



## Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for KRIS' vurdering af, hvorvidt et lægemiddel skal tages i brug som standardbehandling. Med standardbehandling menes, at lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger.

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde. Der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer review studier.

Mini-MTV'en skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Det anbefales, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering, jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på [http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini\\_MTV/Mini\\_MTV.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf).

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål findes en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidenstabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af lægemidlets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato: 03.jan 2017
-------------------

Lægemidlets navn: Venetoclax (Venclyxto®)

### Kontaktperson:

Navn: Christian Bjørn Poulsen

Institution: Hæmatologisk afdeling, H60, Roskilde

Stilling: Overlæge

Adresse: Vestermarksvej 9, 4000 Roskilde

Telefonnummer: 47324809

E-mailadresse: cbpo@regionsjaelland.dk

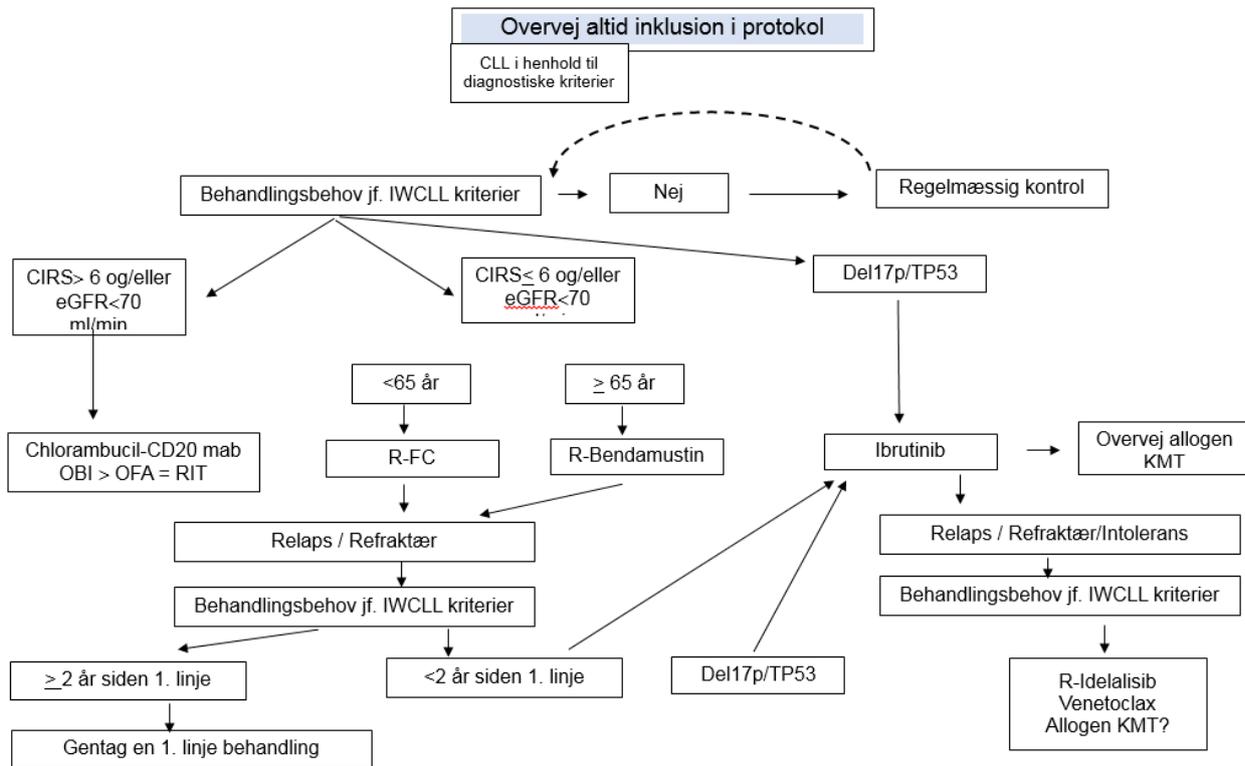
**Spørgsmål 1-2: Indledning**

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?
Christian Bjørn Poulsen, overlæge. December 2016. Repræsenterer Den Danske CLL-gruppe.
2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?
Den danske CLL-gruppe.

### Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?
1: Venclyxto® (Venetoclax) monoterapi er indiceret til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) med tilstedeværelse af 17p-deletion eller TP53-mutation hos voksne patienter, som ikke er egnede til behandling med en B-celle-receptor-hæmmer (BCRi), eller hvor behandling med en BCRi har fejlet. (Ref.: Godkendte produktresumé på Venclyxto)
2: Venclyxto-monoterapi er indiceret til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) uden tilstedeværelse af 17p-deletion eller TP53-mutation hos voksne patienter, hvor både kemoimmunbehandling og en BCRi har fejlet. (Ref.: Godkendte produktresumé på Venclyxto)
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?
<p>Antal patienter i DK, som forventes at opfylde kriterierne for behandling med Venetoclax, kan kun baseres på et skøn, idet behandlingen af CLL er individualiseret den enkelte pt. og ofte baseret på patientens evt. co-morbiditeter. Der vil dog forsøges redegjort for så præcis et skøn som muligt.</p> <p><b>Baggrund for beregning:</b>  Incidensraten for Kronisk lymfatisk leukæmi er i DK ca. 500 nye tilfælde/år (ref: Årsrapport 2015 fra Dansk Lymfom Gruppe (<a href="http://www.lymphoma.dk">www.lymphoma.dk</a>)). Medianalder ved diagnose i DK: ca. 70 år. Hos mange patienter med CLL har sygdommen et indolent forløb og ofte uden initialt behandlingsbehov. Det estimeres at mellem 1/3 og halvdelen af alle med CLL aldrig udvikler behandlingskrævende sygdom.</p> <p>En subgruppe af CLL pt`er har defekt TP53 signaleringkaskade (TP53 mut. samt 17P-) og har særlig dårlig respons på behandling med kemoimmunterapi, og kræver derfor targeteret behandling med BCRi eller BCL-2 hæmmer (Ref.: Molica S. Expert Rev. Anticancer Ther. 11(9), 1333–1340 (2011) CLL-8 studiet). Andelen af CLL patienter med 17p- og/eller TP53mut. stiger med antallet af tidl. behandlinger, fra ca. 3-5% ved diagnosetidspunkt til ca.10% ved 1. linie behandling og 20-40% ved tidl. behandlede (Ref.: ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia, Leukemia (2012) 26, 1458–1461)</p> <p>Den Nationale behandlingsvejledning for CLL, Maj 2016, anbefaler følgende behandlingsalgoritme:</p>

#### 10.4. Behandlingsalgoritme



Kilde: National Guideline for CLL, [www.lymphoma.dk](http://www.lymphoma.dk)

Her er medtaget Venclxyto® (Venetoclax), på forventning om godkendelse, som nu foreligger. Den endelige indikation afviger ikke væsentligt fra behandlings-algoritmen.

