

Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til kronisk lymfatisk leukæmi

Medicinrådets behandlingsvejledning

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet udarbejder blandt andet fælles regionale behandlingsvejledninger, som giver en sundhedsfaglig vurdering af de lægemidler, der er sammenlignet inden for et sygdomsområde. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- Rådet indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- Sekretariatet er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- Fagudvalgene består blandt andet af læger, farmaceuter og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning omfatter følgende dokumenter: Opsummering, evidensgennemgang, lægemiddelrekommandation og eventuelt en omkostningsanalyse.

I *Medicinrådets opsummering* (dette dokument) præsenteres hovedresultatet af den senest opdaterede evidensgennemgang. Desuden indgår det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.



I *Medicinrådets evidensgennemgang* er datagrundlaget og analyserne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

For yderligere information se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	18. februar 2026
Dokumentnummer	211491
Versionsnummer	1.2

© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 19. februar 2026



1. Baggrund

Medicinrådet har udarbejdet denne opsummering på baggrund af evidensgennemgangen vedrørende lægemidler til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) i første linje, som er tilgængelig på Medicinrådets hjemmeside: [Kronisk lymfatisk leukæmi \(CLL\)](#).

Der indgår tre kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1: *Er der klinisk betydende forskelle på lægemidlerne til førstelinjebehandling af CLL-patienter **med** del17p/TP53-mutation?*

Klinisk spørgsmål 2: *Er der klinisk betydende forskelle på lægemidlerne til førstelinjebehandling af CLL-patienter **uden** del17p/TP53-mutation og med **umuteret** IGHV?*

Klinisk spørgsmål 3: *Er der klinisk betydende forskelle på lægemidlerne til førstelinjebehandling af CLL-patienter **uden** del17p/TP53-mutation og **muteret** IGHV?*

1.1 Om kronisk lymfatisk leukæmi og lægemidler til sygdomsområdet

CLL er en kræftsygdom i blodet, som opstår i kroppens B-celler og påvirker deres regulering af celledeling og celledød. Det fører til en ophobning af B-celler bl.a. i knoglemarv, lymfeknuder, milt og blod. B-cellernes normale funktioner svækkes, ligesom funktionen af knoglemarvens andre celler kan være påvirket [1,2]. CLL er den mest almindelige type blodkræft i de vestlige lande og udgør ca. 30 % af samtlige leukæmier [2]. I Danmark registreres der ca. 500 nye tilfælde om året, og ca. 5.000 patienter lever med sygdommen [3]. 10-års overlevelsen for den samlede danske patientpopulation, herunder patienter med sygdom, som ikke er behandlingskrævende, er 56 % [4].

I dansk praksis opdeles patienterne efter, hvorvidt de har *deletion 17p/TP53-mutation* (del17p/TP53-mutation) eller ej og efter performance status, alder og komorbiditet.

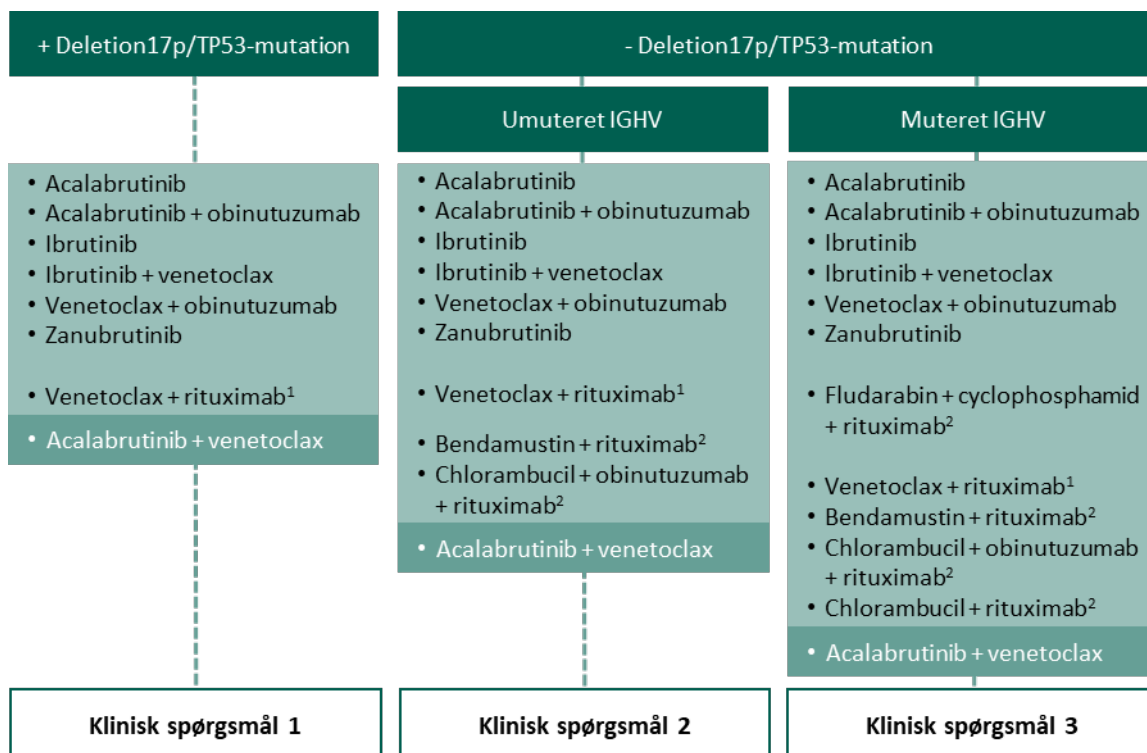
Patienter *med* del17p/TP53-mutation er ikke følsomme for behandling med kemoimmunterapi og behandles som standard med venetoclax i kombination med obinutuzumab i første linje i henhold til Medicinrådets anbefaling [5]. Desuden er behandling med acalabrutinib og ibrutinib anbefalet af Medicinrådet til behandling af denne patientgruppe [6,7]. De interventioner, der indgår i behandlingsvejledningen for denne patientgruppe, ses i Figur 1. Bemærk, at kemoimmunterapi ikke anvendes i denne patientgruppe, og derfor er kemoimmunregimerne, i overensstemmelse med protokollen, ikke vurderet til patienter med del17p/TP53-mutation.

Patienter *uden* del17p/TP53-mutation bliver i første linje som standard behandlet med cytostatika i kombination med et anti-CD20-antistof; enten rituximab eller obinutuzumab (kemoimmunterapi). Fludarabin og cyclophosphamid i kombination med rituximab anvendes typisk til de yngre patienter i god almen helbredstilstand, bendamustin og



rituximab til ældre patienter i god almen helbredstilstand (eller yngre patienter i dårlig almen helbredstilstand eller med komorbiditet) og chlorambucil i kombination med et CD-20-antistof (oftest obinutuzumab) til ældre patienter med væsentlig komorbiditet [2]. For patienter uden del17p/TP53-mutation skelnes der desuden mellem, hvorvidt patienterne har muteret eller umuteret IGHV. I den seneste retningslinje for CLL fra Dansk Lymfom Gruppe anbefales tidligere ubehandlede patienter, der har umuteret IGHV og ikke har del17p/TP53-mutation, behandlet med ibrutinib, acalabrutinib eller venetoclax i kombination med enten rituximab eller obinutuzumab [2]. De interventioner, der indgår i behandlingsvejledningen, for patienter uden del17p/TP53-mutation fremgår af Figur 1.

Der er ca. 150 patienter om året med behandlingsbehov i første linje [9], hvoraf ca. 90 % (ca. 135 patienter) ikke har del17p/TP53-mutation. I denne patientgruppe forventer fagudvalget, at 40 % (ca. 55 patienter) har muteret IGHV, og 60 % (ca. 80 patienter) har umuteret IGHV. De resterende 10 % (ca. 15 patienter) har del17p/TP53-mutation [2].



