

Medicinrådets protokol for vurdering af 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 protokollen

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

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

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

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	8. december 2020
Dokumentnummer	98714
Versionsnummer	1.0

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 9. december 2020



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Introduktion	4
2.1	Kronisk lymfatisk leukæmi	4
2.2	Acalabrutinib som monoterapi og i kombination med obinutuzumab.....	5
2.3	Nuværende behandling	5
3.	Kliniske spørgsmål	7
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	8
3.3	Klinisk spørgsmål 3.....	9
3.4	Klinisk spørgsmål 4.....	10
3.5	Klinisk spørgsmål 5.....	10
3.6	Effekt mål	11
3.6.1	Kritiske effekt mål	12
3.6.2	Vigtige effekt mål	12
4.	Litteratursøgning	13
5.	Den endelige ansøgning.....	15
6.	Evidensens kvalitet	17
7.	Andre overvejelser	17
7.1	IGHV-mutationsstatus.....	17
7.2	Kombination med obinutuzumab	18
7.3	Behandling med acalabrutinib før eller efter ibrutinib	18
7.4	Samtidige vurderinger i fagudvalget.....	18
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	18
9.	Referencer	19
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	21
11.	Versionslog	22
12.	Bilag.....	23
	Bilag 1: Søgestreng	23



1. Begreber og forkortelser

BTK:	Brutons tyrosinkinase
CI:	Konfidensinterval
CIRS:	Cumulative illness scale
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>
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>
iwCLL:	<i>Intention to treat</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
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra AstraZeneca, som ønsker, at Medicinrådet vurderer acalabrutinib 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). Vi modtog den foreløbige ansøgning den 4. september 2020.

2.1 Kronisk lymfatisk leukæmi

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er en kræftsygdom i blodet, som opstår i kroppens B-celler og påvirker deres regulering af celledeling og celledød. Det fører til en ophobning af B-celler bl.a. i knoglemarv, lymfeknuder, milt og blod. B-cellernes normale funktioner svækkes, ligesom funktionen af knoglemarvens andre celler kan være påvirket. Det hyppigste symptom på CLL er træthed, og oftest opdages sygdommen tilfældigt. Øvrige diskrete symptomer omfatter typisk hævede lymfeknuder, forstørret milt, blodmangel, uforklarlig feber, vægttab og øget infektionstendens.

Kronisk lymfatisk leukæmi er den meste almindelig blodkræft i de vestlige lande og udgør ca. 30 % af samtlige leukæmier [1]. Incidensen er i Danmark ca. 6-7 pr. 100.000 indbyggere pr. år, og der registreres ca. 450-500 nye tilfælde om året [2]. Det estimeres, at ca. 4.000 patienter lever med sygdommen i Danmark [3]. Medianalderen er ved diagnosetidspunktet 70 år, og dobbelt så mange mænd som kvinder får diagnosen [1,2]. Da CLL ofte er asymptomatisk på diagnosetidspunktet, opdages det typisk ved en tilfældighed efter en blodprøve. Diagnosen stilles ved konstatering af vedvarende unormale niveauer af B-celler (lymfocytose), defineret som > 5 mia. monoclonale B-celler pr. liter blod i tre måneder eller derover. På diagnosetidspunktet foretages en vurdering af sygdomsstadie (baseret på sygdomsudbredelse, stadietopdeling 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 patienterne 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 mere end 12 år afhængigt af sygdomsstadie og risikoprofil. Både sygdomsstadie, patientens symptomer og risikoprofil har indflydelse på igangsættelse og valg af behandling, ligesom de har betydning for patienternes prognose, hvilket er afspejlet i den internationale prognostiske indeks for CLL (*CLL-International Prognostic Index (IPI)*) [4].