Det fremgår, at behandling med Venetoclax er indiceret ved relaps/refraktær sygdom under BCRI-behandling (primært Ibrutinib), eller ved intolerance til BCRI.

Incidensen af relaps/refraktær/Intolerans sygdom under Ibrutinib er ikke sikkert angivet, men bedste data kommer fra 5-års opfølgelsen af Resonate-2 studiet (O`Brian et al. Five-Year Experience With Single-Agent Ibrutinib In Patients With Previously Untreated And Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemi, ASH 2016, [Abstract 233](#)). Ved opgørelsen er 65% af patienter i 1. linje Ibrutinib-behandling, og 30% af 2+-linie behandlede fortsat i Ibrutinib-behandling ved opgørelsen. Ca. 20 % er udgået grundet bivirkninger, hvilket også er incidensen set i andre studier. 26% er stoppet grundet sygdomsprogression. Det bemærkes dog at 1. linje Ibrutinib-behandlede har usædvanligt godt respons med en PFS efter 5 år på 92%, mens tidligere behandlede (relaps/refraktær sgd.) har en PFS efter 5 år på 43%. Det fremgår ikke hvor mange patienter, som ikke har opfyldt in/ex.-kriterierne i studiet.

Det fremgår af behandlingsalgoritmen, at R-Zydelig og Venetoclax anses som ligestillede i relaps/refraktær/intolerans til Ibrutinib.

Der er dog tiltagende bekymring vedr. Zydeligs bivirkningsprofil. (ref: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Conclusion/human/003843/WC500216715.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003843/WC500216715.pdf))

Det må derfor anses relativt kontraindiceret at bruge R-Zydelig hos patienter ikke tidligere behandlet med kemoimmunterapi.

Ovenstående danner baggrund for efterfølgende beregninger.

### **Estimat:**

I det nyligt publicerede RADS baggrundsnotat for CLL (2016) estimeres det:

- At ca. 25 pt. hvert år har behov for 1. linie behandling med "targeteret behandling" (BCRi) grundet forekomst af 17p- eller TP53mut. Det formodes at ca. 10% ikke vil være kandidater til Ibrutinib-behandling grundet co-morbiditet, og at ca. 20% ikke kan tåle eller har ikke gavn af Ibrutinib. R-Zydelig anses for relativt kontraindiceret i denne patientgruppe ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Conclusion/human/003843/WC500216715.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/003843/WC500216715.pdf)). Det anslås i denne patientgruppe at 5-10 pt`er årligt skal tilbydes Venetoclax. (behandlingsindikation 1)
- At antallet af "genbehandlede" CLL patienter i Dk er 150-200/år, hvoraf 20-40% vil have 17p- eller TP53mut, svarende til ca. 50 patienter. Af disse estimeres ca. 10 patienter at være kandidater til Venetoclax (behandlingsindikation 1)
- Antallet af patienter som tidligere har fået behandling og IKKE har 17p-/TP53mut er 100-150. Af disse vil et fåtal have fået BCRi. Antallet af patienter som i denne gruppe bør tilbydes Venetoclax vurderes af være 5-10/år. (behandlingsindikation 2)

Behandling med Venetoclax er ifølge SPC`et kontinuerlig indtil relaps eller ikke tolerable bivirkninger: Dette udfordres dog i flere protokoller, hvor behandling begrænses til 1-3 år. Således er det svært at forudsige forbruget over en længere årrække. Men med nuværende indikationen er estimeret de kommende år

	antal nye	samlet
2017:	15-30	15-30
2018:	15-30	25-50
2019:	15-30	35-70

Dette estimat synes understøttet af rekrutteringen til Venice-2 protokollen (fase IIIB), hvor tilbydes Venetoclax til relaps/refraktær CLL, hvor der alene på Herlev hospital er rekrutteret 6 pt`er over < 3 måneder. Dette indikerer også et betydeligt "medical need" for Venetoclax.

5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)

Venclyxto er en potent, selektiv hæmmer af B celle-lymfom (BCL) 2, et anti-apoptotisk protein. Overekspression af BCL 2 er påvist i CLL-celler, hvor det medierer tumorcellernes overlevelse og er blevet forbundet med resistens over for kemoterapeutika. Venclyxto binder direkte til BCL 2-proteinets BH3 bindende sted og fortrænger pro-apoptotiske proteiner, der indeholder en BH3-sekvens, som BIM og initierer dermed permeabilisering af mitokondriets ydre membran (MOMP), caspase-aktivering og programmeret celledød. I prækliniske studier har Venclyxto vist cytotoxisk aktivitet i tumorceller, der har overekspression af BCL-2. (Ref.: Godkendte produktresumé på Venclyxto)

Venclyxto tilbyder derfor et nyt behandlings princip.

### **Venclyxto vil blive tilbudt som standardbehandling til nedenstående tre patientgrupper**

#### **Patient population 1, første linjebehandling til CLL patienter med deletion 17p/TP53:**

##### Ny behandlings mulighed med Venclyxto:

1. linie behandling hos voksne CLL patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som ikke er egnede til behandling med en BCRi, pga. eksisterende co-morbiditeter (f.eks. hjertesygdom) eller intolerance. (Ref.: Godkendt Venclyxto produktresumé + Nationale CLL guideline maj 2016)

##### Eksisterende behandlings tilbud:

- BCRi Ibrutinib er at foretrække på baggrund af betydende autoimmune komplikationer som colitis, pneumonitis m.v. for Idelalisib (Ref.: Nationale CLL guideline maj 2016)

#### **Patient population 2, anden linjebehandling, til CLL patienter med deletion 17p/TP53:**

##### Ny behandlings mulighed med Venclyxto:

2. linie behandling hos voksne CLL patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation hvor behandling med en BCRi har fejlet. (Ref.: Godkendt Venclyxto produktresumé).

