

Medicinrådets vurdering af venetoclax i kombination med obinutuzumab til behandling af tidlige 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 vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet den 21. oktober 2020

Dokumentnummer 97916

Versionsnummer 1.1

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Medicinrådets konklusion.....	4
2	Begreber og forkortelser	6
3	Introduktion.....	7
3.1	Kronisk lymfatisk leukæmi.....	7
3.2	Venetoclax i kombination med obinutuzumab.....	8
3.3	Nuværende behandling	8
4	Metode	9
5	Resultater	11
5.1	Klinisk spørgsmål 1a – Patienter uden deletion17p/TP53-mutation, sammenligning med chlorambucil i kombination med obinutuzumab.....	11
5.1.1	Litteratur	11
5.1.2	Databehandling og analyse.....	13
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	13
5.1.4	Effektestimater og kategorier	13
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	18
5.2	Klinisk spørgsmål 1b – Patienter uden deletion17p/TP53-mutation, sammenligning med bendamustin i kombination med rituximab.....	18
5.2.1	Litteratur	18
5.2.2	Databehandling og analyse.....	21
5.2.3	Evidensens kvalitet.....	21
5.2.4	Effektestimater og kategorier	21
5.2.5	Fagudvalgets konklusion	23
5.3	Klinisk spørgsmål 1c: Patienter uden deletion17p/TP53, hvor venetoclax og obinutuzumab er sammenlignet med fludarabin, cyclofosfamid og rituximab.....	24
5.3.1	Litteratur	24
5.3.2	Databehandling og analyse.....	26
5.3.3	Evidensens kvalitet.....	26
5.3.4	Effektestimater og kategorier	26
5.3.5	Fagudvalgets konklusion	28
5.4	Klinisk spørgsmål 2 – Patienter med deletion17p/TP53-mutation, sammenligning med ibrutinib .	29
5.4.1	Litteratur	29
5.4.2	Databehandling og analyse.....	31
5.4.3	Evidensens kvalitet.....	31
5.4.4	Effektestimater og kategorier	31
5.4.5	Fagudvalgets konklusion	33

6	Andre overvejelser	33
6.1	Indflydelse på efterfølgende behandling	33
6.2	Genbehandling med VEN	33
6.3	Differentieret effekt baseret på IGHV-status	33
6.4	Venetoclax i kombination med obinutuzumab eller rituximab	34
7	Samlet konklusion	34
7.1	Klinisk spørgsmål 1 – patienter uden del17p/TP53-mutation	34
7.2	Klinisk spørgsmål 2 – patienter med del17p/TP53-mutation	34
8	Relation til behandlingsvejledning	35
9	Referencer	36
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	38
11	Versionslog	39
12	Bilag 1: Evidensens kvalitet	40
12.1	Cochrane, Risk of Bias	40
	GRADE-profil	41

1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet finder, at værdien af venetoclax + obinutuzumab sammenlignet med kemoimmunoterapi **ikke kan kategoriseres** i henhold til Medicinrådets metoder hos patientpopulationen uden del17p/TP53-mutation. Evidensens kvalitet er **meget lav**.

Mængden og typen af bivirkninger for venetoclax + obinutuzumab er sammenlignelig med chlorambucil + obinutuzumab, mens bivirkningsprofilen for venetoclax + obinutuzumab er at foretrække i sammenligning med både bendamustin + rituximab og fludarabin + cyclofosfamid + rituximab.

Baseret på data for PFS, vurderer Medicinrådet, at der med venetoclax + obinutuzumab er en behandlingsgevinst i subpopulationen af patienter, der er IGHV-umuterede sammenlignet med kemoimmunoterapi.

Medicinrådet finder, at værdien af venetoclax + obinutuzumab sammenlignet med ibrutinib **ikke kan kategoriseres** i henhold til Medicinrådets metoder hos patientpopulationen med del17p/TP53-mutation. Evidensens kvalitet er **meget lav**.

Mængden og typen af bivirkninger er sammenlignelig for de to behandlinger, og data for effekt giver ikke anledning til at skelne mellem de to behandlinger, som Medicinrådet derfor betragter som klinisk ligestillede behandlingsalternativer.

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.

Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

2 Begreber og forkortelser

CI	Konfidensinterval
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
CLL	Kronisk lymfatisk leukæmi
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FISH	Fluorescens in situ hybridisering
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>
PFS	Progressionsfri overlevelse
PP	<i>Per-protocol</i>
R-FC	Fludarabin, cyclofosfamid i kombination med rituximab
RR	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
VEN-O	Venetoclax i kombination med obinutuzumab

3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af venetoclax i kombination med obinutuzumab til behandling af tidligere ubehandlede patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Abbvie. Vi modtog ansøgningen den 12. august 2020.

De kliniske spørgsmål er:

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 deletion 17p/p53-mutation?

Klinisk spørgsmål 2:

Hvilken værdi har venetoclax i kombination med obinutuzumab sammenlignet med ibrutinib for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion 17p/p53-mutation?

3.1 Kronisk lymfatisk leukæmi

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) 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-lymfocytternes normale funktioner bliver herved svækket, ligesom funktionen af knoglemarvens andre celler kan blive 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.

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]. Ifølge Kræftens Bekæmpelses database lever ca. 4.000 patienter 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-lymfocytter 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 sygdomsstadiet, patientens symptomer og risikoprofilen har indflydelse på igangsættelse og valg af behandling, ligesom de har betydning for patientens prognose. CLL 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 mere end 12 år afhængig af sygdomsstadie og risikoprofil.

3.2 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, er B-lymfocytterne ikke længere beskyttet mod programmeret celledød, og de vil derfor dø. Derved vil antallet af B-lymfocytter falde, og patientens tilstand vil blive forbedret.

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 blive aktiveret og nedbryde cellerne.

Venetoclax og obinutuzumab 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.

Denne vurdering vedrører markedsføringstilladelsen til følgende indikation: *Venetoclax i kombination med obinutuzumab er indiceret til behandling af tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) hos voksne patienter.*

3.3 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)*.

Ved behandlingskrævende sygdom afhænger behandlingsstrategien af patientspecifikke faktorer (performancestatus, komorbiditet (cumulative illness rating scale (CIRS)), alder, præferencer), sygdoms karakteristika (tumorbyrde, stadie, risikoprofil (karakteriseret ved FISH), mutationsstatus) og behandlingsmuligheder.

I behandlingsojemed opdeles patientpopulationen efter, hvorvidt de har deletion 17p/p53-mutation eller ej og efter performancestatus, alder og komorbiditeter.

Hvorvidt patienterne har deletion 17p/p53-mutation eller ej er afgørende for, hvilken behandling de skal have i 1. linje. Patienter *uden* deletion 17p/p53-mutation bliver behandlet med cytostatika i form af enten chlorambucil, fludarabin og cyclofosamid eller bendamustin i kombination med et anti-CD20-antistof. Patienter *med* deletion 17p/p53-mutation er ikke følsomme for behandling med cytostatika og behandles i stedet med proteinkinasehæmmeren ibrutinib. Hvis ibrutinib ikke tolereres kan i stedet anvendes idelalisib i kombination med rituximab.

For patienter uden deletion17p/p53-mutation afgøres valget af cytostatika og anti-CD20-antistof af patientens alder, performancestatus og mængden af komorbiditet [4]. Fludarabin og cyclofosamid i kombination med rituximab anvendes typisk til de yngre patienter med god performancestatus, bendamustin og rituximab til den ældre patientpopulation med god performancestatus, og chlorambucil plus et CD20-antistof til patienter med dårlig performancestatus. 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. 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 tilbagefald efter behandling med cytostatika 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 behandlingssøjemed ikke imellem, hvorvidt patienterne har muteret IGHV eller ej, selvom det er af betydning for patienternes prognose. Patienter med umuteret sygdom har en dårligere prognose end patienter med muteret 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 CLL fra Dansk Lymfomgruppe, hvor tidligere ubehandlede patienter uden IGHV-mutation og uden deletion17p/p53-mutation anbefales behandlet med enten ibrutinib eller venetoclax i kombination med et CD20-antistof (enten rituximab eller obinutuzumab). Aktuelt er det dog ikke muligt at behandle efter denne retningslinje, da det afventer anbefaling fra Medicinrådet.

Der er ca. 150 patienter om året med behandlingsbehov i 1. linje [4], hvoraf ca. 90 % (ca. 135 patienter) ikke har deletion17p/p53-mutation og derfor behandles med cytostatika i kombination med et anti-CD20-antistof [8]. I denne patientgruppe forventer fagudvalget, at 40 % (ca. 55 patienter) har muteret IGHV, og 60 % (ca. 80 patienter) er umuteret. De resterende 10 % (ca. 15 patienter) 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 tilbagefald og forekomsten af deletion17p/p53-mutation på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet [9–13].

4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af venetoclax i kombination med obinutuzumab til behandling af tidligere ubehandlede patienter med kronisk lymfatisk leukæmi beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

De kliniske spørgsmål er:

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

a) 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.

b) 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.

c) Fludarabin, cyclofosamid i kombination med rituximab doseret som følger i 6 serier a 28 dage:

- Fludarabin 25 mg/m² i.v. eller 40 mg/m² p.o. dag 1-3.
- Cyclofosamid 250 mg/m² i.v. eller 250 mg/m² p.o. dag 1-3.
- Rituximab 375 mg/m² i.v. dag 1, 1. serie, serie 2-6: 500 mg/m².

I klinisk praksis afhænger anvendelsen af de tre komparatorer af patienternes alder og komorbiditet. I protokollen blev ansøger bedt om at vælge den eller de komparatorer, hvor der findes det bedste evidensgrundlag.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

Klinisk spørgsmål 2:

Hvilken værdi har venetoclax i kombination med obinutuzumab sammenlignet med ibrutinib for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion 17p/p53-mutation?

Population

Patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion 17p/p53-mutation.

Intervention

Venetoclax i kombination med obinutuzumab, dosering jf. klinisk spørgsmål 1.

Komparator

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

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 4.1.

Table 4.1. Overview of selected effect goals. For each effect goal, the importance, the minimum clinically relevant difference (directional) and placement in the three effect goal groups ("mortality", "quality of life, serious symptoms and side effects" and "non-serious symptoms and side effects").

