

Medicinrådets protokol
for vurdering af
venetoclax i kombination
med rituximab til
behandling af patienter
med kronisk lymfatisk
leukæmi der har
modtaget mindst én
tidligere behandling

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15. maj 2019
Ikrafttrædelsesdato	16. maj 2019
Dokumentnummer	49206
Versionsnummer	1.0

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.

© 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, den 16. maj 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	5
4.2	Venetoclax i kombination med rituximab	7
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Klinisk spørgsmål 2	7
5.3	Klinisk spørgsmål 3	8
5.4	Valg af effektmål	8
5.5	Kritiske effektmål	9
5.5.1	Overlevelse	9
5.6	Vigtige effektmål	10
5.6.1	Livskvalitet	10
5.6.2	Bivirkninger	11
6	Litteratursøgning	11
7	Databehandling og analyse	12
8	Andre overvejelser	13
9	Referencer	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
11	Bilag 1 – Søgeprotokol	17
12	Versionslog	20

1 Lægemedelinformationer

Lægemedlets oplysninger	
Handelsnavn	Venclyxto®
Generisk navn	Venetoclax
Firma	Abbvie
ATC-kode	L01XX52
Virkningsmekanisme	Venetoclax hæmmer det antiapoptotiske protein BCL-2, som er overekspresseret 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.
Forventet EMA-indikation	Venetoclax i kombination med rituximab til voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi der har modtaget mindst en tidligere behandling.

2 Forkortelser

BCL-2:	B-celle-lymfom 2
CI:	Konfidensinterval
CIRS:	<i>Cummulative illness rating scale</i>
CLL:	Kronisk lymfatisk leukæmi
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

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af venetoclax i kombination med rituximab som mulig standardbehandling af patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, som har modtaget mindst én tidligere behandling. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende venetoclax i kombination med rituximab modtaget den 24. september 2018.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem venetoclax i kombination med rituximab og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 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 almindeligste 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. 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, *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. Median overlevelse fra diagnosetidspunktet varierer fra 4 til > 12 år afhængig af sygdomsstadie og risikoprofil.

4.1 Nuværende behandling

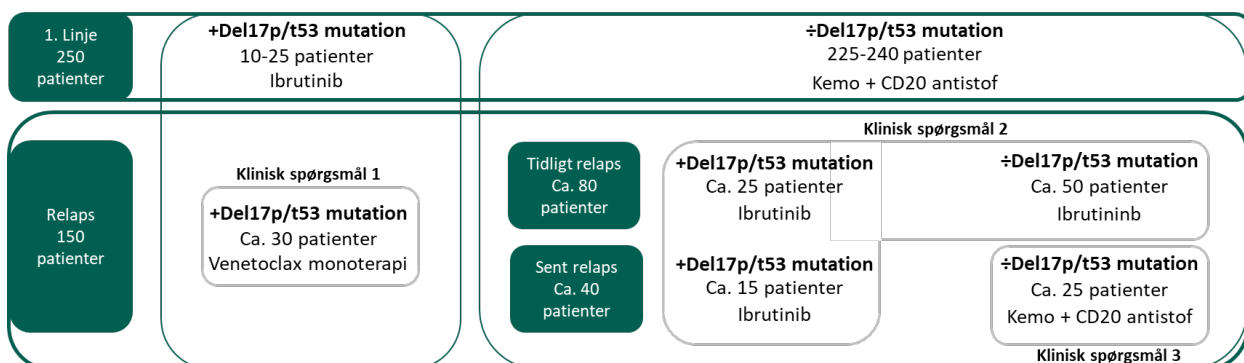
Behandlingen af kronisk lymfatisk leukæmi varetages af de hæmatologiske afdelinger. På diagnosetidspunktet skelnes mellem behandlingskrævende og ikkebehandlingskrævende sygdom. Ikkebehandlingskrævende sygdom følges med watch and wait, indtil sygdommen bliver behandlingskrævende ifølge kriterier defineret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

Behandlingsstrategien afhænger af patientspecifikke faktorer (performancestatus, komorbiditet (cumulative illness rating scale (CIRS)), alder, præferencer), sygdomskaraktistika (tumorbyrde, stadie, risikoprofil (FISH), mutationsstatus) 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 CD20-antistof. Patienter med deletion17p/p53-mutation er ikke følsomme for behandling med cytostatika og behandles i stedet med proteinkinasehæmmeren ibrutinib. For patienter uden deletion17p/p53-mutation afgøres valget af cytostatika og 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.

