

Medicinrådets vurdering vedrørende acalabrutinib som monoterapi og acalabrutinib i kombination med obinutuzumab til behandling af 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 bliver sammenfattet 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.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. april 2022
-------------------------	----------------

Dokumentnummer	138200
-----------------------	--------

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



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	4
2.	Begreber og forkortelser.....	7
3.	Introduktion	8
3.1	Kronisk lymfatisk leukæmi	9
3.2	Acalabrutinib som monoterapi og i kombination med obinutuzumab.....	10
3.3	Nuværende behandling	10
4.	Metode.....	12
5.	Resultater	12
5.1	Litteratur	12
5.2	Klinisk spørgsmål 1.....	19
5.2.1	Litteratur	19
5.2.2	Databehandling og analyse.....	22
5.2.3	Effektestimater og kategorier	29
5.2.4	Fagudvalgets konklusion.....	37
5.2.5	Fagudvalgets konklusion.....	41
5.3	Klinisk spørgsmål 2.....	41
5.3.1	Litteratur	42
5.3.2	Databehandling og analyse.....	42
5.3.3	Effektestimater og kategorier	42
5.3.4	Fagudvalgets konklusion.....	48
5.3.5	Fagudvalgets konklusion.....	53
5.4	Klinisk spørgsmål 3.....	54
5.4.1	Litteratur	54
5.4.2	Databehandling og analyse.....	55
5.4.3	Effektestimater og kategorier	56
5.4.4	Fagudvalgets konklusion.....	65
5.5	Klinisk spørgsmål 4.....	65
5.5.1	Litteratur	65
5.5.2	Databehandling og analyse.....	66
5.5.3	Effektestimater og kategorier	67
5.5.4	Fagudvalgets konklusion.....	72
5.6	Klinisk spørgsmål 5.....	72
5.6.1	Litteratur	72
5.6.2	Databehandling og analyse.....	75
5.6.3	Effektestimater og kategorier	80
5.6.4	Fagudvalgets konklusion.....	86



6.	Andre overvejelser	87
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	89
8.	Evidensens kvalitet	89
9.	Referencer	90
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	95
11.	Versionslog	96
12.	Bilag.....	97
	Bilag 1: Gennemgang af de kliniske studier og Cochrane risk of bias	97
12.1	Bilag 2: Gennemgang af udvalgte baselinekarakteristika, som indgår i de forskellige analyser	102
	Bilag 3: Gennemgang Cochrane – risiko for bias.....	114

©Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 21. april 2022



1. Medicinrådets konklusion

Klinisk spørgsmål 1

Acalabrutinib monoterapi vs. chlorambucil + obinutuzumab

Medicinrådet vurderer, at behandling med acalabrutinib monoterapi for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion(17p)/p53-mutation giver en moderat merværdi sammenlignet med chlorambucil + obinutuzumab. I vurderingen er der lagt vægt på stor forskel i progressionsfri overlevelse mellem de to behandlinger. Data for overlevelse er endnu umodent, men viser en tendens til forbedret overlevelse ved acalabrutinib monoterapi. Der lægges i vurderingen også vægt på, at acalabrutinib monoterapi har en favorabel bivirkningsprofil sammenlignet med chlorambucil + obinutuzumab.

Acalabrutinib monoterapi vs. bendamustin + rituximab

Medicinrådet vurderer, at behandling med acalabrutinib monoterapi for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion(17p)/p53-mutation giver en moderat merværdi sammenlignet med bendamustin + rituximab. I vurderingen er der lagt vægt på stor forskel i progressionsfri overlevelse mellem de to behandlinger. Data for overlevelse er endnu umodent, men viser en tendens til forbedret overlevelse ved acalabrutinib monoterapi. Samtidig er acalabrutinib monoterapi et bedre tolereret lægemiddel end bendamustin + rituximab. Acalabrutinib medfører færre grad ≥ 3 uønskede hændelser og færre klinisk betydende hæmatologiske bivirkninger, som kan medføre øget infektionsrisiko.

Klinisk spørgsmål 2

Acalabrutinib + obinutuzumab vs. chlorambucil + obinutuzumab

Medicinrådet vurderer, at behandling med acalabrutinib i kombination med obinutuzumab sammenlignet med chlorambucil + obinutuzumab for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion(17p)/p53-mutation giver en lille merværdi. I vurderingen er der lagt vægt på stor forskel i progressionsfri overlevelse mellem de to behandlinger. Data for overlevelse er endnu umodent, men viser en tendens til forbedret overlevelse ved acalabrutinib + obinutuzumab. De to behandlingsalternativer vurderes at have sammenlignelige bivirkningsprofiler.

Acalabrutinib + obinutuzumab vs. bendamustin + rituximab

Medicinrådet vurderer, at behandling med acalabrutinib i kombination med obinutuzumab sammenlignet med bendamustin + rituximab for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion(17p)/p53-mutation giver en lille merværdi. I vurderingen er der lagt vægt på stor forskel i progressionsfri overlevelse mellem de to behandlinger. Data for overlevelse er endnu umodent, men viser en tendens til forbedret overlevelse ved acalabrutinib + obinutuzumab. De to behandlingsalternativer vurderes at have sammenlignelige bivirkningsprofiler.



Klinisk spørgsmål 3

Acalabrutinib monoterapi vs. ibrutinib

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af behandling med acalabrutinib monoterapi sammenlignet med ibrutinib for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion(17p)/p53-mutation ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder på baggrund af det nuværende datagrundlag. Medicinrådet vurderer, at bivirkningsprofilen for acalabrutinib monoterapi er sammenlignelig med ibrutinib. Data for progressionsfri overlevelse viser, at de to behandlinger er omtrent ligeværdige, mens data for overlevelse er umodent.

Klinisk spørgsmål 4

Acalabrutinib + obinutuzumab vs. ibrutinib

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af behandling med acalabrutinib + obinutuzumab sammenlignet med ibrutinib for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion(17p)/p53-mutation ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder på baggrund af det nuværende datagrundlag. Medicinrådet vurderer, at bivirkningsprofilen for acalabrutinib + obinutuzumab er sammenlignelig med ibrutinib. Data for progressionsfri overlevelse viser, at de to behandlinger er omtrent ligeværdige, mens data for overlevelse er umodent.

Klinisk spørgsmål 5

Acalabrutinib monoterapi vs. ibrutinib

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af behandling med acalabrutinib monoterapi sammenlignet med ibrutinib til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, som tidligere har modtaget en behandling, ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder på baggrund af det nuværende datagrundlag. Medicinrådet vurderer, at bivirkningsprofilen for acalabrutinib monoterapi er sammenlignelig med ibrutinib. Data for progressionsfri overlevelse viser, at de to behandlinger er omtrent ligeværdige, mens data for overlevelse er umodent.



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.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

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

BTK:	Brutons tyrosinkinase
CI:	Konfidensinterval
CIRS:	<i>Cumulative illness scale</i>
CLL:	Kronisk lymfatisk leukæmi
CLL-IPI:	<i>International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
DLG:	Dansk Lymfom Gruppe
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FISH:	<i>Fluorescent in-situ hybridization</i>
GHS:	<i>Global Health Score</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IGHV:	<i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
iwCLL:	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SLL	Småcellet Lymfocytært Lymfom
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



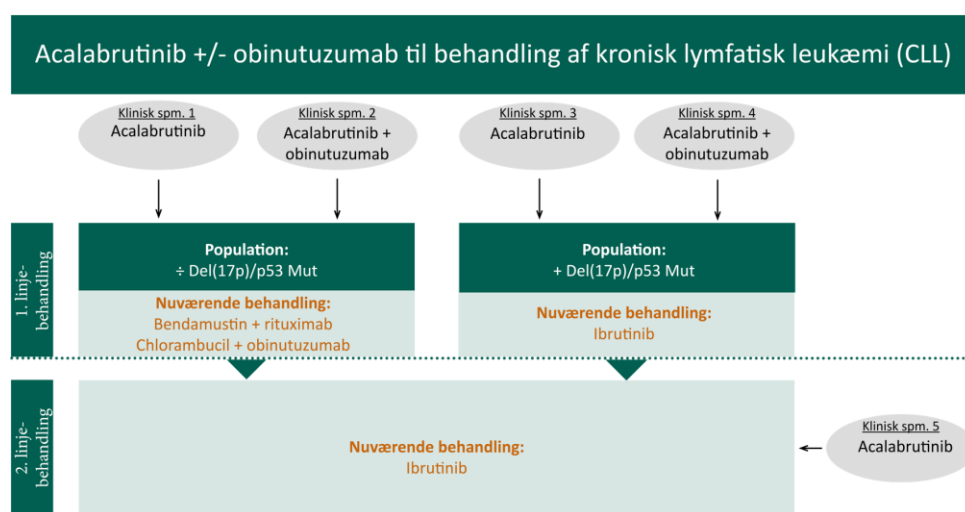
3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af acalabrutinib er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling. Acalabrutinib vurderes som: a) monoterapi til patienter med kronisk lymfatisk leukæmi (1. linje), b) kombinationsbehandling med obinutuzumab til behandling af patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi (1. linje) og c) monoterapi til behandling af patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, som har modtaget mindst én tidligere behandling (2. linje eller mere).

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra AstraZeneca. Medicinrådet modtog ansøgningen den 30. april 2021.

De kliniske spørgsmål er:

- 1) Hvilken værdi har acalabrutinib som monoterapi sammenlignet med kemoimmunterapi for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion 17p/p53-mutation?
- 2) Hvilken værdi har acalabrutinib i kombination med obinutuzumab sammenlignet med kemoimmunterapi for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion 17p/p53-mutation?
- 3) Hvilken værdi har acalabrutinib som monoterapi sammenlignet med dansk standardbehandling (ibrutinib) hos patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion 17p/p53-mutation?
- 4) Hvilken værdi har acalabrutinib i kombination med obinutuzumab sammenlignet med dansk standardbehandling (ibrutinib) hos patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion 17p/p53-mutation?
- 5) Hvilken værdi har acalabrutinib som monoterapi sammenlignet med dansk standardbehandling til 2. linjebehandling af patienter med kronisk lymfatisk leukæmi?



Figur 1. Oversigt over klinisk spørgsmål 1-5 i vurderingen. Bemærk, at der for klinisk spørgsmål 1 og 2 er to komparatorer.



3.1 Kronisk lymfatisk leukæmi

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er en kræftsygdom i blodet, som opstår i kroppens B-celler og påvirker cellernes regulering af celledeling og celledød. Det fører til en ophobning af B-celler i bl.a. 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 risiko for infektion.

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

Da CLL ofte er asymptomatisk ved diagnosetidspunktet, opdages det typisk tilfældigt efter en blodprøve. Diagnosen stilles ved konstatering af vedvarende unormale niveauer af B-celler (lymfocytose), defineret som > 5 mia. monoklonale B-celler pr. liter blod over tre måneder eller derover. På diagnosetidspunktet foretages en vurdering af sygdomsstadie (baseret på sygdomsudbredelse, stadiemdeling jf. Binet-systemet) og sygdommens aggressivitet (risikoprofil på baggrund af kromosomforandringer (cytogenetiske abnormaliteter) og eventuel mutation i et gen, der koder for en specifik immunreceptor (*immunoglobulin heavy-chain variable region (IGHV)*)).

Kronisk lymfatisk leukæmi har ofte et mildt (indolent) forløb, hvor patienter med tidlige stadier og langsomt progredierende sygdom følges ved årlige kontroller eller afsluttes til egen læge. Medianoverlevelse fra diagnosetidspunktet varierer fra ca. 4 år til over 12 år afhængigt af sygdomsstadie og risikoprofil. Både sygdomsstadie, patientens symptomer og risikoprofil har indflydelse på igangsættelse og valg af behandling, ligesom faktorerne har betydning for patienternes prognose, hvilket er afspejlet i det internationale prognostiske indeks for CLL (*CLL-International Prognostic Index (IPI)*) [4].

Tilstedeværelse af del17p/p53-mutation er forbundet med en væsentligt dårligere prognose og har betydning for den behandling, der tilbydes, idet patienter med del17p/p53-mutation ikke behandles med kemoimmunterapi. Af andre kromosomforandringer med betydning for prognosen er del11q og trisomi 12, som er forbundet med en dårlig prognose, og del13q, som er forbundet med en bedre prognose. Umuteret IGHV-status er associeret med forringet prognose og signifikant kortere overlevelse sammenlignet med muteret IGHV-status uanset stadiet af sygdommen [5,6].



3.2 Acalabrutinib som monoterapi og i kombination med obinutuzumab

Acalabrutinib hæmmer enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK), som er vigtig for deling og vækst af de abnorme B-celler i CLL [7,8].

Lægemidlerne administreres som følger i serier af 28 dage:

- Acalabrutinib som monoterapi:
p.o. 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
- Acalabrutinib i kombination med obinutuzumab:
acalabrutinib p.o. 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, og
obinutuzumab i.v. 100 mg på dag 1 og 900 mg på dag 2 og 1.000 mg på dag 8 og 15 i 2. serie, herefter i.v. 1.000 mg på dag 1 i serie 3-7.

Acalabrutinib som monoterapi har markedsføringstilladelse til 1. og 2. linjebehandling, mens acalabrutinib i kombination med obinutuzumab har markedsføringstilladelse til 1. linjebehandling. Markedsføringstilladelsen blev givet den 5. november 2020.

3.3 Nuværende behandling

Behandlingen af CLL varetages af de hæmatologiske afdelinger. På diagnosetidspunktet skelnes mellem behandlingskrævende og ikke-behandlingskrævende sygdom. Ikke-behandlingskrævende sygdom følges med *watch and wait* (observation), 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 *fluorescent in-situ hybridization* [FISH]), IGHV-mutationsstatus) og behandlingsmuligheder.

I behandlingsøjemed opdeles patientpopulationen efter, om de har deletion 17p/p53-mutation eller ej og efter performancestatus, alder og komorbiditeter. Om patienterne har deletion 17p/p53-mutation eller ej er afgørende for, hvilken behandling de kan tilbydes i 1. linje. Patienter *uden* deletion 17p/p53-mutation bliver behandlet med cytostatika i form af enten chlorambucil, fludarabin og cyklofosamid 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 ibrutinib eller venetoclax i kombination med obinutuzumab. Hvis de to behandlinger ikke tolereres af patienten, kan i stedet anvendes idelalisib i kombination med rituximab. Idelalisib anvendes sjældent i Danmark.



For patienter *uden* deletion 17p/p53-mutation afgøres valget af cytostatika og anti-CD20-antistof ud fra patientens alder, performancestatus og komorbiditet [9]. Fludarabin og cyklofosamid i kombination med rituximab anvendes typisk til yngre patienter med god performancestatus, bendamustin og rituximab til ældre patienter med god performancestatus (eller de yngre patienter med dårlig performancestatus), og chlorambucil + et CD20-antistof til patienter med dårlig performancestatus. Traditionelt har man anvendt cytostatika i 1. linje, når det var muligt, fordi de medicinske behandlingsmuligheder har været få, og fordi højere alder og deletion 17p/p53-mutation senere i sygdomsforløbet kan udelukke behandling med cytostatika. Dog har nye targeterede behandlinger vist sig at være mere effektive og have en bedre bivirkningsprofil, hvorfor brugen af kemoimmunterapi er faldende.

Patienter med umuteret sygdom har en dårligere prognose end patienter med muteret IGHV-status, men i nuværende dansk klinisk praksis skelnes der i behandlingsøjemed ikke imellem, om patienterne har IGHV-mutation eller ej. Studier viser, at en opdeling af patienterne ud fra IGHV-status er relevant for effekten af nogle behandlinger, og fagudvalget forventer, at denne praksis på sigt vil blive aktuel i dansk klinisk praksis [10–12]. Denne ændring i behandlingspraksis er reflekteret i den seneste retningslinje for CLL fra DLG, hvor tidligere ubehandlede patienter uden IGHV-mutation og uden deletion 17p/p53-mutation anbefales at behandles med enten ibrutinib eller venetoclax i kombination med et CD20-antistof (enten rituximab eller obinutuzumab). På nuværende tidspunkt er det dog ikke muligt at behandle efter denne retningslinje, da Medicinrådet ikke har anbefalet venetoclax til patienter uden del17p/p53-mutation.

Ved tilbagefald efter behandling med cytostatika behandles patienterne, uanset deletion 17p/p53-mutation, med enten venetoclax i kombination med rituximab, som er et anti-CD20-antistof, eller ibrutinib [9].

Der er ca. 150 patienter om året med behandlingsbehov i 1. linje [9], hvoraf ca. 90 % (ca. 135 patienter) ikke har deletion 17p/p53-mutation og derfor behandles med cytostatika i kombination med et CD20-antistof [13]. I denne patientgruppe forventer fagudvalget, at 40 % (ca. 55 patienter) har muteret IGHV, og at 60 % (ca. 80 patienter) er umuteret. De resterende 10 % (ca. 15 patienter) med deletion 17p/p53-mutation behandles med ibrutinib eller venetoclax i kombination med obinutuzumab.

Fagudvalget vurderer, at ca. 65-70 patienter om året vil kunne modtage 2. linjebehandling. Fagudvalgets estimering af patientantal i de forskellige grupper er baseret på informationer fra hhv. den landsdækkende LYFO-database, viden om tid til første tilbagefald og forekomsten af deletion 17p/p53-mutation på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet [14–17].



4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende acalabrutinib beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Litteratur

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

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt 32 referencer, som beskriver 20 kliniske studier, der blev fundet relevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål. I Tabel 1 ses en oversigt over de studier og tilhørende publikationer, som Medicinerådet har inddraget i vurderingen:

Tabel 1. Oversigt over studier og artikler

Studier (NCT-nummmmer)	Reference
ELEVATE-TN (NCT02475681) A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination With Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Obinutuzumab, and Acalabrutinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated CLL	Sharman JP. et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab Sharman JP. et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2020;395:1278-1291.[8] Sharman JP. et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Elevate-TN four-year follow up. <i>J Clin Oncol</i> [internet]. 2021;39(15_suppl):7509–7509. [18]
ELEVATE-RR (NCT02477696) ELEVATE RR Phase 3, randomized, multicenter, open-label, noninferiority study study in previously treated subjects with high risk CLL.	Byrd JC. et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2021. [19]
ASCEND (NCT02970318) A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Investigator's Choice of Either Idelalisib Plus Rituximab or	Ghia P, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. <i>J Clin Oncol.</i> May. 2020. [7]



Studier (NCT-nummmer)	Reference
<p>Bendamustine Plus Rituximab in Subjects With R/R Chronic Lymphocytic Leukemia</p>	<p>Ghia P, et al. Acalabrutinib (Acala) versus idelalisib plus rituximab (IdR) or bendamustine plus rituximab (BR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results, Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 8015-8015. [20]</p>
<p>RESONATE-2 (1: NCT01722487; 2: NCT01724346)</p> <p>1) Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma</p> <p>2) An Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Who Participated in Study PCYC-1115-CA (Ibrutinib Versus Chlorambucil)</p>	<p>Jan A Burger , Alessandra Tedeschi, Paul M Barr et al., Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia, NEJM. 2015 Dec 17;373(25):2425-37. [21]</p> <p>Barr PM et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: Haematologica 2018;103:1502-1510. [22]</p> <p>Jan A. Burger, Paul M. Barr 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 volume 34, pages787–798(2020). [23]</p>
<p>ALLIANCE (NCT01886872)</p> <p>A Randomized Phase III Study of Bendamustine Plus Rituximab Versus Ibrutinib Plus Rituximab Versus Ibrutinib Alone in Untreated Older Patients \geq 65 Years of Age) With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)</p>	<p>Woyach JA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. N Engl J Med. 2018 Dec 27;379(26):2517-2528. [24]</p>
<p>PCI-32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (NCT01500733).</p> <p>A Phase II Study of PCI-32765 for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Who Need Therapy and Are Older Than 65 or Have a 17p Deletion</p>	<p>Ahn IE, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. Blood. 2018 May 24;131(21):2357-2366. [25]</p> <p>Farooqui MZ, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with p53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):169-76. [26]</p>
<p>RESONATE (NCT01578707)</p> <p>A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic</p>	<p>Byrd JC et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia, N Engl J Med 2014; 371:213-223. [27]</p> <p>Brown JR et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously</p>



Studier (NCT-nummmmer)	Reference
Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma.	<p>treated CLL/SLL. Leukemia. 2018;32(1):83-91. [28]</p> <p>Byrd JC et al., Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab, Blood (2019) 133 (19): 2031–2042. [29]</p> <p>Munir T et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma, American Journal of Hematology, Volume94, Issue12, December 2019, Pages 1353-1363. [30]</p>
COMPLEMENT1 (NCT00748189)	Hillmen P, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet (London, England). 2015;385(9980):1873-83. [31]
CAM-307 (NCT00046683)	Hillmen P, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(35):5616-23. [32]
CLL11 (NCT01010061)	Goede V, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. The New England journal of medicine. 2014;370(12):1101-10. [33]
CLL10 (NCT00769522) Phase III Trial of Combined immunochemotherapy With Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) Versus Bendamustine and Rituximab (BR) in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia.	<p>Eichhorst B, 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. [34]</p> <p>Kutsch N, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). HemaSphere. 2020;4(1):e336. [35]</p>
MaBLE (NCT01056510) A Randomized Study to Assess the Effect on Response Rate of MabThera (Rituximab) Added to a Standard	Michallet AS, et al Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: Primary analysis of the randomized,



Studier (NCT-nummmer)	Reference
Chemotherapy, Bendamustine or Chlorambucil, in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia.	open-label MaBLE study. Haematologica. 2018;103(4):698–706. [36]
<p>iLLUMINATE (NCT02264574)</p> <p>A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Subjects With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma.</p>	<p>Moreno C. et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia: Lancet Oncol 2019;20:43-56. [11]</p>
<p>HELIOS (NCT01611090)</p> <p>Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination With Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma.</p>	<p>Chanan-Khan A, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. The Lancet, VOLUME 17, ISSUE 2, P200-211, FEBRUARY 01, 2016 PRINT, 1-10. [37]</p>
<p>CLL14 (NCT02242942)</p> <p>A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase III Trial to Compare The Efficacy and Safety of A Combined Regimen of Obinutuzumab and Venetoclax (GDC-0199/ABT-199) Versus Obinutuzumab and Chlorambucil in Previously Untreated Patients With CLL and Coexisting Medical Conditions.</p>	<p>Fischer K. et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med 2019;380:2225-2236. [38]</p>
<p>Murano (NCT02005471)</p> <p>A Multicenter, Phase III, Open-Label, Randomized Study in Relapsed/Refractory Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia to Evaluate the Benefit of Venetoclax (GDC-0199/ABT-199) Plus Rituximab Compared With Bendamustine Plus Rituximab</p>	<p>Seymour JF, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2018;378(12):1107-1120. [39]</p> <p>Kater AP, et al., Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study, Clinical Oncology 37, no. 4 (February 01, 2019) 269-277. [40]</p>



Studier (NCT-nummmmer)	Reference
A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. (NCT01539512)	Furman RR , et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. The New England journal of medicine. 2014;370(11):997-1007. [41]
A Phase 3, Randomized, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. (NCT01659021)	Jones JA , et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet Haematology. 2017;4(3):e114-e26. [42]
Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. (NCT01569295)	Zelenetz AD , et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, 16 binutuzum, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Oncology. 2017;18(3):297-311. [43]

Ansøger har på baggrund af de ovenfor listede studier besvaret de fem kliniske spørgsmål. I besvarelsen indgår to netværksmetaanalyser (NMA), to *matching-adjusted-indirect-comparisons* (MAIC) samt to direkte analyser (ELEVATE-TN og ELEVATE-RR). Derudover inkluderes en række studier, som gennemgås narrativt.

NMA'erne belyser behandling i 1. og 2. linje. Ligeledes belyser MAIC-analyserne også 1. og 2. linje, mens ELEVATE-TN inkluderer en sammenligning af acalabrutinib +/- obinutuzumab over for chlorambucil + obinutuzumab i 1. linje. I ELEVATE-RR sammenlignes acalabrutinib monoterapi med ibrutinib i 2. linje.

I Tabel 2 ses en oversigt over ansøgers analyser, hvad de belyser, studier, som indgår i analyserne, samt de lægemiddelkombinationer, som studierne undersøger.



Tabel 2. Ansøgers analyser

	Analyser	Studier	Lægemidler
1. linje	Direkte analyse	ELEVATE-TN	Acalabrutinib +/- obinutuzumab vs. obinutuzumab + chlorambucil
	MAIC	ELEVATE-TN RESONATE-2 iLLUMINATE CLL14 ALLIANCE CLL11	Acalabrutinib +/- obinutuzumab vs. obinutuzumab + chlorambucil Ibrutinib vs. obinutuzumab + chlorambucil Ibrutinib + obinutuzumab vs. obinutuzumab + chlorambucil Venetoclax + obinutuzumab vs. obinutuzumab + chlorambucil Bendamustin + rituximab vs. ibrutinib +/- rituximab Chlorambucil + rituximab vs. obinutuzumab + chlorambucil
	NMA	COMPLEMENT1 RESONATE-2 CAM-307 iLLUMINATE ALLIANCE MaBLE CLL11 ELEVATE-TN CLL14	Ofatumumab + chlorambucil vs. chlorambucil Ibrutinib vs. chlorambucil Alemtuzumab vs. chlorambucil Ibrutinib + obinutuzumab vs. obinutuzumab + chlorambucil Ibrutinib vs. ibrutinib + rituximab vs. bendamustin + rituximab bendamustin + rituximab vs. chlorambucil + rituximab Chlorambucil vs. rituximab + chlorambucil vs. obinutuzumab + chlorambucil Acalabrutinib +/- obinutuzumab vs. obinutuzumab + chlorambucil Venetoclax + obinutuzumab vs. obinutuzumab + chlorambucil
2. linje	Direkte analyse	ELEVATE-RR	Acalabrutinib vs. ibrutinib
	MAIC	ASCEND RESONATE MURANO	Acalabrutinib vs. idelalisib + rituximab vs. bendamustin + rituximab Ibrutinib vs. ofatumumab Venetoclax + rituximab vs. bendamustin + rituximab
	NMA	ASCEND RESONATE MURANO Furman et al. Jones et al. HELIOS Zeneletz et al.	Acalabrutinib vs. idelalisib + rituximab vs. bendamustin + rituximab Ibrutinib vs. ofatumumab Venetoclax + rituximab vs. bendamustin + rituximab Rituximab + idelalisib vs. rituximab Idelalisib + ofatumumab vs. ofatumumab Ibrutinib + bendamustin + rituximab vs. bendamustin + rituximab Idelalisib + bendamustin + rituximab vs. bendamustin + rituximab

For at besvare de kliniske spørgsmål har fagudvalget inddraget de ovenstående analyser.

Valg af komparator

Ansøger har valgt at anvende ibrutinib som komparator i klinisk spørgsmål 3, 4 og 5, da fagudvalget i Medicinrådets protokol vedr. acalabrutinib [44] gav ansøger mulighed for at vælge komparator ud fra, hvor datagrundlaget er størst. Således er venetoclax + obinutuzumab fravalgt som komparator i 1. linje, og venetoclax + rituximab er fravalgt som komparator i 2. linje. Ansøgers begrundelser for valg af ibrutinib som komparator er, at acalabrutinib og ibrutinib har samme virkningsmekanisme og samme indikation samt anvendes indtil progression. Dernæst er ibrutinib på nuværende tidspunkt hyppigt



anvendt til behandling af patientgruppen i Danmark. Fagudvalget tilslutter sig ansøgers tilgang.

Derudover er kombinationen fludarabin + cyklofosamid + rituximab ikke medtaget som komparator i klinisk spørgsmål 1 og 2. Det skyldes, at den danske patientpopulation, som behandles med fludarabin + cyklofosamid + rituximab, er væsentlig anderledes (yngre og *fit*) end den population, som indgår i ELEVATE-TN-studiet (> 65 år/*cummulative illness rating scale* (CIRS) > 6). Acalabrutinib forventes således ikke at blive anvendt til de patienter, der i dansk klinisk praksis kandiderer til fludarabin + cyklofosamid + rituximab.

Oversigt over kliniske spørgsmål

I Tabel 3 ses en oversigt over de fem kliniske spørgsmål med tilhørende patientpopulationer. De ønskede interventioner (acalabrutinib +/- obinutuzumab) og komparatorer (bendamustin + rituximab/chlorambucil + obinutuzumab/ibrutinib) fremgår også. Bemærk, at der for klinisk spørgsmål 1 og 2 er to komparatorer. Ligeledes fremgår ansøgers analyser for hvert af de kliniske spørgsmål.

Tabel 3. Oversigt over kliniske spørgsmål og tilhørende analyser

Klinisk spørgsmål	Population	Intervention	Komparator	Analyser
1	1. linje uden del(17p)/p53- mutation	Acalabrutinib	Obinutuzumab + chlorambucil	Direkte sammenligning (ELEVATE-TN)
			Bendamustin + rituximab	NMA – 1. linje MAIC – 1. linje
2	1. linje uden del(17p)/p53- mutation	Acalabrutinib + obinutuzumab	Obinutuzumab + chlorambucil	Direkte sammenligning (ELEVATE-TN)
			Bendamustin + rituximab	MAIC – 1. linje NMA – 1. linje
3	1. linje med del(17p)/p53- mutation	Acalabrutinib	Ibrutinib	Direkte sammenligning (ELEVATE-RR) MAIC – 1. linje NMA – 1. linje
4		Acalabrutinib + obinutuzumab	Ibrutinib	MAIC – 1. linje NMA – 1. linje
5	2. linje	Acalabrutinib	Ibrutinib	Direkte sammenligning (ELEVATE-RR) MAIC – 2. linje NMA – 2. linje



5.2 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har acalabrutinib som monoterapi sammenlignet med kemoimmunterapi for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion 17p/p53-mutation?

5.2.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i direkte (ELEVATE-TN) og indirekte analyser (MAIC og NMA) til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, hvor acalabrutinib monoterapi sammenlignes med hhv. obinutuzumab + chlorambucil og bendamustin + rituximab.

Acalabrutinib monoterapi vs. obinutuzumab + chlorambucil

Direkte analyser

ELEVATE-TN sammenligner acalabrutinib monoterapi og acalabrutinib i kombination med obinutuzumab direkte med obinutuzumab + chlorambucil.

ELEVATE-TN er et internationalt, multicenter, open-label, randomiseret fase 3-studie, som inkluderede tidligere ubehandlede CLL-patienter over 65 år og patienter mellem 18-65 år med komorbiditet (kreatinin-clearance på 30-69 ml/min. eller CIRS-G > 6).

Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til acalabrutinib + obinutuzumab (n=179), acalabrutinib monoterapi (n=179) eller obinutuzumab + chlorambucil (n=177).

Patienterne blev stratificeret på baggrund af del(17p)/p53-mutation, ECOG PS-score (0-1 vs. 2) og geografisk region.

Oral acalabrutinib i dosis af 100 mg blev administreret to gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Acalabrutinib i kombination med obinutuzumab blev givet i en cyklus forud for påbegyndelse af behandling med obinutuzumab. I denne gruppe blev intravenøs obinutuzumab givet efter dosisregimet: 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2, 1.000 mg på dag 8 og dag 15 i anden cyklus og 1.000 mg på dag 1 i cyklus 3-7.

I obinutuzumab + chlorambucil-gruppen blev intravenøs obinutuzumab givet efter dosisregimet: 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2, 1.000 mg på dag 8 og dag 15 i første cyklus og 1.000 mg på dag 1 i cyklus 2-6. Oral chlorambucil 0,5 mg/kg blev givet på dag 1 og dag 15 i hver cyklus. Behandlingerne blev administreret i cykler af 28 dage. Hvis patienterne i obinutuzumab + chlorambucil-gruppen oplevede sygdomsprogression, kunne de krydse over til acalabrutinib monoterapi. Udvalgte baselinekarakteristika for populationerne i acalabrutinib monoterapi- og obinutuzumab + chlorambucil-armene kan findes i Tabel 40 i Bilag 2.

Data cut-off for interimanalysen var den 8. februar 2019. Dette *cut-off* var baseret på en planlagt analyse efter 24 måneder. Median opfølgningstid var 28,3 måneder [8]. Analyserne i Medicinrådets vurdering af acalabrutinib er baseret på dette *data cut*. Efterfølgende er der publiceret analyser/resultater fra yderligere et *data cut* med ca. fire



års opfølgning (46,9 måneder). Disse nye data inddrages i rapporten, hvor det vurderes relevant [18].

Indirekte analyser

Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC)

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning og har identificeret fem studier, som vurderes relevante i en sammenligning med ELEVATE-TN-studiet. Studierne er fase 3-randomiserede kliniske forsøg og inkluderer tidligere ubehandlede CLL-patienter samt relevante effektmål og komparatorer. De fem studier er RESONATE-2, iLLUMINATE, CLL14, ALLIANCE og CLL11. Se Bilag 1 for en beskrivelse af studierne og Tabel 4 nedenfor for et overblik over studierne. Oversigt over udvalgte baselinekarakteristika for de relevante populationer inkluderet i MAIC-analysen kan findes i Bilag 2, Tabel 41.

Network Meta-Analysis (NMA)

Ansøger har på baggrund af en systematisk litteratursøgning identificeret ni studier, som er inkluderet i en NMA. Studierne er fase 3-randomiserede kliniske forsøg og inkluderer tidligere ubehandlede CLL-patienter samt relevante effektmål og komparatorer. De ni studier er RESONATE-2, ELEVATE-TN, iLLUMINATE, CLL14, ALLIANCE, CLL11, MaBLE, COMPLEMENT1 og CAM-307. Se Bilag 1 for en beskrivelse af studierne og Tabel 4 for et overblik over studierne. Oversigt over udvalgte baselinekarakteristika for de relevante populationer inkluderet i NMA-analysen kan findes i Tabel 42 i Bilag 2.