Effekt mål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Kritisk	Dødelighed	Forskel i overlevelsesrate ved 3 år eller ved længst mulig opfølgningstid	5 %-point
	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger*	Forskel i andel der opnår progressionsfri overlevelse (PFS) efter 3 år eller længst mulig 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 effekt mål, der indeholder både progression og død, anvendes væsentlighedskriterierne for alvorlige symptomer og bivirkninger.

Andre overvejelser

Fagudvalget har i protokollen ønsket 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 i vurderingen af venetoclax i kombination med obinutuzumab overveje, hvorvidt anvendelse heraf i første linje udelukker anvendelse af kemoterapi i senere linjer, og hvorvidt dette er problematisk.

For klinisk spørgsmål 1 vil fagudvalget se på separate effekttopgørelser baseret på IGHV-status for at belyse, hvorvidt der er en differentieret effekt af venetoclax i kombination med obinutuzumab overfor kemoimmunoterapi.

Fagudvalget har i protokollen ønsket information om, hvorfor venetoclax gives i kombination med rituximab i anden linje og med obinutuzumab i første linje, samt hvorvidt der forventes nogen forskel i den kliniske effekt ved tillæg af de to anti-CD20-antistoffer.

Fagudvalget har bedt ansøger om at redegøre for, hvorvidt der er evidens for, at patienter kan blive genbehandlet med venetoclax.

5 Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1a – Patienter uden deletion17p/TP53-mutation, sammenligning med chlorambucil i kombination med obinutuzumab

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt 1 fuldtekstartikel og 2 publicerede abstracts, der alle rapporterer resultater fra CLL-14-studiet, som sammenligner behandling med venetoclax og obinutuzumab med chlorambucil og obinutuzumab. Fischer et al. rapporterer resultater ved medianopfølgningstid på 28,1 måneder og Al-Sawaf et al. ved medianopfølgningstid på 39,6 måneder.

Reference (titel, forfatter, tidsskrift, årstal, indeksering)	Navn på klinisk forsøg	Intervention	Komparator	Opfølgningstid, median
Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. <i>N Engl J Med</i> . 2019;380(23):2225–36. [14]	CLL-14 (NCT02242942)	Venetoclax + obinutuzumab	Chlorambucil + obinutuzumab	28,1 mdr.
Al-Sawaf O, Gentile B, Devine J, Sail K, Tandon M, Fink A-M, et al. Rapid Improvement of Patient-Reported Outcomes with Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients with Previously Untreated CLL and Coexisting Conditions: A Prospective Analysis from the CLL14 Trial. <i>Blood</i> . 2019;134(Supplement 1):4305–4305 [15]				39,6 mdr.
Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Fixed-Duration Venetoclax-Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: Follow-Up of Efficacy and Safety Results from the Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase 3 CLL14 Trial (EHA 2020 Abstract #S155). <i>EHA library</i> . 2020. [16]				39,6 mdr.

Studiekaraktistika

CLL-14 er et fase III, open-label, multicenter, randomiseret studie udført hos voksne patienter med komorbiditet og tidligere ubehandlet CLL uanset mutationsstatus. Komorbiditet blev defineret ved *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) score på > 6 eller kreatinin clearance < 70 ml/min.

Patienter blev randomiseret i et forhold på 1:1 til venetoclax+obinutuzumab (n = 216) eller chlorambucil + obinutuzumab (n = 216), og randomisering blev stratificeret for Binet-stadie og geografisk region.

Behandling med venetoclax + obinutuzumab blev doseret som beskrevet i afsnit 4.

Chlorambucil + obinutuzumab blev doseret som beskrevet i afsnit 4 for de første 6 cyklusser. Dog fortsattes behandling med chlorambucil i samme dosering i yderligere 6 cyklusser.

Det primære endepunkt var investigator-bedømt PFS. De sekundære endepunkter var: PFS (bedømt af uafhængig review komité), *minimal residual disease* negativitet (MRD), overlevelse, *duration of response*, *event-free survival*, tid til næste behandlingslinje.

Population

Baselinekaraktistika er velbalanceret mellem de to behandlingsarme. Populationen inkluderer ca. 90 % patienter uden deletion 17p/TP53-mutation, og fagudvalget vurderer, at populationen stemmer overens med den population, man ser i dansk kliniske praksis.

Komparator

I Danmark anvendes der primært 6 cyklusser af chlorambucil i kombination med enten obinutuzumab eller rituximab. Der foretages dog også yderligere behandlingscyklusser, såfremt patienten tolererer det, og det vurderes at være forbundet med en forbedret respons. Komparator vurderes derfor at være sammenlignelig med dansk klinisk praksis.

5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenfor beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål. Hvis ikke andet er anført er det angivne data fra ITT-populationen.

Overlevelse

Ansøger har indsendt 2- og 3-års overlevelse og 2- og 3-års PFS, som fagudvalget anser som en surrogat for overlevelse. For subgruppen med hhv. umuteret og muteret IGHV-status er der indsendt 2-års PFS. I protokollen var der efterspurgt 3-årsoverlevelse og 3-års PFS. Da der ikke foretages formel kategorisering for subgrupper baseret på IGHV-status, vil fagudvalget inkludere det indsendte 2-årsdata for subgrupperne med henblik på en vurdering af, hvorvidt der ser ud til at være forskel i effekt på tværs af subgrupperne. Jf. protokollen vil fagudvalget inddrage PFS-data i kategoriseringen, hvis overlevelsedata ikke er tilgængeligt eller ikke er med tilstrækkelig opfølgning. Selvom der er leveret 3-årsoverlevelsedata, vurderer fagudvalget, at det er relevant at supplere med PFS-data, da overlevelsedata ikke har tilstrækkelig opfølgningstid til at udtale sig om en evt. overlevelsesegevinst ved behandlingen, og data for 3-årsraterne vurderes umodne. PFS-data er inkluderet i kategorisering og narrativt under diskussion af effektmålet overlevelse, men er ved den tidligste opfølgningstid også umodne[17]. PFS-data ved den senere opfølgningstid må formodes at være mere modne, men der er ikke indsendt en Kaplan Meier-kurve, og modenheden af PFS data er derfor usikker

Forskellen i overlevelseshæfter og PFS-rater er angivet uden tilhørende 95 % konfidensintervaller (CI), hvilket skyldes, at der ikke findes en universel accepteret metode til at beregne 95 % CI for forskel i Kaplan Meier-estimer. Hazard ratio'en for Kaplan Meier for overlevelse og PFS bliver derfor bærende for kategoriseringen.

Bivirkninger

Ansøger har indsendt data vedrørende grad 3-4 hændelser samt produktresuméer til en narrativ gennemgang som angivet jf. protokollen. Det indsendte materiale er i overensstemmelse med protokollen.

Livskvalitet

Ansøger har indsendt data vedrørende ændring i livskvalitet over tid målt med instrumentet EORTC QLQ-C30, som angivet i protokollen. Graferne er aflæst visuelt, og der kan derfor ikke beregnes et konfidensinterval omkring forskellen.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen.

Risk of bias er vurderet ved brug af risk of bias tool 2.0. Da studiet er open-label, er der forbehold for risk of bias for effektmålene *uønskede hændelser* og *livskvalitet*, da begge effektmål indeholder et subjektivt element.

Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1). Evidensens kvalitet er for alle effektmål nedgraderet for inkonsistens, pga. at der kun foreligger et studie. Der er nedgraderet to niveauer for unøjagtighed for effektmålene overall survival, bivirkninger og livskvalitet, da konfidensintervallerne indeholder både positive og negative værdier eller ikke fremgår. Evidensens samlede kvalitet er **meget lav**, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.1.4 Effektestimer og kategorier

I tabel 5.1 herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1a.

Table 5.1. Resultater for klinisk spørgsmål 1a – venetoclax + obinutuzumab vs. chlorambucil + obinutuzumab

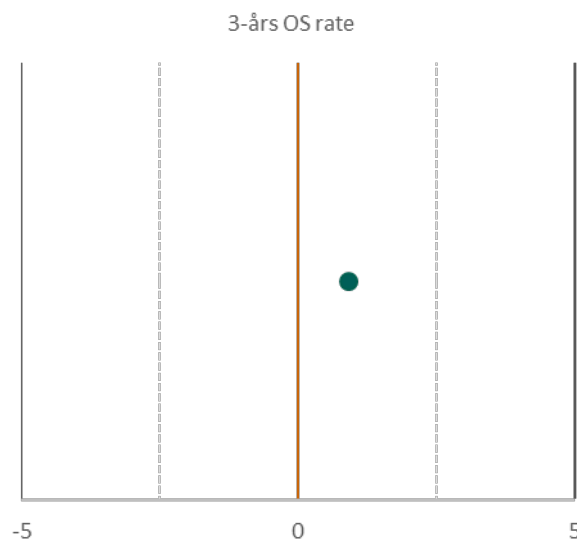
Effektmål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse	Andel patienter der er i live efter 3 år (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	0,9 %-point*	Kan ikke kategoriseres	HR: 1,03 (0,602-1,753)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel der opnår PFS efter 3 år (MKRF 10%-point)	Vigtig	32,4 %-point*	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,31 (0,22-0,44)	Stor merværdi	
Bivirkninger	Andel patienter der oplever en eller flere grad 3-4 hændelser (MKRF: 10 %)	Vigtig	2 %-point [-5,7 % - 10 %]	Kan ikke kategoriseres	RR: 1,03 (0,93 – 1,14)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid EORTC-QLQ C-30	Vigtig	-0,7 point*	Kan ikke kategoriseres	-*	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at venetoclax + obinutuzumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end chlorambucil + obinutuzumab					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

CI = konfidensinterval, HR = hazard ratio, MKRF = mindste klinisk relevante forskel, RR = relativ risiko. * CI kan ikke beregnes, og derfor kan effektmålet ikke kategoriseres.

Overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *overlevelse* kritisk for vurderingen af lægemidlet, fordi CLL er en kronisk uhelbredelig kræftsygdom. Medianoverlevelse ved diagnostidspunktet er mellem 4-12 år, og mange af patienterne vil grundet høj alder og komorbiditet dø af andre årsager end CLL. Det kan derfor også være særdeles vanskeligt for nye lægemidler at eftervise en overlevelsesgevinst ved godkendelsestidspunktet, hvor overlevelsesdata med tilstrækkelig opfølgningstid ikke er tilgængelig eller forventelig. Fagudvalget inddrager data for 3-årsoverlevelsen og 3-års PFS i vurderingen af effekten på overlevelse. Fagudvalget inddrager PFS som et supplement til data for overlevelse og anser det som et surrogat-effektmål herfor.

