

Medicinrådets protokol vedrørende vurdering af ibrutinib i kombination med rituximab til behandling af tidligere ubehandlede patienter med kronisk lymfatisk leukæmi

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om 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 deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi 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, 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 ansøgende virksomhed få besked.

Godkendt af Medicinrådet 11. november 2020

Dokumentnummer 97366

Versionsnummer 1.1

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	Kronisk lymfatisk leukæmi	4
2.2	Ibrutinib i kombination med rituximab	4
2.3	Nuværende behandling	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Effektmål	7
3.2.1	Kritiske effektmål	8
3.2.2	Vigtige effektmål	9
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling og -analyse	10
6	Evidensens kvalitet	12
7	Andre overvejelser	12
7.1	IGHV-mutationsstatus	12
7.2	Kombination med rituximab	12
7.3	Kombination med CD-20 antistoffer	12
7.4	Betydning for efterfølgende behandlinger	12
8	Relation til behandlingsvejledning	12
9	Referencer	13
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	15
11	Versionslog	16
12	Bilag 1: Søgestreng	17

1 Begreber og forkortelser

BTK	<i>Brutons tyrosinkinase</i>
CI	Konfidensinterval
CIRS	<i>Cumulative illness rating 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>
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>
MCL	Mantle-celle-lymfom
OR	<i>Odds ratio</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator 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>
WM	Waldenströms makroglobulinæmi

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Janssen-Cilag A/S, som ønsker, at Medicinrådet vurderer ibrutinib i kombination med rituximab til behandling af patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 10. september 2020.

2.1 Kronisk lymfatisk leukæmi

Kronisk lymfatisk leukæmi er en hæmatologisk kræftsygdom, som opstår i kroppens B-lymfocytter og påvirker deres regulering af celledeling og celledød. Det fører til en ophobning af B-lymfocytter bl.a. i knoglemarv, lymfeknuder, milt og blod. B-cellernes normale funktioner svækkes, ligesom funktionen af knoglemarvens andre celler kan være påvirket. Symptomerne hos patienter med kronisk lymfatisk leukæmi er relaterede hertil og omfatter typisk hævede lymfeknuder, forstørret milt, blodmangel, træthed, uforklarlig feber, vægttab og øget infektionstendens.

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

CLL er ofte asymptomatisk på diagnosetidspunktet og kan blive opdaget tilfældigt efter en blodprøve. Diagnosen stilles ved konstatering af persisterende (vedvarende) lymfocytose, defineret som > 5 mia. monoklonale B-celler pr. liter blod i tre måneder eller derover. På diagnosetidspunktet foretages en vurdering af sygdomsstadie (baseret på sygdomsudbredelse, Binet-stadieinddeling) og sygdommens aggressivitet (risikoprofil på baggrund af cytogenetiske forandringer og immunoglobulin heavy-chain variable region (IGHV)-mutationsstatus). Både sygdomsstadie, patientens symptomer og risikoprofil har indflydelse på igangsættelse og valg af behandling, ligesom de har betydning for patienternes prognose.

Kronisk lymfatisk leukæmi har ofte et indolent forløb, hvor patienterne med tidlige stadier og langsomt progredierende sygdom følges ved årlige kontroller eller afsluttes til egen læge. Medianoverlevelse fra diagnosetidspunktet varierer fra ca. 4 til mere end 12 år afhængig af sygdomsstadie og risikoprofil.