Tabel 4. Oversigt over studier anvendt i besvarelsen af klinisk spørgsmål 1-4

Klinisk forsøg	Lægemidler	Population	Indgår i
ELEVATE-TN NCT02475681	Acalabrutinib + obinutuzumab vs. acalabrutinib vs. obinutuzumab + chlorambucil	Tidligere ubehandlede CLL- patienter ældre end 65 år eller mellem 18-65 år, hvis de led af komorbiditet (kreatinin- clearance på 30-69 ml/min. eller CIRS-G > 6)	Direkte analyse MAIC NMA
RESONATE-2 NCT01722487	Ibrutinib vs. chlorambucil	Tidligere ubehandlede patienter ≥ 65 år med CLL eller småcellet lymfocytært lymfom	MAIC NMA
iLLUMINATE NCT02264574	Ibrutinib + obinutuzumab vs. chlorambucil + obinutuzumab	Tidligere ubehandlede patienter med CLL eller småcellet lymfocytært lymfom, som var ≥ 65 år eller under, hvis de led af anden sygdom	MAIC NMA
CLL14 NCT02242942	Venetoclax + obinutuzumab vs. chlorambucil + obinutuzumab	Tidligere ubehandlede voksne patienter (≥ 18 år) med CLL og komorbiditet (CIRS > 6 eller kreatinin-clearance på < 70 ml/min.)	MAIC NMA



Klinisk forsøg	Lægemidler	Population	Indgår i
ALLIANCE NCT01886872	Ibrutinib vs. Ibrutinib + rituximab vs. bendamustin + rituximab	Tidligere ubehandlede voksne patienter over 65 år med CLL uanset mutationstype	MAIC NMA
CLL11 NCT01010061	Obinutuzumab + chlorambucil vs. chlorambucil, rituximab + chlorambucil vs. chlorambucil, obinutuzumab + chlorambucil vs. rituximab + chlorambucil	Tidligere ubehandlede voksne patienter (≥ 18 år) med CLL og komorbiditet (CIRS > 6 eller kreatinin-clearance på 30-69 ml/min.)	MAIC NMA
MaBLE NCT01056510	Bendamustin + rituximab vs. chlorambucil + rituximab	Tidligere ubehandlede voksne patienter (≥ 18 år) med CLL, hvor fludarabin ikke anbefales	NMA
COMPLEMENT1 NCT00748189	Ofatumumab + chlorambucil vs. chlorambucil	Tidligere ubehandlede voksne patienter (≥ 18 år) med CLL, hvor fludarabin-baseret behandling ikke er mulig	NMA
CAM-307 NCT00046683	Alemtuzumab vs. chlorambucil	Tidligere ubehandlede voksne patienter (≥ 18 år) med CLL	NMA

Acalabrutinib monoterapi vs. bendamustin + rituximab

Indirekte analyser

Der foreligger ikke et direkte sammenlignende studie af acalabrutinib monoterapi og bendamustin + rituximab. Denne del af klinisk spørgsmål 1 belyses derfor ved hjælp af MAIC- og NMA-analyserne, som er præsenteret i Tabel 4, og ved en narrativ sammenligning. Den narrative gennemgang vil anvende data for acalabrutinib monoterapi fra ELEVATE-TN og data for bendamustin + rituximab fra ALLIANCE, CLL10 og MaBLE. Disse studier er kort præsenteret i Tabel 5 og yderligere beskrevet i Bilag 1. En oversigt over udvalgte baselinekarakteristika for de relevante populationer i studierne kan findes i Tabel 43 Bilag 2.



Tabel 5. Oversigt over studier, der indgår i den narrative sammenligning for klinisk spørgsmål 1-2 (acalabrutinib +/- obinutuzumab vs. bendamustin + rituximab)

Klinisk forsøg	Lægemidler	Population
ELEVATE-TN NCT02475681	Acalabrutinib + obinutuzumab, acalabrutinib givet som monoterapi eller obinutuzumab + oral chlorambucil	Tidligere ubehandlede CLL-patienter > 65 år eller mellem 18 og 65 år, hvis de led af komorbiditet (kreatininclearance på 30-69 ml/min. eller CIRS-G > 6)
ALLIANCE NCT01886872	Ibrutinib vs. Ibrutinib + rituximab vs. bendamustin + rituximab	Tidligere ubehandlede voksne patienter > 65 år med CLL uanset mutationstype
CLL10 NCT00769522	Fludarabin, cyklofosamid og rituximab vs. bendamustin + rituximab	Tidligere ubehandlede patienter i alderen 33-81 år med svær CCL
MaBLE NCT01056510	Bendamustin + rituximab vs. chlorambucil + rituximab	Tidligere ubehandlede voksne patienter (≥ 18 år) med CLL, hvor fludarabin ikke anbefales

5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analysemetode for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger har udført en direkte sammenligning af acalabrutinib +/- obinutuzumab over for obinutuzumab + chlorambucil til 1. linjebehandling af CLL (ELEVATE-TN). Derudover er der udført en MAIC-analyse, som ligeledes belyser behandlingen i 1. linje. Dertil belyser en NMA også behandlingen i 1. linje.

Direkte analyse (ELEVATE-TN)

ELEVATE-TN inkluderer en direkte sammenligning af acalabrutinib +/- obinutuzumab over for obinutuzumab + chlorambucil.

Fagudvalgets kommentarer til datagrundlaget for den direkte analyse og analysens anvendelighed

Fagudvalget bemærker, at data for OS i ELEVATE-TN er umodne ved de tilgængelige opfølgningstider med en median opfølgning på hhv. 28 måneder og 46,9 måneder. Dosering og behandlingstid med obinutuzumab + chlorambucil er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Patienterne i ELEVATE-TN ligner de danske patienter, som er kandidater til bendamustin + rituximab eller obinutuzumab + chlorambucil, og den observerede effekt i studiet forventes at kunne genfindes ved behandling af danske patienter. Det bemærkes, at patienter, som er progredieret ved behandling med obinutuzumab + chlorambucil, har kunnet krydse over til acalabrutinib monoterapi. Ud af 177 patienter i chlorambucil + obinutuzumab-armen modtog 44 patienter acalabrutinib monoterapi efter progression. Da OS-analysen foretages baseret



på den behandling, som patienten oprindeligt blev randomiseret til, kan overkrydsningen påvirke OS-analyserne til fordel for chlorambucil + obinutuzumab.

Data var ikke tilgængeligt for subgruppen uden del(17p)/p53-mutation, men fagudvalget vurderer, at data for ITT-populationen kan anvendes i stedet, da mere end 85 % af patienterne i studiet ikke havde mutationerne. Effektestimaterne forventes kun at blive påvirket i mindre og ikke betydende grad ved inklusion af patienter med del(17p)/p53-mutation. Denne antagelse er også gældende for de øvrige sammenligninger under klinisk spørgsmål 1 og 2, medmindre andet er angivet.

Indirekte analyser

Matching-adjusted-indirect-comparison

En MAIC-analyse kan anvendes til en indirekte sammenlignende analyse mellem flere behandlingsalternativer. Ved en MAIC-analyse er det muligt at justere for udvalgte forskelle i baselinekarakteristika mellem studierne patientpopulationer, som forventes at kunne påvirke effekten af interventionen (*effect modifiers*), eller som har prognostisk betydning (*prognostic factors*). Denne metode giver kun mening ved sammenligning af to eller flere lægemidler, når der findes tilgængelige data på individniveau for mindst det ene af lægemidlerne. Dernæst skal der justeres for alle effektmodificerende (og prognostiske) variable, da analysen ellers vil være *biased*.

MAIC-analysen, som ansøger har udført for 1. linjebehandling, belyser OS, PFS og uønskede hændelser. Analysen er *anchored*, idet der findes fælles komparatorer, som kan knytte acalabrutinib +/- obinutuzumab og komparatorerne sammen. Ansøger har identificeret og justeret analysen for følgende effektmodifikatorer og prognostiske faktorer (se Tabel 6).

Tabel 6. Effektmodifikatorer og prognostiske faktorer i MAIC-analysen

MAIC – 1. linje: Effektmodifikatorer og prognostiske faktorer, som justeres i analysen
<ul style="list-style-type: none">• Alder > 75• Køn• <i>Bulky disease</i> (≥ 5 cm)• Del(17p)-mutation• p53-mutation• Del(11q)-mutation• Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG PS)• $\beta 2$ mikroglobulin ved baseline ($> 3,5$ mg/L)• <i>Rai stage</i> eller <i>Binet stage</i>• Kompleks karyotype• <i>Immunoglobulin heavy-chain variable (IGHV) gene mutation status</i>• CrCl < 60 ml/min. eller < 70 ml/min. eller < 67/min./ml eller 62 ml/min.• CIRS-G ≥ 6 eller ≥ 9



Fagudvalgets kommentarer til datagrundlaget for den indirekte analyse og analysens anvendelighed

Fagudvalget vurderer, at der overordnet set er matchet for de relevante effektmodifikatorer og prognostiske faktorer i ansøgers MAIC for 1. linjebehandling af CLL. Det bemærkes dog, at køn ikke forventes at have betydning for hverken effekt eller prognose, hvorfor der optimalt set ikke bør matches herfor. Det vurderes dog at være af mindre betydning. Derudover vurderes det, at den valgte grænse for alder (> 75) er arbitrær og ikke klinisk relevant. Det kan diskuteres, om det er relevant at matche på alder, da der matches for flere faktorer, som relaterer til komorbiditet, hvilket er det, alder potentielt kan opfange.

Fagudvalget fremhæver del(17p)-mutation, p53-mutation og del(11q) som faktorer med størst betydning for prognose og behandlingseffekt. Disse faktorer er der justeret for i analysen. Tabel 7 viser en oversigt over fagudvalgets betragtninger vedr. faktorer, som har betydning for prognose og/eller behandlingseffekt.

Tabel 7. Fagudvalgets betragtninger vedr. faktorer, som har betydning for prognose og/eller behandlingseffekt i 1. linje

Faktorer med betydning for prognose og/eller behandlingseffekt	
Del(17p)	Har betydning for prognose og behandlingseffekt
p53-mutation	Har betydning for prognose og behandlingseffekt
<i>Immunoglobulin heavy-chain variable (IGHV) gene mutation status</i>	Har betydning for prognose og behandlingseffekt
Mindre vigtige faktorer relateret til prognose og komorbiditet	
<i>Bulky disease</i> (≥ 5 cm)	Har betydning for prognose
Alder	Har betydning for valg af behandling og prognose
<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score</i> (ECOG PS)	Har betydning for valg af behandling og prognose
<i>Rai stage</i> eller <i>Binet stage</i>	Betydning for valg af behandling og prognose
Kompleks karyotype	Har betydning for prognose
Del(11q)-mutation	Har betydning for prognose
CrCl < 60 ml/min. eller < 70 ml/min. eller < 67/min./ml eller 62 ml/min.	Har betydning for valg af behandling og prognose
CIRS-G ≥ 6 eller ≥ 9	Har betydning for valg af behandling og prognose
$\beta 2$ mikroglobulin ved baseline (> 3,5 mg/L)	Har betydning for prognose
Faktorer, som ikke er relevante for prognose eller behandlingseffekt	
Køn	-

I MAIC-analysen anvendes *data cuts*, som er angivet i Tabel 8.



Tabel 8. Median opfølgningstid for data i MAIC-analysen

Klinisk forsøg	Lægemidler	Median opfølgningstid (måneder)
ALLIANCE	Ibrutinib vs. ibrutinib + rituximab vs. bendamustin + rituximab	31,3
RESONATE-2	Ibrutinib vs. chlorambucil	29
CLL11	Obinutuzumab + chlorambucil vs. chlorambucil, rituximab + chlorambucil vs. chlorambucil, obinutuzumab + chlorambucil vs. rituximab + chlorambucil	Ikke rapporteret
iLLUMINATE	Ibrutinib + obinutuzumab vs. chlorambucil + obinutuzumab	31,3
ELEVATE-TN	Acalabrutinib + obinutuzumab vs. acalabrutinib vs. obinutuzumab + chlorambucil	28,5
CLL14	Venetoclax + obinutuzumab vs. chlorambucil + obinutuzumab	28,1

Ved de anvendte *data cuts* var median OS ikke nået i CLL11, CLL14, ELEVATE-TN, iLLUMINATE og RESONATE-2. Median OS blev ikke evalueret i ALLIANCE.

Median PFS blev ikke nået i ALLIANCE (ibrutinib og ibrutinib + rituximab-armene), CLL14, RESONATE-2 (ibrutinib-armen) og iLLUMINATE (ibrutinib + obinutuzumab-armen).

De anvendte *data cuts* i MAIC-analysen vurderes tilstrækkelig ens ud fra et klinisk perspektiv. Dog er OS-data som forventet ikke modent ved denne opfølgningstid (28,1-31,3 måneder). Det bemærkes også, at data for median PFS også er umodent.

Der ses forskelle i lægemiddeldoseringerne i studierne, som indgår i analysen. Af betydning bemærkes, at dosis af chlorambucil i RESONATE-2 øges fra 0,5 mg/kg til maks. 0,8 mg/kg på dag 1 og dag 15 i op til 12 cyklusser, hvis der ikke opstår uacceptabel toksicitet. Dosis er dermed større, og længden af behandling er længere end de øvrige studier, hvilket er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis (0,5 mg/kg på dag 1 og 15 i 6 cyklusser). Konsekvensen af dette kan være, at effekten af chlorambucil fremstår bedre sammenlignet med komparator (ibrutinib). Ligeledes gives der 12 i stedet for 6 cyklusser af chlorambucil i CLL14, hvilket også kan have indflydelse på de relative effektestimater til fordel for chlorambucil + obinutuzumab sammenlignet med komparator (venetoclax + obinutuzumab). Det er dog også muligt, at øget dosering/øget behandlingslængde med chlorambucil ikke forbedrer effekten af behandlingen, men blot medfører flere bivirkninger. Det er derfor usikkert, om patienterne har gavn af øget dosis og behandlingslængde af chlorambucil.



Fagudvalget bemærker, at patienter med del(17p) er ekskluderet i RESONATE-2, samt at der også er stor forskel på, hvad der stratificeres for i studierne. Kun tre studier stratificerer for p53-mutationsstatus, hvilket er den væsentligste forskel. Det forventes, at MAIC-metoden kan kompensere for dette (matching).

Overkrydsning mellem studiearme ved progression tillades i fire studier (ELEVATE-TN, iLLUMINATE, CLL11 og ALLIANCE). Herved bliver det sværere at vurdere resultaterne, da både OS- og bivirkningsestimater kan blive påvirket. Der justeres ikke for overkrydsning i studierne og heller ikke i MAIC-analysen.

Fagudvalgets samlede vurdering af analysens anvendelighed

Fagudvalgets vurderer, at der er matchet for relevante faktorer, som har indflydelse på prognose og/eller behandlingseffekt. Det betyder, at forskelle i baseline-patientkarakteristika mellem studierne i analysen formentlig ikke får indflydelse på analysens resultater. Der tages forbehold for de usikkerheder, som forskelle i dosering og længde af behandling for chlorambucil, der varierer i studierne, medfører, og hvor det er uklart, om det kan være til fordel for chlorambucil relativt til de respektive komparatorer. Ligeledes er der et væsentligt forbehold vedr. muligheden for overkrydsning i fire af studierne, som kan påvirke de relative effektestimater til fordel for de ringere behandlingsalternativer i studierne og dermed også for MAIC-analysens estimater. Slutteligt er data generelt umodne for OS – og til dels også for PFS. Analysen vurderes overordnet anvendelig, dog med forbehold for de beskrevne usikkerheder.

Netværksmetaanalyse

Da der ikke findes en direkte sammenlignende analyse mellem acalabrutinib +/- obinutuzumab over for bendamustin + rituximab og ibrutinib til 1. linjebehandling, har ansøger udført en indirekte sammenlignende analyse i form af en NMA. En NMA kan udføres, når der ikke findes tilgængelige direkte sammenligninger mellem flere behandlingsalternativer. Dog er det en forudsætning, at karakteristika ved studierne, dvs. populationer, interventioner, fælles komparatorer, opfølgning m.m., er tilstrækkelig ens til at gøre analysen metodisk forsvarlig.

I analysen er anvendt *data cuts*, hvor median opfølgningstid så vidt muligt ligner opfølgningstiden for ELEVATE-TN. Se oversigt over opfølgningstider i de anvendte studier i Tabel 9.

Tabel 9. Median opfølgningstid for data anvendt i netværksmetaanalysen

Klinisk forsøg	Lægemidler	Median opfølgningstid (måned)
ALLIANCE	Ibrutinib vs. ibrutinib + rituximab vs. bendamustin + rituximab	38
MaBLE	Bendamustin + rituximab vs. chlorambucil + rituximab	~23,4
RESONATE-2	Ibrutinib vs. chlorambucil	29



Klinisk forsøg	Lægemidler	Median opfølgningstid (måneder)
CLL11	Obinutuzumab + chlorambucil vs. chlorambucil, rituximab + chlorambucil vs. chlorambucil, obinutuzumab + chlorambucil vs. rituximab + chlorambucil	30
iLLUMINATE	Ibrutinib + obinutuzumab vs. chlorambucil + obinutuzumab	31,3
ELEVATE-TN	Acalabrutinib + obinutuzumab vs. acalabrutinib vs. obinutuzumab + chlorambucil	~29
CLL14	Venetoclax + obinutuzumab vs. chlorambucil + obinutuzumab	28,1
COMPLEMENT1	Ofatumumab + chlorambucil vs. chlorambucil	28,9
CAM-307	Alemtuzumab vs. chlorambucil	Ikke rapporteret

Ved de anvendte *data cuts* var median OS ikke nået i CAM-307, COMPLEMENT1, CLL11, CLL14, ELEVATE-TN, iLLUMINATE og RESONATE-2. I MaBLé blev median OS kun nået for armen behandlet med chlorambucil + rituximab. Median OS blev ikke rapporteret for iLLUMINATE og blev ikke evalueret i ALLIANCE.

Median PFS blev ikke nået i ALLIANCE (ibrutinib og ibrutinib + rituximab-armene), CLL14, RESONATE-2 (ibrutinib-armen) og iLLUMINATE (ibrutinib + obinutuzumab-armen). Der findes ikke information om median PFS for CAM-307.

Fagudvalgets kommentarer til datagrundlaget for analysen

De anvendte *data cuts* i NMA'en vurderes tilstrækkeligt ens set ud fra et klinisk perspektiv. Dog er OS-data som forventet ikke modne med denne opfølgningstid, og datagrundlaget for OS-analysen er således meget spinkelt. Det bemærkes også, at data for median PFS er umodent, men dog knap så spinkelt som for OS.

Der ses forskelle i det maksimale antal cyklusser af chlorambucil på tværs af studierne. I iLLUMINATE, MaBLé, CLL11 og ELEVATE-TN blev der maksimalt anvendt 6 cyklusser, mens der i COMPLEMENT1, RESONATE-2, CAM-307 og CLL14 blev anvendt op til 12 cyklusser. Det var ikke muligt at justere for denne forskel i NMA'en, og der bør tages forbehold for den usikkerhed, forskellene i behandlingslængde kan medføre for effektestimaterne. Det er dog usikkert, om 12 cyklusser medfører bedre effekt af chlorambucil, eller om det medfører flere bivirkninger, så patienterne ikke har gavn af en eventuel øget effekt.

Overkrydsning ved progression var tilladt i tre studier (RESONATE-2, ALLIANCE og ELEVATE-TN), men analyserne i studierne og NMA'en justerer ikke herfor. Det kan have betydning for OS-analysen og analysen af bivirkninger, idet den relative



behandlingseffekt kan påvirkes til fordel for det dårligere behandlingsalternativ, mens der også kan være flere bivirkninger i denne gruppe.

Der er stor forskel på studierne med hensyn til andelen af patienter med del(17p), del(11q) og p53-mutation. RESONATE-2 ekskluderede helt patienter med del(17p), og information om p53-mutation mangler for COMPLEMENT1, CAM-307, CLL11 og MaBL. Disse forskelle og manglende data er problematiske og kan have indflydelse på effektmålene, idet fagudvalget forventer, at patienter uden disse mutationer har en bedre prognose.

Andelen af patienter, som ikke er IGHV-muterede, er rapporteret for alle studier på nær CAM-307. Der ses betydende forskelle i andel af patienter med IGHV-mutation mellem studierne, bl.a. bemærkes, at færre patienter er ikke-muterede i RESONATE-2 og MaBL. Patienter, som ikke er IGHV-muterede, klarer sig dårligere ved behandling med kemoimmunterapi. Fagudvalget tager derfor forbehold for usikkerheden forbundet med forskel i IGHV-mutationsstatus mellem studierne.

Andelen af patienter med CIRS-score > 6 varierer mellem studierne og kan have indflydelse på analysen, idet patienter med CIRS-score > 6 er mindre *fit*, hvilket har indflydelse på prognose og behandlingsmuligheder. ELEVATE-TN, RESONATE-2 og iLLUMINATE inkluderer få patienter med CIRS-score > 6 sammenlignet med CLL11 og CLL14. Denne skævhed i data er en svaghed i analysen.

Ansøger har undersøgt muligheden for at justere analysen (meta-regression) for overkrydsning, forskelle i andelen af patienter med del(17p), del(11q) og p53-mutation og forskelle i andelen af patienter, som ikke er IGHV-muterede, og andelen af patienter med CIRS-score > 6. Ansøger har dog ikke vurderet det muligt grundet det lave antal studier sammenlignet med antal behandlinger (9 studier, som undersøger 12 behandlinger).

Fagudvalgets samlede vurdering af analysens anvendelighed

Fagudvalget vurderer, at der er flere vigtige forskelle mellem studierne i patientkarakteristika og studiedesign, som potentielt kan påvirke effektestimerne. Det er uklart, om forskelle i behandlingens længde for chlorambucil kan være til fordel for chlorambucil relativt til de respektive komparatorer i de studier, hvor der gives 12 fremfor 6 cyklusser chlorambucil. Ligeledes er der et væsentligt forbehold vedr. muligheden for overkrydsning i tre studier, som kan påvirke de relative effektestimer til fordel for de ringere behandlingsalternativer i studierne og dermed også for NMA'ens estimer. Der ses også betydende forskelle i baseline-patientkarakteristika, som har betydning for prognose, behandlingsrespons og behandlingsmuligheder. Slutteligt er OS-data generelt umodne – og til dels også umodne for PFS.

Som konklusion er der væsentlige forbehold vedr. analysen, som betyder, at den primært vil blive anvendt som supplement til øvrige analyser i vurderingen af acalabrutinib.



5.2.3 Effektestimater og kategorier

I Tabel 10 og Tabel 11 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Table 10. Resultater for klinisk spørgsmål 1: acalabrutinib monoterapi vs. obinutuzumab + chlorambucil (GCIB)

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse (OS)	Forskel i overlevelseshastighed ved 3 år eller ved længst mulig opfølgningstid (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	ELEVATE-TN ITT-population: 5,4 %-point	Kan ikke kategoriseres	ELEVATE-TN ITT-population: HR = 0,60 (95 % CI: 0,28-1,27)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Forskel i andel, der opnår PFS efter 3 år eller længst mulig opfølgningstid (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	ELEVATE-TN ITT-population: 32,6 %-point ved 3 år ELEVATE-TN ITT-population: 37,9 %-point ved 46 mdr.	Kan ikke kategoriseres	ELEVATE-TN ITT-population: HR = 0,20 (95 % CI: 0,13-0,30) ELEVATE-TN subgruppe uden del(17p)/p53-mutation: HR = 0,19 (95 % CI: 0,11-0,31)	Stor merværdi	Stor merværdi
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever én eller flere uønskede hændelser af grad 3-4 (MKRF: 10 %-point) (+ kvalitativ gennemgang)	Vigtig	ELEVATE-TN ITT-population: -20,1 %-point (95 % CI: -9,9 – -31,1)	Merværdi af ukendt størrelse	ELEVATE-TN ITT-population: RR = 0,71 (95 % CI: 0,60-0,85)	Moderat merværdi	Lille merværdi
Livskvalitet	EORTC QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Vigtig	-	-	-	-	Kan ikke kategoriseres

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Moderat merværdi

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



Tabel 11. Resultater for klinisk spørgsmål 1: acalabrutinib monoterapi vs. bendamustin + rituximab (BR)

Effekt mål	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 (OS)	Forskel i overlevelseshastighed ved 3 år eller ved længst mulig opfølgningstid (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	-	-	MAIC ITT-population: HR = 1,18 (0,51-2,71)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Forskel i andel, der opnår PFS efter 3 år eller længst mulig opfølgningstid (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	-	-	MAIC ITT-population: HR = 0,38 (0,20-0,72)	Stor merværdi	Stor merværdi
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere uønskede hændelser af grad 3-4 (MKRF: 10 %-point) (+ kvalitativ gennemgang)	Vigtig	-	-	-	-	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	EORTC QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Vigtig	-	-	-	-	Kan ikke kategoriseres

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Moderat merværdi

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



Acalabrutinib monoterapi vs. obinutuzumab + chlorambucil

Overlevelse (OS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *Overlevelse (OS)* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, idet forbedring af patientens overlevelse er det primære mål for behandling af CLL.

Overlevelsesdata i ELEVATE-TN var ikke modent, og median OS var ikke nået i nogen af behandlingsarmene efter hhv. 28,3 og 46,9 måneders median opfølgning. Punktestimatet for OS efter 28,3 måneders median opfølgning indikerer en positiv effekt af acalabrutinib monoterapi, HR = 0,60 (95 % CI 0,28-1,27) for ITT-populationen.

Ved en median opfølgningstid på 28,3 måneder i ELEVATE-TN var der registreret 11 (6,1 %) dødsfald i acalabrutinib monoterapi-armen vs. 17 (9,6 %) dødsfald i chlorambucil + obinutuzumab-armen. Den beregnede OS-rate for ITT-populationen ved 12 måneder baseret på Kaplan-Meier-kurverne var 98,3 % (95 % CI 94,8-99,4) i acalabrutinib monoterapi-armen vs. 96,5 % (95 % CI 92,4-98,4) i chlorambucil + obinutuzumab-armen. Ligeledes var OS-raten ved 36 måneder hhv. 93,5 % (95 % CI: 88,6-96,3) og 88,1 % (95 % CI: 80,7-92,8), hvilket svarer til en forskel på 5,4 %-point.

Efter 46,9 måneders median opfølgning var de estimerede 48 måneders OS-rater 88 % for både acalabrutinib monoterapi og chlorambucil + obinutuzumab.

Det skal bemærkes, at ELEVATE-TN tillod overkrydsning fra chlorambucil + obinutuzumab til acalabrutinib monoterapi ved progression. En betydelig del af patienterne (45 ud af de 177 behandlet med chlorambucil + obinutuzumab) krydsede over til acalabrutinib monoterapi, hvilket kan have påvirket resultaterne til fordel for chlorambucil + obinutuzumab, idet patienterne, som krydsede over, indgik i chlorambucil + obinutuzumab-armen i OS-analysen.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel (5,4 %-point) ved 36 måneder afspejler en klinisk relevant effektforskel, mens der ikke ses forskel ved 48 måneder. Dog kan værdien ikke kategoriseres pga. manglende konfidensinterval. Desuden er datagrundlaget ved 36 og 48 måneders opfølgning sparsomt i ELEVATE-TN, hvilket medfører usikkerhed om estimerne.

Baseret på den relative effektforskel for OS (HR = 0,60 (95 % CI 0,28-1,27)), kan acalabrutinib monoterapi ikke kategoriseres, da estimatet er behæftet med betydelig usikkerhed.

Fagudvalget vurderer, at acalabrutinib monoterapi samlet set har en værdi vedr. overlevelse (OS), som ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder, da data er umodent. Punktestimatet for hazard ratioen (HR = 0,60 (95 % CI 0,28-1,27)) indikerer dog en forskel mellem behandlingerne til fordel for acalabrutinib monoterapi.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet progressionsfri overlevelse (PFS) vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne.



For ITT-populationen var median PFS ikke nået i acalabrutinib monoterapi-armen, og i chlorambucil + obinutuzumab-armen var median PFS 22,6 måneder ved en median opfølgningstid på 28,3 måneder (HR = 0,20 (95 % CI 0,13-0,30)). Ved en median opfølgningstid på 46,9 måneder var median PFS i chlorambucil + obinutuzumab-armen 28,3 måneder, mens den fortsat ikke var nået i acalabrutinib monoterapi-armen.

For subgruppen uden del(17p)/p53-mutation var 20 ud af 156 (12,8 %) af patienterne progredieret i acalabrutinib monoterapi-armen vs. 77 ud af 152 (50,7 %) af patienterne i chlorambucil + obinutuzumab-armen ved en median opfølgningstid på 28,3 måneder (HR = 0,19 (95 % CI 0,11-0,31)).

3 års PFS-rater var ikke tilgængelige for subgruppen uden del(17p)/p53-mutation, men fagudvalget vurderer, at effekten i ITT-populationen er en god indikator for PFS i gruppen uden p17/del53.

Estimeret ud fra Kaplan-Meier-kurverne ved en median opfølgningstid på 28,3 måneder var PFS i ITT-populationen i ELEVATE-TN efter 3 år 63,9 % (95 % CI 29,4-84,9) i acalabrutinib monoterapi-armen og 31,3 % (95 % CI 21,8-41,3) i chlorambucil + obinutuzumab-armen. Det svarer til en forskel på 32,6 %-point. Disse data skal dog fortolkes med forsigtighed, da datagrundlaget er yderst spinkelt, idet *number at risk* på dette tidspunkt kun er 4 i acalabrutinib monoterapi-armen (149 censurerede) og 3 i chlorambucil + obinutuzumab-armen (81 censurerede). Ved et efterfølgende datacut med en median opfølgningstid på 46,9 måneder blev PFS-raten ved 48 måneder estimeret til 78 % i acalabrutinib monoterapi-armen og 25 % i chlorambucil + obinutuzumab-armen. Det svarer til en forskel på 53 %-point, hvilket er væsentligt mere end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point, og understøtter de observerede data ved 28,3 måneders opfølgning.

Punktestimaterne på 32,6 %-point efter 3 år og 53 %-point efter 48 måneder for den absolutte effektforskel for ITT-populationen afspejler en klinisk relevant effektforskel, idet den mindste klinisk relevante forskel var sat til 10 %-point. Pga. manglende konfidensinterval for forskellen kan den foreløbige værdi af acalabrutinib monoterapi vedr. PFS dog ikke bestemmes på den absolutte skala.

Baseret på den relative effektforskel for subgruppen uden P17/del53 (HR = 0,19 (95 % CI 0,11-0,31)) har acalabrutinib monoterapi foreløbigt en stor merværdi vedr. PFS.

Fagudvalget vurderer, at acalabrutinib monoterapi samlet set har en stor merværdi vedr. PFS, idet hazard ratioen for subgruppen uden del(17p)/p53-mutation viser en markant forskel på behandlingerne til fordel for acalabrutinib monoterapi (HR = 0,19 (95 % CI 0,11-0,31)). Dette underbygges af PFS-raterne for ITT-populationen, hvor der efter 48 måneder ses en forskel på 53 %-point mellem grupperne. Fagudvalget forventer, at PFS-gevinsten ved acalabrutinib vil blive afspejlet i en OS-gevinst, når OS-data er mere modne.

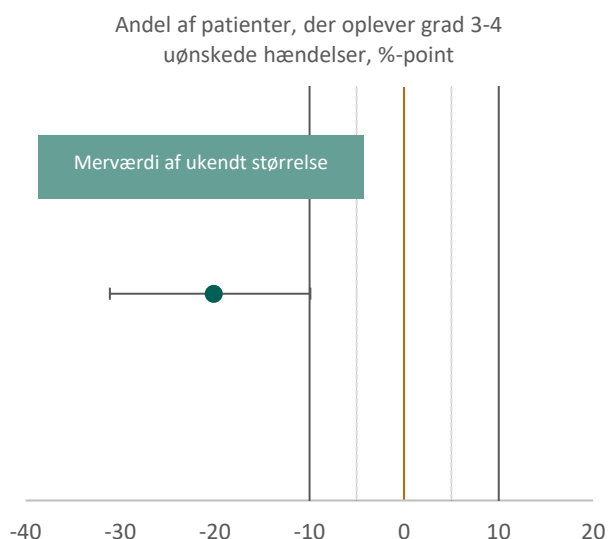


Bivirkninger

Fagudvalget ønskede sikkerheden ved acalabrutinib belyst ved en opgørelse af andelen af patienter, der oplever mindst én grad 3-4 bivirkning. En forskel mellem grupperne på 10 %-point anses som klinisk relevant.

Data er ikke tilgængeligt for subgruppen uden del(17p)/p53-mutation, men fagudvalget vurderer, at data for ITT-populationen er en god indikator for gruppen uden del(17p)/p53-mutation.

Baseret på data fra ELEVATE-TN med en median opfølgningstid på 28,3 måneder oplevede 49,7 % i acalabrutinib monoterapi-armen en grad ≥ 3 uønsket hændelse, mens den tilsvarende andel i chlorambucil + obinutuzumab-armen var 69,8 %. Dette svarer til en forskel på -20,1 % (95 % CI: -9,9 – -31,1) til fordel for acalabrutinib monoterapi og en relativ risiko på 0,71 (95 % CI: 0,6-0,85).



Figur 2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andel patienter, der oplever én eller flere uønskede hændelser af grad 3-4. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Fagudvalget har desuden foretaget en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne for at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle i bivirkningsprofilerne mellem acalabrutinib monoterapi og chlorambucil + obinutuzumab. Gennemgangen har taget udgangspunkt i hele *safety*-populationen, da data ikke er opgjort for subpopulationen uden del(17p)/p53-mutation. Fagudvalget forventer ikke, at der er forskel i bivirkningsprofilen mellem *safety*-populationen og subpopulationen uden del(17p)/p53-mutation.