Baseret på den relative effektforskel (HR: 1,03 (0,602-1,753)) for samlet overlevelse kan lægemidlets værdi ikke kategoriseres jf. Medicinrådets metode, da konfidensintervallet overlapper 1 (ingen effekt) og indeholder både positiv og negativ værdi. Efter 3 år var overlevelsesraten 88,9 % i venetoclax + obinutuzumab-gruppen mod 88 % i chlorambucil + obinutuzumab-gruppen. Punktestimatet for den absolutte effektforskel på 0,9 %-point afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Der kan ikke beregnes konfidensintervaller, og derfor kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Den absolutte forskel er afbildet i figur 1.



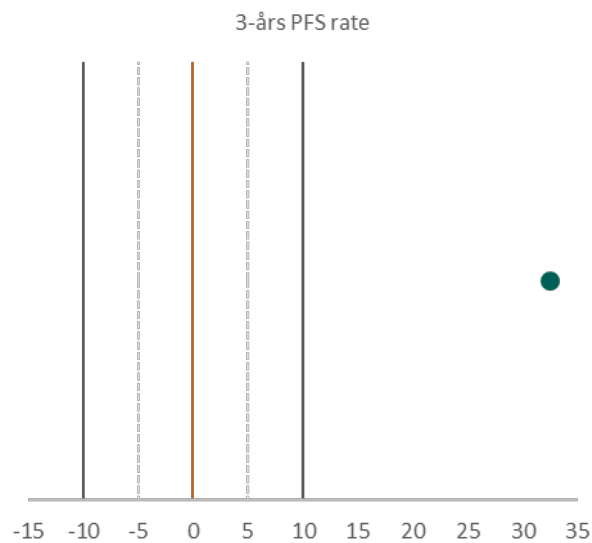
Figur 1. Punktestimat for den absolutte forskel for 3-årsoverlevelsesrate. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Progressionfri overlevelse (PFS)

Baseret på den relative effektforskel ved en opfølgningstid på 39,6 måneder er der foreløbigt en stor merværdi for PFS (HR: 0,31 (0,22-0,44)).

3-års PFS er 81,9 % for patienter behandlet med venetoclax + obinutuzumab og 49,5 % for patienter behandlet med chlorambucil + obinutuzumab.

Den absolutte effektforskel på 3-års PFS-raterne er 32,4 %-point og afspejler en klinisk relevant forskel (figur 2). Da der ikke findes et konfidensinterval omkring den absolutte effektforskel, kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres jf. Medicinrådets metode.



Figur 2. Punktestimat for den absolutte forskel for 3-års PFS-rate. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

IGHV-status

Fagudvalget har under andre overvejelser i protokollen efterspurgt data, der kan belyse effekten i subgrupper af patienter med henholdsvis umuteret og muteret IGHV-status. Ansøger har indsendt 2-års PFS-rater fra subgrupperne. For de umuterede patienter er raten 89,4 % i venetoclax + obinutuzumabarmen og 51 % i chlorambucilarmen (HR: 0,22 (0,12-0,38)). For de muterede patienter er raten 90,3 % i venetoclax + obinutuzumabarmen og 85,6 % i chlorambucilarmen (HR: 0,64 (0,28-1,46)). 2-årsrater for hele populationen (inkl. patienter, hvor mutationsstatus ikke er registreret) er 88,2 % og 64,1 % for henholdsvis venetoclax + obinutuzumab og chlorambucil + obinutuzumab. Dette indikerer, at effekten i ITT-analysen af PFS fortrinsvis er drevet af patienter med umuteret IGHV-status, der responderer dårligere på konventionel kemoimmunoterapi herunder chlorambucil + obinutuzumab.

Fagudvalget vurderer, at den aggregerede værdi for effektmålet overlevelse ikke kan kategoriseres. Fagudvalget lægger vægt på at effekten af chlorambucil + obinutuzumab på PFS er dårligere hos de umuterede patienter og at effektforskellen i PFS rater hos den samlede population ser ud til at være drevet af den forskel. Der vil derfor primært være en gevinst ved at behandle umuterede patienter med venetoclax + obinutuzumab fremfor chlorambucil + obinutuzumab.

Bivirkninger

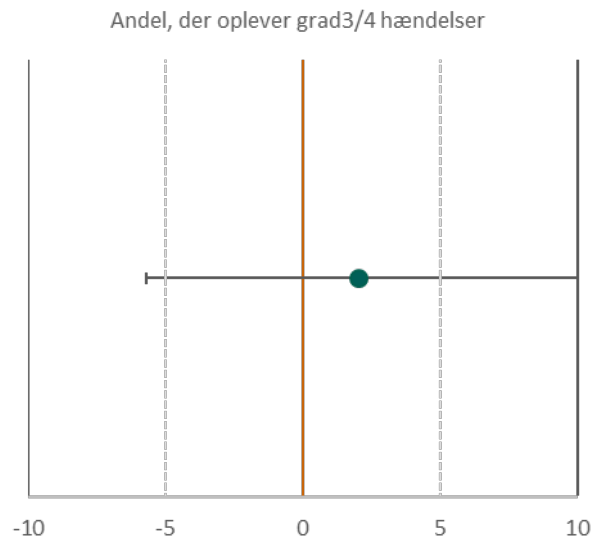
Effektmålet bivirkninger er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi, fordi sygdommen har en lang medianoverlevelse, og bivirkninger har stor betydning for patienternes livskvalitet.

Fagudvalget specificerede i protokollen, at effektmålet skal belyses på to måder, 1) andel der oplever en eller flere grad 3/4 uønskede hændelser, 2) kvalitativ vurdering af bivirkningsprofilen, herunder alvorlighed, håndterbarhed og frekvens.

Andel der oplever en eller flere grad 3/4 uønskede hændelser

Grad 3-4 hændelser blev rapporteret for 79 % af patienter i venetoclax + obinutuzumabgruppen mod 77 % i chlorambucil + obinutuzumabgruppen. Punktestimatet for den absolutte effektforskel (2 %-point (-5,7 % -10 %)) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Konfidensintervallet overlapper 0 (ingen effekt). Derfor

kan den foreløbige værdi af venetoclax + obinutuzumab ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Den absolutte forskel er afbildet i figur 3.



Figur 3. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for andelen af patienter der oplever grad 3/4 hændelser. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Da konfidensintervallet for den relative effektforskel (RR: 1,03 (0,96-1,1)) overlapper 1 (ingen effekt), bliver lægemidlets værdi foreløbigt 'kan ikke kategoriseres'.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen

Venetoclax + obinutuzumab og chlorambucil + obinutuzumab har overordnet set sammenlignelige sikkerhedsprofiler. Venetoclax + obinutuzumab er ikke mindre toksisk end chlorambucil + obinutuzumab, da der blev rapporteret alvorlige uønskede hændelser hos 49 % af patienterne behandlet med venetoclax + obinutuzumab mod 42 % behandlet med chlorambucil + obinutuzumab (SPC). Tilsvarende blev der rapporteret grad 3-4 hændelser hos 78,8 % af patienter behandlet med venetoclax + obinutuzumab mod 76,6 % behandlet med chlorambucil + obinutuzumab (studie). Bivirkningsprofilen for venetoclax + obinutuzumab og chlorambucil + obinutuzumab domineres af neutropenier med hhv. 52,8 % mod 48,1 % grad 3-4 hændelser (studie). Der er set en højere frekvens af fatale infektioner for venetoclax + obinutuzumab end for chlorambucil + obinutuzumab, hvilket har medført en fremhævelse i produktresuméet om behov for øget monitorering for infektioner hos patienter med udbredt cypoeni. Fagudvalget vurderer ikke, at det vil påvirke den vanlige monitoreringspraksis, idet patienterne allerede monitoreres tilstrækkeligt. I CLL-14-studiet døde 1,9 % af patienterne af alvorlige infektioner under behandling med venetoclax + obinutuzumab og tilsvarende 1,9 % efter behandlingsophør (smpe).

Livskvalitet

Punktestimatet for den absolutte effektforskel (-0,7 point) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Der kan ikke beregnes konfidensintervaller, og der kan ikke beregnes en relativ effektforskel, og derfor kan den foreløbige værdi ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Både patienter behandlet med venetoclax + obinutuzumab og chlorambucil + obinutuzumab oplever en forbedring i deres livskvalitet over tid målt på instrumentet: EORTC QLQ-C30.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af venetoclax + obinutuzumab sammenlignet med chlorambucil + obinutuzumab til patienter med tidligere ubehandlede patienter med kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion 17p-/TP53-mutation **ikke kan kategoriseres**. Fagudvalget vurderer, at venetoclax + obinutuzumab samlet set ikke har en dårligere sikkerhedsprofil end chlorambucil + obinutuzumab, baseret på typen og mængden af grad 3-4 hændelser.

Overordnet set kan der ikke dokumenteres en merværdi af lægemidlet på effektmålet *overlevelse*. Dette er forventeligt i en population med en gennemsnitsalder på 72 år og med høj komorbiditet og en god prognose for deres CLL-sygdom, og hvor der efter progression kan tilbydes flere effektive behandlingslinjer. Baseret på subgruppeanalyser vurderer fagudvalget dog, at venetoclax + obinutuzumab tilbyder et bedre behandlingsalternativ, hvad angår effekt i patientpopulationen med umuteret IGHV. Patienterne progredierer hurtigere efter endt behandling med chlorambucil + obinutuzumab og må derfor også opstarte ny behandling tidligere. Det vil i dag enten være venetoclax + rituximab eller ibrutinib, som er henholdsvis en to-årig eller kontinuert behandling. Venetoclax + obinutuzumab til tidligere ubehandlede patienter forventes derfor også at tilbyde en væsentlig længere behandlingsfri periode, hvilket fagudvalget vurderer er en stærk patientpræference.

5.2 Klinisk spørgsmål 1b – Patienter uden deletion 17p/TP53-mutation, sammenligning med bendamustin i kombination med rituximab

5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udover CLL-14-studiet beskrevet under klinisk spørgsmål 1, hvori den relevante intervention indgår, udvalgt yderligere 3 fuldtekstartikler, der rapporterer resultater fra 3 studier. De 3 studier er randomiserede studier, hvori den relevante komparator, bendamustin i kombination med rituximab indgår som én af behandlingsarmene. Det indsendte data udgør grundlaget for en narrativ sammenligning mellem venetoclax + obinutuzumab og bendamustin + rituximab og giver ikke mulighed for at foretage en formel kategorisering af venetoclax + obinutuzumab sammenlignet med bendamustin + rituximab.

