

Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til kronisk lymfatisk leukæmi

Prio



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer for de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde behandlingsvejledningen. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin rangering af lægemidlerne på. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, de lægemidler Medicinrådet vurderer og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på [Medicinrådets hjemmeside](#).

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	24. maj 2023
-------------------------	--------------

Dokumentnummer	170636
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----

©Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 25. maj 2023



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Baggrund	4
3.	Introduktion	4
3.1	Kronisk lymfatisk leukæmi	4
3.2	Behandling af kronisk lymfatisk leukæmi	5
3.3	Lægemidlerne	7
4.	Medicinrådets kliniske spørgsmål	11
4.1	Kliniske spørgsmål	11
4.1.1	Klinisk spørgsmål 1	11
4.1.2	Klinisk spørgsmål 2	11
4.1.3	Klinisk spørgsmål 3	12
4.2	Valg af effektmål	13
4.2.1	Kritiske effektmål	13
4.2.2	Vigtige effektmål	14
4.3	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	15
4.3.1	Patientværdier og præferencer	15
5.	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	15
5.1	Andenlinjebehandling	15
5.2	Monitorering af effekt	15
5.3	Kriterier for opstart, skift og seponering	16
6.	Klinisk sammenligningsgrundlag	16
7.	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	16
7.1	Søgning efter kliniske retningslinjer	16
7.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier	16
7.3	Udvælgelse af litteratur	18
8.	Kvalitetsvurdering	18
9.	Databehandling og analyse	19
10.	Referencer	20
11.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	23
12.	Versionslog	24
13.	Bilag	25
13.1	Indikationer	25



Begreber og forkortelser

BTK	Bruton's tyrosinkinase
CD20	<i>Cluster of differentiation 20 (B-lymfocyt markør)</i>
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
CLL	Kronisk lymfatisk leukæmi
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30</i>
FISH	<i>Fluorescent in-situ hybridization</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
IGHV	<i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>
IPI	<i>International Prognostic Index</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
iwCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
KRIS	Koordineringsrådet for Ibrugtagning af Sygehusmedicin
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PFS	<i>Progression free survival</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP	<i>Per-protocol</i>
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT	Randomiseret kontrolleret forsøg (<i>randomized controlled trial</i>)
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

Protokollen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). Medicinrådet besluttede den 20. november 2019 at udarbejde en behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til CLL, men arbejdet blev sat i bero for at afvente nye lægemidler til terapiområdet [1]. Den 15. marts 2023 besluttede Medicinrådet at udarbejde behandlingsvejledningen, bl.a. foranlediget af anmodninger om vurdering af indikationsudvidelse for zanubrutinib og ibrutinib samt en anmodning vedr. revurdering af venetoclax kombineret med obinutuzumab.

Baggrunden for Medicinrådets beslutning om at udarbejde behandlingsvejledningen er:

- Der er kommet flere nye lægemidler og indikationsudvidelser, og det forventes, at der er potentiale for ligestilling mellem lægemidlerne.
- Terapiområdet rummer potentiale for øget ensartethed i behandlingen på tværs af regioner.
- Der findes en behandlingsvejledning fra RADS fra december 2016, men Medicinrådet har ikke en behandlingsvejledning for CLL. Lægemiddelrekommandationen fra RADS er udelukkende baseret på lægemiddelpriser, og Medicinrådet ønsker, at der i forbindelse med en fremtidig lægemiddelrekommandation udarbejdes en omkostningsanalyse, der også omfatter administrationsomkostninger.

2. Introduktion

2.1 Kronisk lymfatisk leukæmi

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er en kræftsygdom i blodet, som opstår i kroppens B-celler og påvirker deres regulering af celledeling og celledød. Det fører til en ophobning af B-celler bl.a. i knoglemarv, lymfeknuder, milt og blod. B-cellernes normale funktioner svækkes, ligesom funktionen af knoglemarvens andre celler kan være påvirket. Det hyppigste symptom på CLL er træthed, og oftest opdages sygdommen tilfældigt. Øvrige diskrete symptomer omfatter typisk hævede lymfeknuder, forstørret milt, blodmangel, uforklarlig feber, vægttab og øget infektionstendens [2,3]. CLL er den meste almindelige type blodkræft i de vestlige lande og udgør ca. 30 % af samtlige leukæmier [3]. Incidensen i Danmark er ca. 7 pr. 100.000 indbyggere pr. år, og der registreres ca. 500 nye tilfælde om året [4]. Det estimeres, at ca. 5.000 patienter lever med sygdommen i Danmark [4]. Medianalderen er ved diagnosetidspunktet 70 år, og dobbelt så mange mænd som kvinder får diagnosen [5].

Da CLL ofte er asymptomatisk på diagnosetidspunktet, opdages det typisk ved en tilfældighed efter en blodprøve. Diagnosen stilles ved konstatering af vedvarende unormale niveauer af B-celler (lymfocytose), defineret som > 5 mia. monoclonale B-celler pr. liter blod i tre måneder eller derover. På diagnosetidspunktet foretages en vurdering af sygdomsstadie (baseret på sygdomsudbredelse, stadietinddeling jf. Binet-systemet) og sygdommens aggressivitet (risikoprofil på baggrund af kromosomforandringer



(cytogenetiske abnormaliteter) og mutationsstatus for immunreceptor (*immunoglobulin heavy-chain variable region* (IGHV)). CLL har ofte et mildt forløb, hvor patienterne med tidlige stadier og langsomt progredierende sygdom følges ved kontroller på en hæmatologisk afdeling eller afsluttes til egen læge. Gennem de seneste årtier er der sket en forbedring i overlevelsen for patienter, som diagnosticeres med CLL. Dette har resulteret i at 5-års overlevelsen af CLL er 77 % [5].