##### Eksisterende behandlings tilbud:

- BCRi Ibrutinib er at foretrække på baggrund af betydende autoimmune komplikationer som colitis, pneumonitis m.v. for Idelalisib (Ref.: Nationale CLL guideline maj 2016). Prognosen for patienter som ophører med en BCRi har på nuværende tidspunkt en dårlig prognose, med en forventet median overlevelse på ca. 17,6 måneder. (Ref.: Maddocks KJ *et al.*, JAMA Oncol. 2015;1(1):80-87).

#### **Patient population 3, tredjelinjebehandling og behandling ved yderligere recidiver.**

##### Ny behandlings mulighed med Venclyxto:

3. linie behandling af CLL uden tilstedeværelse af 17p-deletion eller TP53-mutation hos voksne patienter, hvor både kemoimmun-behandling og en BCRi har fejlet. (Ref.: Godkendt Venclyxto produktresumé)

##### Eksisterende behandlings tilbud:

Behandlingen vil være baseret på individuelt skøn baseret på remissionsvarighed af andenlinjebehandling, biologisk alder, risikoprofil, ECOG- og CIRS scores. Følgende regimer kan overvejes: RFC, BR, Chlorambucil +/- anti-CD20 antistof

Hvis patienter ikke har modtaget BCRi +/- Rituximab i 1. eller i anden linje vil behandling med BCRi være indiceret. Der er hidtil få data for skift af BCRi ved progression fra en anden BCRi (Nationale CLL guideline maj 2016). Prognosen for patienter som ophører med en BCRi har på nuværende tidspunkt en dårlig prognose, med en forventet median overlevelse på ca. 17,6 måneder. (Ref.: Maddocks KJ *et al.*, JAMA Oncol. 2015;1(1):80-87).

**Venclyxto passer derfor ind i den eksisterende CLL-behandlings guideline og vil derfor kunne tilbydes som standardbehandling til følgende patientergrupper:**

- 1. linie behandling hos voksne CLL patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation som ikke er egnede til behandling med en BCRi
- 2.+ linie behandling hos voksne CLL patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation hvor behandling med en BCRi har fejlet
- 3. linie behandling af CLL uden tilstedeværelse af 17p-deletion eller TP53-mutation hos voksne patienter, hvor både kemoimmun-behandling og en BCRi har fejlet.

29 studier er på nuværende tidspunkt listet i clinicaltrials.gov. Ti af disse med CLL patienter.

4 fase I studier

3 fase II studier

1 kombineret fase I/II studie

2 fase III studier

For yderligere detaljer se punkt 12.

Danmark deltager med 6 hæmatologi afdelinger i begge fase III studier;

- CLL-14 1st linie CLL kombinations studiet, Venclyxto + obinutuzumab vs obinutuzumab + chlorambucil
- Murano kombinations studiet til R/R CLL patienter. Venclyxto + rituximab vs bendamustine + rituximab

Derudover deltager Danmark med to hæmatologi afdelinger i det nyligt startede Venice fase IIIb studie med Venclyxto til R/R CLL patienter. Yderligere så er danske patienter det sidste 1½ års tid blevet behandlet med Venclyxto som en del af et pre approval access program (compassionate use program), alle i monoterapi og alle patienter som enten ikke er egnet til en BCRi eller som er relapset på en BCRi.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Litteratursøgning i overensstemmelse med anbefalingerne i appendiks 1.

## Search Strategy

Databases: BIOSIS Previews®, Derwent Drug File, Embase®, International Pharmaceutical Abstracts, MEDLINE®, SciSearch®: a Cited Reference Science Database

Set#	Searched for	Results
S4	s2 and s3	809°
S3	s1 and (tio,ab(patient*) OR Mesh.exact("humans") or Emb.exact("human") or Su(human or humans))	819°
S2	s1 NOT tio(mouse OR mice OR murine OR gerbil* OR rabbit* OR rat OR rats OR rodent* OR hamster* OR pig* OR swine OR porcine OR hog OR hogs OR sheep OR monkey* OR chimp* OR dog* OR canine OR horse* OR equine OR cow OR cows OR cattle OR bovine OR cynomolgus OR owl* OR avian OR bird* OR chick* OR frog* OR toad* OR amphibian* OR cats OR feline* OR chinchilla* OR macaque* OR zebrafish* OR lamb* or gerbil* or ferret* or goat*)	876°
S1	tio,ab,su,subst(venetoclax or "ABT 199" or abt199 or "GDC 0199" or GDC0199 or GDC199 or "gdc 199" or "RG 7601" or RG7601 OR Venclexta)	890°

° Duplicates are removed from the search and from the result count.

### 7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Venetoclax har orphan drug status. Ansøgningen som følger "Conditional Marketing Authorisation" bygger på tre monoterapi fase I/II studier, med patienter som har opbrugt de på daværende tidspunkt eksisterende behandlings muligheder.

- Fase I studiet M12-175 i en population af R/R CLL/SLL patienter
  - Seymour J, et al. N Engl J Med, Published Online Dec. 6th, 2015. Printet journal 2016; 374: 311-22
- Fase II studiet M13-982 i 17 P del R/R patienter
  - Stigenbauer S. et al. Lancet Oncology Published Online May 10th, 2016. Printet Journal 2016; 17: 768-78
- Fase II studiet M14-032 i R/R CLL BCRi failure patienter
  - Jones J. et al, ASH 2016. Mandag 5. Dec. 7:00-7:15 Abstract/oral: 0637

### For detaljer se appendix 3

### 8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

De tre studier som indgår i registreringsansøgningen indholder ikke en komparator arm. Skift til til en anden BCRi efter behandlingssvigt på første BCRi er dog forbundet med en dårlig prognose. "With a median time on therapy of 4 months (range 1-11 months), the ORR to idelalisib in patients who failed ibrutinib was 28% with an additional 45% achieving SD". Page 2201, column 1, line 2 from the top. "We observed that patients who discontinue KI due to CLL progression achieve less durable responses when treated with an alternate KI". Page 10, line 9. from the bottom, i den online publicerede version, (Ref.: Mato AR et al. Blood 2016;128(18):2199-2205)

Det er derfor oplagt at anvende f.eks. Idelalisib som komparator vs Venclyxto ved behandling af patienter som enten er fejlet på en BCRi eller ikke er egnet til BCRi behandling (se også punkt 4.).

