

Baggrundsnotat for kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for Kronisk Lymfatisk Leukæmi (CLL) under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	30 november 2016	Version: 1.0 Dok.nr: 241747 Offentliggjort: december 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	3
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	5
6 Metode	5
7 Effekt og bivirkninger	9
8 Adherence	28
9 Håndtering af lægemidlerne	28
10 Værdier og præferencer	28
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	29
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	33
13 Kriterier for igangsættning af behandling	34
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	34
15 Kriterier for skift af behandling	34
16 Kriterier for seponering af behandling	34
17 Algoritme.....	36
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	37
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	38
20 Referencer	39
21 Fagudvalgets sammensætning.....	42
22 Ændringslog	42
23 Bilagsoversigt.....	42
Bilag 1 - Litteraturflow	43
Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål	44

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

- RADS vurderer RFC som bedste behandling for patienter egnet til standardbehandling uden del(17p)/TP53 med lav komorbiditet (P1) baseret på OS og PFS, hvor RFC har vist signifikant bedre effekt ift. FC på både OS og PFS, og bedre effekt på OS og PFS end FC+A, som dog ikke er statistisk signifikant.
- RADS vurderer, at bendamustin + rituximab bør overvejes hos patienter over ca. 65 år egnet til standardbehandling uden del(17p)/TP53, med lav komorbiditet (P2), da kliniske studier har vist bedre effekt sammenlignet med RFC. Dette primært på baggrund af øget infektionsrisiko ved RFC behandling hos patienter over ca. 65 år. Ibrutinib er trods lovende data fravalgt pga. manglende langtidsopfølgning og TTnT, samt den manglende sammenligning med gældende standard behandling.
- RADS vurderer, at obinutuzumab + chlorambucil er at foretrække for patienter uegnet til standardbehandling uden del(17p)/TP53 og med betydelig komorbiditet (P3) fremfor rituximab + chlorambucil på baggrund af signifikante forskelle på PFS og TTnT. Ofatumumab + chlorambucil har vist mindre effekt på PFS og OS end obinutuzumab + chlorambucil, dog foreligger en direkte sammenligning ikke. På denne baggrund sidestilles ofatumumab + chlorambucil med rituximab + chlorambucil til patienter, hvor man ikke ønsker at anvende obintuzumab + chlorambucil. Ibrutinib er trods lovende data fravalgt pga. manglende langtidsopfølgning og TTnT samt den manglende sammenligning med gældende standardbehandling (CD20 antistof + chlorambucil).
- RADS vurderer, at ibrutinib er at foretrække til patienter uden del(17p)/TP53 med relaps < 24-36 måneder eller refraktoriske (P4) på baggrund af de signifikante effektdato og at patientgruppen tidligere har modtaget maksimal tolerabel kemoimmunterapi, og må anses som værende kemoimmunterapi refraktære. Ved kontraindikation mod ibrutinib foretrækkes idelalisib + rituximab.
- RADS vurderer, at gentagelse af 1. linje behandling er at foretrække til patienter uden del(17p)/TP53 med relaps > 24-36 måneder (P5), da patienterne må formodes at være kemoimmunterapi følsomme.
- RADS vurderer, at ibrutinib er at foretrække til patienter med del(17p)/TP53 mutation (1. linje) (P6), vurderet på baggrund af den signifikante effekt på OS og PFS. Ved kontraindikation for ibrutinib anvendes idelalisib + rituximab.
- RADS vurderer, at patienter med nytilkommne del(17p) mutation skal tilbydes ibrutinib behandling baseret på effekten på OS og PFS. Ved kontraindikation for ibrutinib tilbydes

idelalisib + rituximab. For patienter med progression efter ibrutinib behandling bør idelalisib + rituximab eller venetoclax i protokolleret eller "compassionate use" forløb overvejes.

3 Forkortelser

RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
CLL	Kronisk lymfatisk leukæmi
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
TTnT	Time to next treatment
HRQoL	Health related quality of life
SLL	Small lymphocytic
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
IGHV	Immunoglobulin heavy-chain variable-region
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er en kræftsygdom, der rammer den del af lymfeceller, som kaldes B-lymfocytter. B-lymfeceller er en del af de hvide blodlegemer, som ved normal funktion bekæmper infektion via dannelse af antistoffer.

Ved CLL er der både en fejl i regulering af celledeling (proliferation) og af celledød (apoptosis). Celledelingen foregår primært i lymfeknuderne. Dysreguleringen medfører, at B-lymfocytter akkumuleres i blod, knoglemarv, milt og lymfeknuder. Ophobningen i knoglemarven kan begrænse dannelsen af andre blodceller, hvilket kan føre til lav blodprocent, lavt antal blodplader med blødning til følge og lavt antal af andre hvide blodlegemer udover lymfeceller, hvilket kan medføre øget infektionstendens. Øget infektionstendens kan også opstå, som en følge af CLL, da produktionen af antistoffer, der er en del af det normale immunforsvar, kan være hæmmet.

Sygdommen opdages ofte ved en tilfældig laboratorieanalyse af patientens blod, da sygdommen ofte har en længere asymptotisk fase. Den primære strategi er, for de fleste patienter, observation uden behandling. Ved observation vurderes lymfocytallet løbende. Lymfocytfordoblingstid under 12 måneder er en indikator for progressiv sygdom. Ændringer i klinisk stadium, tiltagende B symptomer (nattesved, vægtab, vedvarende uforklaret febrilia, uforklaret træthed) eller tegn på knoglemarvssvigt er ligeledes indikatorer på progressiv sygdom.

Median overlevelsen fra diagnosetidspunkt varierer mellem 18 måneder til >20 år afhængig af sygdomsstadiet, patientens generelle funktionsevne, IGHV mutationsstatus og forandringer i cancercellernes kromosomer. Til stadieinddeling og prognose af CLL i Danmark anvendes Binet stadieinddelingen kombineret med symptomatologi og performance status (ECOG). Binet inddeler omfanget af sygdommen i stadierne A, B og C baseret på objektiv undersøgelse af antal involverede lymfeknuderegioner, samt niveauer af hæmoglobin og trombocytter jf. nedenstående skema.

Tabel 1: Binet stadioinddeling

Stadium	A	B	C
Antal involverede lymfeknuderegioner	0-2	3-5	0-5
Hæmoglobin	$\geq 6.25 \text{ mmol/l}$ og	$\geq 6.25 \text{ mmol/l}$ og	$<6.25 \text{ mmol/l}$ eller
Trombocytter	$\geq 100 \times 10 \times 10^9/\text{l}$	$\geq 100 \times 10 \times 10^9/\text{l}$	$<100 \times 10^9/\text{l}$
Median overlevelse	>10 år	>8 år	6,5 år

Referencer: ^{1,2}

Udover stadium kan CLL overordnet inddeltes i to grupper, med forskellig prognose: "Fredelig" CLL, som er karakteriseret ved Del13q14 som eneste cytogenetiske abnormitet, muteret IgVH gen (ikke VH3-21), lymfocytfordoblingstid > 12 måneder, Binet stadium A, normalt hæmoglobin og lymfocytal $<30 \times 10^9/\text{l}$. 10-års overlevelsen for disse patienter er over 80 %. De kan som regel følges én gang årligt, evt. afsluttes til egen læge.

"Aktiv" CLL følges typisk med ambulant kontrol hver 3. måned. Behandling af CLL bør ifølge IWCLL guidelines³ kun iværksættes, når et eller flere af følgende tegn på aktiv sygdom foreligger : progressivt knoglemarvssvigt i form af immunbetinget anæmi eller ikke immunbetinget trombocytopeni, massiv eller progressiv lymfeknudesvulst, massiv eller progressiv splenomegali, progressiv lymfocytose (lymfocytfordoblingstid under 6 måneder), vægtab (>10 %) i løbet af 6 måneder, feber af ukendt årsag i mere end 2 uger, nattesved, udalt træthed og/eller steroidresistente autoimmune cytopenier.

Nuværende praksis

Patienter i Binet stadie A og B uden behandlingsindikation monitoreres efter "wait and watch" princippet, da studier har vist, at tidlig behandling ikke forbedrer overlevelsen. Både europæiske og danske retningslinjer anbefaler, at stadium C behandles aktivt²⁴.

CLL er en sygdom med mange biomarkører; prognostiske markører siger noget om prognosen, mens predictive markører siger noget om sandsynligheden for respons på en given behandling. Der er aktuelt kun en prediktiv markør (del17p og/eller mutation i TP53), der påvirker behandlingsvalget. Tilstedeværelse af del(17p) eller mutation i TP53 medfører resistens overfor konventionel kemoterapi, og medianoverlevelsen var inden tilkomsten af målrettet behandlinger kun 2-3 år.

Da de fleste patienter med CLL er over 70 år vil mange have konkurrerende lidelser, hvilket kan påvirke behandlingsvalget. I Danmark anvendes den såkaldte CIRS score til en vurdering af patientens samlede helbredstilstand ligesom der anvendes en score for almentilstanden (performance status) i en ECOG score. For både yngre og ældre patienter har nyrefunktionen en særlig betydning ved valg af behandling.

4.2 Patientgrundlag

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er den hyppigst forekommende form for leukæmi, og udgør ca. 25 % af det totale antal leukæmier. For patienter over 65 år udgør CLL over halvdelen af alle tilfælde. I Danmark er prævalensen ca. 3000 patienter, og en incidens på 400-500 nye tilfælde årligt, med en medianalder ved diagnose omkring 70 år⁵.

Cirka 250 nye behandlingskrævende patienter per år til 1. linje. Antallet af genbehandlede patienter estimeres til 150-200, og ca. 100 patienter til 3+ linje. I alt estimeres det, at der årligt behandles ca. 500 patienter for CLL.

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler:

alemtuzumab (L04AA34) (CD52-antistof)
bendamustin (L01AA09) (Alkylerende cytostatikum)
chlorambucil (L01AA02) (Alkylerende cytostatikum)
cyclofosfamid (L01AA01) (Alkylerende cytostatikum)
fludarabinphosphat (L01BB05) (Purin analog)
ibrutinib (L01XE27) (Tyrosin kinase hæmmer)
idelalisib (L01XX47) (PI3 kinase hæmmer)
obinutuzumab (L01XC15) (CD20-antistof)
ofatumumab (L01XC10) (CD20-antistof)
rituximab (L01XC02) (CD20-antistof)
venetoclax (BCL2 hæmmer) (compassionate use)

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

Medicinsk behandling til voksne egnet til standard behandling med ubehandlet CLL/SLL uden del(17p) eller TP53 mutation, med lav komorbiditet f.eks. CIRS ≤6, <65 år og ECOG 0-1 og eGFR ≥ 70 ml/min (1. linje).

Medicinsk behandling til patienter >65 år egnet til standard behandling uden del(17p)/TP53, med lav komorbiditet. (1. linje).

Medicinsk behandling til patienter uegnet til standard behandling uden del(17p)/TP53 og med betydelig komorbiditet (f.eks. CIRS >6 eller påvirket nyrefunktion) uanset alder. ECOG 1-3 (1. linje).

Medicinsk behandling til voksne med CLL uden del(17p) eller TP53 med relaps og behandlingsbehov <24-36 måneder efter sidste behandling eller refraktære (2. linje).

Medicinsk behandling til voksne med CLL uden del(17p) eller TP53 med relaps >24-36 måneder (2. linje).

Medicinsk behandling til voksne med ubehandlet CLL der har del(17p) eller TP53 (1. linje).

Medicinsk behandling til voksne med CLL der har del(17p) eller TP53 (2. linje).

6.2 Populationer, interventioner, komparatører og kritiske effektmål

Population

- P1: Patienter uden del(17p)/TP53, egnet til standardbehandling, alder <65 år og med lav komorbiditet (f.eks. CIRS ≤6), ECOG 0-1 og eGFR ≥ 70 ml/min (1. linje).

Interventioner

- RFC

Komparatører

- FC
- Bendamustin + rituximab
- Alemtuzumab + FC
- Idelalisib + rituximab
- Ibrutinib

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Overall survival (OS) [kritisk]
- Progression free survival (PFS) [kritisk]
- Time to next treatment (TTnT) [kritisk]
- Health related quality of life (HRQoL) [vigtig] (Valideret skala skal være anvendt)

Population

- P2: Patienter uden del(17p)/TP53, egnet til standard behandling, alder >65 år, og med lav komorbiditet.

Interventioner

- Rituximab + bendamustin

Komparatorer

- RFC
- FR
- Idelalisib + rituximab
- Ibrutinib
- Bendamustin (mono)
- Bendamustin + ofatumumab

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Overall survival (OS) [kritisk]
- Progression free survival (PFS) [kritisk]
- Time to next treatment (TTnT) [kritisk]
- Health related quality of life (HRQoL) [vigtig] (Valideret skala skal være anvendt)

Population

- P3: Patienter uden del(17p)/TP53 uegnet til standardbehandling, uanset alder og med betydelig komorbiditet (f.eks. CIRS >6 eller påvirket nyrefunktion). ECOG 1-3

Interventioner

- Chlorambucil + CD20 antistof

Komparatorer

- Obinutuzumab + chlorambucil
- Rituximab + chlorambucil
- Bendamustin + rituximab
- Ofatumumab + chlorambucil
- Ibrutinib (mono)
- Chlorambucil (mono)
- Idelalisib + rituximab

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Overall survival (OS) [kritisk]
- Progression free survival (PFS) [kritisk]
- Time to next treatment (TTnT) [kritisk]
- Health related quality of life (HRQoL) [vigtig] (Valideret skala skal være anvendt)

Population

- P4: Patienter uden del(17p)/TP53 med relaps <24-36 måneder eller refraktære

Interventioner

- Ibrutinib
- Idelalisib + rituximab

Komparatorer

- Bendamustin + rituximab
- Chlorambucil + CD20 antistof
- Alemtuzumab
- RFC
- Rituximab
- Ofatumumab
- FC/bendamustin + ofatumumab (vedligehold)
- BR+ ibrutinib
- Venetoclax (compassionate use)

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Overall survival (OS) [kritisk]
- Progression free survival (PFS) [kritisk]
- Time to next treatment (TTnT) [kritisk]
- Health related quality of life (HRQoL) [vigtig] (Valideret skala skal være anvendt)

Population

- P5: Patienter uden del(17p)/TP53 med relaps >24-36 måneder

Interventioner

- Gentag 1. linje behandling

Komparatorer

- Ibrutinib
- Idelalisib + rituximab
- FC/bendamustin + ofatumumab (vedligehold)
- BR+ ibrutinib
- Venetoclax (compassionate use)

Kritiske (evt. vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Overall survival (OS) [kritisk]
- Progression free survival (PFS) [kritisk]
- Time to next treatment (TTnT) [kritisk]
- Health related quality of life (HRQoL) [vigtig] (Valideret skala skal være anvendt)

Population

- P6: Patienter med del(17p)/TP53 mutation (1. linje)

Interventioner

- Ibrutinib
- Idelalisib + rituximab

Komparatorer

- Alemtuzumab
- Obinutuzumab + chlorambucil
- RFC
- Højdosis methylprednisolon
- Venetoclax (compassionate use)

Kritiske (evt vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Overall survival (OS) [kritisk]
- Progression free survival (PFS) [kritisk]
- Time to next treatment (TTnT) [kritisk]
- Health related quality of life (HRQoL) [vigtig] (Valideret skala skal være anvendt)

Population

- P7: Patienter med del(17p)/TP53 mutation (2. linje)

Interventioner

- Ibrutinib
- Idelalisib + rituximab

Komparatorer

- Alemtuzumab
- Ofatumumab
- Rituximab (mono)
- Højdosis methylprednisolon
- Venetoclax (compassionate use)

Kritiske (evt vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Overall survival (OS) [kritisk]
- Progression free survival (PFS) [kritisk]
- Time to next treatment (TTnT) [kritisk]
- Health related quality of life (HRQoL) [vigtig] (Valideret skala skal være anvendt)

6.3 Litteratursøgning og –udvælgelse

PubMed blev søgt den 22.01.2016 med nedenstående søgestreng, som resulterede i 296 hits. Disse blev gennemgået på titel/abstrakt niveau og efterfølgende på fuldtekst niveau af to personer fra fagudvalget uafhængigt af hinanden. Litteraturflow kan findes i bilag 1.

Søgestreng: ("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh] OR "Chronic Lymphocytic Leukemia"[ti] OR "CLL"[ti] AND ((Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp])) AND (English[lang] OR Danish[lang])). I tillæg blev der baseret på fagudvalgets medlemmers kendskab til området foretaget en håndsøgning, hvorved yderligere 19 publikationer blev inddraget i litteraturgennemgangen.

7 Effekt og bivirkninger

Det er en integreret del af GRADE processen at strukturere og syntetisere data fra litteraturen efter de udvalgte effektmål. RADS har for CLL behandling udvalgt, at overall survival(OS), progression free survival(PFS), time to next treatment (TTnT) og health related quality of life (HRQoL) er de effektmål anbefalingerne skal baseres på.

Litteraturen er herudover struktureret per patientgruppe, fordi konklusionerne vedrørende behandlingsregimer afhænger af hvilken patientgruppe, der undersøges. Overordnet er mængden af evidens sparsom for CLL, specielt for behandlingsrefraktære patienter. Studierne vurderes til at være for heterogene til at kunne foretage en meningsfuld metaanalyse.

P1: Patienter uden del(17p)/TP53, egnet til standardbehandling, alder <65 år og med lav komorbiditet (f.eks. CIRS ≤6), ECOG 0-1 og eGFR ≥ 70 ml/min (1. linje)

Studiekarakteristika:

Fire randomiserede kontrollerede open-label fase-3 studier, der er rapporterede i fem publikationer⁶⁻¹⁰, undersøger CLL i P1 populationen. Studierne er publiceret mellem 2010 og 2016. En publikation⁷ er en opdatering af hovedstudiet⁶. Tre studier er designet som superiority studier⁶⁻⁹ og et studie er designet som et non-inferiority studie¹⁰. Non-inferiority studier undersøger om en behandling er dårligere end en anden aktiv behandling. Studiets hypotese er, at der blandt patienterne i interventionsarmen med bendamustin + rituximab ikke er under 67,5 %, der opnår en PFS efter to år, hvilket svarer til et 10 % dårligere outcome end referencebehandlingen RFC¹⁰. Tre af studierne foretager post-hoc subgruppe analyse af patienter <65 år^{6,7,9}. Alle fire studier undersøger OS og PFS. Ingen studier rapporterer TTnT og HRQoL.

Totalt inkluderede studierne 1462 patienter (spændvidde fra 165 til 572 pr studie). Alle studier rapporterer 3-års OS, et studie tillige 5-års OS.