Reference (titel, forfatter, tidsskrift, årstal, indeksering)	Navn på klinisk forsøg (NCT)	Intervention	Komparator	Opfølgningstid, median
Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. Woyach JA, et al. N Engl J Med. 2018;379(26):2517–28. [7]	Alliance (NCT01886872)	Ibrutinib + rituximab Ibrutinib	Bendamustin + rituximab	38 mdr.
First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Eichhorst B, et al. Lancet Oncol. 2016. [18]	CLL10 (NCT00769522)	Bendamustin + rituximab	Fludarabin + cyclofosfamid + rituximab	36 mdr.
Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic	MABLE (NCT01056510)	Bendamustin + rituximab	Chlorambucil + rituximab	23,5 mdr.

lymphocytic leukemia: Primary analysis of the randomized, open-label mable study. Michallet AS, et al.. Haematologica. 2018;103(4):698–706.[19]				
---	--	--	--	--

Studiekarakteristika

Alliance

Alliance er et fase III, open-label, multicenter, randomiseret studie udført hos voksne patienter med tidligere ubehandlet CLL uanset mutationstype. Opfølgningstiden var 38 måneder.

Patienter blev randomiseret i et forhold på 1:1:1 til hhv. bendamustin + rituximab (n = 183), ibrutinib + rituximab (n = 182) og ibrutinib (n = 182).

Behandlinger blev doseret som beskrevet i afsnit 4, hvilket stemmer overens med dansk klinisk praksis.

Det primære endepunkt var PFS, og de sekundære endepunkter var *minimal residual disease* negativitet (MRD) og overlevelse.

CLL10

CLL10 er et fase III, open-label, multicenter, randomiseret studie udført hos voksne patienter med tidligere ubehandlet CLL uden deletion 17p-mutation og uden væsentlig komorbiditet (CIRS ≤ 6). Opfølgningstiden var 36 måneder.

Patienter blev randomiseret i et forhold på 1:1 hhv. bendamustin + rituximab og fludarabin + cyclofosamid + rituximab.

Behandlinger blev doseret som beskrevet i afsnit 4, hvilket stemmer overens med dansk klinisk praksis.

Det primære endepunkt var investigatorbedømt PFS, og de sekundære endepunkter var overlevelse, *minimal residual disease* negativitet (MRD).

CLL14

Se afsnit 5.1.1. for en gennemgang af studiet.

MABLE

MABLE er et fase III, open-label, multicenter, randomiseret studie udført hos voksne patienter med tidligere ubehandlet CLL, der ikke var kandidater til fludarabin + cyclofosamid + rituximab. Opfølgningstiden var 23,5 måneder.

Patienter blev randomiseret i et forhold på 1:1 hhv. bendamustin + rituximab og chlorambucil + rituximab.

Behandlinger blev doseret som beskrevet i afsnit 4, hvilket stemmer overens med dansk klinisk praksis.

Det primære endepunkt var komplet repons rate, og de sekundære endepunkter var overlevelse, PFS og *minimal residual disease* negativitet (MRD).

Population

Alliance

Fagudvalget vurderer, at populationen i Alliance stemmer overens med den population, der får bendamustin + rituximab i dansk klinisk praksis. Populationen stemmer også tilstrækkeligt overens med studiepopulationen i CLL-14 til, at resultaterne kan sammenlignes. CLL-14-populationen inkluderede patienter med væsentlig komorbiditet CIRS > 6. Medianalder i studierne er ens og en stor andel af patienterne havde høj risiko sygdom målt ved hhv. Rai-stadie og Binet-stadie i Alliance og CLL-14. I både

CLL14 og Alliance er der en mindre gruppe af patienter, der i dansk klinisk praksis ikke ville være behandlet med kemoimmunterapi.

CLL10

Fagudvalget vurderer, at populationen i *CLL-10* afviger noget fra den population, der får bendamustin + rituximab i dansk klinisk praksis. Dette er overensstemmende med forsøgets formål, der var at udfordre, hvorvidt fludarabin + cyclofosamid + rituximab bør være standardbehandling til fortrinsvis unge patienter i god almen tilstand uden alvorlig komorbiditet. Patientpopulationen stemmer derfor heller ikke overens med studiepopulationen i CLL-14 (ældre patienter med komorbiditet) med en medianalder på 72 mod 61 år i CLL-10. Fagudvalget antager derfor, at patienterne i CLL-10 har en bedre prognose end patienterne i CLL-14.

MABLE

Fagudvalget vurderer, at en del af populationen i MABLE stemmer overens med den population, der får bendamustin + rituximab i dansk klinisk praksis. Lidt over 30 % af patienterne i studiet har tidligere modtaget én behandlingslinje, og eftersom man generelt vil forvente en dårligere effekt i anden linje vil det forventeligt medføre en underestimering af effekten af bendamustin + rituximab. Nogle af patienterne har en høj grad af komorbiditet og ville formentligt være behandlet med chlorambucil i kombination med et CD20-antistof i dansk klinisk praksis.

Tabel 5.2: Udvalgte baselinekarakteristika for studierne, der indgår i sammenligningen mellem venetoclax + obinutuzumab og bendamustin + rituximab

Karakteristika	Venetoclax + obinutuzumab (CLL14)	Bendamustin + rituximab (Alliance)	Bendamustin + rituximab (CLL10)	Bendamustin + rituximab (MABLE) N = 121
Alder, median (range)	72 (43-89)	70 (65-86)	61 (54-69)	72 (41-86)
Binet-stadie (%)		NR		
A	21,3		22	5
B	35,6		38	60
C	43,1		39	31
Mangler				4
Rai-stadie (%)	NR			NR
0		46 (intermediate I/II)	5	
I			14	
II		54 (high-stage III/IV)	37	
III			15	
IV			29	
ECOG (%)				
0	41	54	64	51
1	46	41	36	41
2	13	5	<1%	7
Deletion17p-mut (%)	8,5	8	NR*	8
TP53-mut (%)	11,1	9	NR	NR
IGHV (%)				
Muteret	38	42	32	34
Ikke muteret	60,5	58	68	60
Ikke evaluerbar/ikke testet	1,5			3

CIRS, median	8	NR	2	NR
Komorbiditeter, median (range)	NR	2 (0-14)	NR	3 (0-12)

NR = *not reported*, ikke rapporteret. * del17p var et eksklusionskriterium i CLL10.

Komparator

Fagudvalget vurderer, at doseringen af bendamustin + rituximab i studierne er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

5.2.2 Databehandling og analyse

Det har ikke været muligt for ansøger at foretage statistiske analyser til sammenligning af venetoclax + obinutuzumab med bendamustin+ rituximab, hvorfor fagudvalget ikke kan foretage en formel kategorisering. Fagudvalgets vurdering vil derfor bero på en narrativ sammenligning. Der vil kun blive afrapporteret data fra venetoclax + obinutuzumab og bendamustin + rituximabarmen i de inkluderede studier. Hvis ikke andet er anført er det angivne data fra ITT-populationen.

Overlevelse/PFS

I nogle af studierne er overlevelses-/PFS-rater ikke opgjort. Hvor det er muligt er disse aflæst direkte på Kaplan-Meier-kurven. Data for 3-årsraterne er umodne, hvilket øger usikkerheden yderligere i den narrative sammenligning. I MABLE er medianopfølgningstiden på 23,5 måneder og derfor for kort til, at 3-årsraterne er anvendelige.

Bivirkninger

Ansøger har indsendt data vedrørende grad 3-4 hændelser samt produktresuméer til narrativ gennemgang som angivet jf. protokollen. I Alliancestudiet er hændelser opgjort separat for grad 3, grad 4 og grad 5.

Livskvalitet

Effekt målet er enten ikke indgået i studierne for komparator eller er ikke opgjort på en måde, der tillader nogen narrativ sammenligning med komparator.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Der er ikke foretaget en GRADE-vurdering af evidensens kvalitet, da der er tale om en narrativ sammenligning. Kvaliteten af disse sammenligninger vil altid være meget lav.

5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte observerede effekter for hhv. venetoclax + obinutuzumab i CLL-14 samt bendamustin + rituximab i hhv. Alliance, CLL10 samt MABLE. Da sammenligningen er narrativ, kan værdien ikke kategoriseres jf. Medicinrådets metode. Derfor er der ikke angivet foreløbige, aggregerede og samlede kategorier.

Tabel 5.3: Resultater for klinisk spørgsmål 1b – venetoclax + obinutuzumab sammenlignet med bendamustin + rituximab

Effekt-mål	Måle-enhed	Venetoclax + obinutuzumab (CLL-14)	Bendamustin + rituximab (Alliance)	Bendamustin + rituximab (CLL10)	Bendamustin + rituximab (MABLE)
Overlevelse	2-års overlevelse	91,8 %	95 %	-	89 %*
	3-års overlevelse	88,9 %	88%*	92 %	-**
	2-års PFS	88,2 %	74 %	79 %*	79 %*
	3-års PFS	81,9 %	61 %*	56%*	-**
Bivirkninger	Grad 3-4 hændelser	79 %		79 %	75 %

*Aflæst på Kaplan-Meier-kurven. **data er ikke modent.

Overlevelse

3-årsoverlevelse er sammenlignelige på tværs af studierne. For venetoclax + obinutuzumab i CLL14 er den 88,9 % mod hhv. 88 % og 92 % for bendamustin + rituximab i Alliance og CLL10. Både patienterne i Alliance og CLL10 er patienter med en bedre prognose. På den korte tidshorisont er det ikke forventeligt, at der kan ses nogen forskel i overlevelse, da der vil være meget få patienter, der dør som følge af deres CLL-sygdom i dette tidsrum, og der er effektiv behandling, der kan anvendes ved progression. Derfor inddrages data for PFS som supplement til data for overlevelse.

PFS

For 3-års PFS er denne 81,9 % i CLL14 for venetoclax + obinutuzumab mod hhv. 61 % og 56 % for bendamustin + rituximab i Alliance og CLL10. Data tyder derfor på, at behandling med venetoclax + obinutuzumab er forbundet med en bedre PFS end bendamustin + rituximab, især når det også tages i betragtning, at patienter har bedre prognose i CLL10, fordi patienterne er væsentlig yngre eller uden væsentlig komorbiditet.