De inkluderede patienter vurderes repræsentative og sammenlignelige med danske patienter, og jf. ovenstående så kan behandlings regimerne derfor overføres til en dansk kontekst.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Nedenstående er listet inklusions- og eksklusionskriterier for det Fase II studiet M13-982 i 17 P del R/R patienter (kun overskrifter)  
Disse afviger ikke fra væsentligt andre CLL registreringsstudier.

Eligible patients must:

1. Subject must voluntarily sign and date an informed consent, approved by an Independent Ethics Committee (IEC)/Institutional Review Board (IRB), prior to the initiation of any screening or study specific
2. Subject must be  $\geq 18$  years of age.
3. Subject must have diagnosis of CLL that meets published 2008 IWCLL NCI-WG Guidelines.
4. Subject has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score of  $\leq 2$ .
5. Subject must have adequate bone marrow function at Screening
6. Subject must have adequate coagulation, renal, and hepatic function, per laboratory reference range at Screening
7. Female subjects of childbearing potential and non-sterile male subjects must practice at least one of the following methods of birth control with partner(s) beginning with initial study drug administration and continuing to 90 days after the last dose of study drug
8. Females of childbearing potential (i.e., not postmenopausal for at least 1 year with no alternative medical reason or surgically sterile) must have negative results for pregnancy test performed
9. Male subjects must agree to refrain from sperm donation, from initial study drug administration until 90 days after the last dose of study drug.
10. For high risk subjects (any measurable lymph node  $\geq 10$ cm by radiological assessment or  $ALC \geq 25 \times 10^9/L$  any measurable lymph node with the largest diameter  $\geq 5$  cm but  $< 10$  cm by radiologic assessment), a pre-approval by the AbbVie medical monitor is required prior to enrollment.

A patient will not be considered eligible if he or she meets any of the following criteria:

1. Subject has undergone an allogeneic stem cell transplant.
2. Subject has developed Richter's transformation.
3. Subject has active and uncontrolled autoimmune cytopenias (for 2 weeks), including autoimmune hemolytic anemia (AIHA) and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP).
4. Subject has previously received Venclyxto.
5. Subject is known to be positive for HIV (due to potential drug-drug interactions between anti-retroviral medications and Venclyxto, as well as anticipated Venclyxto mechanism based lymphopenia that may potentially increase the risk of opportunistic infections).
6. Subject has received the following within 8 weeks prior to the first dose of study drug:  
- A biologic agent (i.e., monoclonal antibodies) for anti-neoplastic intent.

7. Subject has received any of the following within 14 days prior to the first dose of study drug, or has not recovered to less than CTC grade 2 clinically significant adverse effect(s)/toxicity(s) of the previous therapy:
  - Any anti-cancer therapy including chemotherapy, or radiotherapy;
  - Investigational therapy, including targeted small molecule agents.
8. Subject has received the following within 7 days prior to the first dose of study drug
  - Steroid therapy for anti-neoplastic intent;
  - CYP3A inhibitors (such as fluconazole, ketoconazole, and clarithromycin);
  - Potent CYP3A inducers (e.g., rifampin, phenytoin, carbamazepine or St. John's Wort);
  - Warfarin or requires the use of warfarin (due to potential drug-drug interactions that may potentially increase the exposure of warfarin and complications of this effect).
  - Antiretroviral medications
9. Subject has consumed the following within 3 days prior to the first dose of study drug.
  - Grapefruit or grapefruit products;
  - Seville oranges (including marmalade containing Seville oranges);
  - Star fruit.
10. Subject has known allergy to both xanthine oxidase inhibitors and rasburicase.
11. Subject has a cardiovascular disability status of New York Heart Association Class  $\geq 2$ . Class 2 is defined as cardiac disease in which subjects are comfortable at rest but ordinary physical activity, results in fatigue, palpitations, dyspnea or anginal pain.
12. Subject exhibits evidence of other clinically significant uncontrolled condition(s) including, but not limited to:
  - Uncontrolled systemic infection (viral, bacterial, or fungal).
13. Subject has a significant history of renal, neurologic, psychiatric, endocrinologic, metabolic, immunologic, cardiovascular, or hepatic disease that in the opinion of the investigator would adversely affect his/her participating in this study. For subjects who have required an intervention for any above diseases within the past 6 months a discussion with the investigator and the AbbVie medical monitor must occur.
14. A female subject is pregnant or breast-feeding.
15. Subject has a history of active malignancies other than CLL within the past 2 years prior to study entry, with the exception of:
  - Adequately treated in situ carcinoma of the cervix uteri;
  - Adequately treated basal cell carcinoma or localized squamous cell carcinoma of the skin;
  - Previous malignancy confined and surgically resected (or treated with other modalities) with curative intent.
16. Subject has malabsorption syndrome or other condition that precludes enteral route of administration.

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

CLL patienter med 17p-deletion eller TP53-mutation skal tilbydes en targeteret behandling (BCRi) idet respons på kemoimmun terapi er begrænset for denne patientgruppe. (Ref.: Molica S. Expert Rev. Anticancer Ther. 11(9), 1333–1340 (2011) CLL-8 studiet).

Prognosen for patienter som ophører med en BCRi har på nuværende tidspunkt en dårlig prognose, med en forventet median overlevelse på ca. 17,6 måneder. (Ref.: Maddocks KJ *et al.*, JAMA Oncol. 2015;1(1):80-87).