Figur 1 Oversigt over interventioner i behandlingsvejledningen. Behandlingsvejledningen er herværende opdateret med behandlingen acalabrutinib + venetoclax, som er markeret med mørkegrønt.

¹Er jf. produktresumé kun indiceret til andenlinjebehandling.

²Valg baseres på en samlet vurdering af *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) score, alder, nyrefunktion og performance status score.



2. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Medicinrådets anbefalinger for brug af lægemidler til CLL fremgår af nedenstående.

2.1 Klinisk spørgsmål 1 – patienter med del17p/TP53-mutation

Anvend

Medicinrådet vurderer, at de syv interventioner angivet under ”anvend” kan ligestilles, når både effekt og bivirkninger tages i betragtning, og at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne. Medicinrådet betragter derfor de angivne interventioner som mulige førstevalgspræparater til behandling af patienter med del17p/TP53-mutation.

Overvej

Medicinrådet vurderer, at lægemiddelkombinationen angivet under ”overvej” (venetoclax + rituximab) ikke er at betragte som klinisk ligestillet med de lægemiddelkombinationer, som er angivet under ”anvend”, da effekten af denne kombination ikke vurderes at være lige så god. Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende venetoclax + rituximab, hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede præparater under ”anvend”. Kombinationen af venetoclax og rituximab har indikation til andenlinjebehandling af CLL, men ikke til første linje.

Den kliniske rækkefølge fremgår af Tabel 1. Behandlingerne er listet alfabetisk inden for hver kategori.

Tabel 1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til patienter med del17p/TP53-mutation

Kategori	Lægemiddel, dosis
Anvend til 70 % af populationen*	Acalabrutinib , p.o., 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
	Acalabrutinib , p.o., 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
	Obinutuzumab , i.v., 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1000 mg på dag 8 og 15 i 1. serie, herefter 1000 mg på dag 1 i 2.-6. serie
	Acalabrutinib monoterapi i 2 serier efterfulgt af 12 serier i kombination med venetoclax
	Acalabrutinib , p.o., 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, eller fuldførelse af 14 serier
	Venetoclax , p.o., serie 3: 20 mg på dag 1-7; 50 mg på dag 8-14, 100 mg på dag 15-21, 200 mg på dag 22-28, og serie 4-14: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af serie 14)



Kategori	Lægemiddel, dosis
	Ibrutinib , p.o., 420 mg 1 x dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
	Ibrutinib monoterapi i 3 serier efterfulgt af 12 serier i kombination med venetoclax
	Ibrutinib , p.o., 420 mg 1 x dagligt
	Venetoclax , p.o., serie 4: 20 mg på dag 1-7; 50 mg på dag 8-14, 100 mg på dag 15-21, 200 mg på dag 22-28, og serie 5-15: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af serie 15)
	Venetoclax administreres i 12 serier, 6 serier i kombination med obinutuzumab og 6 serier som monoterapi ¹
	Venetoclax , p.o., serie 1: 20 mg på dag 22-28; serie 2: 50 mg på dag 1-7, 100 mg på dag 8-14, 200 mg på dag 15-21 og 400 mg på dag 22-28; serie 3-12: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af cyklus 12)
	Obinutuzumab , i.v., serie 1: 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1.000 mg på dag 8 og 15; serie 2-6: 1.000 mg på dag 1
	Zanubrutinib , p.o., 320 mg (fire 80 mg kapsler eller to 160 mg tabletter ²) 1 x dagligt eller 160 mg (to 80 mg kapsler eller en 160 mg tablet ²) 2 x dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
Overvej	Venetoclax , p.o., 20 mg dagligt i uge 1, 50 mg dagligt i uge 2, 100 mg dagligt i uge 3, 200 mg dagligt i uge 4, 400 mg dagligt i uge 5 og herefter 400 mg dagligt fra uge 6 og maksimalt 24 måneder frem ³
	Rituximab , i.v., fra uge 6, serie 1: 375 mg/m ² på dag 1; serie 2-6: 500 mg/m ² på dag 1

En serie er 28 dage.

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

¹ I klinisk praksis ses færre infusionsrelaterede bivirkninger ved først at behandle med venetoclax i fem uger og derefter tillægge obinutuzumab. Denne fremgangsmåde benyttes i Danmark.

² Dispenseringsformen med tabletter er endnu ikke lanceret i Danmark.

³ Kombinationen venetoclax + rituximab er kun indiceret til andenlinjebehandling (off-label som førstelinjebehandling).

2.2 Klinisk spørgsmål 2 – patienter uden del17p/TP53-mutation og med umuteret IGHV

Anvend

Medicinerådet vurderer, at de syv interventioner angivet under ”anvend” kan ligestilles, når både effekt og bivirkninger tages i betragtning, og at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne. Medicinerådet betragter derfor de angivne interventioner som mulige førstevalgspræparater til behandling af patienter uden del17p/TP53-mutation og med umuteret IGHV.

Overvej

Medicinerådet vurderer, at lægemiddelkombinationen angivet under ”overvej” (venetoclax + rituximab) ikke er at betragte som klinisk ligestillet med de lægemiddelkombinationer, som er angivet under ”anvend”, da effekten af denne



kombination ikke vurderes at være lige så god. Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende venetoclax + rituximab, hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede præparater under "anvend". Kombinationen af venetoclax og rituximab har indikation til andenlinjebehandling af CLL, men ikke til første linje.

Anvend ikke rutinemæssigt

Medicinrådet vurderer, at interventionerne angivet under "anvend ikke rutinemæssigt" er forbundet med færre positive effekter end interventionerne under "anvend" og "overvej". Derfor anbefaler Medicinrådet, at interventionerne angivet under "anvend ikke rutinemæssigt" kun anvendes i særlige tilfælde som angivet i Tabel 2. For udvalgte patienter kan det være relevant at behandle med en af lægemiddelkombinationerne angivet under "anvend ikke rutinemæssigt". F.eks. chlorambucil + obinutuzumab hos ældre patienter med kort forventet restlevetid, for hvem en kortere, tidsafgrænset behandling med færre fremmøder vejer tungere end langvarig PFS.

Anvend ikke

Medicinrådet vurderer, at interventionerne angivet under "anvend ikke" er forbundet med ulemper i form af ringere effekt end de øvrige interventioner (chlorambucil + rituximab) og flere grad 3-5 uønskede hændelser af særlig interesse (fludarabin + cyclophosphamid + rituximab). Derfor anbefaler Medicinrådet ikke at anvende interventionerne i denne kategori.

Den kliniske rækkefølge fremgår af Tabel 2. Behandlingerne er listet alfabetisk inden for hver kategori.

Tabel 2. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til CLL-patienter uden del17p/TP53-mutation og med umuteret IGHV

Kategori	Lægemiddel, dosis
Anvend til 70 % af populationen*	Acalabrutinib , p.o., 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
	Acalabrutinib , p.o., 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
	Obinutuzumab , i.v., serie 1: 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1000 mg på dag 8 og 15; serie 2-6: 1000 mg på dag 1
	Acalabrutinib monoterapi i 2 serier efterfulgt af 12 serier i kombination med venetoclax
	Acalabrutinib , p.o., 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, eller fuldførelse af 14 serier
	Venetoclax , p.o., serie 3: 20 mg på dag 1-7; 50 mg på dag 8-14, 100 mg på dag 15-21, 200 mg på dag 22-28, og serie 4-14: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af serie 14)
	Ibrutinib , p.o., 420 mg 1 x dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet



Kategori	Lægemiddel, dosis
	Ibrutinib monoterapi i 3 serier efterfulgt af 12 serier i kombination med venetoclax Ibrutinib, p.o., 420 mg 1 x dagligt Venetoclax, p.o., serie 4: 20 mg på dag 1-7; 50 mg på dag 8-14, 100 mg på dag 15-21, 200 mg på dag 22-28, og serie 5-15: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af serie 15)
	Venetoclax administreres i 12 serier, 6 serier i kombination med obinutuzumab og 6 serier som monoterapi¹ Venetoclax, p.o., serie 1: 20 mg på dag 22-28; serie 2: 50 mg på dag 1-7, 100 mg på dag 8-14, 200 mg på dag 15-21 og 400 mg på dag 22-28; serie 3-12: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af cyklus 12) Obinutuzumab, i.v., serie 1: 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1.000 mg på dag 8 og 15; serie 2-6: 1.000 mg på dag 1
	Zanubrutinib, p.o., 320 mg (fire 80 mg kapsler eller to 160 mg tabletter²) 1 x dagligt eller 160 mg (to 80 mg kapsler eller en 160 mg tablet²) 2 x dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
Overvej	Venetoclax, p.o., 20 mg dagligt i uge 1, 50 mg dagligt i uge 2, 100 mg dagligt i uge 3, 200 mg dagligt i uge 4, 400 mg dagligt i uge 5 og herefter 400 mg dagligt fra uge 6 og maksimalt 24 måneder frem³ Rituximab, i.v., fra uge 6, serie 1: 375 mg/m² på dag 1; serie 2-6: 500 mg/m² på dag 1
Anvend ikke rutinemæssigt	Administreres i 6 serier⁴ Bendamustin, i.v., 90 mg/m² på dag 1 og 2, hver 4. uge op til 6 gange. Rituximab, i.v., 375 mg/m² på dag 0 i 1. serie efterfulgt af 500 mg/m² på dag 1 i de efterfølgende serier. Første infusion med rituximab administreres inden kemoterapi
	Administreres i 6 serier⁵ Chlorambucil, p.o., 0,5 mg/kg på dag 1 og dag 15 i alle serier Obinutuzumab, i.v., 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1000 mg på dag 8 og 15 i 1. serie, herefter 1000 mg på dag 1 i 2.-6. serie
Anvend ikke	Administreres i 6 serier⁵ Chlorambucil, p.o., 0,5 mg/kg på dag 1 og dag 15 i 1. serie Rituximab, i.v., 375 mg/m² på dag 0 i 1. serie efterfulgt af 500 mg/m² på dag 1 i de efterfølgende serier. Første infusion med rituximab administreres inden kemoterapi
	Administreres i 6 serier⁶ Fludarabin, p.o., 40 mg/m² på dag 1-3 hver 4. uge Cyclophosphamid, p.o., 250 mg/m² på dag 1-3 hver 4. uge Rituximab, i.v., 375 mg/m² på dag 1 i 1. serie efterfulgt af 500 mg/m² på dag 1 i de efterfølgende serier. Første infusion med rituximab administreres inden kemoterapi

En serie er 28 dage. * Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.



¹ I klinisk praksis ses færre infusionsrelaterede bivirkninger ved først at behandle med venetoclax i fem uger og derefter tillægge obinutuzumab. Denne fremgangsmåde benyttes i Danmark.

² Dispenseringsformen med tabletter er endnu ikke lanceret i Danmark.

³ Kombinationen venetoclax + rituximab er kun indiceret til andenlinjebehandling (off-label som førstelinjebehandling).

Kemoimmunoterapierne anvendes som udgangspunkt til forskellige patientpopulationer afhængigt af komorbiditet, alder og helbredstilstand. Alder som kriterium kan ikke stå alene, men er en del af den samlede vurdering af, hvilken kemoimmunoterapi patienten er bedst egnet til:

⁴ Patienter > 65 år eller patienter < 65 år med *cumulative illness rating scale* (CIRS) score ≤ 6 samt *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) < 70 og/eller performance status (PS) > 1.

⁵ Patienter, særligt ældre, med komorbiditet (CIRS > 6)

⁶ Patienter < 65 år, CIRS ≤ 6, eGFR ≥ 70 og PS ≤ 1.

2.3 Klinisk spørgsmål 3 – patienter uden del17p/TP53-mutation og med muteret IGHV

Anvend

Medicinerådet vurderer, at de syv interventioner angivet under ”anvend” kan ligestilles, når både effekt og bivirkninger tages i betragtning, og at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem interventionerne. Medicinerådet betragter derfor de angivne lægemidler som mulige førstevalgspræparater til behandling af patienter uden del17p/TP53-mutation og med muteret IGHV. FCR har vist meget langvarige remissioner (> 10 år) i subgruppen af IGHV-muterede patienter [54,64]. Det opvejer den toksicitet, som behandlingen er forbundet med. Kun en mindre del af patienterne er egnede til FCR, hvorfor behandlingen placeres under ”anvend til særligt egnede patienter”.

Overvej

Medicinerådet vurderer, at lægemiddelkombinationerne angivet under ”overvej” ikke er at betragte som klinisk ligestillede med de lægemiddelkombinationer, som er angivet under ”anvend”, da effekten af disse kombinationer ikke vurderes at være lige så gode. For visse patientgrupper vil det dog være mere relevant at behandle med en af lægemiddelkombinationerne angivet under ”overvej”. Det vil være tilfældet for f.eks. ældre patienter for hvem en kortere, tidsafgrænset behandling med færre fremmøder vejer tungere end langvarig PFS. Medicinerådet vurderer, at denne gruppe udgør op til 30 % af patienterne. Kemoimmunoterapierne under ”overvej” anvendes til forskellige patientpopulationer afhængigt af komorbiditet, alder og helbredstilstand som angivet i Tabel 3. Kombinationen af venetoclax og rituximab har indikation til andenlinjebehandling af CLL, men ikke til første linje.

Anvend ikke rutinemæssigt

Medicinerådet vurderer, at chlorambucil + rituximab angivet under ”anvend ikke rutinemæssigt” er mindre effektivt end behandlingerne under ”anvend” og ”overvej”. Derfor anbefaler Medicinerådet, at chlorambucil + rituximab kun anvendes i særlige tilfælde, f.eks. til ældre, skrøbelige patienter med forventet kort restlevetid.

Den kliniske rækkefølge fremgår af Tabel 3. Behandlingerne er listet alfabetisk indenfor hver kategori.



Tabel 3. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til CLL-patienter uden del17p/TP53-mutation og med muteret IGHV

Kategori	Lægemiddel, dosis
Anvend til 70 % af populationen*	Acalabrutinib , p.o., 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
	Acalabrutinib , p.o., 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
	Obinutuzumab , i.v., serie 1: 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1000 mg på dag 8 og 15: serie 2-6: 1000 mg på dag 1
	Acalabrutinib monoterapi i 2 serier efterfulgt af 12 serier i kombination med venetoclax
	Acalabrutinib , p.o., 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, eller fuldførelse af 14 serier
	Venetoclax , p.o., serie 3: 20 mg på dag 1-7; 50 mg på dag 8-14, 100 mg på dag 15-21, 200 mg på dag 22-28, og serie 4-14: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af serie 14)
	Ibrutinib , p.o., 420 mg 1 x dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
	Ibrutinib monoterapi i 3 serier efterfulgt af 12 serier i kombination med venetoclax
	Ibrutinib , p.o., 420 mg 1 x dagligt
	Venetoclax , p.o., serie 4: 20 mg på dag 1-7; 50 mg på dag 8-14, 100 mg på dag 15-21, 200 mg på dag 22-28, og serie 5-15: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af serie 15)
	Venetoclax administreres i 12 serier, 6 serier i kombination med obinutuzumab og 6 serier som monoterapi ¹
	Venetoclax , p.o., serie 1: 20 mg på dag 22-28; serie 2: 50 mg på dag 1-7, 100 mg på dag 8-14, 200 mg på dag 15-21 og 400 mg på dag 22-28; serie 3-12: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af cyklus 12)
	Obinutuzumab , i.v., serie 1: 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1.000 mg på dag 8 og 15; serie 2-6: 1.000 mg på dag 1
	Zanubrutinib , p.o., 320 mg (fire 80 mg kapsler eller to 160 mg tabletter ²) 1 x dagligt eller 160 mg (to 80 mg kapsler eller en 160 mg tablet ²) 2 x dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
Anvend til særligt egnede patienter [#]	Administreres i 6 serier ⁴
	Fludarabin , p.o., 40 mg/m ² på dag 1-3 hver 4. uge
	Cyclophosphamid , p.o., 250 mg/m ² på dag 1-3 hver 4. uge
	Rituximab , i.v., 375 mg/m ² på dag 1 i 1. serie efterfulgt af 500 mg/m ² på dag 1 i de efterfølgende serier. Første infusion med rituximab administreres inden kemoterapi