IGHV-status

PFS-rater ved 2 og 3 år er 88,2 % og 81,9 % for patienter behandlet med venetoclax + obinutuzumab. Subgruppeanalyser på IGHV-status med henblik på differentieret effekt viser, at 2-års PFS er 89,4 % og 90,3 % for patienter behandlet med venetoclax + obinutuzumab med hhv. umuteret og muteret IGHV-status. IGHV-status ser derfor ikke ud til at påvirke effekten af venetoclax + obinutuzumab.

Tilsvarende er 3-års PFS-rate 42,8 % og 77,5 % for patienter behandlet med bendamustin + rituximab med hhv. umuteret og muteret IGHV-status i CLL10. I appendix til Alliance er der PFS-kurver for IGHV-subgrupper, hvorfra 3-årsraten kan aflæses. Hos den umuterede gruppe er den ca. 54 % og i den muterede gruppe ca. 78 %. Der er ikke rapporteret estimater for PFS-rater for IGHV-subgrupperne i MABLE. PFS-raterne indikerer på linje med sammenligningen med chlorambucil + obinutuzumab, at patienter med umuteret IGHV-status responderer dårligere på konventionel kemoimmunoterapi herunder bendamustin + rituximab.

Bivirkninger

Andel der oplever en eller flere grad 3/4 uønskede hændelser:

Grad 3-4 hændelser blev rapporteret hos 79 % af patienter behandlet med venetoclax + obinutuzumab i CLL14 mod 75 % og 79 % af patienterne behandlet med bendamustin + rituximab i hhv. MABLE og CLL10.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen

Det er vanskeligt at sammenligne hændelser på tværs af de studier i en narrativ sammenligning, da der kan være forskellige måder og praksis for at indsamle disse data. Sammenligningen vanskeliggøres yderligere, når populationerne og opfølgningstiden ikke er ens. Overordnet set var der sammenlignelige grad 4 infektioner i studierne, mens grad 3 var højere for bendamustin + rituximab i CLL10-studiet. Febril neutropeni var højere for bendamustin + rituximab i Alliance end for venetoclax + obinutuzumab i CLL-14.

Tabel 5.4: Udvalgte grad 3 og 4 hændelser i studierne, der indgår i sammenligningen mellem venetoclax + obinutuzumab og bendamustin + rituximab

	Venetoclax + obinutuzumab (CLL14)	Bendamustin + rituximab (Alliance)	Bendamustin + rituximab (CLL10)
Infektioner (%)			
Grad 3	14,6	10	22
Grad 4	2,8	3	2
Febril neutropeni	5,2	7	NR

Behandling med bendamustin er kendt for at være forbundet med en øget risiko for udvikling af sekundær malignitet i form af myelodysplastisk syndrom samt akut myeloid leukæmi. Derudover øger bendamustin 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 [20]. Fagudvalget vurderer, at de hændelser, der er forbundet med bendamustin + rituximab, er mere alvorlige og komplicerede. På baggrund af alvorligheden af bivirkninger ved bendamustin + rituximab foretrækker fagudvalget bivirkningsprofilen for venetoclax + obinutuzumab.

Livskvalitet

Der er ikke data tilgængelig for komparator, der tillader en sammenligning. Effektmålet kan derfor ikke kategoriseres.

5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af venetoclax + obinutuzumab sammenlignet med bendamustin + rituximab til tidligere ubehandlede patienter med kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion 17p-/TP53-mutation ikke kan kategoriseres. Dette skyldes, at vurderingen beror på en narrativ vurdering, hvilket ikke giver mulighed for at foretage en formel kategorisering af venetoclax + obinutuzumab sammenlignet med bendamustin + rituximab.

Fagudvalget vurderer, at venetoclax + obinutuzumab samlet set ikke har en dårligere sikkerhedsprofil end bendamustin + rituximab og mener, at data indikerer, at behandling med venetoclax + obinutuzumab vil forårsage færre infektioner end bendamustin + rituximab. På baggrund af alvorligheden af de potentielle infektioner ved bendamustin + rituximab foretrækkes bivirkningsprofilen for venetoclax + obinutuzumab.

Overlevelsesrater ved 3 år er ikke tilstrækkeligt til at afgøre, hvorvidt venetoclax + obinutuzumab tilbyder en overlevelsesgevinst. Dette er forventeligt i en population med en god prognose for deres CLL-sygdom, og hvor der efter progression kan tilbydes flere effektive behandlingslinjer. Fagudvalget bemærker dog, at der er en væsentlig forskel på 3-års PFS-rater. Baseret på subgruppeanalyser vurderer fagudvalget, at data indikerer, at venetoclax + obinutuzumab tilbyder et bedre behandlingsalternativ end bendamustin + rituximab, hvad angår effekt i den umuteret IGHV-subpopulation. Patienterne progredierer hurtigere efter endt behandling med bendamustin + rituximab og må derfor også opstarte ny behandling, der i dag enten vil være to-årig behandling med venetoclax + rituximab eller kontinuert behandling med ibrutinib. Som i sammenligningen med chlorambucil + obinutuzumab forventes venetoclax + obinutuzumab derfor også at tilbyde en væsentlig længere behandlingsfri periode, hvilket fagudvalget vurderer er en stærk

patientpræference.

5.3 Klinisk spørgsmål 1c: Patienter uden deletion17p/TP53, hvor venetoclax og obinutuzumab er sammenlignet med fludarabin, cyclofosfamid og rituximab

5.3.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udover CLL-14-studiet angivet i klinisk spørgsmål 1a, og CLL10 angivet i klinisk spørgsmål 1b, udvalgt yderligere 1 fuldtekstartikel, der rapporterer resultater fra 1 studie, E1912. CLL10 og E1912 er randomiserede studier, hvori den relevante komparator fludarabin + cyclofosfamid + rituximab indgår som én af de to behandlingsarme.

Reference (titel, forfatter, tidsskrift, årstal, indeksering)	Navn på klinisk forsøg	Intervention	Komparator	Opfølgningstid, median
First-line chemoimmuno therapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Eichhorst B, et al. Lancet Oncol. 2016. [18]	CLL10 (NCT00769522)	Bendamustin + rituximab	Fludarabin + cyclofosfamid + rituximab	36 mdr.
Ibrutinib-rituximab or chemoimmuno therapy for chronic lymphocytic leukemia. Shanafelt TD, et al. N Engl J Med. 2019;381(5):432–43.[21]	E1912 (NCT02048813)	Ibrutinib + rituximab	Fludarabin + cyclofosfamid + rituximab	33,6 mdr.

CLL10

Se afsnit 5.2.1. for en gennemgang af studiet.

CLL14

Se afsnit 5.1.1. for en gennemgang af studiet.

E1912

E1912 er et fase III, open-label, multicenter, randomiseret studie udført hos voksne patienter med tidligere ubehandlet CLL, der er kandidater til fludarabin + cyclofosfamid + rituximab med alder < 70 år.

Opfølgningstiden var 33,6 måneder.

Patienter blev randomiseret i et forhold på 2:1 hhv. til ibrutinib + rituximab (n = 354) og fludarabin + cyclofosfamid + rituximab (n = 175).

Behandlinger blev doseret som beskrevet i afsnit 4, hvilket stemmer overens med dansk klinisk praksis.

Det primære endepunkt var PFS og det sekundære endepunkter var overlevelse.

Population

CLL10

Fagudvalget vurderer, at populationen i CLL10 stemmer overens med den population, der får fludarabin + cyclofosfamid + rituximab i dansk klinisk praksis, dvs. fortrinsvis yngre patienter i god almen tilstand uden alvorlig komorbiditet. Patientpopulationen i CLL10 stemmer derfor heller ikke overens med studiepopulationen i CLL-14 (ældre patienter med komorbiditet) med en median alder på 72 mod 61 år i CLL-10.

Fagudvalget formoder derfor også, at patienterne i CLL-10 har en bedre prognose end patienterne i CLL-14.

E1912

Som ved populationen i CLL10 vurderer fagudvalget, at populationen i E1912 stemmer overens med den population, der får fludarabin + cyclofosfamid + rituximab i dansk klinisk praksis, dvs. fortrinsvis unge patienter i god almen tilstand uden alvorlig komorbiditet. De formodes derfor også at have en bedre prognose end patienterne i CLL14.

Tabel 5.5: Udvalgte baseline karakteristika for studiepopulationerne, der indgår i sammenligningen mellem venetoclax + obinutuzumab og fludarabin + cyclofosfamid +rituximab

Karateristika	Venetoclax + obinutuzumab (CLL14)	Fludarabin + cyclofosfamid +rituximab (CLL10)	Fludarabin cyclofosfamid + rituximab (E1912)
Alder, median (range)	72 (43-89)	62 (65-67)	57
Binet-stadie (%)			NR
A	21,3	22	
B	35,6	37	
C	43,1	41	
Mangler			
Rai-stadie (%)	NR		
0		3	5,1
I-II		52	53,7
III-IV		45	41,1
ECOG (%)	NR		
0	41	64	62
1	46	34	36
2	13	2	1,7
Deletion17p-mut	8,5	NR*	0
TP53-mut	11,1	NR	NR
IGHV			
Muteret	38		38,3
Ikke muteret	60,5	55	61,7
Ikke evaluerbar/ikke testet	1,5		
CIRS, median	9	2	NR

Komorbidi-teter, median (range)	NR	NR	NR
--	----	----	----

NR = *not reported*, ikke rapporteret. * Del17p var et eksklusionskriterium i studiet.

Komparator

Fagudvalget vurderer, at fludarabin + cyclofosfamid + rituximab-regimet, der anvendes i de to studier CLL10 og E1912, er sammenligneligt med dansk klinisk praksis, om end behandlingen hovedsageligt administreres peroralt i Danmark.

5.3.2 Databehandling og analyse

Ansøger har ikke indsendt statistiske analyser til sammenligning af venetoclax + obinutuzumab med fludarabin + cyclofosfamid + rituximab. Denne vurdering vil derfor bero på den narrative vurdering. Der vil kun blive rapporteret data fra venetoclax + obinutuzumab og fludarabin + cyclofosfamid + rituximab-armen i disse studier.

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål. Hvis ikke andet er anført er det angivne data fra ITT-populationen.