Den prognostiske betydning af IGHV-status og cytogenetiske abnormaliteter er blevet undersøgt i flere store prospektive randomiserede studier med kemo- og kemoimmunoterapi. IGHV-status har stor betydning for patienternes prognose, hvilket afspejles i den internationale prognostiske indeks for CLL (CLL-IPI) [4]. Umutteret IGHV-status er associeret med forringet prognose og signifikant kortere overlevelse sammenlignet med muteret IGHV-status uanset stadiet af sygdommen [5,6]. I dansk klinisk praksis undersøges IGHV-status før opstart af behandling, hvis det ikke tidligere er undersøgt (jf. danske CLL kliniske retningslinjer fra Dansk Lymfom Gruppe (DLG) november 2019 [7]). Et retrospektivt studie baseret på registerdata fra Danmark med data for 4.135 CLL-patienter diagnosticeret mellem 2008 og 2017 viste, at patienter med umutteret IGHV-status har signifikant kortere overlevelse målt fra diagnosen; HR 1,23 (1,01, 1,50) sammenlignet med patienter med muteret IGHV-status. Derudover viste studiet, at *treatment-free survival* var signifikant kortere for patienter med umutteret IGHV-status (HR 2,24 (1,95, 2,57) [8]).

2.2 Ibrutinib i kombination med rituximab

Ibrutinib er en potent, småmolekylær hæmmer af Brutons tyrosinkinase (BTK). Ibrutinib danner en kovalent binding med cystein (Cys-481) på det aktive site for BTK-aktiviteten, som medfører vedvarende hæmning af BTK's enzymaktivitet. BTK, der er et medlem af Tec-kinasefamilien, er et vigtigt signalmolekyle i B-celle-antigenreceptorens (BCR) og cytokinreceptorens signalvej [9].

Lægemidlerne administreres som følger i serier a 28 dage:

- Ibrutinib p.o., serie 1-8+: 420 mg en gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i 28 dages serier.
- Rituximab i.v., serie 2: 50 mg/m² på dag 1 og 325 mg/m² på dag 2, serie 3-7: 500 mg/m² på dag 1, hvorefter (serie 8+) behandling med rituximab stopper.

Ibrutinib har allerede følgende markedsføringstilladelser til behandling af CLL:

- enten alene som monoterapi eller i kombination med bendamustin og rituximab til behandling af voksne patienter med CLL, som har fået mindst én tidligere behandling
- enten alene som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab til behandling af tidligere ubehandlede voksne patienter med CLL.

Ibrutinib har i forvejen også følgende markedsføringstilladelser til andre sygdomme:

- som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært mantle-celle-lymfom (MCL)
- som monoterapi til behandling af voksne patienter med Waldenströms makroglobulinæmi (WM), som har fået mindst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling til patienter, for hvem kemoimmunterapi ikke er egnet
- i kombination med rituximab til behandling af voksne patienter med WM.

2.3 Nuværende behandling

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

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

I behandlingsojemed 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 cyclofosfamid 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 proteinkinasehæmmeren ibrutinib. Hvis ibrutinib ikke tolereres, kan i stedet anvendes idelalisib i kombination med rituximab. Idealisib 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 [10]. 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 og chlorambucil plus et CD20-antistof til patienter med dårlig performancestatus. Traditionelt har man anvendt cytostatika i første linje, når

det var muligt, fordi de medicinske behandlingsmuligheder har været få, og fordi højere alder og deletion17p/p53-mutation senere i sygdomsforløbet kan udelukke behandling med cytostatika. I takt med nye og mere målrettede behandlingsmuligheder er der dog påbegyndt en bevægelse væk fra anvendelse af cytostatika, blandt andet fordi cytostatika er forbundet med langvarig immundepletion.

Ved tilbagefald efter behandling med cytostatika behandles patienterne uanset deletion17p/p53-mutation med enten venetoclax i kombination med rituximab, som er et anti-CD20-antistof, eller ibrutinib [10].