Medianoverlevelsen fra diagnosetidspunktet varierer fra ca. 4 år til mere end 12 år afhængigt af sygdomsstadie og risikoprofil. Både sygdomsstadie, patientens symptomer og risikoprofil har indflydelse på igangsættelse og valg af behandling, ligesom de har betydning for patienternes prognose, hvilket er afspejlet i det internationale prognostiske indeks for CLL (*CLL-International Prognostic Index* (IPI)) [6]. Deletion17p/TP53-mutation (del17p/TP53-mutation) er forbundet med en væsentlig dårligere prognose og har betydning for den behandling, der tilbydes, idet patienter med del17p/TP53-mutation ikke behandles med kemoimmunterapi. Af andre kromosomforandringer med betydning for prognosen er del11q, som er forbundet med en dårligere prognose samt del13q, som er forbundet med bedre prognose. Umutteret IGHV-status er associeret med forringet prognose og signifikant kortere overlevelse sammenlignet med muteret IGHV-status uanset stadiet af sygdommen [7,8].

2.2 Behandling af kronisk lymfatisk leukæmi

På diagnosetidspunktet skelnes mellem behandlingskrævende og ikke-behandlingskrævende sygdom. Ifølge de danske kliniske retningslinjer [3], der følger ESMOs retningslinjer [9] og kriterier defineret af *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL) [10], følges ikke-behandlingskrævende sygdom med *watch and wait*, indtil sygdommen bliver behandlingskrævende.

Ved behandlingskrævende sygdom afhænger behandlingsstrategien af patientspecifikke faktorer (performancestatus, komorbiditet (*cumulative illness rating scale* (CIRS)), alder, præferencer), sygdoms karakteristika (tumorbyrde, stadie, risikoprofil (karakteriseret ved *fluorescent in-situ hybridization* [FISH]), IGHV-mutationsstatus, del17p/TP53-mutationsstatus) og behandlingsmuligheder.

Førstelinjebehandling

I behandlingsøjemed opdeles patientpopulationen efter, hvorvidt de har del17p/TP53-mutation eller ej og efter performancestatus, alder og komorbiditet. Hvorvidt patienterne har del17p/TP53-mutation eller ej er afgørende for, hvilken førstelinjebehandling de skal have.

Patienter uden del17p/TP53-mutation

Patienter *uden* del17p/TP53-mutation bliver i første linje behandlet med cytostatika i kombination med et anti-CD20-antistof (rituximab eller obinutuzumab). Fludarabin og cyclofosamid i kombination med rituximab anvendes typisk til de yngre patienter med god performancestatus, bendamustin og rituximab til ældre patienter med god performancestatus (eller yngre patienter med dårlig performancestatus) og chlorambucil



i kombination med enten rituximab eller obinutuzumab til patienter med dårlig performancestatus [3].

For patienter *uden* del17p/TP53-mutation skelnes der desuden mellem, hvorvidt patienterne har muteret eller umuteret IGHV. Studier viser, at en opdeling af patienterne i forhold til IGHV-mutationsstatus er relevant for effekten af nogle behandlinger [11–13]. Denne ændring i behandlingspraksis er reflekteret i den seneste retningslinje for CLL fra Dansk Lymfom Gruppe, hvor tidligere ubehandlede patienter, der har umuteret IGHV og ikke har del17p/TP53-mutation, anbefales behandlet med proteinkinase-hæmmeren ibrutinib, acalabrutinib eller venetoclax i kombination med enten rituximab eller obinutuzumab [3]. Aktuelt er det dog ikke muligt at behandle efter denne retningslinje, da Medicinrådet og KRIS ikke har anbefalet proteinkinase-hæmmere til patienter uden del17p/TP53-mutation [14–17].

Patienter med del17p/TP53-mutation

Patienter *med* deletion17p/p53-mutation er ikke følsomme for behandling med cytostatika og behandles i stedet med ibrutinib, acalabrutinib eller venetoclax i kombination med obinutuzumab [3].

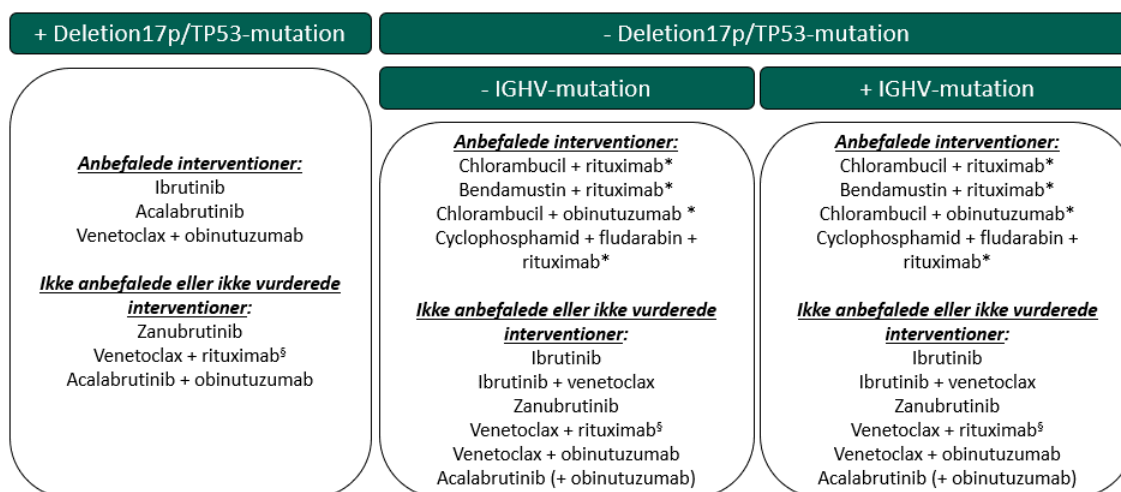
Der er ca. 150 patienter om året med behandlingsbehov i første linje [18], hvoraf ca. 90 % (ca. 135 patienter) ikke har del17p/TP53-mutation og derfor behandles med cytostatika i kombination med et anti-CD20-antistof eller som beskrevet ovenfor, hvis de er IGHV umuterede [19]. I denne patientgruppe forventer fagudvalget, at 40 % (ca. 55 patienter) har muteret IGHV, og 60 % (ca. 80 patienter) har umuteret IGHV. De resterende 10 % (ca. 15 patienter) med del17p/TP53-mutation behandles med ibrutinib, acalabrutinib eller venetoclax med obinutuzumab [3].

