperne.

I tilfælde, hvor de ønskede overlevelseshastighedsdata ikke er tilgængelige, ønsker fagudvalget, at ansøger supplerer med information om surrogat-effektmålet PFS-rate. Hvis de ønskede overlevelseshastighedsdata er tilgængelige, vil data for PFS ikke anvendes i kategoriseringen. Hvis den endelige ansøgning beror på PFS, bedes ansøger redegøre for sammenhængen mellem surrogat-effektmålet og det kliniske effektmål overlevelse.

#### Progressionsfri overlevelseshastighed (PFS-rate)

Progressionsfri overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression, jf. iwCLL guidelines [14]. PFS anses desuden af EMA for at være et passende primært effektmål for vurdering af nye lægemidler til CLL, men den nødvendige opfølgningstid for modne PFS-data (median) er over fem år.

Fagudvalget ønsker derfor PFS opgjort som PFS-rate ved 3 år eller med længst mulig opfølgningstid. PFS vurderes at være et vigtigt effektmål. Da hændelseshastighederne for progression ved 3-årsopfølgning vil være højere end hændelseshastighederne for død, forventes der en større forskel i PFS-rate sammenlignet med OS-rate mellem grupperne ved 3-årsopfølgning. Derfor vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel for 3-års PFS-rate er 10 %-point.

## 3.4 Vigtige effektmål

### 3.4.1 Livskvalitet

EORTC-QLQ-C30 er et generisk spørgeskema, som anvendes til kræftpatienter. Redskabet måler livskvalitet, symptomer og overordnet helbredsstatus. Spørgeskemaet består af 30 spørgsmål og er udviklet

til brug i klinisk forskning. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på Osoba et al., hvor en lille ændring i livskvalitet er defineret som 10 point [15]. Fagudvalget vælger at anvende den mindste klinisk relevante forskel på 10 point mellem grupperne. Fagudvalget bemærker, at det kan være vanskeligt at foretage en meningsfuld sammenligning af patienternes livskvalitet på tværs af de forskellige behandlinger og studier, da behandlingsregimerne har forskellig varighed. Fagudvalget ønsker, at ansøger undersøger, hvorvidt der for intervention og komparator findes fælles opfølgningstider for ændringen i livskvalitet og opgøre disse i den endelige ansøgning.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### **Andel patienter med mindst én uønsket hændelse af grad 3-4**

Fagudvalget ønsker alvorlige uønskede hændelser opgjort som andel af patienter, der oplever mindst en grad 3-4 bivirkning, og en forskel mellem grupperne på 10 procentpoint anses som klinisk relevant. Fagudvalget vurderer, at langt størstedelen af patienter (over 80 %) vil opleve en grad 3-4 uønskede hændelser i løbet af 3 år. Da fagudvalget ikke har kendskab til kliniske studier, der direkte sammenligner effekten af venetoclax i kombination med obinutuzumab med alle komparatorer, bør ansøger vurdere, om sammenligning af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, median opfølgningstid, dataindsamling og hvordan bivirkninger/hændelser er opgjort og rapporteret. Overvejelser omkring dette skal fremgå i den endelige ansøgning.

#### **Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og bivirkninger**

Fagudvalget vil desuden foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med udgangspunkt i SAE-lister fra studier med henblik på at vurdere, om der er forskel i bivirkningsprofilerne mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne. Den kvalitative gennemgang af bivirkningslisterne vil ligeledes belyse, hvorvidt en eventuel forskel mellem behandlingerne i andel af patienter, der oplever alvorlige bivirkninger, skyldes klinisk betydende bivirkninger. Fagudvalget vil inddrage produktresuméerne i det omfang, det er nødvendigt. Ansøger bedes derfor vedlægge disse.

## 4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor venetoclax i kombination med obinutuzumab er sammenlignet direkte med komparatorerne.

Medicinrådet har fundet følgende fuldtekstartikel, som indeholder en direkte sammenligning mellem venetoclax i kombination med obinutuzumab og den ene komparator, chlorambucil i kombination med obinutuzumab.

- Fischer et al. 2019. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 6;380(23):2225-2236.

Der er ikke tilstrækkeligt datagrundlag til en komplet besvarelse af de kliniske spørgsmål, da der mangler sammenligning med de to øvrige komparatorer.

Ansøger skal derfor undersøge, om der findes andre fuldtekstartikler, som indeholder de angivne mangler. Søgestrengen fremgår nedenfor.

Finder ansøger andre artikler med venetoclax i kombination med obinutuzumab, som indeholder de angivne mangler, skal virksomheden søge efter lignende artikler for komparatorerne. Ansøger skal på baggrund af

artiklerne lave en indirekte sammenligning til at besvare de(n) del(e) af det kliniske spørgsmål, som den direkte sammenligning ikke kan besvare.