Andelen af patienter, som oplevede uønskede hændelser (*treatment-emergent adverse events* (TEAEs)), var sammenlignelig mellem acalabrutinib monoterapi og chlorambucil + obinutuzumab (95,0 % vs. 98,8 %). Alvorlige uønskede hændelser (*Serious adverse events* (SAEs)) forekom hos 31,8 % og 21,9 % af patienter behandlet med hhv. acalabrutinib monoterapi og chlorambucil + obinutuzumab. Neutropeni (9,5 %), anæmi (6,7 %) og trombocytopeni (2,8 %) var de hyppigste grad ≥ 3 uønskede hændelser for acalabrutinib monoterapi. Mere information fremgår af Tabel 12.

Tabel 12. Uønskede hændelser rapporteret i ELEVATE-TN for acalabrutinib monoterapi og chlorambucil + obinutuzumab (median opfølgningstid 28,3 måneder*)

Event	Acalabrutinib monoterapi, n=179, n (%)	Chlorambucil + obinutuzumab, n=169, n (%)
Uønskede hændelser, enhver grad	170 (95,0 %)	167 (98,8 %)
Grad ≥ 3	89 (49,7 %)	118 (69,8 %)
Alvorlige uønskede hændelser	57 (31,8 %)	37 (21,9 %)
Grad ≥ 3 uønskede hændelser med en forekomst ≥ 2 % i en af grupperne		
Neutropeni	17 (9,5 %)	70 (41,4 %)
Trombocytopeni	5 (2,8 %)	20 (11,8 %)
Anæmi	12 (6,7 %)	12 (7,1 %)
Pneumoni	4 (2,2 %)	3 (1,8 %)
Infusionsrelaterede reaktioner	0	9 (5,3 %)

*Tilgængeligt data for hændelsesfrekvenser efter en median opfølgningstid på 46,9 måneder afviger ikke i betydende grad fra tal i tabellen.

De to behandlinger medfører uønskede hændelser hos 95,0 % (acalabrutinib monoterapi) og 98,8 % (chlorambucil + obinutuzumab) af patienterne. Andelene, som oplevede grad ≥ 3 uønskede hændelser, var hhv. 49,7 % og 69,8 %. Forskellen i andele drives her primært af neutropeni, hvor der ses langt flere hændelser ved chlorambucil + obinutuzumab sammenlignet med acalabrutinib (41,4 % vs. 9,5 %). Den større forekomst af neutropeni vurderes dog ikke at have klinisk betydning, da der ikke ses flere alvorlige infektioner såsom lungebetændelse ved chlorambucil + obinutuzumab. Begge behandlinger medfører sammenlignelige frekvenser af grad ≥ 3 anæmi (6,7 % og 7,1 %). Ved grad ≥ 3 trombocytopeni ses der en mindre forskel (2,8 % og 11,8 %).

Det bemærkes, at der ses mere hovedpine (grad 1-2) ved acalabrutinib (35,8 % vs. 11,8 %), men der er erfaring for, at hovedpine forsvinder inden for 3-4 uger efter opstart af behandlingen.



Ved anvendelse af chlorambucil + obinutuzumab er det velkendt, at der opstår infusionsrelaterede reaktioner ved første infusion. I ELEVATE-TN ses grad ≥ 3 infusionsrelaterede hændelser hos 5,3 % af patienter behandlet med chlorambucil + obinutuzumab (0 hændelser for acalabrutinib monoterapi). Her varer reaktionen typisk ikke mere end en dag, men kan i enkelte tilfælde føre til indlæggelse.

I Medicinrådets protokol for vurderingen af acalabrutinib er det defineret, at en forskel på 10 %-point i andelen af patienter, som oplever grad ≥ 3 uønskede hændelser, vurderes klinisk relevant. Data fra ELEVATE-TN viser, at 49,7 % og 69,8 % af patienterne behandlet med hhv. acalabrutinib monoterapi og chlorambucil + obinutuzumab oplevede grad ≥ 3 uønskede hændelser. Den absolutte effektforskel mellem grupperne er -20,1 %-point (95 % CI -9,9 – -31,1), og acalabrutinib monoterapi har dermed en foreløbig merværdi af ukendt størrelse.

Baseret på den relative effektforskel (RR = 0,71, 95 % CI: 0,6-0,85), har acalabrutinib monoterapi foreløbigt en moderat merværdi vedr. effektmålet bivirkninger, da risikoen for at få en grad ≥ 3 uønsket hændelse er mindre ved behandling med acalabrutinib monoterapi end med chlorambucil + obinutuzumab.

Overordnet set vurderer fagudvalget, at acalabrutinib monoterapi har en favorabel bivirkningsprofil sammenlignet med chlorambucil + obinutuzumab. Chlorambucil + obinutuzumab er den forventeligt mildeste form for kemoterapi, som anvendes til CLL-patienter. Det er samtidig en behandling, som klinikerne har lang erfaring med, og som generelt er veltolereret.

Fagudvalget vurderer, at acalabrutinib monoterapi samlet set har en lille merværdi for effektmålet bivirkninger, idet merværdien justeres fra moderat. Justeringen foretages, da der ses flere alvorlige uønskede hændelser ved acalabrutinib sammenlignet med chlorambucil + obinutuzumab (31,8 % vs. 21,9 %).

Helbredsrelateret livskvalitet

Data for helbredsrelateret livskvalitet er ikke opgjort for subgruppen uden p17/del53. I stedet har ansøger leveret data for ITT-populationen fra ELEVATE-TN med median opfølgningstid på 28,3 måneder.

Der blev ikke fundet nogen signifikante forskelle i ændring fra baseline mellem de to arme målt med spørgeskemaet EORTC QLQ-C30.

Tid til klinisk relevant forbedring i *Global Health Status (GHS)* var sammenlignelig mellem acalabrutinib monoterapi og chlorambucil + obinutuzumab (2,07 vs. 2,33 måneder; HR: 1,08 (95 % CI: 0,81-1,42)). Der var ingen forskel i tid til forbedring mellem de to arme inden for nogen domæner af EORTC QLQ-C30.

Data for livskvalitet er ikke opgjort som ønsket i protokollen for vurderingen af acalabrutinib, og acalabrutinib monoterapi kan derfor formelt set ikke kategoriseres for effektmålet helbredsrelateret livskvalitet. Det bemærkes dog, at der på baggrund af data til rådighed ingen forskel ses i tid til forbedring af helbredsrelateret livskvalitet mellem



intervention og komparator. Chlorambucil + obinutuzumab er i modsætning til mange andre kemoterapeutika forholdsvis veltolereret, og det er således positivt, at tid til forbedret helbredsrelateret livskvalitet er sammenlignelig mellem de to behandlinger. Fagudvalget ville dog foretrække, at effektmålet i stedet var opgjort over tid, da det ikke kan udelukkes, at der kan forekomme forskel i livskvalitet efter længere opfølgning. Det skyldes, at acalabrutinib gives kontinuerligt (i modsætning til chlorambucil + obinutuzumab), hvilket betyder, at risikoen for at få en bivirkning stiger over tid, og at der ses tidligere progression ved chlorambucil + obinutuzumab, hvilket også ville kunne påvirke livskvaliteten i negativ retning.

5.2.4 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer samlet set, at behandling med acalabrutinib monoterapi til patienter med CLL giver en moderat merværdi sammenlignet med chlorambucil + obinutuzumab.

I vurderingen er der lagt vægt på den store forskel i PFS mellem de to behandlingsarme. Efter 28,3 måneders median opfølgning var 12,8 % af patienterne uden del(17p)/p53-mutation progredieret eller døde i acalabrutinib monoterapi-armen sammenlignet med 50,7 % i chlorambucil + obinutuzumab-armen (HR = 0,19 (95 % CI 0,11-0,31)). Data for OS var endnu umodne, men viste en tendens til forbedret overlevelse i ITT-populationen ved acalabrutinib monoterapi sammenlignet med chlorambucil + obinutuzumab. Fagudvalget forventer, at forskellen i PFS vil medføre en klinisk relevant forskel i OS ved længere opfølgningstid. Baseret på det nuværende datagrundlag er OS ved 36 måneder (beregnet ud fra Kaplan-Meier-kurverne): 93,5 % (95 % CI: 88,6-96,3) for acalabrutinib monoterapi og 88,1 % (95 % CI: 80,7-92,8) for chlorambucil + obinutuzumab, HR = 0,60 (95 % CI 0,28-1,27). Det bør bemærkes, at 45 ud af 177 patienter behandlet med chlorambucil + obinutuzumab krydsede over til acalabrutinib monoterapi ved progression. Der er ikke justeret for overkrydsning i OS-analysen, hvilket vurderes at være til fordel for chlorambucil + obinutuzumab.

Fagudvalget lægger i vurderingen også vægt på, at acalabrutinib monoterapi er et veltolereret lægemiddel, hvilket har stor betydning, da en del af de lægemidler, som i øvrigt anvendes til at behandle CLL, er kemoterapeutika, som har mange bivirkninger. Dog bemærkes acalabrutinib monoterapi at gives kontinuerligt i modsætning til chlorambucil + obinutuzumab, hvilket betyder, at der potentielt kan forekomme flere bivirkninger over tid.

Acalabrutinib monoterapi vs. bendamustin + rituximab

Overlevelse (OS)

Det har ikke været muligt at udføre en OS-analyse på subpopulationen uden del(17p)/p53-mutation, og ansøger har derfor udført MAIC-analysen baseret på ITT-populationen i ELEVATE-TN (opfølgningstid i studierne 28,1-31,3 måneder). OS-data er som forventet ikke modent, og median OS var ikke nået i CLL11, CLL14, ELEVATE-TN, ILLUMINATE og RESONATE-2, mens median OS ikke blev evalueret i ALLIANCE.



MAIC

MAIC-analysen viser en hazard ratio på 1,18 (95 % CI: 0,51-2,71), hvilket indikerer dårligere overlevelse ved acalabrutinib monoterapi sammenlignet med bendamustin + rituximab. Til sammenligning viser ansøgers NMA en HR på 0,61 (95 % CI: 0,23-1,60), hvilket indikerer bedre overlevelse ved acalabrutinib monoterapi. Men i analysen er der ikke taget hensyn til, at der er væsentlige forskelle i patientkarakteristika mellem studierne, hvorfor data skal tolkes med forbehold og kun anvendes som supplement i vurderingen af acalabrutinib.

Overkrydsning ved progression var tilladt i flere studier, som indgik i både MAIC og NMA (ELEVATE-TN, ILLUMINATE, CLL11 og ALLIANCE). Dette gør det sværere at vurdere analysernes resultater, da OS kan blive påvirket til fordel for det ringere behandlingsalternativ i de respektive studier.

Naiv narrativ gennemgang af data fra relevante studier

I ELEVATE-TN var den beregnede 3-års OS-rate (baseret på Kaplan-Meier-kurven) 93,5 % og den beregnede 48 måneders overlevelseshastighed 88 %. I ALLIANCE-studiet var den beregnede 3-års OS-rate (baseret på Kaplan-Meier-kurven) 88 %, og OS-raten efter 2 år var 95 % med bendamustin + rituximab. I MaBLE-studiet blev rapporteret en 2-års OS-rate (baseret på Kaplan-Meier-kurven) på 89 % efter en median opfølgningstid på 23,5 måneder med bendamustin + rituximab. Data er opsummeret i Tabel 13.

Tabel 13. OS-rater fra ELEVATE-TN, ALLIANCE og MaBLE

Effekt mål	Måleenhed	Acalabrutinib ITT n=179 (ELEVATE-TN)	BR (ALLIANCE)	BR (MaBLE)
Overlevelse	Overlevelse 24 måneder	95 %	95 %	89 % (fra KM kurven)
	Overlevelse 36 måneder	93,5 % (fra KM kurven)	88 % (fra KM kurven)	-
	Overlevelse 48 måneder	88 % (estimeret)*	-	-

BR= bendamustin + rituximab, KM = Kaplan-Meier, *Estimeret ud fra data med 46,9 måneders median opfølgning.

Data ved 36 måneders opfølgning i ELEVATE-studiet viser en højere OS-rate end i ALLIANCE, men da data er forholdsvis spinkelt (acalabrutinib monoterapi *number at risk*: 19, censurerede: 149), skal estimererne tolkes med forsigtighed. OS-raten ved 48 måneders opfølgning for acalabrutinib monoterapi på 88 % understøtter, at acalabrutinib monoterapi er mere effektivt end bendamustin + rituximab.

Da der ikke findes et komparativt estimat med konfidensinterval for forskellen i overlevelseshastighed efter 3 år, kan effektmålet ikke tildeles en foreløbig merværdi. Baseret på den relative effektforskel fra MAIC-analysen (HR = 1,18 (95 % CI: 0,51-2,71)) har acalabrutinib monoterapi foreløbigt en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. OS.



Fagudvalget vurderer, at værdien af acalabrutinib monoterapi samlet set ikke kan kategoriseres vedr. OS, da data er inkonklusivt og umodent, hvilket kommer til udtryk i et meget bredt konfidensinterval for hazard ratioen (HR = 1,18 (95 % CI: 0,51-2,71)).

Progressionsfri overlevelse (PFS)

MAIC

PFS-data var umodent, idet median PFS ikke var nået i ELEVATE-TN (acalabrutinib monoterapi-armen), ALLIANCE (ibrutinib og ibrutinib + rituximab-armene), CLL14, RESONATE-2 (ibrutinib-armen) og iLLUMINATE (ibrutinib + obinutuzumab-armen).

Det har ikke været muligt at udføre en PFS-analyse på subpopulationen uden del(17p)/p53-mutation. Ansøgers MAIC-analyse (opfølgningstid i studierne 28,1-31,3 måneder) tager derfor udgangspunkt i ITT-populationen fra ELEVATE-TN. Hazard ratioen for PFS var HR = 0,38 (0,20-0,72). Til sammenligning var hazard ratioen i NMA'en (også baseret på ITT-populationen) HR: 0,15 (0,08-0,27).

Naiv narrativ gennemgang af data fra relevante studier

I ELEVATE-TN var 2-års raten for PFS 87,3 %, og den beregnede 3-års rate var 63,9 % for acalabrutinib monoterapi. Ved en median opfølgningstid på 46,9 måneder var 48 måneders raten 78 %. Median PFS var fortsat ikke nået.

I ALLIANCE var PFS-raten ved 2 år 74 % med bendamustin + rituximab og den beregnede 3-års rate 61 %. Median PFS var 43 måneder. I MaBLE var den beregnede 2-års PFS-rate 79 % for bendamustin + rituximab ved en median opfølgningstid på 23,5 måneder. Median PFS var 39,6 måneder. Data er opsummeret i Tabel 14.

Tabel 14. PFS-rater fra ELEVATE-TN, ALLIANCE og MaBLE

Effekt mål	Måleenhed	Acalabrutinib (ELEVATE-TN)	BR (ALLIANCE)	BR (MaBLE)
Progressionsfri overlevelse	24 måneder	87,3 %	74 %	79 % (fra KM-kurven)
	36 måneder	63,9 % (fra KM-kurven)	61 % (fra KM-kurven)	-
	48 måneder	78 % (estimeret)	-	-

BR= bendamustin + rituximab, KM = Kaplan-Meier.

Med forbehold for, at raterne ikke kan sammenlignes direkte, da de stammer fra forskellige studier, ses højere PFS-rate ved 24 måneder for acalabrutinib monoterapi (87,3 %) sammenlignet med bendamustin + rituximab i ALLIANCE (74 %) og MaBLE (79 %). Ved 36 måneder ses en mindre forskel i PFS-rate (63,9 % over for 61 % i ALLIANCE). Datagrundlaget ved 36 måneder er imidlertid så spinkelt i acalabrutinib monoterapi-armen i ELEVATE-TN (*number at risk* er 4 og 149 censurerede), at dette ikke kan tillægges vægt. Til sammenligning var der ved 36 måneder 59 patienter *at risk* i bendamustin + rituximab-armen i ALLIANCE. Median PFS var ikke nået i nogen af armene. Raten ved 48 måneder på 78 % for acalabrutinib monoterapi er baseret på et senere *data cut* (median 46,9 måneder) og indikerer bedre effekt af acalabrutinib monoterapi ved sammenligning med raterne for bendamustin + rituximab.



Da der ikke findes et komparativt estimat for forskellen i PFS-rate efter 3 år, kan der ikke tildeles en foreløbig merværdi på den absolutte skala.

Baseret på den relative effektforskel fra MAIC-analysen (HR = 0,38 (95 % CI: 0,20-0,72)) har acalabrutinib monoterapi foreløbigt en stor merværdi vedr. PFS.

Fagudvalget vurderer, at acalabrutinib monoterapi samlet set har en stor merværdi vedr. PFS, fordi hazard ratioen for PFS (HR = 0,38 (0,20-0,72)) viser en signifikant forskel til fordel for acalabrutinib monoterapi. PFS-raterne, som dog er behæftet med usikkerhed, indikerer også, at acalabrutinib er et bedre behandlingsalternativ end bendamustin + rituximab.

Bivirkninger

I alt oplevede 49,7 % af patienterne behandlet med acalabrutinib monoterapi en grad ≥ 3 uønsket hændelse efter en median opfølgningstid på 28,3 måneder i ELEVATE -TN. De hyppigste grad ≥ 3 hændelser var neutropeni (9,5 %), anæmi (6,7 %) og trombocytopeni (2,8 %). Pneumoni blev rapporteret hos 2,2 % af patienterne. 8,9 % af patienterne ophørte med behandlingen grundet grad ≥ 3 hændelser, og alvorlige uønskede hændelser (SAE) blev rapporteret for 31,8 % af patienterne. Det var ikke muligt at foretage en komparativ analyse af uønskede hændelser, og i det følgende er acalabrutinib monoterapi derfor sammenlignet narrativt med bendamustin + rituximab.

I CLL10-studiet blev grad ≥ 3 uønskede hændelser rapporteret for 84 % af patienterne i bendamustin + rituximab-armen. De hyppigste hændelser var neutropeni (55 %), trombocytopeni (14 %), anæmi (11 %) og pneumoni (9 %).

I ALLIANCE rapporterede 62 % grad ≥ 3 AEs hæmatologiske hændelser, mens andelen med non-hæmatologiske hændelser var 63 %. Grad ≥ 3 anæmi blev rapporteret for 12 % af patienterne, neutropeni for 22 %, trombocytopeni for 9 %, pneumoni for 15 % og febril neutropeni for 7 %.

Grad ≥ 3 hændelser blev rapporteret for 75 % af patienterne i MaBLE. De hyppigste grad ≥ 3 hændelser i bendamustin + rituximab-armen var neutropeni (43 %), trombocytopeni (10 %), anæmi (10 %) og pneumoni (5 %). Alvorlige uønskede hændelser (SAE) blev rapporteret for 41 %. Se oversigt over andel patienter med uønskede hændelser i de forskellige studier i Tabel 15.

Tabel 15. Andel patienter, der oplever én eller flere uønskede hændelser af grad 3-4 i ELEVATE-TN, ALLIANCE, CLL10 og MaBLE

Effekt mål	Måleenhed	Acalabrutinib (ELEVATE-TN) n=179	BR (ALLIANCE) n=183	BR (CLL10) n=279	BR (MaBLE) n=121
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever én eller flere uønskede hændelser af grad 3-4	49,7 %	Hæmatologiske: 62 % Non-hæmatologiske: 63 %	84 %	75 %

BR= bendamustin + rituximab.



Fagudvalget vurderer, at merværdien af acalabrutinib monoterapi vedr. bivirkninger formelt set ikke kan kategoriseres, da der ikke foreligger en komparativ analyse af hændelsesfrekvenserne. Dog viser raterne for uønskede hændelser, at acalabrutinib monoterapi har en mere favorabel bivirkningsprofil sammenlignet med bendamustin + rituximab, idet acalabrutinib monoterapi er associeret med færre uønskede hændelser. Forskellen i rater ser ud til at være drevet af en større andel af hæmatologiske bivirkninger ved bendamustin + rituximab, hvilket er i overensstemmelse med fagudvalgets forventninger baseret på erfaring og lægemidlernes virkningsmekanismer. Fagudvalget bemærker, at de hæmatologiske bivirkninger ved bendamustin + rituximab er relevante at inddrage i vurderingen, idet der ses alvorlig infektion såsom pneumoni. Denne tendens ses ikke ved acalabrutinib monoterapi.

Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har ikke leveret komparative data for effektmålet.

5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer samlet set, at acalabrutinib monoterapi til patienter med CLL giver en moderat merværdi sammenlignet med bendamustin + rituximab.

I vurderingen er der lagt vægt på hazard ratioen for PFS (HR = 0,38 (0,20-0,72)), som viser, at acalabrutinib monoterapi er et bedre behandlingsalternativ end bendamustin + rituximab. Estimatet betyder, at acalabrutinib monoterapi for PFS indplaceres i kategorien "stor merværdi".

Overlevelsedata var endnu umodent, hvilket var forventeligt baseret på opfølgningstiden i studierne i ansøgers analyse (28,1-31,3 måneder). Fagudvalget finder det sandsynligt, at PFS-gevinsten ved acalabrutinib monoterapi vil afspejles i en øget overlevelse ved længere opfølgningstid, hvilket understøttes af overlevelseshastighederne i ELEVATE-TN, ALLIANCE og MaBLE, som indikerer en tendens til bedre overlevelse ved acalabrutinib monoterapi.

Fagudvalget lægger også stor vægt på, at acalabrutinib monoterapi er et bedre tolereret lægemiddel end bendamustin + rituximab. Acalabrutinib medfører færre grad ≥ 3 uønskede hændelser (49,7 % vs. 84 % og 75 %), og der ses færre klinisk betydende hæmatologiske bivirkninger, som kan medføre øget infektionsrisiko. Fagudvalget bemærker, at acalabrutinib monoterapi, i modsætning til bendamustin + rituximab, gives kontinuert, hvilket potentielt kan medføre flere bivirkninger over tid.

5.3 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har acalabrutinib i kombination med obinutuzumab sammenlignet med kemoimmunterapi for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion (17p)/p53-mutation?



5.3.1 Litteratur

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

Acalabrutinib + obinutuzumab vs. obinutuzumab + chlorambucil

Direkte analyser

Det direkte studie ELEVATE-TN, som er beskrevet ovenfor i afsnit 5.2.1, vil blive anvendt til at besvare denne del af klinisk spørgsmål 2. Udvalgte baselinekarakteristika for populationerne inkluderet i den direkte sammenligning mellem acalabrutinib + obinutuzumab og obinutuzumab + chlorambucil i ELEVATE-TN-studiet kan findes i Bilag 2, Tabel 40.

Indirekte analyser

Ansøgers MAIC- og NMA-analysen, som er beskrevet ovenfor i afsnit 5.2.1, indgår i besvarelsen af det kliniske spørgsmål.

Acalabrutinib + obinutuzumab vs. bendamustin + rituximab

Indirekte analyser

Der findes ikke et direkte sammenlignende studie af acalabrutinib + obinutuzumab og bendamustin + rituximab. Denne del af klinisk spørgsmål 2 vil derfor udelukkende blive besvaret vha. MAIC- og NMA-analyserne, som er beskrevet i afsnit 5.2.1, samt ved en narrativ sammenligning. Denne narrative gennemgang anvender data fra de samme studier, som den narrative gennemgang i klinisk spørgsmål 1, dvs. at data for acalabrutinib + obinutuzumab stammer fra ELEVATE-TN, og data for bendamustin + rituximab stammer fra hhv. ALLIANCE, CLL10 og MaBL. Oversigten over studierne kan findes i Tabel 5 i afsnit 5.2.1. Studierne er beskrevet yderligere i Bilag 1. Udvalgte baselinekarakteristika for populationerne i studierne kan ses i Tabel 43 i Bilag 2.

5.3.2 Databehandling og analyse

Vurderingen er baseret på ELEVATE-TN, MAIC og NMA-analyser, som blev beskrevet i afsnit 5.2.1 og 5.2.2, samt på en narrativ sammenligning.

5.3.3 Effektestimater og kategorier

I Tabel 16 og Tabel 17 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2.



Table 16. Resultater for klinisk spørgsmål 2: acalabrutinib + obinutuzumab vs. obinutuzumab + chlorambucil (GCIB)

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 (OS)	Forskel i overlevelsesrate ved 3 år eller ved længst mulig opfølgningstid (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	ELEVATE-TN ITT-population: 6,8 %-point	Kan ikke kategoriseres	ELEVATE-TN ITT-population: HR = 0,47 (0,21-1,06)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Forskel i andel patienter, der opnår PFS efter 3 år eller længst mulig opfølgningstid (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	ELEVATE-TN ITT-population: 58,3 %-point	Kan ikke kategoriseres	ELEVATE-TN ITT-population: HR = 0,10 (0,06-0,17) ELEVATE-TN subgruppe uden del(17p)/p53mutation: HR = 0,10 (0,5-0,18)	Stor merværdi	Stor merværdi
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever én eller flere uønskede hændelser grad 3-4 (MKRF: 10 %-point) (+ kvalitativ gennemgang)	Vigtig	ELEVATE-TN ITT-population: 0,4 %-point	Kan ikke kategoriseres	ELEVATE-TN ITT-population: RR: 1,00 (0,88-1,15)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	EORTC QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Vigtig	-	-	-	-	-
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Lille merværdi					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



Tabel 17. Resultater for klinisk spørgsmål 2: acalabrutinib + obinutuzumab vs. bendamustin + rituximab (BR)

Effekt mål	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 (OS)	Forskel i overlevelsesrate ved 3 år eller ved længst mulig opfølgningstid (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	-	Kan ikke kategoriseres	ITT-population: HR = 0,55 (0,20-1,50) (MAIC)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Forskel i andel patienter, der opnår PFS efter 3 år eller længst mulig opfølgningstid (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	-	Kan ikke kategoriseres	ITT-population: HR = 0,21 (0,10-0,43) (MAIC)	Stor merværdi	Stor merværdi
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere uønskede hændelser grad 3-4 (MKRF: 10 %-point) (+ kvalitativ gennemgang)	Vigtig	-	-	-	-	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	EORTC QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Vigtig	-	-	-	-	-
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Lille merværdi					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



Acalabrutinib + obinutuzumab vs. obinutuzumab + chlorambucil

Overlevelse (OS)

Efter en median opfølgningstid på hhv. 28,3 og 46,9 måneder i ELEVATE-TN var OS-data ikke modent og median OS ikke nået i nogen af behandlingsarmene. Data for subgruppen uden del(17p)/p53-mutation var ikke til rådighed. For ITT-populationen er punktestimatet for OS til fordel for acalabrutinib + obinutuzumab HR = 0,47 (95 % CI 0,21-1,06), men ikke statistisk signifikant (median opfølgningstid 28,3 måneder).

Efter en median opfølgningstid på 28,3 måneder var den beregnede OS-rate for ITT-populationen ved 12 måneder (baseret på Kaplan-Meier-kurverne) 96,1 % (95 % CI: 91,9-98,1) for acalabrutinib + obinutuzumab vs. 96,5 % (95 % CI: 92,4-98,4) for chlorambucil + obinutuzumab. Ligeledes var OS-raten ved 36 måneder hhv. 94,9 % (95 % CI: 90,5-97,3) og 88,1 % (95 % CI: 80,7-92,8), hvilket svarer til en forskel på 6,8 %-point. Ved en median opfølgningstid på 46,9 måneder var den beregnede OS for ITT-populationerne ved 48 måneder hhv. 93 % for acalabrutinib + obinutuzumab og 88 % for chlorambucil + obinutuzumab.

Det skal bemærkes, at ELEVATE-TN tillod overkrydsning fra chlorambucil + obinutuzumab til acalabrutinib givet som monoterapi ved progression. En betydelig del af patienterne (28,3 måneders opfølgning: 45 ud af 177 behandlet med chlorambucil + obinutuzumab) krydsede over til acalabrutinib, hvilket kan have påvirket resultaterne til fordel for chlorambucil + obinutuzumab, idet disse patienter indgik i chlorambucil + obinutuzumab-armen i OS-analysen.

Punktestimaterne for den absolutte effektforskel ved 36 måneder (6,8 %-point) og ved 48 måneder (5 %-point) afspejler en klinisk relevant forskel til fordel for acalabrutinib + obinutuzumab. Men eftersom vi ikke har et konfidensinterval for forskellene, kan værdien af den absolutte forskel ikke kategoriseres. Derudover er datagrundlaget ved 36 måneders opfølgning sparsomt i ELEVATE-TN, hvorfor der er usikkerhed om estimatet. Baseret på den relative effektforskel (HR = 0,47; 95 % CI: 0,21-1,06) kan acalabrutinib + obinutuzumab ikke kategoriseres vedr. overlevelse (OS), da konfidensintervallet er for bredt.

Fagudvalget vurderer, at acalabrutinib + obinutuzumab samlet set har en værdi, som ikke kan kategoriseres vedr. effektmålet overlevelse (OS), fordi data er umodent. Punktestimatet for hazard ratioen (HR = 0,47 (95 % CI: 0,21-1,06)) indikerer en forskel mellem behandlingerne til fordel for acalabrutinib + obinutuzumab, og det forventes, at længere opfølgningstid vil understøtte dette.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

I ITT-populationen var median PFS i chlorambucil + obinutuzumab-armen 22,6 måneder, mens median PFS ikke var nået i acalabrutinib + obinutuzumab-armen efter en median opfølgningstid på 28,1 måneder (HR = 0,10 (95 % CI: 0,06-0,17)). Efter en median opfølgning på 46,9 måneder var median PFS fortsat ikke nået i acalabrutinib + obinutuzumab-armen, mens den i chlorambucil + obinutuzumab-armen var ændret til 27,8 måneder.



For subgruppen uden del(17p)/p53-mutation var 11 ud af 154 (7,1 %) patienter progredieret eller døde i acalabrutinib + obinutuzumab-armen vs. 77 ud af 152 (50,7 %) af patienterne i chlorambucil + obinutuzumab-armen ved en median opfølgningstid på 28,1 måneder (HR = 0,10 (95 % CI: 0,05-0,18)).

3 års PFS-resultater var ikke tilgængelige for subgruppen uden del(17p)/p53-mutation. Beregnet ud fra Kaplan-Meier-kurverne var PFS-raterne i ITT-populationen efter 3 år på 89,6 % (95 % CI: 82,0-94,1) for acalabrutinib + obinutuzumab og 31,3 % (95 % CI: 21,8-41,3) for chlorambucil + obinutuzumab, hvilket svarer til en forskel på 58,3 %-point. Disse data skal dog fortolkes med forsigtighed, da datagrundlaget er yderst spinkelt, idet *number at risk* på dette tidspunkt kun er 4 i acalabrutinib + obinutuzumab-armen (161 censurerede) og 3 i chlorambucil + obinutuzumab-armen (81 censurerede). Ved det efterfølgende *data cut* med en median opfølgningstid på 46,9 måneder var 48 måneders raten i acalabrutinib + obinutuzumab-armen 87 % og i chlorambucil + obinutuzumab-armen 25 %, hvilket svarer til en forskel på 62 %-point.

Punktestimaterne på 58,3 %-point efter 3 år og 62 %-point efter 4 år for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel, idet den mindste klinisk relevante forskel var sat til 10 %-point. Ved 2 år ses også en klinisk relevant effektforskel på 46 %-point. Men da konfidensintervallet for forskellene mangler, kan den foreløbige værdi af acalabrutinib + obinutuzumab ikke bestemmes på den absolutte skala. Baseret på den relative effektforskel for subgruppen uden del(17p)/p53-mutation (HR = 0,10 (95 % CI: 0,05-0,18)) har acalabrutinib + obinutuzumab foreløbigt en stor merværdi vedr. PFS.

Fagudvalget vurderer, at acalabrutinib + obinutuzumab samlet set har en stor merværdi vedr. PFS, fordi hazard ratioen for subgruppen uden del(17p)/p53-mutation viser en markant forskel på behandlingerne til fordel for acalabrutinib monoterapi (HR = 0,10 (95 % CI: 0,05-0,18)). Dette underbygges af PFS-raterne, hvor der efter 2 år ses en forskel på 46 %-point, efter 3 år en forskel på 58,3 %-point og efter 4 år en forskel på 62 %-point mellem grupperne. Fagudvalget forventer, at PFS-gevinsten ved acalabrutinib + obinutuzumab vil afspejle sig i en gevinst på overlevelse, når overlevelsedata er mere modent.

Bivirkninger

Data er ikke tilgængeligt for subgruppen uden del(17p)/p53-mutation, og vurderingen er derfor baseret på data fra ITT-populationen i ELEVATE-TN (median opfølgningstid 28,3 måneder).

I acalabrutinib + obinutuzumab-armen oplevede 70,2 % af patienterne en grad ≥ 3 uønsket hændelse, mens den tilsvarende andel i chlorambucil + obinutuzumab-armen var 69,8 %. Dette svarer til en forskel på 0,4 %-point og en relativ risiko (RR) på 1,00 (95 % CI: 0,88-1,15)

38,8 % af patienterne behandlet med acalabrutinib + obinutuzumab oplevede en SAE, og i chlorambucil + obinutuzumab-armen oplevede 21,9 % en SAE. Den hyppigste SAE i gruppen behandlet med acalabrutinib + obinutuzumab var pneumoni, hvilket forekom hos 12 patienter (6,7 %). Den hyppigste alvorlige uønskede hændelse i gruppen



behandlet med chlorambucil + obinutuzumab var *tumor lysis* syndrom, som forekom hos 8 patienter (4,7 %).

Ophør af behandling som følge af uønskede hændelser var hyppigst i chlorambucil + obinutuzumab-armen (14,2 %) sammenlignet med acalabrutinib + obinutuzumab (10,7 %). De hyppigste grad ≥ 3 uønskede hændelser er vist i Tabel .