Del17p/TP53-mutation er forbundet med en væsentligt dårligere prognose og har betydning for den behandling, der tilbydes, idet patienter med del17p/TP53-mutation ikke behandles med kemoimmunoterapi. Af andre kromosomforandringer med betydning for prognosen er del11q og trisomi 12, som er forbundet med en dårligere prognose



samt del13q, som er forbundet med bedre prognose. Umutteret IGHV-status er associeret med forringet prognose og signifikant kortere overlevelse sammenlignet med muteret IGHV-status uanset stadiet af sygdommen [5,6].

2.2 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 [9,10].

Lægemidlerne administreres som følger i serier a 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 1000 mg på dag 8 og 15 i 2. serie, herefter i.v. 1000 mg på dag 1 i serie 3-7.

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

2.3 Nuværende behandling

Behandlingen af CLL varetages af de hæmatologiske afdelinger. På diagnosetidspunktet skelnes mellem behandlingskrævende og ikkebehandlingskrævende sygdom. Ikke-behandlingskrævende sygdom følges med *watch and wait*, indtil sygdommen bliver behandlingskrævende ifølge kriterier defineret af *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL).

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

I behandlingsøjemed opdeles patientpopulationen efter, hvorvidt de har deletion17p/p53-mutation eller ej og efter performancestatus, alder og komorbiditeter. Hvorvidt patienterne har deletion17p/p53-mutation eller ej er afgørende for, hvilken behandling de skal have i 1. linje. Patienter *uden* deletion17p/p53-mutation bliver behandlet med cytostatika i form af enten chlorambucil, fludarabin og cyclofosamid eller bendamustin i kombination med et anti-CD20-antistof. Patienter *med* deletion17p/p53-mutation er ikke



følsomme for behandling med cytostatika og behandles i stedet med proteinkinase-hæmmeren ibrutinib eller venetoclax i kombination med obinutuzumab. Hvis de to behandlinger ikke tolereres, kan i stedet anvendes idelalisib i kombination med rituximab. Idelalisib anvendes sjældent i Danmark.

For patienter *uden* deletion17p/p53-mutation afgøres valget af cytostatika og anti-CD20-antistof af patientens alder, performancestatus og mængden af komorbiditet [11]. Fludarabin og cyclofosfamid i kombination med rituximab anvendes typisk til de yngre patienter med god performancestatus, bendamustin og rituximab til den ældre patientpopulation med god performancestatus (eller de yngre patienter med dårlig performancestatus), og chlorambucil plus et CD20-antistof til patienter med dårlig performancestatus. Traditionelt har man anvendt cytostatika i første linje, når det var muligt, fordi de medicinske behandlingsmuligheder har været få, og fordi højere alder og deletion17p/p53-mutation senere i sygdomsforløbet kan udelukke behandling med cytostatika. Dog har nye targeterede behandlinger vist sig at være mere effektive og med 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, hvorvidt patienterne har IGHV-mutation eller ej, selvom det er af betydning for patienternes prognose. Studier viser, at en opdeling af patienterne i forhold til IGHV-status er relevant for effekten af nogle behandlinger, og fagudvalget forventer, at den praksis på sigt vil blive aktuel i dansk sammenhæng [12–14]. Denne ændring i behandlingspraksis er reflekteret i den seneste retningslinje for CLL fra DLG, hvor tidligere ubehandlede patienter uden IGHV-mutation og uden deletion17p/p53-mutation anbefales behandlet med enten ibrutinib eller venetoclax i kombination med et CD20-antistof (enten rituximab eller obinutuzumab). Aktuelt er det dog ikke muligt at behandle efter denne retningslinje, da Medicinrådet ikke har anbefalet venetoclax til patienter uden del17p/TP53-mutation.

Ved tilbagefald efter behandling med cytostatika behandles patienterne uanset deletion17p/ p53-mutation med enten venetoclax i kombination med rituximab, som er et anti-CD20-antistof, eller ibrutinib [11].