I nuværende dansk klinisk praksis skelnes der i behandlingsøjemed ikke imellem, hvorvidt patienterne har muteret IGHV eller ej, selvom det er af betydning for patienternes prognose. Patienter med umuteret sygdom har en dårligere prognose end patienter med muteret IGHV-status. Studier viser, at en opdeling af patienterne i forhold til IGHV-status er relevant for effekten af nogle behandlinger, og fagudvalget forventer, at den praksis på sigt vil blive aktuel i dansk sammenhæng [11–13]. Denne ændring i behandlingspraksis er reflekteret i den seneste retningslinje for CLL fra Dansk Lymfomgruppe, hvor tidligere ubehandlede patienter uden IGHV-mutation og uden deletion17p/p53-mutation anbefales behandlet med enten ibrutinib eller venetoclax i kombination med et CD20-antistof (enten rituximab eller obinutuzumab). Aktuelt er det dog ikke muligt at behandle efter denne retningslinje, da det afventer anbefaling fra Medicinrådet.

Der er ca. 150 patienter om året med behandlingsbehov i 1. linje [10], hvoraf ca. 90 % (ca. 135 patienter) ikke har deletion17p/p53-mutation og derfor behandles med cytostatika i kombination med et anti-CD20-antistof [14]. I denne patientgruppe forventer fagudvalget, at 40 % (ca. 55 patienter) har muteret IGHV, og 60 % (ca. 80 patienter) er umuteret. De resterende 10 % (ca. 15 patienter) med deletion17p/p53-mutation behandles med ibrutinib.

Fagudvalgets angivelse af antallet af patienter i de forskellige grupper er baseret på estimer fra den landsdækkende LYFO-database, viden om tid til første tilbagefald og forekomsten af deletion17p/p53-mutation på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet [15–19].

3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet 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.

Ansøger ansøger om en vurdering af ibrutinib + rituximab til patientpopulationen uden del17p/p53-mutation, idet ibrutinib allerede anvendes til tidligere ubehandlede patienter med del17p/p53 i dansk klinisk praksis. Da fagudvalget er enige heri, stilles det kliniske spørgsmål til patientpopulationen uden del17p/p53-mutation. I denne population er det relevant at skelne mellem subgrupperne, der er henholdsvis IGHV-umuterede og IGHV-muterede. Komparatorerne inkluderer nuværende dansk kliniske praksis (kemoimmunterapi).

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har ibrutinib i kombination med rituximab sammenlignet med cytostatika i kombination med et anti-CD20-antistof for patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion17p/p53-mutation?

Population

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

Intervention

Ibrutinib i kombination med rituximab doseret som beskrevet i afsnit 2.2.

Lægemidlerne administreres som følger i serier a 28 dage:

- Ibrutinib p.o., serie 1-8+: 420 mg en gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i 28 dage serier.
- Rituximab i.v., serie 2: 50 mg/m² på dag 1 og 325 mg/m² på dag 2, serie 3-7: 500 mg/m² på dag 1, hvorefter (serie 8+) behandling med rituximab stopper.

Komparator

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. 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.

3.2 Effektmål

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

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende) samt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	<i>Kritisk</i>	<i>Dødelighed</i>	Forskel i overlevelseshastighed ved 3 år eller ved længst mulig opfølgningstid	5 %-point
	<i>Vigtigt</i>	<i>Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger*</i>	Forskel i andel der opnår PFS efter 3 år eller længst muligt opfølgningstid	10 %-point
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

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

3.2.1 Kritiske effektmål

Overlevelseshastighed (OS-rate)

Det primære mål for behandling af CLL er at forbedre patientens overlevelse. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død, uanset årsag. Overlevelse opgøres typisk som en medianoverlevelse (overall survival, OS) eller som en andel af patienter, der er i live ved en given opfølgningstid. Den mediane overlevelse er oftest ikke tilgængelig ved godkendelsen af nye lægemidler til behandling af CLL, fordi overlevelsen med nuværende behandlingsmuligheder er mellem 4 og 12 år. Overlevelseshastigheden ved 3 år er i omegnen af 90 % for patienter, der behandles i førstelinje [19]. Overlevelsen ønskes derfor opgjort som andelen af patienter, der er i live efter 3 år eller efter længst mulig opfølgningstid. For 3-årsoverlevelseshastighed vurderer fagudvalget, at 5 %-point er en klinisk relevant forskel mellem grupperne.