Tabel 18. Uønskede hændelser rapporteret i ELEVATE-TN for acalabrutinib + obinutuzumab og chlorambucil + obinutuzumab baseret på median opfølgningstid på 28,3 måneder*

Event	Acalabrutinib + obinutuzumab n=179, n (%)	Chlorambucil + obinutuzumab n=169, n (%)
Uønskede hændelser, alle grader	171 (96,1 %)	167 (98,8 %)
Grad ≥ 3	125 (70,2 %)	118 (69,8 %)
Alvorlige uønskede hændelser	69 (38,8 %)	37 (21,9 %)
Grad ≥ 3 uønskede hændelser med en forekomst ≥ 2 % i en af grupperne		
Neutropeni	53 (29,8 %)	70 (41,4 %)
Trombocytopeni	15 (8,4 %)	20 (11,8 %)
Anæmi	10 (5,6 %)	12 (7,1 %)
Øvre luftvejsinfektion	4 (2,2 %)	1 (0,6 %)
Pneumoni	10 (5,6 %)	3 (1,8 %)
Infusionsrelaterede reaktioner	4 (2,2 %)	9 (5,3 %)
Diarré	8 (4,5 %)	3 (1,8 %)

*Tilgængelige data for hændelsesfrekvenser efter en median opfølgningstid på 46 måneder afviger ikke i betydende grad fra tal i tabellen.

Fagudvalget vurderer, at der generelt set ikke er forskelle i forekomsten af grad ≥ 3 uønskede hændelser mellem de to behandlinger. Dog ses der flere tilfælde af neutropeni ved behandling med chlorambucil + obinutuzumab (41,4 %) sammenlignet med acalabrutinib + obinutuzumab (29,8 %). Det bemærkes, at tillægget af obinutuzumab til acalabrutinib øger forekomsten af neutropeni, idet der var færre tilfælde ved acalabrutinib monoterapi (9,5 %). Neutropeni er klinisk relevant i de tilfælde, hvor det medfører flere infektioner hos patienten. En sammenligning af grad ≥ 3 infektioner viser en overvægt af hændelser i gruppen behandlet med acalabrutinib + obinutuzumab



(n=38, 20,8 %) sammenholdt med gruppen behandlet med chlorambucil + obinutuzumab (n=14, 8,3 %). Ved behandling med acalabrutinib monoterapi er andelen 14,0 % (n=25).

Punktestimatet for den absolutte forskel i grad ≥ 3 uønskede hændelser i ITT-populationen (0,4 %-point) afspejler ikke en klinisk relevant forskel, idet den mindste klinisk relevante forskel var sat til 10 %-point. Da konfidensintervallet for forskellen ikke er til rådighed, kan den foreløbige værdi af acalabrutinib + obinutuzumab vedr. bivirkninger ikke kategoriseres på den absolutte skala.

Baseret på den relative forskel for ITT-populationen RR = 1,00 (95 % CI: 0,88-1,15) kan den foreløbige værdi af acalabrutinib + obinutuzumab ikke kategoriseres, da konfidensintervallet for forskellen er for bredt, og estimatet derfor er usikkert. Fagudvalget vurderer samlet set, at værdien af acalabrutinib + obinutuzumab ikke kan kategoriseres vedr. bivirkninger baseret på det absolutte og relative effektestimat. Ved gennemgang af bivirkningsprofilerne fremhæver fagudvalget, at der forekommer et sammenligneligt antal grad ≥ 3 uønskede hændelser ved acalabrutinib + obinutuzumab og chlorambucil + obinutuzumab, men at behandling med acalabrutinib + obinutuzumab medfører med flere alvorlige uønskede hændelser (38,8 % vs. 21,9 %). Samtidig ses der flere tilfælde af neutropeni ved chlorambucil + obinutuzumab (41,4 % vs. 29,8 %), men ved gennemgang af grad ≥ 3 infektioner ses en tendens til en større forekomst ved brug af acalabrutinib + obinutuzumab (20,8 %) vs. chlorambucil + obinutuzumab (8,3 %). Fagudvalget vurderer på baggrund af de tilgængelige data, at de to behandlingsalternativer er sammenlignelige, hvad angår bivirkninger.

Helbredsrelateret livskvalitet

Acalabrutinib + obinutuzumab var associeret med forbedringer fra baseline i helbredsrelateret livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30. Acalabrutinib + obinutuzumab viste forbedring på de fleste domæner af EORTC QLQ-C30, herunder på *global health status* (GHS)-skalaen og vedr. *fatigue*, *role functioning*, *emotional functioning*, *pain*, *dyspnoea*, *insomnia* og *appetite loss*. Tilsvarende forbedringer sås ved behandling med chlorambucil + obinutuzumab.

Data for helbredsrelateret livskvalitet er ikke tilgængeligt for populationen uden del(17p)/p53-mutation, og data er ikke opgjort som ønsket i protokollen for vurderingen af acalabrutinib. Der kan derfor formelt set ikke tildeles en merværdi for effektmålet. Det bemærkes, at der på baggrund af det tilgængelige data ingen forskel ses i tid til forbedring af livskvalitet, når acalabrutinib + obinutuzumab sammenlignes med chlorambucil + obinutuzumab.

5.3.4 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer samlet set, at acalabrutinib + obinutuzumab til patienter med CLL uden del(17p)/p53-mutation giver en lille merværdi sammenlignet med chlorambucil + obinutuzumab.



I vurderingen er der lagt vægt på PFS-data for subgruppen uden del(17p)/p53-mutation, som efter 28,3 måneders median opfølgning viser en stor forskel mellem de to behandlingsalternativer. I gruppen behandlet med acalabrutinib + obinutuzumab var 7,1 % progredieret eller døde sammenlignet med 50,7 % i gruppen behandlet med chlorambucil + obinutuzumab (HR = 0,10 (95 % CI: 0,05-0,18)).

Data for overlevelse var endnu umodent, men viser en tendens til øget OS ved acalabrutinib + obinutuzumab (HR = 0,47 (95 % CI: 0,21-1,06)). Fagudvalget forventer, at forskellen i PFS vil medføre en klinisk relevant forskel på overlevelse ved længere opfølgningstid. Dette skal også ses i lyset af, at 45 ud af 177 patienter behandlet med chlorambucil + obinutuzumab krydsede over til acalabrutinib monoterapi ved progression. Der er ikke justeret for overkrydsning i OS-analysen, hvilket er til fordel for chlorambucil + obinutuzumab.

Fagudvalget vurderer, at de to behandlingsalternativer er sammenlignelige angående bivirkningsprofiler, om end der ses flere alvorlige uønskede hændelser og grad ≥ 3 infektioner ved acalabrutinib + obinutuzumab. Da det er uvist, hvilken betydning denne forskel har i klinisk praksis, vælger fagudvalget at nedgradere den samlede merværdi til lille.

Acalabrutinib + obinutuzumab vs. bendamustin + rituximab

Overlevelse (OS)

MAIC

Ansøger har udført en MAIC-analyse baseret på ITT-populationen i ELEVATE-TN for at belyse OS (opfølgningstid i studierne 28,1-31,3 måneder). OS-data er forventeligt ikke modent på dette tidspunkt, og median OS var ikke nået i CLL11, CLL14, ELEVATE-TN, iLLUMINATE og RESONATE-2, mens median OS ikke blev evalueret i ALLIANCE.

MAIC-analysen viser en hazard ratio på HR = 0,55 (95 % CI: 0,20-1,50) uden statistisk signifikant forskel mellem acalabrutinib + obinutuzumab og bendamustin + rituximab. Til sammenligning viser ansøgers NMA en HR på 0,36 (95 % CI: 0,12-1,05), dog uden hensyn til, at der er væsentlige forskelle i patientkarakteristika mellem studierne, hvorfor data skal tolkes med forbehold.

Overkrydsning ved progression var tilladt i flere af studierne, som indgik i både MAIC og NMA (ELEVATE-TN, iLLUMINATE, CLL11 og ALLIANCE). Dette gør det sværere at vurdere analysernes resultater, da OS kan blive påvirket til fordel for det ringere behandlingsalternativ i de respektive studier.

Naiv narrativ gennemgang af data fra relevante studier

I ELEVATE-TN var den beregnede 3-års OS (baseret på Kaplan-Meier-kurven) 94,9 %, og 2-års OS-raten var 95 % for acalabrutinib + obinutuzumab ved en median opfølgningstid på 28,3 måneder. Ved et efterfølgende *data cut* med en median opfølgningstid på 46,9 måneder var den beregnede OS ved 48 måneder 93 %. I ALLIANCE-studiet var den beregnede 3-års OS med bendamustin + rituximab (baseret på Kaplan-Meier-kurven) 88 %, og OS efter 2 år var 95 %. MaBLE-studiet rapporterede en 2-års OS (baseret på



Kaplan-Meier-kurven) på 89 % ved en median opfølgningstid på 23,5 måneder. Data er opsummeret i Tabel .

Tabel 19. OS-rater fra ELEVATE-TN, ALLIANCE og MaBLE

Effekt mål	Måleenhed	AO (ELEVATE-TN)	BR (ALLIANCE)	BR (MaBLE)
Overlevelse	Overlevelse 24 måneder	95 %	95 %	89 % (fra KM-kurven)
	Overlevelse 36 måneder	94,9 % (fra KM-kurven)	88 % (fra KM-kurven)	-
	Overlevelse 48 måneder	93 % (estimeret)	-	-

AO = acalabrutinib + obinutuzumab, BR= bendamustin + rituximab, KM = Kaplan-Meier.

Ved naiv sammenligning af overlevelsesseraterne fra ITT-populationerne efter 3 år i ELEVATE-TN over for ALLIANCE ses en forskel på 6,9 %-point. Den mindste klinisk relevante forskel var sat til 5 %-point. Dog er data ikke direkte sammenligneligt, og datagrundlaget for acalabrutinib + obinutuzumab er spinkelt (*number at risk*: 15, censurerede: 155). Overlevelsesseraten ved 48 måneder understøtter, at acalabrutinib + obinutuzumab muligvis er mere effektivt end bendamustin + rituximab. Det er således ikke muligt at tildele en foreløbig værdi på den absolutte skala for acalabrutinib + obinutuzumab baseret på det nuværende datagrundlag.

Baseret på den relative effektforskel for ITT-populationen (MAIC HR = 0,55 (95 % CI: 0,20-1,50)) kan den foreløbige værdi af acalabrutinib + obinutuzumab ikke kategoriseres, da konfidensintervallet er meget bredt.

Fagudvalget vurderer, at værdien af acalabrutinib + obinutuzumab samlet set ikke kan kategoriseres vedr. OS, fordi data er umodent.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

MAIC

PFS-data var til dels umodent, idet median PFS ikke var nået i acalabrutinib + obinutuzumab-armen i ELEVATE-TN ved de tilgængelige *data cuts*. Median PFS var heller ikke nået i ALLIANCE (ibrutinib og ibrutinib + rituximab-armene), CLL14, RESONATE-2 (ibrutinib-armen) og iLLUMINATE (ibrutinib + obinutuzumab-armen).

Det har ikke været muligt at udføre en PFS-analyse på subpopulationen uden del(17p)/p53-mutation. Ansøgers MAIC-analyse (opfølgningstid i studierne 28,1-31,3 måneder) tager derfor udgangspunkt i ITT-populationen fra ELEVATE-TN. Hazard ratioen (HR) var 0,21 (95 % CI: 0,10-0,43), hvilket indikerer, at acalabrutinib + obinutuzumab er et bedre behandlingsalternativ end bendamustin + rituximab. Ansøgers NMA viser et lignende resultat med en HR på 0,08 (95 % CI: 0,04-0,16).



Naiv narrativ gennemgang af data fra relevante studier

I ELEVATE-TN var 2-års raten for PFS 93 %, den beregnede 3-års PFS-rate 89,9 % og den beregnede 4-års rate 87 % for acalabrutinib + obinutuzumab. Median PFS var endnu ikke nået ved de tilgængelige *data cuts* (median opfølgningstid 28,3 og 46,9 måneder). I ALLIANCE var PFS-raten ved 2 år 74 % med bendamustin + rituximab, og den beregnede 3-års PFS var 61 %. Median PFS-rate var 43 måneder. I MaBLE var den beregnede 2-års PFS rate 79 % for bendamustin + rituximab ved en median opfølgningstid på 23,5 måneder. Median PFS var 39,6 måneder. Data er opsummeret i Tabel 20.

Tabel 20. PFS-raterne fra ELEVATE-TN, ALLIANCE og MaBLE

Effekt mål	Opfølgning	AO (ELEVATE-TN)	BR (ALLIANCE)	BR (MaBLE)
	24 måneder	93 %	74 %	79 % (fra KM-kurven)
Progressionsfri overlevelse	36 måneder	89,9 % (fra KM-kurven)	61 % (fra KM-kurven)	-
	48 måneder	87 % (estimeret)	-	-

AO = acalabrutinib + obinutuzumab, BR = bendamustin + rituximab, KM = Kaplan-Meier.

Med forbehold for, at raterne ikke kan sammenlignes direkte, ses en højere PFS-rate ved 24 måneder for acalabrutinib + obinutuzumab (93 %) sammenlignet med bendamustin + rituximab i ALLIANCE (74 %) og MaBLE (79 %).

Ved 36 måneder ses en forskel i PFS-rate (89,9 % over for 61 % i ALLIANCE) på 28,9 %-point. Den mindste klinisk relevante forskel var sat til 10 %-point. Datagrundlaget ved 36 måneder er imidlertid så spinkelt i acalabrutinib + obinutuzumab-armen i ELEVATE-TN (*number at risk* er 4, og 161 er censurerede), at dette skal fortolkes med forsigtighed. Til sammenligning var der ved 36 måneder 59 patienter *at risk* i bendamustin + rituximab-armen i ALLIANCE. Median PFS var ikke nået i nogen af armene. Baseret på det nuværende datagrundlag er det samlet set ikke muligt at tildele acalabrutinib + obinutuzumab en foreløbig værdi på den absolutte skala.

Baseret på den relative effektforskel for ITT-populationen (MAIC HR = 0,21 (95 % CI: 0,10-0,43)) er den foreløbige værdi af acalabrutinib + obinutuzumab vedr. PFS en stor merværdi.

Fagudvalget vurderer, at acalabrutinib + obinutuzumab samlet set har en stor merværdi vedr. PFS, fordi hazard ratioen for PFS viser en signifikant forskel til fordel for acalabrutinib monoterapi, som indplacerer acalabrutinib monoterapi i kategorien "stor merværdi". PFS-raterne, som dog er behæftet med usikkerhed, indikerer også, at acalabrutinib er et bedre behandlingsalternativ.



Bivirkninger

Det var ikke muligt at foretage en komparativ analyse af acalabrutinib + obinutuzumab vs. bendamustin + rituximab vedr. andelen af patienter, som oplevede en grad ≥ 3 uønsket hændelse. I stedet gennemgås data narrativt.

I alt oplevede 70,2 % af patienterne behandlet med acalabrutinib + obinutuzumab en grad ≥ 3 uønsket hændelse og 38,8 % en alvorlig uønsket hændelse i ELEVATE-TN (median opfølgningstid 28,3 måneder). De hyppigste grad ≥ 3 hændelser var neutropeni (29,8 %), anæmi (5,6 %) og trombocytopeni (8,4 %). Behandlingsophør grundet en uønsket hændelse forekom hos 11,2 % af patienterne.

I CLL10-studiet blev grad ≥ 3 uønskede hændelser rapporteret for 84 % af patienterne behandlet med bendamustin + rituximab. De hyppigste grad ≥ 3 hændelser var neutropeni (55 %), trombocytopeni (14 %), anæmi (11 %) og pneumoni (9 %). I ALLIANCE rapporterede 62 % af patienterne grad ≥ 3 AEs hæmatologiske hændelser, mens andelen med non-hæmatologiske hændelser var 63 %. Grad ≥ 3 anæmi blev rapporteret for 12 % af patienterne, neutropeni for 22 %, trombocytopeni for 9 %, pneumoni for 15 % og febril neutropeni for 7 %.

Grad ≥ 3 uønskede hændelser blev rapporteret for 75 % af patienterne i MaBL. De hyppigste grad ≥ 3 hændelser blandt patienter behandlet med bendamustin + rituximab var neutropeni (43 %), trombocytopeni (10 %), anæmi (10 %) og pneumoni (5 %). Alvorlige uønskede hændelser (SAE) blev rapporteret for 41 %.

Tabel 21. Andel patienter, der oplevede én eller flere uønskede hændelser grad 3-4 i ELEVATE-TN, ALLIANCE, CLL10 og MaBL

Effekt mål	Måleenhed	AO (ELEVATE-TN) n=179	BR (ALLIANCE) n=183	BR (CLL10) n=279	BR (MaBL) n=121
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever én eller flere uønskede hændelser af grad 3-4	70,2 %	Hæmatologiske: 62 % Non-hæmatologiske: 63 %	84 %	75 %

AO = acalabrutinib + obinutuzumab, BR = bendamustin + rituximab, KM = Kaplan-Meier.

Fagudvalget vurderer, at merværdien af acalabrutinib + obinutuzumab vedr. bivirkninger ikke kan kategoriseres, da der ikke er foretaget en komparativ analyse af hændelsesfrekvenserne. Ved sammenligning af andelen af patienter, der oplever én eller flere uønskede hændelser af grad 3-4, ses, at der er en smule færre hændelser ved acalabrutinib + obinutuzumab sammenlignet med bendamustin + rituximab (70,2 % vs. 84 % (CLL10-studiet) og 75 % (MaBL-studiet)).

Forskellen i rater ser ud til at være drevet af en lidt større andel hæmatologiske bivirkninger ved bendamustin + rituximab, hvilket er i god overensstemmelse med fagudvalgets forventninger baseret på erfaring og virkningsmekanismer ved



lægemidlerne. Fagudvalget hæfter sig ved, at de hæmatologiske bivirkninger ved bendamustin + rituximab har klinisk relevans, idet der ses alvorlig infektion såsom pneumoni. I MaBLE er forekomsten af infektioner 10 % af grad 3, 3 % af grad 4 og 2 % af grad 5. I CLL10 oplevede 19 % af patienterne en infektion kategoriseret som en SAE. I acalabrutinib + obinutuzumab-armen i ELEVATE-TN fik 21 % af patienterne også en grad ≥ 3 infektion.

Fagudvalget vurderer samlet set, at værdien af acalabrutinib + obinutuzumab ikke kan kategoriseres vedr. bivirkninger, da der ikke findes komparative estimater at basere kategoriseringen på. Det vurderes, at acalabrutinib + obinutuzumab og bendamustin + rituximab er omtrent lige toksiske. Det bemærkes, at der var færre behandlingsophør grundet en uønsket hændelse hos patienterne behandlet med acalabrutinib + obinutuzumab (11,2 %) sammenlignet med patienterne behandlet med bendamustin + rituximab (MaBLE 18 %).

Livskvalitet

Ansøger har ikke leveret komparative data for effektmålet.

5.3.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer samlet set, at acalabrutinib + obinutuzumab til patienter med CLL giver en lille merværdi sammenlignet med bendamustin + rituximab til patienter uden del(17p)/p53-mutation.

I vurderingen er der lagt vægt på hazard ratioen (HR = 0.21 (95 % CI: 0,10-0,43)) for PFS, som viser, at acalabrutinib + obinutuzumab er et bedre behandlingsalternativ end bendamustin + rituximab. Estimatet indplacerer acalabrutinib + obinutuzumab i kategorien "stor merværdi" for PFS. Efter 36 måneders opfølgning ses en forskel i PFS-rate på 28,9 %-point (89,9 % vs. 61 % i ALLIANCE). Den mindste klinisk relevante forskel var fastsat til 10 %-point. Datagrundlaget ved 36 måneder er yderst spinkelt, men underbygges af 48 måneders data fra et senere *data cut*.

Data for OS var endnu umodent (HR = 0,55 (95 % CI: 0,20-1,50)), hvilket var forventeligt baseret på opfølgningstiden i studierne (28,1-31,3 måneder). Fagudvalget finder det sandsynligt, at PFS-gevinsten ved acalabrutinib vil afspejles i en klinisk relevant øget OS ved længere opfølgningstid.

Fagudvalget vælger at justere den samlede merværdi til lille, da acalabrutinib + obinutuzumab ikke vurderes at tolereres bedre end bendamustin + rituximab. Fagudvalget bemærker, at acalabrutinib + obinutuzumab, i modsætning til bendamustin + rituximab, gives kontinuerligt, hvilket potentielt kan medføre flere bivirkninger over tid.



5.4 Klinisk spørgsmål 3

Hvilken værdi har acalabrutinib som monoterapi sammenlignet med dansk standardbehandling hos patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion (17p)/p53-mutation?

5.4.1 Litteratur

I det følgende beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Acalabrutinib monoterapi vs. ibrutinib

Direkte analyser

Vurderingen af bivirkninger baseres på data fra ELEVATE-RR, som inkluderer en direkte sammenligning af acalabrutinib monoterapi over for ibrutinib til 2. linjebehandling af CLL.

ELEVATE-RR er et internationalt, multicenter, open-label, randomiseret fase 3-studie, som inkluderer tidligere behandlede voksne patienter (> 18 år) med relaps/refraktær CLL. Patienterne skulle have del(17p) og/eller del(11q) for at indgå i studiet. Patienterne blev randomiseret 1:1 til acalabrutinib monoterapi (n=268) eller ibrutinib (n=265). Acalabrutinib 100 mg p.o. blev administreret to gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Ibrutinib 420 mg p.o. blev administreret én gang dagligt, ligeledes til sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Det primære endepunkt var PFS. Median opfølgningstid var 40,9 måneder [45].

Indirekte analyser

Der findes ikke et direkte sammenlignende studie af acalabrutinib monoterapi vs. ibrutinib i 1. linje. Vurderingen af OS og PFS i klinisk spørgsmål 3 vil derfor blive baseret på MAIC og NMA-analyserne, som blev beskrevet i afsnit 5.2.1 og 5.2.2, samt på en narrativ sammenligning. I den narrative sammenligning stammer data for acalabrutinib monoterapi fra ELEVATE-TN, som også er beskrevet i afsnit 5.2.1. Data for ibrutinib stammer fra de to studier Ahn 2018 og RESONATE-2. Disse studier er kort præsenteret i Tabel 22 og yderligere beskrevet i Bilag 1. Udvalgte baselinekarakteristika for populationerne kan ses i Bilag 2.

Tabel 22. Oversigt over studier for klinisk spørgsmål 3 + 4, der indgår i den narrative sammenligning af OS og PFS (acalabrutinib +/- obinutuzumab vs. ibrutinib)

Klinisk forsøg	Lægemidler	Population
ELEVATE-TN NCT02475681	Acalabrutinib + obinutuzumab vs. acalabrutinib vs. obinutuzumab + chlorambucil	Tidligere ubehandlede CLL-patienter > 65 år eller mellem 18 og 65 år og med komorbiditet (kreatinin- clearance på 30-69 ml/min. eller CIRS-G > 6)
RESONATE-2 NCT01722487	Ibrutinib vs. chlorambucil	Tidligere ubehandlede patienter ≥ 65 år med CLL eller småcellet lymfocytært lymfom



Klinisk forsøg	Lægemidler	Population
Ahn 2018 NCT01500733	Ibrutinib vs. chlorambucil	Tidligere ubehandlede voksne patienter med CLL, der enten havde deletion 17p/p53-mutation eller var 65 år eller ældre

5.4.2 Databehandling og analyse

Direkte analyse (ELEVATE-RR)

ELEVATE-RR inkluderer en direkte sammenligning af acalabrutinib monoterapi vs. ibrutinib og anvendes til at belyse bivirkninger ved de to behandlinger.

Fagudvalgets kommentarer til datagrundlaget for den direkte analyse og analysens anvendelighed

Dosering og behandlingstid med ibrutinib er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Patienterne inkluderet i ELEVATE-RR er patienter med relaps eller refraktær sygdom, hvilket afviger fra populationen i klinisk spørgsmål 3, som omhandler patienter i 1. linje. Patienterne i ELEVATE-RR har desuden alle del(17p) og/eller del(11q), da dette var et inklusionskriterie. Fagudvalget vurderer, at patienterne i ELEVATE-RR afviger fra den danske population med del(17p)/p53-mutation på følgende punkter:

- Andelen med del(17p) var 45,1 % og 45,3 % i de to studiearme, mens p53-mutation forekom hos 37,3 % og 42,3 %. Andelen med én eller begge mutationer er større i den danske population, hvor alle patienter har enten del(17p) eller p53-mutation.
- Flere patienter i studiet var IGHV-umuterede (82,1 % og 89,4 %), end hvad der forventes i klinikken.
- Patienterne i studiet har tidligere modtaget behandling, hvilket patienterne i den danske førstelinjepopulation ikke har. En stor andel i studiet har modtaget purin-analoger (64,2 % og 59,6 %), som er kendt for at give længerevarende knoglemarvspåvirkning, hvilket kan prædisponere for hæmatologiske bivirkninger, også ved efterfølgende behandling. Forekomsten af hæmatologiske bivirkninger såsom penier er derfor formodentlig overrepræsenteret i studiet.
- Patienterne i studiet er yngre.

Fagudvalget forventer, at bivirkninger ved acalabrutinib monoterapi, som blev observeret i studiet, kan genfindes ved behandling af danske patienter med del(17p)/p53-mutation. Der tages forbehold for, at forskelle i patientkarakteristika mellem patienterne i studiet og i den danske patientpopulation kan have indflydelse på hændelsesfrekvenserne. Specielt har det betydning, at mange patienter i studiet tidligere er behandlet med purin-analoger, og at der derfor muligvis ses flere hæmatologiske bivirkninger, end hvad der forventes i dansk klinisk praksis i 1. linje.



Indirekte analyser (MAIC og NMA)

Vurderingen af OS og PFS er baseret på MAIC og NMA-analyser, som blev beskrevet i afsnit 5.2.1 og 5.2.2, samt en narrativ sammenligning. Ansøger har ikke leveret data, som belyser helbredsrelateret livskvalitet.

Fagudvalgets kommentarer til datagrundlaget for de indirekte analyser samt analysernes anvendelighed

Både MAIC og NMA er baseret på ITT-populationerne, som inkluderer patienter både med og uden del(17p) og p53-mutation. Fagudvalget vurderer, at data kan anvendes til at belyse OS og PFS i populationen med del(17p)/p53-mutation, dog med det forbehold, at OS og PFS formentlig er overestimeret, idet ITT-populationen forventeligt har en bedre prognose end populationen med del17p/p53. Det forventes dog, at overestimeringen sker i samme grad for acalabrutinib monoterapi og ibrutinib, hvorfor det tillægges mindre betydning.

5.4.3 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 3.



Tabel 23. Resultater for klinisk spørgsmål 3: acalabrutinib monoterapi vs. ibrutinib

Effekt mål	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 (OS)	Forskel i overlevelsesrate ved 3 år eller ved længst mulig opfølgningstid (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	-	Kan ikke kategoriseres	MAIC ITT-population: HR = 0,73 (95 % CI: 0,27-2,02)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Forskel i andel af patienter, der opnår PFS efter 3 år eller længst mulig opfølgningstid (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	-	Kan ikke kategoriseres	MAIC ITT-population: HR = 0,94 (95 % CI: 0,44-1,95)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel af patienter, der oplever én eller flere uønskede hændelser af grad 3-4 (MKRF: 10 %-point) (+ kvalitativ gennemgang)	Vigtig	-6,1 %-point	Kan ikke kategoriseres	ELEVATE-RR: RR: 0,92 (95 % CI: 0,83-1,02)	Ingen dokumenteret merværdi	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	EORTC QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Vigtig	-	-	-	-	-
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



Acalabrutinib monoterapi vs. ibrutinib

Overlevelse (OS)

Der findes ingen direkte sammenlignende studier af acalabrutinib monoterapi og ibrutinib i 1. linje, og der findes heller ikke komparative data for populationen med del(17p)/p53-mutation. Fagudvalget vurderer, at data for ITT-populationerne kan anvendes til at belyse effekten i subgruppen med del17p/p53, dog med det forbehold, at OS og PFS formentlig er overestimeret, idet ITT-populationen forventeligt har en bedre prognose end populationen med del(17p)/p53. Det forventes, at overestimeringen forekommer i samme grad for acalabrutinib monoterapi og ibrutinib, hvorfor det tillægges mindre betydning.

MAIC

Ansøgers MAIC-analyse, som er baseret på ITT-populationerne, viser en hazard ratio på 0,73 (95 % CI: 0,27-2,02), hvilket ikke indikerer forskel mellem behandlingerne. Ansøgers NMA (baseret på ITT-populationer) er i overensstemmelse hermed (HR = 0,44 (95 % CI: 0,16-1,27)). OS-data var umodent for størstedelen af studierne (herunder ELEVATE-TN) inkluderet i ansøgers analyser.

Naiv gennemgang af data fra relevante studier

Ved en median opfølgningstid på 28,3 måneder i ELEVATE-TN var der registreret 11 (6,1 %) dødsfald i acalabrutinib monoterapi-armen. Den beregnede OS for ITT-populationen ved 24 måneder baseret på Kaplan-Meier-kurverne var 95 % (95 % CI: 90-97) for acalabrutinib monoterapi-armen. Ligeledes var OS ved 36 måneder 93,5 % (95 % CI: 88,6-96,3). Ved et efterfølgende *data cut* med en median opfølgningstid på 46,9 måneder var den beregnede 48 måneders OS på 88 %.

Efter 2 års median opfølgningstid var den estimerede 2-års overlevelse i en population af tidligere behandlede patienter med p53-mutation behandlet med ibrutinib på 84 % i Ahn 2018-studiet. Efter en median opfølgning på 4,8 år var den estimerede 5-års overlevelse 85,3 % (95 % CI: 74,2-98,1). Til sammenligning havde ITT-populationen behandlet med ibrutinib i RESONATE-2 en overlevelse på 98 % efter 2 år, mens den efter 5 år var 83 % (median opfølgningstid 60 måneder). Se data i Tabel .

Tabel 24. OS-rater fra ELEVATE-TN, Ahn 2018 og RESONATE-2

Effekt mål	Opfølgning	Acalabrutinib ITT-population n=179 (ELEVATE-TN)	Ibrutinib p53-mutation n=51 (Ahn 2018)	Ibrutinib ITT-population n=136 (RESONATE-2)
Overlevelse	2 år	95 %	84 %	98 %
	3 år	93,5 % (fra KM-kurven)	-	-
	48 måneder	88 % (estimeret)	-	-
	5 år	-	85,3 %	83 %*

*Dette tal er 84 % for patienter behandlet med ibrutinib med prognostisk højrisiko CLL (p53-mutation, del(11q) og/eller umuteret IGHV), uden censorering for overkrydsning til ibrutinib.



Baseret på overlevelsesraterne er det ikke muligt at bestemme værdien af acalabrutinib på den absolutte skala, da data ikke tillader en direkte sammenligning.

Baseret på den relative effektforskel (MAIC HR = 0,73 (95 % CI: 0,27-2,02)) kan merværdien af acalabrutinib monoterapi foreløbigt ikke kategoriseres vedr. OS, da konfidensintervallet er for bredt.

Fagudvalget vurderer samlet set, at merværdien af acalabrutinib monoterapi ikke kan kategoriseres vedr. OS, idet OS-data er umodent. Dette er forventeligt baseret på studierne opfølgningstid (28,1-31,3 måneder), som er for kort til indsamling af et tilstrækkeligt antal events. Det vurderes – baseret på det nuværende datagrundlag – at de to behandlinger er lige gode, hvad angår overlevelse.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

MAIC

Ansøgers MAIC-analyse for ITT-populationen viser ingen signifikant forskel på de to behandlinger (HR = 0,94 (95 % CI: 0,44-1,95)). NMA'en, som også er baseret på ITT-populationerne, viser, at acalabrutinib monoterapi er signifikant bedre, hvad angår PFS sammenlignet med ibrutinib monoterapi (HR = 0,35 (95 % CI: 0,18-0,66)). Imidlertid er der ikke justeret for forskelle i patientpopulationerne i de studier, der indgår i analysen, hvorfor data skal tolkes med forsigtighed og tillægges mindre vægt i vurderingen.

Naiv gennemgang af data fra relevante studier

I ELEVATE-TN var 2-års PFS-raten for acalabrutinib monoterapi i subgruppen med p53-mutation 71 % og 2-års PFS-raten i subgruppen med del(17p) 74 %. Disse estimater er baseret på en aflæsning af Kaplan-Meier-kurverne.

I Ahn 2018-studiet var 2-års PFS-raten 85 % i den behandlingsnaive population med p53-mutation (aflæst på KM-kurven). 5-års PFS-raten var 74,4 %. I RESONATE-2 var 5 års PFS-raten på 56 % i p53-populationen, mens den i den samlede population var 70 %. Se data i Tabel . Fagudvalget bemærker, at der ikke kan konkluderes noget om PFS på baggrund af raterne fra de enkelte studier, da disse er svære at tolke, hvilket formentlig skyldes forskelle i patientpopulationerne i studierne samt et lille datagrundlag (n).

Tabel 25. PFS-rater fra subpopulationer i ELEVATE, Ahn 2018 og RESONATE-2

Effektmål	Opfølgning	Acalabrutinib (ELEVATE-TN)		Ibrutinib (Ahn 2018)	Ibrutinib (RESONATE-2)	
		p53 (n=19)	del17p (n=16)	p53 (n=34)	p53 (n=12)	All (n=136)
Progressionsfri overlevelse	2 år	71 % (fra KM-kurven)	74 % (fra KM-kurven)	85 %	-	-
	5 år	-	-	74,4 %	56 %	70 %

KM = Kaplan-Meier.