Et studie undersøger fludarabin + cyclofosfamid + alemtuzumab (FC + A) mod rituximab + fludarabin + cyclofosfamid (RFC)⁸. Et studie undersøger FC + A mod fludarabin + cyclofosfamid (FC)⁹. Et studie undersøger bendamustin + rituximab (BR) mod RFC¹⁰. Et studie undersøger RFC mod FC^{6,7}.

Studier inkluderet for P1								
RCT nr.	Forfatter	Studiekarakteristika	N (Kontrol)	Intervention	Komparator	Effekt -mål	Opfølgnings periode	Kommentar
NTR529 (trial- register.nl)	Geisler 2014 ⁹	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter Alder 18–75 år WHO PS <3	164 (76)	FC + A (40 mg/m ² ; 250 mg/m ² ; 30 mg)	FC (40 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	OS PFS	3 år	Data kun for <65 år subanalyse 16 % del(17p) multivariable Cox model post-hoc analyse
NCT00564512	Lepretre 2012 ⁸	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter Alder 18–65 år minus del(17p) ECOG 0–2 CIRS <6	165 (83)	RFC (500 mg/m ² ; 40 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	FC + A (40 mg/m ² ; 250 mg/m ² ; 30 mg)	OS PFS	3 år median 38 måneder	Rekruttering stoppet tidligt pga. øget mortalitet i FC + A armen 3 ptt i ECOG 2 multivariable Cox model
NCT00769522	Eichhorst 2016 ¹⁰	Fase 3 open label Non-inferiority Behandlingsnaive patienter CIRS ≤6 ECOG 0–2 median alder 61,6 år minus del(17p)	561 (279)	RFC (500 mg/m ² ; 40 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	BR (90 mg/m ² ; 500 mg/m ²)	OS PFS	3 år Median 37,1 måneder	Non-inferiority design
NCT00281918	Hallek 2010 ⁶	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter Alder 30–81 år ECOG 0–1 CIRS <6	572 (290)	RFC (500 mg/m ² ; 25 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	FC (25 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	OS PFS	3 år median 3,1 år	6 % del(17p) 30 % ≥ 65 år multivariate proportional-hazards Cox regression analyse subanalyse af <65 år
	Fischer 2016 ⁷	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter Alder 30–81 år ECOG 0–1 CIRS <6	572 (290)	RFC (500 mg/m ² ; 25 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	FC (25 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	OS PFS	5 år median 5,9 år	6 % del(17p) 30 % ≥ 65 år multivariate proportional-hazards Cox regression analyse subanalyse af <65 år

Resultater

Overall survival

Fludarabin + cyclofosfamid + alemtuzumab (FC + A) mod fludarabin + cyclofosfamid (FC)

Studiet fandt statistisk signifikant bedre 3-års overlevelse i FC+A armen (HR: 0,55 [95 % CI: 0,31-0,96] p=0,035)⁹.

Fludarabin + cyclofosfamid + alemtuzumab (FC + A) mod rituximab + fludarabin + cyclofosfamid (RFC)

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på 3-års OS mellem grupperne.
Overlevelsprocenten var 86,0 % mod 90,1 % (p=0,27) for hhv. FC + A og RFC. Studiet rapporterer ikke en hazard ratio⁸.

Bendamustin + rituximab (BR) mod RFC

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på 3 års OS mellem grupperne.
Overlevelsprocenten var 91 % (95 % CI: 87,0-94,2) og 92 % (95 % CI: 88,7-95,6) til fordel for RFC (HR: 1,034 [95 % CI: 0,620-1,724] p=0,897)¹⁰.

RFC mod FC

Studiet fandt bedre OS efter 3 år i RFC armen, men det var ikke statistisk signifikant (HR: 0,68 [0,46-1,02] p=0,059)⁶. Ved 5-års opdateringen fandt studiet statistisk signifikant bedre overlevelse til fordel for RFC (HR: 0,63 [95 % CI: 0,47-0,84] p=0,002)⁷.

Progression-free survival (PFS)

Fludarabin + cyclofosfamid + alemtuzumab (FC + A) mod fludarabin + cyclofosfamid (FC)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på 3-års PFS til fordel for FC + A (HR: 0,61 [95 % CI: 0,43-0,86] p=0,005)⁹.

Fludarabin + cyclofosfamid + alemtuzumab (FC + A) mod rituximab + fludarabin + cyclofosfamid (RFC)

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på 3-års PFS, med 72,5 % mod 82,6 % (p=0,21) for hhv. FC + A og RFC⁸.

Bendamustin + rituximab (BR) mod RFC

Non-inferiority studiet fandt en statistisk signifikant forskel til fordel for RFC, med en median PFS på henholdsvis 41,7 måneder (95 % CI: 34,9-45,3) og 55,2 måneder (ikke evaluerbar, da median ikke nået) (HR: 1,643 [90,4 % CI: 1,308-2,064] p=0,0003)¹⁰.

RFC mod FC

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på 3-års PFS fordel for RFC (HR: 0,57 [0,45-0,73] p=0,0001)⁶. Tilsvarende ved rapporteringen af 5-års PFS (HR: 0,57 [95 % CI: 0,47-0,70] p=0,001)⁷.

Delkonklusion

RADS vurderer RFC som bedste behandling for P1 baseret på overstående gennemgang af OS og PFS, hvor RFC har vist signifikant bedre effekt ift. FC på både OS og PFS, og bedre effekt på OS og PFS end FC + A. Sidstnævnte sammenligningen viste dog ikke statistisk signifikante forskelle. Derudover er der tegn på at FC+A er unødigtoksisk.

P2: Patienter uden del(17p)/TP53, egnet til standardbehandling, alder >65 år, og med lav komorbiditet

Studiekarakteristika:

Fem randomiserede kontrollerede open-label fase-3 studier, der er rapporterede i syv publikationer^{6,7,9-13}, undersøger CLL behandling i P2 populationen. Studierne er publiceret mellem 2009 og 2016. To publikationer^{7,13} er opdateringer af hovedstudierne^{6,12}. Tre af studierne^{6,7,9,12,13} inkluderede patienter både over og under 65 år, kun data fra subgruppeanalyser for >65 år er inkluderet. To studier inkluderede primært ældre patienter^{10,11}.

Alle fem studier undersøger OS og PFS. Time to next treatment (TTnT) og health-related quality of life (HRQoL) er undersøgt i et studie¹³, dog ikke specifikt for subgruppen >65 år. Totalt inkluderer studierne 1548 patienter (spændvidde fra fra 154 til 561 patienter pr. studie). Et studie sammenligner ibrutinib med chlorambucil¹¹. Et studie sammenligner FC + A med FC⁹. Et studie sammenligner RFC med FC^{6,7}. Et studie sammenligner bendamustin med chlorambucil^{12,13}. Et studie sammenligner RFC med BR¹⁰.

Studier inkluderet for P2

RCT nr	Forfatter	Studiekarakteristika	N (kontrol)	Intervention	Komparator	Effekt-mål	Opfølging	Kommentar
NCT01722487	Burger 2015 ¹¹	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter >65 år; median alder 73 år ECOG 0-2 minus del(17p) CIRS <6	269 (133)	Ibrutinib (420mg)	Chlorambucil (0,8 mg/kg)	OS PFS	2 år median 18,4 år	Data fra independent committee assessment 43 % CIRS over 6
Intet RCT nr tilgængelig	Knauf 2009 ¹²	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter Alder ≤75 år WHO PS 0-2	319 (157)	Bendamustin (100 mg/m ²)	Chlorambucil (0,8 mg/kg)	OS PFS	median 35 måneder	Reviewed by independent committee Data hele populationen. Gns. Alder 63 år (45-77 år) multivariate proportional-hazards Cox regression
	Knauf 2012 ¹³	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter Alder ≤75 år WHO PS 0-2	319 (157)	Bendamustin (100 mg/m ²)	Chlorambucil (0,8 mg/kg)	OS* PFS TTnT HRQoL	median 54 måneder	Investigator assessed Data hele populationen. Gns. Alder 63 år (45-77 år) multivariate proportional-hazards Cox regression
NCT00281918	Hallek 2010 ⁶	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter Alder 30-81 år ECOG 0-1 CIRS <6	245 (119)	RFC (500 mg/m ² ; 25 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	FC (25 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	OS PFS	3 år median 3,1 år	6 % del(17p) Data kun for >65 år subanalyse multivariate proportional-hazards Cox regression
	Fischer 2016 ⁷	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter Alder 30-81 år ECOG 0-1 CIRS <6	245 (119)	RFC (500 mg/m ² ; 25 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	FC (25 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	OS PFS	5 år median 5,9 år	6 % del(17p) Data kun for >65 år subanalyse multivariate proportional-hazards Cox regression
NTR529 (trial-register.nl)	Geisler 2014 ⁹	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter Alder 18-75 år WHO PS <3 Ingen alvorlig komorbidite	156 (76)	FC+A (40 mg/m ² ; 250 mg/m ² ; 30 mg)	FC (40 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	OS PFS	3 år	Data kun for >65 år subanalyse 16 % del(17p) multivariable Cox model post-hoc analyse
NCT00769522	Eichhorst 2016 ¹⁰	Fase 3 open label Non-inferiority Behandlingsnaive patienter CIRS ≤6 ECOG 0-2 minus del(17p)	194 (86)	RFC (500 mg/m ² ; 40 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	BR (90 mg/m ² ; 500 mg/m ²)	OS PFS	3 år Median 37,1 måneder	Non-inferiority design PFS: Subgruppe analyse på patienter > 65 år OS: Hele populationen

*Data kun for >65 år n=144 (79) patienter

Resultater

Overall survival

Ibrutinib mod chlorambucil

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS efter 24 måneder til fordel for ibrutinib (HR: 0,16 [95 % CI: 0,05-0,56] p=0,001)¹¹.

Bendamustin mod chlorambucil

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på median OS (78,8 måneder vs. "ikke nået" efter 90 måneder(HR: 1,3 [95 % CI: 0,89-1,91] p=0,1801))¹³. Originalstudiet rapporterer ikke OS¹².

RFC mod FC

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS efter 3 år, men sporede en tendens (HR: 0,63 [95 % CI: 0,37-1,10] p=0,103)⁶. Denne tendens genfindes efter 5 års follow-up (HR: 0,81 [95 % CI: 0,54-1,20] p=0,288)⁷.

FC+A mod FC

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS efter 3 år (HR: 1,65 [95 % CI: 0,74-3,65] p=0,22)⁹.

RFC mod BR

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel i OS efter tre år (91 % og 92 % (HR: 1,03 [95 % CI: 0,62-1,72] p=0,897)). Resultaterne er angivet for hele populationen, og data er ikke præsenteret separat for populationen >65 år.¹⁰

Progression-free survival (PFS)

Ibrutinib mod chlorambucil

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS efter 18 måneder til fordel for ibrutinib (HR: 0,16 [95 % CI: 0,09-0,28] p=0,001)¹¹.

Bendamustin mod chlorambucil

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på median PFS på 21,2 og 8,9 måneder, til fordel for bendamustin (HR: 3,30 [95 % CI: 2,48-4,41] p=0,0001)¹². Fundet bekræftes i follow-up publikationen, der viser en median PFS på 21,2 og 8,8 måneder (HR: 2,83 [95 % CI: 2,16-3,71] p=0,0001)¹³. Resultaterne er angivet for hele populationen, og data er ikke præsenteret separat for populationen >65 år.

RFC mod FC

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS ved 3 år til fordel for RFC (HR: 0,55 [95 % CI: 0,38-0,79] p=0,001)⁶. Fundet bekræftes efter 5 års follow-up (HR: 0,63 [95 % CI: 0,47-0,85] p=0,003)⁷.

FC+A mod FC

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på 3 års PFS (HR: 0,93 [95 % CI: 0,52-1,65] p=0,81)⁹.

RFC mod BR

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på PFS efter 3 år, med "ikke nået" for RFC og 48,5 måneder for BR (HR: 1,388 [95 % CI: 0,867-2,222] p-værdi ikke opgivet)¹⁰.

Time to next treatment (TTnT)

Bendamustin mod chlorambucil

Studiet fandt en median TTnT på 10,1 og 31,7 måneder, resulterende i en statistisk signifikant forskel mellem armene til fordel for bendamustin (HR: 1,97 [95 % CI: 1,51-2,57] p=0,001). Resultaterne er for hele populationen, og altså ikke kun for >65 år¹³.

Health-related quality of life (HRQoL)

Bendamustin mod chlorambucil

Studiet som sammenligner chlorambucil mod bendamustin finder ingen signifikant forskel på HRQoL. Ikke rapporteret kvantitativt. Resultaterne er for hele populationen, og altså ikke kun for >65 år¹³.

Delkonklusion

RADS vurderer, at bendamustin + rituximab bør overvejes hos patienter over ca. 65 år egnet til standardbehandling uden del(17p)/TP53, med lav komorbiditet (P2), da kliniske studier har vist bedre effekt sammenlignet med RFC. Dette primært på baggrund af øget infektionsrisiko ved RFC behandling hos patienter over ca. 65 år. Ibrutinib er trods lovende data fravalgt pga. manglende langtidsopfølgning og TTnT, samt den manglende sammenligning med gældende standard behandling.

P3: Patienter uden del(17p)/TP53 uegnet til standard behandling, uanset alder og med betydelig komorbiditet (f.eks. CIRS >6 eller påvirket nyrefunktion). ECOG 1-2

Studiekarakteristika:

Fire randomiserede kontrollerede open-label fase-3 studier undersøger CLL i P3 populationen. Disse studier blev publiceret mellem 2012 og 2015 i seks publikationer¹¹⁻¹⁶, heraf var to publikationer opdateringer^{13,15} af hovedstudierne^{12,14}.

Alle fire studier undersøger OS og PFS. TTnT undersøges i tre studier^{13,14,16}. Kun et studie rapporterer på HRQoL^{12,13}. Et studie var designet som cross-over, hvor patienterne fra kontrolarmen (chlorambucil) kunne skifte til en af interventionsarmene (obinutuzumab + chlorambucil eller rituximab + chlorambucil)^{14,15}.

Totalt inkluderede studierne 1698 patienter, varierende fra 269 til 663 patienter i de respektive studier. Alle studier rapporterer OS. Et studie rapporterer 2-års OS¹¹, tre studier rapporterer 3-års OS^{12,14,16} og to publikationer rapporterer opdatering med hhv. 4- og 5-års OS^{13,15}. HRQoL rapporteres i to studier som værende ikke statistisk signifikant^{13,16}.

Et studie sammenligner ibrutinib mod chlorambucil¹¹. Et studie sammenligner chlorambucil mod bendamustin^{12,13}. Et studie sammenligner chlorambucil + ofatumumab mod chlorambucil¹⁶. Et trearmet studie undersøger:

- obinutuzumab + chlorambucil mod chlorambucil
- rituximab + chlorambucil mod chlorambucil og
- obinutuzumab + chlorambucil mod rituximab + chlorambucil^{14,15}.

Studier inkluderet for P3

RCT nr.	Forfatter	Studiekarakteristika	N (kontrol)	Intervention	Komparator	Effekt-mål	Opfølging	Kommentar
NCT01722487	Burger 2015 ¹¹	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter >65 år; median alder 73 år ECOG 0–2 minus del(17p) CIRS <6	269 (133)	Ibrutinib (420 mg)	Chlorambucil (0,8 mg/kg)	OS PFS	2 år median 18,4 måneder	Data fra independent committee assessment Livslang ibrutinib behandling
Intet RCT nr tilgængelig	Knauf 2009 ¹²	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter Alder ≤75 år WHO PS 0–2	319 (157)	Bendamustin (100 mg/m ²)	Chlorambucil (0,8 mg/kg)	OS PFS	median 35 måneder	Review af independent committee Data hele populationen. Gns. alder 63 år (45-77 år) Multivariate proportional-hazards Cox regression
	Knauf 2012 ¹³	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter Alder ≤75 år WHO PS 0–2	319 (157)	Bendamustin (100 mg/m ²)	Chlorambucil (0,8 mg/kg)	OS* PFS TTnT HRQoL	median 54 måneder	Investigator assessed Data fra hele populationen. Gns. Alder 63 år (45-77 år) Multivariate proportional-hazards Cox regression
NCT00748189	Hillmen 2015 ¹⁶	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter median alder 69 år ECOG 0–2 Gns. CIRS 9	447 (226)	Chlorambucil + ofatumumab (10 mg/m ² + 1000 mg)	Chlorambucil (10 mg/m ²)	OS PFS TTnT	median 28,9 måneder	6 % af ptt del(17p) independent review committee
NCT01010061	Goede 2014 ¹⁴	Fase 3 open label 3-arms studie Behandlingsnaive patienter Cross-over Alder ≥18 år Gns. CIRS 8	356 (118)	Obinutuzumab+ Chlorambucil (1000 mg + 0,5 mg/kg)	Chlorambucil (0,5 mg/kg)	OS PFS TTnT	3 år	7 % af ptt del(17p) Investigator assessed
			351 (118)	Rituximab + Chlorambucil (500 mg/m ² + 0,5 mg/kg)	Chlorambucil (0,5 mg/kg)	OS PFS TTnT	3 år	7 % af ptt del(17p) Investigator assessed
			633 (330)	Obinutuzumab+ Chlorambucil (1000 mg + 0,5 mg/kg)	Rituximab + Chlorambucil (500 mg/m ² + 0,5 mg/kg)	OS PFS TTnT	3 år	7 % af ptt del(17p) Investigator assessed
	Goede 2015 ¹⁵	Fase 3 open label 3-arms studie Behandlingsnaive patienter Cross-over Alder ≥18 år Gns. CIRS 8	356 (118)	Obinutuzumab+ Chlorambucil (1000 mg + 0,5 mg/kg)	Chlorambucil (0,5 mg/kg)	OS PFS	4 år	7 % af ptt del(17p) Investigator assessed
			351 (118)	Rituximab + Chlorambucil (500 mg/m ² + 0,5 mg/kg)	Chlorambucil (0,5 mg/kg)	OS PFS	4 år	7 % af ptt del(17p) Investigator assessed
			633 (330)	Obinutuzumab+ Chlorambucil (1000 mg + 0,5 mg/kg)	Rituximab + Chlorambucil (500 mg/m ² + 0,5 mg/kg)	OS PFS	4 år	7 % af ptt del(17p) Investigator assessed

*Data kun for >65 år n=144 (79) patienter

Resultater

Overall survival

Ibrutinib mod chlorambucil

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS efter 24 måneder til fordel for ibrutinib (HR: 0,16 [95 % CI: 0,05-0,56] p=0,001)¹¹.