Kategori	Lægemiddel, dosis
Overvej	Venetoclax , p.o., 20 mg dagligt i uge 1, 50 mg dagligt i uge 2, 100 mg dagligt i uge 3, 200 mg dagligt i uge 4, 400 mg dagligt i uge 5 og herefter 400 mg dagligt fra uge 6 og maksimalt 24 måneder frem ³
	Rituximab , i.v., fra uge 6, serie 1: 375 mg/m ² på dag 1; serie 2-6: 500 mg/m ² på dag 1
	Administreres i 6 serier ⁵
	Bendamustin , i.v., 90 mg/m ² på dag 1 og 2, hver 4. uge op til 6 gange Rituximab , i.v., 375 mg/m ² på dag 0 i 1. serie efterfulgt af 500 mg/m ² på dag 1 i de efterfølgende serier. Første infusion med rituximab administreres inden kemoterapi
Anvend ikke rutinemæssigt	Administreres i 6 serier ⁵
	Chlorambucil , p.o., 0,5 mg/kg på dag 1 og dag 15 i alle serier
	Obinutuzumab , i.v., 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1000 mg på dag 8 og 15 i 1. serie, herefter 1000 mg på dag 1 i 2.-6. serie
	Administreres i 6 serier ⁶ Chlorambucil , p.o., 0,5 mg/kg på dag 1 og dag 15 i 1. serie Rituximab , i.v., 375 mg/m ² på dag 0 i 1. serie efterfulgt af 500 mg/m ² på dag 1 i de efterfølgende serier. Første infusion med rituximab administreres inden kemoterapi

En serie er 28 dage.

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Medicinrådet anbefaler fludarabin, cyclophosphamid og rituximab som førstevalg til egnede patienter (dvs. < 65 år, CIRS ≤ 6, eGFR ≥ 70 og PS ≤ 1.)

¹ I klinisk praksis ses færre infusionsrelaterede bivirkninger ved først at behandle med venetoclax i fem uger og derefter tillægge obinutuzumab. Denne fremgangsmåde benyttes i Danmark.

² Dispenseringsformen med tabletter er endnu ikke lanceret i Danmark.

³ Kombinationen venetoclax + rituximab er kun indiceret til andenlinjebehandling (off-label som førstelinjebehandling).

Kemoimmunoterapierne anvendes som udgangspunkt til forskellige patientpopulationer afhængigt af komorbiditet, alder og helbredstilstand. Alder som kriterium kan ikke stå alene, men er en del af den samlede vurdering af, hvilken kemoimmunoterapi patienten er bedst egnet til:

⁴ Patienter < 65 år, CIRS ≤ 6, eGFR ≥ 70 og PS ≤ 1.

⁵ Patienter > 65 år eller patienter < 65 år med *cumulative illness rating scale* (CIRS) score ≤ 6 samt *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) < 70 og/eller performance status (PS) > 1.

⁶ Patienter, særligt ældre, med komorbiditet (CIRS > 6).

3. Resultat af evidensgennemgang

Herunder opsummerer Medicinrådet de faktorer, der har været afgørende for den kliniske rækkefølge af lægemidler til CLL. For den fulde gennemgang henvises til [evidensgennemgangen og tillæg til evidensgennemgangen](#).



3.1 Om evidensgennemgangen

Der er foretaget en systematisk litteraturgennemgang med afsæt i de kliniske spørgsmål. Medicinrådet har søgt efter primærstudier og systematiske reviews. Desuden er inkluderet abstracts, hvis de rapporterer resultater, f.eks. med længere opfølgningstid, fra et RCT, der som fuldttekstkilde inkluderes i analysen. Litteraturbidrag fra virksomheder med markedsføringstilladelse for relevante lægemidler blev også inkluderet. Der blev udført netværksmetaanalyser og kvalitative sammenligninger til at vurdere lægemidlerne. I tillægget er netværksmetaanalyserne opdateret med tilføjelsen af resultater fra et enkelt nyt studie, AMPLIFY. Der er ikke udført ny systematisk litteraturgennemgang af andre nye studier eller opdaterede resultater fra de allerede inkluderede studier. I flere tilfælde blev resultaterne fra ITT-populationerne inddraget for at maksimere datagrundlaget og sikre mulighed for kvantitativ sammenligning af alle relevante interventioner i de tre kliniske spørgsmål. Resultaterne for hvert klinisk spørgsmål danner grundlag for den endelige kliniske rækkefølge af lægemidler.

Evidensens kvalitet

Usikkerheder ved de enkelte studier og ved netværksmetaanalyserne er taget i betragtning i overvejelserne vedrørende den kliniske rækkefølge af lægemidlerne. Evidensen af netværksmetaanalyserne vurderes samlet set at være af lav kvalitet for effektmålet OS og af moderat kvalitet for effektmålet PFS.

3.2 Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

For alle tre kliniske spørgsmål har det vigtige effektmål PFS og det kritiske effektmål OS vægtet højest i sammenligningen mellem lægemidlerne. De vigtige effektmål grad 3-5 uønskede hændelser og livskvalitet har understøttet vurderingen.

Evidens vedrørende grad 3-5 uønskede hændelser og livskvalitet er baseret på det samme data for alle tre kliniske spørgsmål og gennemgås derfor samlet i afsnit 3.2.4.

Opdatering med indikationen acalabrutinib + venetoclax

Medicinrådet vurderer sammenlagt, at acalabrutinib + venetoclax er et ligeværdigt behandlingsalternativ til de øvrige ligestillede targeterede behandlinger i Medicinrådets behandlingsvejledning, og at behandlingen kan indplaceres i kategorien "anvend" til alle tre subpopulationer.

I vurderingen af acalabrutinib + venetoclax er der lagt vægt på effektmålene PFS og OS. Punktestimaterne for acalabrutinib + venetoclax peger i forskellig retning for de to effektmål sammenlignet med de øvrige targeterede behandlinger. Der ses en større effekt af acalabrutinib + venetoclax sammenholdt med kemoimmunoterapierne på både PFS og OS. Acalabrutinib + venetoclax kan medføre en række bivirkninger, hvilket vurderes at være på linje med de andre targeterede behandlinger. Ud fra fagudvalgets kliniske erfaring samt biologisk plausibilitet, vurderes det ligeledes, at der ikke vil være klinisk betydende forskelle hvad angår uønskede hændelser. Data fra AMPLIFY indikerer, at der ikke er forskel i livskvalitet mellem acalabrutinib + venetoclax og FCR/Benda + R.



Ligeledes formoder fagudvalget, at der ikke er væsentlig forskel mellem acalabrutinib + venetoclax og de targeterede behandlinger hvad angår livskvalitet.

3.2.1 Klinisk spørgsmål 1

Resultaterne for patienter med del17p/TP53-mutation beror på ITT-populationerne. Der er ikke noget, der tyder på, at rangeringen af de targeterede behandlinger for patienter med del17p/TP53-mutation adskiller sig væsentligt fra rangeringen af de samme lægemidler for ITT-populationerne. Medicinrådet vurderer, at det er rimeligt at overføre rangeringen af interventioner fra resultaterne for ITT-populationen. Denne vurdering understøttes af, at acalabrutinib, ibrutinib og venetoclax + obinutuzumab (rituximab i 2. linje) i forvejen betragtes som ligeværdige behandlinger både til patienter med del17p/TP53-mutation i første linje og til patienter uanset mutationsstatus i senere linjer, herunder jf. Medicinrådets anbefalinger af venetoclax og acalabrutinib.