Der er ca. 150 patienter om året med behandlingsbehov i 1. linje [11], hvoraf ca. 90 % (ca. 135 patienter) ikke har deletion17p/p53-mutation og derfor behandles med cytostatika i kombination med et anti-CD20-antistof [15]. I denne patientgruppe forventer fagudvalget, at 40 % (ca. 55 patienter) har muteret IGHV, og 60 % (ca. 80 patienter) er umuteret. De resterende 10 % (ca. 15 patienter) med deletion17p/p53-mutation behandles med ibrutinib eller venetoclax i kombination med obinutuzumab.

Fagudvalget vurderer, at ca. 65-70 patienter om året behandles i 2. linje. Fagudvalgets estimering af patientantal i de forskellige grupper er baseret på informationer fra den landsdækkende LYFO-database, viden om tid til første tilbagefald og forekomsten af deletion17p/p53-mutation på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet [16–19].



3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vores vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel vi undersøger (interventionen), af den behandling vi sammenligner med (komparator(er)) og af effektmålene. Fagudvalget har stillet fire spørgsmål til 1. linje, idet ansøger har søgt om vurdering af både acalabrutinib monoterapi og acalabrutinib i kombination med obinutuzumab, og begge vurderinger foretages til tidligere ubehandlede patienter med og uden del17p/TP53-mutation. Derudover har fagudvalget stillet et klinisk spørgsmål til 2. linje vedrørende acalabrutinib til patienter med relaps.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har acalabrutinib som monoterapi sammenlignet med kemoimmunterapi for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion17p/p53-mutation?

Population

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

Intervention

Acalabrutinib som monoterapi doseret som følger i serier a 28 dage:

- p.o. 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Komparatorer

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

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

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

- Bendamustin i.v. 70-90 mg/m² på dag 1 og 2
- Rituximab i.v. 375 mg/m² på dag 1 i første serie, herefter i.v. 500 mg/m² på dag 1 i efterfølgende serier.

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

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



Anvendelsen af de forskellige komparatorer afhænger i dansk klinisk praksis af patienternes alder og komorbiditet. Ansøger bedes belyse sammenligninger med alle komparatorer og gøre tydeligt rede for studiepopulationerne, hvad angår baselinekarakteristika, prognostiske faktorer (herunder IGHV-mutationsstatus) og sammenlignelighed med den danske patientpopulation.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har acalabrutinib i kombination med obinutuzumab sammenlignet med kemoimmunterapi for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion17p/p53-mutation?

Population

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

Intervention

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

- 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 1000 mg på dag 8 og 15 i 2. serie, herefter i.v. 1.000 mg på dag 1 i serie 3-7.

Komparatorer

Chlorambucil i kombination med obinutuzumab (CD20-antistof) doseret som følger i 6 serier a 28 dage:

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

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

- Bendamustin i.v. 70-90 mg/m² på dag 1 og 2
- Rituximab i.v. 375 mg/m² på dag 1 i første serie, herefter i.v. 500 mg/m² på dag 1 i efterfølgende serier.

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

- Fludarabin 25 mg/m² i.v. dag 1-3 eller 40 mg/m² p.o. dag 1-3
- Cyclofosfamid 250 mg/m² i.v. eller p.o. dag 1-3



- Rituximab 375 mg/m² i.v. dag 1, 1. serie, serie 2-6: 500 mg/m².

Anvendelsen af de forskellige komparatorer afhænger i dansk klinisk praksis af patienternes alder og komorbiditet. Ansøger bedes belyse sammenligninger med alle komparatorer og gøre tydeligt rede for studiepopulationerne, hvad angår baselinekarakteristika, prognostiske faktorer og sammenlignelighed med den danske patientpopulation.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvilken værdi har acalabrutinib som monoterapi sammenlignet med dansk standardbehandling hos patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion17p/p53-mutation?

Population

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

Intervention

Acalabrutinib som monoterapi doseret som beskrevet i afsnit 3.1.

Komparator

- Ibrutinib p.o. 420 mg dagligt indtil progression.
- Venetoclax i kombination med obinutuzumab

Obinutuzumab i.v., serie 1: 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1.000 mg på dag 8 og 15, serie 2-6: 1.000 mg på dag 1.