Andenlinjebehandling

Ved tilbagefald efter behandling med cytostatika behandles patienterne uanset del17p/TP53-mutation med enten ibrutinib, acalabrutinib eller venetoclax i kombination med rituximab [3]. Fagudvalget vurderer, at ca. 65-70 patienter om året behandles i anden linje. Behandlingsvalg afhænger af behandlingen i første linje, evt. kontraindikationer eller tilkomst af del17p/TP53-mutation samt patientpræferencer.

Fagudvalgets estimering af patientantal i de forskellige grupper er baseret på informationer fra den landsdækkende LYFO-database, viden om tid til første tilbagefald og forekomsten af del17p/TP53-mutation på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet [20–23].

Figur 3.1 viser lægemidler til behandling af patienter med CLL med og uden del17p/TP53-mutation med en yderligere opdeling af patienter uden del17p/TP53-mutation i IGHV umuterede og muterede. Der skelnes mellem interventioner, som er anbefalet enten af Medicinrådet eller i regi af KRIS eller RADS, og interventioner, som ikke er anbefalet eller vurderet af førnævnte.



Figur 1. Oversigt over behandlingsmuligheder ved kronisk lymfatisk leukæmi i første linje

* Valg baseres på Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) score, alder, nyrefunktion og performance status score. [§] Er jf. produktresumé kun indiceret til andenlinjebehandling.

2.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 2.1. Der indgår tre Bruton's tyrosinkinase (BTK)-hæmmere, acalabrutinib, ibrutinib, zanabrutinib, én *B-cell lymphoma* (BCL)-2 hæmmer, venetoclax og fire cytostatika, cyclophosphamid + fludarabin, bendamustin og chlorambucil. Flere af lægemidlerne indgår i en eller flere kombinationer med andre præparater (se Tabel 2.1).

Indikation, administration og dosering angivet i tabellen følger beskrivelsen i produktresuméerne for de enkelte lægemidler, alternativt de kliniske retningslinjer.

Tabel 2.1. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Indikation ¹	Administration og dosering
L01EL02	Acalabrutinib (Calquence)	Monoterapi med acalabrutinib eller i kombination med	100 mg p.o. 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdoms-progression eller uacceptabel toksicitet
L01EL02 + L01FA03	Acalabrutinib (Calquence) + Obinutuzumab (Gazyvaro)	obinutuzumab er indiceret til behandling af voksne patienter med tidlige ubehandlet CLL	Acalabrutinib, p.o. 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet Obinutuzumab, i.v. 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 2.-6. serie



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Indikation ¹	Administration og dosering
L01EL01	Ibrutinib (Imbruvica)	Ibrutinib som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoclax er indiceret til voksne patienter med tidligere ubehandlet CLL	420 mg p.o. 1 x dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
L01EL01 + L01XX52	Ibrutinib (Imbruvica) + Venetoclax (Venclyxto)	Ibrutinib som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoclax er indiceret til voksne patienter med tidligere ubehandlet CLL	Ibrutinib monoterapi i 3 serier á 28 dage efterfulgt af 12 serier á 28 dage i kombination med venetoclax <i>Ibrutinib, p.o.</i> 420 mg 1 x dagligt <i>Venetoclax p.o.</i> 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 dagligt (kontinuerligt til afslutning af cyklus 12)
L01EL03	Zanubrutinib (Brukinsa)	Zanubrutinib som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med CLL	320 mg (fire 80 mg kapsler) p.o. 1 x dagligt eller 160 mg (to 80 mg kapsler) 2 x dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
L01XX52 + L01FA03	Venetoclax (Venclyxto) + Obinutuzumab (Gazyvaro)	Venetoclax i kombination med obinutuzumab er indiceret til behandling af tidligere ubehandlet CLL hos voksne patienter	Venetoclax administreres i 12 serier á 28 dage, 6 serier i kombination med obinutuzumab og 6 serier som monoterapi: <i>Venetoclax p.o.</i> 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 dagligt (kontinuerligt til afslutning af cyklus 12) <i>Obinutuzumab i.v.</i> ² 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.
L01XX52 + L01FA01	Venetoclax (Venclyxto) + Rituximab	Venetoclax i kombination med rituximab er indiceret til behandling af CLL hos voksne patienter, der har fået mindst en tidligere behandling ³	<i>Venetoclax, p.o.:</i> 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 maksimalt 24 måneder frem. <i>Rituximab, i.v.:</i> Fra uge 6, 6 serier á 28 dage, 375 mg/m ² på dag 1 i serie 1, 500 mg/m ² på dag 1 i serie 2-6.