På den baggrund vurderer Medicinrådet, at acalabrutinib + obinutuzumab, acalabrutinib, acalabrutinib + venetoclax, ibrutinib + venetoclax, zanubrutinib, ibrutinib og venetoclax + obinutuzumab kan ligestilles til behandling af CLL-patienter med del17p/TP53-mutation og placeres i kategorien "anvend". I denne vurdering er der lagt stor vægt på resultaterne for effektmålet PFS fra ITT-populationen, hvor der ikke er holdepunkter for *klinisk relevante* forskelle mellem de nævnte syv behandlinger. Den kliniske ligestilling understøttes af resultaterne for OS fra ITT-populationen, der indikerer, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem de targeterede behandlinger mht. overlevelse. Ligestillingen for lægemidlerne placeret i kategorien "anvend" gælder 70 % af patienterne, da det forventes, at flertallet af patienterne vil kunne tilbydes den af de syv behandlinger som bliver førstevalg i rekommandationen.

Effekten af venetoclax + rituximab er mindre end for de øvrige targeterede behandlinger. Derfor vurderer Medicinrådet, at venetoclax + rituximab som den eneste behandling skal placeres i kategorien "overvej".

3.2.2 Klinisk spørgsmål 2

I fravær af resultater for enkelte af de interventioner, som defineres i protokollen specifikt for subgruppen af IGHV-umuterede patienter, vurderer Medicinrådet, at det er rimeligt at supplere rangeringen med resultater fra ITT-populationerne. Medicinrådet vurderer på den baggrund, at acalabrutinib + obinutuzumab, acalabrutinib, acalabrutinib + venetoclax, ibrutinib + venetoclax, zanubrutinib, ibrutinib og venetoclax + obinutuzumab kan ligestilles til behandling af IGHV-umuterede patienter og placeres i kategorien "anvend". I denne vurdering er der lagt vægt på, at resultaterne for PFS viser markant større effekt af targeteret behandling ift. kemoimmunterapi (3-7 gange større end den mindste klinisk relevante forskel). For Acalabrutinib + venetoclax er PFS-gevinsten 1,2-3 gange større end mindste klinisk relevante forskel. I flere af studierne er der fortsat få OS-hændelser, men de tilgængelige data fra studierne med længst opfølgning indikerer, at OS-gevinsten ved targeteret behandling vs. kemoimmunterapi er større end den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. For acalabrutinib + venetoclax OS-gevinsten 1,1-6 gange større end den mindste klinisk relevante forskel.



Ligestillingen for lægemidlerne placeret i kategorien "anvend" gælder 70 % af patienterne, da det forventes, at flertallet af patienterne vil kunne tilbydes den af de syv behandlinger, som bliver førstevalg i rekommandationen.

Der var hverken OS-data eller PFS-data for interventionen venetoclax + rituximab for subgruppen af patienter uden IGHV-mutation. Vurderingen af denne intervention beror derfor på oplysninger om ITT-populationerne. På baggrund af data herfra placeres venetoclax + rituximab i kategorien "overvej", idet effekten af venetoclax + rituximab var signifikant mindre end for de fleste øvrige targeterede behandlinger.

Kemoimmunterapierne rangerede lavt i resultaterne for både PFS og OS og særligt behandling med fludarabin + cyclophosphamid + rituximab var forbundet med en høj forekomst af grad 3-5 uønskede hændelser, herunder risiko for sekundær non-melanom hudkræft og febril neutropeni. Erfaringsmæssigt er fludarabin + cyclophosphamid + rituximab det mest toksiske af de undersøgte kemoimmunterapi-regimer. Chlorambucil + rituximab skilte sig ud ved at rangere markant lavere end øvrige lægemidler, både hvad angår OS og PFS. Af disse årsager placeres chlorambucil + obinutuzumab og bendamustin + rituximab i "anvend ikke rutinemæssigt", mens fludarabin + cyclophosphamid + rituximab og chlorambucil + rituximab placeres i "anvend ikke".

3.2.3 Klinisk spørgsmål 3

I fravær af resultater for en række af de interventioner, som defineres i protokollen specifikt for subgruppen af IGHV-muterede patienter, vurderer Medicinrådet, at det er rimeligt at supplere rangeringen af interventioner med resultaterne fra ITT-populationen. Det er klinisk plausibelt, at den indbyrdes rangering af lægemidler fra ITT-populationen er overførbart, mens effektforskellene mellem targeteret behandling og kemoimmunterapi er mindre hos de IGHV-muterede patienter. Medicinrådet vurderer på den baggrund, at acalabrutinib + obinutuzumab, acalabrutinib + venetoclax, acalabrutinib, ibrutinib + venetoclax, zanubrutinib, ibrutinib og venetoclax + obinutuzumab kan ligestilles til behandling af patienter med IGHV-mutation og placeres i kategorien "anvend". I denne vurdering er der særligt lagt vægt på resultaterne for PFS. Den absolutte forskel målt på PFS-rater er ca. 1,1-4 gange større end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel ved sammenligning af de targeterede behandlinger overfor kemoimmunterapi i den IGHV-muterede population. Det er dog ikke alle disse sammenligninger, som i NMA'en er statistisk signifikante.

I flere af studierne er der fortsat få OS-hændelser blandt de IGHV-muterede patienter, men de tilgængelige data fra de to studier med længst opfølgning indikerer, at OS-gevinsten ved targeteret behandling vs. kemoimmunterapi er under eller på niveau med den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Ses der på de direkte sammenligninger i de enkelte studier, er der ikke demonstreret signifikant forskel for OS mellem targeterede behandlinger og kemoimmunterapi. For acalabrutinib + venetoclax er der demonstreret signifikant forskel i OS ved sammenligning med kemoimmunterapi i den direkte sammenligning i studiet og en absolut OS-gevinst der er 1,1-6,3 gange større end mindste klinisk relevante forskel. Vurderingen af, at de syv targeterede behandlinger kan ligestilles, understøttes af, at acalabrutinib, ibrutinib og venetoclax + rituzumab i



forvejen betragtes som ligeværdige behandlinger til patienter uanset mutationsstatus i senere linjer, herunder jf. Medicinrådets anbefalinger af venetoclax og acalabrutinib.

Ligestillingen for lægemidlerne placeret i kategorien "anvend" gælder 70 % af patienterne, da det forventes, at flertallet af patienterne vil kunne tilbydes den af de syv behandlinger, som bliver førstevalg i rekommandationen.

Der var hverken OS-data eller PFS-data for interventionen venetoclax + rituximab for subgruppen af IGHV-muterede patienter. Vurderingen af denne intervention beror derfor på oplysninger om ITT-populationerne. På baggrund af data herfra placeres venetoclax + rituximab i kategorien "overvej", idet effekten af venetoclax + rituximab var signifikant mindre end for de fleste øvrige targeterede behandlinger.

Kemoimmunterapibehandlingerne rangerede lavt i resultaterne for PFS, og chlorambucil + rituximab specifikt var mindre effektiv end alle øvrige behandlinger, hvad angår PFS. Der var ikke forskelle på OS-resultaterne for hhv. de targeterede behandlinger og kemoimmunterapierne. Modsat IGHV-umuterede patienter (klinisk spørgsmål 2) kan mange IGHV-muterede patienter have god gavn af kemoimmunterapi, og effektforskellene mellem targeteret behandling og kemoimmunterapi er mindre for denne subgruppe. Fludarabin + cyclophosphamid + rituximab har vist meget langvarige remissioner (> 10 år) i subgruppen af IGHV-muterede patienter [10,11]. Dette opvejer den toksicitet, som behandlingen er forbundet med. Kun en mindre del af patienterne er egnede til FCR, hvorfor behandlingen placeres under "anvend til særligt egnede patienter". Kemoimmunterapierne bendamustin + rituximab og chlorambucil + obinutuzumab placeres i kategorien "overvej", mens chlorambucil + rituximab placeres i "anvend ikke rutinemæssigt".