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

Fagudvalget ønsker at se sammenligningen foretaget med den af komparatorerne, der giver det bedste sammenligningsgrundlag. Begge komparatorer bør kunne vælges i den sundhedsøkonomiske model.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.



3.4 Klinisk spørgsmål 4

Hvilken værdi har acalabrutinib i kombination med obinutuzumab sammenlignet med dansk standardbehandling hos patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi med deletion17p/p53-mutation?

Population

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

Intervention

Acalabrutinib i kombination med obinutuzumab doseret som beskrevet i afsnit 3.2.

Komparator

- Ibrutinib p.o. 420 mg dagligt indtil progression.
- Venetoclax i kombination med obinutuzumab, som angivet i afsnit 3.3.

Fagudvalget ønsker at se sammenligningen foretaget med den af komparatorerne, der giver det bedste sammenligningsgrundlag. Begge komparatorer bør kunne vælges i den sundhedsøkonomiske model.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.5 Klinisk spørgsmål 5

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

Population

Patienter med kronisk lymfatisk leukæmi, der oplever behandlingskrævende relaps eller behandlingssvigt efter mindst en tidligere behandling.

Intervention

Acalabrutinib som monoterapi doseret som beskrevet i afsnit 3.1.

Komparator

- Venetoclax i kombination med rituximab doseret som følger:
Venetoclax p.o. 20 mg dagligt i uge 1, 50 mg dagligt i uge 2, 100 mg dagligt i uge 3, 200 mg dagligt i uge 4, 400 mg dagligt i uge 5 og herefter 400 mg dagligt fra uge 6 og 24 måneder frem.
Fra uge 6, i 6 serier a 28 dage rituximab 375 mg/m² i.v. på dag 1 i serie 1, 500 mg/m² på dag 1 i serie 2-6.
- Ibrutinib p.o. 420 mg dagligt indtil progression



Fagudvalget ønsker at se sammenligningen foretaget med den af komparatorerne, der giver det bedste sammenligningsgrundlag. Begge komparatorer bør kunne vælges i den sundhedsøkonomiske model.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.6 Effektmål

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

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål

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

*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

** Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

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



3.6.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Det primære mål for behandling af CLL er at forbedre patientens overlevelse (overall survival, OS). Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død, uanset årsag. Overlevelse opgøres typisk som en medianoverlevelse eller som en andel af patienter, der er i live ved en given opfølgningstid. Den mediane overlevelse er oftest ikke tilgængelig ved godkendelsen af nye lægemidler til behandling af CLL, fordi overlevelsen med nuværende behandlingsmuligheder er mellem 4 og 12 år. Overlevelseshraten ved 3 år er i omegnen af 90 % for patienter, der behandles i førstelinje [20]. Overlevelsen ønskes derfor opgjort som andelen af patienter, der er i live efter 3 år eller efter længst mulig opfølgningstid. For 3-årsoverlevelseshrate vurderer fagudvalget, at 5 %-point er en klinisk relevant forskel mellem grupperne.

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

3.6.2 Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (progression-free survival, PFS) er defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression, jf. iwCLL guidelines [21]. PFS anses desuden af EMA for at være et passende primært effektmål for vurdering af nye lægemidler til CLL, men den nødvendige opfølgningstid for modne PFS-data (median) er over fem år. Fagudvalget ønsker derfor PFS opgjort som PFS-rate ved 3 år eller med længst mulig opfølgningstid. PFS vurderes at være et vigtigt effektmål. Da hændeshraterne for progression ved 3-årsopfølgning vil være højere end hændeshraterne for død, forventes der en større forskel i PFS-rate sammenlignet med OS-rate mellem grupperne ved 3-årsopfølgning. Derfor vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel for 3-års PFS-rate er 10 %-point.