Bendamustin mod chlorambucil

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på median OS (hhv. "ikke nået" efter 90 måneder og 78,8 måneder (HR: 1,3 [95 % CI: 0,89-1,91] p=0,1801))¹³. Originalstudiet rapporterer ikke OS for denne population¹².

Chlorambucil+ofatumumab mod chlorambucil

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel mellem armene på median OS (HR: 0,91 [95 % CI: 0,57-1,43] p=0,666)¹⁶.

Obinutuzumab+chlorambucil (obi + chlor) mod chlorambucil (chlor)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS efter 36 måneder til fordel for obi+chlor (HR: 0,41 [95 % CI: 0,23-0,74] p=0,002)¹⁴. Samme studies opdatering på overlevelse efter 48 måneder genfandt signifikant forskel til fordel for obi+chlor (HR: 0,47 [95 % CI: 0,29-0,76] p=0,0014)¹⁵.

Rituximab+chlorambucil (ritux + chlor) mod chlorambucil (chlor)

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på overlevelse efter 36 måneder (HR: 0,66 [0,39-1,11] p=0,11)¹⁴. Opfølgningsstudiet fandt statistisk signifikant forskel på overlevelse efter 48 måneder til fordel for ritux+chlor (HR: 0,6 [95 % CI: 0,38-0,94] p=0,0242)¹⁵.

Obinutuzumab+chlorambucil (obi + chlor) mod rituximab+chlorambucil (ritux + chlor)

Studiet fandt en tendens, men ingen statistisk signifikant forskel mellem de to interventioner efter 36 måneder (HR: 0,66 [0,41-1,06] p=0,08)¹⁴. Opdateringen genfandt tendensen, men ligeledes ingen statistisk signifikant forskel mellem de to arme efter 48 måneder (HR: 0,7 [95 % CI: 0,47-1,02] p=0,0632)¹⁵.

Progression-free survival (PFS)

Ibrutinib mod chlorambucil

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på median PFS til fordel for ibrutinib (HR: 0,16 [95 % CI: 0,09-0,28] p=0,001). PFS var henholdsvis "ikke nået" og 18,9 måneder¹¹.

Bendamustin mod chlorambucil

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på median PFS (hhv 8,3 og 21,6 måneder), til fordel for bendamustin (HR ikke rapporteret; p<0,0001)¹². Opfølgningsstudiet fandt median PFS på 8,8 og 21,2 måneder, svarende til statistisk signifikant forskel på median PFS til fordel for bendamustin (HR: 2,83 [95 % CI: 2,16-3,71] p=0,0001)¹³.

Chlorambucil + ofatumumab mod chlorambucil

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS, med median PFS på hhv. 22,4 og 13,1 måneder (HR på 0,57 [95 % CI: 0,45-0,72] p=0,0001)¹⁶.

Obinutuzumab + chlorambucil (obi + chlor) mod chlorambucil (chlor)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS, med median PFS på hhv. 26,7 og 11,1 måneder (HR: 0,18 [95 % CI: 0,13-0,24] p=0,001)¹⁴. Tilsvarende fandt det opdaterede studie næsten identisk signifikant forskel baseret på 4 års data (HR: 0,18 [95 % CI: 0,14-0,24] p=0,001)¹⁵.

Rituximab + chlorambucil (ritux + chlor) mod chlorambucil (chlor)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for ritux + chlor med median PFS på hhv. 16,3 og 11,1 måneder (HR: 0,44 [95 % CI: 0,34-0,57] p=0,001)¹⁴. Samme studies opdatering efter fire år genfandt forskellen (HR: 0,44 [95 % CI: 0,34-0,56] p=0,001)¹⁵.

Obinutuzumab + chlorambucil (obi + chlor) mod rituximab + chlorambucil (ritux + chlor)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for obi + chlor med median PFS på hhv. 26,7 og 15,2 måneder og HR på 0,39 [95 % CI: 0,31-0,49] p=0,001¹⁴. Samme studies opdatering efter fire år genfandt forskellen (HR: 0,40 [95 % CI: 0,33-0,50] p=0,001)¹⁵.

Time to next treatment (TTnT)

Bendamustin mod chlorambucil

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på TTnT til fordel for bendamustin, med en median TTnT på hhv. 10,1 og 31,7 måneder (HR: 1,97 [95 % CI: 1,51-2,57] p=0,001)¹³.

Chlorambucil + ofatumumab mod chlorambucil

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på TTnT til fordel for chlorambucil + ofatumumab, med en median TTnT på hhv. 39,8 og 24,7 måneder(HR: 0,49 [95 % CI: 0,36-0,67] p=0,0001)¹⁶.

Obinutuzumab + chlorambucil (obi + chlor) mod chlorambucil (chlor)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på TTnT til fordel for obi + chlor, med en median TTnT på hhv. "ikke nået" og 14,8 måneder (HR: 0,24 [95 % CI: 0,16-0,0,35] p=0,0001)¹⁴.

Rituximab + chlorambucil (ritux + chlor) mod chlorambucil (chlor)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på TTnT til fordel for ritux + chlor, med en median TTnT på hhv. 30,8 og 14,8 måneder (HR: 0,34 [95 % CI: 0,24-0,48] p=0,0001)¹⁴.

Obinutuzumab + chlorambucil (obi + chlor) mod rituximab + chlorambucil (ritux + chlor)

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på TTnT til fordel for obi+chlor, med en median TTnT på hhv. "ikke nået" og 30,8 måneder (HR: 0,59 [95 % CI: 0,42-0,82] p=0,0018)¹⁴.

Delkonklusion

RADS fagudvalget vurderer at obinutuzumab + chlorambucil er at foretrække for P3 fremfor rituximab + chlorambucil på baggrund af en bedre PFS, TTnT og tendens til bedre OS.

Sammenligning af obinutuzumab og ofatumumab foreligger ikke.

Ibrutinib er fravalgt pga. manglende sammenligning med gældende standardbehandling (CD20 antistof + chlorambucil) samt ibrutinib er forbundet med livslang behandling eller til uacceptable bivirkninger. Herudover mangler data på langtidsopfølgning og TTnT.

P4: Patienter uden del(17p)/TP53 med relaps <24-36 måneder eller refraktære

Studiekarakteristika

Fem randomiserede kontrollerede fase-3 studier, heraf to dobbelblindet^{17,18} og tre open label¹⁹⁻²¹, undersøger CLL i P4 populationen. Disse studier blev publiceret mellem 2010 og 2016 i fem publikationer. Totalt inkluderer studierne 2076 patienter, varierende fra 220 til 578 patienter, med en gennemsnitsalder fra 60,8 til 71 år i de respektive studier. Alle studier rapporterer OS og PFS. Time to next treatment (TTnT) undersøges i et studie²¹. Et af studierne rapporterer på HRQoL, men finder ingen forskel²¹. To studier var designet som cross-over, hvor patienterne fra kontrolarmen kunne skifte til en af interventionsarmene^{17,19}, resultaterne er dog censoreret for cross-over patienter. To studier inkluderer en stor andel af del(17p) patienter (32,5 %¹⁹ og 45 %¹⁸). Furman *et al.* 2014 rapporterer PFS for subgruppen uden del(17p)¹⁸.

Et studie sammenligner ibrutinib mod ofatumumab¹⁹. Et studie sammenligner fludarabin + alemtuzumab mod fludarabin²⁰. Et studie sammenligner RFC mod FC²¹. Et studie sammenligner ibrutinib + bendamustin + rituximab mod placebo + bendamustin + rituximab¹⁷. Et studie sammenligner idelalisib + rituximab mod rituximab + placebo¹⁸.

Studier inkluderet for P4

RCT nr.	Forfatter	Studiekarakteristika	N (kontrol)	Intervention	Komparator	Effekt-mål	Opfølgning	Kommentar
NCT01578707	Byrd 2014 ¹⁹	Fase 3 open label Cross-over ved progression før 6 måneder Relaps eller refraktære patienter Median alder 67 år ECOG 0-2	391 (196)	Ibrutinib (420 mg)	Ofatumumab (2000 mg)	OS PFS	median 9,4 måneder	Data fra independent committee assessment 32,48 % af patienter del(17p) OS resultat censoreret for cross-over Median tid fra sidste behandling: 8 vs. 12 måneder
NCT00086580	Elter 2011 ²⁰	Fase 3 open label Relaps eller refraktære patienter Gns. alder 60 år WHO PS 0-1	335 (167)	Fludarabin + Alemtuzumab (30 mg/m2; 30 mg per dag)	Fludarabin (25 mg/m2)	OS PFS	72 måneder (median 29,5 mnd)	5,9 % af patienter del(17p) Tid fra sidste behandling ikke beskrevet
2004-002787-15 (EudraCT)	Robak 2010 ²¹	Fase 3 open label Relaps eller refraktære patienter median alder 63 år ECOG 0-1	552 (276)	RFC (500 mg/m2; 25 mg/m2; 250 mg/m2)	FC (25 mg/m2; 250 mg/m2)	OS PFS TTnT HRQoL	median 25 måneder	7,6 % af patienter del(17p) Tid fra sidste behandling ikke beskrevet
NCT01611090	Chanan-Khan 2016 ¹⁷	Fase 3 double blinded Relaps eller refraktære patienter median alder 64 år ECOG 0-1 Cross-over Excl. Del(17p)	578 (289)	Ibrutinib +bendamustin +rituximab (420 mg; 70 mg/m2; 375->500 mg/m2)	Placebo +bendamustin +rituximab (70 mg/m2; 375->500 mg/m2)	OS PFS	median 17 måneder	Data fra independent committee assessment. 90 (31 %) patienter krydsede over fra placebo til ibrutinib Tid fra sidste behandling: 24,0 vs. 20,9 måneder
NCT01539512	Furman 2014 ¹⁸	Fase 3 double blinded Relaps eller refraktære patienter median alder 71 år ECOG 0-1 median CIRS 8	220 (110)	Idelalisib +rituximab (150 mg, 375->500 mg/m2)	Rituximab +placebo (375->500 mg/m2)	OS PFS	16 måneder (median ikke oplyst)	Data fra independent committee assessment 42-45 % af patienter del(17p) Tid fra sidste behandling ikke beskrevet

Resultater

Overall survival

Ibrutinib mod ofatumumab

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS til fordel for ibrutinib, med en overlevelsesrate på hhv. 90 % og 81 % efter 12 måneder (HR: 0,43 [95 % CI: 0,24-0,79] p=0,005)¹⁹.

Fludarabin + alemtuzumab (FA) mod fludarabin

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS til fordel for FA, en median OS på hhv. "ikke nået" efter 72 måneder og 52,9 måneder (HR: 0,65 [95 % CI: 0,45-0,94] p=0,021)²⁰.

RFC mod FC

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS, med en median OS på hhv. "ikke nået" efter 57 måneder og 52 måneder (HR: 0,83 [95 % CI: 0,59-1,17] p=0,287)²¹.

Ibrutinib + bendamustin + rituximab mod placebo + bendamustin + rituximab

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS, med en median OS på "ikke nået" i begge arme efter 28 måneder (HR: 0,577 [95 % CI: 0,348-0,957] p=0,033)¹⁷.

Idelalisib + rituximab mod rituximab + placebo

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS til fordel for idelalisib + rituximab, med en overlevelsesrate på 92 % og 80 % efter 12 måneder (HR: 0,28 [95 % CI: 0,09-0,86] p=0,02). Ingen af armene havde nået median OS efter 16 måneder¹⁸.

Progression-free survival (PFS)

Ibrutinib mod ofatumumab

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for ibrutinib en median PFS på hhv. "ikke nået" efter 9,4 måneder og 8,1 måneder (HR: 0,22 [95 % CI: 0,15-0,32] p=0,001)¹⁹.

Fludarabin + alemtuzumab (FA) mod fludarabin

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for FA, med en median PFS på hhv. 23,7 og 16,5 måneder (HR: 0,31 [95 % CI: 0,47-0,8] p=0,0003)²⁰.

RFC mod FC

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for RFC, en median PFS på hhv. 30,6 og 20,6 måneder (HR: 0,65 [95 % CI: 0,51-0,82] p=0,001)²¹.

Ibrutinib + bendamustin + rituximab mod placebo + bendamustin + rituximab

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS efter 18 måneder til fordel for ibrutinib + benadmustin + rituximab, med en median PFS på hhv. "ikke nået" efter 28 måneder og 13,3 måneder (HR: 0,203 [95 % CI: 0,15-0,276] p=0,0001)¹⁷.

Idelalisib + rituximab mod rituximab + placebo

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS efter 6 måneder til fordel for idelalisib + rituximab, med en median PFS på hhv. "ikke nået" efter 14 måneder og 5,5 måneder (HR: 0,15 [95 % CI: 0,08-0,28] p=0,001). Studiet rapporterer også en statistisk signifikant forskel for subgruppen uden del(17p) (HR: 0,14 [95 % CI: 0,07-0,31] p-værdi ikke oplyst)¹⁸.

Time to next treatment (TTnT)

RFC mod FC

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på TTnT til fordel for RFC, med en median TTnT på hhv. "ikke nået" efter 57 måneder og 34,3 måneder(HR: 0,65 [95 % CI: 0,49-0,86] p=0,0026)²¹.

Delkonklusion

RADS vurderer, at ibrutinib er at foretrække til P4 populationen på baggrund af at patientgruppen tidligere har modtaget maksimal tolerabel kemoimmunterapi, og må anses som værende kemoimmunterapi refraktære. Ved kontraindikation mod ibrutinib foretrækkes idelalisib + rituximab. Idelalisib har for nyligt vist sig at kunne medføre livstruende lungebetændelse (pneumonitis) ved 1. linje behandling. Ricisi ved behandling med idelalisib i senere linje behandling er ikke sikkert afklaret og derfor foretrækkes ibrutinib²². Det er uklart hvorvidt kombinationen af ibrutinib + BR giver yderligere effekt ift ibrutinib monoterapi, da denne sammenligning ikke er foretaget. På denne baggrund anbefales ibrutinib monoterapi¹⁷.

P5: Patienter uden del(17p)/TP53 med relaps >24-36 måneder

Fem randomiserede kontrollerede fase-3 studier, heraf to dobbelblindet^{17,18} og tre open label¹⁹⁻²¹, undersøger CLL i P5 populationen. Disse studier blev publiceret mellem 2010 og 2016 i fem publikationer. Totalt inkluderer studierne 2076 patienter, varierende fra 220 til 578 patienter med en gennemsnitsalder fra 60,8 til 71 år i de respektive studier. Alle studier rapporterer OS og PFS. Time to next treatment (TTnT) undersøges i et studie²¹. Et af studierne rapporterer på HRQoL, men finder ingen forskel²¹. To studier var designet som cross-over, hvor patienterne fra kontrolarmen kunne skifte til en af interventionsarmene^{17,23}, resultaterne er dog censoreret for cross-over patienter. To studier inkluderer en stor andel af del(17p) patienter (32,5 %¹⁹ og 45 %¹⁸). Furman *et al.* 2014 rapporterer PFS for subgruppen uden del(17p)¹⁸.

Et studie sammenligner ibrutinib mod ofatumumab¹⁹. Et studie sammenligner fludarabin + alemtuzumab mod fludarabin²⁰. Et studie sammenligner RFC mod FC²¹. Et studie sammenligner ibrutinib + bendamustin + rituximab mod placebo + bendamustin + rituximab¹⁷. Et studie sammenligner idelalisib + rituximab mod rituximab + placebo¹⁸.

Studier inkluderet for P5

RCT nr.	Forfatter	Studiekarakteristika	N (kontrol)	Intervention	Komparator	Effekt-mål	Opfølgning	Kommentar
NCT01578707	Byrd 2014 ¹⁹	Fase 3 open label Cross-over ved progression for 6 måneder relaps eller refraktære patienter median alder 67 år ECOG 0-2	391 (196)	Ibrutinib (420 mg)	Ofatumumab (2000 mg)	OS PFS	median 9,4 måneder	Data fra independent committee assessment 32,48 % af patienter del(17p) OS resultat censoreret for cross-over Median tid fra sidste behandling: 8 vs. 12 måneder
NCT00086580	Elter 2011 ²⁰	Fase 3 open label relaps eller refraktære patienter Gns. alder 60 år WHO PS 0-1	335 (167)	Fludarabin+ Alemtuzumab (30 mg/m2; 30 mg per dag)	Fludarabin (25 mg/m2)	OS PFS	72 måneder (median ikke oplyst)	5,9 % af patienter del(17p) Tid fra sidste behandling ikke beskrevet
2004- 002787-15 (EudraCT)	Robak 2010 ²¹	Fase 3 open label relaps eller refraktære patienter median alder 63 år ECOG 0-1	552 (276)	RFC (500 mg/m2; 25 mg/m2; 250 mg/m2)	FC (25 mg/m2; 250 mg/m2)	OS PFS TTnT HRQoL	median 25 måneder	7,6 % af patienter del(17p) Tid fra sidste behandling ikke beskrevet
NCT01611090	Chanan- Khan 2016 ¹⁷	Fase 3 double blinded relaps eller refraktære patienter median alder 64 år ECOG 0-1 Cross-over Excl. Del(17p)	578 (289)	Ibrutinib +bendamustin +rituximab (420 mg; 70 mg/m2; 375->500 mg/ m2)	Placebo +bendamustin +rituximab (70 mg/m2; 375->500mg/ m2)	OS PFS	median 17 måneder	Data fra independent committee assessment. 90 (31 %) patienter krydsede over fra placebo til ibrutinib Tid fra sidste behandling 24,0 vs. 20,9 måneder
NCT01539512	Furman 2014 ¹⁸	Fase 3 double blinded relaps patienter median alder 71 år ECOG 0-1 median CIRS 8	220 (110)	Idelalisib +rituximab (150mg, 375->500mg/ m2)	Rituximab +placebo (375-> 500 mg/m2)	OS PFS	16 måneder (median ikke oplyst)	Data fra independent committee assessment 42-45 % af patienter del(17p) Tid fra sidste behandling ikke beskrevet

Resultater

Overall survival

Ibrutinib mod ofatumumab

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS til fordel for ibrutinib, en overlevelsesrate på hhv. 90 % og 81 % efter 12 måneder (HR: 0,43 [95 % CI: 0,24-0,79] p=0,005)¹⁹.

Fludarabin + alemtuzumab (FA) mod fludarabin

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS til fordel for FA, med en median OS på hhv. "ikke nået" efter 72 måneder og 52,9 måneder(HR: 0,65 [95 % CI: 0,45-0,94] p=0,021)²⁰.