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Indikation ¹	Administration og dosering
L01FA01 + L01BB05 + L01AA01	Rituximab + fludarabin + cyclophosphamid (‘R-FC’)	Rituximab er i kombination med kemoterapi indiceret til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi hos patienter, som ikke tidligere er behandlet, og til patienter med relaps/refraktær CLL	Administreres i 6 serier á 28 dage Rituximab, i.v.: 375 mg/m ² på dag 1 i 1. serie efterfulgt af 500 mg/m ² på dag 1 i de efterfølgende serier. Første infusion med rituximab administreres inden kemoterapi. FC-kemoterapi, p.o. Fludarabin: 40 mg/m ² på dag 1-3 hver 4. uge; Cyclophosphamid: 250 mg/m ² på dag 1-3 hver 4. uge.
L01FA01 + L01AA09	Rituximab + bendamustin (‘R- Benda’)	Rituximab er i kombination med kemoterapi indiceret til behandling af CLL hos patienter, som ikke tidligere er behandlet, og til patienter med relaps/refraktær CLL Bendamustin: Primærbehandling af kronisk lymfatisk leukæmi (Binet stadium B eller C) til patienter, for hvem fludarabin kombinationskemoterapi ikke er hensigtsmæssig	Administreres i 6 serier á 28 dage Rituximab, i.v.: 375 mg/m ² på dag 0 i 1. serie efterfulgt af 500 mg/m ² på dag 1 i de efterfølgende serier. Første infusion med rituximab administreres inden kemoterapi. Bendamustin, i.v.: 90 mg/m ² på dag 1 og 2, hver 4. uge op til 6 gange.
L01AA02 + L01FA03	Chlorambucil + Obinutuzumab (Gazyvaro)	Obinutuzumab er i kombination med chlorambucil indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet CLL og med comorbiditet, der gør dem uegnede til fludarabinbaseret behandling i fuld dosis	Administreres i 6 serier á 28 dage Chlorambucil, p.o. 0,5 mg/kg på dag 1 og dag 15 i alle serier Obinutuzumab, i.v. 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 2.-6. serie.
L01AA02 + L01FA01	Chlorambucil + Rituximab	Rituximab er i kombination med kemoterapi indiceret til behandling af CLL hos patienter, som ikke tidligere er behandlet, og til patienter med relaps/refraktær CLL	Administreres i 6 serier á 28 dage Chlorambucil, p.o. 0,5 mg/kg på dag 1 og dag 15 i 1. serie Rituximab, i.v. 375 mg/m ² på dag 0 i 1. serie efterfulgt af 500 mg/m ² på dag 1 i de efterfølgende serier. Første infusion med rituximab administreres inden kemoterapi.

¹Angives i afkortet format (de fulde indikationstekster vedr. CLL for de enkelte præparater, herunder til andenlinjebehandling, fremgår af bilag 12.1).

²I klinisk praksis ses færre infusionsrelaterede bivirkninger ved først at behandle med venetoclax i fem uger og derefter tillægge obinutuzumab.

³Kun indiceret til andenlinjebehandling (off-label som førstelinjebehandling).



Fagudvalget er opmærksom på, at der er forskelle i varigheden af behandling med lægemidlerne i Tabel 2.1. F.eks. gives venetoclax + obinutuzumab normalt i ét år, mens BTK-hæmmerne gives indtil progression eller intolerable bivirkninger. Der vil blive taget højde for forskelle i behandlingsvarighed i en evt. omkostningsanalyse.

Rituximab i kombination med kemoterapi har været godkendt af EMA til behandling af relapseret/refraktær CLL siden 2009 og som førstelinjebehandling siden 2011. I 2020 godkendte EMA desuden en indikationsudvidelse for kombinationsbehandling med ibrutinib + rituximab som førstelinjebehandling. Fagudvalget har dog besluttet ikke at inddrage kombinationen ibrutinib + rituximab i behandlingsvejledningen med henvisning til, at det ikke er standardbehandling i Danmark, og at studier viser, at der ikke er nogen ekstra effekt ved tillæg af rituximab til ibrutinib [24]. Rituximab har desuden indikation til andenlinjebehandling i kombination med venetoclax, men denne kombinationsbehandling har ikke indikation til første linje. Fagudvalget har kendskab til et igangværende head-to-head studie [25], der sammenligner venetoclax + rituximab med venetoclax + obinutuzumab, og ønsker at inkludere venetoclax + rituximab i gennemgangen af evidens. Behandlingen vil dog ikke indgå i lægemiddelrekommandationen, da kombinationen ikke har indikation til førstelinjebehandling.

Det har været længerevarende dansk praksis at anvende targeteret behandling til patienter med del17p/TP53-mutation, hvorfor regimerne med kemoimmunterapi ikke indgår i klinisk spørgsmål 1. Medicinrådet har anbefalet acalabrutinib eller venetoclax i kombination med obinutuzumab til førstelinjebehandling af patienter med del17p/TP53-mutation samt acalabrutinib eller venetoclax i kombination med rituximab til andenlinjebehandling (uanset del17p/TP53-status) [14–16]. KRIS har anbefalet venetoclax, idelalisib og ibrutinib til førstelinjebehandling af patienter med del17p/TP53-mutation og samme præparater til andenlinjebehandling uanset mutationsstatus [17,26,27]. Endeligt har KRIS anbefalet obinutuzumab kombineret med chlorambucil til patienter, som er uegnede til fludarabin-baseret behandling [28].

For zanubrutinib har Medicinrådet modtaget en anmodning om vurdering af indikationsudvidelse til tidligere ubehandlede patienter med del17p/TP53-mutation samt som andenlinjebehandling uanset del17p/TP53-mutationsstatus. Dette lægemiddel blev godkendt af EMA i slutningen af 2021 og omtales derfor ikke i de kliniske retningslinjer. Indikationsudvidelsen vurderes som led i udarbejdelsen af behandlingsvejledningen.