Fagudvalget har noteret sig, at et dansk multicenter retrospektivt studie har undersøgt effekt og bivirkninger hos 205 patienter med CLL eller småcellet lymfocytært lymfom (SLL), som blev behandlet med ibrutinib uden for kliniske forsøg [46]. Medianalderen for patienter i studiet var 73 år, og 54,4 % havde muteret p53 eller deletion 17p (19 % var behandlingsnaive). Ved en median opfølgningstid på 21,4 måneder var den estimerede 12 måneders PFS-rate 86,3 % (95 % CI: 81,3-91,2). Der var ingen signifikant forskel i PFS mellem behandlingsnaive patienter (1. linje) og patienter med relaps/refraktær sygdom (2. linje). Der sås heller ingen signifikant forskel i PFS mellem patienter hhv. med og uden del(17p)/p53-mutation.

Fagudvalget har noteret sig, at et dansk multicenter retrospektivt studie har undersøgt effekt og bivirkninger hos 205 patienter med CLL eller småcellet lymfocytært lymfom (SLL), som blev behandlet med ibrutinib uden for kliniske forsøg [46]. Medianalderen for patienter i studiet var 73 år, og 54,4 % havde muteret p53 eller deletion 17p (19 % var behandlingsnaive). Ved en median opfølgningstid på 21,4 måneder var den estimerede 12 måneders PFS-rate 86,3 % (95 % CI: 81,3-91,2 %). Der var ingen signifikant forskel i PFS mellem behandlingsnaive patienter (1. linje) og patienter med relaps/refraktær sygdom (2. linje). Der sås heller ingen signifikant forskel i PFS mellem patienter hhv. med og uden del(17p)/p53-mutation. Da data imidlertid ikke er opgjort ved enten 2 eller 5 års opfølgning, er det ikke muligt at sammenligne direkte med studiedata i Tabel 24.

Baseret på den relative effektforskel (HR = 0,94 (95 % CI: 0,44-1,95)) kan den foreløbige værdi af acalabrutinib monoterapi ikke kategoriseres vedr. PFS, da konfidensintervallet er for bredt. Baseret på overlevelsesraterne er det ikke muligt at bestemme den foreløbige værdi af acalabrutinib monoterapi på den absolutte skala, da data ikke tillader en direkte sammenligning.

Fagudvalget vurderer, at værdien af acalabrutinib monoterapi samlet set ikke kan kategoriseres vedr. PFS jf. Medicinrådets metoder. Hazard ratioen fra MAIC-analysen indikerer, at de to behandlinger er omtrent ligeværdige, hvad angår PFS. I MAIC-analysen er der taget højde for forskelle i patientkarakteristika i studierne, hvorfor denne analyse tillægges størst betydning i vurderingen.

Bivirkninger

Baseret på data fra ELEVATE-RR er det muligt at foretage en komparativ analyse af andelen, som oplevede en grad ≥ 3 uønsket hændelse hos patienter behandlet med hhv. acalabrutinib monoterapi og ibrutinib. Derudover gennemgås data fra ELEVATE-RR og ELEVATE-TN (acalabrutinib-armen) narrativt. Data fra ELEVATE-TN anvendes primært som supplement, da ELEVATE-TN ikke inkluderer en direkte sammenligning med ibrutinib, og da patienterne i mindre grad ligner patienterne i klinisk spørgsmål 3 (forskel i prognostika).

Uønskede hændelser rapporteret i ELEVATE-RR og ELEVATE-TN fremgår af Tabel 26.



Tabel 26. Uønskede hændelser rapporteret i ELEVATE-RR og ELEVATE-TN for acalabrutinib monoterapi og ibrutinib

Event	ELEVATE-TN	ELEVATE-RR*	
	Acalabrutinib monoterapi n=179, n (%) Opfølgningstid: 28,3 mdr.	Acalabrutinib monoterapi n=266, n (%) Opfølgningstid: 38,3 mdr.	Ibrutinib n=263, n (%) Opfølgningstid: 35,5 mdr.
Uønskede hændelser, enhver grad	170 (95,0 %)	260 (97,7 %)	256 (97,3 %)
Grad ≥ 3	89 (49,7 %)	183 (68,8 %)	197 (74,9 %)
Alvorlige uønskede hændelser (SAE)	57 (31,8 %)	143 (53,8 %)	154 (58,6 %)
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	16 (8,9 %)	39 (14,7 %)	56 (21,3 %)
Grad ≥ 3 uønskede hændelser			
Neutropeni	17 (9,5 %)	21 (19,5 %)	60 (22,8 %)
Trombocytopeni	5 (2,8 %)	26 (9,8 %)	18 (6,8 %)
Anæmi	12 (6,7 %)	31 (11,7 %)	34 (12,9 %)
Perifært ødem	1 (0,6 %)	0	1 (0,4 %)
Øvre luftvejsinfektion	0	5 (1,9 %)	1 (0,4 %)
Urinvejsinfektion	3 (1,7 %)	3 (1,1 %)	6 (2,3 %)
Pneumoni	4 (2,2 %)	28 (10,5 %)	23 (8,7 %)
Opkastning	1 (0,6 %)	1 (0,4 %)	3 (1,1 %)
Forstoppelse	0	0	2 (0,8 %)
Træthed	2 (1,1 %)	9 (3,4 %)	0
Feber	1 (0,6 %)	8 (3,0 %)	2 (0,8 %)
Diarré	1 (0,6 %)	3 (1,1 %)	13 (4,9 %)
Arthralgi	1 (0,6 %)	0	2 (0,8 %)
Rygsmerte	2 (1,1 %)	0	2 (0,8 %)
Hovedpine	2 (1,1 %)	4 (1,5 %)	0
Hoste	1 (0,6 %)	2 (0,8 %)	1 (0,4 %)
Dyspnø	3 (1,7 %)	6 (2,3 %)	1 (0,4 %)
Udslæt	1 (0,6 %)	2 (0,8 %)	0
Hypertension	4 (2,0 %)	11 (4,1 %)	23 (8,7 %)
Atrieflimren	7 (4,0 %)	12 (4,5 %)	9 (3,4 %)
Kvalme	0	0	1 (0,4 %)



Event	ELEVATE-TN	ELEVATE-RR*	
	Acalabrutinib monoterapi n=179, n (%) Opfølgningstid: 28,3 mdr.	Acalabrutinib monoterapi n=266, n (%) Opfølgningstid: 38,3 mdr.	Ibrutinib n=263, n (%) Opfølgningstid: 35,5 mdr.
Bronkitis	0	3 (1,1 %)	2 (0,8 %)
Kontusion (blå mærker)	0	0	1 (0,4 %)
Myalgi	NR	2 (0,8 %)	1 (0,4 %)
Næseblødning	NR	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Muskelspasmer	NR	0	2 (0,8 %)

NR: not reported; **Fed**: Markerer, at eventet har statistisk højere incidens end intervention/komparator i ELEVATE-RR. Se også tabel 27. *Tilgængelige data for hændelsesfrekvenser efter en median opfølgningstid på 46,9 måneder afviger ikke i betydende grad fra tal i tabellen.

Fagudvalget bemærker, at acalabrutinib monoterapi er associeret med færre grad ≥ 3 hændelser (68,8 % vs. 74,9 %, forskel -6,1 %-point) end ibrutinib, men at forskellen ikke er statistisk signifikant (RR: 0,92 (95 % CI: 0,83-1,02)). Ansøger har ikke angivet et konfidensinterval for den absolutte effektforskel på -6,1 %-point, og punkttestimatet for forskellen er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

Der ses færre alvorlige uønskede hændelser (SAE) (48,6 % vs. 53,8 %) og færre behandlingsophør grundet uønskede hændelser (14,7 % vs. 21,3 %) ved acalabrutinib monoterapi sammenlignet med ibrutinib. Det bemærkes, at frekvenserne for acalabrutinib monoterapi i ELEVATE-TN er lavere end de tilsvarende frekvenser for acalabrutinib monoterapi i ELEVATE-RR. Det kan formentlig forklares af den kortere opfølgningstid i ELEVATE-TN.

Hændelser, som forekommer med statistisk signifikant forskellig incidens i ELEVATE-RR, er angivet i Tabel 27, hvor fed skrift indikerer en højere incidens.

Tabel 27. Uønskede hændelser, som forekommer med statistisk signifikant højere incidens i ELEVATE-RR (markeret med fed)

Event	ELEVATE-RR			
	Acalabrutinib monoterapi n=266, n (%) Enhver grad	Grad ≥ 3	Ibrutinib n=263, n (%) Enhver grad	Grad ≥ 3
Urinvejsinfektion	22 (8,3 %)	3 (1,1 %)	36 (13,7 %)	6 (2,3 %)
Træthed	54 (20,3 %)	9 (3,4 %)	44 (16,7 %)	0
Diarré	92 (34,6 %)	3 (1,1 %)	121 (46,0 %)	13 (4,9 %)
Arthralgi	42 (15,8 %)	0	60 (22,8 %)	2 (0,8 %)



Event	ELEVATE-RR			
	Acalabrutinib monoterapi n=266, n (%) Enhver grad	Grad ≥ 3	Ibrutinib n=263, n (%) Enhver grad	Grad ≥ 3
Rygsmærter	20 (7,5 %)	0	34 (12,9 %)	2 (0,8 %)
Hovedpine	92 (34,6 %)	4 (1,5 %)	53 (20,2 %)	0
Hoste	77 (28,9 %)	2 (0,8 %)	56 (21,3 %)	1 (0,4 %)
Hypertension	23 (8,6 %)	11 (4,1 %)	60 (22,8 %)	23 (8,7 %)
Atrieflimren	24 (9,0 %)	12 (4,5 %)	41 (15,6 %)	9 (3,4 %)
Kontusion (blå mærker)	31 (11,7 %)	0	48 (18,3 %)	1 (0,4)
Muskelspasmer	16 (6,0 %)	0	35 (13,3 %)	2 (0,8 %)
Dyspepsi	10 (3,8 %)	0	32 (12,2 %)	0

Statistisk signifikant højere incidenser er markeret med **fed**.

Fagudvalget bemærker, at acalabrutinib monoterapi er forbundet med større forekomst af træthed, hovedpine og hoste sammenlignet med ibrutinib. Disse bivirkninger vurderes mindre klinisk relevante. Det er fagudvalgets erfaring, at hovedpine i forbindelse med behandling med acalabrutinib monoterapi primært ses i begyndelsen af behandlingen og er forbigående og forholdsvis kortvarigt.

Ibrutinib er associeret med flest gastrointestinale bivirkninger (diarré og dyspepsi) samt kardiovaskulære bivirkninger (hypertension og atrieflimren). Fagudvalget fremhæver de kardiovaskulære bivirkninger som problematiske, set i lyset af at populationen med CLL i forvejen har en forholdsvis høj forekomst af kardiovaskulær komorbiditet pga. en høj medianalder og en større andel af mænd i populationen. Hypertension kan være asymptomatisk og dermed vanskeligt at opdage og få håndteret tilstrækkeligt i klinikken og kan således over tid føre til flere kardiovaskulære problematikker. Atrieflimren er også en betydende bivirkning, idet der ses øget risiko for gentagne hændelser. Ibrutinib er desuden associeret med muskuloskeletale smerter (artragi, rygsmerter og muskelsmerter), som kan have indvirkning på patientens livskvalitet.

Efter markedsføring af ibrutinib har flere studier undersøgt effekt og bivirkninger ved ibrutinib i klinisk praksis, og disse peger på, at tolerabilitet er en relevant problematik. Der ses væsentlig højere rater for behandlingsophør af ibrutinib grundet uønskede hændelser i klinisk praksis sammenlignet med, hvad der er rapporteret i de kliniske studier. I RESONATE-2 var 21 % af patienterne ophørt med behandlingen grundet uønskede hændelser efter 5 års opfølgning, og i RESONATE var andelen 7 % efter 26 måneders opfølgning [23][28]. Et dansk retrospektivt multicenter studie har vist, at 54,7 % af patienterne behandlet med ibrutinib (i 1. og 2. linje) ophører behandlingen grundet uønskede hændelser [46], hvilket indikerer, at behandlingsophør oftere skyldes



lægemiddeltoksicitet end progression. En mulig forklaring er, at patienterne i klinisk praksis er ældre og har mere komorbiditet end patienterne i de kliniske forsøg. Efter markedsføring af ibrutinib har flere studier undersøgt effekt og bivirkninger ved ibrutinib i klinisk praksis, hvilke peger på, at tolerabilitet er en relevant problematik. Der ses væsentlig højere rater for behandlingsophør af ibrutinib grundet uønskede hændelser i klinisk praksis sammenlignet med, hvad der er rapporteret i de kliniske studier. I RESONATE-2 var 21 % af patienterne ophørt med behandlingen grundet uønskede hændelser efter 5 års opfølgning og i RESONATE var andelen 7 % efter 26 måneders opfølgning [23][28]. Et dansk retrospektivt multicenter studie har vist at 54,7 % af patienterne behandlet med ibrutinib (i 1. og 2. linje) ophører behandlingen grundet uønskede hændelser [46], hvilket indikerer, at behandlingsophør oftere skyldes lægemiddeltoksicitet end progression. En mulig forklaring er, at patienterne i klinisk praksis er ældre og har mere komorbiditet end patienterne i de kliniske forsøg. Det er endnu uvist, om behandling med acalabrutinib vil medføre samme høje rate for behandlingsophør som følge af uønskede hændelser som set ved brug af ibrutinib i klinisk praksis. Ibrutinib og acalabrutinib har samme virkningsmekanisme, idet begge hæmmer Brutons tyrosinkinase (BTK), men acalabrutinib er mere selektiv og dermed muligvis bedre tolereret.

Studier har vist, at patienter, som ikke tåler ibrutinib, kan have gavn af behandling med acalabrutinib, da toksicitetsprofilerne er forskellige. Et studie undersøgte effekt og bivirkninger ved acalabrutinib i en population af patienter, som var intolerante over for ibrutinib [47]. Ud af 61 bivirkninger til ibrutinib, som førte til behandlingsophør, gentog kun 28 % sig ved brug af acalabrutinib, mens 13 % gentog sig i mindre svær grad (median opfølgningstid 19 måneder). 3 ud af 33 patienter i studiet ophørte behandling med acalabrutinib som følge af behandlingsrelateret uønsket hændelse. Validiteten af disse fund er efterfølgende blevet bekræftet i et andet studie [48].

Baseret på den relative risiko for at opleve en grad ≥ 3 uønsket hændelse (RR: 0,92 (95 % CI: 0,83-1,02)) er der ingen merværdi af behandling med acalabrutinib monoterapi. Baseret på punkttestimatet for den absolutte effektforskel -6,1 %-point kan værdien ikke kategoriseres, da der ikke foreligger et konfidensinterval.

Fagudvalget vurderer samlet set, at værdien af acalabrutinib monoterapi ikke kan kategoriseres vedr. bivirkninger, da datamaterialet ikke tillader dette jf. Medicinrådets metoder.

Der ses færre grad ≥ 3 hændelser (68,8 % vs. 74,9 %, ikke statistisk signifikant forskel), færre alvorlige uønskede hændelser (SAE) (53,8 % vs. 48,6 %) samt færre behandlingsophør grundet uønskede hændelser (14,7 % vs. 21,3). Ligeledes ses der signifikant flere kardiovaskulære bivirkninger ved ibrutinib. Ved anvendelse af ibrutinib i klinikken ses højt behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Behandlingsophør ved brug af acalabrutinib vil muligvis være mere begrænset, da acalabrutinib er en mere selektiv BTK-hæmmer og dermed muligvis bedre tolereret.

Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har ikke leveret komparative data for effektmålet.



5.4.4 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af acalabrutinib monoterapi sammenlignet med ibrutinib til patienter med CLL og del(17p)/p53-mutation ikke kan kategoriseres.

Der ses færre grad ≥ 3 hændelser (68,8 % vs. 74,9 %) færre alvorlige uønskede hændelser (SAE) (53,8 % vs. 58,6 %) og færre behandlingsophør grundet uønskede hændelser (14,7 % vs. 21,3 %), og der ses signifikant flere kardiovaskulære bivirkninger ved ibrutinib. Samlet ses vurderer fagudvalget, at acalabrutinib og ibrutinib er sammenlignelige hvad angår bivirkninger.

OS-data er umodent, hvilket afspejles i det brede konfidensinterval for ansøgers MAIC (HR = 0,73 (95 % CI: 0,27-2,02)), og indikerer på nuværende tidspunkt ikke forskel mellem behandlingerne. Dette er forventeligt baseret på studierne begrænsede opfølgningstid (28,1-31,3 måneder. PFS-data viser også, at de to behandlinger er omtrent ligeværdige (MAIC HR = 0,94 (95 % CI: 0,44-1,95)).

5.5 Klinisk spørgsmål 4

Hvilken værdi har acalabrutinib i kombination med obinutuzumab sammenlignet med dansk standardbehandling hos patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion 17p/p53-mutation?

5.5.1 Litteratur

I det følgende beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Acalabrutinib + obinutuzumab vs. ibrutinib

Indirekte analyser

Der findes ikke et direkte sammenlignende studie af acalabrutinib + obinutuzumab og ibrutinib. Medicinrådets vurdering af OS og PFS er derfor baseret på MAIC og NMA-analyserne, som blev beskrevet i afsnit 5.2.1 og 5.2.2, samt på en narrativ sammenligning. Den narrative sammenligning anvender data fra de samme studier som den narrative sammenligning i klinisk spørgsmål 3. Dvs. at data for acalabrutinib + obinutuzumab stammer fra studiet ELEVATE-TN, og data for ibrutinib stammer fra de tre studier ELEVATE-RR, Ahn 2018 og RESONATE-2. Oversigten over studierne kan findes i afsnit 5.4.1. Alle studierne er beskrevet yderligere i Bilag 1. Udvalgte baselinekarakteristika for populationerne i disse studier kan ses i Tabel 8 i Bilag 2.

Bivirkninger vurderes ved en narrativ gennemgang af data fra ELEVATE-TN og ELEVATE-RR.



5.5.2 Databehandling og analyse

Indirekte analyser (MAIC og NMA)

Vurderingen af OS og PFS er baseret på MAIC og NMA-analyser, som blev beskrevet i afsnit 5.2.1 og 5.2.2, samt på en narrativ sammenligning. Ansøger har ikke leveret data, som belyser helbredsrelateret livskvalitet.

Fagudvalgets kommentarer til datagrundlaget for de indirekte analyser og analysernes anvendelighed

Både MAIC og NMA er baseret på ITT-populationerne, som inkluderer patienter både med og uden del(17p) og p53-mutation. Fagudvalget vurderer, at data kan anvendes til at belyse OS og PFS i populationen med del(17p)/p53-mutation, dog med det forbehold, at OS og PFS formentlig er overestimeret, idet ITT-populationen forventeligt har en bedre prognose end populationen med del17p/p53. Det forventes, at overestimeringen er af samme grad for acalabrutinib + obinutuzumab og ibrutinib, hvorfor det tillægges mindre betydning

Narrativ gennemgang af bivirkninger

Ansøger har ikke fundet det muligt at foretage en indirekte komparativ analyse af andelen af patienter, som oplevede en grad ≥ 3 uønsket hændelse baseret på ELEVATE-TN og ELEVATE-RR. Ansøger begrundet det med følgende:

- Der er forskelle i patientpopulationerne i ELEVATE-TN og ELEVATE-RR, idet patienterne i ELEVATE-TN er ældre, og patienterne i ELEVATE-RR har mere *bulky disease* ≥ 5 cm og flere cytogenetiske abnormaliteter (del(17p), del(11q), kompleks karyotype, p53-mutation samt umuteret IGHV). Samtidig viser subgruppeanalyser baseret på ELEVATE-RR, at disse faktorer påvirker risikoen for at få grad ≥ 3 uønskede hændelser.
- Behandlingsvarigheden er forskellig i ELEVATE-TN og ELEVATE-RR (median behandlingsvarighed for acalabrutinib monoterapi i ELEVATE-RR er 38,3 måneder, mens den i ELEVATE-TN er 27,7 måneder i første *data cut* og 45,7 måneder i et efterfølgende *data cut*).

Ansøgers konklusion er, at der er forskellig risiko for at opleve en uønsket hændelse i ELEVATE-TN og ELEVATE-RR, og at risikoen er associeret til patientkarakteristika. Behandlingsvarigheden kan også have betydning for forekomsten af uønskede hændelser. En indirekte analyse bør derfor justere for forskelle i patientkarakteristika og behandlingsvarighed. Imidlertid er datamaterialet for spinkelt til at udføre en indirekte komparativ analyse, idet populationen med del(17p)/p53-mutation i ELEVATE-TN, som blev behandlet med acalabrutinib + obinutuzumab, er for begrænset (n=25).

Fagudvalgets betragtninger

Fagudvalget tager ansøgers betragtninger til efterretning, men finder det dog besynderligt, at ansøgers subgruppeanalyser viser, at fx forekomsten af del(17p) har betydning for bivirkningsforekomsten.

Effekt målet belyses derfor ved en narrativ gennemgang af bivirkningsdata fra ibrutinib-armen i ELEVATE-RR og acalabrutinib + obinutuzumab-armen i ELEVATE-TN.



Fagudvalget forventer, at bivirkninger associeret med ibrutinib, som blev observeret i ELEVATE-RR, kan genfindes ved behandling af danske patienter i 1. linje med del(17p)/p53-mutation. Der tages forbehold for, at forskelle i patientkarakteristika mellem patienterne i studiet og i den danske patientpopulation kan have indflydelse på hændelsesfrekvenserne. Specielt har det betydning, at mange patienter i studiet tidligere er behandlet med purin-analoger, og at der derfor muligvis ses flere hæmatologiske bivirkninger, end hvad der forventes i dansk klinisk praksis i 1. linje. Se også afsnit 5.4.2. Ligeledes forventes det også, at bivirkninger associeret med acalabrutinib + obinutuzumab, som blev observeret i ELEVATE-TN, kan genfindes ved behandling af danske patienter i 1. linje med del(17p)/p53-mutation, da patienterne i ELEVATE-TN ligner de danske patienter (fraset forskellen i forekomst af del(17p) og p53-mutation).

5.5.3 Effektestimater og kategorier

I Tabel 28 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 4.



Tabel 28. Resultater for klinisk spørgsmål 4: acalabrutinib + obinutuzumab vs. ibrutinib

Effekt mål	Målenhed (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 (OS)	Forskel i overlevelsesrate ved 3 år eller ved længst mulig opfølgningstid (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	-	Kan ikke kategoriseres	ITT-population: HR = 0,88 (95 % CI: 0,31-2,22) (MAIC)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Forskel i andel patienter, der opnår PFS efter 3 år eller længst mulig opfølgningstid (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	-	Kan ikke kategoriseres	ITT-population: HR = 0,61 (95 % CI: 0,24-1,55)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever én eller flere uønskede hændelser af grad 3-4 (MKRF: 10 %-point) (+ kvalitativ gennemgang)	Vigtig	-	Kan ikke kategoriseres	-	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	EORTC QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Vigtig	-	-	-	-	-

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi Kan ikke kategoriseres

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



Overlevelse (OS)

Der findes ingen direkte sammenlignende studier af acalabrutinib + obinutuzumab og ibrutinib og ingen komparative data for populationen med del17p/p53-mutation.

MAIC

Ansøgers MAIC-analyse, som er baseret på ITT-populationerne, viser en hazard ratio på 0,88 (95 % CI: 0,31-2,52), hvilket indikerer ingen forskel mellem behandlingerne. Ansøgers NMA (baseret på ITT-populationer) indikerer, at acalabrutinib + obinutuzumab er et bedre handlingsalternativ end ibrutinib, men forskellen er ikke statistisk signifikant (HR = 0,35 (95 % CI: 0,12-1,04)). OS-data var umodent for størstedelen af studierne (herunder ELEVATE-TN) inkluderet i ansøgers analyser.

Narrativ gennemgang af data fra relevante studier

Ved en median opfølgningstid på 28,3 måneder i ELEVATE-TN var den beregnede overlevelsesrate ved 24 måneder 95 % (95 % CI: 91-97) for ITT-populationen behandlet med acalabrutinib + obinutuzumab. Ved et efterfølgende *data cut* med en median opfølgningstid på 46,9 måneder var overlevelsesraten ved 48 måneder 93 %. Ved 24 måneders median opfølgning var den estimerede 2-års overlevelse i en behandlingsnaiv population med p53-mutation behandlet med ibrutinib på 84 % i Ahn 2018-studiet. Efter en median opfølgning på 4,8 år var den estimerede 5-års overlevelse 85,3 % (95 % CI: 74,2-98,1).

Til sammenligning havde ITT-populationen behandlet med ibrutinib i RESONATE-2 en overlevelse efter 2 år på 98 %, mens den efter 5 år var 83 % (median opfølgningstid 60 måneder). Se data i Tabel 29.

Tabel 29. OS-rater fra ELEVATE-TN, Ahn 2018 og RESONATE-2

Effektmål	Opfølgning	Acalabrutinib + obinutuzumab ITT-population n=179 (ELEVATE-TN)	Ibrutinib p53 aberration n=51 (Ahn 2018)	Ibrutinib ITT-population n=136 (RESONATE-2)
Overlevelse	2 år	95 %	84 %	98 %
	3 år	-	-	-
	48 måneder	93 %	-	-
	5 år	-	85,3 %	83 %*

*Dette tal er 84 % for patienter behandlet med ibrutinib med højrisiko CLL (p53-mutation, del(11q) og/eller umuteret IGHV), uden censorering for overkrydsning til ibrutinib.

Baseret på overlevelsesraterne er det ikke muligt at bestemme den foreløbige værdi af acalabrutinib + obinutuzumab på den absolutte skala, da data ikke tillader en direkte sammenligning. Baseret på den relative effektforskel (HR = 0,88 (95 % CI: 0,31-2,22)) kan værdien af acalabrutinib + obinutuzumab foreløbigt ikke kategoriseres vedr. OS, da konfidensintervallet er for bredt.



Fagudvalget vurderer samlet set, at merværdien af acalabrutinib + obinutuzumab ikke kan kategoriseres vedr. OS, idet OS-data er umodne. Dette er forventeligt baseret på studierne begrænsede opfølgningstid (28,1-31,3 måneder). Ud fra det nuværende datagrundlag vurderes det, at de to behandlinger er lige gode, hvad angår OS.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

MAIC

Ansøgers MAIC-analyse for ITT-populationen viser ingen signifikant forskel mellem acalabrutinib + obinutuzumab og ibrutinib (HR: 0,61 (95 % CI: 0,24-1,55)). NMA'en viser, at acalabrutinib + obinutuzumab er signifikant bedre end ibrutinib (HR = 0,19 (95 % CI: 0,09-0,38)), hvad angår PFS. Denne analyse er foretaget på ITT-populationen og ikke populationen med del(17p)/p53-mutation. Der er ikke justeret for forskelle i patientpopulationerne i studierne, og data skal derfor tolkes med forsigtighed og tillægges mindre vægt i vurderingen.

Narrativ gennemgang af data fra relevante studier

I ELEVATE-TN var 2-års PFS-raten for acalabrutinib + obinutuzumab i subgruppen med p53-mutation 95 % (95 % CI: 70-99) og for subgruppen med del(17p) 88 % (95 % CI: 61-97).

I Ahn 2018-studiet var 2-års PFS-raten 85 % i den behandlingsnaive population med p53-mutation (aflæst på KM-kurven) og 5-års PFS-raten 74,4 %. I RESONATE-2 var 5 års PFS-raten 56 % i populationen med p53-mutation, mens den i den samlede population var 70 % (se data i Tabel 30). Fagudvalget bemærker, at der ikke kan drages konklusioner på baggrund af PFS-raterne fra de enkelte studier, da disse er svære at tolke. Formentlig skyldes det forskelle i patientpopulationerne i studierne samt et lille datagrundlag (n).

Tabel 30. PFS-rater fra ELEVATE-TN, Ahn 2018 og RESONATE-2

Effekt mål	Opfølgning	A + O		lbrutinib	lbrutinib	
		p53 (n=21) (ELEVATE-TN)	del(17p) (n=17) (ELEVATE-TN)	p53 (n=34) (Ahn 2018)	ITT (n=136) (RESONATE-2)	p53 (n=12) (RESONATE-2)
Progressionsfri overlevelse	2 år	95 %	88 %	85 %	98 %	-
	3 år	-	-	-	-	-
	5 år	-	-	74,4 %*	70 %	56 %

*Behandlingsnaiv kohorte med p53 aberration. A + O: Acalabrutinib plus obinutuzumab

Baseret på raterne for PFS er det ikke muligt at bestemme den foreløbige værdi af acalabrutinib + obinutuzumab på den absolutte skala, da data ikke tillader en direkte sammenligning. Baseret på den relative effektforskel (HR: 0,61 (95 % CI: 0,24-1,55) kan værdien af acalabrutinib + obinutuzumab foreløbigt ikke kategoriseres vedr. PFS, da konfidensintervallet er for bredt.



Samlet set kan værdien af acalabrutinib + obinutuzumab ikke kategoriseres vedr. PFS, da datagrundlaget ikke tillader en formel kategorisering.

Hazard ratioen fra MAIC-analysen (HR: 0,61 (95 % CI: 0,24-1,55)) indikerer, at de to behandlinger er omtrent ligeværdige, hvad angår PFS. I MAIC-analysen er der taget højde for forskelle i patientkarakteristika i studierne, hvorfor MAIC tillægges størst betydning i vurderingen.

Bivirkninger

Det er ikke muligt at foretage en komparativ analyse af andelen af patienter med uønskede hændelser grad ≥ 3 . Data gennemgås derfor i stedet narrativt for acalabrutinib + obinutuzumab baseret på ELEVATE-TN, mens ibrutinib belyses ved hjælp af ELEVATE-RR.

I ELEVATE-TN og ELEVATE-RR blev bivirkninger ikke opgjort særskilt for patienter med p53-mutation eller del(17p). I stedet fremgår data for *safety*-populationen.

Ved en median opfølgningstid på 28,3 måneder i ELEVATE-TN (andelen efter opfølgning på 47 måneder er ikke oplyst) og 40,9 måneder i ELEVATE-RR havde hhv. 70,2 % af patienterne i acalabrutinib + obinutuzumab-armen og 74,9 % af patienterne i ibrutinib-armen oplevet en grad ≥ 3 uønsket hændelse.

Ved en median opfølgningstid på 47 måneder i ELEVATE-TN og 40,9 måneder i ELEVATE-RR havde 39,1 % behandlet acalabrutinib + obinutuzumab og 53,8 % behandlet med ibrutinib oplevet en alvorlige uønsket hændelse (SAE). Ligeledes blev behandlingsophør grundet en uønsket hændelse rapporteret hos 12,3 % behandlet med acalabrutinib + obinutuzumab og 21,3 % behandlet med ibrutinib.

De hyppigste grad ≥ 3 hændelser rapporteret for acalabrutinib + obinutuzumab og ibrutinib var neutropeni (hhv. 29,8 % og 22,8 %), anæmi (5,6 % og 12,9 %), trombocytopeni (8,4 % og 6,8 %), diarré (4,5 % og 4,9 %), hypertension (2,8 % og 8,7 %) og pneumoni (5,6 % og 8,7 %) samt infektioner (23,6 % og 30 %).

Fagudvalget bemærker, at acalabrutinib + obinutuzumab er forbundet med mere træthed (28,1 % vs. 16,7 %) og hovedpine (39,9 % vs. 20,2 %) af enhver grad. Ibrutinib medfører flest kardiovaskulære bivirkninger (hypertension (22,8 % vs. 7,9 %) og atrieflimren af enhver grad (15,6 % vs. 3,9 %)). Hypertension kan være asymptomatisk og dermed vanskelig at opdage og få håndteret tilstrækkeligt i klinikken og kan således over tid føre til flere kardiovaskulære problematikker, hvis det ikke behandles passende. Også atrieflimren er en betydende bivirkning, idet der ses øget risiko for flere hændelser, hvis det først er opstået én gang.

Værdien af acalabrutinib + obinutuzumab kan ikke kategoriseres vedr. bivirkninger jf. Medicinrådets metode, da der ikke findes komparative estimater at basere kategoriseringen på. Acalabrutinib + obinutuzumab medfører færre hjertekar-



bivirkninger, færre infektioner på trods af mere neutropeni, mindre anæmi samt færre alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har ikke leveret komparative data for effektmålet.

5.5.4 Fagudvalgets konklusion

Den samlede værdi af acalabrutinib + obinutuzumab sammenlignet med ibrutinib til patienter med CLL og del(17p)/p53-mutation kan ikke kategoriseres.

Der ses færre alvorlige uønskede hændelser (SAE) (47,8 % vs. 58,6 %) samt færre behandlingsophør grundet uønskede hændelser (12,8 % vs. 22,3 %) for acalabrutinib sammenlignet med ibrutinib. Desuden ses der færre kardiovaskulære bivirkninger ved acalabrutinib + obinutuzumab. I vurderingen er der taget hensyn til, at hændelsesraterne ikke er direkte sammenlignelige, og at forskelle i patientkarakteristika i studierne kan have indflydelse på frekvenserne. Samlet set vurderer fagudvalget, at acalabrutinib + obinutuzumab og ibrutinib er sammenlignelige behandlingsalternativer hvad angår bivirkningsprofilen.

OS-data er umodent, hvilket afspejles i det brede konfidensinterval for ansøgers MAIC (HR = 0,88 (95 % CI: 0,31-2,22)), og indikerer ikke forskel mellem behandlinger på nuværende tidspunkt. Dette er forventeligt baseret på studiernes opfølgningstid (28,1-31,3 måneder), som er for kort til indsamling af tilstrækkelig antal events. PFS-data viser også, at de to behandlinger er omtrent ligeværdige (MAIC HR: 0,61 (95 % CI: 0,24-1,55)).

5.6 Klinisk spørgsmål 5

Hvilken værdi har acalabrutinib som monoterapi sammenlignet med ibrutinib til 2. linjebehandling af patienter med kronisk lymfatisk leukæmi?

5.6.1 Litteratur

I det følgende beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i direkte (ELEVATE-RR) og indirekte analyser (MAIC og NMA) til besvarelse af klinisk spørgsmål 5.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt de studier, som fremgår af Tabel 31. Publikationerne, som er relateret til disse studier, fremgår i afsnit 5.1.