RFC mod FC

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS, med en median OS på hhv. "ikke nået" efter 57 måneder og 52 måneder (HR: 0,83 [95 % CI: 0,59-1,17] p=0,287)²¹.

Ibrutinib + bendamustin + rituximab mod placebo + bendamustin + rituximab

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS, med en median OS på "ikke nået" i begge arme efter 28 måneder (HR: 0,577 [95 % CI: 0,348-0,957] p=0,033)¹⁷.

Idelalisib + rituximab mod rituximab + placebo

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS til fordel for idelalisib + rituximab, med en overlevelsesrate på 92 % og 80 % efter 12 måneder (HR: 0,28 [95 % CI: 0,09-0,86] p=0,02). Ingen af armene havde nået median OS efter 16 månede¹⁸.

Progression-free survival (PFS)

Ibrutinib mod ofatumumab

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for ibrutinib, med en median PFS på hhv. "ikke nået" efter 9,4 måneder og 8,1 (HR: 0,22 [95 % CI: 0,15-0,32] p=0,001)¹⁹.

Fludarabin + alemtuzumab (FA) mod fludarabin

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for FA, med en median PFS på hhv. 23,7 og 16,5 måneder (HR: 0,31 [95 % CI: 0,47-0,8] p=0,0003)²⁰.

RFC mod FC

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for RFC en median PFS på hhv. 30,6 og 20,6 måneder (HR: 0,65 [95 % CI: 0,51-0,82] p=0,001)²¹.

Ibrutinib + bendamustin + rituximab mod placebo + bendamustin + rituximab

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for ibrutinib + bendamustin + rituximab, med en median PFS på hhv. "ikke nået" efter 28 måneder og 13,3 månederefter 18 måneder (HR: 0,203 [95 % CI: 0,15-0,276] p=0,0001)¹⁷.

Idelalisib + rituximab mod rituximab+placebo

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for idelalisib + rituximab, med en median PFS på hhv. "ikke nået" efter 14 måneder og 5,5 måneder efter 6 måneder (HR: 0,15 [95 % CI: 0,08-0,28] p=0,001). Studiet rapporterer også en statistisk signifikant forskel for subgruppen uden del(17p) (HR: 0,17 [95 % CI: 0,07-0,31] p-værdi ikke oplyst)¹⁸.

Time to next treatment (TTnT)

RFC mod FC

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på TTnT til fordel for RFC, med en median TTnT på hhv. "ikke nået" efter 57 måneder og 34,3 måneder(HR: 0,65 [95 % CI: 0,49-0,86] p=0,0026)²¹.

Delkonklusion

RADS vurderer, at gentagelse af 1. linje behandling er at foretrække til P5, da patienterne må formodes at være kemoimmunterapi følsomme. Ibrutinib og idelalisib + rituximab er fravalgt pga. manglende sammenligning med gældende standardbehandling, samt primært inklusion af patienter med tidligt relaps (P4) eller del(17p) (P7) i de beskrevne studier.

P6: Patienter med 17p/TP53 mutation (1.linje)

Studiekarakteristika

Tre randomiserede open-label fase-3 studier^{6,7,9,14} og et fase 2 single arm studie²⁴ undersøger behandlingsnaive CLL i P6 populationen. Studierne er publiceret mellem 2010 og 2016, og resultaterne er præsenteret i fem publikationer, hvoraf en publikation⁷ er en opdatering af hovedstudiet⁶. Tre studier rapporterer på OS^{6,7,9,24}, og alle studier rapporterer på PFS^{6,7,9,14,24}. Opfølgningstiden for OS og PFS varierer fra to til fem år. Ingen af studierne rapporterer på

HRQoL og time to next treatment (TTnT). I alt indgår 259 patienter i vurderingen af OS og 236 i vurderingen af PFS. Antallet af patienter varierer fra 17 til 65 i de pågældende studier.

Et studie sammenligner FC+A mod FC⁹. Et trearmet studie undersøger obinutuzumab + chlorambucil mod chlorambucil, rituximab + chlorambucil mod chlorambucil og obinutuzumab + chlorambucil mod rituximab + chlorambucil¹⁴. Et studie undersøger RFC mod FC^{6,7}. Et fase 2 single arm studie af ibrutinib er inkluderet, da mængden af evidens er sparsomt for denne gruppe af patienter. Studiet inkluderer både behandlingsnaive og refraktoriske og relaps patienter med del(17p)²⁴.

Studier inkluderet for P6								
RCT nr.	Forfatter	Studiekarakteristika	N (kontrol)	Intervention	Komparator	Effekt-mål	Opfølging	Kommentar
NTR529 (trial-register.nl)	Geisler 2014 ⁹	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter Alder 18–75 år WHO PS <3 Ingen alvorlige komorbiditeter	109 (44)	FC+A (40 mg/m2; 250mg/m2; 30 mg)	FC (40 mg/m2; 250mg/m2)	OS PFS	3 år	Post-hoc subanalyse af del(17p) patienter
NCT00281918	Hallek 2010 ⁶	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter Alder 30–81 år ECOG 0–1 CIRS <6	51 (29)	RFC (500 mg/m2; 25 mg/m2; 250 mg/m2)	FC (25 mg/m2; 250 mg/m2)	OS PFS	3 år median 3,1 år	6 % del(17p) Data kun for >65 år subanalyse Multivariate proportional-hazards Cox regression
NCT00281918	Fischer 2016 ⁷	Fase 3 open label Behandlingsnaive patienter Alder 30–81 år ECOG 0–1 CIRS <6	51 (29)	RFC (500 mg/m2; 25 mg/m2; 250 mg/m2)	FC (25 mg/m2; 250 mg/m2)	OS PFS	5 år median 5,9 år	6 % del(17p) Data kun for >65 år subanalyse Multivariate proportional-hazards Cox regression
NCT01500733	Farooqui 2015 ²⁴	Fase 2 single-arm Naive og relaps eller refraktære patienter Median alder 62 år ECOG 0–2	35 (0)	Ibrutinib (420 mg)	NA	OS PFS	2 år median 24 måneder	35 behandlingsnaive 16 relaps eller refraktorisk Single-arm studie og betragtes derfor som defacto observationelt studie, resulterende i lav evidens
NCT01010061	Goede 2014 ¹⁴	Fase 3 open label 3- arms studie Behandlingsnaive patienter Cross-over Alder ≥18 år Gns. CIRS 8	26 (10)	Obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg + 0,5 mg/kg)	Chlorambucil (0,5 mg/kg)	PFS	3 år	Post-hoc subanalyse af del(17p) patienter
			19 (10)	Rituximab + chlorambucil (500 mg/m2 + 0,5 mg/kg)	Chlorambucil (0,5 mg/kg)	PFS	3 år	Post-hoc subanalyse af del(17p) patienter
			42 (20)	Obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg + 0,5 mg/kg)	Rituximab + Chlorambucil (500 mg/m2 + 0,5 mg/kg)	PFS	3 år	Post-hoc subanalyse af del(17p) patienter

Resultater

Overall survival

Fludarabin + Cyclofosfamid + Alemtuzumab (FC + A) mod Fludarabin + Cyclofosfamid (FC)

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS efter 3 år (HR: 0,73 [95 % CI: 0,27-1,99] p=0,54)⁹.

RFC mod FC

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS, med en overlevelsrate på hhv. 38 % og 37 % efter 3 år (HR: 0,66 [95 % CI: 0,32-1,36] p=0,25)⁶. Fundet bekræftes efter 5 år med en overlevelsrate på hhv. 36 % og 18,2 % (HR: 0,64 [95 % CI: 0,32-1,25] p=0,19)⁷.

Ibrutinib single arm

Fase 2 single arm studiet fandt en overlevelsrate på 84 % (95 % CI: 72-100 %) efter 2 år i behandlingsnaive patienter²⁴.

Progression-free survival (PFS)

Fludarabin + Cyclofosfamid + Alemtuzumab (FC + A) mod Fludarabin + Cyclofosfamid (FC)

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på PFS (HR: 0,66 [95 % CI: 0,30-1,47] p=0,32). Studiet oplyser ikke antal patienter som opnår PFS for hver arm i denne subanalyse, men kun hazard ratio⁹.

RFC mod FC

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS til fordel for RFC, med en procentvis PFS på hhv. 18 % og 0 % efter 3 år (HR: 0,47 [95 % CI: 0,24-0,90] p=0,019)⁶. Tendensen bekræftes ved 5 års opfølgningen (HR: 0,47 [95 % CI: 0,25-0,90] p=0,023)⁷.

Obinutuzumab + chlorambucil (obi + chlor) mod chlorambucil (chlor)

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på PFS (HR: 0,42 [95 % CI: 0,17-1,04] p=ikke oplyst). Studiet oplyser ikke absolutte tal¹⁴.

Rituiximab + chlorambucil (ritux + chlor) mod chlorambucil (chlor)

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på PFS (HR: 0,74 [95 % CI: 0,27-2,04] p=ikke oplyst). Studiet oplyser ikke absolutte tal¹⁴.

Obinutuzumab + chlorambucil (obi + chlor) mod rituximab + chlorambucil (ritux + chlor)

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på PFS (HR: 0,65 [95 % CI: 0,29-1,45] p=ikke oplyst). Studiet oplyser ikke absolutte tal¹⁴.

Ibrutinib single arm

Fase 2 single arm studiet fandt en PFS efter 2 år på 82 % (95 % CI: 71-94 %) for hele populationen, som inkluderede både naive, relaps og refraktoriske patienter²⁴.

Delkonklusion

RADS vurderer, at ibrutinib er at foretrække til P6, vurderet på resultater på OS og PFS fra et meget lille patientmateriale (35+31 patienter), som til gengæld viser, at ibrutinib medfører bedre resultater end de andre interventioner. Ved kontraindikation kan overvejes at anvende idelalisib + rituximab. Idelalisib har dog for nyligt vist sig som 1. linje behandling, at være forbundet med betydelig bivirkninger herunder fatale tilfælde af infektioner, og derfor foretrækkes ibrutinib²². Ved betydende risiko for blødning (AK-behandling) eller atrieflimren må ibrutinib vurderes at være relativt kontraindiceret.

P7: Patienter med 17p/TP53 mutation (2. linje)

Studiekarakteristika:

Fire studier undersøger 2. linje behandling af CLL patienter med del(17p)/TP53 mutation, heraf er et studie et dobbeltblindet fase-3¹⁸, to studier open-label fase 3^{19,21} og et fase 2 single arm studie²⁴.

Disse studier blev publiceret mellem 2010 og 2015 i fire publikationer. Et studie rapporterer på OS²⁴, og alle studier rapporterer på PFS. Overall survival er kun vurderet efter 24 måneder. Ingen af studierne rapporterer på HRQoL og time to next treatment (TTnT). I alt indgår 16 patienter i vurderingen af OS og 222 i vurderingen af PFS. Antallet af patienter varierer fra 16 til 127 i de pågældende studier.

Et studie undersøger RFC mod FC²¹ Et studie undersøger idelalisib + rituximab mod rituximab + placebo¹⁸. Et studie undersøger ibrutinib mod ofatumumab¹⁹. Et fase 2 single arm studie af ibrutinib er inkluderet, da mængden af evidens er sparsomt for denne patient population. Studiet inkluderer både behandlingsnaive og refraktoriske og relaps patienter med del(17p)²⁴. Et fase 1 single-arm studie²⁵ og et fase 2 single-arm studie²⁶ har undersøgt venetoclax. Disse studier er registreringsstudierne til EMA, og er medtaget da disse har vist god effekt i en patientpopulation med begrænsede behandlingsvalg.

Studier inkluderet for P7

RCT nr.	Forfatter	N Studiekarakteristika (kontrol)	Intervention	Komparator	Effekt-mål	Opfølging	Kommentar
NCT01500733	Farooqui 2015 ²⁴	Fase 2 single-arm Naïve og relaps eller refraktære patienter Median alder 62 år ECOG 0-2	16 (0)	Ibrutinib (420 mg)	NA	OS PFS	2 år median 24 måneder Data kun for 16 relaps eller refraktære patienter. Single-arm studie og betragtes derfor som defacto observationelt studie, resulterende i lav evidens
NCT01105247	Byrd 2015 ²⁷	Fase 1b/2 single-arm 3 års follow-up Naïve og relaps eller refraktære patienter Median alder 64 år (kun relaps eller refraktære patienter) ECOG 0-2	34 (0)	Ibrutinib (420/840 mg)	NA	OS PFS	30 måneder Data kun for relaps eller refraktære patienter. Single-arm studie og betragtes derfor som defacto observationelt studie, resulterende I lav evidens
NCT01889186	Stilgenbauer 2016 ²⁶	Fase 2 open-label single-arm Relaps eller refraktære Median alder 67 år ECOG 0-2	60 (0)	Venetoclax (400 mg)	NA	PFS OS	12,1 måneder Single-arm studie og betragtes derfor som defacto observationelt studie, resulterende i lav evidens. Kun data for del(17p) med relaps eller refraktære ptt medtaget
NCT01328626	Roberts 2016 ²⁵	Fase 1 single-arm Relaps eller refraktære patienter Median alder 66 år ECOG 0-1	31 (0)	Venetoclax (150-800 mg)	NA	PFS	30 måneder Kun data for del(17p) med relaps eller refraktorære ptt medtaget. Single-arm studie og betragtes derfor som defacto observationelt studie, resulterende i lav evidens
2004-002787-15 (EudraCT)	Robak 2010 ²¹	Fase 3 open label Relaps eller refraktære patienter median alder 63 år ECOG 0-1	42 (18)	RFC (500 mg/m ² ; 25 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	FC (25 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	PFS	median 25 måneder Post-hoc subanalyse af del(17p) mutation
NCT01539512	Furman 2014 ¹⁸	Fase 3 double blinded Relaps patienter median alder 71 år ECOG 0-1 median CIRS 8	57 (31)	Idelalisib +rituximab (150 mg, 375->500mg/m ²)	Rituximab +placebo (375->500 mg/m ²)	PFS	16 måneder (median ikke oplyst) Data fra independent committee assessment Data fra subanalyse af del(17p) patienter
NCT01578707	Byrd 2014 ¹⁹	Fase 3 open label Cross-over ved progression før 6 måneder Relaps eller refraktære patienter median alder 67 år ECOG 0-2	127 (64)	Ibrutinib (420 mg)	Ofatumumab (2000 mg)	PFS	median 9,4 måneder Data fra independent committee assessment Data kun for subanalyse af del(17p) patienter. OS resultat censoreret for cross-over.
NCT01090414	Brown 2014 ²⁸	Fase 1 single-arm Relaps eller refraktære Median alder 62,5 år ECOG 0-2	7 (0)	Idelalisib (>=150 mg)	NA	PFS	48 måneder Kun 7 patienter modtog over 150 mg, som er den godkendte dosis. Data kun for relaps eller refraktære patienter. Single-arm studie og betragtes derfor som defacto observationelt studie, resulterende i lav evidens

Resultater

Overall survival

Ibrutinib single arm

Fase 2 single arm studiet fandt en OS efter 24 måneder på 74 % (95 % CI: 57-100 %) af patienter²⁴. Fase 1b/2 single-arm studiet fandt en OS efter 30 måneder på 65 % (95 % CI: 46-79 %)²⁷.

Venetoclax single arm

Fase 2 single-arm studiet fandt en OS efter 12 måneder på 86,7 % (78,6-91,9 %)²⁶.

Progression-free survival (PFS)

RFC mod FC

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel (HR: 0,75 [95 % CI: 0,38-1,49] p=ikke oplyst). Studiet oplyser ikke absolutte tal²¹.

Idelalisib + rituximab mod rituximab + placebo

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på PFS ved 6 måneder til fordel for idelalisib + rituximab (HR: 0,14 [95 % CI: 0,04-0,47] p-værdi ikke oplyst). Median PFS oplyses ikke for denne subgruppe¹⁸.

Ibrutinib mod ofatumumab

Studiet fandt statistisk signifikant forskel til fordel for ibrutinib, med en median PFS på hhv. "ikke nået" efter 9,4 måneder og 5,5 måneder (HR: 0,25 [95 % CI: 0,14-0,45] p-værdi ikke oplyst¹⁹.

Ibrutinib single arm

Fase 2 single arm studiet fandt en PFS efter 24 måneder på 80 % (95 % CI: 57-100 %) af patienter²⁴. Fase 1b/2 single-arm studiet fandt en PFS efter 30 måneder på 48 % (95 % CI: 29-65 %)²⁷.

Idelalisib single arm

Fase 1 single arm studiet fandt en median PFS på 5 måneder²⁸.

Venetoclax single arm

Fase 2 single arm studiet fandt en PFS efter 12 måneder på 72,0 % (95 % CI: 61,8-79,8 %)²⁶. Fase 1 single arm studiet fandt en median PFS på 16 måneder (95 % CI: 11-25)²⁵.

Delkonklusion

RADS vurderer, at patienter med nyttilkomne del(17p) mutation efter 1. linje behandling eller patienter med del(17p) som er behandlet med anden 1. linjebehandling skal tilbydes ibrutinib behandling på baggrund af ibrutinibs effekt på OS og PFS. Ved kontraindikation tilbydes idelalisib + rituximab. Patienter med progression efter ibrutinib behandling skal tilbydes idelalisib + rituximab. Idelalisib har dog for nyligt vist sig som 1. linje behandling, at være forbundet med betydelig bivirkninger herunder fatale tilfælde af infektioner. Ricisi ved behandling med idelalisib i senere linje behandling er ikke sikkert afgjort og derfor foretrækkes ibrutinib²². Ved betydende risiko for blødning (AK-behandling) eller atrieflimmen må ibrutinib vurderes at være relativt kontraindiceret.

8 Adherence

CLL 11^{14,29} studiet har vist, at obinutuzumab gav flere infusionsrelaterede bivirkninger, mere neutropeni og trombocytopeni end rituximab. Antallet af infektioner var dog identisk. Obinutuzumab indebærer den ulempe for patienterne, at der under 1. serie skal administreres 4 doser mod kun en dosis (evt. to hvis lymfocytallet er højt) af rituximab. For patienter, der bor langt fra sygehuset indebærer dette altså 2-3 ekstra rejser. Studiet viser dog, at der er administreret lige mange serier i de to patientpopulationer talende for god adherence til begge regimer. Der er ikke foretaget en direkte sammenligning til ofatumumab. RADS vurderer, at selvom der er flere ulemper med obinutuzumab må compliance for de tre præparater anses for ligeværdigt. For skrøbelige patienter vil forskellene i infusionsrelaterede bivirkninger dog guide behandlingsvalg mellem de tilgængelige CD20 antistoffer.