Livskvalitet

EORTC-QLQ-C30 er et generisk spørgeskema, som anvendes til kræftpatienter. Redskabet måler livskvalitet, symptomer og overordnet helbredsstatus. Spørgeskemaet består af 30 spørgsmål og er udviklet til brug i klinisk forskning. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på Osoba et al., hvor en lille ændring i livskvalitet er defineret som 10 point [22]. Fagudvalget vælger at anvende den mindste klinisk relevante forskel på 10 point mellem grupperne. Fagudvalget bemærker, at det kan være vanskeligt at foretage en meningsfuld sammenligning af patienternes livskvalitet på tværs af de forskellige behandlinger og studier, da behandlingsregimerne har



forskellig varighed. Fagudvalget ønsker, at ansøger undersøger, hvorvidt der for intervention og komparator findes fælles opfølgningstider for ændringen i livskvalitet og opgør disse i den endelige ansøgning.

Bivirkninger

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

Fagudvalget ønsker alvorlige uønskede hændelser opgjort som andel af patienter, der oplever mindst en grad 3-4 bivirkning, og en forskel mellem grupperne på 10 procentpoint anses som klinisk relevant. Fagudvalget vurderer, at størstedelen af patienterne (ca. 70 %) vil opleve en grad 3-4 uønskede hændelser i løbet af 2 år. Da fagudvalget ikke har kendskab til kliniske studier, der direkte sammenligner effekten af acalabrutinib med alle komparatorer, bør ansøger vurdere, om sammenligning af hændelsesfrekvenser kan foretages på forsvarlig vis på baggrund af studiedesign, median opfølgningstid, dataindsamling og hvordan bivirkninger/hændelser er opgjort og rapporteret. Overvejelser omkring dette skal fremgå i den endelige ansøgning.

Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og bivirkninger

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

4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes et studie (ELEVATE-TN), hvor acalabrutinib med og uden obinutuzumab er sammenlignet direkte

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



med chlorambucil i kombination med obinutuzumab. Studiet er rapporteret i følgende publikation:

- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278–91.

Derudover findes studiet ASCEND, der sammenligner acalabrutinib med bendamustin + rituximab eller idelalisib til patienter i 2. linje.

- 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.

Det er ikke tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare alle de kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor undersøge, om der findes andre studier, som besvarer de effektmål, der ikke er rapporteret i ovennævnte studier og belyser de komparatorer, der ikke indgår i ovennævnte studier. Ansøger skal på baggrund af studierne foretage en indirekte sammenligning for at besvare de kliniske spørgsmål, som de direkte sammenligninger ikke kan besvare. Ansøger skal derudover konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for litteratursøgning

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

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



5. Den endelige ansøgning

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

Studier og resultater

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

Statistiske analyser

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



Metaanalyser

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

Narrative analyser

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

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

Særligt for denne protokol

Ansøger bedes undersøge muligheden for at besvare de kliniske spørgsmål ved en netværksmetaanalyse og bedes gøre det, såfremt det er metodemæssigt forsvarligt. Ved brug af netværksmetaanalyser anbefaler Medicinrådet, at det analyserede netværk bliver begrænset til de behandlingsalternativer (aktive såvel som eventuelt placebo, 'best supportive care' eller 'standard of care'), som er nødvendige for at belyse sammenligningen mellem det nye lægemiddel og de(n) valgte komparator(er).

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være



gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, f.eks. behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

6. Evidensens kvalitet

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

7. Andre overvejelser

7.1 IGHV-mutationsstatus

Ansøger bedes med henblik på evt. differentiering af effekt at 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.

7.2 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.

7.3 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 evt. efterfølgende effekt af acalabrutinib.