3.2.4 Samlet for klinisk spørgsmål 1-3

Uønskede hændelser

Det er vanskeligt at sammenligne resultaterne vedr. uønskede hændelser på tværs af de inkluderede studier. Resultaterne tyder dog på, at den samlede bivirkningsbyrde er forholdsvis sammenlignelig mellem interventionerne, omend acalabrutinib og zanubrutinib lader til at give færre grad 3-5 hændelser end de øvrige interventioner. Behandling med ibrutinib er generelt forbundet med en høj andel af grad 3-5 uønskede hændelser. Blandt kemoimmunterapierne ses grad 3-5 uønskede hændelser hyppigst ved behandling med fludarabin + cyclophosphamid + rituximab. Omfanget af grad 3-5 uønskede hændelser af særlig interesse varierer, men generelt er frekvensen højest blandt patienter behandlet med fludarabin + cyclophosphamid + rituximab, bendamustin + rituximab og ibrutinib som monoterapi eller i kombination med andre præparater og lavest ved behandling med zanubrutinib, acalabrutinib og chlorambucil + rituximab.

Livskvalitet

Der er kun identificeret livskvalitetsdata fra 8 ud af 13 inkluderede studier. Fravær af evidens vedr. livskvalitet for flere af interventionerne samt væsentlig heterogenitet mellem studierne gør det vanskeligt at foretage en konklusion for effektmålet. I 3/4 af de studier, der undersøger targeterede behandlinger overfor kemoimmunterapieregimer, ses



dog en tendens mod lidt højere livskvalitet ved targeteret behandling. Samlet set tyder den tilgængelige evidens på, at der ikke er klinisk relevante forskelle på livskvaliteten ved behandling med de undersøgte interventioner.

3.3 Andre overvejelser

3.3.1 Patientpræferencer

Valget af behandling beror på en individuel vurdering og foretages af patient og kliniker i fællesskab. Faktorer som sygdomsbyrde, performance status, alder, komorbiditet og patientpræferencer, f.eks. i forhold til risiko for specifikke bivirkninger eller administrationsformen, er afgørende for valget af behandling.

Det er Medicinrådets vurdering, at de fleste patienter vil foretrække en tidsafgrænset behandling, mens andre vil foretrække en kontinuert behandling, der til gengæld ikke indebærer i.v.-administration. Antallet af kontakter varierer på tværs af behandlingerne, og særligt behandling med venetoclax er forbundet med hyppig sygehuskontakt de første fem uger. Medicinrådet vurderer, at nogle patienter vil betragte hyppige kontakter som en ulempe. Efterlevelseshøjden giver mulighed for, at der kan tages individuelle hensyn til patientpræferencer.

3.3.2 Kardiovaskulær sygdom og blødning

Der er veldokumenterede kardiovaskulære risici ved behandling med ibrutinib. Særligt hjerteinsufficiens, atrieflimren, hypertension og blødningsepisoder er hyppigt ved behandling med ibrutinib. Patienter med eksisterende kardiovaskulær sygdom og/eller blødningstendens, f.eks. primær immun trombocytopeni eller patienter i antikoagulationsbehandling, bør tilbydes en anden behandling end ibrutinib. Data tyder på, at de kardiovaskulære risici er lavere for øvrige BTK-hæmmere (acalabrutinib og zanubrutinib).

3.3.3 Patienter med del11q-mutation

Patienter med del11q-mutation har i lighed med patienter med del17p/TP53-mutation og IGHV-umuterede patienter ringe effekt af kemoimmunterapi relativt til targeteret behandling. Hos denne patientgruppe bør targeteret behandling fremfor kemoimmunterapi derfor overvejes.

4. Øvrige forhold

4.1 Kriterier for opstart af behandling

Der er national og international konsensus om, at behandling bør påbegyndes i henhold til *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL)-kriterier [2,12].



4.2 Monitorering af behandling

Patienter monitoreres løbende i henhold til de nationale kliniske retningslinjer, herunder opfølgning ved uønskede hændelser. Del17p/TP53-mutation bør evalueres før hver behandlingslinje [2]. Respons på behandling monitoreres i overensstemmelse med iwCLL-kriterier [12].

4.3 Skift mellem præparater og seponering

Ved uacceptabel toksicitet bør dosisreduktion forsøges, inden der skiftes til et nyt præparat. Skift mellem præparater planlægges med hensyntagen til risikoen for opblussen af sygdommen ved seponering – krydstitrering eller *bridging therapy* bør overvejes.

Et kontinuert regime med en BTK-hæmmer gives til progression eller uacceptabel toksicitet og er som udgangspunkt en livslang behandling grundet risiko for relaps ved seponering [13,14]. Der henvises til yderligere kriterier for dosisreduktion, pausering og seponering i præparaternes produktresuméer.

4.4 Andenlinjebehandling

Lægemedler til andenlinjebehandling af CLL er i overensstemmelse med protokollen ikke vurderet i denne behandlingsvejledning i form af et selvstændigt klinisk spørgsmål.

Valget af andenlinjebehandling til recidiveret/refraktær (R/R) CLL påvirkes i vid udstrækning af, hvilken behandling patienten har modtaget i første linje. Standardbehandling i anden linje er derfor delvist betinget af standardbehandlingen i første linje. Ydermere er der begrænset evidens fra randomiserede forsøg vedr. valg af andenlinjebehandling *efter* anvendelse af targeteret behandling i første linje (hvor flere af præparaterne er forholdsvis nye).

I tillæg til tolerabilitet af førstelinjebehandlingen bør følgende tages i betragtning ved valg af behandling til R/R CLL:

- Mulighed for inklusion i et klinisk studie.
- Ved tilkomst af del17p/TP53-mutation bør targeteret behandling anvendes.
- Hos patienter med R/R CLL få år efter afsluttet tidsafgrænset behandling bør andenlinjebehandling med en anden virkningsmekanisme anvendes [15–19].
- Hos patienter med remission efter behandling med venetoclax + obinutuzumab kan behandlingen gentages [20].
- Patienter behandlet med kemoimmunterapi i første linje bør tilbydes en targeteret behandling i anden linje i særdeleshed ved refraktær sygdom eller tidlig relaps efter førstelinjebehandlingen [21–26].

Ovenstående overvejelser vedr. andenlinjebehandling er baseret på svenske og europæiske retningslinjer [27,28].



5. Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode for hver population i de kliniske spørgsmål.

Sammenligningsperiode

Med henblik på at fastsætte sammenligningsperioder for det kliniske sammenligningsgrundlag er der anvendt data fra randomiserede kliniske studier og registerstudier. Kilderne er dels identificeret i den systematiske søgning, dels fremsøgt manuelt [29–37]. Desuden er estimerne for behandlingsvarighed i Medicinrådets vurdering af acalabrutinib taget i betragtning [7]. Hvad angår kontinuert behandling er der taget udgangspunkt i ibrutinib, da det er den kontinuerede BTK-hæmmer-behandling, som der er størst klinisk erfaring med i Danmark og internationalt. Det antages, at varigheden af behandling med ibrutinib er repræsentativ for varigheden af behandling med andre BTK-behandlinger, som gives kontinuerligt, dvs. acalabrutinib og zanubrutinib. Der findes ikke direkte anvendelige danske data for varighed af behandling med ibrutinib, i særdeleshed ikke for patienter uden del17p/TP53-mutation, hvor ibrutinib ikke har været ibrugtaget som standardbehandling i første linje. På tværs af de identificerede kilder er der forholdsvis heterogene estimer for behandlingsvarighed, og hyppigt rapporteres kun medianestimer:

- I det randomiserede studie RESONATE-2, der sammenlignede ibrutinib med chlorambucil, sås efter 8-års opfølgning en median behandlingsvarighed for ibrutinib på 74 mdr. blandt fludarabin-uegnede patienter, uden del17p-mutation, og som median var 74 år gamle [29].
- I en mere heterogen amerikansk registerkohorte (N = 1069), hvori 24 % af patienterne havde del17p-mutation, var den mediane tid til behandlingsophør 38,6 mdr. (median 32,6 mdr. for patienter med del17p-mutation og 42,9 mdr. for patienter uden del17p-mutation) [37].
- I et italiensk registerstudie blandt 747 patienter med del17p/TP53-mutation var den mediane tid til behandlingsophør 37,4 mdr., og 63,4 % af patienterne var fortsat i behandling efter 2 år [33].
- I et dansk registerstudie blandt 205 patienter, hvoraf kun 19 % modtog ibrutinib i første linje, og hvor langt hovedparten havde del17p/TP53-mutation, var 63,8 % af patienterne fortsat i behandling efter 2 år [34].