Idelalisib har for nyligt vist sig at kunne medføre livstruende kemisk lungebetændelse (pneumonitis), og derfor bør idelalisib + rituximab ikke anvendes som 1. linje behandling til patienter med del(17p) eller TP53 mutation. Dette medfører at idelalisib + rituximab må anses for inferiør i forhold til ibrutinib. For patienter i blodfortyndende behandling er ibrutinib relativt kontraindiceret, og i denne situation kan kombinationen af idelalisib og rituximab anvendes. Både ibrutinib og idelalisib indebærer den ulempe for patienterne, at det er en kontinuerlig behandling uden pauser indtil der optræder sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger. En del patienter ophører med behandlingen på baggrund af bivirkninger som f.eks. diarre, leverpåvirkning eller pneumonitis. Livslang kontinuerlig behandling er acceptabelt for højrisikopatienter som f.eks. del(17p), hvor der ikke findes alternativer behandlinger.

9 Håndtering af lægemidlerne

Der er foretaget en gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige aspekter, som knytter sig til lægemidlerne. RADS konkluderer, at der her ikke er faktorer, som taler imod en ligestilling af lægemidlerne.

10 Værdier og præferencer

Patientforeningen LyLe lægger vægt på

- Behandlingen bør bero på patientens tilstand og effekten af behandlingen.
- Bivirkninger er ikke ønskelige og må sammenholdes med behandlingens effekt, og bør afhjælpes eller undgås hvis muligt.
- Patientinformation om behandlinger og bivirkninger, samt hvordan disse kan afhjælpes.
- Alder bør generelt ikke være nogen hindring for behandling.

RADS lægger vægt på

- Forbedret overlevelse (OS)
- Tid til næste behandling (TTnT) før progressionsfri overlevelse (PFS). Dette da progression ikke i sig selv indicerer behandling: behandling startes kun hvis de internationale behandlingskriterier er opfyldt. Så tiden mellem behandlinger og dermed behandlingspausens længde er en vigtigere parameter end om sygdommen kan påvises. Lang behandlingspause over 24 måneder fra 1. linje behandling til 2. linje behandling betyder ydermere at 1. linje behandlingen kan gentages, medens en kort pause på under 24. måneder indikerer resistent sygdom og dermed opstart af BCR-inhibitor behandling kontinuerligt til fornyet sygdomsprogression eller til uacceptabel toksicitet.

- Livskvalitet under behandling og mellem behandlinger. Hos yngre patienter kan en reduktion i livskvalitet under behandling evt. opvejes af lang behandlingspause med god livskvalitet og bevaret erhvervsevne. For ældre patienter vil et tab af funktionsevne under behandling ofte være svært at generhverve specielt ved tilstede værelsen af konkurrerende lidelser. Livskvalitetsmålinger for såvel yngre som ældre patienter under, mellem og efter behandlinger er således en vigtig parameter ved valget af terapi.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

RADS vurderer RFC som bedste behandling for patienter egnet til standardbehandling uden del(17p)/TP53 med lav komorbiditet (P1) baseret på OS og PFS, hvor RFC har vist signifikant bedre effekt ift. FC på både OS og PFS, og bedre effekt på OS og PFS end FC + A, som dog ikke er statistisk signifikant.

RADS vurderer, at bendamustin + rituximab bør overvejes hos patienter over ca. 65 år egnet til standardbehandling uden del(17p)/TP53, med lav komorbiditet (P2), da kliniske studier har vist bedre effekt sammenlignet med RFC. Dette primært på baggrund af øget infektionsrisiko ved RFC behandling hos patienter over ca. 65 år. Ibrutinib er trods lovende data fravalgt pga. manglende langtidsopfølgning og TTnT, samt den manglende sammenligning med gældende standard behandling.

RADS vurderer, at obinutuzumab + chlorambucil er at foretrække for patienter uegnet til standardbehandling uden del(17p)/TP53 og med betydelig komorbiditet (P3) fremfor rituximab + chlorambucil på baggrund af signifikante forskelle på PFS og TTnT. Ofatumumab + chlorambucil har vist mindre effekt på PFS og OS end obinutuzumab + rituximab, dog foreligger en direkte sammenligning ikke. På denne baggrund sidestilles ofatumumab + chlorambucil med rituximab + chlorambucil til patienter, hvor man ikke ønsker at anvende obintuzumab + chlorambucil. Ibrutinib er trods lovende data fravalgt pga. manglende langtidsopfølgning og TTnT samt den manglende sammenligning med gældende standard-behandling (CD20 antistof + chlorambucil).

RADS vurderer, at ibrutinib er at foretrække til patienter uden del(17p)/TP53 med relaps < 24-36 måneder eller refraktoriske (P4) på baggrund af de signifikante effektdata og at patientgruppen tidligere har modtaget maksimal tolerabel kemoimmunterapi, og må anses som værende kemoimmunterapi refraktære. Ved kontraindikation mod ibrutinib foretrækkes idelalisib + rituximab.

RADS vurderer, at gentagelse af 1.linje behandling er at foretrække til patienter uden del(17p)/TP53 med relaps > 24-36 måneder (P5) da patienterne må formodes at være kemoimmunterapi følsomme.

RADS vurderer, at ibrutinib er at foretrække til patienter med del(17p)/TP53 mutation (1. linje) (P6), vurderet på baggrund af den signifikante effekt på OS og PFS. Ved kontraindikation for ibrutinib anvendes idelalisib + rituximab.

RADS vurderer, at patienter med nyttilkomne del(17p) mutation skal tilbydes ibrutinib behandling baseret på effekten på OS og PFS. Ved kontraindikation for ibrutinib tilbydes idelalisib + rituximab. For patienter med progression efter ibrutinib behandling bør idelalisib + rituximab overvejes.

	P1: Patienter uden del(17p)/TP53, egnet til standardbehandling, alder <65 år og med lav komorbiditet (f.eks. CIRS ≤6), ECOG 0-1 og eGFR ≥ 70 ml/min (1. linje). n= 45
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	RFC (500 mg/m ² , 25 mg/m ² i.v, 250 mg/m ²)
Overvej	Bendamustin + rituximab (90 mg/m ² ; 500 mg/m ²) eller Obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg; 0,5 mg/kg) eller Rituximab + chlorambucil (500 mg/m ² ; 0,5 mg/kg) eller Ofatumumab + chlorambucil (1000 mg/m ² , 10 mg/m ²)
Anvend ikke rutinemæssigt	FC (40 mg/m ² ; 250 mg/m ²) eller FC + A (25 mg/m ² i.v; 250 mg/m ² ; 30 mg/m ²)
Anvend ikke	Chlorambucil (10 mg/m ²)

	P2: Patienter uden del(17p)/TP53, egnet til standardbehandling, alder >65 år, og med lav komorbiditet n= 90
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Bendamustin + rituximab (90 mg/m ² ; 500 mg/m ²)
Overvej	RFC (500 mg/m ² ; 25 mg/m ² i.v; 250 mg/m ²)
Anvend ikke rutinemæssigt	Ibrutinib (420 mg) eller FC + A (40 mg/m ² ; 250 mg/m ² ; 30 mg/m ²) eller FC (40 mg/m ² ; 250 mg/m ²)
Anvend ikke	

	P3: Patienter uden del(17p)/TP53 uegnet til standardbehandling, uanset alder og med betydelig komorbiditet (f.eks. CIRS >6 eller påvirket nyrefunktion). ECOG 1-2 n=90
Anvend som 1. valg til min. 60 % af populationen	Obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg; 0,5 mg/kg)
Overvej	Rituximab + chlorambucil (500 mg/m ² ; 0,5 mg/kg) Eller Ofatumumab + chlorambucil (1000 mg; 10 mg/m ²) Ibrutinib (420 mg) Bendamustin + rituximab (90 mg/m ² ; 500 mg/m ²)
Anvend ikke rutinemæssigt	Chlorambucil (10 mg/m ²) Bendamustin (100 mg/m ²)
Anvend ikke	

	P4: Patienter uden del(17p)/TP53 med relaps <24-36 måneder eller refraktoriske
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Ibrutinib (420 mg)
Overvej	Idelalisib + rituximab (150 mg; 500 mg/m ²) eller Ibrutinib + bendamustin + rituximab (420 mg; 70 mg/m ² ; 500 mg/m ²) eller Ofatumumab (2000 mg) eller RFC (500 mg/m ² , 25 mg/m ² i.v., 250 mg/m ²) eller Bendamustin + rituximab (90 mg/m ² ; 500 mg/m ²) eller Obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg; 0,5 mg/kg)
Anvend ikke rutinemæssigt	Fludarabin + alemtuzumab (40 mg/m ² ; 30 mg/m ²) Eller FC (40 mg/m ² ; 250 mg/m ²) Eller Venetoclax ("compassionate use")
Anvend ikke	

--	--

	P5: Patienter uden del(17p)/TP53 med relaps >24-36 måneder
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Gentag 1. linje behandling
Overvej	Ibrutinib (420 mg) Eller Idelalisib + rituximab (150 mg; 500 mg/m ²)
Anvend ikke rutinemæssigt	Fludarabin + alemtuzumab (40 mg/m ² ; 30 mg/m ²) Eller FC (40 mg/m ² ; 250 mg/m ²) Eller Ibrutinib + bendamustin + rituximab (420 mg; 70 mg/m ² ; 500 mg/m ²)
Anvend ikke	

	P6: Patienter med del(17p)/TP53 mutation (1. linje) n=25
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Ibrutinib (420 mg) Ved kontraindikation for ibrutinib: Idelalisib + rituximab (150 mg; 500 mg/m ²) (ingen evidens)
Overvej	Idelalisib + rituximab (150 mg; 500 mg/m ²)
Anvend ikke rutinemæssigt	Obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg; 0,5 mg/kg) eller Rituximab + chlorambucil (500 mg/m ² ; 0,5 mg/kg) eller Alemtuzumab +/-Højdosis steroid
Anvend ikke	RFC (500 mg/m ² , 25 mg/m ² i.v, 250 mg/m ²) eller FC (40 mg/m ² ; 250 mg/m ²) eller Bendamustin + rituximab (90 mg/m ² ; 500 mg/m ²)

P7: Patienter med del(17p)/TP53 mutation (2.linje)	
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Ibrutinib (420 mg) [ved nyttilkommen del(17p)/TP53 mutation]
Overvej	Ved tidligere ibrutinib behandling: Idelalisib + rituximab (150 mg; 500 mg/m ²) Venetoclax (compassionate use) Alemtuzumab Stamcelletransplantation
Anvend ikke rutinemæssigt	Ofatumumab (2000 mg)
Anvend ikke	RFC (500 mg/m ² , 25 mg/m ² i.v, 250 mg/m ²) eller FC (40 mg/m ² ; 250 mg/m ²)

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Følgende regimer er vurderet ligestillede for P3: Patienter uden del(17p)/TP53 uegnet til standardbehandling, uanset alder og med betydelig komorbiditet (f.eks. CIRS >6 eller påvirket nyrefunktion) ECOG 1-2. Ligestillingen omhandler <40 % af populationen, altså maksimalt 36 patienter.

Sammenligningsgrundlaget er baseret på gennemsnitstal.

Danskere vejer i gennemsnit 75,6 kg og er i gennemsnit 173 cm høje3. Den gennemsnitlige legemsoverflade er således 1,89 m².

Legemsoverfladen udregnes efter Du Bois' metode.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Sammenligningsgrundlag
Chlorambucil + ofatumumab	10 mg/m ² dag 1-7 per cyklus	6 cykler af 28 dage	793,80 mg + 6300,00 mg
	300 mg dag 1 og 1000 dag 8 i 1. cyklus. Herefter 1000 mg dag 1 i resterende cykler.	6 cykler af 28 dage	
Chlorambucil + Rituximab	0,5 mg/kg dag 1 og 15 per cyklus	6 cykler af 28 dage	453,60 mg + 5433,75 mg
	375 mg/m ² dag 1 i 1. cyklus. Herefter 500 mg/m ² dag 1 i resterende cykler.	6 cykler af 28 dage	

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddel-rekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Behandlingen af CLL følger de internationale guidelines fra 2008 (IwCLL kriterier). Det betyder at behandling kun iværksættes, hvis patienterne har symptomatisk sygdom i form af ikke-immunbetinget anæmi eller trombocytopeni, betydende B-symptomer (træthed, nattesved, vægttab, ikke infektionsbetinget feber) eller en øgning i lymfocytalltet eller i lymfeknude-diameter med mere end 50 % på 2 måneder eller en fordobling på under 6 måneder. Sidstnævnte må dog ikke være eneste behandlingskriterium, hvis lymfocytalltet er <30 milliarder/liter. Behandlingsrefraktær AIHA eller ITP kan også være behandlingsindikation. Disse kriterier lægges også til grund for senere linje behandlinger. Den behandling, som vælges afhænger af sygdommens karakteristika, patientens alder og ko-morbiditet. Ved 2. eller senere linjebehandling vælges terapi i henhold til varigheden af sygdomskontrol på forrige behandling, hvor der skelnes mellem mindre end eller større end 24 måneders pause. 2. og senere linjebehandling forholder sig også til om der er sket en udvikling i cytogenetiske forandringer, ikke mindst om cancercellerne erhverver en TP53 mutation eller del(17p).

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekten af behandling følges dels ved blodprøver dels ved klinisk undersøgelse af patienter med monitorering af lymfeknuder og milts størrelse, den kliniske undersøgelse kan ofte understøttes med CT scanning, alternativt UL eller MR. Bivirkninger: Patienterne udspørges specifikt om feber, blødningstendens og vægttab, ligesom ændringer i svættendens og energi noteres. Evt. antibiotikaforbrug uddover den forebyggende noteres. Allergiske reaktioner i forbindelse med brugen af antistofbehandling noteres. Under infusion af antistoffer måles regelmæssigt blodtryk og puls, hyppigst ved 1. infusion. Afhængigt af den iværksatte behandling skal der evt. suppleres med yderligere information f.eks. tendens til diareer.

15 Kriterier for skift af behandling

Effekten af 1. linje behandling kan tidligst afgøres efter to serier. Hvis sygdomsstatus efter to serier er uændret eller der er progression af sygdommen skiftes strategi. Det samme gælder, hvis der er et initialt respons fulgt af progression under pågående 1. linje behandling. Hvilk behandling der skal skiftes til afhænger af patientens alder, ko-morbiditet og CIRS score. De samme kriterier lægges til grund for 2. og senere linje behandlinger, men behandling med BCR inhibitorer (idelalisib og ibrutinib) udgør en særlig udfordring, både fordi det er en kontinuerlig daglig behandling, men specielt fordi der initialt ofte ses stigende lymfocytall, idet cancercellerne først mobiliseres fra lymfeknuder til blod, hvorefter der sker et gradvist fald i lymfocytalltet i blodet. Reduktion i lymfeknuders og/eller milt størrelse, samt forbedret almenbefindende for patienten udgør et behandlingssvar. Tiltagende lymfeknude og/eller miltforstørrelse indikerer et manglende behandlingssvar og dermed overvejelser om et behandlingsskifte, hvilket tidligst kan afgøres efter 4-6 uger.

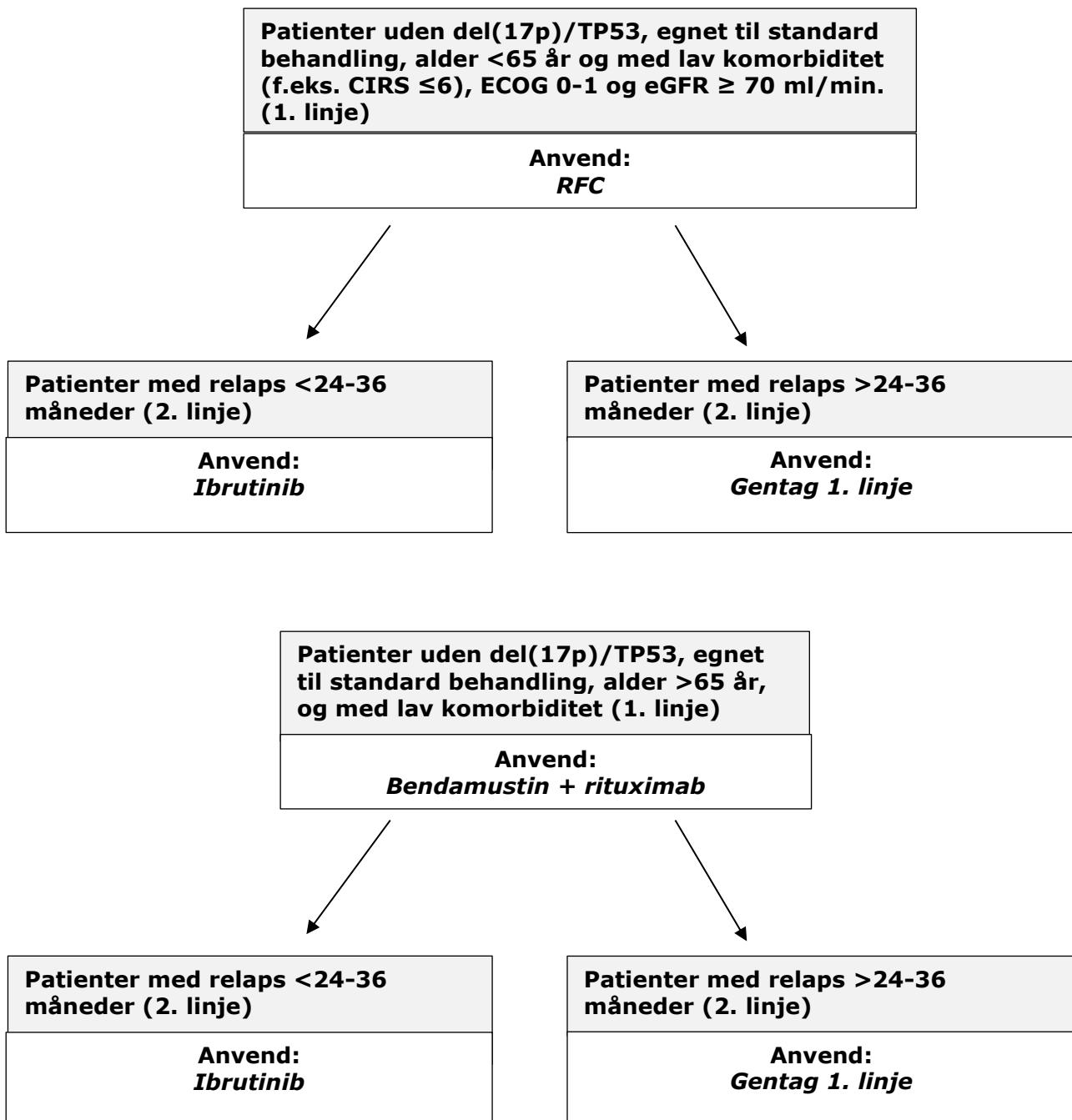
16 Kriterier for seponering af behandling