Figur 1 viser nuværende behandlingsalgoritme. Der er ca. 150 patienter om året med behandlingsbehov i 2. linje [4]. Ved tidligt relaps behandles både patienter uden og patienter med nytillkommen deletion17p/p53-mutation med ibrutinib (ca. 90 patienter) [4]. Patienter, der i 1. linje blev behandlet med ibrutinib, behandles hovedsageligt med venetoclax monoterapi (ca. 30 patienter). Hos patienter uden deletion17p/p53-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 estimater af populationsstørrelser og mest anvendte behandling.

Fagudvalgets angivelse af antallet af patienter i de forskellige grupper er baseret på estimater fra tidligere RADS-behandlingsvejledning, viden om tid til første relaps og forekomsten af deletion17p/p53-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].

4.2 Venetoclax i kombination med rituximab

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 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.

5 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål indeholder specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med venetoclax monoterapi til behandling af patienter med deletion17p/p53-mutation, som oplever relaps eller behandlingssvigt efter behandling med ibrutinib?

Population

Patienter med deletion17p/p53-mutation, som oplever behandlingssvigt under behandling med ibrutinib i 1. linje.

Intervention

Venetoclax i kombination med rituximab som angivet i afsnit 4.2.

Komparator

Venetoclax monoterapi, doseret 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 frem til progression.

5.2 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?

Population

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 nyttilkommen deletion17p/p53-mutation.

Intervention

Venetoclax i kombination med rituximab som angivet i afsnit 4.2.

Komparator

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

Effektmål

Effektmålene fremgår af tabel 1 og er beskrevet i afsnit 5.4

5.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvilken værdi har venetoclax i kombination med rituximab sammenlignet med kemoterapi i kombination med CD20-antistof til behandling af patienter uden deletion 17p/p53-mutation, der har behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling?

Population

Patienter med kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion 17p/p53-mutation, der oplever behandlingskrævende relaps mere end 3 år efter deres første behandling med kemoterapi i kombination med CD20-antistof.

Intervention

Venetoclax i kombination med rituximab som angivet i afsnit 4.2.

Komparatorer

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 s.c. 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1000 mg på dag 8 og 15 i 1. serie, herefter 1000 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/m² på dag 1 og 2
- Rituximab i.v. 375 mg/m² på dag 1 i første serie, herefter i.v. 500 mg/m² på dag 1 i efterfølgende serier.

5.4 Valg af effektmål

Tabel X summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og effektmålskategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den tidligere metode og afspejler den mindste forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende mindste klinisk relevante forskel* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde: alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

Tabel X. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	<i>Kritisk</i>	<i>Dødelighed</i>	Forskel i overlevelsesrate ved 3 år eller ved længst mulig opfølgningstid	5 %-point	2,5 %-point
	<i>Vigtigt</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger*</i>	Forskel i andel der opnår PFS efter 3 år eller længst muligt opfølgningstid	10 %-point	5 %-point
	<i>Vigtigt</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel af patienter der opnår MRD-negativitet indenfor 24 måneder	20 %-point	10 %-point
Bivirkninger	<i>Vigtigt</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel der oplever grad 3-4 uønskede hændelser (+ kvalitativ gennemgang)	10 %-point	5 %-point
Livskvalitet	<i>Vigtigt</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	EORTC QLQ-C30	10 point	5 point

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

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punkttestimer og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effekttestimer skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets metodehåndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

5.5 Kritiske effektmål

5.5.1 Overlevelse

Overlevelsesrate

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 median overlevelse (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. Baseret på data fra en metaanalyse vurderer fagudvalget at overlevelsesraten ved 3 år er i omegnen af 90 % for

patienter, der behandles for relaps [12]. Overlevelsen ønskes derfor opgjort som andelen af patienter, der er i live efter 3 år eller efter længst mulig opfølgningstid. For 3-års overlevelseshastighed vurderer fagudvalget, at 5 %-point er en klinisk relevant forskel mellem grupperne.