**Klinisk virkning og sikkerhed ved anvendelse af Venclyxto (Ref.: Venclyxto godkendte produktresumé)**

**Patienter, der har kronisk lymfatisk leukæmi med 17p-deletion eller TP53-mutation**

- **ORR 79% (IRC)**
- **Median PFS 27,7 måneder (IR), IRC NR**
- **DoR 27,5 måneder (IR), IRC NR**

Venclyxtos sikkerhed og virkning blev vurderet i et åbent multicenterstudie med en enkelt gruppe (M13 982) hos 107 tidligere behandlede patienter med CLL med 17p-deletion. Patienterne fulgte en 4-5 ugers titreringsplan med en initialdosis på 20 mg og stigning til 50 mg, 100 mg, 200 mg og endelig 400 mg én gang dagligt. Patienterne fortsatte med at få Venclyxto 400 mg én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Medianalderen var 67 år (interval: 37-85 år), 65 % var mænd, og 97 % var hvide. Mediantiden efter diagnosen var 6,8 år (interval: 0,1-32 år; N = 106). Det mediane antal tidligere behandlinger for kronisk lymfatisk leukæmi var 2 (interval: 1-10 behandlinger), 49,5 % var tidligere blevet behandlet med en nukleosid analog, 38 % med rituximab og 94 % med et alkylende middel (hvoraf 33 % tidligere var blevet behandlet med bendamustin). Ved baseline havde 53 % af patienterne én eller flere lymfeknuder  $\geq 5$  cm, og 51 % havde ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ . 37 % (34/91) af patienterne var fludarabin-refraktære, 81 % (30/37) havde umuteret IgVH-gen, og 72 % (60/83) havde TP53-mutation. Den mediane behandlingstid på evalueringstidspunktet var 12 måneder (interval: 0-22 måneder).

Det primære effektmål var den samlede responsrate (ORR) vurderet af en uafhængig review-komité på baggrund af 2008-retningslinjerne fra den National Cancer Institute-sponsorerede arbejdsgruppe (NCI WG) (opdateret af International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)). Effektdata er vist i tabel 4. Effektdata er vist for 107 patienter med skæringsdato for data 30. april 2015. Yderligere 51 patienter indgik i en udvidet kohorte til vurdering af sikkerheden. Investigator-evalueret effekt er vist for 158 patienter med en senere skæringsdato for data 10. juni 2016. Den mediane behandlingstid for de 158 patienter var 17 måneder (interval: 0 til 34 måneder).

Tabel 4: Samlet responsrate (ORR) og responsvarighed (DOR) hos patienter med 17p-deletion, der tidligere er behandlet for kronisk lymfatisk leukæmi (studie M13 982)

Endepunkt	Vurdering af uafhængig review-komité (N = 107) <sup>a</sup>	Investigators vurdering (N = 158) <sup>b</sup>
Skæringsdato for data	30. april 2015	10. juni 2016
ORR, % (95 % KI)	79 (70,5; 86,6)	77 (69,9; 83,5)
CR + CRi, %	7	18
nPR, %	3	6
PR, %	69	53

Median DOR, måneder (95 % KI)	NR	27,5 (26,5; NR)
PFS, % (95 % KI)		
12-måneders estimat	72 (61,8; 79,8)	77 (69,1; 82,6)
24-måneders estimat	NR	52 (43; 61)
Median PFS, måneder (95 % KI)	NR	27,2 (21,9, NR)
Median TTR, måneder (interval)	0,8 (0,1-8,1)	1,0 (0,5-4,4)
<p><sup>a</sup>En patient havde ikke 17p-deletion.  <sup>b</sup>Inkluderer yderligere 51 patienter fra den udvidede kohorte til vurdering af sikkerheden  KI = konfidensinterval; CR = komplet remission; CRi = komplet remission med ufuldstændig knoglemarvsregeneration; nPR = nodulær PR; NA = ikke relevant; NR= ikke opnået; PFS= progressionsfri overlevelse; PR = partiel remission; TTR= tid til første respons</p>		

Minimal residual sygdom (MRD) blev vurderet ved hjælp af flowcytometri hos 93 ud af 158 patienter, der opnåede komplet remission (CR), komplet remission med ufuldstændig knoglemarvsregeneration (CRi) eller partiel remission (PR) med begrænset restsygdom efter behandling med Venclxyto. MRD-negativitet blev defineret som et resultat under 0,0001 (< 1 CLL-celle pr. 10<sup>4</sup> leukocytter i prøven). 27 % (41/158) af patienterne var MRD-negative i det perifere blod, og heraf var 15 patienter også MRD-negative i knoglemarven.

#### CLL-patienter, der har oplevet behandlingssvigt af en B-celle-receptor-hæmmer

- **ORR 64%**
- **12-måneders estimat PFS 72%**

Venclxytos virkning og sikkerhed hos CLL-patienter, der tidligere havde oplevet behandlingssvigt af ibrutinib eller idelalisib, blev vurderet i et åbent, ikke-randomiseret fase 2-multicenterstudie (M14-032). Patienterne fik Venclxyto i henhold til en anbefalet dosistitreringsplan. Patienterne fortsatte med at få Venclxyto 400 mg én gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

På skæringsdatoen for data var 64 patienter inkluderet og behandlet med Venclxyto. Heraf havde 43 tidligere fået ibrutinib (gruppe A), og 21 havde tidligere fået idelalisib (gruppe B). 91 % (39/42) af patienterne i gruppe A havde fået tilbagefald eller var refraktære overfor ibrutinib, og 67 % (14/21) i gruppe B havde fået tilbagefald eller var refraktære overfor idelalisib. Medianalderen var 67 år (interval: 48-85 år), 75 % var mænd, og 92 % var hvide. Mediantiden efter diagnosen var 8,7 år (interval: 0,3-18,5 år; N = 48). Kromosomafvigelse var 11q-deletion (30 %, 19/62), 17p-deletion (36 %, 23/61), TP53-mutation (26 %, 16/61) og umuteret IgVH (86 %, 36/42). Ved *baseline* havde 41 % af patienterne én eller flere lymfeknuder ≥ 5 cm, og 37,5 % havde ALC ≥ 25 x 10<sup>9</sup>/l. Det mediane antal tidligere cancerbehandlinger var 4 (interval: 1-12) for patienter i ibrutinib-gruppen og 3 (interval: 1-11) for patienter i idelalisib-gruppen. 69 % af patienterne havde tidligere fået behandling med en nukleosidanalogue, 88 % med

rituximab, 31 % med andre monoklonale antistoffer og 86 % med alkylerende stoffer (hvoraf 42 % havde fået bendamustin). På vurderingstidspunktet var den mediane behandlingsvarighed af Venclyxto 11,7 måneder (interval: 0,1-17,9 måneder).