Ved hvert besøg afvejes fordele med fortsat behandling versus risici. En risiko er udviklingen af svær trombocytopeni med blødningstendens. Behandlingen seponeres, hvis der sker et gradvist fald i trombocytalltet og/eller en behandlingspause ikke restituerer trombocytalltet. Det kan være vanskeligt at afgøre for patienter, der initierer behandling på baggrund af sygdomsinduceret trombocytopeni og har dette vedvarende under behandling. I så fald kan en knoglemarvsundersøgelse være indiceret, for at afgøre om der er en bagvedliggende mangel på megakaryocytter (den celle, der danner trombocytter). Hvis dette er tilfældet skal behandlingen seponeres. Trombocytopeni kan også være betinget af autoimmunitet, dvs. udviklingen af antistoffer rettet mod blodpladerne. Hvis trombocytantistoffer påvises seponeres behandling og der institueres terapi mod den autoimmune sygdom. En anden risiko er infektioner ikke mindst sepsis (blodforgiftning) med eller uden blodtryksfald, det såkaldte

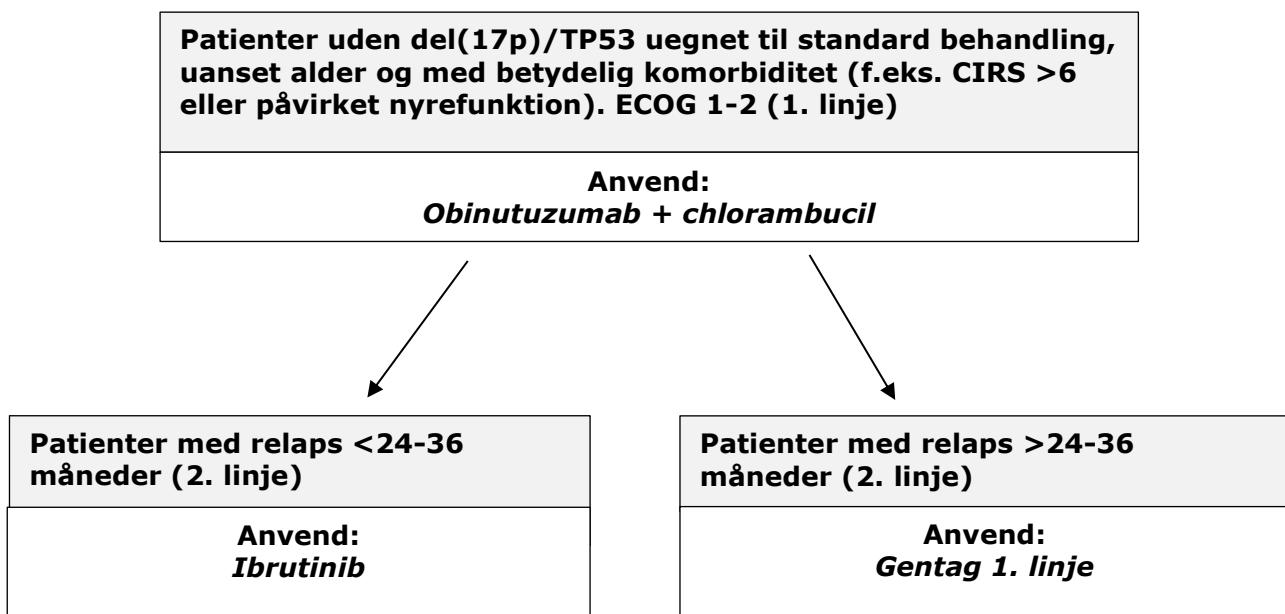
septiske shock. Lungebetændelser, urinvejsinfektioner samt tarminfektioner kan ligeledes optræde. Om behandlingen skal seponeres i denne situation afhænger dog af mange faktorer: patientens alder, ko-morbiditet og almentilstand samt hvor hurtigt tilstanden har kunnet hæves med målrettet antibiotisk behandling. Visse patienter kan efter en pause genoptage behandling ofte med støtte af enten granulocytstimulerende medicin eller med regelmæssige infusionser af gammaglobulin. Behandling seponeres, hvis det vurderes at patientens alder, almentilstand og ko-morbiditet udgør en kontraindikation for fortsat terapi. En tredje risiko er udvikling af anæmi, som kan være betinget af dels en toksisk effekt på knoglemarven dels af autoimmunitet dvs. dannelse af antistoffer mod de røde blodlegemer. Hvis der ikke er dannelse af røde blodlegemer i knoglemarven eller der er autoantistoffer seponeres behandling. Ved autoimmunitet startes behandling rettet mod dette fænomen. For BCR inhibitorer seponeres behandling ved svær diarre og for idelalisib ved pneumonitis. Behandlingslængden afhænger af regime: for RFC og BR er det typisk 6 serier med 4 ugers interval. For chlorambucil med antistof afhænger behandlingsvarigheden af det valgte antistof fra 6-12 måneder. Behandling med BCR inhibitorer er kontinuerlig, indtil der enten er sygdomsprogression eller bivirkninger, der kontraindicerer behandlingen.

17 Algoritme

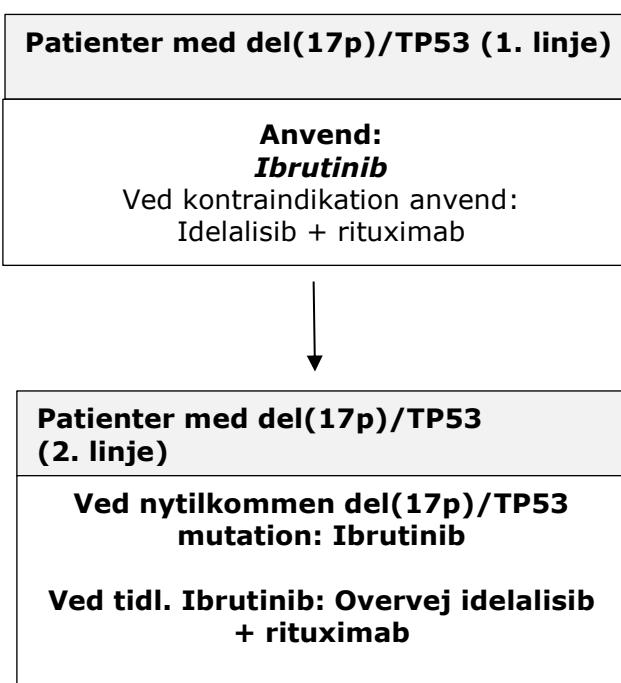
Patienter uden del(17p)/TP53:



Patienter uden del(17p)/TP53 uegnet til standard behandling:



Patienter med del(17p)/TP53:



18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Området er svært monitorerbart. Der vil derfor blive foretaget kvartalsvise opfølgninger af forbruget af de nævnte lægemidler fordelt på regioner.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Baggrundsnotatet forventes revurderet ved markedsføring og KRIS godkendelse af venetoclax.

20 Referencer

1. Sundhed.dk. Læge håndbogen [Internet]. 2015. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/blod/tilstande-og-sygdomme/leukaemier/kronisk-lymfatisk-leukaemi/>
2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26314781>
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* [Internet]. 2008 Jun 15;111(12):5446-56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216293>
4. Dansk Lymfom Gruppe. Nationale retningslinjer for Kronisk Lymfatisk Leukæmi. 2016; Available from: <http://lymphoma.dk/download.php?b34345884ac108da7cc47883bbc5c988&target=1>
5. Kompetencecenter for Klinisk Epidemiologi og Biostatistik, LYFO database. Malignt Lymfom og CLL - National årsrapport 2014. 2014; Available from: <http://lymphoma.dk/download.php?9ebb53fc7aa30a532ba5fdbd432db488e&target=1>
6. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2010 Oct 2;376(9747):1164-74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888994>
7. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* [Internet]. 2016 Jan 14;127(2):208-15. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2015-06-651125>
8. Lepretre S, Aurran T, Mahe B, Cazin B, Tournilhac O, Maisonneuve H, et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood* [Internet]. 2012 May 31;119(22):5104-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22337714>
9. Geisler CH, van t' Veer MB, Jurlander J, Walewski J, Tjonnfjord G, Itala Remes M, et al. Frontline low-dose alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival in high-risk CLL. *Blood* [Internet]. 2014 May 22;123(21):3255-62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24735962>
10. Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 May 20; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27216274>
11. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Dec 17;373(25):2425-37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26639149>
12. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, Liberati A, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Sep 10;27(26):4378-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652068>
13. Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A, Liberati AM, Loscertales J, Herbrecht R, et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol*

- [Internet]. 2012 Oct;159(1):67–77. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22861163>
14. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Mar 20;370(12):1101–10. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1313984>
15. Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LFC, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* [Internet]. 2015 Jul 30;29(7):1602–4. Available from:
<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/leu.2015.14>
16. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2015 May 9;385(9980):1873–83. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882396>
17. Chanhan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Feb;17(2):200–11. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26655421>
18. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Mar 13;370(11):997–1007. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450857>
19. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014 Jul;371(3):213–23.
20. Elter T, Gercheva-Kyuchukova L, Pylypenko H, Robak T, Jaksic B, Rekhtman G, et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011 Dec;12(13):1204–13. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147020451170242X>
21. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céline P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Apr 1;28(10):1756–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194844>
22. European Medicines Agency. EMA recommends new safety measures for Zydelig [Internet]. 2016. Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Zydelig_20_Procedure_started/WC500203473.pdf
23. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jul 17;371(3):213–23. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1400376>
24. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Feb;16(2):169–76. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514711829>
25. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jan 28;374(4):311–22. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1513257>

26. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 May 10;2045(16):1–11. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204516300195>
27. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* [Internet]. 2015 Apr 16;125(16):2497–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25700432>
28. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, Benson DM, Flinn IW, Wagner-Johnston ND, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ , for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [Internet]. 2014 May 29;123(22):3390–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615777>
29. Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LFC, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* [Internet]. 2015 Jul;29(7):1602–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2015.14>

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	Formand Ilse Christiansen , overlæge, Dansk Hæmatologisk Selskab/ Region Nordjylland Robert Schou Pedersen , overlæge, ph. d Region Midtjylland Henrik Frederiksen , overlæge, ph.d Region Syddanmark Christian Bjørn Poulsen , overlæge, Region Sjælland Carsten Utoft Niemann , overlæge, ph.d Region Hovedstaden Troels Korshøj Bergmann , afdelingslæge, ph.d, klinisk lektor Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi David George Mawn , farmaceut, funktionsleder Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse Lisbeth Enggaard , overlæge Inviteret af formanden
-----------------------------------	---

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring

23 Bilagsoversigt

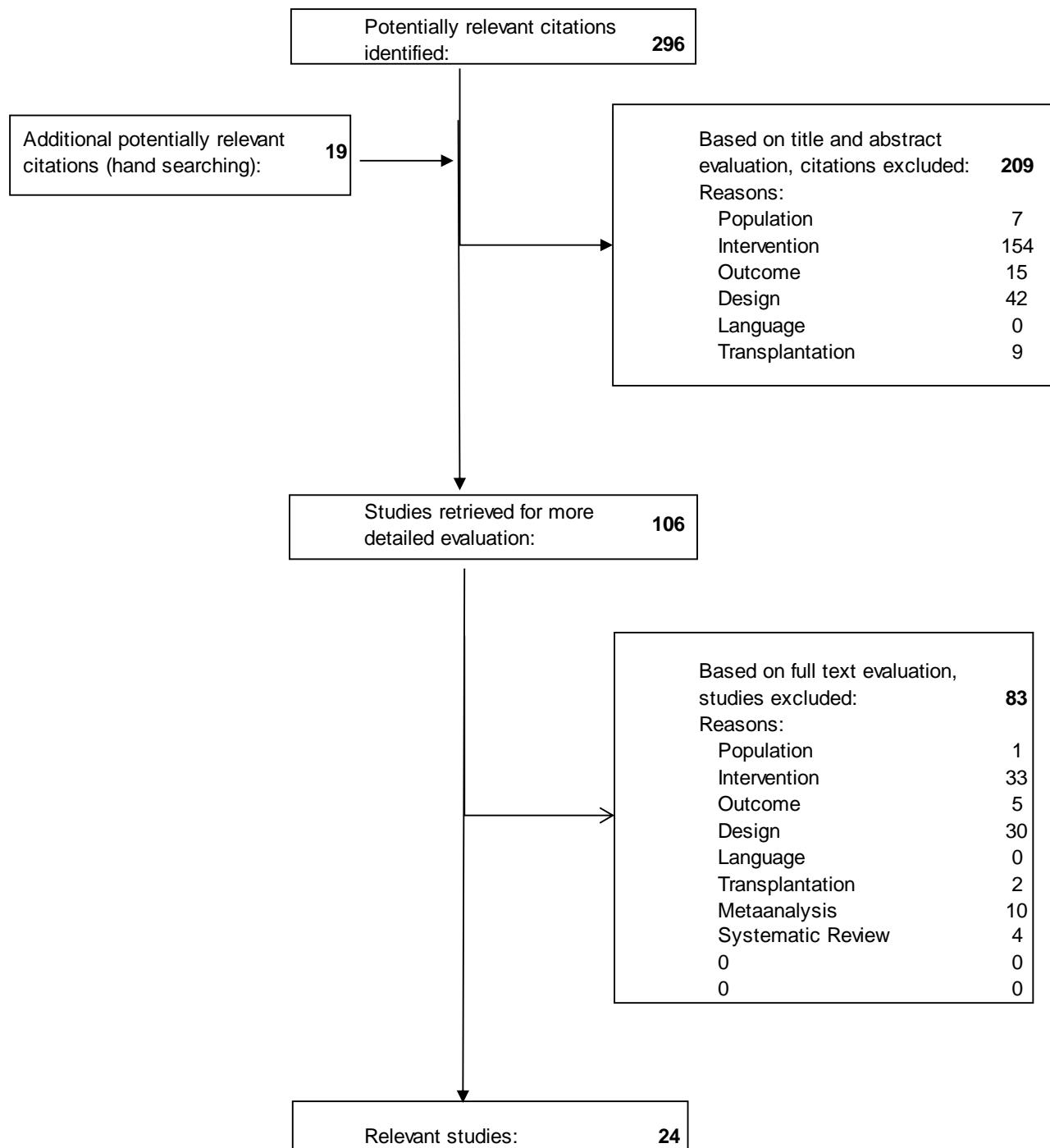
Bilag 1: Litteraturflow

Bilag 2: Resultater på kritiske effektmål

Bilag 1 - Litteraturflow

Søgestreng: ("Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh] OR "Chronic Lymphocytic Leukemia"[ti] OR "CLL"[ti] AND ((Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp])) AND (English[lang] OR Danish[lang])))

Flow:



Bilag 2 - Resultater på kritiske effektmål

P1: Patienter uden del(17p)/TP53, egnet til standard behandling, alder <65 år og med lav komorbiditet (f.eks. CIRS ≤6), ECOG 0-1 og EGFR ≥ 70 ml/min (1. linje).

Author(s): Geisler 2014

Date: 2016-05-30

Question: Should fludarabin + cyclofosfamid + alemtuzumab (FC+A) vs fludarabin + cyclofosfamid (FC) be used in patienter egnet til standard behandling uden del(17p)/TP53, med lav komorbiditet (f.eks. CIRS ≤6) og <65 år. ECOG 0-1 og EGFR ≥ 70 ml/min?

Settings: Data only for <65 år. 16 % del(17p). Post-hoc analyse

Bibliography: Geisler 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Fludarabin + cyclofosfamid + alemtuzumab (FC+A)	Fludarabin + cyclofosfamid (FC)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 3 years; assessed with: Cox regression analysis)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	15/88 (17 %)	23/76 (30.3 %)	HR 0.55 (0.31 to 0.96)	123 fewer per 1000 (from 10 fewer to 197 fewer)	⊕⊕⊕O	MODERATE
Progression-free survival (follow-up 3 years; assessed with: Cox regression analysis)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	25/55 (45.5 %)	27/36 (75 %)	HR 0.61 (0.43 to 0.86)	179 fewer per 1000 (from 54 fewer to 301 fewer)	⊕⊕⊕O	CRITICAL

¹ Post-hoc analysis of subgroup <65 years

Author(s): Lepetre 2012

Date: 2016-05-10

Question: Should fludarabin + cyclofosfamid + alemtuzumab (FC+A) vs rituximab + fludarabin + cyclofosfamid (RFC) be used in patienter egnet til standard behandling uden del(17p)/TP53, med lav komorbiditet (f.eks. CIRS ≤6) og <65 år. ECOG 0-1 og EGFR ≥ 70 ml/min?

Settings:

Bibliography: Lepetre 2012

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Fludarabin + cyclofosfamid + alemtuzumab (FC+A)	Rituximab + fludarabin + cyclofosfamid (RFC)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Progression-free survival (follow-up 3 years; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/83 (16.9 %)	23/82 (28 %)	HR 0.60 (0.33 to 1.09)	101 more per 1000 (from 178 more to 21 more)	⊕⊕⊕O	MODERATE
Overall survival (follow-up 3 years; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	11/83 (13.3 %)	8/82 (9.8 %)	HR 1.36 (0.58 to 3.20)	33 fewer per 1000 (from 40 more to 182 more)	⊕⊕⊕O	CRITICAL

¹ No hazard ratio or relative values reported - values has been calculated by review group. Recruitment stopped prematurely because of excess toxicity.

Author(s): Eichhorst 2016

Date: 2016-05-10

Question: Should bendamustin + rituximab (BR) vs RFC be used in patienter egnet til standard behandling uden del(17p)/TP53, med lav komorbiditet (f.eks. CIRS ≤6) og <65 år. ECOG 0-1 og EGFR ≥ 70 ml/min?