Da overlevelseshastighed ofte er sparsomme for nye lægemidler ved godkendelsestidspunktet som følge af patienternes prognose, vurderer fagudvalget, at overlevelseshastighed, i tilfælde hvor de ønskede overlevelseshastighed ikke er tilgængelige, bør suppleres med information om surrogat-effekt målne PFS-rate og *minimum residual disease* (MRD). Såfremt de ønskede overlevelseshastighed er tilgængelige, vil data for PFS og MRD ikke anvendes i kategoriseringen. Såfremt den endelige ansøgning beror på PFS eller MRD-data (surrogat-effekt mål) bedes ansøger redegøre for sammenhængen mellem surrogat-effekt målne og det kliniske effekt mål: overlevelse

PFS-rate

Progressionsfri overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression, jf. iwCLL guidelines [13]. PFS anses desuden af EMA for at være et passende primært effekt mål 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 effekt mål. Da hændelseshastighederne for progression ved 3-års opfølgning vil være højere end hændelseshastighederne for død, forventes der en større forskel i PFS-rate sammenlignet med OS-rate mellem grupperne ved 3-års opfølgning. Derfor vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel for 3-års PFS-rate er 10 %-point.

Minimal residual disease (MRD)-negativitet

MRD er et objektive mål for dybden af respons og defineres ud fra antallet af leukæmiceller, der er til stede i perifært blod eller knoglemarv. MRD-negativitet er betegnelsen for patienter, hvor antallet af leukæmiceller er under 1/10.000 leukocytter. MRD-negativitet er af EMA betragtet som et anvendeligt effekt mål for godkendelse af nye lægemidler som følge af langvarige remissioner ved nye lægemidler til CLL [15]. MRD-negativitet ved afsluttet induktionsbehandling er desuden vist at være stærkt korreleret til OS og PFS uafhængigt af behandlingstype og -linje samt risikofaktorer (f.eks. deletion17p/p53, IGHV-status) [16]. MRD vurderes derfor at være et vigtigt effekt mål til at supplere OS- og PFS-rater. Da der er tale om et surrogat-effekt mål, vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er 20 %-point.

5.6 Vigtige effekt mål

5.6.1 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 funktions-skalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptoms-kalaer 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 [17]. 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 opføre disse i den endelige ansøgning.

5.6.2 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 rituximab med alle komparatorer, bør ansøger lave en vurdering af, 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.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor venetoclax i kombination med rituximab er sammenlignet direkte med bendamustin i kombination med rituximab.

Sekretariatet fandt følgende artikler [18,19], som er relevante, og som kan anvendes til direkte til besvarelse af dele af spørgsmål 3:

- 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.
- 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.

Virksomheden skal derfor søge efter yderligere studier, der kan belyse klinisk spørgsmål 1 og 2 samt sammenligningen mellem interventionen og chlorambucil i kombination med obinutuzumab og effektmål i spørgsmål 3, der ikke er data for i de to angivne publikationer. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en

eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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

Inklusions- og eksklusionskriterier

De inkluderede studier skal være randomiserede kontrollerede forsøg og skal stemme overens med de kliniske spørgsmål, hvad angår de beskrevne populationer, komparatorer og indeholde minimum et relevant effektmål. Studier, som er fase I- og IIa-studier, ekskluderes.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Fagudvalget ønsker en detaljeret opgørelse over, hvilke specifikke behandlinger patienterne har modtaget inden inklusion i de studier, der anvendes til besvarelse af de kliniske spørgsmål. Dette bør omfatte antal af tidligere behandlinger, behandlingernes indholdsstoffer, samt hvor mange patienter der har været behandlet med de tilgængelige behandlinger. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode [20]), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet

til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 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.

9 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. Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Minimal Residual Disease and Survival Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [internet]. 2019; Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31027992>

13. 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* [internet]. 2018;131(25):2745–60. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29540348>
14. Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre È M, Aissa F, Lachaine J. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: A literature-based analysis. *Curr Oncol*. 2015;22(3):e148–56.
15. Agency EM. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Table of contents. 2016;44(December 2015).
16. Kwok M, Rawstron AC, Varghese A, Evans PAS, O'Connor SJM, Doughty C, et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood* [internet]. 2016;128(24):2770–3. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27697770>
17. 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.
18. 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* [internet]. 2018 [citeret 19. juni 2018];378(12):1107–20. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1713976>
19. 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.
20. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683–91.