Fælles for de patientpopulationer, der indgår på tværs af studierne, er, at en væsentlig andel af patienterne fortsat var i behandling med ibrutinib ved seneste opfølgning [29–36].

Samlet set estimerer Medicinrådet en sammenligningsperiode på 3,5 år for patienter med del17p/TP53-mutation (klinisk spørgsmål 1), og 5,5 år for patienter uden



del17p/TP53-mutation (klinisk spørgsmål 2 og 3). Med de data, der er til rådighed, beror sammenligningsperioderne delvist på et skøn og er forbundet med usikkerhed.

Øvrige interventioner i behandlingsvejledningen er tidsafgrænsede, og varigheden er defineret iht. produktresuméets anbefalede dosis og/eller dosis i registreringsstudiet.

Dosisintensitet

Medicinerådet baserer det kliniske sammenligningsgrundlag på den anbefalede dosis i den angivne sammenligningsperiode og har valgt ikke at inddrage dosisintensitet som parameter. Dette skyldes, at der i de studier, som oplyser det, generelt ses en relativt høj dosisintensitet på $\geq 95\%$ (ELEVATE-TN [38], CLL14 [39,40], SEQUOIA [41,42]). Dette understøttes af øvrige studier af lægemidler til CLL, f.eks. i anden linje [43,44]. Den faktiske dosisintensitet i klinisk praksis er – på tværs af interventionerne – forventeligt lidt lavere end i de inkluderede studier og vil afhænge af patientkarakteristika såsom alder, performance status og CIRS.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Det kliniske sammenligningsgrundlag for ligestillede lægemidler under kategorien ”anvend” fremgår af Tabel 4.

Tabel 4. Klinisk sammenligningsgrundlag for CLL-patienter med del17p/TP53-mutation gældende for lægemidler under kategorien ”anvend”. Sammenligningsperioden er 3,5 år.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde
Acalabrutinib	100 mg p.o. 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet	255500 mg
Acalabrutinib + obinutuzumab	Acalabrutinib , p.o., 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet Obinutuzumab , i.v., 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1000 mg på dag 8 og 15 i 1. serie, herefter 1000 mg på dag 1 i 2.-6. serie	Acalabrutinib: 255500 mg Obinutuzumab: 8000 mg
Acalabrutinib + venetoclax	Acalabrutinib monoterapi i 2 serier efterfulgt af 12 serier i kombination med venetoclax Acalabrutinib , p.o., 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, eller fuldførelse af 14 serier Venetoclax , p.o., serie 3: 20 mg på dag 1-7; 50 mg på dag 8-14, 100 mg på dag 15-21, 200 mg på dag 22-28, og serie 4-14: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af serie 14)	Acalabrutinib: 78400 mg Venetoclax 125790 mg
Ibrutinib	420 mg p.o. 1 x dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet	536550 mg



Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde
Ibrutinib + venetoclax	Ibrutinib monoterapi i 3 serier efterfulgt af 12 serier i kombination med venetoclax Ibrutinib , p.o., 420 mg 1 x dagligt Venetoclax , p.o., serie 4: 20 mg på dag 1-7; 50 mg på dag 8-14, 100 mg på dag 15-21, 200 mg på dag 22-28, og serie 5-15: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af serie 15)	Ibrutinib: 176400 mg Venetoclax: 125790 mg
Venetoclax + obinutuzumab	Venetoclax administreres i 12 serier, 6 serier i kombination med obinutuzumab og 6 serier som monoterapi ¹ Venetoclax , p.o., serie 1: 20 mg på dag 22-28. Serie 2: 50 mg på dag 1-7, 100 mg på dag 8-14, 200 mg på dag 15-21 og 400 mg på dag 22-28. Serie 3-12: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af serie 12) Obinutuzumab , i.v., serie 1: 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1.000 mg på dag 8 og 15. Serie 2-6: 1.000 mg på dag 1	Venetoclax: 117390 mg Obinutuzumab: 8000 mg
Zanubrutinib	320 mg p.o. (fire 80 mg kapsler eller to 160 mg tabletter ²) 1 x dagligt eller 160 mg (to 80 mg kapsler eller en 160 mg tablet ²) 2 x dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet	408800 mg

¹ I klinisk praksis ses færre infusionsrelaterede bivirkninger ved først at behandle med venetoclax i fem uger og derefter tillægge obinutuzumab. Denne fremgangsmåde benyttes i Danmark.

² Dispenseringsformen med tabletter er endnu ikke lanceret i Danmark.

5.2 Klinisk spørgsmål 2 og 3

Det kliniske sammenligningsgrundlag for ligestillede lægemidler under kategorien "anvend" fremgår af Tabel 5.

Tabel 5. Klinisk sammenligningsgrundlag for CLL-patienter uden del17p/TP53-mutation og med umuteret eller muteret IGHV gældende for lægemidler under kategorien "anvend". Sammenligningsperioden er 5,5 år.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde
Acalabrutinib	100 mg p.o. 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet	401500 mg
Acalabrutinib + obinutuzumab	Acalabrutinib , p.o., 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet Obinutuzumab , i.v., 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1000 mg på dag 8 og 15 i 1. serie, herefter 1000 mg på dag 1 i 2.-6. serie	Acalabrutinib: 401500 mg Obinutuzumab: 8000 mg



Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Mængde
Acalabrutinib + venetoclax	Acalabrutinib monoterapi i 2 serier efterfulgt af 12 serier i kombination med venetoclax	Acalabrutinib: 78400 mg
	Acalabrutinib , p.o., 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, eller fuldførelse af 14 serier	Venetoclax
	Venetoclax , p.o., serie 3: 20 mg på dag 1-7; 50 mg på dag 8-14, 100 mg på dag 15-21, 200 mg på dag 22-28, og serie 4-14: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af serie 14)	125790 mg
Ibrutinib	420 mg p.o. 1 x dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet	843150 mg
Ibrutinib + venetoclax	Ibrutinib monoterapi i 3 serier efterfulgt af 12 serier i kombination med venetoclax	Ibrutinib: 176400 mg
	Ibrutinib , p.o., 420 mg 1 x dagligt	
	Venetoclax , p.o., serie 4: 20 mg på dag 1-7; 50 mg på dag 8-14, 100 mg på dag 15-21, 200 mg på dag 22-28, og serie 5-15: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af serie 15)	Venetoclax: 125790 mg
Venetoclax + obinutuzumab	Venetoclax administreres i 12 serier á 28 dage, 6 serier i kombination med obinutuzumab og 6 serier som monoterapi ¹	Venetoclax: 117390 mg
	Venetoclax p.o., serie 1: 20 mg på dag 22-28. Serie 2: 50 mg på dag 1-7, 100 mg på dag 8-14, 200 mg på dag 15-21 og 400 mg på dag 22-28. Serie 3-12: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af cyklus 12)	Obinutuzumab: 8000 mg
	Obinutuzumab i.v., serie 1: 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1.000 mg på dag 8 og 15. Serie 2-6: 1.000 mg på dag 1	
Zanubrutinib	320 mg p.o. (fire 80 mg kapsler eller to 160 mg tabletter ²) 1 x dagligt eller 160 mg (to 80 mg kapsler eller en 160 mg tablet ²) 2 x dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet	642400 mg

¹ I klinisk praksis ses færre infusionsrelaterede bivirkninger ved først at behandle med venetoclax i fem uger og derefter tillægge obinutuzumab. Denne fremgangsmåde benyttes i Danmark.