Overlevelse/PFS

I nogle af studierne er overlevelses-/PFS-rater ikke beregnet i studierne. Hvor det er muligt og forsvarligt ift. datamodenhed, er disse aflæst direkte på Kaplan-Meier-kurven.

Bivirkninger

Ansøger har indsendt data vedrørende grad 3-4 hændelser samt produktresuméer til narrative gennemgang som angivet jf. protokollen. I E1912 er der afrapporteret grad 3-5, hvilket giver en højere hændelsesrate end for CLL14, hvor der er opgjort grad 3-4. I CLL10 er der afrapporteret, hvor mange patienter der hhv. har haft en grad 3, 4 og 5 hændelse. I tabellen nedenfor er grad 3 summeret med grad 4, hvilket medfører en risiko for en lille overestimering af andel, der oplever grad 3-4, da samme patient godt kan tælle med i hver af de individuelle opgørelser.

Livskvalitet

Effektmålet er ikke indgået i studierne for komparator, hvorfor effektmålet ikke kan belyses.

5.3.3 Evidensens kvalitet

Der er ikke foretaget en GRADE-vurdering af evidensens kvalitet, da der er tale om en narrative sammenligning. Kvaliteten af sammenligninger vil altid være meget lav.

5.3.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte observerede effekter for hhv. venetoclax + obinutuzumab i CLL-14 samt fludarabin + cyclofosfamid + rituximab i hhv. E1912 og CLL10. Da sammenligningen er narrative, kan værdien ikke kategoriseres jf. Medicinrådets metode. Derfor er der ikke angivet foreløbige, aggregerede og samlet kategori.

Tabel 5.6. Effektestimater for sammenligningen mellem venetoclax + obinutuzumab og fludarabin + cyclofosfamid + rituximab (fludarabin + cyclofosfamid + rituximab)

Effekt mål	Måleenhed	CLL-14 (venetoclax + obinutuzumab)	E1912 (fludarabin+ cyclofosfamid + rituximab)	CLL10 (fludarabin+ cyclofosfamid + rituximab)
Overlevelse	3-års overlevelse	88,9 %	91,5 %	91 %
	3-års PFS	81,9 %	72,9 %	68 %
Bivirkninger	Grad 3-4 hændelser	79 %	79 %*	89**

*Indeholder også grad 5, hvilket overestimerer raten. **Summeret grad 3 og grad 4 hvilket kan give en overestimering af andel, der oplever grad 3-4, da samme patient godt kan tælle med i hver af de individuelle opgørelser.

Overlevelse

3-årsoverlevelse er 88,9 % for patienter behandlet med venetoclax + obinutuzumab i CLL14 mod hhv. 91,5 % og 91 % behandlet med fludarabin+ cyclofosfamid + rituximab i E1912 og CLL10. Både patienterne i E1912 og CLL10 har en bedre prognose grundet ung alder og ingen komorbiditet end patienterne i CLL14. På denne korte tidshorizont er det ikke forventeligt, at der kan ses nogen forskel i overlevelse, da der vil være meget få patienter der dør af deres CLL-sygdom i dette tidsrum.

PFS

3-års PFS er 81,9 % for patienter behandlet med venetoclax + obinutuzumab i CLL14 mod hhv. 72,9 % og 68 % i E1912 og CLL10 for fludarabin + cyclofosfamid + rituximab. Den lavere PFS-rate for patienter behandlet med fludarabin + cyclofosfamid + rituximab skal ses i lyset af, at patienter har bedre prognose i E1912 og CLL10, fordi patienterne er hhv. væsentlig yngre eller uden væsentlig komorbiditet. Derfor tyder data på, at behandling med venetoclax + obinutuzumab giver en bedre PFS end fludarabin+ cyclofosfamid + rituximab, hvilket er væsentlig for patienterne.

IGHV-status

For 2- og 3-års PFS er 88,2 % og 81,9 % for patienter behandlet med venetoclax + obinutuzumab. Subgruppeanalyser på IGHV-status med henblik på differentieret effekt viser, at 24-måneders PFS er 89,4 % og 90,3 % for patienter behandlet med venetoclax + obinutuzumab med hhv. umuteret og muteret IGHV-status. IGHV-status ser derfor ikke ud til at påvirke effekten af venetoclax + obinutuzumab.

Tilsvarende er 3-års PFS-rate 59,1 % og 82,4 % for patienter behandlet med fludarabin + cyclofosfamid + rituximab med hhv. umuteret og muteret IGHV-status i CLL10-studiet. I E1912 er 3-års PFS-rate 62,5 % for umuterede vs. 90,7 % for muterede blandt de fludarabin + cyclofosfamid + rituximab-behandlede patienter. Dette viser i overensstemmelse med de foregående sammenligninger, at patienter med umuteret IGHV-status responderer dårligere på konventionel kemoimmunoterapi herunder fludarabin + cyclofosfamid + rituximab.

Bivirkninger

Andel der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser:

Grad 3-4 hændelser blev rapporteret for 79 % af patienter behandlet med venetoclax + obinutuzumab i CLL14 mod 79 % behandlet med fludarabin + cyclofosfamid + rituximab i E1912. Der var 28 måneders opfølgningstid i CLL14 mod 33 måneder i E1912, hvilket bidrager med usikkerhed til sammenligningen.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen

Tabel 5.7: Væsentligeste grad 3-4 hændelser i de anvendte studier for venetoclax + obinutuzumab og fludarabin + cyclofosfamid + rituximab

Hændelsestype	venetoclax + obinutuzumab (CLL14)	Fludarabin + cyclofosfamid + rituximab (E1912)	Fludarabin + cyclofosfamid + rituximab (CLL10)	Venetoclax + obinutuzumab (CLL14)	Fludarabin + cyclofosfamid + rituximab (E1912)	Fludarabin + cyclofosfamid + rituximab (CLL10)
	Grad 3			Grad 4		
Hæmatologiske hændelser (%)						
Neutropeni	24,4	22,2	23	28,3	22,8	62
Leukocytopenia	2,4	49,4*	42	0	34,9*	39
Thrombocytopenia	9,4	10,1**	13	4,2	5,1**	8
Anaemia	7,5	10,8	10	0,5	3,8	4
Febril neutropeni	3,3	13,3	NR	1,9	2,5	NR
Total sum						
Inkfectioner	14,6	5,7	35	2,8	3,2	3

I E1912 er hændelserne rapporteret som, *white-cell count decreased + lymphocyte count decreased og **platelet count decreased.

Opfølgningstiden var 28,1 måneder i CLL14, 33,6 måneder i E1912 og 37,4 måneder i CLL10, og flere hændelser forventes derfor opfanget i CLL10 og E1912 grundet længere opfølgningstid. Overordnet set giver fludarabin + cyclofosfamid + rituximab væsentlig højere grad af leukocytopeni, som formentlig er relateret til lymfopeni associeret med fludarabinbehandling. Øvrige cytopenier også er højere hos patienter behandlet med fludarabin + cyclofosfamid + rituximab, men ikke i samme grad.

Livskvalitet

Der er ikke data tilgængelig for komparator, der tillader en sammenligning. Effektmålet kan derfor ikke kategoriseres.

5.3.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af venetoclax + obinutuzumab sammenlignet med fludarabin + cyclofosfamid + rituximab til tidligere ubehandlede patienter med kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion 17p-/TP53-mutation **ikke kan kategoriseres**. Dette skyldes, at vurderingen beror på en narrativ vurdering, hvilket ikke giver mulighed for at foretage en formel kategorisering af venetoclax + obinutuzumab sammenlignet med fludarabin + cyclofosfamid + rituximab. Fagudvalget vurderer, at venetoclax + rituximab samlet set ikke har en dårligere sikkerhedsprofil end fludarabin + cyclofosfamid + rituximab, og at data indikerer, at behandling med venetoclax + obinutuzumab vil forårsage færre tilfælde af leukocytopeni.

Overlevelseshastigheder ved 3 år er ikke tilstrækkeligt til at afgøre, hvorvidt venetoclax + obinutuzumab tilbyder en overlevelseshastighed. Dette er forventeligt i en population med en god prognose for deres CLL-sygdom, og hvor der efter progression kan tilbydes flere effektive behandlingslinjer. Baseret på subgruppeanalyser vurderer fagudvalget dog, at data indikerer, at venetoclax + obinutuzumab tilbyder et bedre behandlingsalternativ end fludarabin + cyclofosfamid + rituximab, hvad angår effekt i den umuterede IGHV-subpopulation. Her ses der markant hurtigere progression hos patienter behandlet med fludarabin +

cyclofosamid + rituximab, som derfor også hurtigere må opstarte ny behandling, der i dag enten vil være 2-årig behandling med venetoclax + rituximab eller kontinuert behandling med ibrutinib. Som for de forudgående sammenligninger må venetoclax + obinutuzumab derfor forventes også at tilbyde en væsentlig længere behandlingsfri periode hos de umuterede patienter, hvilket fagudvalget vurderer er en stærk patientpræference.

5.4 Klinisk spørgsmål 2 – Patienter med deletion17p/TP53-mutation, sammenligning med ibrutinib

5.4.1 Litteratur

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udover CLL-14 studiet angivet i klinisk spørgsmål 1a udvalgt yderligere 3 fuldtekstartikler med data for effekten af ibrutinib, der rapporterer resultater fra 3 studier, beskrevet i tabellen nedenfor. Mato- og Ahn-studiet er single-arm-studier, hvor Mato er et retrospektivt kohortestudie, der er lavet på baggrund indsamling af data fra medicinske journaler og Ahn er en prospektivt studie. RESONATE-studiet er et randomiseret forsøg, hvori den relevante komparator ibrutinib indgår som én af de to behandlingsarme.

Reference (titel, forfatter, tidsskrift, årstal, indeksering)	Navn på klinisk forsøg	Intervention	Komparator	Opfølgningstid
Outcomes of front-line ibrutinib treated CLL patients excluded from landmark clinical trial. Mato AR, et al. Am J Hematol. 2018;93(11):1394–401 [22]	Mato-studiet (Ikke registeret, retrospektivt-studie)	Ibrutinib	Ingen	13,8 mdr.
Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. Ahn, et al. Blood. 2018;131(21):2357–66. [23]	Ahn-studiet (NCT01500733)	Ibrutinib	Ingen	58 mdr.
Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. Burger JA, et al. Leukemia. 2020;34(3):787–98. [24]	RESONATE-2 (NCT01722487)	Ibrutinib	Chlorambucil	60 mdr.