10 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>Nyudpegning i gang</i>	Region Sjælland
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder 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: Karen Kleberg Hansen (projekt- og metodeansvarlig) Heidi Møller Johnsen (projektdeltager) Thomas Linemann (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

11 Bilag 1 – Søgeprotokol

MEDLINE via PubMed

#	Søgetermer	Kommentar
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh]	Søgeord for indikation. De søges som MeSH termer, og som fritekst i titel og abstract
2	CLL[tiab] or chronic lymphocytic leukemia[tiab] or chronic lymphocytic leukaemia[tiab]	
3	chronic lymphatic leukemia[tiab] or chronic lymphatic leukaemia[tiab]	
4	chronic lymphoblastic leukemia[tiab] or chronic lymphoblastic leukaemia[tiab]	
5	chronic b-cell leukemia[tiab] or chronic b-cell leukaemia[tiab]	
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	
7	venetoclax[nm]	Søgeord for ansøgers lægemiddel og komparator. De søges som MeSH-termer, Supplementary Concept/Substance og som fritekst i titel og abstract
8	venetoclax[tiab] or Venclyxto*[tiab] or Venclexta*[tiab] or ABT-199[tiab] or ABT199[tiab] or GDC-0199[tiab] or GDC0199[tiab] or RG-7601[tiab] or RG7601[tiab]	
9	PCI 32765[nm]	
10	ibrutinib[tiab] or Imbruvica*[tiab] or PCI-32765[tiab] or PCI32765[tiab]	
11	Chlorambucil[mh]	
12	chlorambucil[tiab] or Leukeran*[tiab] or NSC-3088[tiab] or NSC3088[tiab]	
13	obinutuzumab[nm]	
14	obinutuzumab[tiab] or Gazyva*[tiab] or afutuzumab[tiab] or GA-101[tiab] or GA101[tiab] or RO-5072759[tiab] or RO5072759[tiab]	
15	(#11 or #12) and (#13 or #14)	
16	Bendamustine Hydrochloride[mh]	
17	bendamustin*[tiab] or Levact*[tiab] or Treanda*[tiab]	
18	Rituximab[mh]	
19	rituximab[tiab] or Mabthera*[tiab] or Rituxan*[tiab] or GP-2013[tiab] or GP2013[tiab] or IDEC-C2B8[tiab] or IDECC2B8[tiab]	
20	(#16 or #17) and (#18 or #19)	
21	#7 or #8 or #9 or #10 or #15 or #20	
22	#6 and #21	Indikation og lægemidler kombineres
23	Animals[mh] not Humans[mh]	Eksklusion af (indekserede) dyreforsøg
24	#22 not #23	
25	Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	Afgrænsning til randomiserede, kontrollerede forsøg.

26	#24 and #25	Linje 26 = endeligt resultat, hvis I ikke ønsker afgrænsning på publikationstyper
27	case report[ti] or Case Reports[pt] or Comment[pt] or Editorial[pt] OR Review[Publication Type] OR Systematic Review[pt]	Afgrænsning: eksklusion af (indekserede) bestemte publikationstyper (valgfrit)
28	#26 not #27	Linje 28 = endeligt resultat

Feltkoder

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

Central via Cochrane library

#	Søgetermer	
1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]	Søgeord for indikationen. Der søges på fritext i titel og abstract samt på indekserede termer fra både Medline og Embase.
2	(chronic next (lymphatic or lymphoblastic or lymphocytic or b-cell) next (leukemia or leukaemia)):ti,ab,kw or CLL:ti,ab	
3	#1 or #2	
4	(venetoclax or Venclyxto* or Venclexta or ABT-199 or ABT199 or GDC-0199 or GDC0199 or RG-7601 or RG7601):ti,ab,kw	Søgeord for ansøgers lægemiddel samt komparator. Der søges på fritext i titel og abstract, MeSH-term, hvor muligt samt på indekseret term fra Embase (i kw-feltet)
5	(ibrutinib or Imbruvica* or PCI-32765 or PCI32765):ti,ab,kw	
6	(chlorambucil or Leukeran* or NSC-3088 or NSC3088):ti,ab,kw	
7	(obinutuzumab or Gazyva* or afutuzumab or GA-101 or GA101 or RO-5072759 or RO5072759):ti,ab,kw	
8	#6 and #7	
9	(bendamustin* or Levact* or Treanda*):ti,ab,kw	
10	(rituximab or Mabthera* or Rituxan* or GP-2013 or GP2013 or IDEC-C2B8 or IDECC2B8):ti,ab,kw	
11	#9 and #10	
12	#4 or #5 or #8 or #11	Indikation og lægemidler kombineres
13	#3 and #12	
14	("conference abstract" or review):pt	

15	NCT*:au	Afgrænsning (eksklusion) på publikationstype samt (en del) af de resultater, der kommer fra clinicaltrials.gov.
16	("clinicaltrials gov" or trialsearch):so	
17	#14 or #15 or #16	
18	#13 NOT #17 in Trials	Linje 18 = endeligt resultat

Feltkoder

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

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	16. maj 2019	Godkendt af Medicinrådet.