Ibrutinib + venetoclax fik markedsføringstilladelse til førstelinjebehandling af CLL den 2. august 2022, og virksomheden har anmodet Medicinrådet om vurdering af indikationsudvidelsen. Da effekt og sikkerhed for ibrutinib + venetoclax vurderes at være sammenlignelig med et eller flere af de øvrige alternativer i protokollen, inkluderes kombinationen i behandlingsvejledningen. Idelalisib vil ikke indgå i behandlingsvejledningen. Præparatet anvendes kun i begrænset omfang i Danmark og har kun indikation som førstelinjebehandling til patienter, som *ikke er egnede til at få andre behandlinger* [29]. I dansk klinisk praksis betragtes idelalisib ikke som standardbehandling, men som en mulighed der kan overvejes, hvis øvrige lægemidler er kontraindiceret. Anti-CD-20-antistoffet ofatumumab indgår ligeledes ikke, da det kun



anvendes i meget begrænset omfang, og fordi det er afregistreret til CLL (markedsføringstilladelse for Arzerra blev trukket tilbage i februar 2019).

3. Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer) og af effektmålene.

3.1 Kliniske spørgsmål

Der er opstillet tre kliniske spørgsmål, der afspejler, om patienterne har del17p/TP53-mutation samt patienternes IGHV-mutationsstatus.

3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

*Er der klinisk betydende forskelle på lægemidlerne til førstelinjebehandling af CLL-patienter **med** del17p/TP53-mutation?*

Population

Tidligere ubehandlede CLL-patienter **med** del17p/TP53-mutation

Interventioner

Acalabrutinib
Acalabrutinib + obinutuzumab
Ibrutinib
Zanubrutinib
Venetoclax + obinutuzumab
Venetoclax + rituximab

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 2.1, afsnit 3.3.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2

3.1.2 Klinisk spørgsmål 2

*Er der klinisk betydende forskelle på lægemidlerne til førstelinjebehandling af CLL-patienter **uden** del17p/TP53-mutation og med **umuteret** IGHV?*



Population

Tidligere ubehandlede CLL-patienter **uden** del17p/TP53-mutation og med **umuteret** IGHV. Hvis muligt vil Medicinrådet foretage subgruppeanalyser for patienter med CIRS > 6, alder ≥ 65 år, eGFR < 70 samt ECOG-performance status > 1.

Interventioner

Acalabrutinib (+obinutuzumab)
Ibrutinib
Ibrutinib + venetoclax
Zanubrutinib
Venetoclax + obinutuzumab
Venetoclax + rituximab
Chlorambucil + obinutuzumab
Chlorambucil + rituximab
Bendamustin + rituximab
Cyclophosphamid + fludarabin + rituximab

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 2.1, afsnit 3.3.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effekt mål

Se afsnit 4.2

3.1.3 Klinisk spørgsmål 3

*Er der klinisk betydende forskelle på lægemidlerne til førstelinjebehandling af CLL-patienter **uden** del17p/TP53-mutation og **muteret** IGHV?*

Population

Tidligere ubehandlede CLL-patienter **uden** del17p/TP53-mutation og **med** muteret IGHV. Hvis muligt vil Medicinrådet foretage subgruppeanalyser for patienter med CIRS > 6, alder ≥ 65 år, eGFR < 70 samt ECOG-performance status > 1.

Interventioner

Acalabrutinib (+ obinutuzumab)
Ibrutinib
Ibrutinib + venetoclax
Zanubrutinib
Venetoclax + obinutuzumab
Venetoclax + rituximab
Chlorambucil + obinutuzumab
Chlorambucil + rituximab
Bendamustin + rituximab
Cyclophosphamid + fludarabin + rituximab

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 2.1, afsnit 3.3.



Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2

3.2 Valg af effektmål

Fagudvalget vurderer, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 3.1.

Tabel 3.1. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Forskel i overlevelsesrate ved 3 år eller ved længst mulig opfølgningstid	5 %-point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtigt	Forskel i PFS-rate efter 3 år eller ved længst mulig opfølgningstid	10 %-point
Bivirkninger	Vigtigt	Andel, der oplever ≥ 3 grad uønskede hændelser	10 %-point
		Gennemgang af alvorlige uønskede hændelser	Kvalitativ gennemgang
Livskvalitet	Vigtigt	Valideret generisk måleredskab såsom EORTC QLQ-C30	0,05 (skala 0-1) eller 5 point (skala 0-100), alternativt 0,5 SMD[30,31]

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet. SMD = standardized mean difference.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

3.2.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Det primære mål for behandling af CLL er at forbedre patientens overlevelse (overall survival, OS). Overlevelse defineres som tiden fra randomisering til død, uanset årsag. Overlevelse opgøres typisk som en medianoverlevelse eller som en andel af patienter, der er i live ved et givet opfølgningstidspunkt. Den mediane overlevelse er oftest ikke tilgængelig ved godkendelsen af nye lægemidler til behandling af CLL, fordi medianoverlevelsen med nuværende behandlingsmuligheder er mellem 4 og 12 år. Overlevelsesraten ved 3 år er i omegnen af 90 % for patienter, der behandles i første



linje [5]. Overlevelsen ønskes derfor opgjort som andelen af patienter, der er i live efter 3 år eller efter længst mulig opfølgningstid. For 3-års overlevelsesraten vurderer fagudvalget, at 5 %-point er klinisk relevant (MKRF).