Direkte analyser

ELEVATE-RR sammenligner acalabrutinib med ibrutinib til 2. linjebehandling af CLL. Se beskrivelse af studiet under klinisk spørgsmål 3 i afsnit 5.4.1.



Indirekte analyser

MAIC

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning og har her identificeret to studier, som vurderes relevante i en sammenligning med ASCEND-studiet, se Tabel 31. ELEVATE-RR indgår ikke i analysen, da ELEVATE-RR først blev publiceret efter ansøgning til Medicinrådet. Studierne er fase 3-randomiserede kliniske forsøg og inkluderer den aktuelle patientpopulation (tidligere behandlede CLL-patienter) samt relevante effektmål og komparatorer. Se Bilag 1 for en beskrivelse af studierne. Oversigt over udvalgte baselinekarakteristika for de relevante populationer inkluderet i MAIC-analysen kan findes i Tabel 49 i Bilag 2.

ASCEND-studiet er registreringsstudiet for acalabrutinib til 2. linjebehandling. ASCEND er et internationalt, multicenter, open-label, randomiseret fase 3-studie, som inkluderede tidligere behandlede voksne patienter (> 18 år) med relaps/refraktær CLL. Patienterne blev randomiseret 1:1 til acalabrutinib monoterapi (n=155) eller *investigator's choice* terapi (idelalisib + rituximab (n=119) eller bendamustin + rituximab (n=36)). Oral acalabrutinib 100 mg blev administreret to gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Oral idelalisib 150 mg blev administreret to gange dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i kombination med intravenøs rituximab efter regimet: 375 mg/m² på dag 1 i første cyklus, 500 mg/m² hver anden uge i fire doser efterfulgt af 500 mg/m² hver fjerde uge i tre doser indtil i alt otte infusioner var givet. Alternativt blev intravenøs bendamustin 70 mg/m² administreret på dag 1 og 2 i hver cyklus i kombination med intravenøs rituximab givet efter regimet: 375 mg/m² på dag 1 i den første cyklus efterfulgt af 500 mg/m² på dag 1 i cyklus 2-6. Oral chlorambucil 10 mg/m² blev givet på dag 1-7 i hver cyklus. Alle cykler var på 28 dage. Patienterne, der modtog én af de to *investigator's choice*-behandlinger, og som oplevede bekræftet sygdomsprogression, havde mulighed for at krydse over til acalabrutinib-armen. Median opfølgningstid var 16,1 måneder [49]. En artikel, der inkluderer ekstra *follow-up*-data, er publiceret i 2020 [20].

NMA

Ansøger har på baggrund af en systematisk litteratursøgning identificeret syv studier, som er inkluderet i en NMA. Studierne er fase 3-randomiserede kliniske forsøg og inkluderer tidligere behandlede CLL-patienter samt relevante effektmål og komparatorer. Se Bilag 1 for en beskrivelse af studierne. Se også Tabel 31 nedenfor for overblik over studierne. En oversigt over udvalgte baselinekarakteristika for de relevante populationer, som er inkluderet i NMA-analysen, kan findes i Tabel 50 i Bilag 2.



Tabel 31. Oversigt over studier for klinisk spørgsmål 5 inkluderet i de indirekte sammenligninger (MAIC og NMA) og den narrative sammenligning af acalabrutinib vs. ibrutinib

Klinisk forsøg	Lægemidler	Population	Indgår i
ELEVATE-RR*	Acalabrutinib vs. ibrutinib	Tidligere behandlede voksne patienter (> 18 år) med relaps/refraktær CLL og enten del(17p) eller del(11q)	Direkte sammenligning
ASCEND NCT02970318	Acalabrutinib vs. idelalisib + rituximab vs. bendamustin + rituximab	Tidligere behandlede voksne patienter (> 18 år) med relaps/refraktær CLL	MAIC NMA Narrativ sammenligning
RESONATE NCT01578707	Ibrutinib vs. ofatumumab	Tidligere behandlede voksne patienter (> 18 år) med relaps/refraktær CLL eller småcellet lymfocytært lymfom	MAIC NMA Narrativ sammenligning
MURANO NCT02005471	Venetoclax + rituximab vs. bendamustin + rituximab	Tidligere behandlede voksne patienter (> 18 år) med relaps/refraktær CLL	MAIC NMA
Furman 2014 NCT01539512	Idelalisib + rituximab vs. placebo + rituximab	Tidligere behandlede voksne patienter (> 18 år) med relaps/refraktær CLL, som samtidig led af større komorbiditet, fx nedsat nyrefunktion, behandlingsindiceret myelosuppression eller CIRS > 6	NMA
Jones 2017 NCT01659021	Idelalisib + ofatumumab vs. ofatumumab	Tidligere behandlede voksne patienter (> 18 år) med relaps CLL inden for 24 måneder fra sidste behandling	NMA
HELIOS NCT01611090	Ibrutinib + bendamustin + rituximab vs. placebo + bendamustin + rituximab	Tidligere behandlede voksne patienter (> 18 år) med relaps/refraktær CLL eller småcellet lymfocytært lymfom	NMA
Zelenetz 2017 NCT01569295	Idelalisib + bendamustin + rituximab vs. placebo + bendamustin + rituximab	Tidligere behandlede voksne patienter (> 18 år) med relaps CLL	NMA

*ELEVATE-RR indgår ikke i ansøgers MAIC og NMA, da studiet blev publiceret efter tidspunktet for ansøgning til Medicinrådet.



5.6.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet. Ansøger har udført en direkte sammenlignende analyse, en MAIC samt en NMA og dertil beskrevet data narrativt. Besvarelsen af klinisk spørgsmål 5 vil primært bygge på den direkte sammenligning af acalabrutinib over for ibrutinib i ELEVATE-RR. MAIC og NMA-analyser vil blive inddraget som supplement.

Direkte analyse (ELEVATE-RR)

ELEVATE-RR inkluderer en direkte sammenligning af acalabrutinib vs. ibrutinib.

Fagudvalgets kommentarer til datagrundlaget for den direkte analyse og analysens anvendelighed

Fagudvalget bemærker, at data for OS er umodent ved den tilgængelige opfølgningstid på median 46,9 måneder. Dosering og behandlingstid med ibrutinib er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Patienterne inkluderet i ELEVATE-RR er patienter med relaps eller refraktær sygdom. Patienterne i ELEVATE-RR har desuden alle del(17p) og/eller del(11q), da dette var et inklusionskriterie i studiet.

Fagudvalget vurderer, at patienterne i ELEVATE-RR afviger fra den danske population i 2. linje på følgende punkter:

- Andelen med del(17p) og p53-mutation var større i studiet. Del(17p) forekom hos 45,1 % og 45,3 % i de to studiearme, mens p53-mutation forekom hos 37,3 % og 42,3 %.
- Flere patienter i studiet var IGHV-umuterede (82,1 % og 89,4 %), end hvad der forventes i klinikken.
- Patienterne i studiet havde modtaget flere tidligere behandlinger, end hvad der ses i dansk klinisk praksis.
- En mindre andel i studiet havde modtaget alemtuzumab i tidligere behandlingslinje (6 % og 4,2 %). Alemtuzumab bruges stort set ikke i dansk klinisk praksis.
- En stor andel i studiet havde tidligere modtaget behandling med purinanaloger (64,2 % og 59,6 %), som er kendt for at give længerevarende knoglemarvspåvirkning, hvilket kan prædisponere for hæmatologiske bivirkninger, også ved efterfølgende behandling. Forekomsten af hæmatologiske bivirkninger såsom cytopenier er derfor formodentlig overrepræsenteret i studiet.
- Patienterne i studiet var yngre.

Fagudvalget forventer, at effekten af acalabrutinib på OS og PFS, som blev observeret i studiet, er underestimeret, da patienterne i studiet har dårligere cytogenetiske prognostika og samtidig har modtaget flere tidligere behandlinger end de danske patienter.

Fagudvalget forventer også, at bivirkninger associeret med acalabrutinib og ibrutinib, som blev observeret i studiet, kan genfindes ved behandling af danske patienter i 2. linje. Der tages forbehold for, at forskelle i patientkarakteristika mellem patienterne i studiet



og i den danske patientpopulation kan han indflydelse på hændelsesfrekvenserne. Specielt har det betydning, at mange patienter i studiet tidligere er behandlet med purinanaloger, og at der derfor muligvis ses flere hæmatologiske bivirkninger, end hvad der forventes i dansk klinisk praksis.

MAIC

Analysen, som ansøger har udført for 2. linjebehandling, er *un-anchored*, idet der ikke findes fælles komparator, som kan knytte acalabrutinib og komparator(erne) sammen. Ansøger har identificeret og justeret analysen for følgende effektmodifikatorer og prognostiske faktorer.

Tabel 32. Effektmodifikatorer og prognostiske faktorer, som justeres i analysen mellem ASCEND (acalabrutinib) og RESONATE (ibrutinib)*

MAIC – 2. linje
<ul style="list-style-type: none">• Alder• Køn• Bulky disease (≥ 5 cm)• del(17p)• p53-mutation• 11q mutation Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG PS) 0• Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score (ECOG PS) 1• $\beta 2$ mikroglobulin ved baseline ($> 3,5$ mg/L)• Rai stage 1 eller 2• Rai stage 3 eller 4• Én tidligere behandlingslinje• To tidligere behandlingslinjer• Tre eller flere tidligere behandlingslinjer• Kompleks karyotype• Immunoglobulin heavy-chain variable (IGHV) gene mutation status• CrCl < 60 ml/min.**

*Information om del(11q), kompleks karyotype og IGHV var kun tilgængelig for 97 %, 78 % og 69 % af populationen i RESONATE, som blev behandlet med ibrutinib. Information om p53 status var desuden kun tilgængelig for 62 %, men denne er korreleret med del(17p), som er inkluderet i base-case.

**En subgruppeanalyse anvendte ikke CrCl. I stedet blev anvendt p53-mutationsstatus og race.

Fagudvalget vurderer, at der overordnet set er matchet for relevante effektmodifikatorer og prognostiske faktorer i ansøgers MAIC for 2. linjebehandling. Dog vurderer fagudvalget, at det er problematisk, at der ikke justeres for forskelle i forekomsten af p53 aberration, da denne er associeret med nedsat respons på kemoimmunterapi. Ligeledes er tid til relaps ved tidligere behandling en relevant faktor med betydning for prognose, som der ikke er justeret for. Af mindre betydning bemærkes, at køn ikke forventes at have betydning for effekt eller prognose, hvorfor der ikke bør matches for det. Det kan diskuteres, om det er relevant at matche alder, da der i øvrigt matches for flere faktorer, som relaterer til komorbiditet.

Fagudvalget fremhæver del(17p)-mutation, p53-mutation og IGHV-mutationsstatus som de vigtigste faktorer med betydning for prognose og behandlingseffekt. Se Tabel 7 i afsnit 5.2.2 med fagudvalgets betragtninger vedr. faktorer med betydning for prognose og/eller effekt.



I analysen er anvendt de *data cuts* fra RESONATE og MURANO, som er mest sammenlignelige med data, der er til rådighed fra ASCEND (median opfølgning 16,1 måneder). Se median opfølgningstider i Tabel 33.

Tabel 33. Opfølgningstid, median

Klinisk forsøg	Lægemidler	Median opfølgningstid (måneder)
ASCEND	Acalabrutinib vs. idelalisib + rituximab vs. bendamustin + rituximab	16,1
RESONATE	Ibrutinib vs. ofatumumab	16,1 (PFS) 19,0 (OS)
MURANO	Venetoclax + rituximab vs. bendamustin + rituximab	23,8

Ved de anvendte *data cuts* var median OS og PFS ikke nået i studierne.

Fagudvalgets kommentarer til datagrundlaget for analysen

De anvendte *data cuts* i MAIC'en vurderes tilstrækkelig ens set fra et klinisk perspektiv, dog er opfølgningstiden for specielt ASCEND og RESONATE meget kort. OS- og PFS-data er forventeligt ikke modne med denne opfølgningstid, og datagrundlaget for OS- og PFS-analyserne er således meget spinkelt.

Overkrydsning ved progression var tilladt i RESONATE og ASCEND. I RESONATE kunne patienter behandlet med ofatumumab skifte til ibrutinib-behandling, mens det i ASCEND var muligt at skifte fra *investigator's choice* til acalabrutinib ved progression. I ASCEND skiftede 23 % af patienterne behandling, og der justeres ikke for overkrydsning i analyserne. I RESONATE blev patienter, som krydsede over, censureret i OS-analysen. Ved overkrydsning bliver det sværere at vurdere resultaterne, da både OS- og bivirkningsestimater kan blive påvirket til fordel for det ringere behandlingsalternativ i studierne. Eftersom der ikke justeres for overkrydsning i ASCEND, vil effektforskellen formentlig være underestimeret i studiet, hvilket også vil påvirke effektestimaterne fra MAIC-analysen.

Fagudvalgets samlede vurdering af analysens anvendelighed

Fagudvalget vurderer, at der er matchet for relevante faktorer, som har indflydelse på prognose og/eller behandlingseffekt, hvilket betyder, at forskelle i baseline-patientkarakteristika mellem studierne formentlig ikke får indflydelse på analysens resultater. Dog er det problematisk, at der ikke er justeret for p53 aberration, da denne har betydning for prognose og behandlingseffekt. Fagudvalget så også gerne, at der var justeret for tid til relaps.

Det bemærkes, at der i ASCEND indgår 132 patienter i acalabrutinib monoterapi-armen med tilstrækkeligt baselinedata til at indgå i MAIC-analysen. Efter matching er ESS (*effective sample size*) reduceret til kun 44 patienter, hvilket er et spinkelt datagrundlag



for at belyse effekten af acalabrutinib. I RESONATE indgår 195 patienter i ibrutinib-armen. Efter matching i MAIC-analysen indgår fortsat 195 patienter. Her er datagrundlaget altså større.

Manglende justering for overkrydsning i ASCEND betyder, at det relative effektestimat i studiet kan være påvirket til fordel for det ringere behandlingsalternativ (*investigator's choice*), og dermed kan effekten af acalabrutinib også være underestimeret i MAIC-analysen. Slutteligt er data umodne for både PFS og OS. Ved en længere opfølgningstid vil man opnå større sikkerhed omkring resultaterne. Specielt toksicitet kan spille ind på effektestimaterne tidligt i behandlingsforløbet, hvorfor lang opfølgningstid ønskes. Dernæst indsætter effekten af visse lægemidler hurtigere end ved andre, hvilket også understøtter behovet for lang opfølgningstid.

Analysen vurderes overordnet anvendelig, dog med forbehold.

Netværksmetaanalyse

Da der ikke findes en direkte sammenlignende analyse mellem acalabrutinib over for ibrutinib til 2. linjebehandling, har ansøger udført en indirekte sammenlignende analyse i form af en NMA baseret på data fra 7 studier, se Tabel 34.

Forudsætningen for en netværksmetaanalyse er, at karakteristika ved studierne (populationer, interventioner, fælles komparatorer, opfølgning m.m.) er tilstrækkelig ens, for at analysen er metodisk forsvarlig.

I analysen er anvendt *data cuts*, hvor den mediane opfølgningstid så vidt muligt ligner opfølgningstiden fra de andre studier, se Tabel 34.

Tabel 34. Opfølgningstid, median

Klinisk forsøg	Median opfølgningstid (måneder)
RESONATE	19 måneder
ASCEND	~16 måneder
Furman 2014	NR
Jones 2017	16,1 måneder
HELIOS	17 måneder
Zeneletz 2017	14 måneder
Seymour 2018	23,8 måneder

NR: Not reached, ikke nået.

Ved de anvendte *data cuts* var den mediane OS ikke nået i ASCEND, Furman 2014, Jones 2017, HELIOS, RESONATE, Seymour 2018 samt i den ene arm af Zelenetz 2017-studiet (idelalisib i kombination med bendamustin og rituximab).



Median PFS var ikke nået i den ene arm i Furman 2014 (idelalisib + rituximab), HELIOS (ibrutinib + bendamustin + rituximab-arm), RESONATE (ibrutinib-arm), ASCEND (acalabrutinib-arm) og Seymour 2018 (venetoclax + rituximab-arm).

Fagudvalgets kommentarer til datagrundlaget for analysen

For at binde netværket af studier sammen i analysen har ansøger antaget, at idelalisib + ofatumumab (Jones 2017) og idelalisib + rituximab (Furman 2014) er ækvivalente, hvad angår effekt. Fagudvalget vurderer ud fra det nuværende datagrundlag, at denne antagelse er plausibel.

De anvendte *data cuts* i NMA'en vurderes tilstrækkelig ens set fra klinisk perspektiv. Dog er OS-data forventeligt ikke modne på grund af utilstrækkelig opfølgningstid, og datagrundlaget for OS-analysen er således meget spinkelt. Det bemærkes også, at data for median PFS er umodent, men dog knap så spinkelt som for OS. Ved en længere opfølgningstid vil man opnå større sikkerhed omkring resultaterne. Specielt toksicitet kan spille ind på effektestimaterne tidligt i behandlingsforløbet, hvorfor længere opfølgningstid ønskes. Dernæst indsætter effekten af visse lægemidler hurtigere end ved andre, hvilket også understøtter behovet for lang opfølgningstid. Det vurderes dog samlet set, at opfølgningstider i studierne er anvendelige.

Overkrydsning var tilladt ved progression i to studier (RESONATE og ASCEND), men dataanalyserne i ASCEND justerer ikke herfor. NMA'en justerer heller ikke for overkrydsning, hvilket har betydning for OS-analysen og opgørelsen af bivirkninger, idet den relative behandlingseffekt kan påvirkes til fordel for det dårligere behandlingsalternativ.

Der er forskel på studierne ved sammenligning af andelen af patienter med del(17p) og p53-mutation. Disse mutationer har betydning for effekten af kemoterapi og antistoffer, som er væsentligt ringere hos patienter med disse forandringer. Ved targeteret behandling ses ikke tilsvarende ringere effekt, men dog stadig kortere tid til progression. I ASCEND havde forholdsvis få patienter del(17p) (16 %), mens den tilsvarende andel i RESONATE var 33 %. Patienter med del(17p) var helt ekskluderet i HELIOS. Andelen med p53-mutation varierede fra 13,2 % i Jones 2017 (idelalisib + ofatumumab-armen) til 45,5 % i Furman 2014 (rituximab-armen). Information om p53-mutation mangler i HELIOS. Disse forskelle samt manglende data er problematiske og kan have indflydelse på effektmålene, idet fagudvalget forventer, at patienter uden disse mutationer har en bedre prognose, bl.a. grundet bedre behandlingseffekt.

Andelen af patienter med kompleks karyotype (defineret som 3 eller flere kromosomale forandringer) rapporteres kun i ASCEND, HELIOS og RESONATE, hvor der rapporteres i spændet 6,2 % i HELIOS (bedamustin + rituximab + ibrutinib-armen) op til 32,3 % (acalabrutinib-armen) i ASCEND. Kompleks karyotype vil ofte være associeret med en dårligere prognose, og den ulige fordeling og manglende information om karyotype i de resterende studier er derfor problematisk. Fx kan det forventes, at patienterne i ASCEND og RESONATE har dårligere prognose end patienterne i HELIOS, hvilket i sidste ende kan påvirke de relative effektestimater i netværksmetaanalysen for både PFS og OS.



Andelen af patienter, som ikke er IGHV-muterede, er rapporteret i alle studier. Der ses betydelige forskelle i andelen mellem studierne, bl.a. bemærkes, at færrest patienter er ikke-muterede i RESONATE (42,3 %) sammenlignet med flest ikke-muterede i ASCEND (86,1 %). Patienter, som ikke er IGHV-muterede klarer sig dårligere ved behandling med kemoimmunterapi, og denne forskel i IGHV-mutationsstatus mellem studierne tager fagudvalget forbehold for.

Ansøger har undersøgt muligheden for at justere analysen (meta-regression) for forskelle i patientkarakteristika og studiedesign, men har ikke fundet mulighed herfor på grund af det lave antal studier sammenlignet med antal behandlinger.

Fagudvalgets samlede vurdering af analysens anvendelighed

Fagudvalgets vurderer, at der er flere vigtige forskelle mellem studierne patientkarakteristika og studiedesign, som potentielt kan påvirke effektestimaterne. Der er forbehold vedr. muligheden for overkrydsning i to studier, som kan påvirke de relative effektestimater til fordel for de ringere behandlingsalternativer i studierne og dermed også for NMA'ens estimater. Der ses også betydelige forskelle i baseline-patientkarakteristika (IGHV-status, del(17p), p53-mutation og kompleks karyotype), som har betydning for prognose, behandlingsrespons og behandlingsmuligheder. Slutteligt er OS-data generelt umodne, og til dels også umodne for PFS.

Som konklusion er der væsentlige forbehold vedr. analysen, som betyder, at den primært vil blive anvendt som supplement til øvrige analyser i vurderingen af acalabrutinib.

5.6.3 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 5.



Table 35. Resultater for klinisk spørgsmål 5: komparator ibrutinib

Effekt mål	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 (OS)	Forskel i overlevelseshastighed ved 3 år eller ved længst mulig opfølgningstid (MKRF: 5 %-point)	Kritisk	ELEVATE-RR: 4 %-point	Kan ikke kategoriseres	ELEVATE-RR: HR = 0,82 (95 % CI: 0,59-1,15) MAIC HR = 0,92 (95 % CI: 0,38-2,27)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Forskel i andel patienter, der opnår PFS efter 3 år eller længst mulig opfølgningstid (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	ELEVATE-RR: ~0 %-point	Kan ikke kategoriseres	ELEVATE-RR: HR = 1,00 (95 % CI: 0,79-1,27) MAIC HR = 0,72 (95 % CI: 0,33-1,60)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever én eller flere uønskede hændelser af grad 3-4 (MKRF: 10 %-point) (+ kvalitativ gennemgang)	Vigtig	-6,1 %-point	Kan ikke kategoriseres	ELEVATE-RR: RR: 0,92 (95 % CI: 0,83-1,02)	Ingen dokumenteret merværdi	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	EORTC QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Vigtig	-	-	-	-	-
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



Overlevelse (OS)

ELEVATE-RR

I ELEVATE-RR er median OS ikke nået efter en median opfølgningstid på 40,9 måneder. På opgørelsestidspunktet var 23,5 % af patienterne behandlet med acalabrutinib monoterapi døde, og tilsvarende var 27,5 % behandlet med ibrutinib døde, svarende til en forskel på -4 %-point (HR: 0,82 (95 % CI: 0,59-1,15)).

MAIC og NMA

Ansøgers MAIC-analyse, som er baseret på ITT-populationerne, viser en hazard ratio på [REDACTED], hvilket indikerer ingen forskel mellem behandlingerne. Ansøgers NMA (også baseret på ITT-populationerne) er i overensstemmelse hermed (HR = 1,30 (95 % CI: 0,49-3,48)). I begge analyser er konfidensintervallerne brede, hvilket kan forklares med, at OS-data var umodent i størstedelen af studierne i ansøgers analyser.

Baseret på overlevelsesraterne fra ELEVATE-RR er det ikke muligt at bestemme værdien af acalabrutinib monoterapi på den absolutte skala, da der mangler et konfidensinterval for forskellen.

Baseret på den relative effektforskel HR: 0,82 (95 % CI: 0,59-1,15) fra ELEVATE-RR, som fremgår af Tabel 35 kan værdien af acalabrutinib ikke kategoriseres vedr. OS, da konfidensintervallet er for bredt. Fagudvalget vurderer, at hazard ratioen indikerer, at acalabrutinib monoterapi og ibrutinib er sammenlignelige i effekt, hvad angår OS, hvilket understøttes af resultaterne fra MAIC- og netværksmetaanalysen. Der tages forbehold for, at data er umodent, hvilket afspejles i brede konfidensintervaller for hazard ratioerne.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

ELEVATE-RR

I ELEVATE-RR er median PFS ens i acalabrutinib monoterapi-armen (38,4 måneder (95 % CI: 33,0-38,6)) og ibrutinib-armen (38,4 måneder (95 % CI: 33,0-41,6)), HR = 1,00 (95 % CI: 0,79-1,27) efter en median opfølgningstid på 40,9 måneder. Ved aflæsning på Kaplan-Meier-kurven er ~55 % af patienterne i begge arme i live efter 36 måneder.

MAIC og NMA

Ansøgers MAIC viser ingen signifikant forskel mellem acalabrutinib og ibrutinib [REDACTED] og ansøgers NMA er i overensstemmelse med dette HR = 0,79 (95 % CI: 0,40-1,54).

Baseret på PFS-raterne er det ikke muligt at bestemme den foreløbige værdi af acalabrutinib på den absolutte skala jf. Medicinrådets metoder.

Baseret på den relative effektforskel fra ELEVATE-RR (HR = 1,00 (95 % CI: 0,79-1,27)), kan værdien af acalabrutinib foreløbigt ikke kategoriseres vedr. PFS, da konfidensintervallet er for bredt. Fagudvalget vurderer, at merværdien af acalabrutinib samlet set ikke kan kategoriseres vedr. PFS, men at effekten af acalabrutinib monoterapi og ibrutinib er sammenlignelig, hvad angår PFS ud fra det nuværende datagrundlag.



Bivirkninger

Baseret på data fra ELEVATE-RR er det muligt at foretage en komparativ analyse mellem acalabrutinib monoterapi og ibrutinib af andelen, som oplevede en grad ≥ 3 uønsket hændelse. Desuden gennemgås data narrativt fra ELEVATE-RR.

Fagudvalget vurderer, at data fra ELEVATE-RR kan anvendes til at belyse bivirkninger i klinisk spørgsmål 5 (den fulde 2. linjepopulation), selvom ELEVATE-RR inkluderer en stor andel patienter med højriskosygdom. Der tages dog forbehold for, at hændelsesfrekvenserne kan være influeret af forskelle i patientkarakteristika. Uønskede hændelser rapporteret i ELEVATE-RR fremgår af Tabel 36.

Tabel 36. Uønskede hændelser rapporteret i ELEVATE-RR for acalabrutinib monoterapi og ibrutinib

Uønskede hændelser	ELEVATE-RR	
	Acalabrutinib monoterapi n=266, n (%) Opfølgningstid: 38,3 måneder	Ibrutinib n=263, n (%) Opfølgningstid: 35,5 måneder
Uønsket hændelse (enhver grad)	260 (97,7 %)	256 (97,3 %)
Uønsket hændelse (Grad ≥ 3)	183 (68,8 %)	197 (74,9 %)
Alvorlig uønsket hændelse (SAE)	143 (53,8 %)	154 (58,6 %)
Behandlingsophør grundet uønsket hændelse	39 (14,7 %)	56 (21,3 %)
Grad ≥ 3 uønskede hændelser		
Neutropeni	52 (19,5 %)	60 (22,8 %)
Trombocytopeni	26 (9,8 %)	18 (6,8 %)
Anæmi	31 (11,7 %)	34 (12,9 %)
Perifært ødem	0	1 (0,4 %)
Øvre luftvejsinfektion	5 (1,9 %)	1 (0,4 %)
Urinvejsinfektion	3 (1,1 %)	6 (2,3 %)
Pneumoni	28 (10,5 %)	23 (8,7 %)
Opkastning	1 (0,4 %)	3 (1,1 %)
Forstoppelse	0	2 (0,8 %)
Træthed	9 (3,4 %)	0
Feber	8 (3,0 %)	2 (0,8 %)
Diarré	3 (1,1 %)	13 (4,9 %)
Arthralgi	0	2 (0,8 %)
Rygsmerte	0	2 (0,8 %)
Hovedpine	4 (1,5 %)	0



ELEVATE-RR		
Uønskede hændelser	Acalabrutinib monoterapi n=266, n (%) Opfølgningstid: 38,3 måneder	Ibrutinib n=263, n (%) Opfølgningstid: 35,5 måneder
Hoste	2 (0,8 %)	1 (0,4 %)
Dyspnø	6 (2,3 %)	1 (0,4 %)
Udslæt	2 (0,8 %)	0
Hypertension	11 (4,1 %)	23 (8,7 %)
Atrieflimren	12 (4,5 %)	9 (3,4 %)
Kvalme	0	1 (0,4 %)
Bronkitis	3 (1,1 %)	2 (0,8 %)
Kontusion (blå mærker)	0	1 (0,4)
Myalgi	2 (0,8 %)	1 (0,4 %)
Næseblødning	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Muskelspasmer	0	2 (0,8 %)

NR: not reported; **Fed**: Markerer, at eventet har statistisk højere incidens end intervention/komparator i ELEVATE-RR. Se også tabel nedenfor.

Baseret på data fra ELEVATE-RR er acalabrutinib monoterapi associeret med færre grad ≥ 3 hændelser (68,8 % vs. 74,9 %, forskel -6,1 %-point) end ibrutinib, men forskellen er ikke statistisk signifikant (RR: 0,92 (95 % CI: 0,83-1,02)). Ansøger har ikke angivet et konfidensinterval for estimatet for den absolutte effektforskel på -6,1 %-point, og punkttestimatet for forskellen er mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

Der ses også færre alvorlige uønskede hændelser (SAE) (53,8 % vs. 48,6 %) samt færre behandlingsophør grundet uønskede hændelser (14,7 % vs. 21,3 %) ved acalabrutinib monoterapi sammenlignet med ibrutinib. Det bemærkes, at frekvenserne for acalabrutinib monoterapi i ELEVATE-TN er lavere end de tilsvarende frekvenser for acalabrutinib monoterapi i ELEVATE-RR. Det kan sandsynligvis forklares med den kortere opfølgningstid i ELEVATE-TN.

Hændelser, som forekommer med statistisk signifikant forskellig incidens i ELEVATE-RR, er angivet i Tabel 37, hvor fed skrift indikerer en højere incidens.



Tabel 37. Uønskede hændelser, som forekommer med statistisk signifikant højere incidens i ELEVATE-RR (markeret med fed)

Event	ELEVATE-RR			
	Acalabrutinib monoterapi n=266, n (%) Enhver grad	Grad ≥ 3	Ibrutinib n=263, n (%) Enhver grad	Grad ≥ 3
Urinvejsinfektion	22 (8,3 %)	3 (1,1 %)	36 (13,7 %)	6 (2,3 %)
Træthed	54 (20,3 %)	9 (3,4 %)	44 (16,7 %)	0
Diarré	92 (34,6 %)	3 (1,1 %)	121 (46,0 %)	13 (4,9 %)
Artralgi	42 (15,8 %)	0	60 (22,8 %)	2 (0,8 %)
Rygsmærter	20 (7,5 %)	0	34 (12,9 %)	2 (0,8 %)
Hovedpine	92 (34,6 %)	4 (1,5 %)	53 (20,2 %)	0
Hoste	77 (28,9 %)	2 (0,8 %)	56 (21,3 %)	1 (0,4 %)
Hypertension	23 (8,6 %)	11 (4,1 %)	60 (22,8 %)	23 (8,7 %)
Atrieflimren	24 (9,0 %)	12 (4,5 %)	41 (15,6 %)	9 (3,4 %)
Kontusion (blå mærker)	31 (11,7 %)	0	48 (18,3 %)	1 (0,4)
Muskelspæsmen	16 (6,0 %)	0	35 (13,3 %)	2 (0,8 %)
Dyspepsi	10 (3,8 %)	0	32 (12,2 %)	0

Statistisk signifikant højere incidenser er markeret med fed.

Fagudvalget bemærker, at acalabrutinib monoterapi er forbundet med mere træthed samt hovedpine og hoste sammenlignet med ibrutinib. Disse bivirkninger vurderes at være af mindre klinisk relevans. Det er fagudvalgets erfaring, at hovedpine i forbindelse med behandling med acalabrutinib monoterapi primært ses i begyndelsen af behandlingen, er forbigående og forholdsvis kortvarigt.

Ibrutinib er forbundet med flere gastrointestinale bivirkninger (diarré og dyspepsi) samt kardiovaskulære bivirkninger (hypertension og atrieflimren) end acalabrutinib. Ibrutinib er desuden associeret med muskuloskeletale smerter (artralgi, rygsmærter og muskelsmerter), som kan have betydning for patientens livskvalitet.

Efter markedsføring af ibrutinib har flere studier undersøgt effekt og bivirkninger ved ibrutinib i klinisk praksis, og disse peger på, at tolerabilitet af behandlingen er en relevant problematik i klinikken. Der ses væsentlig højere rater for behandlingsophør af ibrutinib grundet uønskede hændelser i klinisk praksis sammenlignet med, hvad der er rapporteret i de kliniske studier. I RESONATE-2 ophørte 21 % behandlingen grundet uønskede hændelser efter 5 års opfølgning, og i RESONATE var andelen 7 % efter 26



måneders opfølgning [23][28]. Bl.a. har et dansk retrospektivt multicenter studie vist, at 54,7 % af patienterne behandlet med ibrutinib (i 1. og 2. linje) ophører behandlingen grundet uønskede hændelser [46], hvilket betyder, at behandlingsophør oftere skyldes lægemiddeltoksicitet end progression. En mulig forklaring kan være, at patienterne i klinisk praksis er ældre og har mere komorbiditet end patienterne i de kliniske forsøg. Det er endnu uvist, om behandling med acalabrutinib vil medføre samme høje rate for behandlingsophør som følge af uønskede hændelser, som er set i klinisk praksis ved brug af ibrutinib. Ibrutinib og acalabrutinib har samme virkningsmekanisme, idet begge hæmmer Brutons tyrosinkinase (BTK), men acalabrutinib er mere selektiv og dermed muligvis bedre tolereret.

I forlængelse af dette har studier vist [47][48], at patienter, som ikke tåler ibrutinib, kan have gavn af behandling med acalabrutinib, da toksicitetsprofilerne ikke er ens (se klinisk spørgsmål 3, Bivirkninger).