Det primære effektmål var ORR i henhold til IWCLL-opdaterede NCI-WG-retningslinjer. Der blev foretaget responsvurderinger efter 8 uger og efter 24 uger og derefter hver 12. uge.

Tabel 5: Den samlede responsrate (ORR) og DOR i henhold til investigators vurdering hos patienter, der havde oplevet behandlingssvigt af en B-celle-receptor-hæmmer (studie M14-032)

	Gruppe A (behandlingssvigt ved ibrutinib) (N = 43)	Gruppe B (behandlingssvigt ved idelalisib) (N = 21)	I alt (N = 64)
ORR, % (95 % KI)	67 (51,5; 80,9)	57 (34; 78,2)	64 (51,1; 75,7)
CR + CRi, %	7	14	9
nPR, %	5	0	3
PR, %	56	43	52
PFS, % (95 % KI)			
6-måneders estimat	88 (73,7; 94,9)	90 (66,2; 97,5)	89 (78; 94,5)
12-måneders estimat	69 (50,9; 81,8)	84 (57,2; 94,6)	72 (56,6; 82,4)
Median TTR, måneder (interval)	1,6 (1,6-11)	1,7 (1,6-8,1)	1,6 (1,6-11)
Status for 17p-deletion/ <i>TP53</i> -mutation			
ORR, % (95 % KI)			
Ja	(n=21) 62 (38,4; 81,9)	(n=2) 100 (15,8; 100)	–
Nej	(n=22) 73 (49,8; 89,3)	(n=19) 53 (28,9; 75,6)	–
KI = konfidensinterval; CR = komplet remission; CRi = komplet remission med ufuldstændig knoglemarvsregeneration; DOR = responsvarighed; nPR = nodulær PR; PR = partiel remission; TTR= tid til første respons.			

Effektdataene blev yderligere vurderet af en uafhængig review-komité (IRC), og de viste en samlet responsrate (ORR) på 67 % (gruppe A: 70 %, gruppe B: 62 %). Én patient (der havde oplevet behandlingssvigt ved ibrutinib) opnåede komplet remission med ufuldstændig knoglemarvsregeneration. ORR for patienter med 17p-deletion/*TP53*-mutation var 71 % (15/21) (95 % KI: 47,8; 88,7) i gruppe A og 50 % (1/2) (95 % KI: 1,3; 98,7) i gruppe B. For patienter uden 17p-deletion/*TP53*-mutation var ORR 68 % (15/22) (95 % KI: 45,1; 86,1) i gruppe A og 63 % (12/19) (95 % KI: 38,4; 83,7) i gruppe B.

Median PFS og DOR var ikke nået efter en median opfølgning på omkring 12 måneder i gruppe A og 9 måneder i gruppe B.

25 % (16/64) af patienterne var MRD-negative i det perifere blod, inklusive 1 patient, som også var MDR-negativ i knoglemarven.

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

Resumé af sikkerhedsprofilen (Ref.: Venclyxto godkendte produktresumé)

Sikkerheden ved Venclyxto er baseret på samlede data fra 296 patienter, der har fået Venclyxto-behandling i to fase 2-studier og et fase 1-studie. Studierne inkluderede patienter med tidligere behandlet kronisk lymfatisk leukæmi, herunder 188 patienter med 17p-deletion og 92 patienter, der havde oplevet behandlingssvigt ved en BCRI. Patienterne fik Venclyxto som monoterapi med 400 mg en gang dagligt efter en indledende dosistitreringsfase.

De hyppigste bivirkninger ( $\geq 20\%$ ) af alle grader hos Venclyxto-behandlede patienter var neutropeni/nedsat neutrofilital, diarré, kvalme, anæmi, infektion i de øvre luftveje, træthed, hyperfosfatæmi, opkastning og obstipation.

De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger ( $\geq 2\%$ ) var pneumoni, febril neutropeni og tumorlysesyndrom.

Tumorlysesyndrom, herunder dødelige tilfælde, er set ved Venclyxto-behandling hos patienter med tidligere behandlet CLL og høj tumorbyrde.

Venclyxto kan medføre hurtig tumorreduktion og indebærer dermed en risiko for tumorlysesyndrom i den indledende 5 ugers dosistitreringsfase. Elektrolytændringer, der er forenelige med tumorlysesyndrom, og som kræver øjeblikkelig intervention, kan ses allerede 6-8 timer efter den første dosis Venclyxto og i forbindelse med hver dosisøgning.

Risikoen for tumorlysesyndrom er et kontinuum af mange faktorer, herunder komorbiditeter. Patienter med stor tumorbyrde (f.eks. lymfeknuder med en diameter  $\geq 5$  cm eller et højt ALC  $\geq 25 \times 10^9/l$ ) har større risiko for tumorlysesyndrom, når Venclyxto-behandling indledes. Nedsat nyrefunktion (CrCl  $< 80$  ml/min) øger risikoen yderligere. Patienterne skal risikovurderes og have relevant profylakse mod tumorlysesyndrom, herunder hydrering og midler mod hyperurikæmi. Blodprøveanalyser skal monitoreres og abnormiteter korrigeres øjeblikkeligt. Behandlingen skal om nødvendigt afbrydes. Mere intensive foranstaltninger (intravenøs hydrering, hyppig monitorering, indlæggelse) skal anvendes, når den generelle risiko øges. Anvisningerne for "Forebyggelse af tumorlysesyndrom" skal følges.