3.2.2 Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (*progression-free survival*, PFS) er defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression, jf. iwCLL guidelines [10]. Den nødvendige opfølgningstid for modne PFS-data (median) er over fem år. Fagudvalget ønsker derfor PFS opgjort som PFS-rate ved 3 år eller med længst mulig opfølgningstid. PFS vurderes at være et vigtigt effektmål. Da hændelsesraterne for progression ved 3-årsopfølgning vil være højere end hændelsesraterne 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-raten er 10 %-point.

Bivirkninger

Andel patienter med mindst én uønsket hændelse af grad ≥ 3

Fagudvalget vil opgøre målet som andelen af patienter, der oplever mindst én uønsket hændelse ≥ 3 grad uanset årsag. Fagudvalget betragter en forskel mellem grupperne på 10 %-point som klinisk relevant. Fagudvalget vurderer, at størstedelen af patienterne (ca. 70 %) vil opleve en grad ≥ 3 grad uønsket hændelse i løbet af 2 år. Det bør vurderes, om sammenligning af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, median behandlingsvarighed, dataindsamling, og hvordan uønskede hændelser er opgjort og afrapporteret.

Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

Fagudvalget vil desuden foretage en kvalitativ gennemgang af typer af uønskede hændelser med henblik på at vurdere, om der er forskel i bivirkningsprofilerne mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af uønskede hændelser. Fagudvalget vil inddrage produktresuméerne i det omfang, det er nødvendigt.

Livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan give information om, i hvilket omfang bivirkningerne ved et givent lægemiddel er til gene for patienten. Der findes en række generiske spørgeskemaer til at måle helbredsrelateret livskvalitet, f.eks. EORTC-QLQ-C30, som er designet til at måle kræftpatienters fysiske, psykiske og sociale funktioner samt livskvalitet og en række specifikke gener ofte associeret med kræft og/eller kræftbehandling. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 0,05 (0-1 skala) eller 5-point (0-100 skala) mellem lægemidlerne, målt på et generisk redskab, er klinisk relevant [32]. I det tilfælde, at de inkluderede studier har anvendt forskellige spørgeskemaer med forskellige måleenheder, sammenlignes *standardized mean differences* (SMD, 'Cohen's d'). I dette tilfælde anses en forskel på 0,5 SMD som værende klinisk relevant [30,31]. 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. Opgørelsen baseres på data med den længst mulige opfølgningstid på tværs af inkluderede studier.

3.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som Medicinrådet vurderer, har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

3.3.1 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

Medicinrådet søger ikke efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for terapiområdet. Medicinrådet vurderer, at evidensen for patientværdier og præferencer indenfor dette behandlingsområde er sparsom. I stedet inddrages viden fra klinikere i fagudvalget.

4. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

4.1 Andenlinjebehandling

Valget af andenlinjebehandling til recidiveret/refraktær CLL påvirkes i vid udstrækning af, hvilken behandling patienten har modtaget i første linje. Standardbehandling i anden linje er derfor delvist betinget af, hvilke lægemidler der anbefales som 1. valg til førstelinjebehandling i en eventuelt kommende lægemiddelrekommandation. Ydermere er der begrænset RCT-evidens for valg af andenlinjebehandling *efter* anvendelse af targeteret behandling i første linje (hvor flere af præparaterne er forholdsvist nye).

Lægemidler til andenlinjebehandling af CLL vil derfor ikke blive vurderet i denne behandlingsvejledning i form af et selvstændigt klinisk spørgsmål. Fagudvalget vil i stedet i behandlingsvejledningen beskrive, hvilke kliniske overvejelser der bør foretages med henblik på valg af behandling i anden linje.

4.2 Monitorering af effekt

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.



4.3 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler. Medicinrådet vil inddrage data fra den identificerede litteratur og fagudvalgets kliniske erfaring.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

5. Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i behandlingsvejledningen. Medicinrådet er opmærksom på, at der er forskelle på behandlingsvarigheden af de undersøgte interventioner.

6. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinrådet vil søge efter litteratur i henhold til *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som kan findes på [Medicinrådets hjemmeside](#). Det er de(t) kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICOs), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

6.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der forventes ikke at foreligge opdaterede systematiske kliniske retningslinjer, der til fulde belyser de kliniske spørgsmål. Derfor søger Medicinrådet ikke systematisk efter kliniske retningslinjer. Resultater m.m. fra udvalgte kliniske retningslinjer, som fagudvalget har kendskab til, kan benyttes som supplerende evidens, f.eks. i vejledningens beskrivelse af punkterne i afsnit 4.

6.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Medicinrådet vil søge efter oversigts- og primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf.



	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	
Primærartikler		X	X	X

Medicinerådet inkluderer stoffernes generiske navne i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderer Medicinerådet disse i søgningen, ligesom Medicinerådet tager højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Hvis Medicinerådet finder en eller flere metaanalyser, som ud fra Medicinerådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 7), indeholder brugbare, opdaterede effektestimater eller de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benytter Medicinerådet denne/disse. Medicinerådet kan også basere hele eller dele af behandlingsvejledningen på meta-analyser og/eller sammenligninger, som Medicinerådet har modtaget i forbindelse med vurdering af nye lægemidler/indikationsudvidelser til CLL-området.

Virksomheder med markedsføringstilladelse for relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data jf. Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data¹. Medicinerådet kan overveje at inddrage dette data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

¹ For yderligere detaljer se [Medicinerådets principper for anvendelse af upublicerede data](#)



6.3 Udvalgelse af litteratur

Medicinerådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r).

Medicinerådet vil inkludere følgende publikationstyper, der afrapporterer data i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål:

- Systematisk udførte meta-analyser
- Randomiserede kontrollerede studier.