I begge tilfælde skal ansøger derudover konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgestreng til PubMed og CENTRAL udarbejdet i samarbejde med informationsspecialist kan ses i afsnit 12, bilag 1.

Virksomheden skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

#### *Kriterier for litteratursøgning*

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

#### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler ekskludere først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i PRISMA-Statement (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal ansøger anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

## 5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater:

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimaterne.

#### Statistiske analyser:

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode, der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

#### Metaanalyser:

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

#### Narrative analyser:

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

## 6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

## 7 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Fagudvalget vil overveje, hvorvidt anvendelse af venetoclax i kombination med obinutuzumab i første linje udelukker anvendelse af kemoterapi i senere linjer, og hvorvidt dette er problematisk. Ansøger bedes i øvrigt bidrage med perspektiver herpå i deres endelige ansøgning.

Hvis der ikke er direkte evidens for alle komparatorer i klinisk spørgsmål 1, så bedes ansøger vælge den eller de komparatorer, hvor der findes det bedste evidensgrundlag. I det tilfælde skal ansøger argumentere for, hvorvidt effekten i de kliniske studier kan overføres til den samlede patientpopulation, der behandles med kemoterapi i første linje. Hvis evidensgrundlaget kun dækker en begrænset patientpopulation, vil fagudvalget vurdere, hvorvidt det er acceptabelt at ekstrapolere til en bredere patientpopulation.

For klinisk spørgsmål 1 vil fagudvalget se på separate effktopgørelser baseret på IGHV-status for at belyse, hvorvidt der er en differentieret effekt af venetoclax i kombination med obinutuzumab overfor kemoimmunoterapi. Ansøger bedes bidrage med separate effktopgørelser for patienter hhv. umuteret og hypermuteret IGHV-status for alle effektmål.

Fagudvalget ønsker, at ansøger redegør for, hvorfor venetoclax gives i kombination med rituximab i anden linje og med obinutuzumab i første linje. Ansøger bedes redegøre for, hvorvidt der forventes nogen forskel i den kliniske effekt ved tillæg af de to anti-CD20-antistoffer.

Ansøger bedes redegøre for, hvorvidt der er evidens for, at der kan genbehandles med venetoclax.

## 8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget vil derfor ikke tage stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

## 9 Referencer

1. CLL gruppen. Nationale retningslinjer for Kronisk Lymfatisk Leukæmi Revideret marts 2018. Dansk Lymfom Gruppe; 2018.
2. Den landsdækkende LYFO database. Malignt Lymfom og CLL - National årsrapport 2018. 2018.
3. 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.
4. RADS. Behandlingsvejledning for kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). 2016;December(CLL):1–9.
5. 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.
6. 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*. 2019;20(1):43–56.
7. 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*. 2018;379(26):2517–28.
8. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014;123(21):3247–54.
9. 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*. 2010;28(29):4473–9.
10. 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*. 2012;26(7):1458–61.
11. Eichhorst B, Hallek M. Prognostication of chronic lymphocytic leukemia in the era of new agents. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2016;2016(1):149–55.
12. 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*. 2018;97(12):2269–78.
13. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Malignt Lymfom og CLL National årsrapport 2018. 2018.
14. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745–60.
15. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

**Medicinrådets fagudvalg vedrørende kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)**

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Robert Schou Pedersen Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Thor Høyer Afdelingslæge	Region Nordjylland
Annika Rewes Afdelingslæge	Region Syddanmark
Rasmus Bo Dahl-Sørensen	Region Sjælland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Stine Trolle Poulsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Samuel Azuz Reservelæge	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](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