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

Progressionsfri overlevelseshastighed (PFS-rate)

Progressionsfri overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression, jf. iwCLL guidelines [20]. 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 hændelseshastighederne for progression ved 3-årsopfølgning vil være højere end hændelseshastighederne 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.

3.2.2 Vigtige effektmål

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 [21]. 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 langt størstedelen af patienter (over 80 %) vil opleve en grad 3-4 uønskede hændelser i løbet af 3 år. Da fagudvalget ikke har kendskab til kliniske studier, der direkte sammenligner effekten af ibrutinib i kombination med rituximab 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

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor ibrutinib i kombination med rituximab er sammenlignet direkte med komparatorerne.

Medicinrådet har fundet følgende fuldtekstartikel/fuldtekstartikler, som indeholder en direkte sammenligning mellem ibrutinib i kombination med rituximab og cytostatika i kombination med et anti-CD20-antistof:

- Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(5):432-43.
- 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.

Det er ikke tilstrækkeligt datagrundlag til en komplet besvarelse af de(t) kliniske spørgsmål for alle komparatorer.

Ansøger skal derfor undersøge, om der findes andre fuldtekstartikler, som indeholder de angivne mangler. Søgestrengen fremgår af bilag 1.

Ansøger skal derudover konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Virksomheden skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

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 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 ekskludere først 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 (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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

5 Databehandling og -analyse

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 mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.

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 sensitivitetanalyse 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 (jævnfør 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 (jævnfør 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'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntese metode (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).

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 vi kan have tiltro til den evidens, vi 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. Opdeling af populationen ift. IGHV-mutationsstatus bør også kunne tilgodeses i den sundhedsøkonomiske model.

7.2 Kombination med rituximab

Ibrutinib har også markedsføringstilladelse som monoterapi til behandling af tidligere ubehandlede voksne patienter med CLL, men Janssen-Cilag har ikke sendt en ansøgning om denne indikation. Fagudvalget ønsker at undersøge værdien af at kombinere ibrutinib med rituximab, og dette ønske bedes afspejlet i den sundhedsøkonomiske model.

7.3 Kombination med CD-20 antistoffer

Fagudvalget ønsker, at ansøger redegør for, hvorfor ibrutinib administreres i kombination med rituximab, og om det har betydning for patienten om CD-20 antistoffet er rituximab eller obinutuzumab.

7.4 Betydning for efterfølgende behandlinger

Fagudvalget ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget vil derfor ikke tage stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

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) [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.mdcalc.com/international-prognostic-index-chronic-lymphocytic-leukemia-ctl-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. European Medicines Agency (EMA). Imbruvica: EPAR - Produktresumé.
10. RADS. Behandlingsvejledning for kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). 2016;December(CLL):1–9.
11. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, Hanson CA, O'Brien SM, Barrientos JC, et al. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer . *Blood.* 2018;132(Supplement 1):LBA-4-LBA-4.
12. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43–56.
13. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517–28.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Malignt Lymfom og CLL National årsrapport 2018. 2018.
20. 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.
21. 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)

Formand	Indstillet af
Robert Schou Pedersen Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Thor Høyer Afdelingslæge	Region Nordjylland
Annika Rewes Afdelingslæge	Region Syddanmark
Rasmus Bo Dahl-Sørensen Afdelingslæge	Region Sjælland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Stine Trolle Poulsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Samuel Azuz Reservelæge	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

Version	Dato	Ændring
1.1	25. november 2020	Afsnittet <i>Særligt for denne protokol</i> er tilføjet på side 12.
1.0	11. november 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1: Søgestreng

Søgestreng for identifikation af relevant litteratur i PubMed.