Baseret på den relative risiko for at opleve en grad ≥ 3 uønsket hændelse RR: 0,92 (95 % CI: 0,83-1,02) er der ingen merværdi af acalabrutinib monoterapi.

Baseret på punkttestimatet for den absolutte effektforskel -6,1 %-point kan værdien ikke kategoriseres, da der ikke foreligger et konfidensinterval.

Fagudvalget vurderer samlet set, at værdien af acalabrutinib monoterapi ikke kan kategoriseres vedr. bivirkninger, da datamaterialet ikke tillader dette, jf. Medicinrådets metoder.

Der ses færre grad ≥ 3 hændelser (68,8 % vs. 74,9 %), færre alvorlige uønskede hændelser (SAE) (53,8 % vs. 48,6 %) samt færre behandlingsophør grundet uønskede hændelser (14,7 % vs. 21,3 %) ved acalabrutinib monoterapi end ved ibrutinib. Ligeledes ses der signifikant flere kardiovaskulære bivirkninger ved ibrutinib. Ved anvendelse af ibrutinib i klinikken ses højt frafald grundet uønskede hændelser. Frafaldet ved brug af acalabrutinib vil måske være mindre, da denne er en mere selektiv BTK-hæmmer og dermed muligvis bedre tolereret.

Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har ikke leveret komparative data for effektmålet.

5.6.4 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af acalabrutinib monoterapi sammenlignet med ibrutinib til 2. linjebehandling af patienter med kronisk lymfatisk leukæmi ikke kan kategoriseres.

Der ses færre grad ≥ 3 hændelser (68,8 % vs. 74,9 %), færre alvorlige uønskede hændelser (SAE) (53,8 % vs. 48,6 %) samt færre behandlingsophør grundet uønskede hændelser (14,7 % vs. 21,3 %).

Desuden ses signifikant flere kardiovaskulære bivirkninger ved ibrutinib. Samlet set vurderer fagudvalget, at acalabrutinib og ibrutinib er sammenlignelige hvad angår bivirkninger.



I fagudvalgets overvejelser indgår også, at OS-data indikerer, at acalabrutinib monoterapi og ibrutinib er sammenlignelige i effekt. OS-data er fortsat umodne efter en opfølgningstid på 40,9 måneder i ELEVATE-RR, HR: 0,82 (95 % CI: 0,59-1,15). Median PFS er 38,4 måneder i begge studiearme, og med HR = 1,00 (95 % CI: 0,79-1,27) vurderes acalabrutinib monoterapi og ibrutinib at være sammenlignelige i effekt, hvad angår PFS.

6. Andre overvejelser

I Medicinrådets protokol for vurderingen af acalabrutinib har fagudvalget udbedt sig oplysninger fra ansøger vedr. IGHV-mutationsstatus, kombination af acalabrutinib og obinutuzumab i 1. linje samt behandling med acalabrutinib før eller efter ibrutinib. Ansøgers svar fremgår nedenfor.

IGHV-mutationsstatus

Ansøger bedes, med henblik på eventuel differentiering af effekt, bidrage med separate effektopgørelser for patienter, hhv. umuteret og hypermuteret IGHV-status for alle effektmål i sammenligningen med kemoimmunterapi. Opdeling af populationen ift. IGHV-mutationsstatus bør også kunne tilgodeses i den sundhedsøkonomiske model.

Ansøger har leveret data fra NMA'en, som blev udført for 1. linjebehandling. I populationen med IGHV-mutation var behandling med acalabrutinib + obinutuzumab associeret med en lavere risiko for progression ved sammenligning med bendamustin + rituximab og chlorambucil + obinutuzumab. Ved behandling med acalabrutinib monoterapi var der tendens til lavere risiko for progression, men denne var ikke statistisk signifikant.



Tabel 38. PFS-resultater i subgruppen med IGHV-mutation i 1. linje

HR	Bendamustin + rituximab	Chlorambucil + obinutuzumab
Acalabrutinib monoterapi	0,31 (0,06-1,57)	0,69 (0,31-1,56)
Acalabrutinib + obinutuzumab	0,09 (0,01-0,54)	0,20 (0,07-0,62)

I populationen uden IGHV-mutation var behandling med acalabrutinib monoterapi og acalabrutinib + obinutuzumab associeret med en signifikant lavere risiko for progression ved sammenligning med bendamustin + rituximab og chlorambucil + obinutuzumab.

Tabel 39. PFS-resultater i subgruppen uden IGHV-mutation i 1. linje

HR	Bendamustin + rituximab	Chlorambucil + obinutuzumab
Acalabrutinib monoterapi	0,10 (0,03-0,32)	0,12 (0,07-0,20)
Acalabrutinib + obinutuzumab	0,08 (0,02-0,25)	0,09 (0,05-0,16)

Baseret på de præsenterede HR, vurderer fagudvalget, at subgruppen med IGHV-mutation vil have størst gavn af behandling med acalabrutinib + obinutuzumab fremfor acalabrutinib monoterapi, da kombinationen medførte en signifikant lavere risiko for progression ved sammenligning med bendamustin + rituximab og chlorambucil + obinutuzumab. Ved acalabrutinib monoterapi sås ingen signifikant forskel.

I populationen uden IGHV-mutation havde patienterne gavn (signifikant) af både acalabrutinib monoterapi og i kombination med obinutuzumab.

Ansøger har også leveret IGHV-subgruppeanalyser for 2. linje, men her er alle data inkonklusive grundet brede konfidensintervaller.

Kombination med obinutuzumab

Fagudvalget ønsker at undersøge værdien af at kombinere acalabrutinib med obinutuzumab til patienter i 1. linje, og dette ønske bedes afspejlet i den sundhedsøkonomiske model.

Ansøger har bidraget med data fra en post hoc PFS-analyse fra ELEVATE-TN, som er til fordel for acalabrutinib + obinutuzumab sammenlignet med acalabrutinib monoterapi, HR: 0,49 (95 % CI: 0,26-0,95).

Median OS var ikke nået i behandlingsarmene i ELEVATE-TN, men der var en trend mod, at OS var til fordel for acalabrutinib + obinutuzumab (HR: 0,47; p = 0,0577) og acalabrutinib monoterapi (HR: 0,60; p = 0,1556) ved sammenligning med chlorambucil + obinutuzumab.



En opgørelse af andelen af patienter med grad ≥ 3 uønskede hændelser viste en lavere forekomst ved behandling med acalabrutinib monoterapi (49,7 %) sammenlignet med acalabrutinib + obinutuzumab (70,2 %). Alvorlige uønskede hændelser forekom hos 31,8 % og 38,8 % af patienterne behandlet med acalabrutinib monoterapi og acalabrutinib + obinutuzumab.

Fagudvalget tager ansøgers informationer til efterretning.

Behandling med acalabrutinib før eller efter ibrutinib

Tidligere behandling med en B-celle-receptorhæmmer er et eksklusionskriterium i ASCEND-studiet. Da acalabrutinib og ibrutinib begge tilhører denne gruppe og har samme target (BTK), ønsker fagudvalget, at ansøger redegør for evidensen for at anvende de to behandlinger efter hinanden. Fagudvalget ønsker, at ansøger inddrager viden om mutation af C481-sitet i forbindelse med behandlingssvigt på ibrutinib, og hvorvidt det har betydning for eventuel efterfølgende effekt af acalabrutinib.

Ansøger har i sin ansøgning inkluderet data, som viser, at resistens over for acalabrutinib primært medieres af mutationer i det samme site (C481), som oftest er involveret i resistens over for ibrutinib. Fagudvalget konkluderer, at ved resistensudvikling – som følge af behandling med acalabrutinib eller ibrutinib – er det ikke gavnligt med efterfølgende behandling med ibrutinib eller acalabrutinib.

Som tidligere diskuteret i klinisk spørgsmål 3 findes der data, som underbygger, at acalabrutinib med fordel kan anvendes hos patienter, som er intolerante over for ibrutinib [47,48].

7. Relation til behandlingsvejledning

Der foreligger en RADS behandlingsvejledning for CLL fra 2016, men denne er ikke opdateret med de nyeste lægemidler, og der findes ikke en lægemiddelrekommandation.

8. Evidensens kvalitet

Analyserne, som anvendes i vurderingen af acalabrutinib, bygger på både direkte og indirekte evidens. Overordnet er studierne der indgår i de indirekte analyser sammenlignelige. Der er ikke foretaget systematisk vurdering af risiko for bias i studierne og evidensens kvalitet. Der er foretaget vurdering af risiko for bias for ELEVATE-TN og ELEVATE-RR, som anvendes til direkte sammenligninger.



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. Hallek M. International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL-IPI).
5. 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.
6. Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease. *Cancer Genet*. 2013;206(3):49–62.
7. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* [internet]. 2020;38(25):2849–61. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03355>
8. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2020;395(10232):1278–91. Tilgængelig fra: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620302622>
9. RADS. Behandlingsvejledning for kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). 2016;December(CLL):1–9.
10. 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>
11. 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>
12. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* [internet]. 2018;379(26):2517–28. Tilgængelig fra: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812836>
13. 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>
14. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* [internet].



- 2010;28(29):4473–9. Tilgængelig fra:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697090>
15. 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>
 16. Eichhorst B, Hallek M. Prognostication of chronic lymphocytic leukemia in the era of new agents. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [internet]. 2016;2016(1):149–55. Tilgængelig fra:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913474>
 17. 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>
 18. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Kamdar MK, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Elevate-TN four-year follow up. *J Clin Oncol* [internet]. 2021;39(15_suppl):7509–7509. Tilgængelig fra:
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.7509
 19. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3441–52.
 20. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. Acalabrutinib (Acala) versus idelalisib plus rituximab (IdR) or bendamustine plus rituximab (BR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL): ASCEND final results. *J Clin Oncol* [internet]. 2021;38(15_suppl):8015–8015. Tilgængelig fra:
https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.8015
 21. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* [internet]. 2015;373(25):2425–37. Tilgængelig fra:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1509388>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26639149>
 22. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: Extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica*. 2018;103(9):1502–10.
 23. 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* [internet]. 2020;34(3):787–98. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-019-0602-x>
 24. 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.
 25. 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* [internet]. 2018;131(21):2357–66. Tilgængelig fra:
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-12-820910>
 26. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: A phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2015;16(2):169–76. Tilgængelig fra:



- <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514711829>
27. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med* [internet]. 2014;371(3):213–23. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24881631>
 28. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre SE, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia* [internet]. 2018;32(1):83–91. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2017.175>
 29. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood*. 2019;133(19):2031–42.
 30. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353–63.
 31. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): A randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2015;385(9980):1873–83. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882396>
 32. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5616–23.
 33. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1101–10.
 34. Eichhorst B, Fink AM, 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;17(7):928–42.
 35. Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, Franklin J, Zhang C, Maurer C, et al. Long term follow-up data and health-related quality of life in frontline therapy of fit patients treated with FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *HemaSphere*. 2020;4(1).
 36. 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.
 37. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): A randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* [internet]. 2016;17(2):200–11. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00465-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00465-9)
 38. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A-M, 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.
 39. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107–20.
 40. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed



- duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: Post-treatment follow-up of the Murano phase III study. *J Clin Oncol* [internet]. 2019;37(4):269–77. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30523712>
41. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* [internet]. 2014;370(11):997–1007. Tilgængelig fra: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4161365&tool=pmc&rendertype=abstract>
 42. Jones JA, Robak T, Brown JR, Awan FT, Badoux X, Coutre S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Haematol* [internet]. 2017;4(3):e114–26. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30019-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30019-4)
 43. Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, Coiffier B, Delgado J, Egyed M, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2017;18(3):297–311. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516306714>
 44. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af acalabrutinib som monoterapi og acalabrutinib i kombination med obinutuzumab til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/f2mh4jrtq/medicinraadets-protokol-for-acalabrutinib-til-kronisk-lymfatisk-leukæmi-vers-1-0_adlegacy.pdf
 45. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial- SUPPLEMENT. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3441–52.
 46. Aarup K, Rotbain EC, Enggaard L, Pedersen RS, Bergmann OJ, Thomsen RH, et al. Real-world outcomes for 205 patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Eur J Haematol*. 2020;105(5):646–54.
 47. Awan FT, Schuh A, Brown JR, Furman RR, Pagel JM, Hillmen P, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv*. 2019;3(9):1553–62.
 48. Rogers KA, Thompson PA, Allan JN, Coleman M, Sharman JP, Cheson BD, et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2021;106(9):2364–73.
 49. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. Ascend: Phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849–61.
 50. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): A randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2015;385(9980):1873–83. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60027-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60027-7)
 51. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997–1007.
 52. 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.
53. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: Post-treatment follow-up of the Murano phase III study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269–77.
54. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213–23.
55. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425–37.
56. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107–20.
57. Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X, Hou M, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer Med*. 2018;7(4):1043–55.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Robert Schou Pedersen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Thor Høyer <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Annika Rewes <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Rasmus Bo Dahl-Sørensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Jindrich Mourek <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Stine Trolle Poulsen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Samuel Azuz <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
<i>Kan ikke udpege</i>	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	20. april 2022	Godkendt af Medicinrådet.



12. Bilag

Bilag 1: Gennemgang af de kliniske studier og Cochrane risk of bias

Ahn-studiet (NCT01500733)

Ahn-studiet er et single-center, single-armet, open-label fase 2-studie, der inkluderede tidligere ubehandlede voksne patienter med CLL, der enten havde deletion 17p/p53-mutation (n=51) eller var ≥ 65 år (n=35). Oral ibrutinib 420 mg blev givet én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i 6 cykler af 28 dage. Studiets mediane opfølgningstid var ca. 58 måneder (4,8 år) [25].

ALLIANCE (NCT01886872)

ALLIANCE er et open-label, multicenter, randomiseret fase 3-studie, der blev udført i Canada og USA og inkluderede voksne patienter over 65 år med tidligere ubehandlet CLL uanset mutationstype. Patienterne blev randomiseret 1:1:1 til hhv. bendamustin + rituximab (n=183), ibrutinib (n=182) eller ibrutinib + rituximab (n=182). Intravenøs bendamustin 90 mg/m² blev administreret på dag 1 og 2 i cyklus 1-6 i kombination med intravenøs rituximab 375 mg/m², som blev administreret på dag 1 i første cyklus efterfulgt af 500 mg/m² på dag 1 i cyklus 2-6. Oral ibrutinib blev administreret som 420 mg dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienterne i ibrutinib + rituximab-armen modtog ibrutinib i samme regime som ibrutinib-gruppen, men fik derudover intravenøs rituximab 375mg/m² på dag 1, 8, 15 og 22 i anden cyklus og på dag 1 i cyklus 3-6. Behandlingerne blev givet i cykler af 28 dage. Patienterne i bendamustin + rituximab-gruppen kunne krydse over til ibrutinib ved sygdomsprogression. Median opfølgningstid var 38 måneder [24].

ASCEND (NCT02970318)

ASCEND er et internationalt, multicenter, open-label, randomiseret fase 3-studie, som inkluderede tidligere behandlede voksne patienter (> 18 år) med relaps/refraktær CLL. Patienterne blev randomiseret 1:1 til acalabrutinib monoterapi (n=155) eller *investigator's choice*-terapi (idelalisib + rituximab (n=119) eller bendamustin + rituximab (n=36)). Oral acalabrutinib 100 mg blev administreret to gange dagligt til sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Oral idelalisib 150 mg blev administreret to gange dagligt til sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i kombination med intravenøs rituximab efter regimet: 375 mg/m² på dag 1 i første cyklus, 500 mg/m² hver anden uge i fire doser efterfulgt af 500 mg/m² hver fjerde uge i tre doser indtil i alt otte infusioner var givet. Alternativt blev intravenøs bendamustin 70 mg/m² administreret på dag 1 og 2 i hver cyklus i kombination med intravenøs rituximab givet efter regimet: 375 mg/m² på dag 1 i den første cyklus efterfulgt af 500 mg/m² på dag 1 i cyklus 2-6. Oral chlorambucil 10 mg/m² blev givet på dag 1-7 i hver cyklus. Alle cykler var på 28 dage. Patienterne, der modtog én af de to *investigator's choice*-behandlinger, og som oplevede bekræftet sygdomsprogression, havde mulighed for at krydse over til acalabrutinib-armen. Median opfølgningstid var 16,1 måneder [49]. En artikel, der inkluderer ekstra *follow-up*-data, er publiceret i 2020 [20].



COMPLEMENT1

COMPLEMENT 1 er et internationalt, multicenter, open-label, randomiseret fase 3-studie, som inkluderede tidligere ubehandlede voksne patienter (≥ 18 år) med CLL, hvor fludarabin-baseret behandling ikke er mulig. Patienterne blev randomiseret 1:1 til chlorambucil (n=226) eller chlorambucil + ofatumumab (n=221). Oral chlorambucil 10 mg/m² blev administreret på dag 1-7 i cyklus 1-12 i begge grupper. Intravenøs ofatumumab 300 mg blev administreret på dag 1 og 1.000 mg på dag 8 i første cyklus. I de efterfølgende cykler blev 1.000 mg ofatumumab givet på dag 1 i cyklus 3-12. Hver cyklus var på 28 dage. Median opfølgningstid var 28,9 måneder [50].

CAM-307 (NCT00046683)

CAM-307 er et internationalt, multicenter, open-label, randomiseret fase 3-studie, der inkluderede tidligere ubehandlede voksne patienter (≥ 18 år) med CLL. Patienterne blev randomiseret 1:1 til alemtuzumab (n=148) eller chlorambucil (n=148). Intravenøs alemtuzumab 30 mg blev givet 3 gange pr. uge i 12 uger. Oral chlorambucil 40 mg/m² blev givet hver 28. dag i op til 12 måneder. Median opfølgningstid var 24,6 måneder [32].

CLL10 (NCT 00769522)

CLL10 er et internationalt, multicenter, open-label, non-inferioritets randomiseret fase 3-studie, der inkluderer tidligere ubehandlede patienter i alderen 33-81 med *advanced* CCL. Patienterne blev randomiseret 1:1 til fludarabin, cyklofosamid + rituximab (n=284) eller bendamustin + rituximab (n=280). Intravenøs fludarabin 25 mg/m² pr. dag og cyklofosamid 250 mg/m² pr. dag blev givet på dag 1-3 i hver cyklus. Intravenøs rituximab 375 mg/m² blev administreret på dag 0 i den første cyklus efterfulgt af 500 mg/m² på dag 1 i cyklus 2-6. Intravenøs bendamustin 90 mg/m² pr. dag blev givet på dag 1 og 2 i hver cyklus i kombination med intravenøs rituximab administreret efter samme regime som nævnt ovenfor. Alle cyklerne var på 28 dage. Median opfølgningstid var 37,1 måneder [34].

CLL11 (NCT01010061)

CLL11 er et internationalt, multicenter, open-label, randomiseret tre-armet fase 3-studie, som inkluderer tidligere ubehandlede voksne patienter med CLL og komorbiditet (CIRS > 6 eller kreatinin-clearance på mellem 30-69 pr. minut). Patienterne blev randomiseret 1:2:2 til chlorambucil givet som monoterapi (n=118/118), obinutuzumab + chlorambucil (n=238/333) eller rituximab + chlorambucil (n=233/330). Oral chlorambucil 0,5 mg/kg blev administreret på dag 1 og 15 i hver cyklus fra cykel 1-6 i alle grupperne. Intravenøs obinutuzumab 1.000 mg blev administreret på dag 1, 8 og 15 i første cyklus og efterfølgende på dag 1 i cyklus 2-6. Intravenøs rituximab 375 mg/m² blev administreret på dag 1 i den første cyklus efterfulgt af 500 mg/m² på dag 1 i cyklus 2-6. Alle cykler var på 28 dage. Overkrydsning til obinutuzumab-chlorambucil-gruppen var tilladt for de patienter, der modtog chlorambucil givet som monoterapi, som oplevede sygdomsprogression, mens de modtog behandlingen eller inden for de første 6 måneder efter behandlingens ophør. Median opfølgningstid er ikke angivet [33]. En artikel publiceret i 2020 vurderer langtidseffekten og HRQL af behandlingerne givet i CLL11-studiet [35].



CLL14 (NCT02242942)

CLL14 er et internationalt, multicenter, open-label, randomiseret fase 3-studie, som inkluderer tidligere ubehandlede voksne patienter med CLL og komorbiditet (CIRS > 6 eller kreatinin-clearance på < 70 ml/min.). Patienterne blev randomiseret 1:1 til venetoclax + obinutuzumab (n=216) eller chlorambucil + obinutuzumab (n=216). Intravenøs obinutuzumab blev administreret i begge grupper efter følgende regime: 100 mg på dag 1 og 900 mg på dag 2 (eller 1.000 mg på dag 1), 1.000 mg på dag 8 og 15 i første cyklus efterfulgt af 1.000 mg på dag 1 i cyklus 2-6. Oral chlorambucil 0,5 mg/kg blev administreret på dag 1 og 15 i cyklus 1-12. Oral venetoclax blev opstartet på dag 22 i første cyklus med en 5-ugers dosis-optrappingsperiode, hvor 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 400 mg alle blev administreret én gang dagligt i en uge efterfulgt af 400 mg én gang dagligt de følgende 12 cykler. Hver cyklus var på 28 dage. Median opfølgningstid var 28,1 måneder [38].

Furman-studiet (NCT01539512)

Furman-studiet er et multicenter, randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret fase 3-studie, der inkluderede tidligere behandlede voksne patienter (> 18 år) med relapseret/refraktær CLL, som samtidig led af større komorbiditet, fx nedsat nyrefunktion, behandlingsinduceret myelosuppression eller CIRS > 6. Patienterne blev derudover randomiseret 1:1 til idelalisib + rituximab (n=110) eller placebo + rituximab (n=110). Oral idelalisib 150 mg blev administreret to gange dagligt. Placebo modtog matchende placebo. Alle patienter modtog derudover intravenøs rituximab 375 mg/m² efterfulgt af fire doser med 500 mg/m² hver anden uge og 500 mg/m² hver fjerde uge i tre doser, til de i alt havde modtaget 8 infusioner. Hvis patienterne i placebogruppen oplevede sygdomsprogression, blev de overflyttet til et andet studie og modtog idelalisib i stedet. Hvis patienterne i idelalisibgruppen oplevede sygdomsprogression, kunne dosis af idelalisib øges til 300 mg to gange dagligt. Studiet blev stoppet ved den første interimanalyse grundet overvældende effekt af idelalisib + rituximab [51].

HELIOS (NCT01611090)

HELIOS er et internationalt, multicenter, dobbelt-blindet, placebokontrolleret fase 3-studie, der inkluderede tidligere behandlede voksne patienter (> 18 år) med relapseret/refraktær CLL eller småcellet lymfocytært lymfom. Patienterne blev randomiseret til 1:1 til ibrutinib + bendamustin + rituximab (n=289) eller placebo + bendamustin + rituximab (n=289). Oral ibrutinib 420 mg blev administreret én gang dagligt i kombination med intravenøs bendamustin (70 mg/m² på dag 2-3 i første cyklus, og dag 1-2 i cyklus 2-6) og intravenøs rituximab (375 mg/m² på dag 1 i første cyklus og 500 mg/m² på dag 1 i cyklus 2-6 i maksimum 6 cykler). Alle cykler var af 4 ugers varighed. Placebogruppen modtog bendamustin og rituximab i samme regime som ibrutinib-gruppen. En protokoljustering blev fortaget i starten af 2014 pga. de positive resultater for ibrutinib, som blev fundet i RESONATE-studiet. Det blev derfor muligt for patienter i placebogruppen at krydse over til ibrutinib-gruppen ved sygdomsprogression. Overkrydsning blev først implementeret, efter alle patienter var inkluderet i studiet. Median follow-up var 17 måneder [37].



iLLUMINATE (NCT02264574)

iLLUMINATE er et internationalt, multicenter, open-label, randomiseret fase 3-studie, der inkluderede patienter med tidligere ubehandlet CLL eller småcellet lymfocytært lymfom, som var ≥ 65 år eller under, hvis de led af andre sygdomme. Patienterne blev randomiseret 1:1 til ibrutinib + obinutuzumab (n=113) eller chlorambucil + obinutuzumab (n=116). Oral ibrutinib 420 mg blev givet én gang dagligt og kombineret med intravenøs obinutuzumab 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2, 1.000 mg på dag 8 og dag 15 i første cyklus og på dag 1 i de efterfølgende 6 cykler. Oral chlorambucil 0,5 mg/kg blev givet på dag 1 og 15 i hver af de 6 cykler og kombineret med obinutuzumab doseret i samme regime som beskrevet ovenfor. Alle cykler var på 28 dage. Patienter i chlorambucil + obinutuzumab-gruppen kunne krydse over til ibrutinib-gruppen ved bekræftet sygdomsprogression. Median follow-up var 31,3 måneder [11].

Jones-studiet (NCT01659021)

Jones-studiet er et internationalt, multicenter, open-label, kontrolleret, randomiseret fase 3-studie, der inkluderede tidligere behandlede voksne patienter (> 18 år) med relapseret CLL inden for 24 måneder fra sidste behandling. Patienterne blev randomiseret 2:1 til idelalisib + ofatumumab (n=174) eller ofatumumab (n=87). Oral idelalisib 150 mg blev administreret to gange dagligt i kombination med intravenøs ofatumumab, som blev administreret efter regimet: 300 mg i uge 1, 1.000 mg ugentligt i 7 uger efterfulgt af 1.000 mg hver fjerde uge i 16 uger. Ofatumumab givet som monoterapi blev administreret efter samme regime som kombinationsgruppen, fraset at 2.000 mg substituerede de 1.000 mg. Median follow-up for idelalisib + ofatumumab-gruppen var 16,1 måneder, mens den for ofatumumab-gruppen var 5,8 måneder [42].

MaBLLe (NCT 01056510)

MaBLLe er et open-label, randomiseret studie, der inkluderede voksne patienter ≥ 18 år med CLL, hvor fludarabin ikke anbefales. Patienterne blev randomiseret 1:1 til rituximab + bendamustin (n=178) eller rituximab + chlorambucil (n=179). I rituximab + bendamustin-gruppen blev intravenøs rituximab 375 mg/m² administreret på dag 1 i den første cyklus. Herefter blev 500 mg/m² givet hver 4. uge i de følgende 2-6 cykler. Intravenøs bendamustin 90 mg/m² (1. linje) eller 70 mg/m² (2. linje) blev givet på dag 1 og 2 hver fjerde uge i cyklus 1-6. I rituximab + chlorambucil-gruppen blev samme regime for rituximab fulgt og administreret i kombination med oral chlorambucil 10 mg/m² på dag 1-7 i fire uger i op til 12 cykler. Patienter i rituximab + chlorambucil-gruppen uden komplet respons efter sjette cykel modtog chlorambucil givet som monoterapi i mindst 6 derpå følgende cykler eller indtil komplet respons. Median follow-up var 23,5 måneder [52].

MURANO (NCT02005471)

MURANO er et internationalt, multicenter, open-label, randomiseret fase 3-studie, der inkluderede tidligere behandlede voksne patienter (> 18 år) med relapseret/refraktær CLL. Patienterne blev randomiseret til 1:1 til venetoclax + rituximab (n=194) eller bendamustin + rituximab (n=195). Oral venetoclax blev administreret i overensstemmelse med en 5-ugers optrappingsplan fra 200 mg pr. dag til 400 mg pr. dag. Efter fuldførelse af dosisoptrappingen blev behandlingen kombineret med intravenøs rituximab 375 mg/m² på dag 1 i første cyklus efterfulgt af 500 mg/m² på dag 1



i 2.-6. cyklus. Behandlingen med venetoclax kunne fortsættes i op til to år, såfremt patienterne ikke oplevede sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Intravenøs bendamustin 70 mg/m² blev administreret på dag 1 og 2 i 6 cykler. Rituximab blev i denne gruppe administreret efter det før omtalte regime. Alle cykler var på 28 dage. Median follow-up var 23,8 måneder [11]. En follow-up-artikel er udgivet i 2019 [53].

RESONATE (NCT01578707)

RESONATE er et internationalt, multicenter, open-label, randomiseret fase 3-studie, der inkluderer tidlige behandlede voksne patienter (> 18 år) med relapseret/refraktær CLL eller småcellet lymfocytært lymfom. Patienterne blev randomiseret 1:1 til ibrutinib (n=195) eller ofatumumab (n=196). Oral ibrutinib 420 mg blev administreret én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Intravenøs ofatumumab blev givet i op til 24 uger med en initial dosis på 300 mg i uge 1 efterfulgt af 2.000 mg ugentligt i syv uger samt 2.000 mg hver fjerde uge i 16 uger. Fire måneder efter den sidste patient blev randomiseret ind i studiet, muliggjorde en protokoljustering, at patienter, der modtog ofatumumab og oplevede sygdomsprogression, kunne skifte til ibrutinib. Median follow-up var 9,4 måneder [54]. Flere artikler, der vurderer langtidseffekten af ibrutinib, er publiceret igennem de senere år [11] [28] [29].

RESONATE-2 (NCT01722487)

RESONATE-2 er et internationalt, multicenter, open-label, randomiseret fase 3-studie, der inkluderer tidlige ubehandlede patienter ≥ 65 år med CLL eller småcellet lymfocytært lymfom. Patienterne blev randomiseret 1:1 til ibrutinib (n=136) eller chlorambucil (n=133). Oral ibrutinib 420 mg blev administreret én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller udvikling af uacceptabel toksicitet. Oral chlorambucil blev givet i op til 12 cykler i doseringen 0,5 mg/kg på dag 1 og 15 i hver af de 28 dages cykler. Denne dosis kunne øges til maksimum 0,8 mg/kg. Behandlingen indstilles ved et uacceptabelt niveau af toksiner, sygdomsprogression eller manglende effekt. Overkrydsning var tilladt for patienter med sygdomsprogression. Median follow-up var 18,4 måneder [55]. Patienter med sygdomsprogression blev optaget i et separat *extension*-studie PCYC-1116/NCT01724346 [22] [23].

Zelenetz (NCT01569295)

Zelenetz-studiet er et internationalt, multicenter, dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret fase 3-studie, der inkluderer tidlige behandlede voksne patienter (> 18 år) med relaps CLL. Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage idelalisib (n=207) eller placebo (n=209) i kombination med bendamustin + rituximab. Begge arme modtog intravenøs bendamustin 70 mg/m² på dag 1 og 2 i 6 cykler af 28 dage og intravenøs rituximab efter regimet: 375 mg/m² på dag 1 i første cyklus efterfulgt af 500 mg/m² på dag 1 i 2.-6. cyklus. Oral idelalisib 150 mg eller tilsvarende placebo blev givet to gange dagligt til sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Overkrydsning var ikke tilladt. Median follow-up var 14 måneder [43].



12.1 Bilag 2: Gennemgang af udvalgte baselinekarakteristika, som indgår i de forskellige analyser

Tabel 40. Udvalgte baselinekarakteristika for ELEVATE-TN studiet, som indgår i den direkte sammenligning (acalabrutinib vs. obinutuzumab + chlorambucil) [8]

Karakteristika	Acalabrutinib (n=179)	Obinutuzumab + chlorambucil (n=177)
Alder, median, år (IQR)	70,0 (66,0-75,0)	71,0 (67,0-76,0)
Kreatinin-clearance 30-69 ml/min.	4 (2,2)	7 (4)
CIRS-G > 6	21 (11,7)	15 (8,5)
ECOG PS		
0-1	165 (92,2)	167 (94,4)
2	14 (7,8)	10 (5,6)
Rai stadium		
0	0	1 (0,6)
I	48 (26,8)	50 (28,2)
II	44 (24,6)	48 (27,1)
III	50 (27,9)	40 (22,6)
IV	37 (20,7)	38 (21,5)
Høj risikofaktorer		
17p13 1 deletion	16 (8,9)	16 (9,0)
11q22 3 deletion	31 (17,3)	33 (18,6)
Ikke muteret IGHV	119 (66,5)	116 (65,5)
Muteret p53	19 (10,6)	21 (11,9)
Kompleks karyotype	31 (17,3)	32 (18,1)
Med 17p13 1 deletion	8 (4,5)	7 (4,0)
Uden 17p13 1 deletion	23 (12,8)	25 (14,1)
17p13 1 deletion og/eller muteret p53	23 (12,8)	25 (14,1)
17p13 1 deletion og muteret p53	12 (6,7)	12 (6,8)
CIRS-G score, n, median (IQR)	115, 6,0 (3,0-8,0)	118, 5,5 (4,0-8,0)
Kreatinin-clearance (ml/min.)		
Median (IQR)	75,0 (58,0-98,0)	70,0 (55,0-90,0)
< 60 ml/min., n (%)	48 (26,8)	56 (31,6)
Tid fra initial diagnose, måneder, median (IQR)	24,4 (7,0-70,3)	30,7 (9,4-64,2)

Data er angivet som n (%), medmindre andet er specificeret. CIRS-G = Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, IGHV = immunoglobulin heavy-chain variable gene, IQR = interquartile range, p53 = cellular tumour antigen p53 gene.