7.4 Samtidige vurderinger i fagudvalget

Fagudvalget gør opmærksom på, at ibrutinib + rituximab også er under vurdering i Medicinrådet til tidligere ubehandlede patienter uden del17p/TP53-mutation.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



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. Dansk Lymfom Gruppe C. Kronisk Lymfatisk Leukæmi (CLL). Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet. Version 1. 2019.
8. Rotbain EC, Frederiksen H, Hjalgrim H, Rostgaard K, Egholm GJ, Zahedi B, et al. IGHV mutational status and outcome for patients with chronic lymphocytic leukemia upon treatment: a Danish nationwide population-based study. *Haematologica.* 2020;105(6):1621–9.
9. 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.
10. 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-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10232):1278–91.
11. RADS. Behandlingsvejledning for kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). 2016;December(CLL):1–9.
12. 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.* 2018;132(Supplement 1):LBA-4-LBA-4.
13. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43–56.
14. 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.
15. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood.* 2014;123(21):3247–54.
16. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(29):4473–9.
17. Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J, Trbusek M, Rossi D, Kater AP, et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia.



- Leukemia. 2012;26(7):1458–61.
18. Eichhorst B, Hallek M. Prognostication of chronic lymphocytic leukemia in the era of new agents. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2016;2016(1):149–55.
 19. Buccheri V, Barreto WG, Fogliatto LM, Capra M, Marchiani M, Rocha V. Prognostic and therapeutic stratification in CLL: focus on 17p deletion and p53 mutation. *Ann Hematol.* 2018;97(12):2269–78.
 20. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Malignt Lymfom og CLL National årsrapport 2018. 2018.
 21. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018;131(25):2745–60.
 22. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139–44.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)

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>Reservelæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
To patienter/patientrepræsentanter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	8. december 2020	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Søgestreng for identifikation af relevant litteratur i PubMed.

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

#	Søgetermer	Kommentar
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh]	Søgetermer for indikationen
2	CLL[tiab]	
3	chronic lymphocytic leukemia[tiab] OR chronic lymphocytic leukaemia[tiab]	
4	chronic lymphatic leukemia[tiab] OR chronic lymphatic leukaemia[tiab]	
5	chronic lymphoblastic leukemia[tiab] OR chronic lymphoblastic leukaemia[tiab]	
6	chronic b-cell leukemia[tiab] OR chronic b-cell leukaemia[tiab]	
7	SLL[tiab] OR small lymphocytic lymphoma[tiab] OR small cell lymphoma[tiab]	
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	
9	newly diagnosed[tiab] OR treatment-naive[tiab] OR treatment-naïve[tiab]	Søgetermer for tidligere ubehandlede patienter
10	1L[tiab] OR firstline[tiab] OR first-line[tiab] OR frontline[tiab] OR front-line[tiab] OR primary treatment[tiab] OR primary therapy[tiab] OR untreated[tiab] OR initial therapy[tiab]	
11	Recurrence[mh] OR Neoplasm Recurrence, Local[mh] OR 2L[ti] OR secondline[ti] OR second-line[ti] OR relapse*[ti] OR refractory[ti] OR recurren*[ti] OR previously treated[ti]	Søgetermer for 2.-linjebehandling til eksklusion i spg 1-4
12	Recurrence[mh] OR Neoplasm Recurrence, Local[mh] OR 2L[tiab] OR secondline[tiab] OR second-line[tiab] OR relapse*[tiab] OR refractory[tiab] OR recurren*[tiab] OR previously treated[tiab]	Søgetermer 2.-linjebehandling til anvendelse i spg 5
13	(#8 AND (#9 OR #10)) NOT #11	Population klinisk spg 1-4
14	(#8 AND #12)	Population klinisk spg 5