Settings:

Bibliography: Eichhorst 2016

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bendamustin + rituximab (BR)	RFC	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 37.1 months; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	27/279 (9.7 %)	26/282 (9.2 %)	HR 1.034 (0.62 to 1.724)	3 fewer per 1000 (from 34 fewer to 61 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up median 37.1 months; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	100/279 (35.8 %)	61/282 (21.6 %)	HR 1.589 (1.26 to 2.079)	105 more per 1000 (from 48 more to 181 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL

¹ Unclear risk of bias - Blinding of participants, personnel and outcome assessors not described

² Study made as non-inferiority study

Author(s): Hallek 2010 Fischer 2015

Date: 2016-05-10

Question: Should RFC vs FC be used in patienter egnet til standard behandling uden del(17p)/TP53, med lav komorbiditet (f.eks. CIRS ≤6) og <65 år. ECOG 0-1 og EGFR ≥ 70 ml/min?

Settings:

Bibliography: Hallek 2010 Fischer 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RFC	FC	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 3 years; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	35/282 (12.4 %)	52/290 (17.9 %)	HR 0.69 (0.46 to 1.02)	52 more per 1000 (from 92 more to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall survival (follow-up 5 years; assessed with: multivariate Cox regression)												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	57/282 (20.2 %)	92/290 (31.7 %)	HR 0.64 (0.48 to 0.85)	101 more per 1000 (from 40 more to 150 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 3 years; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	68/282 (24.1 %)	122/290 (42.1 %)	HR 0.57 (0.47 to 0.69)	153 more per 1000 (from 107 more to 194 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 5 years; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	93/282 (33 %)	168/290 (57.9 %)	HR 0.57 (0.47 to 0.7)	190 more per 1000 (from 125 more to 245 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

P2: Patienter uden del(17p)/TP53, egnet til standard behandling, alder >65 år, og med lav komorbiditet

Author(s): Burger 2015

Date: 2016-05-30

Question: Should ibrutinib (420 mg) vs chlorambucil (0,8 mg/kg) be used for patienter >65 år egnet til standard behandling uden del(17p)/TP53 med lav komorbiditet ?

Settings:

Bibliography: Burger 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ibrutinib (420 mg)	Chlorambucil (0,8 mg/kg)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 2 years; assessed with: unstratified log-rank test)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3/136 (2.2 %)	17/133 (12.8 %)	HR 0.16 (0.05 to 0.56)	106 more per 1000 (from 54 more to 121 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 18 months; assessed with: two-sided log-rank)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/136 (10.3 %)	67/133 (50.4 %)	HR 0.16 (0.09 to 0.28)	398 more per 1000 (from 326 more to 443 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s): Geisler 2014

Date: 2016-05-30

Question: Should fludarabin + cyclofosfamid + alemtuzumab (FC+A) vs fludarabin + cyclofosfamid (FC) be used in patienter >65 år egnet til standard behandling uden del(17p)/TP53 med lav komorbiditet ?

Settings: Data only for >65 år. 16 % del(17p). Post-hoc analyse

Bibliography: Geisler 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Fludarabin + cyclofosfamid + alemtuzumab (FC+A)	Fludarabin + cyclofosfamid (FC)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 3 years; assessed with: Cox regression analysis)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/78 (17.9 %)	8/76 (10.5 %)	HR 1.65 (0.74 to 3.65)	62 fewer per 1000 (from 26 more to 228 more)	⊕⊕⊕O	MODERATE
Progression-free survival (follow-up 3 years; assessed with: Cox regression analysis)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	16/48 (33.3 %)	14/41 (34.1 %)	HR 0.93 (0.52 to 1.65)	20 fewer per 1000 (from 146 more to 157 more)	⊕⊕⊕O	CRITICAL

Author(s): Hallek 2010 Fischer 2015

Date: 2016-05-30

Question: Should RFC vs FC be used in patienter >65 år egnet til standard behandling uden del(17p)/TP53 med lav komorbiditet ?

Settings:

Bibliography: Hallek 2010 Fischer 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RFC	FC	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 3 years; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	2/126 (1.6 %)	26/119 (21.8 %)	HR 0.63 (0.37 to 1.1)	75 more per 1000 (from 131 more to 19 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall survival (follow-up 5 years; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	33/126 (26.2 %)	38/119 (31.9 %)	HR 0.81 (0.54 to 1.2)	52 more per 1000 (from 132 more to 50 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 3 years; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	31/126 (24.6 %)	54/119 (45.4 %)	HR 0.55 (0.38 to 0.79)	171 more per 1000 (from 74 more to 248 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 5 years; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	42/126 (33.3 %)	63/119 (52.9 %)	HR 0.63 (0.47 to 0.85)	151 more per 1000 (from 56 more to 231 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s): Knauf 2009 Knauf 2012

Date: 2016-05-30

Question: Should bendamustine (100 mg/m²) vs chlorambucil (0,8 mg/kg) be used in patienter >65 år egnet til standard behandling uden del(17p)/TP53 med lav komorbiditet ?

Settings:

Bibliography: Knauf 2009 Knauf 2012

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bendamustine (100 mg/m ²)	Chlorambucil (0,8 mg/kg)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 54 months; assessed with: multivariate Cox regression of subgroup >65 years)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	18/65 (27.7 %)	24/79 (30.4 %)	HR 0.92 (0.55 to 1.55)	20 more per 1000 (from 123 more to 126 more)	⊕⊕⊕O	MODERATE
Progression-free survival (follow-up 35 months; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	serious ¹	serious	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/162 (23.5 %)	122/157 (77.7 %)	HR 0.30 (0.23 to 0.4)	415 more per 1000 (from 326 more to 485 more)	⊕⊕OO	LOW
Progression-free survival (follow-up 54 months; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	43/162 (26.5 %)	118/157 (75.2 %)	HR 0.35 (0.27 to 0.46)	366 more per 1000 (from 279 more to 438 more)	⊕⊕⊕O	MODERATE
Time to next treatment (follow-up 54 months)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	98/162 (60.5 %)	48/157 (30.6 %)	HR 1.98 (1.52 to 2.58)	209 fewer per 1000 (from 120 more to 304 more)	⊕⊕⊕O	CRITICAL

¹ Unclear risk of bias - sequence generation, allocation concealment and blinding not described.

Author(s): Eichhorst 2016

Date: 2016-06-29

Question: Should bendamustin + rituximab (BR) vs RFC be used in patienter >65 år egnet til standard behandling uden del(17p)/TP53 med lav komorbiditet ?

Settings:

Bibliography: Eichhorst 2016

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bendamustin + rituximab (BR)	RFC	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 37.1 months; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	27/279 (9.7 %)	26/282 (9.2 %)	HR 1.034 (0.62 to 1.724)	3 fewer per 1000 (from 34 fewer to 61 more)	⊕⊕⊕O	MODERATE
Progression-free survival (follow-up median 37.1 months; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	100/279 (35.8 %)	61/282 (21.6 %)	HR 1.589 (1.26 to 2.079)	105 more per 1000 (from 48 more to 181 more)	⊕⊕⊕O	CRITICAL

¹ Post-hoc subgroup analysis

P3: Patienter uden del(17p)/TP53 uegnet til standard behandling, uanset alder og med betydelig komorbiditet (f.eks. CIRS >6 eller påvirket nyrefunktion). ECOG 1-2

Author(s): Burger 2015

Date: 2016-05-30

Question: Should ibrutinib (420 mg) vs chlorambucil (0,8 mg/kg) be used in patienter uegnet til standard behandling uden del(17p)/TP53 og med betydelig komorbiditet (f.eks. CIRS >6 eller påvirket nyrefunktion) uanset alder. ECOG 1-2?

Settings:

Bibliography: Burger 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ibrutinib (420 mg)	Chlorambucil (0,8 mg/kg)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 2 years; assessed with: unstratified log-rank test)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3/136 (2.2 %)	17/133 (12.8 %)	HR 0.16 (0.05 to 0.56)	106 more per 1000 (from 54 more to 121 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 18 months; assessed with: two-sided log-rank)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/136 (10.3 %)	67/133 (50.4 %)	HR 0.16 (0.09 to 0.28)	398 more per 1000 (from 326 more to 443 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s): Knauf 2009 Knauf 2012

Date: 2016-05-30

Question: Should bendamustine (100 mg/m²) vs chlorambucil (0,8 mg/kg) be used in patienter uegnet til standard behandling uden del(17p)/TP53 og med betydelig komorbiditet (f.eks. CIRS >6 eller påvirket nyrefunktion) uanset alder. ECOG 1-2?

Settings:

Bibliography: Knauf 2009 Knauf 2012

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bendamustine (100 mg/m ²)	Chlorambucil (0,8 mg/kg)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 54 months; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	46/162 (28.4 %)	34/157 (21.7 %)	HR 1.31 (0.89 to 1.93)	57 fewer per 1000 (from 21 more to 159 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 35 months; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	serious ¹	serious	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/162 (23.5 %)	122/157 (77.7 %)	HR 0.30 (0.23 to 0.4)	415 more per 1000 (from 326 more to 485 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 54 months; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	43/162 (26.5 %)	118/157 (75.2 %)	HR 0.35 (0.27 to 0.46)	366 more per 1000 (from 279 more to 438 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Time to next treatment (follow-up 54 months)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	98/162 (60.5 %)	48/157 (30.6 %)	HR 1.98 (1.52 to 2.58)	209 fewer per 1000 (from 120 more to 304 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

¹ Unclear risk of bias - sequence generation, allocation concealment and blinding not described.

Author(s): Goede 2014 Goede 2015

Date: 2016-05-31

Question: Should obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg + 0,5 mg/kg) vs chlorambucil (0,5 mg/kg) be used in patienter uegnet til standard behandling uden del(17p)/TP53 og med betydelig komorbiditet (f.eks. CIRS >6 eller påvirket nyrefunktion) uanset alder. ECOG 1-2?

Settings:

Bibliography: Goede 2014 Goede 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg + 0,5 mg/kg)	Chlorambucil (0,5 mg/kg)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 36 months; assessed with: two sided test)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	18/238 (7.6 %)	21/118 (17.8 %)	HR 0.42 (0.24 to 0.77)	99 more per 1000 (from 38 more to 132 more)	⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall survival (follow-up 48 months; assessed with: two sided test)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	27/238 (11.3 %)	28/118 (23.7 %)	HR 0.48 (0.3 to 0.77)	115 more per 1000 (from 49 more to 159 more)	⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 36 months; assessed with: two-sided log-rank test stratified to Binet stage)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	40/238 (16.8 %)	110/118 (93.2 %)	HR 0.18 (0.15 to 0.22)	548 more per 1000 (from 485 more to 600 more)	⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 48 months; assessed with: two-sided log-rank test stratified to Binet stage)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	40/238 (16.8 %)	110/118 (93.2 %)	HR 0.18 (0.14 to 0.24)	548 more per 1000 (from 456 more to 618 more)	⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Time to next treatment (follow-up median 36 months; assessed with: two sided test)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	30/238 (12.6 %)	62/118 (52.5 %)	HR 0.24 (0.16 to 0.35)	362 more per 1000 (from 296 more to 413 more)	⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s): Goede 2014 Goede 2015

Date: 2016-05-31

Question: Should rituximab + chlorambucil (500 mg/m² + 0,5 mg/kg) vs chlorambucil (0,5 mg/kg) be used in patienter uegnet til standard behandling uden del(17p)/TP53 og med betydelig komorbiditet (f.eks. CIRS >6 eller påvirket nyrefunktion) uanset alder. ECOG 1-2?

Settings:

Bibliography: Goede 2014 Goede 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Rituximab + chlorambucil (500 mg/m ² + 0,5 mg/kg)	Chlorambucil (0,5 mg/kg)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 36 months; assessed with: two sided test)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28/233 (12 %)	21/118 (17.8 %)	HR 0.68 (0.4 to 1.14)	53 more per 1000 (from 103 more to 22 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall survival (follow-up 48 months; assessed with: two sided test)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	33/233 (14.2 %)	28/118 (23.7 %)	HR 0.6 (0.38 to 0.94)	87 more per 1000 (from 12 more to 139 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 36 months; assessed with: two-sided log-rank test stratified to Binet stage)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	62/233 (26.6 %)	71/118 (60.2 %)	HR 0.44 (0.34 to 0.57)	269 more per 1000 (from 193 more to 333 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 48 months; assessed with: two-sided log-rank test stratified to Binet stage)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	67/233 (28.8 %)	77/118 (65.3 %)	HR 0.44 (0.35 to 0.56)	281 more per 1000 (from 206 more to 343 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Time to next treatment (follow-up 36 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/233 (16.3 %)	57/118 (48.3 %)	HR 0.34 (0.24 to 0.48)	282 more per 1000 (from 212 more to 337 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s): Goede 2014 Goede 2015

Date: 2016-05-31

Question: Should obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg + 0,5 mg/kg) vs rituximab + chlorambucil (500 mg/m² + 0,5 mg/kg) be used in patienter uegnet til standard behandling uden del(17p)/TP53 og med betydelig komorbiditet (f.eks. CIRS >6 eller påvirket nyrefunktion) uanset alder. ECOG 1-2?

Settings:

Bibliography: Goede 2014 Goede 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg + 0,5 mg/kg)	Rituximab + chlorambucil (500 mg/m ² + 0,5 mg/kg)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 36 months; assessed with: two sided test)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26/333 (7.8 %)	39/330 (11.8 %)	HR 0.66 (0.41 to 1.06)	39 more per 1000 (from 68 more to 7 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall survival (follow-up 48 months; assessed with: two sided test)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	40/333 (12 %)	56/330 (17 %)	HR 0.70 (0.47 to 1.02)	48 more per 1000 (from 86 more to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 36 months; assessed with: two-sided log-rank test stratified to Binet stage)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	71/333 (21.3 %)	181/330 (54.8 %)	HR 0.39 (0.31 to 0.49)	282 more per 1000 (from 226 more to 330 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 46 months; assessed with: two-sided log-rank test stratified to Binet stage)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	90/333 (27 %)	222/330 (67.3 %)	HR 0.40 (0.33 to 0.5)	312 more per 1000 (from 245 more to 364 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Time to next treatment (follow-up 36 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	47/333 (14.1 %)	78/330 (23.6 %)	HR 0.59 (0.42 to 0.82)	89 fewer per 1000 (from 38 fewer to 129 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s): Hillmen 2015

Date: 2016-05-31

Question: Should chlorambucil + ofatumumab (10 mg/m² + 1000 mg) vs chlorambucil (10 mg/m²) be used in patienter uegnet til standard behandling uden del(17p)/TP53 og med betydelig komorbiditet (f.eks. CIRS >6 eller påvirket nyrefunktion) uanset alder. ECOG 1-2?

Settings:

Bibliography: Hillmen 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Chlorambucil + ofatumumab (10 mg/m ² + 1000 mg)	Chlorambucil (10 mg/m ²)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 28.9 months; assessed with: Kaplan-Meier)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	30/221 (13.6 %)	34/226 (15 %)	HR 0.90 (0.57 to 1.42)	14 more per 1000 (from 62 more to 56 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up median 28.9 months; assessed with: stratified log-rank test adjusted for randomisation stratification factors)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	67/221 (30.3 %)	121/226 (53.5 %)	HR 0.57 (0.45 to 0.72)	181 more per 1000 (from 111 more to 244 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Time to next treatment (follow-up median 28.9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	43/221 (19.5 %)	90/226 (39.8 %)	HR 0.49 (0.36 to 0.67)	178 more per 1000 (from 110 more to 231 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

P4: Patienter uden del(17p)/TP53 med relaps <24-36 måneder eller refraktoriske

Author(s): Byrd 2014

Date: 2016-05-31

Question: Should ibrutinib (420mg) vs ofatumumab (2000mg) be used in patienter uden del(17p)/TP53 med relaps <24-36 måneder eller refraktoriske?

Settings:

Bibliography: Byrd 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ibrutinib (420mg)	Ofatumumab (2000mg)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 9.4 months; assessed with: two-sided log-rank test)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/195 (7.2 %)	34/196 (17.3 %)	HR 0.43 (0.24 to 0.79)	95 more per 1000 (from 34 more to 129 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up median 9.4 months; assessed with: two-sided log-rank test)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26/195 (13.3 %)	119/196 (60.7 %)	HR 0.22 (0.15 to 0.32)	421 more per 1000 (from 349 more to 476 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s): Elter 2011

Date: 2016-05-31

Question: Should fludarabin + alemtuzumab (30mg/m²;30 mg per dag) vs fludarabin (25 mg/m²) be used in patienter uden del(17p)/TP53 med relaps <24-36 måneder eller refraktoriske?

Settings:

Bibliography: Elter 2011

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Fludarabin + alemtuzumab (30mg/m ² ;30 mg per dag)	Fludarabin (25 mg/m ²)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 29.5 months; assessed with: Cox proportional hazard model)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	35/168 (20.8 %)	53/167 (31.7 %)	HR 0.65 (0.45 to 0.94)	98 more per 1000 (from 16 more to 160 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up median 29.5 months; assessed with: Cox proportional hazard model)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	52/168 (31 %)	85/167 (50.9 %)	HR 0.61 (0.47 to 0.8)	157 more per 1000 (from 75 more to 225 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s): Robak 2010

Date: 2016-05-31

Question: Should RFC (500mg/m²; 25mg/m²; 250 mg/m²) vs FC (25 mg/m²; 250 mg/m²) be used in patienter uden del(17p)/TP53 med relaps <24-36 måneder eller refraktoriske?

Settings:

Bibliography: Robak 2010

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RFC (500mg/m ² ; 25mg/m ² ; 250 mg/m ²)	FC (25 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 25 months; assessed with: Stratified and nonstratified log-rank tests and Cox regressions were used for time-to-event endpoints, with the median time calculated by Kaplan-Meier analysis)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	48/276 (17.4 %)	58/276 (21 %)	HR 0.83 (0.59 to 1.17)	32 more per 1000 (from 80 more to 31 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up median 25 months; assessed with: Stratified and nonstratified log-rank tests and Cox regressions were used for time-to-event endpoints, with the median time calculated by Kaplan-Meier analysis)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	77/276 (27.9 %)	119/276 (43.1 %)	HR 0.65 (0.51 to 0.82)	124 more per 1000 (from 61 more to 181 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Time to next treatment (follow-up median 25 months; assessed with: Stratified and nonstratified log-rank tests and Cox regressions were used for time-to-event endpoints)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	60/276 (21.7 %)	92/276 (33.3 %)	HR 0.65 (0.49 to 0.86)	102 more per 1000 (from 39 more to 153 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

Author(s): van Oers 2015

Date: 2016-05-31

Question: Should ofatumumab maintenance (1000mg) vs observation be used in patienter uden del(17p)/TP53 med relaps <24-36 måneder eller refraktoriske?