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

sæt	søgetermer	kommentar
1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell[mh]	Termer for population
2	CLL[ti]	
3	chronic[ti] AND (lymphoblastic[ti] OR lymphatic[ti] OR lymphocytic[ti] OR b-cell[ti]) AND (leukemia[ti] OR leukaemia[ti])	
4	SLL[ti] OR small lymphocytic lymphoma[ti] OR small cell lymphoma[ti]	
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	
6	Recurrence[mh] OR Neoplasm Recurrence, Local[mh]	
7	relapsed[ti] OR refractory[ti]	
8	#5 NOT (#6 OR #7)	
9	PCI 32765 [nm] OR ibrutinib[tiab] or Imbruvica*[tiab]	
10	Rituximab[mh] OR rituximab[tiab] OR Rituxan*[tiab] OR Mabthera*[tiab]	
11	Bendamustine Hydrochloride[mh] OR bendamustin*[tiab] OR Levact*[tiab] OR Treanda*[tiab]	
12	fludarabine[nm] OR fludarabine[tiab] OR Fludara*[tiab]	
13	Cyclophosphamide[mh] OR cyclophosphamide[tiab] OR cyclophosphan*[tiab] OR cytophosphan*[tiab] OR Cytosan*[tiab] OR Endoxan*[tiab] OR Neosar*[tiab]	
14	Chlorambucil[mh] OR chlorambucil[tiab] OR amboclorin*[tiab] OR chloraminophene[tiab] OR chlorbutin*[tiab] OR Leukeran*[tiab]	
15	obinutuzumab[nm] OR obinutuzumab[tiab] OR Gazyva*[tiab] OR afutuzumab[tiab]	
16	#9 AND #10	
17	#10 AND #11	
18	#10 AND #12 AND #13	
19	#14 AND #15	
20	#16 OR #17 OR #18 OR #19	
21	#8 AND #20	Kombinationer af population og lægemidler
22	animals[mh] NOT humans[mh]	Eksklusion: dyrestudier og irrelevante publikationstyper
23	animal*[ti] OR murine[ti] OR mouse[ti] OR mice[ti] OR rat[ti] OR rats[ti] OR rodent[ti]	
24	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR Guideline[pt] OR Meta-Analysis[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR case report[ti] OR meta-analys*[ti] OR review[ti]	
25	#22 OR #23 OR #24	
26	#21 NOT #25	
27	#26 AND hasabstract AND eng[la]	Endelige søgning = linje 27

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	(chronic near (lymphocytic or lymphatic or lymphoblastic or b-cell or small) near leuk*emia):ti,kw	Søgetermer for indikationen
#2	(CLL or SLL):ti	
#3	#1 or #2	
#4	("PCI 32765" or ibrutinib or Imbruvica*):ti,ab,kw	Søgetermer for intervention og komparatorer
#5	(rituximab or Rituxan* or Mabthera*):ti,ab,kw	
#6	(bendamustin* or Levact* or Treanda*):ti,ab,kw	
#7	(fludarabine or Fludara*):ti,ab,kw	
#8	(cyclophosphamide OR cyclophosphan* or cytophosphan* or Cytosan* or Endoxan* or Neosar*):ti,ab,kw	
#9	(chlorambucil or amboclorin* or chloraminophene or chlorbutin* or Leukeran*):ti,ab,kw	
#10	(obinutuzumab or Gazyva* or afutuzumab):ti,ab,kw	
#11	#4 AND #5	
#12	#5 AND #6	
#13	#5 AND #7 AND #8	
#14	#9 AND #10	
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	
#16	#3 AND #15	Kombination population og lægemidler
#17	("conference abstract" or review):pt	Søgetermer for ikke relevante publikationstyper (der ekskluderes)
#18	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	
#19	NCT*:au	
#20	#17 or #18 or #19	
#21	#16 not #20	
#22	embase:an not pubmed:an	Afgrænsning til referencer fra Embase.
#23	#21 and #22	Endelig søgning = linje 23