Samtidig brug af Venclyxto og potente eller moderate CYP3A-hæmmere øger Venclyxto-eksponeringen og kan øge risikoen for tumorlysesyndrom ved behandlingsstart og i dosistitreringsfasen. Hæmmere af P-gp eller BCRP kan også øge Venclyxto-eksponeringen

## 12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

Ja, disse listes her, med "Dannebrog" ved dansk deltagelse

### Venclyxto CLL monotherapy

Protokol/ NCT number	Status/ fase	Studie design	Indikation	Regime	Dosis	Endpunkter	Præsenteret
M12-175/ NCT01328626	Ongoing/ Phase 1	Open-label, dose- escalation, multicentre	R/R CLL/SLL + NHL	venetoclax monotherapy	Ramp-up to 400 mg/day PO	1: MTD, RP2D, PK, safety, DLT 2: ORR, DoR, TTP, PFS, OS, MRD, biomarkers, PGx, PK	CLL/SLL: Roberts AW <i>et al. NEJM</i> 2016; 374: 311– 3226 NHL: <i>Gercitano et</i> <i>al. ASH 2015</i> <i>JF. et al.</i> Abstract/oral: 254
M13-982/ NCT01889186	Ongoing/ Phase 2	Open-label, single-arm, multicentre	R/R CLL with del17p	venetoclax monotherapy	400 mg/day PO	1: ORR 2: CR, PR, DoR, PFS, TTP, OS, % to AlloSCT, safety Exploratory: TTNT, MRD, QoL assessments	<i>Stilgenbauer S et al.</i> <i>Lancet Oncol</i> 2016; 17 (6) 768-778
M14-032/ NCT02141282	Ongoing/ Phase 2	Open-label, non- randomised, multicentre	R/R CLL (BCR pathway inhibitor failures)	venetoclax monotherapy	400 mg/day PO	1: ORR 2: DoR, TTP, PFS, OS 3: Time to next anti-CLL treatment, MRD	<i>Jones J et al. ASH</i> 2016. Abstract 637.

### Venclyxto CLL kombinations studier fase Ib

Protokol/ NCT number	Status/ fase	Studie design	Indikation	Regime	Dosis	Endpunkter	Præsenteret
M13-365/ NCT01682616	Ongoing	Open-label, dose- escalation, multicentre	1b	R/R CLL/SLL	venetoclax ramp-up to 400 mg/day PO rituximab IV q28d x 6 cycles	1: Safety, MTD, RP2D 2: PK, ORR, DoR, TTP, PFS, OS, PD, PGx, MRD, biomarkers	<i>Brander et al. EHA</i> 2016. Abstract P223. <i>Brander et al. ASH</i> 2016. Abstract 2033.
GP28331/ NCT01685892	Ongoing	Open-label, dose- finding, multicentre	1b	R/R or 1L CLL	venetoclax (ABT-199) + obinutuzumab	1: MTD, safety 2: PK	<i>Flinn IW et al. ASH</i> 2015. Abstract 494
GO28440/ NCT01671904	Ongoing	Open-label, dose- escalation, multicentre	1b	R/R or 1L CLL	venetoclax + bendamustine + rituximab	1: MTD, safety 2: PK	<i>Stilgenbauer S et al.</i> <i>ASH 2016 Abstract</i> P4393
OSU-14266/ NCT02427451	Ongoing	Open-label, single-arm, single- centre	1b/2	1L or R/R CLL	venetoclax + obinutuzumab + ibrutinib	1: MTD, MRD-CRR, 2: Safety, ORR, PFS, BPF, HRQoL, cell count/function, ED	<i>Jones J et al. ASH 2016</i> Abstract 639

## Venclyxto CLL kombinationstudier – fase 2 and 3

Protokol/ NCT number	Status/ fase	Studie design	Indication	Regime	Dosis	Endpunkter	Præsenteret
MURANO M11-400/ GO28667/ NCT02005471 	Ongoing/ Phase 3  Recruit- ment completed	Open- label, random- ised multi- centre	R/R CLL	venetoclax + rituximab vs bendamustine + rituximab	venetoclax ramp-up to 400 mg/day PO + Rituximab IV q28d x 6 cycles  Bendamustine IV x 6 cycles + Rituximab IV q28d x 6 cycles	1: PFS 2: ORR, CR, OS, PFS (IRC), DoR, safety, PRO	Mobasher M, <i>et al.</i> <i>J Clin Oncol</i> 2014; <b>32</b> (Suppl 5): abstract TPS7120
CLL14/ BO25323/ NCT02242942 	Ongoing/ Phase 3	Open- label, random- ised multi- centre	1L CLL unfit	venetoclax + obinutuzumab vs obinutuzumab + chlorambucil	Venetoclax: Ramp-up to 400 mg/day PO Obinutuzumab*: IV x 6 cycles  Chlorambucil: PO d1+15 qd28 x 12 Obinutuzumab: IV x 6 cycles	1: PFS 2: ORR, ORR/c, PFS (IRC), MRD, MRD/c, OS, DoR, TTNT, EFS, safety, best response achieved	Jones J <i>et al.</i> ASH 2016 Abstract 639
CLL2-BAG/ NCT02401503	Ongoing/ Phase 2	Openlabel non random- ised, multi- centre	CLL (all lines)	Debulking: B Induction: G+V Maintenance: G+V	Bendamustine debulking: 2 cycles Obinutuzumab x 6 cycles + venetoclax cycles 2 to 6 (ramp up cycle 2) Obinutuzumab + venetoclax x 8 cycles	1: ORR 2: MRD, safety	Cramer <i>et al.</i> ASH 2016. Abstract 2044.

### Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Nej, det er der ikke erfaring for

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

Wierda *et al.* præsenterede på EHA congressen 2016 data fra Fase II studiet M13-982 i 17 P del R/R patienter vedr. QoL, under Poster titlen " Interim Quality of Life Results With Venclyxto (ABT-199/GDC-0199) Monotherapy in Patients With Relapsed/Refractory del(17p) Chronic Lymphocytic Leukemia" Poster 426.

I opgørelsen anvendtes to forskellige instrumenter til at kvantificere effekten på sundhedsrelateret livskvalitet: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30), og EORTC Quality of Life Questionnaire-Chronic Lymphocytic Leukemia 16 (QLQ-CLL16). Således anvendtes dels et cancer specifikt og et CLL specifikt instrument.

En statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i sundhedsrelateret livskvalitet blev observeret i forhold til baseline allerede efter 4 ugers behandling, og forbedringen blev fast holdt og yderligere udbygget efter hhv. 12 og 24 ugers behandling med Venclyxto målt med QLQ-C30. Særligt viste både QLQ-C30 og QLQ-CLL16 en tidlig og vedvarende statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i patienternes træthed.