## 11 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	11. maj 2020	Godkendt af Medicinrådet.



## 12 Bilag 1: Søgestreng

### Søgestreng for identifikation af relevant litteratur i PubMed.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

#	Søgetermer	Kommentar	
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh]	Søgetermer for indikationen	
2	CLL[tiab]		
3	chronic lymphocytic leukemia[tiab] OR chronic lymphocytic leukaemia[tiab]		
4	chronic lymphatic leukemia[tiab] OR chronic lymphatic leukaemia[tiab]		
5	chronic lymphoblastic leukemia[tiab] OR chronic lymphoblastic leukaemia[tiab]		
6	chronic b-cell leukemia[tiab] OR chronic b-cell leukaemia[tiab]		
7	SLL[tiab] OR small lymphocytic lymphoma[tiab] OR small cell lymphoma[tiab]		
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7		
9	venetoclax[nm] OR venetoclax[tiab] or Venclyxto*[tiab] or Venclexta*[tiab]	Søgetermer for intervention og komparatorer	
10	obinutuzumab[nm] OR obinutuzumab[tiab] or Gazyva*[tiab] or afutuzumab[tiab]		
11	Chlorambucil[mh] OR chlorambucil[tiab] OR amboclorin*[tiab] OR chloraminophene[tiab] OR chlorbutin*[tiab] OR Leukeran*[tiab]		
12	Bendamustine Hydrochloride[mh] OR bendamustin*[tiab] OR Levact*[tiab] OR Treanda*[tiab]		
13	Rituximab[mh] OR rituximab[tiab] OR Rituxan*[tiab] OR Mabthera*[tiab]		
14	fludarabine[nm] OR fludarabine[tiab] OR Fludara*[tiab]		
15	Cyclophosphamide[mh] OR cyclophosphamide[tiab] OR cyclophosphan*[tiab] OR cytophosphan*[tiab] OR Cytosan*[tiab] OR Endoxan*[tiab] OR Neosar*[tiab]		
16	R-FC[tiab] OR RFC[tiab]		
17	PCI 32765[nm] OR ibrutinib[tiab] OR Imbruvica*[tiab] OR PCI-32765[tiab] OR PCI32765[tiab]	Søgetermer for ikke relevante publikationstyper (der ekskluderes)	
18	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Guideline[pt] OR Review[pt] OR case report[ti]		
19	<b>(#8 AND #9 AND #10) NOT #18</b>		Kombination af indikation og intervention. <b>Kan screenes først</b>
20	<b>(#8 AND #10 AND #11) NOT #18</b>		Kombination af indikation og komparator 1
21	<b>(#8 AND #12 AND #13) NOT #18</b>		Kombination af indikation og komparator 2
22	<b>(#8 AND #13 AND #14 AND #15) NOT #18</b>		Kombination af indikation og komparator 3
23	<b>(#8 AND #16) NOT #18</b>		
24	<b>(#8 AND #17)</b>		Kombination af indikation og komparator (sp.2)

25	(#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24) NOT #19	Komparatorer samlet, fratrukket resultater for intervention. <b>Kan screenes, hvis manglende data er fundet for intervention</b>
----	---	--

Feltkoder: mh = MeSH Term nm = Supplementary Concept/Substance tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords pt = publication type

### Søgestreng for identifikation af relevant litteratur i CENTRAL (Cochrane Library).

<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#	Søgetermer	Kommentar	
#1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]	Søgetermer for indikationen	
#2	(CLL or SLL):ti,ab		
#3	(chronic next (lymphocytic or lymphatic or lymphoblastic or b-cell or small) next leuk*emia):ti,ab:kw		
#4	#1 or #2 or #3		
#5	(venetoclax or Venclyxto* or Venclexta* or "ABT 199" or ABT199 or "GDC 0199" or GDC0199 or "RG 7601" or RG7601):ti,ab,kw	Søgetermer for intervention og komparatorer	
#6	(obinutuzumab or Gazyva* or afutuzumab or "GA 101" or GA101 or "RO 5072759" or RO5072759):ti,ab,kw		
#7	(chlorambucil or chlorambucil or amboclorin or chloraminophene or chlorbutin or Leukeran*):ti,ab,kw		
#8	(bendamustin* or Levact* or Treanda*):ti,ab,kw		
#9	(rituximab or Rituxan* or Mabthera*):ti,ab,kw		
#10	(fludarabine or Fludara*):ti,ab,kw		
#11	(cyclophosphamide OR cyclophosphan* or cytophosphan* or Cytosan* or Endoxan* or Neosar*):ti,ab,kw		
#12	(R-FC or RFC):ti,ab		
#13	(ibrutinib or Imbruvica* or "PCI 32765" or PCI32765):ti,ab,kw		
#14	("conference abstract" or review):pt		Søgetermer for ikke relevante publikationstyper (der ekskluderes)
#15	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so		
#16	NCT*:au		
#17	#14 or #15 or #16		
#18	(#4 and #5 and #6) not #17	Kombination af indikation og intervention. <b>Kan screenes først</b>	
#19	(#4 and #6 and #7) not #17	Kombination af indikation og komparator 1	
#20	(#4 and #8 and #9) not #17	Kombination af indikation og komparator 2	

#21	((#4 and #9 and #10 and #11) or (#4 and #12)) not #17	Kombination af indikation og komparator 3
#22	(#4 and #13) not #17	Komparatorer samlet, fratrukket resultater for intervention. <b>Kan screenes, hvis manglende data er fundet for intervention</b>

Feltkoder: ti: title ab: abstract kw: keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase. pt = publication type