#	Søgetermer	Kommentar
15	acalabrutinib[nm] OR acalabrutinib[tiab] OR ACP-196[tiab] OR Calquence*[tiab]	Søgetermer for intervention og komparatorer
16	venetoclax[nm] OR venetoclax[tiab] OR Venclyxto*[tiab] OR Venclexta*[tiab]	
17	obinutuzumab[nm] OR obinutuzumab[tiab] OR Gazyva*[tiab] or afutuzumab[tiab]	
18	Chlorambucil[mh] OR chlorambucil[tiab] OR amboclorin*[tiab] OR chloraminophene[tiab] OR chlorbutin*[tiab] OR Leukeran*[tiab]	
19	Bendamustine Hydrochloride[mh] OR bendamustin*[tiab] OR Levact*[tiab] OR Treanda*[tiab]	
20	Rituximab[mh] OR rituximab[tiab] OR Rituxan*[tiab] OR Mabthera*[tiab]	
21	fludarabine[nm] OR fludarabine[tiab] OR Fludara*[tiab]	
22	Cyclophosphamide[mh] OR cyclophosphamide[tiab] OR cyclophosphan*[tiab] OR cytophosphan*[tiab] OR Cytoxan*[tiab] OR Endoxan*[tiab] OR Neosar*[tiab]	
23	R-FC[tiab] OR RFC[tiab]	
24	PCI 32765[nm] OR ibrutinib[tiab] OR Imbruvica*[tiab] OR PCI-32765[tiab] OR PCI32765[tiab]	
25	#15 OR (#17 AND #18) OR (#19 AND #20) OR (#23 OR (#20 AND #21 AND #22)) OR #24	Intervention og komparatorer spg 1-4
26	#15 OR #24 OR (#20 AND #16)	Intervention og komparator spg 5
27	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Guideline[pt] OR Review[pt] OR case report[ti]	Søgetermer for ikke relevante publikationstyper og dyrestudier (der ekskluderes)
28	animals[mh] NOT humans[mh]	
29	animal*[ti] OR murine[ti] OR mouse[ti] OR mice[ti] OR rat[ti] OR rats[ti] OR rodent[ti]	
30	#27 OR #28 OR #29	
31	Randomized Controlled Trial[pt] OR Controlled Clinical Trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR Clinical Trials as Topic[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	Filter til identifikation af RCT'er



#	Søgetermer	Kommentar
32	(#13 AND #25 AND #31)	Kombination af population, intervention og komparatorer til spg 1-4.
33	(#14 AND #26 AND #31)	Kombination af population, intervention og komparatorer til spg 5.
34	(#32 OR #33) NOT #30	Endelig søgning

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

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

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

#	Søgetermer	Kommentar
#1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]	Søgetermer for indikationen
#2	(CLL or SLL):ti,ab	
#3	(chronic next (lymphocytic or lymphatic or lymphoblastic or b-cell or small) next leuk*emia):ti,ab,kw	
#4	#1 or #2 or #3	
#5	(acalabrutinib or ACP-196 or Calquence*):ti,ab,kw	Søgetermer for intervention og komparatorer
#6	(venetoclax or Venclyxto* or Venclexta* or "ABT 199" or ABT199 or "GDC 0199" or GDC0199 or "RG 7601" or RG7601):ti,ab,kw	
#7	(obinutuzumab or Gazyva* or afutuzumab or "GA 101" or GA101 or "RO 5072759" or RO5072759):ti,ab,kw	
#8	(chlorambucil or chlorambucil or amboclorin or chloraminophene or chlorbutin or Leukeran*):ti,ab,kw	
#9	(bendamustin* or Levact* or Treanda*):ti,ab,kw	
#10	(rituximab or Rituxan* or Mabthera*):ti,ab,kw	
#11	(fludarabine or Fludara*):ti,ab,kw	



#	Søgetermer	Kommentar
#12	(cyclophosphamide or cyclophosphan* or cytophosphan* or Cytoxan* or Endoxan* or Neosar*):ti,ab,kw	
#13	(R-FC or RFC):ti,ab	
#14	(ibrutinib or Imbruvica* or "PCI 32765" or PCI32765):ti,ab,kw	
#15	#5 or (#7 and #8) or (#9 and #10) or (#13 or (#10 and #11 and #12)) or #14 or (#6 and #10)	Kombination af Intervention og komparatorer
#16	("conference abstract" or review):pt	Søgetermer for ikke relevante
#17	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	publikationstyper (der ekskluderes)
#18	NCT*:au	
#19	#16 or #17 or #18	
#20	(#4 and #15) not #19	
#21	#20 not pubmed:an	Endelig søgning

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