Fagudvalget ekskluderer Mato-studiet fra evidensgrundlaget på grund af det retrospektive studiedesign og korte opfølgningstid. Sammenligningen mellem venetoclax + obinutuzumab og ibrutinib vil således basere sig på CLL-14, Ahn og RESONATE-2.

Ahn-studiet

Ahn-studiet er et single-arm, open-label, singlecenter studie udført hos voksne patienter med tidligere ubehandlet CLL, der enten havde deletion17p/TP53-mutation eller var 65 år eller ældre. Studiets mediane opfølgningstid var ca. 58 måneder (4,8 år).

Patienter fik alle ibrutinib som beskrevet i afsnit 4, hvilket stemmer overens med dansk klinisk praksis.

Det primære endepunkt var responsrate og de sekundære endepunkter var overlevelse, PFS og bivirkninger.

RESONATE-2

RESONATE-2 er et fase III, open-label, multicenter, randomiseret studie udført hos voksne patienter med tidligere ubehandlet CLL med alder under 65 år og uden væsentlig komorbiditet (CIRS < 6). Median opfølgningstid var 60 måneder (5 år).

Patienter blev randomiseret i et forhold på 1:1 til ibrutinib (n = 136) eller chlorambucil (n = 133).

Ibrutinib blev doseret som beskrevet i afsnit 4 og stemmer overens med dansk klinisk praksis.

Det primære endepunkt var: investigatorbedømt PFS.

De sekundære endepunkter var: overlevelse, bivirkninger.

Population:

CLL-14

CLL-14-studiet inkluderer meget få patienter (< 10 %) med deletion17p/TP53-mutation, hvorfor populationen stemmer dårligt overens med populationen i det kliniske spørgsmål. Patienter med deletion 17p/TP53-mutation har generelt en dårligere prognose, også selvom effekten af venetoclax er uafhængig af deletion17p/TP53. Fagudvalget vurderer derfor, at patienterne i CLL14 er bedre prognostisk stillet end patienter i dansk klinisk praksis med del17p/TP53, og at der er risiko for, at effekten af venetoclax + obinutuzumab overestimeres i sammenligning med effekter i studiepopulationer, der udelukkende består af patienter med del17p/TP53.

Ahn-studiet

Fagudvalget vurderer, at populationen i Ahn-studiet stemmer overens med en del af den population, der får ibrutinib i dansk klinisk praksis, da studiet fortrinsvis inkluderede patienter med del17p/TP53-mutation. Dog indeholdt studiet også en andel patienter (38 %), der havde relaps/refraktær sygdom. Disse patienter er også kandidater til ibrutinib i dansk klinisk praksis, men har en dårligere prognose, som vil føre til en underestimering af effekten af ibrutinib som behandling i 1. linje. Patienter med del17p/TP53 har også generelt en dårligere prognose. Patientpopulationen stemmer derfor ikke overens med studiepopulationen i CLL-14.

RESONATE-2

Fagudvalget vurderer, at populationen i RESONATE-studiet ikke stemmer overens med den population, der får ibrutinib i dansk klinisk praksis, da studiet fortrinsvis inkluderede patienter uden deletion17p/TP53-mutation (del17p blev ekskluderet), og patienterne derfor formentlig har en bedre prognose end de danske patienter og en studiepopulation med højere andel af patienter med del17p/TP53-mutation. Patientpopulationen er derfor ikke direkte sammenlignelig med studiepopulationen i CLL-14, hvor der desuden var flere patienter med komorbiditet (CIRS > 6).

Tabel 5.8. Udvalgte baselinekarakteristika for studierne, der indgår i sammenligningen mellem venetoclax + obinutuzumab og ibrutinib

Karateristika*	Venetoclax + obinutuzumab (CLL14)	Ibrutinib (Ahn)	Ibrutinib (RESONATE-2)
Alder, median/gns (range)	72 (NR)	66 (35-85)	73 (65-89)
Binet-stadie, %		NR	NR
A	21,3		
B	35,6		
C	43,1		
Mangler			
Rai-stadie, %	NR		
III-IV		62,7	44
Deletion17p-mut, %	8,5	58,1	0

TP53-mut, %	11,1	4,7	10
IGHV, %			
Muteret	38	33,3	57
Ikke muteret	60,5	66,7	43
Ikke evaluerbar/ikke testet	1,5		
CIRS > 6, %	86,1	NR	31

NR = *not reported*, ikke rapporteret.

*Karakteristika er fra de samlede studiepopulationer, og ikke fra de deletion17p/TP53-populationer der indgår i de nedenstående resultater, da disse informationer ikke er tilgængelige.

Komparator:

Fagudvalget vurderer, at ibrutinib-regimet, der anvendes i Ahn og RESONATE-2, er identisk med dansk klinisk praksis.

5.4.2 Databehandling og analyse

Ansøger har ikke indsendt statistiske analyser til den kliniske vurdering af sammenligningen af venetoclax + obinutuzumab med ibrutinib. Denne vurdering vil derfor bero på en narrativ vurdering af data fra studiearmene med venetoclax og ibrutinib i de ovenfor nævnte studier.

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål. Hvis ikke andet er anført er det angivne data fra ITT-populationen.

Overlevelse/PFS

Der er inkluderet data for PFS for de relevante subgrupper, som er opgjort lidt forskelligt på tværs af studier. Overlevelses- og PFS-rater er ikke rapporteret i alle de inkluderede studier. Hvor det har været muligt og forsvarligt i forhold til datamodenhed er raterne aflæst direkte på Kaplan Meier-kurven. De meget små patientantal i subgrupperne med deletion17p/TP53-mutation gør, at estimerne er forbundet med stor usikkerhed, men gør sammenligningen mere uafhængig af de forskelle, der er mellem studierne ITT-populationer.

Bivirkninger

Ansøger har indsendt data vedrørende grad 3-4 hændelser, samt produktresuméer til narrativ gennemgang som angivet jf. protokollen. Disse data er dog fra hovedpopulationer og ikke specifik for deletion17p/TP53. Dette vurderer fagudvalget er uden betydning, da mutationsstatus ikke er betydende for, hvilke eller hvor mange bivirkninger patienterne oplever af behandlingen.

Livskvalitet

Effektmålet har ikke været undersøgt i studierne for komparator, hvorfor effektmålet ikke kan belyses.

5.4.3 Evidensens kvalitet

Der er ikke foretaget en GRADE-vurdering af evidensens kvalitet, da der er tale om en narrativ sammenligning. Kvaliteten af sammenligninger vil altid være meget lav.

5.4.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte observerede effekter for hhv. venetoclax + obinutuzumab i CLL-14 samt ibrutinib i hhv. Ahn og RESONATE-2. Da sammenligningen er narrativ, kan værdien ikke kategoriseres jf. Medicinrådets metode. Derfor er der ikke angivet foreløbige, aggregerede og samlet kategori.

Tabel 5.9. Effektestimater for sammenligningen mellem venetoclax + obinutuzumab og ibrutinib

Effektmål	Måleenhed	Studie			
		Ahn N = 34, TP53 Ibrutinib	RESONATE-2 N = 12, TP53 Ibrutinib	RESONATE-2 N = 136 Ibrutinib	CLL14 deletion17p/TP53 N= 17/ N= 24 Venetoclax + obinutuzumab
Opfølgningstid	Median, mdr	58 mdr.	60 mdr.	60 mdr.	24 mdr.
Overlevelse	PFS (2 år)	85 %*	-	-	64,7 % / 73,9%
	PFS (3 år)	-	-	82*	-
	PFS (5-år)	74,4 %	56 % (5 år)	70 % - 5-års	-
Bivirkninger	Grad 3-4 hændelser	83 %	83 %**	83 %	79 %**

*ikke opgjort, aflæst direkte af Kaplan-Meier-graf. **For alle patienter i studiet.

Overlevelse

Der er ikke estimater for overlevelse tilgængelige for deletion17p/TP53-subgrupperne. Derfor anvendes PFS som surrogat.

I deletion17p/TP53-populationen i CLL14, var 2-års PFS 64,7/73,9 % for patienter behandlet med venetoclax + obinutuzumab mod hhv. 2-års PFS på 85 % for ibrutinib i Ahn og 56 % for 5-års PFS for TP53-subpopulationen i RESONATE-2. Subpopulationen i Ahn kan forventes at have en bedre prognose grundet væsentlig lavere alder (62 år) og mindre komorbiditet. Dog inkluderede Ahn-studiet patienter i 2. linje, hvilket trækker i den modsatte retning. Patienter i RESONATE havde sammenlignelig alder, men væsentlig mindre komorbiditet. Den bedre prognose for patienterne i RESONATE forventes at favorisere effektestimaterne for ibrutinib.

Data fra de enkelte studier viser at både venetoclax + obinutuzumab og ibrutinib har en bedre effekt på PFS end konventionel kemoterapi hos patienter med deletion17p/TP53-mutation, og fagudvalget vurderer, at det på baggrund af det foreliggende datagrundlag ikke er muligt at skelne mellem de to behandlinger, som derfor kan betragtes som klinisk ligeværdige behandlingsalternativer, hvad angår overlevelse.

Bivirkninger

Andel der oplever en eller flere grad 3/4 uønskede hændelser:

Grad 3-4 hændelser blev rapporteret for 79 % af patienter behandlet med venetoclax + obinutuzumab i CLL14 mod 83 % behandlet med ibrutinib i Ahn og RESONATE. Der var 28 måneders opfølgningstid i CLL14 mod hhv. 58 og 60 måneder i Ahn og RESONATE-2. Dette indikerer, at venetoclax + obinutuzumab kan være forbundet med flere grad 3-4 hændelser pga. den store forskel i opfølgningstiden.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen

Der er flere hæmatologiske bivirkninger ved behandling med venetoclax + obinutuzumab (særligt neutropeni) 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. 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.

Livskvalitet

Der er ikke data tilgængelig for komparator, der tillader en sammenligning.

5.4.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af venetoclax + obinutuzumab sammenlignet med ibrutinib til patienter med tidligere ubehandlede patienter med kronisk lymfatisk leukæmi med deletion 17p-/TP53-mutation ikke kan kategoriseres. Dette skyldes, at vurderingen beror på en narrativ vurdering, hvilket ikke giver mulighed for at foretage en formel kategorisering af venetoclax + obinutuzumab sammenlignet med ibrutinib. Fagudvalget vurderer dog, at venetoclax + obinutuzumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end ibrutinib. Fagudvalget vurderer, at ibrutinib og venetoclax i kombination med obinutuzumab er klinisk ligestillede behandlingsvalg.