Medicinerådet vil ekskludere følgende publikationstyper ved litteraturgennemgangen:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikke-systematiske (narrative) reviews
- Abstracts, editorials og letters mv.
- Single-arm studier.

Abstracts kan dog indgå, hvis de afrapporterer resultater, f.eks. med længere opfølgning, fra et RCT, der som fuldtekstkilde inkluderes i analysen.

To personer vil uafhængigt af hinanden screene de fundne kliniske retningslinjer og vurdere, om de er relevante for besvarelsen af de(t) kliniske spørgsmål.

To personer vil uafhængigt af hinanden og på titel- og abstractniveau screene de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Uenighed om inklusion vil blive afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl vil artiklen blive læst i sin helhed. To personer vil uafhængigt af hinanden gennemlæse de udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurdere, hvorvidt de skal inkluderes. Er der uoverensstemmelser, vil disse blive drøftet med en tredje part.

Medicinerådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur med PRISMA-flowdiagrammer og angive en årsag for hver artikel, som bliver ekskluderet på fuldtektsniveau.

7. Kvalitetsvurdering

Primærstudier

Medicinerådet foretager en kvalitetsvurdering af de randomiserede studier, hvor estimerne indgår i besvarelsen af de kliniske spørgsmål. To personer vil udarbejde en vurdering af risk of bias for de inkluderede studier ved hjælp af [Cochrane Risk of bias tool 2.0](#). Herefter vil de sammen lave en endelig vurdering af risk of bias ved konsensus.

Medicinerådet vil anvende [GRADE](#) til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført parvise metaanalyser, og [CINeMA](#) til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført netværksmetaanalyser.



Hvis Medicinrådet anvender effektestimater fra eksisterende meta-analyser eller kliniske retningslinjer i resultatgennemgangen, vil vurderingen af evidensens kvalitet blive baseret på den eksisterende vurdering af de inkluderede randomiserede studier, hvis kvalitetsvurderingen er veludført og lever op til Medicinrådets kriterier herfor.

Systematiske oversigtsartikler

To personer vil uafhængigt af hinanden vurdere kvaliteten af de systematiske oversigtsartikler vha. [AMSTAR](#). Herefter vil de sammen lave en endelig vurdering af risk of bias ved konsensus.

8. Databehandling og analyse

To personer vil ekstrahere data uafhængigt af hinanden. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinrådet udarbejde en meta-analyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinrådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), vil data blive syntetiseret narrativt. Databehandling og analyse i Medicinrådets behandlingsvejledninger er beskrevet mere detaljeret på [Medicinrådets hjemmeside](#).



9. Referencer

1. Medicinrådet. Medicinrådet opdaterer køreplan for behandlingsvejledninger [internet]. 2022 [citeret 7. marts 2023]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/nyheder/2022/medicinradet-opdaterer-koreplan-for-behandlingsvejledninger>
2. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3.
3. Dansk Lymfom Gruppe C. Kronisk Lymfatisk Leukæmi (CLL) og småcellet lymfocytær lymfom (SLL) Kliniske Retningslinjer. Kræft. Version 2.1. 2022 [citeret 8. februar 2023]; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlg/dlg_cll_adm.godk261119.pdf
4. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Danmark - Kronisk Lymfatisk Leukæmi. 2020 [citeret 8. februar 2023]; Tilgængelig fra: https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/92/dk/countries/208/kronisk_lymfatisk_leukmi-402-danmark-208.pdf
5. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Malignt Lymfom og CLL National årsrapport 2021. 2021 [citeret 8. februar 2023]; Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689_aarsrapport-2021-lyfo-cll_anonymiseret.pdf
6. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(1):49–62.
7. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bilgrami SF, Bociek G, Brander D, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(2):185–217.
8. Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease. *Cancer Genet* [internet]. 2013;206(3):49–62. Tilgængelig fra: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210776213000148>
9. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(1):23–33.
10. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Hillmen P, et al. Special Report iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/131/25/2745/1465960/blood806398.pdf>



11. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, Hanson CA, O'Brien SM, Barrientos JC, et al. 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 [internet]. 2018;132(Supplement 1):LBA-4-LBA-4. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-120779>
12. 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>
13. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. New England Journal of Medicine. 2018;379(26):2517–28.
14. Medicinrådet. Acalabrutinib (Calquence) [internet]. 2022 [citeret 21. marts 2023]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/acalabrutinib-calquence-kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll>
15. Medicinrådet. Venetoclax (Venclyxto) i kombination med rituximab [internet]. 2019 [citeret 21. marts 2023]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/u-a/venetoclax-venclyxto-i-komb-med-rituximab-kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll>
16. Medicinrådet. Venetoclax (Venclyxto) i kombination med obinutuzumab [internet]. 2020 [citeret 7. marts 2023]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/u-a/venetoclax-venclyxto-i-komb-med-obinutuzumab-cll-1-linje>
17. KRIS. Vurdering af Ibrutinib. 2014 [citeret 21. marts 2023]; Tilgængelig fra: <https://www.regioner.dk/media/1538/ibrutinib-mini-mtv.pdf>
18. 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>
19. 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 [internet]. 2014;123(21):3247–54. Tilgængelig fra: [https://ashpublications.org/blood/article/123/21/3247/32778/Gene-mutations-and-treatment-outcome-in-chronic'](https://ashpublications.org/blood/article/123/21/3247/32778/Gene-mutations-and-treatment-outcome-in-chronic)



20. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 Mutation and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* [internet]. 2010;28(29):4473–9. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.27.8762>
21. 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>
22. Eichhorst B, Hallek M. Prognostication of chronic lymphocytic leukemia in the era of new agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [internet]. 2016;2016(1):149–55. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913474>
23. 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>
24. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [internet]. 2019;133(10):1011–9. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-879429>
25. Von Tresckow J, Niemann C, Kater A, Bahlo J, Fürstenau M, Fink A-M, et al. The GAIA (CLL13) trial: An international intergroup phase III study for frontline therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Journal of Clinical Oncology* [internet]. 2018 [citeret 21. marts 2023];36(15 Suppl). Tilgængelig fra: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS7582
26. KRIS. Vurdering af Venetoclax. 2017 [citeret 21. marts 2023]; Tilgængelig fra: <https://www.regioner.dk/media/4516/venetoclax-vedr-ctl-kris-mini-mtv-cp.pdf>
27. KRIS. Vurdering af Idelalisib. 2014 [citeret 21. marts 2023]; Tilgængelig fra: <https://www.regioner.dk/media/1541/zydelig-mini-mtv.pdf>
28. KRIS. Vurdering af Obinutuzumab. 2014 [citeret 21. marts 2023]; Tilgængelig fra: <https://www.regioner.dk/media/1543/mini-mtv-gazyvaro.pdf>
29. European Medicines Agency. Produktresumé_Idelalisib. 2021;
30. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. 2nd edition. Bd. 111. New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1988. 1–579 sider.
31. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life The Remarkable Universality of Half a Standard Deviation.
32. Coretti S, Ruggeri M, McNamee P. The minimum clinically important difference for EQ-5D index: A critical review. Bd. 14, *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. Expert Reviews Ltd.; 2014. s. 221–33.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kronisk lymfatisk leukæmi

Sammensætning af fagudvalg

Formand

Robert Schou Pedersen

Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber

Medlemmer

Thor Høyer

Afdelingslæge

Annika Rewes

Afdelingslæge

Rasmus Bo Dahl-Sørensen

Afdelingslæge

Jindrich Mourek

Overlæge

Samuel Azuz

Afdelingslæge

Rikke Holck Hansen

Farmaceut

Deltager ikke

Deltager ikke

Udpeget af

Region Nordjylland

Region Syddanmark

Region Sjælland

Region Hovedstaden

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Dansk Sygepleje Selskab

Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	24. maj 2023	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag

12.1 Indikationer

ATC-kode	Lægemiddel	EMA-indikation(er) vedr. CLL
L01EL02	Acalabrutinib	<p><i>Monoterapi med acalabrutinib eller i kombination med obinutuzumab er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)</i></p> <p><i>Monoterapi med acalabrutinib er indiceret til behandling af voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), der har modtaget mindst én tidligere behandling.</i></p>
L01FA03	Obinutuzumab	<p><i>Obinutuzumab er i kombination med chlorambucil indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) og med co-morbiditet, der gør dem uegnede til fludarabinbaseret behandling i fuld dosis.</i></p>
L01EL01	Ibrutinib	<p><i>Ibrutinib som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoclax er indiceret til voksne patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)</i></p> <p><i>Ibrutinib som monoterapi eller i kombination med bendamustin og rituximab (BR) er indiceret til behandling af voksne patienter med CLL, som har fået mindst én tidligere behandling.</i></p>
L01EL03	Zanubrutinib	<p><i>Zanubrutinib som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).</i></p>
L01XX52	Venetoclax	<p><i>Venetoclax i kombination med obinutuzumab er indiceret til behandling af tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) hos voksne patienter.</i></p> <p><i>Venetoclax i kombination med rituximab er indiceret til behandling af CLL hos voksne patienter, der har fået mindst en tidligere behandling.</i></p> <p><i>Venetoclax-monoterapi er indiceret til behandling af CLL:</i></p> <p><i>med tilstedeværelse af 17p-deletion eller TP53-mutation hos voksne patienter, som ikke er egnede til behandling med en B-celle-receptor-hæmmer, eller hvor behandling med en B-celle-receptor-hæmmer har fejlet, eller</i></p> <p><i>uden tilstedeværelse af 17p-deletion eller TP53-mutation hos voksne patienter, hvor både kemoimmunbehandling og en B-celle-receptor-hæmmer har fejlet.</i></p>



ATC-kode	Lægemiddel	EMA-indikation(er) vedr. CLL
L01FA01	Rituximab	<i>Rituximab er i kombination med kemoterapi indiceret til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) hos patienter, som ikke tidligere er behandlet, og til patienter med relaps/refraktær CLL. Der er kun begrænsede effekt- og sikkerhedsdata tilgængelige for patienter, som tidligere er behandlet med monoclonale antistoffer inklusive rituximab, og for patienter, som er refraktære over for tidligere behandling med rituximab og kemoterapi.</i>
L01BB05	Fludarabin	<i>Behandling af kronisk B-celle lymfatisk leukæmi (CLL) hos voksne patienter med tilstrækkelige knoglemarvsreserver.</i> <i>Første linje-behandling med fludarabin bør kun indledes hos voksne patienter med fremskreden sygdom, Rai-stadium III/IV (Binet-stadium C) eller Rai-stadium I/II (Binet-stadium A/B), hvor patienten udviser sygdomsrelaterede symptomer eller tegn på progressiv sygdom.</i>
L01AA01	Cyclophosphamid	<i>Visse maligne lidelser samt visse hyperimmune tilstande.</i>
L01FA01	Bendamustin	<i>Primærbehandling af kronisk lymfatisk leukæmi (Binet stadium B eller C) til patienter, for hvem fludarabin kombinationskemoterapi ikke er hensigtsmæssig.</i>
L01AA02	Chlorambucil	<i>Chlorambucil er indiceret til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).</i>