Tabel 41. Udvalgte baselinekarakteristika for studiearmene, som indgår i MAIC-analysen for 1. linjebehandling

Karakteristika	ELEVATE-TN [8]		RESONATE-2 [55]		iLLUMINATE [11]		CLL14 [38]		ALLIANCE [24]			CLL11 [33]						
	Acalabrutinib + obinutuzumab	Acalabrutinib	Obinutuzumab + chlorambucil	Ibrutinib	Chlorambucil	Ibrutinib + obinutuzumab	Chlorambucil + obinutuzumab	Venetoclax + obinutuzumab	Chlorambucil + obinutuzumab	Bendamustin + rituximab	Ibrutinib	Ibrutinib + rituximab	Obinutuzumab + chlorambucil	Chlorambucil	Rituximab + chlorambucil	Chlorambucil	Obinutuzumab + chlorambucil	Rituximab + chlorambucil
Antal patienter	179	179	177	136	133	113	116	216	216	183	182	182	238	118	233	118	333	330
Alder, median, år (IQR)	70 (65-75)	70 (66-75)	71 (67-76)	73 (65-89)	72 (65-90)	70 (60-75)	72 (66-77)	72	71	70 (65-86)	71 (65-89)	71 (65-86)	74 (39-88)	72 (43-87)	73 (40-90)	72 (43-87)	74 (39-89)	73 (40-90)
Del17p-mutation	10	9	9	NR	NR	12	16	8,5	7,3	8	5	6	8	10	5	10	7	7
Del11q-mutation	17	17	19	21	19	12	19	18	20	18	19	21	16	15	19	14	16	17
Muteret p53	12	11	12	NR	NR	12	15	11	8	9	9	12	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Ikke muteret IGHV	58	67	66	43	45	62	53	61	59	58	63	61	61	59	62	58	62	61
Binet stadium																		
A	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	21	20	NR	NR	NR	23	20	21	20	22	22
B	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	36	37	NR	NR	NR	41	42	43	42	43	41
C	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	43	43	NR	NR	NR	36	37	36	37	35	37
ECOG PS																		
0	51	50	49	44	41	50	46	41	48	54	48	47	NR	NR	NR	NR	NR	NR
1	44	42	46	48	50	46	48	46	41	41	49	52	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2	6	8	6	8	9	4	6	13	12	5	3	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Rai stadium																		
0	2	0	1	4	2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
I	30	27	28	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
II	20	25	27	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
III	27	28	23	III/IV 44	III/IV 47	III/IV 53	III/IV 51	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
IV	21	21	22					NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
CIRS-score, median (IQR)	6 (3-8)*	6 (3-8)*	5,5 (3-8)*	NR	NR	4 (2-7)	4 (2-7)	NR	NR	NR	NR	NR	8 (1-20)	8 (0-18)	8 (0-18)	8 (0-18)	8 (0-22)	8 (0-18)



Karakteristika	ELEVATE-TN [8]		RESONATE-2 [55]		ILLUMINATE [11]		CLL14 [38]		ALLIANCE [24]			CLL11 [33]						
	Acalabrutinib + obinutuzumab	Acalabrutinib	Obinutuzumab + chlorambucil	Ibrutinib	Chlorambucil	Ibrutinib + obinutuzumab	Chlorambucil + obinutuzumab	Venetoclax + obinutuzumab	Chlorambucil + obinutuzumab	Bendamustin + rituximab	Ibrutinib	Ibrutinib + retuximab	Obinutuzumab + chlorambucil	Chlorambucil	Rituximab + chlorambucil	Chlorambucil	Obinutuzumab + chlorambucil	Rituximab + chlorambucil
Andel patienter med en CIRS-score < 6	17*	12*	9*	31	33	33	31	86	82	NR	NR	NR	75	78	72	78	78	75
Andel patienter med en median kreatinin-clearance < 70 ml/min.	25 ⁱ	27 ⁱ	32 ⁱ	44 ⁱ	50 ⁱ	23 ⁱ	33 ⁱ	60	55	NR	NR	NR	24	21	27	21	22	25

Data er angivet i %, medmindre andet er specificeret. CIRS = Cumulative Illness Rating Scale, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, IGHV = immunoglobulin heavy-chain variable gene, IQR = interquartile range, p53 = cellular tumour antigen p53 gene, *Opgjort på CIRS-G = Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, ⁱAndel patienter med en median kreatinin-clearance < 60 ml/min.



Table 42. Udvalgte baselinekarakteristika for studiearmene, som indgår i NMA-analysen for 1. linjebehandling

Karakteristika	COMPLE- MENT1 [50]		RESONATE- 2 [55]		CAM-307 [32]		ILLUMI- NATE [11]		ALLIANCE [24]		CLL11 [33]		MaBLE [52]		ELEVATE-TN [8]		CLL14 [38]									
	Chlorambucil Chlorambucil + Ofatumumab	Ibrutinib	Chlorambucil	Alemtuzumab	Chlorambucil	Ibrutinib + obinutuzumab	Chlorambucil + obinutuzumab	Bendamustin + rituximab	Ibrutinib	Ibrutinib + rituximab	Obinutuzumab + chlorambucil	Chlorambucil	Rituximab + chlorambucil	Chlorambucil	Obinutuzumab + chlorambucil	Rituximab + chlorambucil	Rituximab + bendamustin	Rituximab + chlorambucil	Acalabrutinib + obinutuzumab	Acalabrutinib	Obinutuzumab + chlorambucil	Venetoclax + obinutuzumab	Chlorambucil + obinutuzumab			
Antal patienter	226	221	136	133	149	148	113	116	183	182	182	238	118	233	118	333	330	121	120	179	179	177	216	216		
Alder, median, år (IQR)	70 (36- 91)	69 (35- 92)	73 (65- 89)	72 (65- 90)	59 (35- 86)	60 (36- 83)	70 (60- 75)	72 (66- 77)	70 (65- 86)	71 (65- 89)	71 (65- 86)	74 (39- 88)	72 (43- 87)	73 (40- 90)	72 (43- 87)	74 (39- 89)	73 (40- 90)	72 (41- 86)	72 (38- 91)	70 (65- 75)	70 (66- 75)	71 (67- 76)	72	71		
Del17p-mutation	8	5	NR	NR	7,7	7,2	12	16	8	5	6	8	10	5	10	7	7	8	3	10	9	9	8,5	7,3		
Del11q-mutation	11	19	21	19	16	22	12	19	18	19	21	16	15	19	14	16	17	20	16	17	17	19	18	20		
Muteret p53	NR	NR	NR	NR	NR	NR	12	15	9	9	12	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	12	11	12	11	8		
Ikke muteret IGHV	56	57	43	45	NR	NR	62	53	58	63	61	61	59	62	58	62	61	60	49	58	67	66	61	59		
Binet stadium																										
A	31	35	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	23	20	21	20	22	22	5	7	NR	NR	NR	21	20		
B	38	33	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	41	42	43	42	43	41	60	55	NR	NR	NR	36	37		
C	31	32	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	36	37	36	37	35	37	31	36	NR	NR	NR	43	43		
ECOG PS																										
0	38	39	44	41	NR	NR	50	46	54	48	47	NR	NR	NR	NR	NR	NR	51	49	51	50	49	41	48		
1	54	53	48	50	NR	NR	46	48	41	49	52	NR	NR	NR	NR	NR	NR	41	43	44	42	46	46	41		
2	8	8	8	9	NR	NR	4	6	5	3	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7	7	6	8	6	13	12		
Rai stadium																										
0	NR	NR	NR	NR	4	2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2	0	1	NR	NR
I	NR	NR	NR	NR	I/II	I/II	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	30	27	28	NR	NR
II	NR	NR	NR	NR	62	65	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	20	25	27	NR	NR	
III	NR	NR	III/IV	III/IV	III/IV	III/IV	III/IV	III/IV	III/IV	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	27	28	23	NR	NR	
IV	NR	NR	44	47	34	33	53	51	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	21	21	22	NR	NR	



Karakteristika	COMPLE- MENT1 [50]	RESONATE- 2 [55]	CAM-307 [32]	iLLUMI- NATE [11]	ALLIANCE [24]	CLL11 [33]	MaBLe [52]	ELEVATE-TN [8]	CLL14 [38]															
	Chlorambucil Chlorambucil + Ofatumumab	Ibrutinib	Chlorambucil	Alemtuzumab	Chlorambucil	Ibrutinib + obinituzumab	Chlorambucil + obinituzumab	Bendamustin + rituximab	Ibrutinib	Ibrutinib + rituximab	Obinituzumab + chlorambucil	Chlorambucil	Rituximab + chlorambucil	Chlorambucil	Obinituzumab + chlorambucil	Rituximab + chlorambucil	Rituximab + bendamustin	Rituximab + chlorambucil	Acalabrutinib + obinituzumab	Acalabrutinib	Obinituzumab + chlorambucil	Venetoclax + obinituzumab	Chlorambucil + obinituzumab	
CIRS-score, median (IQR)	8 (4- 19)	9 (4- 21)	NR	NR	NR	4 (2- 7)	4 (2- 7)	NR	NR	NR	8 (1- 20)	8 (0- 18)	8 (0- 18)	8 (0- 18)	8 (0- 22)	8 (0- 18)	NR	NR	6 (3- 8)*	6 (3- 8)*	5,5 (3- 8)*	NR	NR	
Andel patienter med en CIRS-score > 6	NR	NR	31	33	NR	NR	33	31	NR	NR	NR	75	78	72	78	78	75	NR	NR	17*	12*	9*	86	82
Andel patienter med en median kreatinin- clearance < 70 ml/min.	51	45	44 ⁱ	50 ⁱ	NR	NR	23 ⁱ	33 ⁱ	NR	NR	NR	24	21	27	21	22	25	NR	NR	25 ⁱ	27 ⁱ	32 ⁱ	60	55

Data er angivet i %, medmindre andet er specificeret. CIRS = Cumulative Illness Rating Scale, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, IGHV = immunoglobulin heavy-chain variable gene, IQR = interquartile range, p53 = cellular tumour antigen p53 gene. *Opgjort på CIRS-G = Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, ⁱAndel patienter med en median creatinine clearance < 60 ml/min.



Tabel 43. Udvalgte baselinekarakteristika for ELEVATE-TN, ALLIANCE, CLL10 og MaBLE, som indgår i narrativ sammenligning (acalabrutinib vs. bendamustin + rituximab)

Karakteristika	ELEVATE-TN [8] Acalabrutinib (n=179)	ALLIANCE [24], Bendamustin + rituximab (n=183)	CLL10 [16], Bendamustin + rituximab (n=279)	MaBLE [52], Bendamustin + rituximab (n=121)
Alder, median, år (IQR)	70,0 (66,0-75,0)	70 (65-86)	61,0 (54,0-69,0)	72 (41-86)
Tid fra initial diagnose, måneder, median (IQR)	24,4 (7,0-70,3)	NR	24,6 (6,2-50,1)	NR
CIRS-score, median (IQR)	6,0 (3,0-8,0) ⁱ	NR	2,0 (0-3,0)	NR
Median kreatinin-clearance (IQR)	75,0 (58,0-98,0)	NR	86,4 (72,6-101,6)	NR
Binet stadium				
A	NR	NR	62 (22)	6 (5)
B	NR	NR	107 (38)	73 (60)
C	NR	NR	110 (39)	37 (31)
ECOG PS				
0		98 (54)	177 (64)	62 (51)
1	165 (92,2)*	75 (41)	98 (36)	50 (41)
2	14 (7,8)	10 (5)	1 (<1)	9 (7)
Rai stadium				
0	0	NR	11 (5)	NR
I	48 (26,8)	NR	32 (14)	NR
II	44 (24,6)	NR	84 (37)	NR
III	50 (27,9)	NR	34 (15)	NR
IV	37 (20,7)	NR	65 (29)	NR
Højrisikofaktorer				
Del17p-mutation	16 (8,9)	14 (8)	NR	10 (8)
Del11q-mutation	31 (17,3)	33 (18)	63 (23)	24 (20)
Ikke muteret IGHV	119 (66,5)	71 (58)	183 (68)	73 (60)
Muteret p53	19 (10,6)	16 (9)	NR	NR

Data er angivet som n (%), medmindre andet er specificeret. CIRS = Cumulative Illness Rating Scale, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, IGHV = immunoglobulin heavy-chain variable gene, IQR = interquartile range, p53 = cellular tumour antigen p53 gene, * ECOG PS 0+1, ⁱOpgjort på CIRS-G = Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics.

Tabel 44. Udvalgte baselinekarakteristika for ELEVATE-TN-studiet (acalabrutinib + obinutuzumab vs. obinutuzumab + chlorambucil) [8]

Karakteristika	Acalabrutinib + obinutuzumab (n=179)	Obinutuzumab + chlorambucil (n=177)
Alder, median, år (IQR)	70,0 (65,0-75,0)	71,0 (67,0-76,0)
Kreatinin-clearance 30-69 ml/min.	2 (1,1)	7 (4)
CIRS-G > 6	30 (16,8)	15 (8,5)
ECOG PS		
0-1	68 (38,0)	167 (94,4)
2	111 (62,0)	10 (5,6)
Rai stadium		
0	30 (1,7)	1 (0,6)
I	54 (30,2)	50 (28,2)
II	36 (20,1)	48 (27,1)



Karakteristika	Acalabrutinib + obinutuzumab (n=179)	Obinutuzumab + chloramabucil (n=177)
III	48 (26,8)	40 (22,6)
IV	38 (21,2)	38 (21,5)
Højrisikofaktorer		
17p13 1 deletion	17 (9,5)	16 (9,0)
11q22 3 deletion	31 (17,3)	33 (18,6)
Ikke muteret IGHV	103 (57,5)	116 (65,5)
Muteret p53	21 (11,7)	21 (11,9)
Kompleks karyotype	29 (16,2)	32 (18,1)
med 17p13 1 deletion	8 (4,5)	7 (4,0)
Uden 17p13 1 deletion	21 (11,7)	25 (14,1)
17p13 1 deletion og/eller muteret p53	25 (14,4)	25 (14,1)
17p13 1 deletion og muteret p53	13 (7,3)	12 (6,8)
CIRS-G-score, n, median (IQR)	117, 6,0 (3,0-8,0)	118, 5,5 (4,0-8,0)
Kreatinin-clearance (ml/min.)		
Median (IQR)	76,5 (59,0-92,5)	70,0 (55,0-90,0)
< 60 ml/min., n (%)	45 (25,1)	56 (31,6)
Tid fra initial diagnose, måned, median (IQR)	30,5 (9,4-70,7)	30,7 (9,4-64,2)

Data er angivet som n (%), medmindre andet er specificeret. CIRS-G = Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, IGHV = immunoglobulin heavy chain variable gene, IQR = interquartile range, p53 = cellular tumour antigen p53 gene.

Tabel 45. Udvalgte baselinekarakteristika for ELEVATE-TN, ALLIANCE, CLL10 og MaBLé, som indgår i narrativ sammenligning (acalabrutinib + obinutuzumab vs. bendamustin + rituximab)

Karakteristika	ELEVATE-TN [8] Acalabrutinib + obinutuzumab (n=179)	ALLIANCE [24], Bendamustin + rituximab (n=183)	CLL10 [16], Bendamustin + rituximab (n=279)	MaBLé [52], Bendamustin + rituximab (n=121)
Alder, median, år (IQR)	70,0 (65,0-75,0)	70 (65-86)	61,0 (54,0- 69,0)	72 (41-86)
Tid fra initial diagnose, måneder, median (IQR)	30,5 (9,4-70,7)	NR	24,6 (6,2-50,1)	NR
CIRS-score, median (IQR)	6,0 (3,0-8,0) ⁱ	NR	2,0 (0-3,0)	NR
Median kreatinin- clearance (IQR)	76,5 (59,0-92,5)	NR	86,4 (72,6-101,6)	NR
Binet stadium				
A	NR	NR	62 (22)	6 (5)
B	NR	NR	107 (38)	73 (60)
C	NR	NR	110 (39)	37 (31)
ECOG PS				
0		98 (54)	177 (64)	62 (51)
1	68 (38,0)*	75 (41)	98 (36)	50 (41)
2	111 (62,0)	10 (5)	1 (< 1)	9 (7)
Rai stadium				
0	30 (1,7)	NR	11 (5)	NR
I	54 (30,2)	NR	32 (14)	NR
II	36 (20,1)	NR	84 (37)	NR
III	48 (26,8)	NR	34 (15)	NR
IV	38 (21,2)	NR	65 (29)	NR



Karakteristika	ELEVATE-TN [8] Acalabrutinib + obinutuzumab (n=179)	ALLIANCE [24], Bendamustin + rituximab (n=183)	CLL10 [16], Bendamustin + rituximab (n=279)	MaBLé [52], Bendamustin + rituximab (n=121)
Højrisikofaktorer				
Del17p mutation	17 (9,5)	14 (8)	NR	10 (8)
Del11q mutation	31 (17,3)	33 (18)	63 (23)	24 (20)
Ikke muteret IGHV	103 (57,5)	71 (58)	183 (68)	73 (60)
Muteret p53	21 (11,7)	16 (9)	NR	NR

Data er angivet som n (%), medmindre andet er specificeret. CIRS = Cumulative Illness Rating Scale, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, IGHV = immunoglobulin heavy-chain variable gene, IQR = interquartile range, p53 = cellular tumour antigen p53 gene, *ECOG PS 0+1, ⁱCIRS-G = Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics.

Tabel 46. Udvalgte baselinekarakteristika for ELEVATE-RR-studiet (acalabrutinib vs. ibrutinib) [45]

Karakteristika	Acalabrutinib (n=268)	Ibrutinib (n=265)
Alder, median, år (IQR)	66 (41-89)	65 (28-88)
ECOG PS		
0-1	247 (92,2)	243 (91,7)
2	20 (7,5)	22 (8,3)
Rai stadium 3 eller 4	131 (48,9)	134 (50,6)
Højrisikofaktorer		
17p13 1 deletion	121 (45,1)	120 (45,3)
11q22 3 deletion	167 (62,3)	175 (66,0)
Ikke muteret IGHV	220 (82,1)	237 (89,4)
Muteret p53	100 (37,3)	112 (42,3)
Kompleks karyotype	124 (46,3)	125 (47,2)
Antal tidligere behandlinger		
1-3	234 (87,3)	237 (89,4)
4 eller flere	33 (12,3)	28 (10,6)
Hyppigst anvendte tidligere behandlinger		
Alkylatorer	242 (90,3)	240 (90,6)
Anti-CD20 monoklonale antistoffer	227 (84,7)	229 (86,4)
Purinanaloger	172 (64,2)	158 (59,6)
Steroider	62 (23,1)	62 (23,4)
Kemoterapi*	39 (14,6)	37 (14,0)
Alemtuzumab	16 (6,0)	11 (4,2)
Lenalidomid (monoterapi og i kombination)	5 (1,9)	13 (4,9)

Data er angivet som n (%), medmindre andet er specificeret. ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, IGHV = immunoglobulin heavy-chain variable gene, IQR = interquartile range, p53 = cellular tumour antigen p53 gene. *Inkluderer doxorubicin, bleomycin, vinca/alkaloider, etoposid og platinbaserede regimer.



Tabel 47. Udvalgte baselinekarakteristika for ELEVATE-TN, RESONATE-2 og Ahn 2018, som indgår i den narrative sammenligning (acalabrutinib vs. ibrutinib)

Karakteristika	ELEVATE-TN [8], Acalabrutinib (n=179)	RESONATE-2 [55], Ibrutinib (n=136)	Ahn [25], Ibrutinib (p53 kohorte, n=51)	Ahn [25], Ibrutinib, (ældre kohorte, n=35)
Alder, median, år (IQR)	70,0 (66,0-75,0)	73 (65-89)	62 (33-82)	69 (63-85)
Tid fra initial diagnose, måneder, median (IQR)	24,4 (7,0-70,3)	31 (1-241)	NR	NR
CIRS-score, median (IQR)	6,0 (3,0-8,0) ⁱ	NR	NR	NR
CIRS > 6	21 (11,7) ⁱ	42 (31)	NR	NR
Median kreatinin- clearance (IQR)	75,0 (58,0-98,0)	NR	NR	NR
Kreatinin-clearance < 60 ml/min.	48 (26,8)	60 (44)	NR	NR
ECOG PS				
0	165 (92,2) [†]	60 (44)	NR	NR
1		65 (48)	NR	NR
2	14 (7,8)	11 (8)	NR	NR
Rai stadium				
0	0	NR	NR	NR
I	48 (26,8)	NR	19 (37,3)*	9 (25,7)*
II	44 (24,6)	NR		
III	50 (27,9)		32 (62,7)*	26 (74,3)*
IV	37 (20,7)	60 (44)*		
Højrisikofaktorer				
Del17p-mutation	16 (8,9)	NR	47 (92,2)	3 (8,6)
Del11q-mutation	31 (17,3)	29 (21)	NR	NR
Ikke muteret IGHV	119 (66,5)	58 (43)	34 (66,7)	23 (65,7)
Muteret p53	19 (10,6)	NR	4 (7,8)	0 (0)

Data er angivet som n (%), medmindre andet er specificeret. CIRS = Cumulative Illness Rating Scale, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, IGHV = immunoglobulin heavy-chain variable gene, IQR = interquartile range, p53 = cellular tumour antigen p53 gene, *Rai stadium 1+2 eller 3+4, ⁱOpgjort på CIRS-G = Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, [†]ECOG PS 0+1.

Tabel 48. Udvalgte baselinekarakteristika for ELEVATE-TN, RESONATE-2 og Ahn 2018, som indgår i narrative sammenligning (acalabrutinib + obinutuzumab vs. ibrutinib)

Karakteristika	ELEVATE-TN [8] Acalabrutinib + obinutuzumab (n=179)	RESONATE-2 [55], Ibrutinib (n=136)	Ahn [25] (p53 kohorte, n=51), ibrutinib	Ahn [25] (ældre kohorte, n=35), ibrutinib
Alder, median, år (IQR)	70,0 (65,0-75,0)	73 (65-89)	62 (33-82)	69 (63-85)
Tid fra initial diagnose, måneder, median (IQR)	30,5 (9,4-70,7)	31 (1-241)	NR	NR
CIRS-score, median (IQR)	6,0 (3,0-8,0) ⁱ	NR	NR	NR
CIRS > 6	30 (16,8) ⁱ	42 (31)	NR	NR
Median kreatinin- clearance (IQR)	76,5 (59,0-92,5)	NR	NR	NR
Kreatinin-clearance < 60 ml/min.	45 (25,1)	60 (44)	NR	NR



Karakteristika	ELEVATE-TN [8] Acalabrutinib + obinutuzumab (n=179)	RESONATE-2 [55], Ibrutinib (n=136)	Ahn [25] (p53 kohorte, n=51), ibrutinib	Ahn [25] (ældre kohorte, n=35), ibrutinib
ECOG PS				
0		60 (44)	NR	NR
1	68 (38,0) [†]	65 (48)	NR	NR
2	111 (62,0)	11 (8)	NR	NR
Rai stadium				
0	30 (1,7)	NR	NR	NR
I	54 (30,2)	NR	19 (37,3)*	9 (25,7)*
II	36 (20,1)	NR		
III	48 (26,8)	60 (44)*	32 (62,7)*	26 (74,3)*
IV	38 (21,2)			
Højrisikofaktorer				
Del17p-mutation	17 (9,5)	NR	47 (92,2)	3 (8,6)
Del11q-mutation	31 (17,3)	29 (21)	NR	NR
Ikke muteret IGHV	103 (57,5)	58 (43)	34 (66,7)	23 (65,7)
Muteret p53	21 (11,7)	NR	4 (7,8)	0 (0)

Data er angivet som n (%), medmindre andet er specificeret. CIRS = Cumulative Illness Rating Scale, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, IGHV = immunoglobulin heavy-chain variable gene, IQR = interquartile range, p53 = cellular tumour antigen p53 gene, *Rai stadium 1+2 eller 3+4, [†]Opgjort på CIRS-G = Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, [‡]ECOG PS 0+1.

Tabel 49. Udvalgte baselinekarakteristika for studiearmene, som indgår i MAIC-analysen for 2. linjebehandling

Karakteristika	ASCEND [49]		RESONATE [54] [29]		MURANO [56]	
	Acalabrutinib	Investigator's choice	Ibrutinib	Ofatumumab	Venetoclax + rituximab	Bendamustin + rituximab
Antal patienter	155	155	195	196	194	195
Alder, median, år (IQR)	68 (32- 89)	67 (34- 90)	67 (30- 86)	67 (37- 88)	65 (28- 83)	66 (22- 85)
Del17p-mutation	28 (18)	21 (14)	63 (32)	64 (33)	46 (27)	46 (27)
Del11q-mutation	39 (25)	44 (29)	63 (33)	59 (31)	NR	NR
Muteret p53	39 (26)	34 (22)	79 (51)	68 (46)	48 (25)	51 (28)
Ikke muteret IGHV	118 (77)	125 (82)	98 (73)	83 (63)	123 (68)	123 (68)
ECOG PS						
0	58 (37)	55 (35)	79 (41)	80 (41)	111 (57)	108 (56)
1	78 (50)	79 (51)	116 (59)	116 (59)	82 (68)	84 (43)
2	19 (12)	21 (14)	NR	NR	30 (23)	2 (1)
Rai stadium						
0	NR	NR	5 (3)	2 (1)		
I	NR	NR	51 (26)	42 (21)	88 (68)*	103 (74)*
II	NR	NR	30 (15)	39 (20)		
III			23 (12)	35 (18)	30 (23)*	18 (13)*
IV	65 (42)*	64 (41)*	86 (44)	78 (40)		
Andel patienter med en median kreatinin-clearance < 70 ml/min.	41 (26) ⁱ	37 (24) ⁱ	NR	NR	NR	NR

Data er angivet i n (%), medmindre andet er specificeret. CIRS = Cumulative Illness Rating Scale, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, IGHV = immunoglobulin heavy-chain variable gene, IQR = interquartile range, p53 = cellular tumour antigen p53 gene, *Rai stadium 0+1+2 eller 3+4, ⁱAndel af patienter med en median kreatinin-clearance < 60 ml/min.



Tabel 50. Udvalgte baselinekarakteristika for studiearmene, som indgår i NMA-analysen for 2. linjebehandling

Karakteristika	ASCEND [49]		RESONATE [54] [29]		MURANO [56]		Furman [51]		Jones [42]		HELIOS [37]		Huang [57]		Zelentz [43]	
	Acalabrutinib	Investigator's choice	Ibrutinib	Ofatumumab	Venetoclax + rituximab	Bendamustin + rituximab	Idelalisib + rituximab	Placebo + rituximab	Idelalisib + ofatumumab	Ofatumumab	Ibrutinib + B + R	Placebo + B + R	Ibrutinib	Rituximab	Idelalisib + B + R	Placebo + B + R
Antal patienter	155	155	195	196	194	195	110	110	174	87	289	289	106	54	207	209
Alder, median, år (IQR)	68 (32-89)	67 (34-90)	67 (30-86)	67 (37-88)	65 (28-83)	66 (22-85)	71 (48-90)	71 (47-92)	68 (61-74)	67 (62-74)	64 (31-86)	63 (36-83)	65 (39-87)	67 (21-86)	62 (56-69)	64 (56-70)
Del17p-mutation	28 (18)	21 (14)	63 (32)	64 (33)	46 (27)	46 (27)	42 % [¥]	45 % [¥]	70 (40) [¥]	33 (38) [¥]	NR	NR	23 (22)	13 (24)	38 (18)	40 (19)
Del11q-mutation	39 (25)	44 (29)	63 (33)	59 (31)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	87 (30)	65 (22)	22 (21)	12 (22)	NR	NR
Muteret p53	39 (26)	34 (22)	79 (51)	68 (46)	48 (25)	51 (28)	42 % [¥]	45 % [¥]	70 (40) [¥]	33 (38) [¥]	NR	NR	NR	NR	69 (33) [¥]	68 (34) [¥]
Ikke muteret IGHV	118 (77)	125 (82)	98 (73)	83 (63)	123 (68)	123 (68)	83 %	85 %	137 (79)	68 (78)	210 (81)	208 (80)	63 (59)	35 (65)	173 (84)	173 (83)
Binet stadium																
A	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	26 (10)	23 (9)	2 (2)	4 (8)	NR	NR
B	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	51 (29)	29 (33)	132 (52)	119 (46)	25 (25)	10 (20)	NR
C	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	107 (62)	45 (52)	98 (38)	116 (45)	73 (73)	37 (73)	NR
ECOG PS																
0	58 (37)	55 (35)	79 (41)	80 (41)	111 (57)	108 (56)	NR	NR	NR	NR	125 (43)	126 (44)	54 (51)	23 (43)	NR	NR
1	78 (50)	79 (51)	116 (59)	116 (59)	82 (68)	84 (43)	NR	NR	NR	NR	164 (57)	163 (56)	52 (49)	31 (57)	NR	NR
2	19 (12)	21 (14)	NR	NR	30 (23)	2 (1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Rai stadium																
0	NR	NR	5 (3)	2 (1)			0 %	1 %	NR	NR			0	0	NR	NR
I	NR	NR	51 (26)	42 (21)	88 (68)*	103 (74)*	31 %*	26 %*	NR	NR	157 (61)*	139 (54)*	9 (9)	11 (22)	40 (19)	41 (20)
II	NR	NR	30 (15)	39 (20)					26 (15)	21 (24)			11 (11)	3 (6)	61 (30)	71 (34)
III			23 (12)	35 (18)			64 %*	65 %*	24 (14)	10 (12)			18 (18)	9 (18)	20 (10)	16 (8)
IV	65 (42)*	64 (41)*	86 (44)	78 (40)	30 (23)*	18 (13)*			93 (53)	39 (45)	99 (39)*	119 (46)*	61 (62)	28 (55)	82 (40)	69 (33)
CIRS-score, median (IQR)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	4 (2-7)	4 (2-7)	NR	NR	NR	NR	NR	NR



Karakteristika	ASCEND [49]		RESONATE [54] [29]		MURANO [56]		Furman [51]		Jones [42]		HELIOS [37]		Huang [57]		Zelentez [43]	
	Acalabrutinib	Investigator's choice	Ibrutinib	Ofatumumab	Venetoclax + rituximab	Bendamustin + rituximab	Idelalisib + rituximab	Placebo + rituximab	Idelalisib + ofatumumab	Ofatumumab	Ibrutinib + B + R	Placebo + B + R	Ibrutinib	Rituximab	Idelalisib + B + R	Placebo + B + R
Andel patienter med en CIRS-score > 6	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Andel patienter med en median kreatinin-clearance < 70 ml/min.	41 (26) ⁱ	37 (24) ⁱ	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Data er angivet i n (%), medmindre andet er specificeret. CIRS = Cumulative Illness Rating Scale, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status, B+R = bendamustin + rituximab, IGHV = immunoglobulin heavy-chain variable gene, IQR = interquartile range, p53 = cellular tumour antigen p53 gene, *Rai stadium 0+1+2 eller 1+2 eller 3+4, ⁱAndel patienter med en median kreatinin-clearance < 60 ml/min., [†]17p-deletion eller p53-mutation.



Bilag 3: Gennemgang Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 51. Vurdering af risiko for bias Sharman et al., 2020, ELEVATE-TN, NCT02475681

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseringen blev gennemført vha. <i>interactive voice and web response system</i> med stratificering på udvalgte parametre: "Patients were randomly assigned (1:1:1) via a centralised interactive voice and web response system to receive acalabrutinib-obinutuzumab, acalabrutinib monotherapy, or obinutuzumab-chlorambucil. Patients were stratified based on the presence or absence of del(17)(p13-1), ECOG PS score (0-1 vs 2), and geographic region (North America, western Europe, or other)."
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter. Når patienter ikke er blindede for interventionen, er der risiko for, at patienternes præferencer påvirker, i hvilken grad bivirkninger/uønskede hændelser rapporteres og tolereres inden eventuelt behandlingsophør. For disse effektmål er der derfor risiko for bias. For OS og PFS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning.
Manglende data for effektmål	Lav	Effektmålene blev analyseret for intent-to-treat-populationen, mens sikkerhed blev analyseret for de patienter, der modtog mindst én dosis studiemedicin: "Efficacy was analysed in the intention-to-treat population according to the randomly assigned treatment group. Safety was analysed in all patients who received at least one dose of any study medication."
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Behandlingen var blindet for den uafhængige komité, der analyserede resultaterne: "An independent data monitoring committee periodically reviewed safety data and efficacy results in the planned interim analysis. A masked independent review committee (IRC) assessed progression and response data. The study sponsor did not do any aggregated analyses by treatment group until after the IRC had been unmasked."
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser. Denne er tilgængelig i det udgivne <i>supplementary appendix</i> og indeholder de nødvendige detaljer.
Overordnet risiko for bias	Lav	Data er indsamlet og analyseret efter en udførlig plan. Det vurderes derfor, at den samlede risiko for bias er lav.



Tabel 52. Vurdering af risiko for bias Byrd et al., 2021, ELEVATE-RR, NCT-02477696

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomiseringen blev gennemført vha. <i>interactive web response system</i> med stratificering på udvalgte parametre og uden mulighed for cross over: <i>"An interactive web response system randomly assigned eligible patients in a 1:1 ratio to receive oral acalabrutinib 100 mg twice daily or ibrutinib 420 mg once daily (openlabel) until disease progression or unacceptable toxicity. Random assignment was stratified by del(17)(p13.1) status (yes or no), Eastern Cooperative Oncology Group performance status score (2 v 1 or less), and number of prior therapies (1-3 v 4 or more). Crossover between treatment groups was not permitted."</i>
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter. Når patienter ikke er blinde for interventionen, er der risiko for, at patienternes præferencer påvirker, i hvilken grad bivirkninger/uønskede hændelser rapporteres og tolereres inden eventuelt behandlingsophør. For disse effektmål er der derfor risiko for bias. For OS og PFS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning.
Manglende data for effektmål	Lav	<i>"Efficacy analyses were performed for the intent to-treat population (all randomly assigned patients). Safety analyses, including the safety secondary end points, were performed for the safety population (all patients who received at least one dose of study drug)."</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Behandlingen var blindet for den uafhængige komité, der analyserede resultaterne: <i>"An independent review committee (IRC) centrally assessed progression and response data in a blinded manner. An independent data monitoring committee periodically reviewed unblinded safety and efficacy data. The study team was blinded to data at the aggregate level from the start of the study until after the final data transfer from the IRC and finalization of the statistical analysis plan. The study sponsor performed aggregated analyses by treatment group after final results were received from the IRC."</i>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser. Denne er tilgængelig i det udgivne supplement og indeholder alle de nødvendige detaljer sammen med protokollen.
Overordnet risiko for bias	Lav	Data er indsamlet og analyseret efter en på forhånd angivet udførlig protokol. Det vurderes derfor, at den samlede risiko for bias er lav.