6 Andre overvejelser

6.1 Indflydelse på efterfølgende behandling

Fagudvalget ønskede i protokollen, at ansøger skulle bidrage med information om, hvordan det vil påvirke efterfølgende behandlinger, hvad angår type, varighed og forventet effekt at flytte anvendelse af venetoclax til 1.-linjebehandling. Ansøger har bidraget med information fra et retrospektivt studie, hvor næsten alle patienterne var relaps-/refraktære patienter (96 %), og hvor de fleste havde modtaget flere tidligere behandlinger, før de fik venetoclax (0-11). Data vurderes derfor ikke at være repræsentative eller anvendelige for denne vurdering, hvad angår påvirkningen af at flytte venetoclaxbehandling til første linje.

Vedrørende klinisk spørgsmål 1 vurderer fagudvalget, at anvendelse af venetoclax + obinutuzumab hos de IGHV-umuterede patienter vil udelukke senere brug af kemoimmunoterapi hos disse patienter. De vil derfor behandles med ibrutinib i anden linje.

Hos IGHV-muterede patienter, hvor fagudvalget vurderer, at det på det foreliggende datagrundlag ikke er muligt at skelne mellem værdien af kemoimmunoterapi og venetoclax + obinutuzumab, vil behandling i 2. linje afhænge af, hvilken behandling der er givet i første linje, herunder effekt og bivirkninger heraf.

Hvis patienterne er behandlet med kemoimmunoterapi i 1. linje, vil 2.-linjebehandling være venetoclax + rituximab eller ibrutinib i henhold til tidligere vurderingsrapport. Hvis de er behandlet med venetoclax + obinutuzumab i 1. linje, så vil behandlingen i 2. linje være ibrutinib, da viden om brug af kemoimmunoterapi efter targeteret behandling er sparsomme.

6.2 Genbehandling med VEN

Der er meget begrænset erfaring med genbehandling med venetoclax + rituximab og ingen med venetoclax + obinutuzumab. Resultater fra 3 genbehandlede patienter indikerer, at der kan opnås respons på venetoclax + rituximab efter en længere periode uden behandling [25]. Fagudvalget anser resultaterne for at være for usikre til at drage konklusion eller være vejledende for valg mellem genbehandling med venetoclax. Genbehandling med venetoclax vil kunne overvejes ved relaps efter > 3 år.

6.3 Differentieret effekt baseret på IGHV-status

Dette er belyst særskilt under hvert klinisk spørgsmål. Resultaterne peger entydigt på, at der ses en væsentlig kortere PFS ved umuteret IGHV-status for kemoimmunoterapi, og fagudvalget anser derfor venetoclax +

obinutuzumab som en bedre behandlingsmodalitet for denne patientpopulation. Den korte PFS for patienter med umuterede IGHV behandlet med kemoimmunoterapi betyder i praksis, at de hurtigere må overgå til næste behandling. Dette betyder, at tid til næste behandling bliver kort, og patienterne må tolerere et mere intensivt behandlingsforløb, hvor kemoimmunoterapi tilbyder begrænset effekt i forhold til bivirknings- og behandlingsbyrden. Derudover bemærker fagudvalget, at såfremt patienter ikke får venetoclax i første linje, så består andenlinjebehandling af to års behandling med venetoclax + rituximab, modsat venetoclax + obinutuzumab, der kun doseres i ét år.

6.4 Venetoclax i kombination med obinutuzumab eller rituximab

Fagudvalget havde i protokollen efterspurgt, at ansøger belyste, hvorvidt der forventes nogen forskel i den kliniske effekt ved tillæg af de to anti-CD20-antistoffer, hhv. obinutuzumab og rituximab. For nuværende er der ikke nogen data tilgængelig, der tillader sammenligning mellem venetoclax + rituximab og venetoclax + obinutuzumab i første linje, og fagudvalget har ikke noget grundlag for at vurdere, om det ene antistof er at foretrække fremfor et andet. Chlorambucil + obinutuzumab har vist bedre PFS og OS end chlorambucil + rituximab i en population, der er sammenlignelig med populationen i CLL14, men dette kan ikke direkte videreføres til venetoclax [26].

Der pågår et studie, GAIA (NCT02950051), der bl.a. undersøger venetoclax + rituximab og venetoclax + obinutuzumab overfor bendamustin + rituximab og fludarabin + cyclofosamid + rituximab i første linje, hvorfor en eventuel konklusion om, hvorvidt de to regimer er ligeværdige, først kan drages efter disse resultater er rapporteret.

7 Samlet konklusion

7.1 Klinisk spørgsmål 1 – patienter uden del17p/TP53-mutation

Samlet set vurderer fagudvalget at værdien af venetoclax + obinutuzumab sammenlignet med kemoimmunoterapi **ikke kan kategoriseres** hos patientpopulationen uden del17p/TP53-mutation. Evidensens kvalitet er **meget lav**.

Mængden og typen af bivirkninger for venetoclax + obinutuzumab er sammenlignelig med chlorambucil + obinutuzumab, mens fagudvalget foretrækker bivirkningsprofilen for venetoclax + obinutuzumab i sammenligning med både bendamustin + rituximab og fludarabin + cyclofosamid + rituximab.

Fagudvalget vurderer baseret på data for PFS, at der med venetoclax + obinutuzumab er en behandlingsgevinst i subpopulationen af patienter der er IGHV-umuterede sammenlignet med kemoimmunoterapi.

7.2 Klinisk spørgsmål 2 – patienter med del17p/TP53-mutation

Samlet set vurderer fagudvalget, at værdien af venetoclax + obinutuzumab sammenlignet med ibrutinib **ikke kan kategoriseres** hos patientpopulationen med del17p/TP53-mutation. Evidensens kvalitet er **meget lav**.

Mængden og typen af bivirkninger er sammenlignelig for de to behandlinger, og data for effekt giver ikke anledning til at skelne mellem de to behandlinger, som fagudvalget derfor betragter som klinisk ligestillede behandlingsalternativer.

8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en behandlingsvejledning fra Medicinrådet. Medicinrådet har tidligere besluttet, at der skal udarbejdes en behandlingsvejledning for CLL i Medicinrådet.

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. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225–36.
15. Al-Sawaf O, Gentile B, Devine J, Sail K, Tandon M, Fink A-M, et al. Rapid Improvement of Patient-Reported Outcomes with Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients with Previously Untreated CLL and Coexisting Conditions: A Prospective Analysis from the CLL14 Trial. *Blood.* 2019;134(Supplement_1):4305–4305.

16. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Fixed-Duration Venetoclax-Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: Follow-Up of Efficacy and Safety Results from the Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase 3 CLL14 Trial (EHA 2020 Abstract #S155). EHA library. 2020;
17. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. Amsterdam; 2020.
18. Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;
19. 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.
20. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé, Levact, pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning 2,5 mg-ml. København: Lægemiddelstyrelsen; 2019. s. 13.
21. Shanafelt TD, Wang X V., Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib–rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432–43.
22. Mato AR, Roeker LE, Allan JN, Pagel JM, Brander DM, Hill BT, et al. Outcomes of front-line ibrutinib treated CLL patients excluded from landmark clinical trial. *Am J Hematol.* 2018;93(11):1394–401.
23. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, Valdez J, Sun C, Soto S, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood.* 2018;131(21):2357–66.
24. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;34(3):787–98.
25. Brander DM, Seymour JF, Kipps TJ, Ma S, Anderson MA, Choi MY, et al. Durability of Responses on Continuous Therapy and Following Drug Cessation with Venetoclax and Rituximab: Long-Term Follow-up Analysis of a Phase 1b Study in Patients with Relapsed CLL. *Blood.* 2019;134(Supplement_1):3036–3036.
26. Valentin Goede et al. OVERALL SURVIVAL BENEFIT OF OBINUTUZUMAB OVER RITUXIMAB WHEN COMBINED WITH CHLORAMBUCIL IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND COMORBIDITIES: FINAL SURVIVAL ANALYSIS OF THE CLL11 STUDY. EHA library. 2018;Abstract:

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
Rasmus Bo Dahl-Sørensen Afdelingslæge	Region Sjælland
Jindrich Mourek Overlæge	Region Hovedstaden
To patienter/patientrepræsentanter	Danske Patienter
Stine Trolle Poulsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Samuel Azuz Reservelæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
 Dampfærgevej 27-29, 3. th.
 2100 København Ø
 + 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	3. november 2020	s. 18: obintuzumab er rettet til rituximab i sætningen: <i>Det vil i dag enten være venetoclax + rituximab eller ibrutinib, som er henholdsvis en to-årig eller kontinuert behandling.</i>
1.0	21. oktober 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1: Evidensens kvalitet

12.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
CLL-14	Lav	Lav	Lav	forbehold	Lav	Forbehold

GRADE-profil

Klinisk spørgsmål 1

Venetoclax + obinutuzumab sammenlignet med chlorambucil + obinutuzumab

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Gilteritinib	Kemoterapi	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

3-års overlevelse (follow up: median 17,8 months)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	Very serious ^b	none	192/216 (88,9 %)	190/216 (88 %)	HR 1,03 (0,60-1,75)	-	⊕○○○ MEGET LAV	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	---------------------------	------	------------------	----------------	-------------------------------	---	-------------------	----------

Grad 3-4 hændelser

1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	Very serious ^b	none	167/212 (79 %)	164/214 (77 %)	RR 1,03 (0,93-1,14)	2,0 % [-5,7 % til 10 %]	⊕○○○ MEGET LAV	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	---------------------------	------	----------------	----------------	-------------------------------	--------------------------------	-------------------	-----------

Livskvalitet (follow up: median 28,1 mdr)

1	randomised trials	serious ^c	serious ^a	not serious	Very serious ^b	none	216	216	-	-0,7-point	⊕○○○ MEGET LAV	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	---------------------------	------	-----	-----	---	------------	-------------------	-----------

Forklaring:

- Kun ét studie indgår i vurderingen af dette effektmål.
- Konfidensintervallet indeholder både positive og negative værdier.
- Risiko for bias, da studiet er open-label, og der er et subjektivt element i målingen af effektmålet.