Herudover observeredes enn statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i social og emotionel velbefindende ligeledes ved hhv, uge 4, 12 og 24.

Analysen af QLQ-CLL16 viste endvidere en tidlig og vedvarende statistisk signifikant og klinisk relevant reducere i patienternes bekymringer vedr. fremtidigt helbred.

Flg. Citat stammer fra konklusionen:

*"Interim results in R/R CLL patients with del(17p), a very symptomatic and difficult to treat population, showed that patients treated with VEN monotherapy experienced an early and sustained improvement in HRQoL and view of their future health."*

### Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?

Venetoclax er peroral behandling, hvor der er behovet for uddannelse og information af personalet ikke afviger fra anden ny behandling. Risiko for Tumorlyse syndrom (TLS) er kendt af alle personalegrupper indenfor hæmatologien og kræver ikke speciel uddannelse.

16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?

Der vil være patienter med høj risiko for TLS, som skal indlægges 1-2 døgn til monitorering og evt. behandling af TLS. Sengeforbruget skønnes dog ubetydeligt (<10 dage/år per hæmatologisk center), og arbejdsbyrden beskedent.

17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?

Ingen

18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?

Ingen ekstraordinære.

19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?

Ingen

### Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?

Der er ingen forventede etableringsudgifter

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Indlæggelse til TLS-monitorering. 10-30 sengedage i alt.

Ingen iøvrigt

22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?

Der er indgået en såkaldt innovativ aftale mellem Amgros og leverandøren, hvorfor behandlingsprisen ikke kan offentliggøres.

23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?

Forventes ingen betydelige mer-/mindreudgifter.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Der er store usikkerheder vedr. comparator til Venetoclax.

Der er usikkerhed om hvorvidt Venetoclax fortsat vil være indiceret til forsat behandling til sygdomsprogression, eller om man vil kunne ophøre behandling efter 1-2 år og overgå til observation. Dette vil medføre en betydelig besparelse ift. Ibrutinib og Zydelig.

## Appendiks 1

### Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV'er. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

#### Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
  - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
  - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
  - EuroScan Database  
<http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
  - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library)  
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database  
<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
  - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
  - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
  - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
  - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
  - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
  - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
  - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

**En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.**

### **Dokumentation af litteratursøgning**

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

### **Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur**

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)

## Appendiks 2

### Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitetsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på økonomisk teori.

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.

## Appendiks 3

### Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) <sup>1</sup>
<p>Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.</p>	<p>Beskriv formålet med studiet, herunder effekt mål.</p> <p>For eksempel at vurdere effekten af lægemiddel 1 sammenlignet med lægemiddel 2 ved behandling af personer med indikation X målt på mortalitet, QALY etc.</p>	<p>Angiv studiets design.</p> <p>For eksempel systematisk review, randomiseret kontrolleret forsøg (RCT), kohortestudie, case_kontrol studie etc.</p> <p>Såfremt det er et multicenterstudie angives dette.</p>	<p>Angiv periode hvor data er indsamlet med måned og årstal.</p>	<p>Beskriv patientgruppe, herunder antal patienter i interventionsgruppe og evt. kontrolgruppe etc.</p>	<p>Angiv resultater inkl. konfidensintervaller.</p>	<p>Beskriv forhold som kan have betydning for vurdering af studiets resultater.</p> <p>For eksempel omfanget af fråfald, studiepopulationens størrelse, follow up-periodens længde, overførbare til dansk behandlingsregime etc.</p>	<p>Angiv evidensniveau ifølge Appendiks 2.</p> <p>Vurder studiets interne validitet.</p>
<p>CLL/SLL: Seymour J, et al. N Engl J Med Published Online Dec. 6th, 2015. Printet journal 2016; 374: 311-22</p>	<p>1: MTD, RP2D, PK, safety, DLT 2: ORR, DoR, TTP, PFS, OS, MRD, biomarkers, PGx, PK</p>	<p>Open-label, dose- escalation, multicentre</p>	<p><b>Doseescalation</b> June 2011 through December 2012 <b>Expansion cohort</b> June 2013 through May 2014 they received the dosing regimen that was based on data from the earlier part of the trial.</p>	<p>R/R CLL/SLL + NHL 56 patients in the dose- escalation cohort 60 patients in the expansion cohort</p>	<p>ORR 79% [KI] 71–86 CR 20% [KI] 13–28 Median DoR progression-free survival of 25 months [KI] 17-30 MRD- BM 35% of tested CR (6/17)</p>	<p>Phase I, non-randomized</p>	<p>1c</p>
<p>Stilgenbauer S. et al. Lancet Oncology Published Online May 10th, 2016. Printet Journal 2016; 17: 768–78</p>	<p>1: ORR 2: CR, PR, DoR, PFS, TTP, OS, % to AlloSCT, safety Exploratory: TTNT, MRD, QoL assessments</p>	<p>Open-label, single- arm, multicentre</p>	<p>Between May 27, 2013, and June 27, 2014, 107 patients were enrolled into the study.</p>	<p>R/R CLL with del17p</p>	<p>IRC ORR 79% [KI] 70,5–86,6 IRC CR 8% [KI] NA MRD- PB 40 % of tested (18/45), 10/18 MRD- BM At the time of this analysis the median had not been reached for DoR</p>	<p>Phase I, non-randomized</p>	<p>1C</p>
<p>Jones J. et al, ASH 2016. Mandag 5. Dec. 7:00-7:15 Abstract/oral: 0637</p>	<p>1: ORR 2: DoR, TTP, PFS, OS 3: Time to next anti- CLL treatment, MRD</p>	<p>Open-label, non- randomised, multicentre</p>	<p>As of 10 June 2016, 64 pts were enrolled in the study</p>	<p>R/R CLL (BCR pathway inhibitor failures)</p>	<p>Objective response in patients with CLL progressing after ibrutinib, idelalisib, or both (70% by IRC for ibrutinib arm; 62% for idelalisib arm) Estimated 12 month PFS for all patients: 80% [KI] (67%-89%)</p>	<p>Phase I, non-randomized</p>	<p>1C</p>

<sup>1</sup> Se appendiks 2 "Evidensniveauer"