Settings: ofatumumab eller observation i patienter i partiell eller komplet remission

Bibliography: van Oers 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ofatumumab maintenance (1000mg)	Observation	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 19.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	27/238 (11.3 %)	32/236 (13.6 %)	HR 0.85 (0.52 to 1.37)	19 more per 1000 (from 63 more to 45 more)	⊕⊕⊕	HIGH
Progression-free survival (follow-up median 19.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	57/238 (23.9 %)	103/236 (43.6 %)	HR 0.55 (0.42 to 0.72)	166 more per 1000 (from 98 more to 222 more)	⊕⊕⊕	Critical
Time to next treatment (follow-up median 19.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	45/238 (18.9 %)	67/236 (28.4 %)	HR 0.66 (0.47 to 0.92)	86 more per 1000 (from 19 more to 139 more)	⊕⊕⊕	Critical

Author(s): Chanan-Khan 2016

Date: 2016-06-10

Question: Should ibrutinib + bendamustin + rituximab vs placebo + bendamustin + rituximab be used in patienter uden del(17p)/TP53 med relaps <24-36 måneder eller refraktoriske?

Settings: median alder 64 år; ECOG 0-1; Cross-over

Bibliography: Chanan-Khan 2016

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ibrutinib + bendamustin + rituximab	Placebo + bendamustin + rituximab	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 17 months; assessed with: Kaplan-Meier)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	24/289 (8.3 %)	37/289 (12.8 %)	HR 0.628 (0.385 to 1.024)	46 more per 1000 (from 77 more to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up median 17 months; assessed with: Kaplan-Meier)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/289 (13.1 %)	188/289 (65.1 %)	HR 0.203 (0.15 to 0.276)	458 more per 1000 (from 399 more to 505 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s): Furman 2014

Date: 2016-06-10

Question: Should idelalisib + rituximab vs rituximab + placebo be used in patienter uden del(17p)/TP53 med relaps <24-36 måneder eller refraktoriske?

Settings: relapse patients; median alder 71 år; ECOG 0-1

Bibliography: Furman 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Idelalisib + rituximab	Rituximab + placebo	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 16 months; assessed with: Kaplan–Meier and compared rates using a stratified log-rank test; Cox model with adjustment for stratification to calculate hazard ratios)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/110 (3.6 %)	13/110 (11.8 %)	HR 0.28 (0.09 to 0.86)	84 more per 1000 (from 16 more to 107 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 14 months; assessed with: Kaplan–Meier and compared rates using a stratified log-rank test; Cox model with adjustment for stratification to calculate hazard ratios)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10/110 (9.1 %)	64/110 (58.2 %)	HR 0.15 (0.08 to 0.28)	459 more per 1000 (from 365 more to 514 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (sub-group) (follow-up 14 months; assessed with: Kaplan–Meier and compared rates using a stratified log-rank test; Cox model with adjustment for stratification to calculate hazard ratios)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	6/84 (7.1 %)	41/79 (51.9 %)	HR 0.14 (0.07 to 0.31)	422 more per 1000 (from 316 more to 469 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

P5: Patienter uden del(17p)/TP53 med relaps >24-36 måneder

Author(s): Byrd 2014

Date: 2016-06-10

Question: Should ibrutinib vs ofatumumab be used in patienter uden 17p/TP53 med relaps >24-36 måneder?

Settings: Phase 3 open label; Cross-over ved progression før 6 måneder; relapse or refractory patients; median alder 67 år

Bibliography: Byrd 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ibrutinib	Ofatumumab	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 9.4 months; assessed with: Kaplan–Meier and compared rates using a stratified log-rank test; Cox model with adjustment for stratification to calculate hazard ratios)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/195 (7.2 %)	32/196 (16.3 %)	HR 0.43 (0.24 to 0.79)	89 more per 1000 (from 32 more to 121 more)	⊕⊕⊕⊕	HIGH
Progression-free survival (follow-up median 9.4 months; assessed with: Kaplan–Meier and compared rates using a stratified log-rank test; Cox model with adjustment for stratification to calculate hazard ratios)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26/195 (13.3 %)	119/196 (60.7 %)	HR 0.22 (0.15 to 0.32)	421 more per 1000 (from 349 more to 476 more)	⊕⊕⊕⊕	HIGH

Author(s): Elter 2011

Date: 2016-06-10

Question: Should fludarabin + alemtuzumab (30mg/m²;30 mg per dag) vs fludarabin (25 mg/m²) be used in ?

Settings:

Bibliography: Elter 2011

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Fludarabin + alemtuzumab (30mg/m ² ;30 mg per dag)	Fludarabin (25 mg/m ²)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 29.5 months; assessed with: Cox proportional hazard model)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	35/168 (20.8 %)	53/167 (31.7 %)	HR 0.65 (0.45 to 0.94)	98 more per 1000 (from 16 more to 160 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (Copy) (follow-up median 29.5 months; assessed with: Cox proportional hazard model)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	52/168 (31 %)	85/167 (50.9 %)	HR 0.61 (0.47 to 0.8)	157 more per 1000 (from 75 more to 225 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s): Robak 2010

Date: 2016-06-10

Question: Should RFC (500mg/m²; 25mg/m²; 250 mg/m²) vs FC (25 mg/m²; 250 mg/m²) be used in patienter uden 17p/TP53 med relaps >24-36 måneder?

Settings:

Bibliography: Robak 2010

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RFC (500mg/m ² ; 25mg/m ² ; 250 mg/m ²)	FC (25 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 25 months; assessed with: Stratified and nonstratified log-rank tests and Cox regressions were used for time-to-event endpoints, with the median time calculated by Kaplan-Meier analysis)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	48/276 (17.4 %)	58/276 (21 %)	HR 0.83 (0.59 to 1.17)	32 more per 1000 (from 80 more to 31 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up median 25 months; assessed with: Stratified and nonstratified log-rank tests and Cox regressions were used for time-to-event endpoints, with the median time calculated by Kaplan-Meier analysis)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	77/276 (27.9 %)	119/276 (43.1 %)	HR 0.65 (0.51 to 0.82)	124 more per 1000 (from 61 more to 181 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Time to next treatment (follow-up median 25 months; assessed with: Stratified and nonstratified log-rank tests and Cox regressions were used for time-to-event endpoints)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	60/276 (21.7 %)	92/276 (33.3 %)	HR 0.65 (0.49 to 0.86)	102 more per 1000 (from 39 more to 153 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

Author(s): van Oers 2015

Date: 2016-06-10

Question: Should ofatumumab maintenance (1000mg) vs observation be used in patienter uden del(17p)/TP53 med relaps >24-36 måneder?

Settings: ofatumumab eller observation i patienter i partiell eller komplet remission

Bibliography: van Oers 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ofatumumab maintenance (1000mg)	Observation	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 19.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	27/238 (11.3 %)	32/236 (13.6 %)	HR 0.85 (0.52 to 1.37)	19 more per 1000 (from 63 more to 45 more)	⊕⊕⊕	HIGH
Progression-free survival (follow-up median 19.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	57/238 (23.9 %)	103/236 (43.6 %)	HR 0.55 (0.42 to 0.72)	166 more per 1000 (from 98 more to 222 more)	⊕⊕⊕	Critical
Time to next treatment (follow-up median 19.1 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	45/238 (18.9 %)	67/236 (28.4 %)	HR 0.66 (0.47 to 0.92)	86 more per 1000 (from 19 more to 139 more)	⊕⊕⊕	Critical

Author(s): Chanan-Khan 2016

Date: 2016-06-10

Question: Should ibrutinib + bendamustin + rituximab vs placebo + bendamustin + rituximab be used in patienter uden del(17p)/TP53 med relaps >24-36 måneder?

Settings: median alder 64 år; ECOG 0-1; Cross-over

Bibliography: Chanan-Khan 2016

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ibrutinib + bendamustin + rituximab	Placebo + bendamustin + rituximab	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 17 months; assessed with: Kaplan-Meier)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	24/289 (8.3 %)	37/289 (12.8 %)	HR 0.628 (0.385 to 1.024)	46 more per 1000 (from 77 more to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up median 17 months; assessed with: Kaplan-Meier)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/289 (13.1 %)	188/289 (65.1 %)	HR 0.203 (0.15 to 0.276)	458 more per 1000 (from 399 more to 505 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

Author(s): Furman 2014

Date: 2016-06-10

Question: Should idelalisib + rituximab vs rituximab + placebo be used in patienter uden del(17p)/TP53 med relaps >24-36 måneder?

Settings: relapse patients; median alder 71 år; ECOG 0-1

Bibliography: Furman 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Idelalisib + rituximab	Rituximab + placebo	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 16 months; assessed with: Kaplan–Meier and compared rates using a stratified log-rank test; Cox model with adjustment for stratification to calculate hazard ratios)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/110 (3.6 %)	13/110 (11.8 %)	HR 0.28 (0.09 to 0.86)	84 more per 1000 (from 16 more to 107 more)	⊕⊕⊕	HIGH
Progression-free survival (follow-up 14 months; assessed with: Kaplan–Meier and compared rates using a stratified log-rank test; Cox model with adjustment for stratification to calculate hazard ratios)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10/110 (9.1 %)	64/110 (58.2 %)	HR 0.15 (0.08 to 0.28)	459 more per 1000 (from 365 more to 514 more)	⊕⊕⊕	Critical
Progression-free survival (sub-group) (follow-up 14 months; assessed with: Kaplan–Meier and compared rates using a stratified log-rank test; Cox model with adjustment for stratification to calculate hazard ratios)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	6/84 (7.1 %)	41/79 (51.9 %)	HR 0.14 (0.07 to 0.31)	422 more per 1000 (from 316 more to 469 more)	⊕⊕⊕	Critical

P6: Patienter med del(17p)/TP53 mutation (1. linje)

Author(s): Geisler 2014

Date: 2016-06-10

Question: Should FC+A (40 mg/m²;250 mg/m²;30 mg) vs FC (40 mg/m²; 250 mg/m²) be used in patienter med 17p/TP53 mutation (1. linje)?

Settings: Phase 3 open label; Cross-over ved progression før 6 måneder; relapse or refractory patients; median alder 67 år

Bibliography: Geisler 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	FC+A (40 mg/m ² ;250 mg/m ² ;30 mg)	FC (40 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 3 years; assessed with: Cox regression)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	7/65 (10.8 %)	6/64 (9.4 %)	HR 0.73 (0.27 to 1.99)	24 more per 1000 (from 68 more to 84 more)	⊕⊕⊕O	MODERATE
Progression-free survival (follow-up 3 years; assessed with: Cox regression analysis)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	8/27 (29.6 %)	7/17 (41.2 %)	HR 0.66 (0.3 to 1.47)	116 more per 1000 (from 265 more to 130 more)	⊕⊕⊕O	CRITICAL

¹ Post-hoc subgroup analysis

Author(s): Goede 2014

Date: 2016-06-10

Question: Should obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg + 0,5 mg/kg) vs chlorambucil (0,5 mg/kg) be used in patienter med 17p/TP53 mutation (1. linje)?

Settings: Phase 3 open label 3-arms studie; treatment-naive; cross-over

Bibliography: Goede 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg + 0,5 mg/kg)	Chlorambucil (0,5 mg/kg)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Progression-free survival (follow-up 36 months; assessed with: two-sided log-rank test stratified to Binet stage)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	none	4/16 (25 %)	7/10 (70 %)	HR 0.42 (0.17 to 1.04)	303 more per 1000 (from 515 more to 14 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

Author(s): Goede 2014

Date: 2016-06-10

Question: Should rituximab + chlorambucil (500 mg/m2 + 0,5 mg/kg) vs chlorambucil (0,5 mg/kg) be used in patienter med 17p/TP53 mutation (1. linje)?

Settings:

Bibliography: Goede 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Rituximab + chlorambucil (500 mg/m2 + 0,5 mg/kg)	Chlorambucil (0,5 mg/kg)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Progression-free survival (follow-up 36 months; assessed with: two-sided log-rank test stratified to Binet stage)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	none	3/9 (33.3 %)	5/10 (50 %)	HR 0.74 (0.27 to 2.04)	99 more per 1000 (from 329 more to 257 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

¹ Post-hoc subgroup analysis

Author(s): Goede 2014

Date: 2016-06-10

Question: Should obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg + 0,5 mg/kg) vs rituximab + chlorambucil (500 mg/m² + 0,5 mg/kg) be used in patienter med 17p/TP53 mutation (1 .linje)?

Settings:

Bibliography: Goede 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Obinutuzumab + chlorambucil (1000 mg + 0,5 mg/kg)	Rituximab + chlorambucil (500 mg/m ² + 0,5 mg/kg)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Progression-free survival (follow-up 36 months; assessed with: two-sided log-rank test stratified to Binet stage)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	7/22 (31.8 %)	9/20 (45 %)	HR 0.65 (0.29 to 1.45)	128 more per 1000 (from 291 more to 130 more)	⊕⊕OO	LOW

¹ Post-hoc subgroup analysis

² Risk of imprecision is high due to low numbers

Author(s): Hallek 2010 Fischer 2015

Date: 2016-06-13

Question: Should RFC vs FC be used in patienter med 17p/TP53 mutation (1. linje)?

Settings:

Bibliography: Hallek 2010 Fischer 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RFC	FC	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 3 years; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	7/22 (31.8 %)	14/29 (48.3 %)	HR 0.66 (0.32 to 1.36)	130 more per 1000 (from 293 more to 109 more)	⊕⊕⊕O	MODERATE
Overall survival (follow-up 5 years; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	8/22 (36.4 %)	16/29 (55.2 %)	HR 0.64 (0.32 to 1.25)	150 more per 1000 (from 325 more to 81 more)	⊕⊕⊕O	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 3 years; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	7/22 (31.8 %)	20/29 (69 %)	HR 0.47 (0.24 to 0.9)	267 more per 1000 (from 39 more to 445 more)	⊕⊕⊕O	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 5 years; assessed with: multivariate Cox regression)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	7/22 (31.8 %)	20/29 (69 %)	HR 0.47 (0.25 to 0.9)	267 more per 1000 (from 39 more to 436 more)	⊕⊕⊕O	CRITICAL

Author(s): Farooqui 2015

Date: 2016-06-13

Question: Should ibrutinib (420 mg) vs NA be used in patienter med 17p/TP53 mutation (1. linje)?

Settings: Single-arm phase 2 study

Bibliography: Farooqui 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ibrutinib (420 mg)	NA	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 2 years)												
1	observational studies ¹	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	strong association ³	30/37 (81.1 %)	-	-	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 2 years)												
1	observational studies ¹	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	strong association ⁴	30/37 (81.1 %)	-	-	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

¹ case reports

² Single-arm study, and therefore defacto an observational study

³ Overall survival at 24 months: 84 % (95 % CI: 72-100)

⁴ Progression-free survival at 24 months: 82 % (95 % CI: 71-94)

P7: Patienter med del(17p)/TP53 mutation (2. linje)

Author(s): Byrd 2014

Date: 2016-06-13

Question: Should ibrutinib (420mg) vs ofatumumab (2000mg) be used in patienter med 17p/TP53 mutation (2. linje)?

Settings:

Bibliography: Byrd 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ibrutinib (420mg)	Ofatumumab (2000mg)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up median 9.4 months; assessed with: two-sided log-rank test)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	14/195 (7.2 %)	34/196 (17.3 %)	HR 0.43 (0.24 to 0.79)	95 more per 1000 (from 34 more to 129 more)	⊕⊕⊕O	MODERATE
Progression-free survival (follow-up median 9.4 months; assessed with: two-sided log-rank test)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10/63 (15.9 %)	42/64 (65.6 %)	HR 0.25 (0.14 to 0.45)	422 more per 1000 (from 275 more to 517 more)	⊕⊕⊕⊕	HIGH

¹ Mixed group of mutation status. Might not represent del(17p) population

Author(s): Robak 2010

Date: 2016-06-13

Question: Should RFC (500mg/m²; 25mg/m²; 250 mg/m²) vs FC (25 mg/m²; 250 mg/m²) be used in patienter med 17p/TP53 mutation (2. linje)?

Settings:

Bibliography: Robak 2010

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RFC (500mg/m ² ; 25mg/m ² ; 250 mg/m ²)	FC (25 mg/m ² ; 250 mg/m ²)	Relative (95 % CI)	Absolute		
Progression-free survival (follow-up median 25 months; assessed with: Stratified and nonstratified log-rank tests and Cox regressions were used for time-to-event endpoints, with the median time calculated by Kaplan-Meier analysis)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	7/18 (38.9 %)	13/24 (54.2 %)	HR 0.75 (0.38 to 1.49)	99 fewer per 1000 (from 285 more to 146 more)	⊕⊕⊕O	MODERATE

Author(s): van Oers 2015

Date: 2016-06-13

Question: Should ofatumumab maintenance (1000mg) vs observation be used in patienter med 17p/TP53 mutation (2. linje)?

Settings: ofatumumab eller observation i patienter i partiell eller komplet remission

Bibliography: van Oers 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ofatumumab maintenance (1000mg)	Observation	Relative (95 % CI)	Absolute		
Progression-free survival (follow-up median 19.1 months)												
1	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	1/7 (14.3 %)	3/4 (75 %)	HR 0.28 (0.05 to 1.56)	428 more per 1000 (from 683 more to 135 more)	⊕⊕OO	LOW

¹ Risk of imprecision is high due very low numbers of participants

Author(s): Furman 2014

Date: 2016-06-13

Question: Should idelalisib + rituximab vs rituximab + placebo be used in patienter med 17p/TP53 mutation (2 .linje)?

Settings: relapse patients; median alder 71 år; ECOG 0-1

Bibliography: Furman 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Idelalisib + rituximab	Rituximab + placebo	Relative (95 % CI)	Absolute		
Progression-free survival (follow-up 16 months; assessed with: Kaplan–Meier and compared rates using a stratified log-rank test; Cox model with adjustment for stratification to calculate hazard ratios)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/46 (8.7 %)	34/50 (68 %)	HR 0.12 (0.05 to 0.32)	552 more per 1000 (from 374 more to 625 more)	⊕⊕⊕O	MODERATE

¹ Post-hoc subgroup analysis of del(17p)

Author(s): Farooqui 2015

Date: 2016-06-13

Question: Should ibrutinib (420 mg) vs NA be used in patienter med 17p/TP53 mutation (2 .linje)?

Settings: Single-arm phase 2 study

Bibliography: Farooqui 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ibrutinib (420 mg)	NA	Relative (95 % CI)	Absolute		
Overall survival (follow-up 2 years)												
1	observational studies ¹	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	12/16 (75 %)	-	-	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Progression-free survival (follow-up 2 years)												
1	observational studies ¹	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	13/16 (81.3 %)	-	-	-	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

¹ case reports

² Single-arm study, and therefore a defacto observational study