² Dispenseringsformen med tabletter er endnu ikke lanceret i Danmark.



6. Medicinrådets omkostningsanalyse

En kommende lægemiddelrekommandation vil basere sig på totalomkostninger (lægemiddelpriiserne og øvrige omkostninger, som vil blive beskrevet i Medicinrådets omkostningsanalyse). I omkostningsanalysen værdisættes de behandlingsrelaterede omkostninger, der er knyttet til lægemidlerne i det kliniske sammenligningsgrundlag for CLL-patienter, og som er forskellige imellem lægemidlerne.



7. Referencer

1. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. Nat Rev Dis Primers. 2017;3.
2. Dansk Lymfom Gruppe C. Kronisk Lymfatisk Leukæmi (CLL) og småcellet lymfocytær lymfom (SLL) Kliniske Retningslinjer. Kræft. Version 2.1. 2022 [citeret 8. februar 2023]; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlg/dlg_cll_adm.godk261119.pdf
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Danmark - Kronisk Lymfatisk Leukæmi. 2020 [citeret 8. februar 2023]; Tilgængelig fra: https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/92/dk/countries/208/kronisk_lymfatisk_leukmi-402-danmark-208.pdf
4. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Malignt Lymfom og CLL National årsrapport 2022. 2022;
5. Medicinrådet. Venetoclax (Venclyxto) i kombination med obinutuzumab [internet]. 2020 [citeret 7. marts 2023]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/u-a/venetoclax-venclyxto-i-komb-med-obinutuzumab-cll-1-linje>
6. KRIS. Vurdering af Ibrutinib. 2014 [citeret 21. marts 2023]; Tilgængelig fra: <https://www.regioner.dk/media/1538/ibrutinib-mini-mtv.pdf>
7. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende acalabrutinib som monoterapi og acalabrutinib i kombination med obinutuzumab til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi - version 1.0 [internet]. 2022 [citeret 19. december 2023]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/acalabrutinib-calquence-kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll>
8. Medicinrådet. Venetoclax (Venclyxto) i kombination med rituximab [internet]. 2019 [citeret 21. marts 2023]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/u-a/venetoclax-venclyxto-i-komb-med-rituximab-kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll>
9. RADS. Behandlingsvejledning for kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). 2016 [citeret 7. december 2023]; December(CLL):1–9. Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/4242/behandlingsvejledning-for-kronisk-lymfatisk-leukaemi.pdf>
10. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term



disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303–9.

11. Thompson PA, Bazinet A, Wierda WG, Tam CS, O'Brien SM, Saha S, et al. Sustained remissions in CLL after frontline FCR treatment with very-long-term follow-up. *Blood*. 2023;142(21).
12. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Hillmen P, et al. Special Report iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/131/25/2745/1465960/blood806398.pdf>
13. Hampel PJ, Call TG, Rabe KG, Ding W, Muchtar E, Kenderian SS, et al. Disease Flare During Temporary Interruption of Ibrutinib Therapy in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Oncologist*. 2020;25(11):974–80.
14. UK CLL Forum. Ibrutinib for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a UK and Ireland analysis of outcomes in 315 patients. *Haematologica*. 2016;101(12):1563–72.
15. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Annals of Oncology*. 2017;28(5):1050–6.
16. Eyre TA, Kirkwood AA, Gohill S, Follows G, Walewska R, Walter H, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post- <sc>BCR</sc> inhibitor setting: a <sc>UK</sc> wide analysis. *Br J Haematol*. 2019;185(4):656–69.
17. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood*. 2016;128(18):2199–205.
18. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):65–75.
19. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R, Hill BT, Lamanna N, Brander D, et al. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(14):3589–96.
20. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, Roeker LE, Pu JJ, Choi MY, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. *Blood Adv*. 2022;6(15):4553–7.
21. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic



Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(31):3441–52.

22. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(3):213–23.
23. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353–63.
24. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1409–18.
25. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(12):1107–20.
26. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(25):2849–61.
27. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(1):23–33.
28. REGIONALA CANCERCENTRUM. Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) - Nationellt vårdprogram (vers. 7) [internet]. 2023 [citeret 7. december 2023]. Tilgængelig fra:
[https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kll/wardprogram/nationellt-wardprogram-kronisk-lymfatisk-leukemi-kll.pdf](https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kll/vardprogram/nationellt-wardprogram-kronisk-lymfatisk-leukemi-kll.pdf)
29. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(11):3440–50.
30. Winqvist M, Andersson P-O, Askid A, Karlsson K, Karlsson C, Lauri B, et al. Long-term real-world results of ibrutinib therapy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: 30-month follow up of the Swedish compassionate use cohort. *Haematologica*. 2019;104(5):e208–10.
31. Mato A, Tang B, Azmi S, Yang K, Stern JC, Hedrick E, et al. A Clinical Practice Comparison of Overall Survival, Time-to-Next-Treatment, and Time-to-



Treatment-Discontinuation Among CLL/SLL Patients Receiving First-Line Ibrutinib with and without a Del(17p) Mutation. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):1–3.

32. Narezkina A, Akhter N, Lu X, Emond B, Panjabi S, Forbes SP, et al. Real-World Persistence and Time to Next Treatment With Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Including Patients at High Risk for Atrial Fibrillation or Stroke. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(11):e959–71.
33. Rigolin GM, Olimpieri PP, Summa V, Celant S, Scarfò L, Tognolo L, et al. Outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia and TP53 aberration who received first-line ibrutinib: a nationwide registry study from the Italian Medicines Agency. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):99.
34. Aarup K, Rotbain EC, Enggaard L, Pedersen RS, Bergmann OJ, Thomsen RH, et al. Real-world outcomes for 205 patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Eur J Haematol*. 2020;105(5):646–54.
35. Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, Moreno C, O'Brien SM, Li J, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with *TP53* aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. *Br J Haematol*. 2022;196(4):947–53.
36. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353–63.
37. Mato AR, Tang B, Azmi S, Yang K, Zhang X, Stern JC, et al. A clinical practice comparison of patients with chronic lymphocytic leukemia with and without deletion 17p receiving first-line treatment with ibrutinib. *Haematologica*. 2022;107(11):2630–40.
38. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [internet]. 2020;395(10232):1278–91. Tilgængelig fra: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620302622>
39. Al-Sawaf O, Zhang C, Fink A, Robrecht S, Kreuzer K, Eichhorst B, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [internet]. *Bd. 21, Articles Lancet Oncol*. 2020. Tilgængelig fra: www.thelancet.com/oncology
40. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(23):2225–36.



41. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031–43.
42. Munir T. ZANUBRUTINIB (ZANU) VS BENDAMUSTINE + RITUXIMAB (BR) IN PATIENTS (PTS) WITH TREATMENT-NAÏVE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA (CLL/SLL): EXTENDED FOLLOW-UP OF THE SEQUOIA STUDY. EHA Conference Abstract. 2023.
43. Barr PM, Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, et al. Impact of ibrutinib dose adherence on therapeutic efficacy in patients with previously treated CLL/SLL. *Blood.* 2017;129(19):2612–5.
44. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(4):269–77.



8. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.2	18. februar 2026	Direkte indplacering af acalabrutinib + venetoclax. Præcisering af dosering for venetoclax i kombination med ibrutinib, som betyder en mindre ændring i sammenligningsdosis for venetoclax i det kliniske sammenligningsgrundlag.
1.1	3. marts 2025	Opdatering af dispenseringsformen for zanubrutinib
1.0	21. februar 2024	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk