

Tillæg til Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)

*Direkte indplacering af acalabrutinib +
venetoclax til patienter med kronisk lymfatisk
leukæmi*

Tillæg



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

Om Medicinrådets behandlingsvejledninger og tillæg

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

Dette dokument er et *tillæg til evidensgennemgangen* i form af en direkte indplacering af et nyt lægemiddel i behandlingsvejledningen.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	18. februar 2026
------------------	------------------

Ikrafttrædelsesdato	18. februar 2026
---------------------	------------------

Dokumentnummer	236044
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



Sagsoplysninger

Lægemiddel	Acalabrutinib
Indikation	Calquence i kombination med venetoclax med eller uden obinutuzumab er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).
Lægemiddelfirma	AstraZeneca
ATC-kode	L01EL02

Sagsbehandling

Proces	16-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	23. oktober 2025
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	23. oktober 2025
Udkast til tillægget sendt til Amgros og virksomheden	9. januar 2026
Rådets godkendelse af tillæg	18. februar 2026
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	16 uger (80 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende kronisk lymfatisk leukæmi



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	5
1. Baggrund	7
1.1 Acalabrutinib.....	10
2. Metode.....	10
3. Resultater	11
3.1 Studie og populationskarakteristik	11
3.1.1 AMPLIFY	11
3.1.2 Usikkerheder vedrørende evidensgrundlaget	13
3.2 Databehandlingen og analyserne beskrevet.....	16
3.3 Data med relevans for alle kliniske spørgsmål.....	16
3.4 Klinisk spørgsmål 1-3: Resultater pr. effektmål for ITT-populationer.....	19
3.4.1 Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtigt).....	20
3.4.2 Præsentation af resultater for overlevelse (OS) (kritisk)	22
3.4.3 Resultater for fludarabin-egne og -uegne patienter.....	25
3.4.4 Resultater for følsomhedsanalyse benda + R	25
3.4.5 Uønskede hændelser grad 3-5 (vigtigt).....	25
3.4.6 Helbredsrelateret livskvalitet (vigtigt effektmål)	33
3.4.7 Risiko for bias.....	34
3.5 Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål	34
3.5.1 Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtigt).....	34
3.5.2 Overlevelse (OS) (kritisk).....	34
3.6 Klinisk spørgsmål 2: Resultater pr. effektmål	35
3.6.1 Præsentation af resultater for Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtigt).....	35
3.6.2 Præsentation af resultater for overlevelse (OS) (kritisk)	37
3.7 Klinisk spørgsmål 3: Resultater pr. effektmål	39
3.7.1 Præsentation af resultater for Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtigt).....	39
3.7.2 Præsentation af resultater for overlevelse (OS) (kritisk)	42
3.8 Andre overvejelser.....	44
3.9 Øvrige forhold	44
4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler	45
5. Referencer	46
6. Sammensætning af fagudvalg.....	49
7. Versionslog	50



8.	Bilag.....	51
8.1	Bilag 1: Risiko for bias	51
8.2	Bilag 2: Parvise sammenligninger fra netværksmetaanalyserne - hovedanalyse	52
8.3	Bilag 3: Supplerende resultater fra netværksmetaanalyse – følsomhedsanalyser	80
8.3.1	Fludarabin-egnede / uegnede.....	80
8.3.2	Komparator kategoriseret som Benda + R i netværksmetaanalysen	95
8.4	Bilag 4. Livskvalitet.....	121

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

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



Begreber og forkortelser

CI:	Konfidensinterval (<i>confidence interval</i>)
CIRS:	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
CLL:	Kronisk lymfatisk leukæmi (<i>Chronic lymphatic leukemia</i>)
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
Del17p:	<i>Deletion 17p</i>
EORTC-QLQ:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
HR:	Hazard ratio
IGHV:	<i>Immunoglobulin heavy chain variable region</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
iwCLL:	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
MKRF	Mindste klinisk relevante forskel
NMA:	Netværksmetaanalyse
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
P-score:	Den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at et lægemiddel er bedre end de andre lægemidler
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SMD:	<i>Standardised Mean Difference</i>



Forkortelser for lægemidler og lægemiddelkombinationer, der anvendes i rapporten

Acala:	Acalabrutinib
Benda:	Bendamustin
Chlor:	Chlorambucil
FCR:	Fludarabin, cyclophosphamid, rituximab
Ibru:	Ibrutinib
O:	Obinutuzumab
R:	Rituximab
Ven:	Venetoclax
Zanu:	Zanubrutinib



1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af AstraZenecas ansøgning om vurdering af acalabrutinib i kombination med venetoclax. Medicinrådet har foretaget vurderingen vha. en direkte indplacering af acalabrutinib + venetoclax i [Medicinrådets evidensgennemgang vedr. kronisk lymfatisk leukæmi-vers. 1.1](#).

De kliniske spørgsmål i tillægget her relaterer sig til klinisk spørgsmål 1-3 i Medicinrådets behandlingsvejledning.

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?

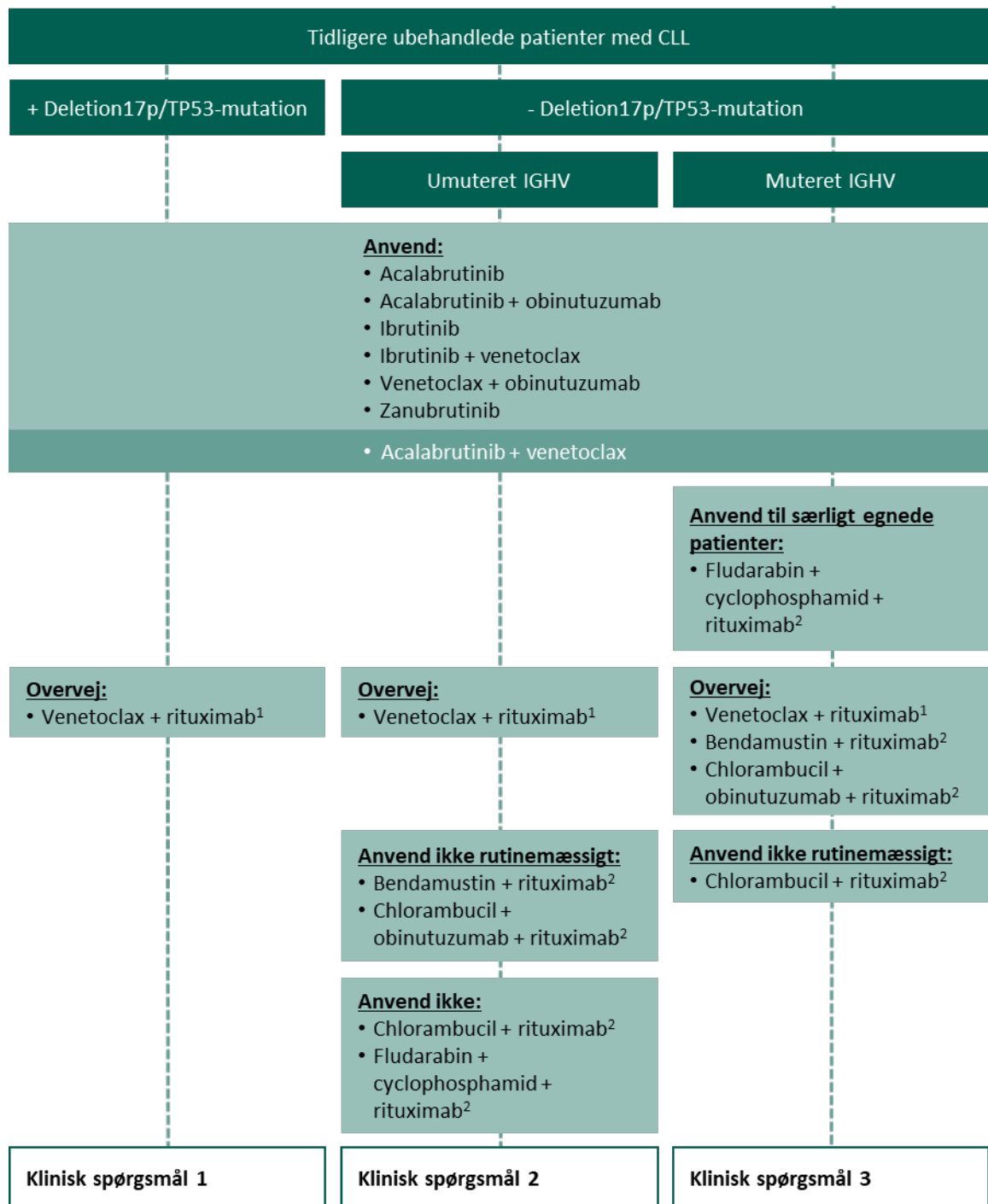
Tabel 1 beskriver kritiske og vigtige effektmål fra Medicinrådets evidensgennemgang, der er vurderet for at besvare de kliniske spørgsmål [Medicinrådets evidensgennemgang vedr. kronisk lymfatisk leukæmi-vers. 1.1](#)

Tabel 1. Effektmål fra Medicinrådets evidensgennemgang

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Forskel i overlevelseseftersat ved 3 år eller ved længst mulig opfølgningstid	5 %-point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtigt	Forskel i PFS-rate efter 3 år eller ved længst mulig opfølgningstid	10 %-point
Bivirkninger	Vigtigt	Andel, der oplever ≥ 3 grad uønskede hændelser	10 %-point
		Gennemgang af alvorlige uønskede hændelser	Kvalitativ gennemgang
Livskvalitet	Vigtigt	Valideret generisk måleredskab såsom EORTC QLQ-C30	0,05 (skala 0-1) eller 5 point (skala 0-100), alternativt 0,5 SMD [1,2]



For beskrivelse af PICO, se protokol for behandlingsvejledningen: [Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til kronisk lymfatisk leukæmi \(CLL\)](#).



Figur 1. Behandlingsmuligheder ved kronisk lymfatisk leukæmi i første linje

Den i tillægget beskrevne indikation acalabrutinib + venetoclax, er indsat med mørkere markering og hvid tekst.

¹ Kombinationen venetoclax + rituximab er kun indiceret til andenlinjebehandling (off-label som førstelinjebehandling).

² Valg af kemoimmunterapieregime baseres på Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)-score, alder, nyrefunktion og performance status score.



1.1 Acalabrutinib

Acalabrutinib er en andengenerations kovalent Brutons tyrosinkinase (BTK)-hæmmer. BTK er et signalmolekyle, som er afgørende for B-cellernes overlevelse og prolifération, og som, hvis overaktivt, kan bidrage til udviklingen af kronisk lymfatisk leukæmi (herefter CLL). Acalabrutinib og dets aktive metabolit, ACP-5862, inaktiverer BTK irreversibelt ved at danne en kovalent binding med cystein 481 (Cys481) i det aktive site af BTK. Herved forhindres aktiveringen af nedstrøms signalproteiner, og prolifération af maligne B-celler og tumorvækst hæmmes.

Acalabrutinib fik markedsføringsgodkendelse fra det europæiske lægemiddelinstitut (EMA) til den aktuelle indikation den 2. juni 2025. Indikationsudvidelsen er som følger:

Acalabrutinib i kombination med venetoclax med eller uden obinutuzumab er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).

Dette tillæg fokuserer efter ansøgers ønske kun på kombinationen af acalabrutinib + venetoclax, uden obinutuzumab.

Acalabrutinib administreres i en dosis på 100 mg to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 200 mg) i totalt 14 serier.

Venetoclax administreres dagligt fra serie 3 til 14, herunder en 5-ugers optrapningsfase, bestående af 20 mg på dag 1-7, 50 mg på dag 8-14, 100 mg på dag 15-21, 200 mg på dag 22-28. Herefter 400 mg dagligt i serie 4 frem til afslutning af serie 14.

Behandling med acalabrutinib i kombination med venetoclax skal fortsættes indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller fuldførelse af 14 behandlingsserier (hver serie er 28 dage).

Acalabrutinib har yderligere indikationer fra EMA (se gældende produktresumé [Calquence, INN-acalabrutinib](#)).

2. Metode

I forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledningen for CLL udførte Medicinrådet en systematisk litteratursøgning efter primærstudier for følgende lægemidler: Tre Brutons tyrosinkinase (BTK)-hæmmere (acalabrutinib, ibrutinib og zanubrutinib), en B-cell lymphoma(BCL)-2 hæmmer (venetoclax) og fire cytostatika (fludarabin, cyclophosphamid, bendamustin, chlorambucil), samt to CD20-antistoffer (rituximab og obinutuzumab). Lægemidlerne indgår i flere kombinationer.

AstraZeneca (herefter omtalt som virksomheden) har indsendt dokumentation for effekt og sikkerhed i form af AMPLIFY-studiet, som ligger til grund for markedsføringstilladelsen i EMA. AMPLIFY-studiet er baseret på en population uden del17p/TP53-mutation, men inkluderer både patienter med og uden IGHV-mutation. Ansøger anvender AMPLIFY som udgangspunkt for at besvare alle tre kliniske spørgsmål og henviser til protokolafvigelse



4.9. i Medicinrådets evidensgennemgang for CLL, hvor en lignende tilgang accepteres for kombinationen af ibrutinib + venetoclax. Medicinrådet vurderer, at denne tilgang kan lægges til grund for vurderingen af acala + ven i nærværende tillæg til behandlingsvejledningen for CLL, da det er i overensstemmelse med EMAs indikation og fagudvalget vurderer, at det er en relevant behandling for patienter med del17p/TP53 mutation.

I tillæg til AMPLIFY-studiet har ansøger indsendt dokumentation i form af studierne GLOW, CLL13 og CLL14, der bruges til at beskrive effekten af venetoclax + obinutuzumab (ven + O) og ibrutinib + venetoclax (ibru + ven). Ansøger har indsendt to forskellige indirekte analyser for at vurdere effekten af acalabrutinib + venetoclax mod komparatorerne. Ansøger anvender *Simulated Treatment Comparison (STC)* i sammenligningen af studierne AMPLIFY og CLL14 (ven + O) og GLOW (ibru + ven) [3]. For sammenligningen mellem AMPLIFY og CLL13 (ven + O) har ansøger udført en indirekte sammenligning af studierne forankret i den fælles komparator FCR/Benda + R ved brug af Buchers metode [4].

Medicinrådet vælger selv at udføre statistiske analyser og udfører en opdatering af den eksisterende netværksmetaanalyse (NMA) med AMPLIFY-studiet for at vurdere effekt og sikkerhed af acalabrutinib + venetoclax.

En statistisk sammenligning (netværksmetaanalyse) med de lægemidler, der er klinisk ligestillet, er blevet udført for ITT-populationer og subpopulationer tilsvarende de kliniske spørgsmål (patienter med del17p/TP53-mutation, patienter uden del17p/TP53-mutation og umuteret IGHV samt patienter del17p/TP53-mutation og muteret IGHV). Ligeledes er der udført følsomhedsanalyser i form af en netværksmetaanalyse for FCR-egnede/uegnede patienter, samt en netværksmetaanalyse, hvor hele komparatorarmen i AMPLIFY-studiet betragtes som Benda + R i stedet for FCR.

3. Resultater

3.1 Studie og populationskarakteristik

Evidensgrundlaget for acalabrutinib + venetoclax til tidligere ubehandlede patienter med kronisk lymfatisk leukæmi er det kliniske studie AMPLIFY. Nedenfor beskrives den nye litteratur, som ligger til grund for vurderingen (se også Tabel 2).

3.1.1 AMPLIFY

AMPLIFY er et multicenter, *open-label*, randomiseret fase 3-forsøg designet til at evaluere effekt og sikkerhed af henholdsvis acalabrutinib + venetoclax og acalabrutinib + venetoclax + obinutuzumab sammenlignet med kemoimmunterapi (FCR/Benda + R) hos tidligere ubehandlede patienter med CLL uden del(17)p/TP53 mutation [5]. I dette tillæg fokuseres udelukkende på kombinationen af acalabrutinib + venetoclax. Studiet blev udført i perioden 2019-2021 og inkluderede patienter fra 12 centre i 27 lande.



Studiet inkluderede patienter ≥ 18 år, Eastern Cooperative Oncology Group performance score (ECOG PS) 0-2, diagnosticeret med tidligere ubehandlet CLL og med aktiv behandlingskrævende sygdom ifølge iwCLL kriterier samt uden del(17)p eller TP53 mutation. De vigtigste eksklusionskriterier var tidligere behandling for CLL, detekteret del(17)p eller TP53 mutation, transformation af CLL til aggressiv non-Hodgkins lymfom eller påvirkning af det centrale nervesystem pga. leukæmi eller alvorlig hjerte-karsygdom. Patienter over 65 år blev ligeledes ekskluderet hvis de havde en score > 6 på *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics* (CIRS-G) (interval 0 til 56, højere score indikerer dårligere helbredsstatus).

Studiet inkluderede en screeningsperiode på 35 dage, en behandlingsperiode (fra randomisering indtil ophør af behandling), og en opfølgingsfase. Patienter blev randomiseret til en af de tre studiearme via en blok-stratificeret randomiseringsprocedure.

Det primære effektmål i AMPLIFY var progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet af en *independent review committee* for grupperne acalabrutinib + venetoclax vs. FCR/Benda + R. Vigtige sekundære effektmål i AMPLIFY inkluderede samlet overlevelse (OS), objektivi respons (ORR) og sikkerhedsdata. Vigtige eksplorative effektmål inkluderede patientrapporterede effektmål, herunder livskvalitet.

I alt blev 1.141 patienter screenet til studiet og 867 blev randomiseret i studiet: 291 blev randomiseret til intervention acalabrutinib + venetoclax (den relevante interventionsgruppe i dette tillæg), 286 blev randomiseret til at modtage acalabrutinib + venetoclax + obinutuzumab og 290 blev randomiseret til at modtage FCR/Benda + R. Fordeling mellem komparatorarmene var planlagt til at opfylde 50 % til hver af de to behandlinger FCR og Benda + R, med omkring 130 patienter i hver gruppe. Når en gruppe nærmede sig dette mål blev den lukket og efterfølgende patienter udelukket fra deltagelse i studiet.

Det bemærkes at protokollen for AMPLIFY blev tilpasset af syv omgange, hvoraf tre blev vurderet vigtige af EMA. Det vurderes ikke, at protokolændringerne har betydning for vurderingen i dette tillæg.

Tabel 2. Oversigt over AMPLIFY studiet

Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Relevante effektmål	Anvendelse
AMPLIFY [NCT 03836261]	Tidligere ubehandlede patienter med CLL	Acalabrutinib + venetoclax	Fludarabin + cyclophosphamid + rituximab (FCR) /bendamustin + rituximab (Benda + R)	PFS OS Grad 3-5 uønskede hændelser Livskvalitet	Klinisk spørgsmål 1- 3



Tabel 3. Baselinekarakteristika for AMPLIFY

Arm	AMPLIFY			
	AV (291)	FCR/BR (290)	FCR	BR
N	291	290	143	147
Alder (median)	61	61	56	66
Alder >65 år (%)	27,1	26,6	0	52,4
Andel mænd (%)	61,2	63,1	63,6	62,6
ECOG 0–1 (%)	90,0	90,3	86,0	94,6
Raistadie III/IV (%)	47,1	43,7	44,1	43,5
Bulky disease ≥5 cm (%)	38,8	42,8	42,7	42,9
CIRS > 6 (%)	2,1	1,0	0	2
Kreatinin clearance mL/min (median)	82,8	83,4	-	-
Beta 2-mikroglobulin >3,5 mg/L (%)	58,1	49,3	42,7	55,8
TP53-mutation (%)	0,0	0,0	0,0	0,0
del(17p) (%)	0,0	0,0	0,0	0,0
del(11q) (%)	17,5	15,9	14,0	17,7
Umutteret IGHV (%)	57,4	59,3	55,2	63,3

3.1.2 Usikkerheder vedrørende evidensgrundlaget

AMPLIFY

Baselinekarakteristika er generelt velbalancerede mellem acala + ven og FCR/Benda + R-armen, Beta 2-mikroglobulin >3.5 mg/L (%) er højere i acala + ven-armen end i FCR/Benda + R-armen. Når der ses på fordelingen på FCR og Benda + R separat i kontrolarmen, er der ubalance i flere baselinekarakteristika. I Benda + R gruppen ses højere medianalder (56 vs. 66 år), og flere patienter med beta 2-mikroglobulin >3.5 mg/L (%) (42,7 % vs. 55,8 %) samt med umutteret IGHV (55,2 % vs. 63,3 %).



Sammenholdt med danske patienter, er populationen i AMPLIFY omkring 10 år yngre end de godt 70 år som er medianalderen ved diagnostidspunkt i Danmark. Dette forventes ikke at have betydning for effekten i en dansk population og subgruppeanalyser fra AMPLIFY indikerer en bedre effekt for ældre (>65 år). Eksklusionskriterierne, herunder af patienter med total CIRS-G score > 6, forventes at bidrage til den relativt unge alder af population inkluderet i AMPLIFY.

AMPLIFY er et open label-studie, hvilket indebærer en risiko for bias i forhold til afvigelse fra de allokerede interventioner. I aca + ven-armen modtog 291 patienter (100 %) den allokerede behandling, hvorimod der i FCR/Benda + R-armen var 31 patienter, der aldrig modtog den allokerede behandling (heraf 28 grundet tilbagetrukket samtykke). Dette giver muligvis ophav til informativ censurering og skaber usikkerhed om resultaterne for PFS og OS. EMA har sammenlignet baselinekarakteristika mellem patienter, der er censureret tidligt. I komparator-armen er der en større andel af de tidligt censurerede patienter, der har Rai stadie ≥ 3 (50,7 % vs 36,7 %), umuteret IGHV (62,7% vs 48,3%), 11q deletion (16,0 % vs 8,3 %), og anæmi (41,3% vs 25,8%). Yderligere baselinekarakteristika virker til at være velbalancerede mellem patienter, der er informativt censureret vs. ikke-informativt censureret i komparatorarmen. EMA har gennemført en *tipping point* analyse for at analysere effekten af ubalanceret tidlig censurering på IRC-vurderet PFS. I analysen blev PFS tiden imputeret for de 75 patienter i komparatorarmen, der blev censureret tidligt. I analysen blev det undersøgt, hvor meget lavere disse patienters risiko skal være for at konfidensintervallet for HR for PFS overlapper 1. Analysen finder, at konfidensintervallet vil inkludere 1, hvis de 75 patienter i komparatorarmen antages at have mindst 40 % lavere risiko for progression eller død sammenlignet med dem, der stadig indgår i follow-up eller har haft en event i komparatorarmen.

At studiet er open label kan også give anledning til bias særligt mht. de subjektivt evaluerede effektmål, herunder livskvalitet. Det medfører usikkerhed om resultaterne for livskvalitet, at der kun er indsendt komparative data for '*Global health status*' fra EORTC-QLQ-C30 og data fra EQ-5D.

Den fikserede fordeling (50/50) til de 2 behandlinger i komparatorarmen, med FCR tildelt de mest "fite" patienter yngre end 65 år, indeholder en risiko for, at komparatorpopulationen ikke fuldkommen afspejler populationerne i interventionsarmene. Betragtes fordelingen i CLL13 (GAIA)-studiets komparatorarm, hvor patienter yngre end 65 år tilsvarende modtog FCR, mens patienter ældre end 65 år modtog benda + R, men uden at grupperne blev lukket for optag, ses at 66 % modtog FCR, mens 34 % modtog benda + R. Ud fra baselinekarakteristika (Tabel 3) i AMPLIFY studiet vurderes det dog ikke at have en væsentlig betydning for den samlede komparator arm, sammenholdt med interventionsarmen.

Netværksmetaanalyse

Resultaterne fra NMA'en er forbundet med en række usikkerheder. Analysen er baseret på antagelser om ensartethed, konsistens, transitivitet og proportionale hazards mellem behandlinger i og imellem studierne. Med henblik på at imødekomme heterogenitet mellem studiepopulationerne er der foretaget følsomhedsanalyser, hvori studier med fludarabin-egne og -uegne patienter analyseres separat (afsnit 3.4.3).



Det er usikkert hvorvidt antagelsen om proportionale hazards mellem behandlinger er opfyldt både i og mellem alle inkluderede studier – derfor suppleres NMA-resultaterne med estimater fra AMPLIFY og andre studier, hvor relevant.

Forskelle mellem studier i netværksmetaanalysen

Patienterne i AMPLIFY er tilsvarende patienterne i CLL13, men er generelt mere fitte end patienterne i hovedparten af de studier, der indgår i NMA'en. Som beskrevet i evidensgennemgangen for CLL, er der ikke ubetydelige forskelle på studiepopulationerne i studierne. Der henvises til afsnit 5.2.1 i evidensgennemgangen for en diskussion af disse forhold.

Forbehold vedrørende datainput fra AMPLIFY i netværksmetaanalysen

NMA'en baseres på HR og antagelser om, at intervention og komparator er den samme på tværs af studierne. Hvis HR i et studie er tættere på 1 end andre studier med samme komparator vil dette studie fremstå med en dårligere effekt i NMA'en. Dette er eksempelvis relevant ved sammenligning af data fra AMPLIFY med hovedparten af de studier, der indgår i netværksmetaanalysen, hvor langt fleste studier inkluderer en komparator som er en mindre effektiv end FCR, der gives til 50 % i AMPLIFY studiet.

AMPLIFY-studiets kontrolarm består af *investigator's choice* af FCR eller benda + R, med FCR forbeholdt patienter ≤65 år med kreatinin-clearance på ≥70ml/min. Af de 290 patienter randomiserede til kemoimmunoterapi sigtes efter en 50 % fordeling til hver intervention, hvorved 143 (49,3 %) randomiseres til FCR og 147 (50,7%) til benda + R. I relation til netværksmetaanalyserne er AMPLIFY kategoriseret som et studie med fludarabin-egne patienter, og komparatoren betragtes i analysen som FCR. Dette er valgt på baggrund af at baselinekarakteristika og eksklusionskriterier vedr. komorbiditet, nyrefunktion og performance status taler for, at det primært er relativt fitte patienter, der indgår i studiet, samt den relativt store andel af patienter under 65 år (ca. 73%). Dette kan eventuelt betyde, at effekten af FCR underestimeres, men forholdet vurderes at være af meget begrænset betydning, dels fordi effekten af FCR informeres af en række øvrige studier (f.eks. [6]) og dels fordi effektforskellene mellem FCR og benda + R er begrænsede i studiet. Dette understøttes af Kaplan-Meier plots i AMPLIFY studiets Supplemental Figur S1, hvoraf det ses at de separate kurver for PFS for FCR og benda + R har overvejende overlappende forløb, med HR i sammenligningen med acala + ven på 0,69 [0,47; 1,03] og 0,63 [0,45; 0,88] for hhv. FCR og benda + R [7]. I afsnit 3.4.4 og afsnit 8.1.2 i Bilag 3 ses resultatet af en følsomhedsanalysen, hvor den samlede komparatorarm i AMPLIFY i NMA'en betragtes som benda + R i stedet for FCR. Heraf ses tillige, at det overordnede mønster for resultaterne af NMA'en kun i ringe grad er påvirket af valget om at betragte den samlede komparatorarm som FCR. I evidensgennemgangens NMA er GAIA (CLL13) ligeledes blevet klassificeret som FCR ud fra lignende betragtninger (dog var fordelingen af FCR nærmere 2/3 og Benda + R 1/3).



3.2 Databehandlingen og analyserne beskrevet

Ansøger har indsendt to forskellige indirekte analyser for at vurdere effekten af acalabrutinib + venetoclax mod komparatorerne. Ansøger anvender *Simulated Treatment Comparison (STC)* i sammenligningen af studierne AMPLIFY og CLL14 (ven + O) og GLOW (ibru + ven) grundet begrænset overlap i patientkarakteristika mellem studierne [3]. For sammenligningen mellem AMPLIFY og CLL13 (ven + O) var patientkarakteristika sammenlignelige og ansøger har udført en indirekte sammenligning af studierne forankret i den fælles komparator FCR/Benda + R ved brug af Buchers metode [4]. Ansøger argumenterer imod en opdatering af den eksisterende netværksmetaanalyse og fremhæver i denne sammenhæng, at der er betydelig heterogenitet på tværs af de inkluderede i studier samt at antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt for alle sammenligninger. Medicinrådet anerkender de metodiske udfordringer, men vægter højt, inklusion af mest mulig evidens og en ensartet vurdering på tværs af behandlinger på CLL-området. Ansøgers tilgang inkluderer andre metodiske svagheder, da denne ikke muliggør besvarelse af de kliniske spørgsmål for subpopulationerne med og uden IGHV mutation eller mulighed for at forholde sig til de protokollerede endepunkter og mindste kliniske relevante forskel. Samtlige af ansøgers udvalgte komparatorstudier indgår allerede i den eksisterende NMA, og populationen i AMPLIFY sammenlignelig med populationen i CLL13. Der er ligeledes adskillige antagelser der ligger til grund for ansøgers tilgang, hvorfor Medicinrådet vægter at gennemføre en opdateret NMA.

Da der ikke findes direkte sammenligninger af acala + ven mod alle de øvrige lægemidler, har Medicinrådet udført en indirekte komparativ analyse på baggrund af data for acala + ven og de data, der ligger til grund for udarbejdelsen af Medicinrådets behandlingsvejledning for kronisk lymfatisk leukæmi. De statistiske analyser følger fremgangsmåden, der er anvendt i behandlingsvejledningen. Acala + ven er sammenlignet med de kemoimmunoterapier og øvrige targeterede behandlinger via relativ risiko, absolut risiko og P-scorer estimeret gennem en frekventistisk random effects netværksmetaanalyse. En P-score kan fortolkes som den gennemsnitlige sandsynlighed for, at et lægemiddel er bedre end de øvrige lægemidler [8]. P-scoren siger dog ikke noget om, hvorvidt forskellen mellem lægemidlerne er statistisk signifikant eller klinisk relevant.

3.3 Data med relevans for alle kliniske spørgsmål

I dette afsnit præsenteres de ekstraherede data, som anvendes i den opdaterede NMA, og som har relevans for besvarelse af alle tre kliniske spørgsmål. Tabel 4 viser oversigt over HR for PFS og OS ekstraheret til NMA'en af ITT-populationerne. Tabel 5 viser en oversigt over antal uønskede hændelser af grad 3-5 baseret på sikkerhedspopulationen, der består af alle der har modtaget mindst en dosis af det lægemiddel de er randomiseret til.



Med tilføjelsen af AMPLIFY-studiet er FCR den hyppigst undersøgte intervention (7 sammenligninger i 5 studier) efterfulgt af chlor + O (6 sammenligninger i 5 studier), benda + R (4 sammenligninger i 4 studier) og ven + O (4 sammenligninger i 2 studier). Selvom FCR i den opdaterede NMA er den hyppigst sammenlignede intervention beholdes strukturen fra den oprindelige NMA, hvor chlor + O er valgt som reference i den følgende beskrivelse af resultaterne.

Tabel 4. HR for PFS og OS ekstraheret fra ITT-populationer til netværksmetaanalyse

Studie	Sammenligning		PFS HR (95 % CI)	OS HR (95 % CI)
ELEVATE-TN [9–11]	Acala + O	Acala	0,51 (0,32; 0,81)	0,56 (0,31; 1,00)
	Acala	Chlor + O	0,21 (0,15; 0,30)	0,98 (0,58; 1,64)
	Acala + O	Chlor + O	0,11 (0,07; 0,16)	0,55 (0,30; 0,99)
FLAIR [12]	Ibru (+ R)	FCR	0,44 (0,32; 0,60)	1,01 (0,61; 1,68)
ALLIANCE [13,14]	Ibru (+ R)	Benda + R	0,39 (0,25; 0,58)	–
CLL11 [15,16]	Chlor + O	Chlor + R	0,49 (0,41; 0,58)	0,76 (0,60; 0,97)
MABLE [17]	Benda + R	Chlor + R	0,52 (0,34; 0,81)	0,98 (0,51; 1,88)
CLL14 [18,19]	Ven + O	Chlor + O	0,40 (0,31; 0,52)	0,69 (0,48; 1,01)
E1912 [20]	Ibru (+ R)	FCR	0,37 (0,27; 0,51)	0,47 (0,25; 0,89)
	Ven + R	FCR	0,79 (0,53; 1,18)	–
GAIA (CLL 13) [21]	Ven + O	FCR	0,42 (0,26; 0,68)	–
	Ibru + ven + O	FCR	0,32 (0,19; 0,54)	–
GLOW [22,23]	Ibru + ven	Chlor + O	0,21 (0,13; 0,33)	0,46 (0,26; 0,82)
CLL10 [6,24]	Benda + R	FCR	1,59 (1,27; 2,00)	1,11 (0,76; 1,63)
SEQUOIA [25,26]	Zanu	Benda + R	0,30 (0,21; 0,43)	0,87 (0,50; 1,48)
ILLUMINATE [27,28]	Ibru + O	Chlor + O	0,25 (0,16; 0,39)	1,08 (0,60; 1,97)



Studie	Sammenligning		PFS HR (95 % CI)	OS HR (95 % CI)
AMPLIFY [5]	Acala + ven	FCR	0,65 (0,49; 0,87)	0,33 (0,18; 0,56)

‘–’ = ikke rapporteret.

Tabel 5. Antal uønskede hændelser uanset årsag, grad 3-5

Studie	Intervention	Antal, n (%)
ELEVATE-TN [9,11]	Acala	89 (49,7)
	Acala + O	125 (70,2)
	Chlor + O	118 (69,8)
FLAIR [12]	FCR	–
	Ibru (+R)	–
ALLIANCE [13]	Benda + R	–
	Ibru (+R)	–
CLL11 [15]	Chlor + O	235 (69,9)
	Chlor + R	177 (55,1)
Mable [17]	Benda + R	132 (74,6)
	Chlor + R	113 (63,5)
CLL14 [18]	Chlor + O	166 (77,6)
	Ven + O	169 (79,7)
E1912 [20]	FCR	126 (79,7)
	Ibru (+ R)	282 (80,1)
GAIA (CLL 13) [21]	Ven + O	192 (84,2)
	Ven + R	173 (73,0)
	Ibru + ven + O	193 (83,5)
	FCR	176 (83,5)
GLOW [23]	Chlor + O	73 (69,5)



Studie	Intervention	Antal, n (%)
CLL10 [6]	Ibru + ven	80 (75,5)
	Benda + R	234 (84,2)
	FCR	261 (93,5)
SEQUOIA [25,29]	Benda + R	169 (74,4)
	Zanu	126 (52,5)
ILLUMINATE [27]	Chlor + O	83 (72,2)
	Ibru + O	87 (77,0)
AMPLIFY [5]	Acala + ven	156 (53,6)
	FCR/Benda + R	157 (60,6)

'–' = ikke rapporteret.

3.4 Klinisk spørgsmål 1-3: Resultater pr. effektmål for ITT-populationer

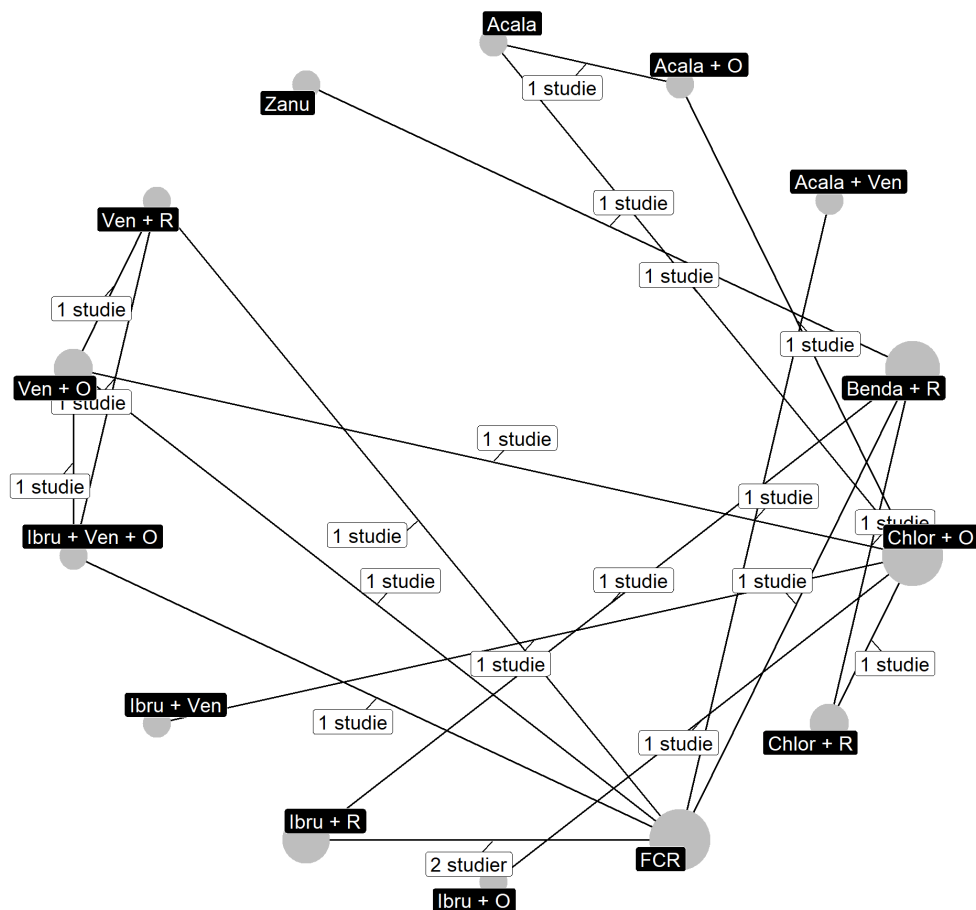
Ligesom i evidensgennemgangen for CLL, er det kun muligt at sammenligne samtlige interventioner, inklusive acala + ven, i protokollen, hvis man tager afsæt i data fra de inkluderede studiers ITT-populationer. Derfor beskrives resultaterne for ITT-populationen først. Mens f.eks. FLAIR og GAIA ikke har OS subgruppedata på IGHV-status (klinisk spørgsmål 2 og 3), præsenterer AMPLIFY data for disse subgrupper. De mere komplette data fra ITT-populationerne anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 1 samt som et supplement til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 og 3 (hhv. afsnit 3.5, 3.6 og 3.7). Der forventes ikke at være væsentlig forskel vedr. sikkerhed og livskvalitet af interventionerne på tværs af de tre kliniske spørgsmål – og disse effektmål afreporteres *ikke* for de subpopulationer, som de kliniske spørgsmål er baseret på. Derfor behandles data vedrørende uønskede hændelser og livskvalitet kun i afsnittet om ITT-populationerne (3.4.5 og 3.4.6)

Interventionen acala + ven + O indgår ikke i netværksmetaanalysen, da dette tillæg udelukkende behandler virksomhedens anmodning om indplacering af acala + ven i Medicinrådets behandlingsvejledning for CLL. Data for komparatorarmen i AMPLIFY, FCR/Benda + R, fremgår i netværket som "FCR" (jf. overvejelser i afsnit 3.1.2).



3.4.1 Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtigt)

I Figur 2 nedenfor ses netværket for analysen af effektmålet PFS. Netværket beror på data fra alle inkluderede studier og interventioner i behandlingsvejledningen for CLL samt dette tillæg, hvor acala + ven og FCR/Benda + R fra AMPLIFY-studiet er tilføjet. Samtlige interventioner fra protokollen indgår i netværket.



Figur 2. Netværk for analyse af effektmålet PFS for ITT-populationen

Effektestimater for progressionsfri overlevelse i sammenligning med Chlor + O fra NMA'en er præsenteret i Tabel 6. Samtlige parvise sammenligninger fra analysen fremgår af Tabel 16 og Tabel 17 i Bilag 2.



Tabel 6. NMA-resultater for PFS for ITT populationen – sammenlignet med Chlor + O

Intervention	HR vs. chlor + O	P-score	Absolut forskel PFS-rate vs. chlor + O, %-point (95 % CI) ¹
Acala + O	0,11 (0,07; 0,17) (*)	1,00	62,8 (55,4; 68,2)
Acala	0,21 (0,14; 0,31) (*)	0,83	50,9 (40,6; 59)
Ibru + ven	0,21 (0,13; 0,33) (*)	0,83	50,9 (38,7; 60,3)
Ibru + O	0,25 (0,16; 0,40) (*)	0,75	46,6 (32,6; 56,6)
Ibru + ven + O	0,27 (0,13; 0,53) (*)	0,73	44,5 (22,8; 60,3)
Zanu	0,35 (0,20; 0,62) (*)	0,59	36,9 (17,1; 52)
Ibru (+ R)	0,36 (0,23; 0,57) (*)	0,57	36 (20,2; 48,7)
Ven + O	0,39 (0,29; 0,51) (*)	0,53	33,4 (24,2; 42,5)
Acala + ven	0,54 (0,32; 0,91) (*)	0,38	22,1 (3,2; 39,6)
Ven + R	0,66 (0,36; 1,19)	0,31	14,8 (-5,5; 36)
FCR	0,83 (0,55; 1,25)	0,32	6,4 (-6,9; 21,5)
Chlor + O	–	0,16	–
Benda + R	1,18 (0,79; 1,76)	0,09	-5,2 (-14,9; 8,2)
Chlor + R	2,08 (1,67; 2,60) (*)	0,00	-17,5 (-19,8; -13,9)

Estimeret markeret med (*) er statistisk signifikant sammenlignet med chlor + O.

¹ Forskelle i PFS-rate ved 72 måneder estimeret vha. HR-resultater i netværksmetaanalyse.

Betragtes de relative forskelle er effekten af acala + ven statistisk signifikant større end chlor + O (HR: 0,54 [95 % CI: 0,32; 0,91]). Effekten af de resterende behandlingsalternativer med et eller flere targeterede lægemidler, fraset ven + R, er ligeledes statistisk signifikant større end chlor + O. P-scoren for acala + ven er 0,38 og ligger i den lavere ende for de targeterede behandlinger. Betragtes den absolutte effektforskel på de estimerede PFS-rater overstiger punktestimatet MKRF (10 %-point) for acala + ven sammenlignet med chlor + O, men den nedre grænse af konfidensintervallet overlapper med MKRF (Tabel 6).

I de parvise sammenligninger af relative forskelle er acala + ven statistisk signifikant mere effektiv end kemoimmunoterapierne (Tabel 16 i Bilag 2). Betragtes de absolutte forskelle på de estimerede PFS-rater mellem acala + ven og kemoimmunoterapierne overstiger punktestimatet MKRF for samtlige kemoimmunoterapier til fordel for acala + ven. Dog overlapper nedre grænse af konfidensintervallerne for chlor + O og FCR med MKRF (Tabel 17 i Bilag 2).

I de parvise sammenligninger af relative forskelle er seks ud af ni targeterede behandlinger statistisk signifikant mere effektive end acala + ven (Tabel 16 i Bilag 2). Samtlige punktestimater for de øvrige targeterede behandlinger, fraset ven + R, overstiger MKRF sammenlignet med acala + ven til fordel for de øvrige targeterede behandlinger.



Det er dog udelukkende sammenligningen med acala + O, hvor øvre grænse af konfidensintervallet ikke overlapper med MKRF -41,1 %-point [-65,3; -18,8] (Tabel 17 i Bilag 2).

Resultaterne er i overensstemmelse med de indirekte analyser leveret af ansøger (se afsnit 3.2).

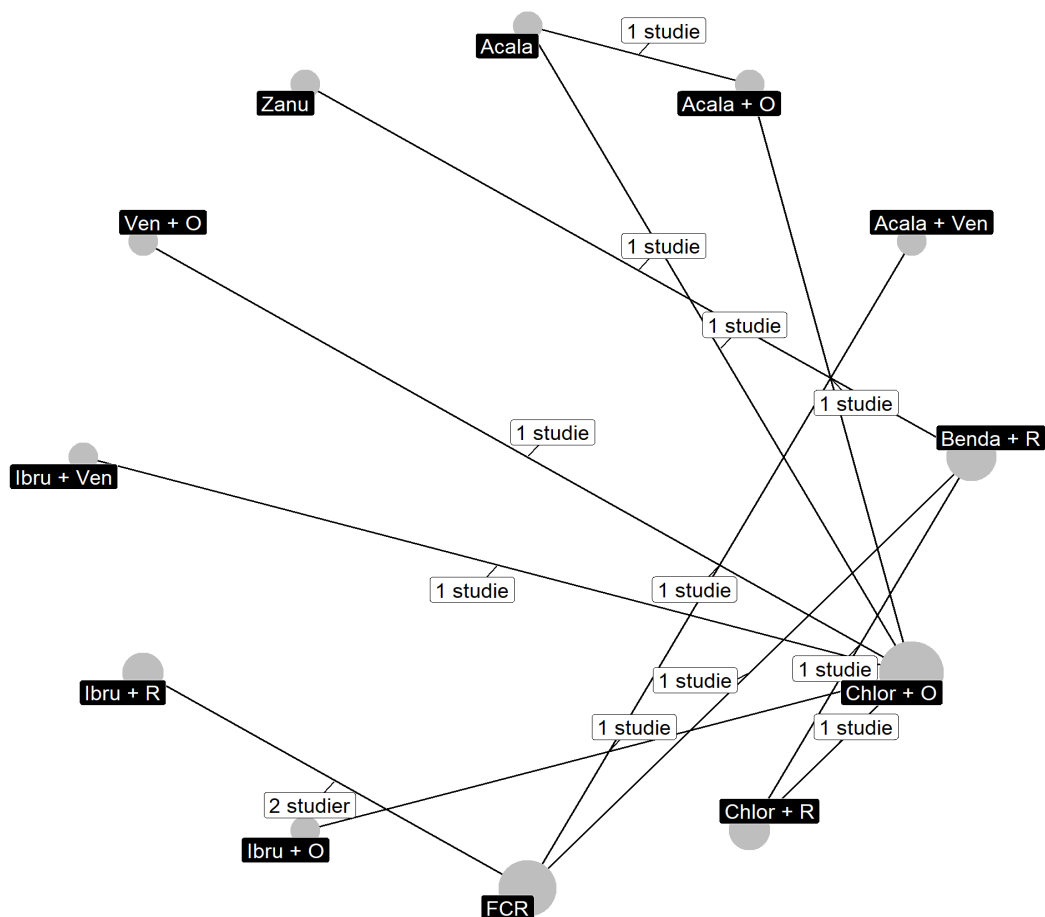
Medicinrådets vurdering af PFS

I vurderingen er der lagt vægt på de relative og absolutte effektforskelle i Tabel 6 og de parvise sammenligninger i Tabel 16 og Tabel 17 i Bilag 2.

Acala + ven er statistisk signifikant forskellig fra kemoimmunoterapierne i relative sammenligninger og punktestimaterne for de absolutte forskelle er større end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point hvad angår PFS. I sammenligningen mellem acala + ven og de øvrige targeterede behandlinger rangerer hovedparten af de øvrige targeterede behandlinger over effekten af acala + ven hvad angår både relative og absolutte effektforskelle. Det fremhæves af fagudvalget, at der ikke er en biologisk plausibel grund til at acala + ven rangerer så lavt blandt de targeterede behandlinger på PFS. Ligeledes er det vist at acalabrutinib monoterapi demonstrerer *non-inferiority* sammenlignet med ibrutinib monoterapi, hvorfor der ikke er grund til at tro, at effekten er anderledes i kombination med venetoclax [30].

3.4.2 Præsentation af resultater for overlevelse (OS) (kritisk)

I Figur 3 nedenfor ses netværket for analysen af effektmålet OS. Netværket beror på data fra alle inkluderede studier og interventioner i behandlingsvejledningen for CLL samt dette tillæg, hvor acala + ven og FCR/Benda + R fra AMPLIFY studiet er tilføjet.



Figur 3. Netværk for analyse af effektmålet OS for ITT-populationer

Effektestimater for samlet overlevelse i sammenligning med chlor + O fra NMA'en er præsenteret i Tabel 7. Samtlige parvise sammenligninger fra analysen fremgår af Tabel 18 og Tabel 19 i Bilag 2.

Tabel 7. NMA-resultater for OS for ITT- populationen – sammenligninger vs. chlor + O

Intervention	HR versus chlor + O	P-score	Forskel OS-rate vs. chlor + O, %-point (95 % CI) ¹
Acala + ven	0,38 (0,05; 2,92)	0,81	17,7 (-35,1; 29)
Ibru + ven	0,46 (0,16; 1,33)	0,80	15,2 (-7,9; 25,1)
Acala + O	0,55 (0,19; 1,61)	0,74	12,5 (-13,9; 24)
Ven + O	0,69 (0,26; 1,81)	0,64	8,4 (-17,8; 21,7)



Intervention	HR versus chlor + O	P-score	Forskel OS-rate vs. chlor + O, %point (95 % CI) ¹
Ibru (+ R)	0,82 (0,12; 5,43)	0,58	4,7 (-55,7; 26,5)
Acala	0,98 (0,35; 2,75)	0,45	0,5 (-32,9; 18,7)
Chlor + O	–	0,44	–
Zanu	1,12 (0,19; 6,64)	0,42	-3 (-60,5; 24)
Ibru + O	1,08 (0,37; 3,15)	0,41	-2 (-37,8; 18,1)
FCR	1,16 (0,20; 6,59)	0,39	-4 (-60,4; 23,7)
Benda + R	1,29 (0,31; 5,44)	0,33	-7 (-55,7; 20)
Chlor + R	1,32 (0,52; 3,31)	0,30	-7,7 (-39,6; 13,4)

¹ Forskelle i OS-rater ved 72 måneder estimeret vha. HR-resultater i netværksmetanalyse.

I resultaterne fra NMA'en baseret på ITT-populationer er der ikke statistisk signifikant forskel i overlevelse mellem acala + ven og chlor + O, hvilket ligeledes gør sig gældende for de øvrige behandlinger. Acala + ven rangerer med den højeste p-score på 0,81. Betragtes de absolutte forskelle overstiger punktestimaterne for acala + ven, ibru + ven, acala + O MKRF, men estimerne er ikke statistisk signifikante.

I de parvise sammenligninger af relative forskelle er den eneste statistisk signifikante forskel i overlevelse på tværs af interventionerne imellem acala + ven og FCR (HR: 0,33 [0,11; 0,95]) (Tabel 18 i Bilag 2). Konfidensintervallerne i de parvise sammenligninger mellem de estimerede OS-rater for acala + ven og FCR overlapper dog med MKRF på 5%-point (21,6 [1,4; 30,2]). Samtlige punktestimater for kemoimmunoterapierne og øvrige targeterede behandlinger, fraset ibru + ven, overstiger MKRF i sammenligningen med acala + ven til fordel for acala + ven (Tabel 19i Bilag 2).

Betragtes de observerede OS rater ved 36 mdr. i AMPLIFY studiet fra den direkte sammenligning af acala + ven (94,1%) versus FCR/BR (85,9%), er den absolutte forskel på punktestimaterne større end den fastsatte MKRF i OS på 5 %-point [5].

Resultaterne er i overensstemmelse med de indirekte analyser leveret af ansøger (se afsnit 3.2).

Medicinrådets vurdering af OS

I vurderingen er der lagt vægt på de relative og absolutte effektforskelle i Tabel 7 og de parvise sammenligninger i Tabel 18 og Tabel 19 i Bilag 2.

Acala + ven er statistisk signifikant forskellig fra FCR i de parvise sammenligninger af relative forskelle hvad angår OS, men der ses ikke statistisk signifikante forskelle mellem acala + ven og de øvrige kemoimmunoterapier eller de øvrige targeterede behandlinger i sammenligningen af relative forskelle. Acala + ven har den højeste P-score af alle interventionerne for OS.



Samtlige punktestimater for kemoimmunoterapierne og de resterende targeterede behandlinger, fraset ibru + ven, overstiger MKRF på 5 %-point til fordel for acala + ven.

Resultaterne fra NMA'en er baseret på studier, hvor der er betragtelig forskel i opfølgningstid (fra 23,5 mdr. i MABLE til 76,4 mdr. i CLL14). Dette medfører væsentlig heterogenitet i analysen. Samtidigt er OS-estimerne for flere studier baseret på relativt få hændelser. I CLL14, hvor der er data med længst opfølgning, var blot 48 ud af 216 patienter døde efter 76,4 mdr. opfølgning. Opfølgningstiden for AMPLIFY-studiet er 40,8 mdr. Hændelsesraten er generelt lavere i studier med kortere opfølgning. Disse forhold bidrager til usikre estimater med brede konfidensintervaller, som skal fortolkes med forbehold.

3.4.3 Resultater for fludarabin-egnede og -uegnede patienter

Der er for PFS og OS foretaget en følsomhedsanalyse, hvori studierne opdeles afhængigt af, hvorvidt patientpopulationen er fludarabin-egnet eller fludarabin-uegnet. I disse analyser er patientpopulationerne således mere sammenlignelige, hvad angår alder, CIRS, nyrefunktion og performance status (se Tabel 3 og evidensgennemgangens Tabel 5-1 vedr. baselinekarakteristika). Til gengæld er det ikke muligt at sammenligne alle interventionerne, da analysen indebærer to separate evidensnetværk. Overordnet er resultaterne fra følsomhedsanalysen på linje med resultaterne fra hovedanalyserne i for ITT-populationen (Tabel 16 - Tabel 19 i Bilag 2) samt analyserne for IGHV umuterede (Tabel 22 - Tabel 25 i Bilag 2) og IGHV muterede (Tabel 26 - Tabel 29 i Bilag 2). Resultaterne for følsomhedsanalysen fremgår af Tabel 30 - Tabel 37 (ITT) og Tabel 38 - Tabel 45 (IGHV umuterede) og Tabel 46 - Tabel 53 (IGHV muterede) i afsnit 8.1.1 i Bilag 3.

3.4.4 Resultater for følsomhedsanalyse benda + R

Der er for PFS og OS foretaget en følsomhedsanalyse, hvori komparatoren i AMPLIFY studiet betragtes som benda + R og fludarabin-uegnet i netværksmetaanalysen. Overordnet er resultaterne for PFS og OS vedr. acala + ven fra følsomhedsanalysen på linje med resultaterne fra hovedanalyserne (præsenteret i afsnit 3.4.1 og afsnit 3.4.2 samt Tabel 16 - Tabel 19 og Tabel 22 - Tabel 29 i Bilag 2) hvori komparatorarmen i AMPLIFY studiet blev betragtet som FCR.

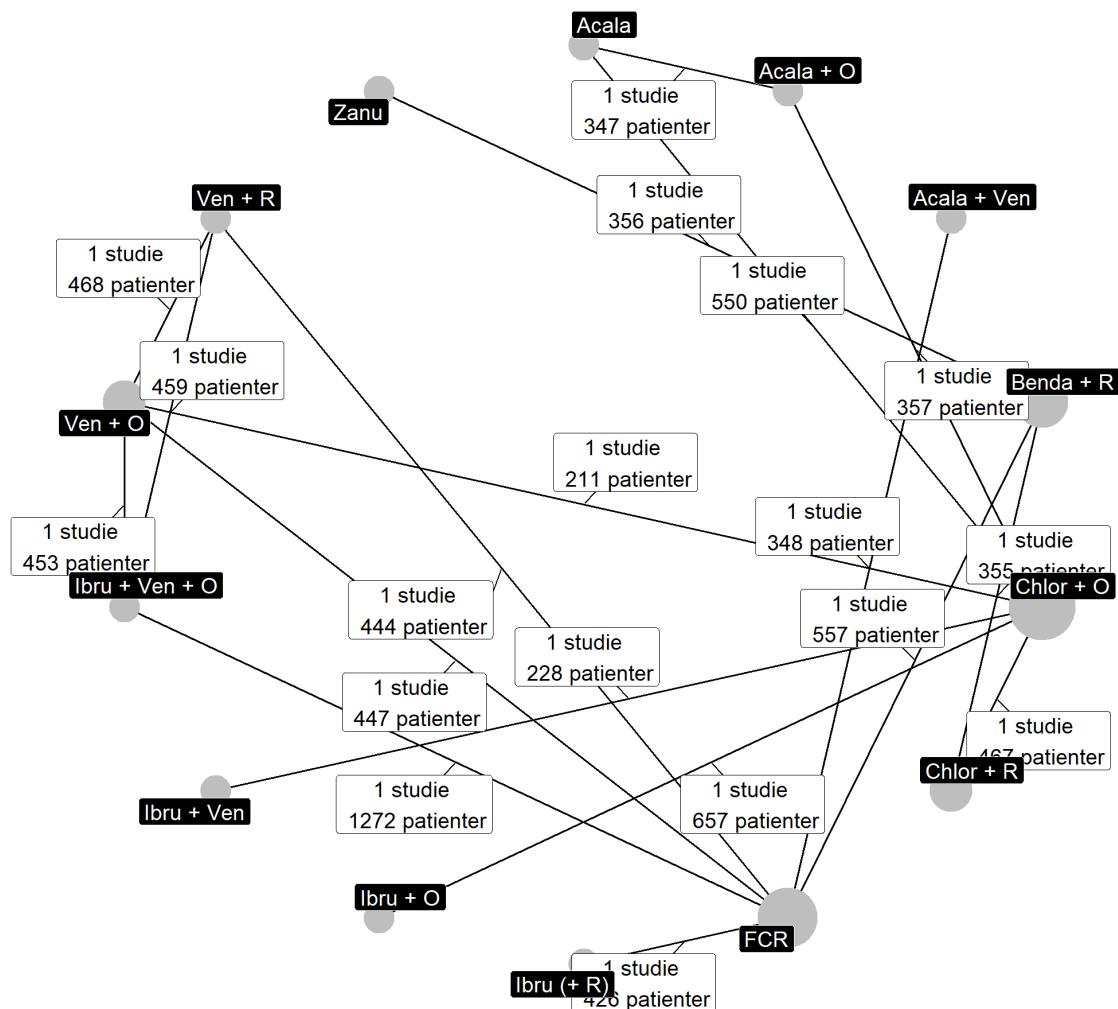
Resultaterne fra følsomhedsanalysen med benda + R som komparator fremgår af afsnit 8.1.2 i Bilag 3.

3.4.5 Uønskede hændelser grad 3-5 (vigtigt)

Der er lavet en opdateret NMA for den samlede andel patienter, der oplever grad 3-5 uønskede hændelser. De relative og absolutte forskelle mellem de enkelte interventioner vs. chlor + O er vist i Tabel 8. Alle parvise sammenligninger fra NMA'en fremgår af Tabel 20 og Tabel 21 i Bilag 2. Der henvises til afsnit 5.4.2.3 i evidensgennemgangen for uddybende resultater vedr. sikkerhed for studierne i den oprindelige NMA.



Netværksgrafen fra netværksmetaanalysen for grad 3-5 uønskede hændelser for ITT-populationen er vist i Figur 4.



Figur 4. Netværk for analyse af effektmålet uønskede hændelser for ITT-populationer

Tabel 8. NMA af grad 3-5 uønskede hændelser uanset årsag – sammenligninger vs. Chlor + O

Intervention	RR versus chlor + O	P-score	Absolut forskel, %-point (95 % CI), intervention vs. Chlor + O, %-point (95 % CI) ¹
Zanu	0,64 (0,53; 0,77) (*)	0,98	-25,09 (-32,49; -16,21)
Acala	0,71 (0,60; 0,85) (*)	0,92	-20,02 (-28,07; -10,40)
Chlor + R	0,78 (0,70; 0,87) (*)	0,85	-15,21 (-20,56; -9,28)
Ven + R	0,90 (0,79; 1,02)	0,67	-7,08 (-14,48; 1,31)
Acala + Ven	0,89 (0,74; 1,07)	0,67	-7,73 (-17,97; 4,54)
Benda + R	0,91 (0,81; 1,02)	0,66	-6,51 (-13,27; 1,06)



Intervention	RR versus chlor + O	P-score	Absolut forskel, %-point (95 % CI), intervention vs. Chlor + O, %-point (95 % CI) ¹
Chlor + O	Chlor + O	0,38	0,00 (0,00; 0,00)
Acala + O	1,01 (0,88; 1,15)	0,35	0,40 (-8,60; 10,73)
FCR	1,01 (0,90; 1,12)	0,35	0,35 (-6,83; 8,35)
Ibru (+ R)	1,01 (0,87; 1,17)	0,33	0,67 (-8,72; 11,51)
Ibru + Ven + O	1,03 (0,92; 1,15)	0,26	1,94 (-5,81; 10,64)
Ven + O	1,03 (0,95; 1,13)	0,23	2,37 (-3,81; 9,12)
Ibru + O	1,07 (0,92; 1,24)	0,19	4,64 (-5,80; 16,80)
Ibru + Ven	1,09 (0,92; 1,28)	0,16	5,95 (-5,65; 19,65)

Estimeret markeret med (*) er statistisk signifikant sammenlignet med chlor + O.

¹ Forskelle i uønskede hændelser ved 72 måneder estimeret vha. HR-resultater i netværksmetaanalyse.

Af de relative estimater ses der ikke en statistisk signifikant forskel i andelen af grad 3-5 uønskede hændelser for acala + ven sammenlignet med chlor + O. Som i den oprindelige NMA ses der udelukkende statistisk signifikant forskel mellem zanu, acala og chlor + R sammenlignet med chlor + O. Acala + ven har en p-score på 0,67. Zanu og acala har fortsat de højeste P-scores (>0,90). I de absolutte forskelle er acala + ven ikke statistisk signifikant forskellig fra chlor + O og punktestimatet er under MKRF. De absolutte forskelle mellem interventionerne zanu, acala og chlor + R sammenlignet med Chlor + O er statistisk signifikante og klinisk relevante (forskelle på 10 %-point), dog ligger værdien i den øvre del af konfidensintervallet for den absolutte forskel mellem chlor + R og chlor + O under MKRF på 10 %-point (Tabel 8).

De parvise sammenligninger af de relative og absolutte forskelle i andelen af grad 3-5 uønskede hændelser mellem alle interventioner fremgår af Tabel 20 og Tabel 21 i Bilag 2). NMA'en viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel på uønskede hændelser forbundet med behandling med acala + ven sammenlignet med de øvrige interventioner på nær i sammenligningen med zanu (RR: 1,39 [95%CI: 1,13;1,72]) til fordel for zanu (Tabel 20 i Bilag 2). Betragtes de absolutte forskelle er der ikke klinisk relevante forskelle mellem acala + ven og kemoimmunoterapierne, hvorimod der ses klinisk relevante forskelle mellem acala + ven og størstedelen af de øvrige targeterede behandlinger. Dog er ingen af de absolutte forskelle statistisk signifikante fraset forskellen mellem acala + ven og zanu, hvor der er en forskel på 17,36 (5,59;31,90), men hvor den nedre grænse er under MKRF på 10 %-point. De absolutte forskelle, der overstiger MKRF, er til fordel for acala + ven sammenlignet med de tre targeterede behandlinger ibru + O, ibru + ven og ven + O, hvorimod der for to targeterede behandlinger ses en fordel til acala og zanu. (Tabel 21 i Bilag 2).



Kvalitativ gennemgang

Andel patienter med grad 3-5 uønskede hændelser

Andelen af ≥ 3 grad uønskede hændelser varierer mellem 53,6% for interventionsgruppen behandlet med acala + ven og 60,6% for komparatorgruppen, der har modtaget behandling med FCR/Benda + R i AMPLIFY. I studierne inkluderet i den oprindelige NMA varierede andelen af patienter med ≥ 3 grad uønskede hændelser fra knap 50 % til > 90 %. Den laveste andel blev observeret blandt patienter behandlet med acala (49,7 %, ELEVATE-TN) og zanu (52,5 %, SEQUOIA) og den højeste andel blandt patienter behandlet med FCR (93,5 %, CLL10). Studierne oplyser, at uønskede hændelser blev monitoreret i hele studieperioden eller indtil en måned efter sidste dosis, progression eller opstart af anden behandling. Et enkelt studie monitorerede kun uønskede hændelser op til et år efter randomisering (FLAIR). Alle studier på nær to (FLAIR og ALLIANCE) oplyser den samlede andel af patienter med grad 3-5 hændelser.

Andel patienter med alvorlige uønskede hændelser

Andelen af alvorlige uønskede hændelser er 24,7 % i acala + ven og 27,4 % i FCR/Benda + R-armen (fordelt på 29,5% for FCR og 25,5 % for Benda + R). 10 patienter i acala + ven-armen (3,4 %) og 9 i FCR/Benda + R-armen (3,5 %) døde i løbet af behandlingsperioden + 30 dage. Ved DCO var 18 patienter døde i acala + ven-armen og 42 i komparator-armen. Hovedparten af dødsfaldene tilskrives COVID-19, i begge arme [30].

Tabel 9 viser de hyppigst forekommende alvorlige uønskede hændelser baseret på sikkerhedspopulationen.

Tabel 9. Treatment-emergent alvorlige uønskede hændelser i $\geq 1\%$ af patienter (preferred term)

Preferred term	AV (N=291), n (%)	FCR/BR (N=259), n (%)
Patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser	72 (24.7)	71 (27.4)
COVID-19 pneumonitis	17 (5.8)	6 (2.3)
COVID-19	9 (3.1)	4 (1.5)
Febril neutropeni	5 (1.7)	21 (8.1)
Pneumonitis	4 (1.4)	8 (3.1)
Anæmi	3 (1.0)	3 (1.2)
Pyrexia	2 (0.7)	8 (3.1)
Akut nyreinsufficiens	1 (0.3)	2 (0.8)
Neutropeni	1 (0.3)	2 (0.8)
Pulmonær emboli	1 (0.3)	1 (0.4)
Trombocytopeni	1 (0.3)	3 (1.2)
Infusionsrelateret reaction	0	5 (1.9)
Nedsat antal neutrofile	0	3 (1.2)
Tumorlysesyndrom	0	6 (2.3)

AV, acalabrutinib + venetoclax; BR, bendamustine + rituximab; FCR, fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; SAE, serious adverse event. Source: CSR



Uønskede hændelser af særlig interesse (AMPLIFY)

Tabel 10 viser uønskede hændelser af alle grader og ≥ 3 grad hændelser i AMPLIFY data. Blandt uønskede hændelser af særlig interesse blev kardiovaskulære hændelser rapporteret i 9,3 % af patienter i acala + ven-armen, herunder 1,7 % med ≥ 3 grad hændelser, mod 3,5 % i FCR/Benda + R-armen, hvor 1,2 % oplevede ≥ 3 grad hændelser. Ligeledes ses blødninger (32,3 % vs. 4,2 %) og infektioner (50,9 % vs. 31,7 %) hyppigere i interventionsarmen end i komparator-armen. Dog er andelen af grad ≥ 3 hændelser for infektioner for interventions- og komparatorarmen 12,4 % og 10,0 %. Forekomsten af leukopeni var 37,5 % i interventions-armen mod 54,1 i komparator-armen. Samme mønster sås for trombocytopeni (5,8 % vs. 15,1 %). Andelen af neutropeni i interventions- og komparatorarmen var 37,1 % vs. 51,0 % (grad ≥ 3 hændelser 31,3 % vs. 43,2 %). Samlet set er hæmatologiske uønskede hændelser og neutropeni hyppigere i FCR/Benda + R-armen, hvorimod kardiovaskulære hændelser, blødninger og infektioner sås hyppigere i acala + ven-armen i alle grader af uønskede hændelser. I forhold til ≥ 3 grad uønskede hændelser ses en mere balanceret fordeling mellem interventions- og komparator-armen bortset fra hæmatologiske uønskede hændelser, hvor der hyppigere ses ≥ 3 grad hændelser i patienter behandlet med FCR/Benda + R.

Tabel 10. Uønskede hændelser i AMPLIFY (sikkerhedsdata)

Uønsket hændelse	AV (N=291) n (%)	FCR/BR (N=259) n (%)
Kardiovaskulære hændelser		
Alle grader	27 (9.3)	9 (3.5)
Grad ≥ 3	5 (1.7)	3 (1.2)
Atrieflimmer		
Alle grader	2 (0.7)	2 (0.8)
Grad ≥ 3	1 (0.3)	2 (0.8)
Ventrikulær arytmi/takykarytmi^a		
Alle grader	2 (0.7)	0
Grad ≥ 3	0	0
Anæmi		
Alle grader	20 (6.9)	25 (9.7)
Grad ≥ 3	11 (3.8)	17 (6.6)
Leukopeni		
Alle grader	109 (37.5)	140 (54.1)
Grad ≥ 3	95 (32.6)	120 (46.3)
Neutropeni		
Alle grader	108 (37.1)	132 (51.0)
Grad ≥ 3	94 (32.3)	112 (43.2)
Andre leukopenier		
Alle grader	11 (3.8)	23 (8.9)
Grad ≥ 3	6 (2.1)	16 (6.2)
Trombocytopeni		
Alle grader	17 (5.8)	39 (15.1)
Grad ≥ 3	6 (2.1)	28 (10.8)
Blødninger		
Alle grader	94 (32.3)	11 (4.2)
Grad ≥ 3	3 (1.0)	1 (0.4)



Uønsket hændelse	AV (N=291) n (%)	FCR/BR (N=259) n (%)
Større blødninger		
Alle grader	3 (1.0)	2 (0.8)
Grad ≥3	3 (1.0)	1 (0.4)
Levertoxicitet		
Alle grader	17 (5.8)	9 (3.5)
Grad ≥3	10 (3.4)	4 (1.5)
Hypertension		
Alle grader	12 (4.1)	7 (2.7)
Grad ≥3	8 (2.7)	2 (0.8)
Infektioner		
Alle grader	148 (50.9)	82 (31.7)
Grad ≥3	36 (12.4)	26 (10.0)
Interstitiel lungesygdom		
Alle grader	0	1 (0.4)
Grad ≥3	0	1 (0.4)
Tumorlysesyndrom		
Alle grader	1 (0.3)	8 (3.1)
Grad ≥3	1 (0.3)	8 (3.1)

^aAESI category “ventricular arrhythmias” was defined using the same group of MedDRA preferred terms as the cardiac event subcategory of “ventricular tachyarrhythmia”.

AESI, adverse event of special interest; AV, acalabrutinib + venetoclax; BR, bendamustine + rituximab; CSR, Clinical Study Report; FCR, fludarabine + cyclophosphamide + rituximab.

Source: AMPLIFY CSR.

Uønskede hændelser af særlig interesse (acala + ven vs. kemoimmunoterapier og targeterede behandlinger)

Nedenstående kvalitative beskrivelse af uønskede hændelser af særlig interesse er baseret på ≥ grad 3 hændelser i sammenligningen af acala + ven med kemoimmunoterapierne og de targeterede behandlinger.

Anæmi blev observeret hos 1 % af patienter behandlet med acala + ven. Anæmi blev rapporteret i alle oprindelige studier og optræder hyppigst i forbindelse med behandling med FCR, Benda + R og ibru, med den højest rapporterede frekvens for FCR på 14,6 % i E1912-studiet. De laveste frekvenser ses ved behandling med chlor + O (GLOW: 1,9 %), BR (SEQUOIA: 1,8 %) og zanu (SEQUOIA: <1 %). Anæmi blev observeret hos 2,8 % ved behandling med ibru + ven (GLOW), 6,1 % ved acala monoterapi (ELEVATE-TN).

Atrieflimren blev observeret hos <1 % af patienter behandlet med acala + ven. Atrieflimren blev oprindeligt rapporteret i ni studier med den højeste frekvens for patienter behandlet med ibru monoterapi (ALLIANCE: 9,4 %) eller i kombination med ven (GLOW: 6,6 %) eller obinutuzumab (ILLUMINATE: 5,3 %). Lave frekvenser (< 1 %) blev rapporteret for acala monoterapi og acala + O (ELEVATE-TN), chlor + O (ELEVATE-TN og GLOW), FCR (FLAIR), ven + O og ven + R (GAIA) og zanu (SEQUOIA).

Hypertension blev observeret hos 2,7 % af patienter behandlet med acala + ven. Hypertension blev oprindeligt rapporteret i otte studier. Frekvensen er højest blandt patienter behandlet med ibru monoterapi (ALLIANCE: 29,4 %) og ibru + R (E1912: 18,8 %).



Den laveste frekvens (< 1 %) blev observeret hos patienter behandlet med FCR (FLAIR) og chlor + O (CLL14). Hypertension blev observeret hos 7,5 % af patienter behandlet med ibru + ven (GLOW), 2,2 % behandlet med acala monoterapi (ELEVATE-TN) og 6,3 % behandlet med zanu (SEQUOIA).

Blødning blev observeret hos 1 % af patienter behandlet med acala + ven. Blødning blev kun rapporteret af seks studier oprindeligt og hyppigheden er generelt lav (< 2 %). Hændelser forbundet med blødningstendens afreporteres forskelligt på tværs af studierne. Blødning er ikke rapporteret hos patienter behandlet med ibru + ven (GLOW), men blev observeret hos 1,7 % behandlet med acala monoterapi (ELEVATE-TN) og 3,8 % af patienter behandlet med zanu (SEQUOIA).

Infektioner blev observeret hos 12,4 % af patienter behandlet med acala + ven (2,7 % af de samlede infektioner var COVID-19). Infektioner forekommer hyppigt i de fleste studier og frekvensen er særligt høj (> 20 %) blandt patienter behandlet med acala + O, ibru monoterapi, ibru + ven + O, FCR og benda + R (hhv. ELEVATE-TN, ALLIANCE, GAIA, CLL10). For de øvrige interventioner ligger andelen af patienter med grad 3-5 infektioner mellem 8 og 10 %. Dog er den kun 5,2 % blandt patienter i ILLUMINATE behandlet med chlor + O med forbehold for, at dette er lavt sat. Infektioner blev observeret hos 17,0 % behandlet med ibru + ven (GLOW), 14,0 % behandlet med acala monoterapi (ELEVATE-TN) og 16,3 % behandlet med zanu (SEQUOIA).

Febril neutropeni blev observeret hos 1,7 % af patienter behandlet med acala + ven. Febril neutropeni blev oprindeligt rapporteret i alle studier på nær ét (CLL10), og forekomsten svinger fra < 1 til 15,8 % med den højeste andel blandt patienter i FCR-behandling i E1912. Tilsvarende har patienter i FCR-behandling i GAIA-studiet en forekomst af febril neutropeni på 11,1 %, mens værdier < 1 % blev observeret hos patienter behandlet med FCR i FLAIR-studiet og patienter behandlet med zanu (SEQUOIA). Der er således stor variation i forekomsten af febril neutropeni blandt patienter behandlet med FCR i de forskellige studier, og resultaterne skal derfor fortolkes med forsigtighed. For de øvrige interventioner ligger forekomsten af febril neutropeni mellem 1,1 % (ELEVATE-TN; acala monoterapi) og 7,8 % (GAIA: ibru + ven + O). Febril neutropeni blev observeret hos 1,9 % behandlet med ibru + ven (GLOW), 1,1 % behandlet med acala monoterapi (ELEVATE-TN) og < 1 % hos patienter behandlet med zanu (SEQUOIA). Det bemærkes af fagudvalget, at behandling med venetoclax kan give neutropeni uden at dette translateres til en øget infektionstendens.

Reduktion af hvide blodlegemer blev observeret hos 32,6 % af patienter behandlet med acala + ven. Reduktion af hvide blodlegemer blev oprindeligt rapporteret i ni studier. Denne uønskede hændelse er mest udbredt blandt patienter behandlet med FCR, benda + R og ibru + R med den højeste forekomst hos patienter i FCR-behandling (E1912: 44,3 %; FLAIR: 53,7 %; CLL10: 80,6 %) og den laveste forekomst blandt patienter behandlet med chlor + R (CLL11: < 1 %), ven + R (GAIA: 1,7 %), chlor + O (ILLUMINATE: 2,6 %) og ibru + O (ILLUMINATE: 1,8 %). Reduktion af hvide blodlegemer blev ikke rapporteret hos patienter behandlet med ibru + ven (GLOW), acala monoterapi (ELEVATE-TN) eller zanu (SEQUOIA).



Sekundær malignitet blev observeret hos 1,7 % af patienter behandlet med acala + ven. Sekundær malignitet blev oprindeligt rapporteret i alle studier på nær ét (MABLE). Der er ikke noget klart mønster i forekomsten, men med en hyppighed på > 10 % er sekundær malignitet mest udbredt hos patienter behandlet med FCR, acala + O, chlor + O og ven + O (hhv. FLAIR, ELEVATE-TN, CLL14, GAIA). Den højeste frekvens, 17,0 %, blev rapporteret ved ven + O behandling i CLL14-studiet, mens den laveste frekvens, < 1 %, blev rapporteret for patienter behandlet med benda + R (ALLIANCE) og chlor + O (ILLUMINATE). Det bemærkes, at forekomsten af sekundær malignitet for patienter behandlet med chlor + O varierer mellem studierne, og resultaterne skal derfor fortolkes med forbehold. Otte studier oplyste andelen med sekundær malignitet ekskl. non-melanom hudkræft. Frasortering af non-melanom hudkræft medførte en delvis udjævning af forskellene mellem interventionerne, men forekomsten af sekundær malignitet var fortsat høj ved behandling med chlor + O (CLL14), ven + O (CLL14) og FCR (GAIA). Sekundær malignitet blev observeret hos 7,5 % af patienter behandlet med ibru + ven (GLOW), 8,9 % behandlet med acala monoterapi (ELEVATE-TN) og 7,1 % behandlet med zanu (SEQUOIA).

Ophør af behandling pga. uønskede hændelser blev observeret hos 7,9 % af patienter behandlet med acala + ven. Ophør af behandling pga. uønskede hændelser blev oprindeligt rapporteret i alle studier på nær ét (ALLIANCE). Det er hyppigt for mange interventioner, men forekomsten er særligt høj blandt patienter behandlet med kemoimmunterapi (FCR: 24,1 % i E1912-studiet; benda + R: 18,2 % i MABLE-studiet; chlor + O: 16,4 % i CLL14-studiet). Ophør af behandling pga. uønskede hændelser blev observeret hos 10,4 % af patienter behandlet med ibru + ven (GLOW), 8,9 % behandlet med acala monoterapi (ELEVATE-TN) og 8,3 % af patienter behandlet med zanu (SEQUOIA).

Medicinrådets vurdering af uønskede hændelser

Evidensen vedr. uønskede hændelser er usikker, idet hændelserne er opgjort på forskellige tidspunkter, og der er forskel på, hvilke specifikke uønskede hændelser der er oplyst. Desuden er der anvendt forskellige versioner af CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) til gradering af hændelser på tværs af studierne og aggregering af hændelsestyper f.eks. afrapporteres hændelser relateret til blødninger forskelligt på tværs af NMA'en. Endelig er der usikkerhed ved sammenligning af absolutte rater for uønskede hændelser på tværs af studier, der inkluderer patienter med varierende helbredstilstand og med/uden komorbiditeter. Den varierende opfølgningstid for uønskede hændelser på tværs af studier medfører yderligere usikkerhed, når tidsbegrænsede og kontinuerte behandlinger sammenlignes. For de kontinuerte behandlinger, f.eks. zanu og acala monoterapi vil bivirkninger typisk akkumulere over hele behandlingsperioden, og resultaterne er delvist en funktion af opfølgningstiden. For studier af tidsafgrænsede regimer må det formodes, at hovedparten af bivirkninger opfanges selv med begrænset opfølgningstid.

Den samlede bivirkningsbyrde mellem acala + ven er forholdsvis sammenlignelig med de resterende interventioner. I de relative parvise sammenligninger ses ikke forskel mellem acala + ven og kemoimmunterapierne og de targereterede behandlinger, fraset zanu, hvor der ses en statistisk signifikant forskel til fordel for zanu.



I de absolutte parvise sammenligninger ses en klinisk relevant forskel for tre ud af fem targeterede behandlinger, hvor tre ud af de fem er til fordel for acala + ven, herunder for sammenligningen med ibru + ven.

I den kvalitative sammenligning ligger acala + ven lavt på anæmi, atrieflimren, hypertension, febril neutropeni og sekundær malignitet sammenholdt med kemoimmunoterapierne og de targeterede behandlinger. For blødninger og infektioner ligger acala + ven på niveau med de resterende behandlinger, hvorimod acala + ven ligger højt på reduktion af hvide blodlegemer. Uønskede hændelser for acala + ven ligger på niveau med de øvrige BTK-hæmmere, men muligvis lidt lavere andel på uønskede hændelser på hjertekar.

Overordnet set er der ikke holdepunkter for klinisk betydende forskelle i forekomsten af grad 3-5 uønskede hændelser for acala + ven sammenlignet med de resterende interventioner i NMA'en. Samlet set er det fagudvalgets erfaring, at de targeterede behandlinger ikke adskiller sig på den samlede bivirkningsbyrde på et niveau, der i sig selv har afgørende betydning for valg af behandling ved CLL, men valget kan afhænge af komorbiditeter, behandlingsvarighed og risikoprofil.

Det bemærkes, at evidensen vedr. uønskede hændelser er usikker, og at resultaterne skal fortolkes med forsigtighed.

3.4.6 Helbredsrelateret livskvalitet (vigtigt effektmål)

Som i evidensgennemgangen præsenteres beskrivelsen af livskvalitet i AMPLIFY studiet kvalitativt. Der er indsamlet data om livskvalitet med '*Global health status*' fra *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC-QLQ-C30) og *European Quality of Life – 5 dimension* (EQ-5D).

Der henvises til evidensgennemgangens afsnit 5.4.2.4 for en systematisk gennemgang af den helbredsrelaterede livskvalitet for NMA'ens øvrige studier.

Data for livskvalitet blev i AMPLIFY indsamlet dag 1 i hver behandlingscyklus, ved *safety follow up visit* (SFU) og *post treatment follow up visits* (PTFU). Patienter som ophører med behandling havde SFU 30 (+/-7) dage efter sidste dosis. PTFU afholdtes hver 12 uge i 144 uger (ca. 3 år) og derefter hver 24. uge frem til sygdomsprogression.

Figur 9 i Bilag 4 viser forskelle i ændringen fra baseline frem til PTFU14 på *global health status* fra EORTC-QLQ-C30 for henholdsvis acala + ven og komparator baseret på deskriptive sammenligninger af *non-missing* data. Den gennemsnitlige score for livskvalitet var på moderat niveau ved baseline (67,95-69,05 ud af 100) for alle arme. Der ses tendens til en beskeden klinisk relevant stigning i helbredsrelateret livskvalitet over tid for både interventions- og komparatorarmen (> 5 point). For *global health score* er der ved alle inkluderede målepunkter et betydeligt overlap i konfidensintervallerne for acala + ven og FCR/Benda + R. Ligeledes er der – uanset opfølgningstidspunkt – heller ikke klinisk relevant forskel på forskel på behandling med acala + ven og FCR/Benda + R (< 5 point). Samlet set tilsiger data fra AMPLIFY, at der ikke er klinisk relevant forskel i livskvalitet for acala + ven og FCR/Benda + R målt på *global health score*.



Figur 10 i Bilag 4 viser ændringen fra baseline frem til PTFU14 målt ved EQ-5D-5L for henholdsvis acala + ven samt komparatoren FCR/Benda + R baseret på deskriptive sammenligninger af *non-missing* data. Der ses en beskedent ændring i livskvalitet fra baseline målt ved EQ-5D, men stigningen er generelt mindre end 0.05 point, og dermed ikke klinisk relevant. For EQ-5D var der ligeledes ikke klinisk relevant forskel (0.05 point på 0-1 skala) på behandling med acala + ven og FCR/Benda + R.

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Målt med både EORTC QLQ-C30 '*Global health status*' og EQ-5D opretholder patienter som behandles med acala + ven og FCR/Benda + R en forholdsvis stabil score i opfølgingsperioden. Dog ses tendens til en beskedent klinisk relevant stigning for begge behandlingsarme ved målet '*Global health status*' i opfølgingsperioden. Ved begge livskvalitetsmål ses betydeligt overlap af konfidensintervaller for acala + ven og FCR/Benda + R ved alle målepunkter, og de absolutte forskelle er under den definerede klinisk relevante forskel (5 point eller 0,05 point).

Resultaterne svækkes af, at der kun er indsendt data for '*Global health status*' for EORTC QLQ-C30 og EQ-5D, der er forskel i behandlingstidspunkt for acala + ven og FCR/Benda + R, og dermed indsamlet data på færre måletidspunkter for FCR/Benda + R-armen. De fremsendte resultater må tolkes som en indikation på, at der ikke er klinisk relevant forskel i livskvalitet mellem acala + ven og FCR/Benda + R.

3.4.7 Risiko for bias

Vurdering af risikoen for bias ved *Cochrane risk of bias tool 2.0* ved AMPLIFY fremgår af Bilag 1.

3.5 Klinisk spørgsmål 1: Resultater pr. effektmål

Er der klinisk betydelende forskelle på lægemidlerne til førstelinjebehandling af CLL-patienter med del17p/TP53-mutation?

AMPLIFY-studiet ekskluderer patienter med del17p/TP53-mutation, men Medicinrådet vurderer, at det kliniske spørgsmål kan baseres på ITT-populationen. Dette er i overensstemmelse med indikationen fra EMA. Ligeledes er det fagudvalgets vurdering, at acala + ven er en relevant behandling for patienter med del17p/TP53-mutation, der er forbundet med et væsentligt dårligere respons og ringere prognose på behandling med kemoimmunterapi. Behandlinger der indeholder acalabrutinib er tidligere fundet effektive i højrisikopopulationer som del17p/TP53 mutation [10].

3.5.1 Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtigt)

Der henvises til afsnit 3.4.1 for ITT-populationerne.

3.5.2 Overlevelse (OS) (kritisk)

Der henvises til afsnit 3.4.2 for ITT-populationerne.

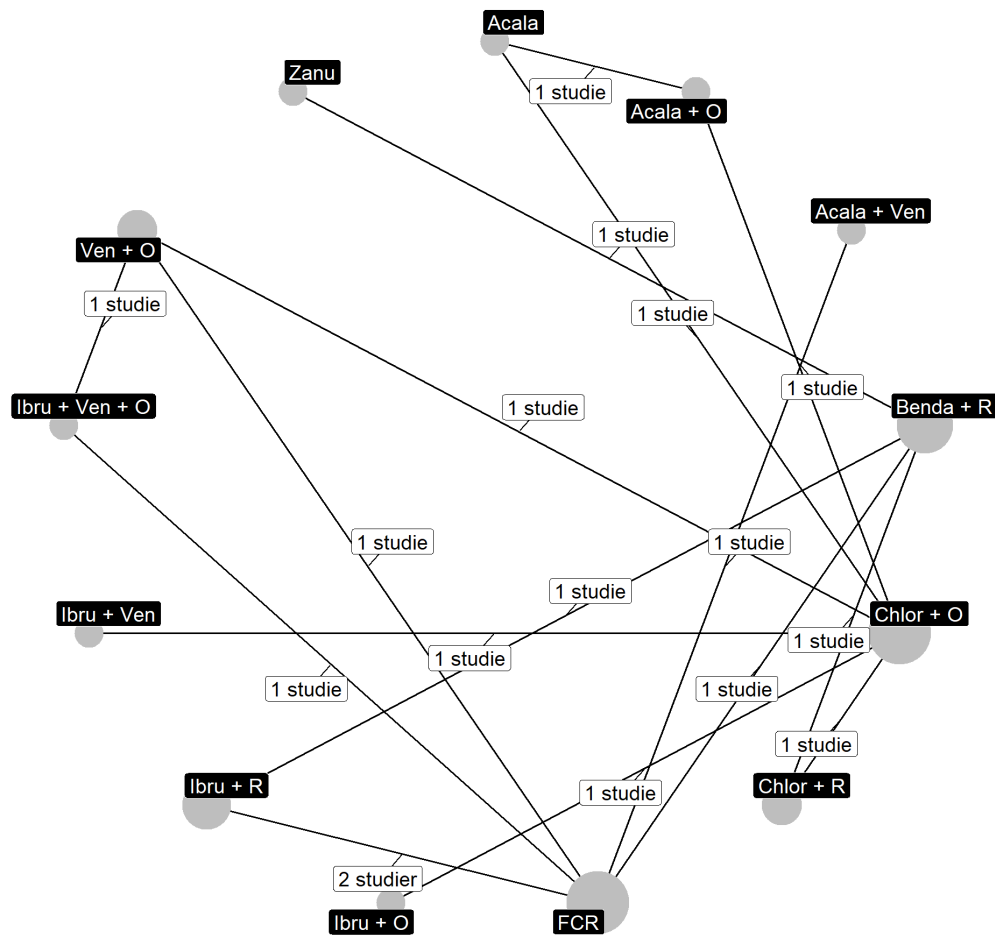


3.6 Klinisk spørgsmål 2: Resultater pr. effektmål

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

3.6.1 Præsentation af resultater for Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtigt)

I Figur 5 nedenfor ses netværket for analysen af effektmålet PFS.



Figur 5. Netværk for analyse af effektmålet PFS for patienter med umuteret IGHV



Effektestimater fra NMA'en for PFS i sammenligning med chlor + O er præsenteret i Tabel 11. Samtlige parvise sammenligninger fra analysen fremgår af Tabel 22 og Tabel 23 i Bilag 2.

Tabel 11. NMA-resultater for PFS– sammenligninger vs. chlor + O for patienter med umuteret IGHV. Klinisk spørgsmål 2.

Intervention	HR versus chlor + O (95 % CI)	P-score	Absolut forskel i PFS-rate vs. chlor + O, %-point ¹
Acala + O	0,06 (0,04; 0,10) (*)	0,99	77,9 (69,7; 82,3)
Acala	0,10 (0,06; 0,16) (*)	0,90	69,7 (58,8; 77,9)
Ibru + O	0,17 (0,10; 0,29) (*)	0,72	57,1 (40,1; 69,7)
Ibru + ven + O	0,19 (0,10; 0,38) (*)	0,67	53,9 (30,4; 69,7)
Ibru + ven	0,22 (0,13; 0,37) (*)	0,59	49,4 (31,4; 64)
Ibru (+ R)	0,24 (0,15; 0,38) (*)	0,55	46,6 (30,4; 60,5)
Ven + O	0,24 (0,17; 0,34) (*)	0,54	46,6 (34,4; 57,1)
Zanu	0,27 (0,14; 0,51) (*)	0,49	42,6 (19,7; 62,2)
Acala + ven	0,49 (0,28; 0,85) (*)	0,34	21.1 (3.7; 41.4)
FCR	0,71 (0,47; 1,09)	0,27	8,7 (-1,6; 22,6)
Chlor + O	–	0,17	–
Benda + R	1,16 (0,77; 1,76)	0,11	-2,7 (-6,9; 6,3)
Chlor + R	2,45 (1,85; 3,25) (*)	0,00	-7,9 (-8,1; -7,1)

Estimater markeret med (*) er statistisk signifikante sammenlignet med chlor + O.

¹ Forskelle i PFS-rate ved 72 måneder estimeret vha. HR-resultater i netværksmetaanalyse.

Resultaterne fra NMA'en viser, at effekten af acala + ven er statistisk signifikant mere effektiv end chlor + O hvad angår PFS (Tabel 11). Dette gør sig ligeledes gældende for samtlige af de øvrige targeterede behandlinger sammenlignet med chlor + O.

I de parvise sammenligninger (både relative og absolutte forskelle), er der både statistisk signifikante og klinisk relevante forskelle mellem acala + ven og alle de undersøgte kemoimmunoterapier, med fordel til acala + ven (Tabel 22 og Tabel 23 i Bilag 2). Dog overlapper konfidensintervallet i sammenligningen med acala + ven MKRF (10 %-point) for benda + R, chlor + O og FCR i de absolutte forskelle.

I de parvise sammenligninger af relative forskelle er effekten statistisk signifikant højere for alle de øvrige targeterede behandlinger end acala + ven fraset sammenligningen med zanu, der ikke er statistisk signifikant (Tabel 22 i Bilag 2).



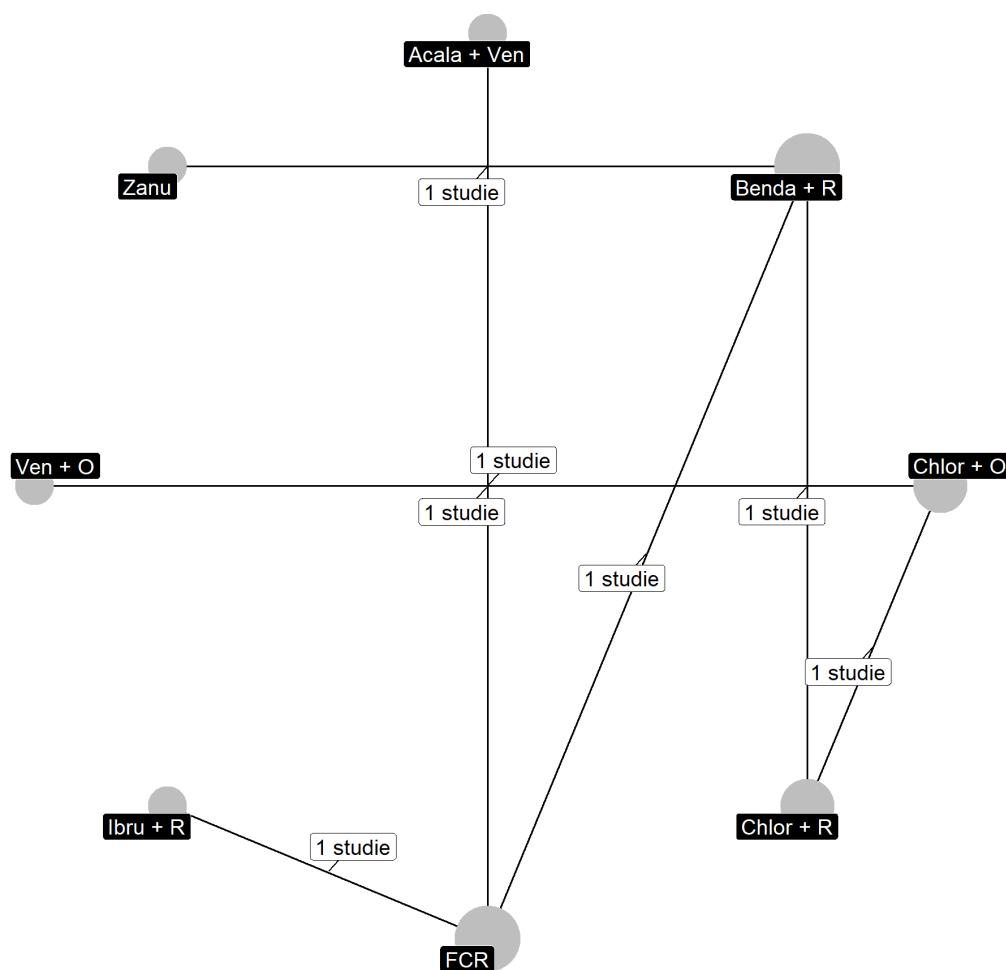
Betragtes de absolutte forskelle overstiger punktestimaterne for de øvrige targetede behandlinger de estimerede rater MKRF i sammenligningen med acala + ven, til fordel for de øvrige targeterede behandlinger (Tabel 23 Tabel 22 i Bilag 2).

Medicinerådets vurdering af PFS

NMA-resultaterne for patienter uden del17p/TP53 mutation og uden IGHV mutation viser i de parvise sammenligninger af relative og absolutte forskelle, at der er statistisk signifikante og klinisk relevante forskelle mellem acala + ven sammenholdt med kemoimmunterapierne til fordel for acala + ven. Effektforskellen mellem acala + ven og de øvrige targeterede behandlinger er til fordel for øvrige behandlinger hvad angår både relative og absolutte forskelle, dog ikke statistisk signifikant for zanu.

3.6.2 Præsentation af resultater for overlevelse (OS) (kritisk)

I Figur 6 nedenfor ses netværket for analysen af effektmålet OS.



Figur 6. Netværk for analyse af effektmålet OS for patienter med umuteret IGHV



Effektestimater fra NMA'en for OS i sammenligning med chlor + O er præsenteret i Tabel 12. Samtlige parvise sammenligninger fra analysen fremgår af Tabel 24 og Tabel 25 i Bilag 2.

Tabel 12. NMA-resultater for OS– sammenligninger vs. chlor + O for patienter med umuteret IGHV. Klinisk spørgsmål 2.

Intervention	HR versus chlor + O (95 % CI)	P-score	Absolut forskel i OS-rate vs. chlor + O, %-point (95 % CI) ¹
Ibru (+ R)	0,35 (0,11; 1,16)	0,94	19,8 (-4,1; 28,5)
Acala + Ven	0,39 (0,13; 1,17)	0,86	18,4 (-4,4; 27,8)
Ven + O	0,68 (0,39; 1,19)	0,72	9,1 (-4,9; 18,4)
Zanu	0,79 (0,23; 2,67)	0,57	5,9 (-32,6; 24,1)
Chlor + O	–	0,44	–
FCR	1,01 (0,43; 2,34)	0,42	-0,3 (-27,8; 17,1)
Benda + R	1,21 (0,59; 2,47)	0,22	-5,4 (-29,7; 11,9)
Chlor + R	1,23 (0,92; 1,65)	0,19	-5,9 (-15,3; 2,2)

¹ Forskelle i OS-rate ved 72 måneder estimeret vha. HR-resultater i netværksmetaanalyse.

I resultaterne fra NMA'en baseret på IGHV umuterede patienter er der ikke statistisk signifikant forskel på acala + ven sammenlignet med chlor + O hvad angår OS. Ibru + R rangerer med den højeste p- score (0,89), efterfulgt af acala + ven (0,86). Der ses heller ikke statistisk signifikant forskel mellem chlor + O og de resterende interventioner i de relative forskelle. Punktestimaterne for ibru + R og acala + ven overstiger MKRF, men forskellene er ikke statistisk signifikante (Tabel 12).

Betragtes de parvise sammenligninger af relative forskelle er der statistisk signifikant forskel mellem acala + ven og FCR til fordel for acala + ven. I de parvise sammenligninger af absolutte forskelle overstiger punktestimaterne MKRF for samtlige kemoimmunoterapier til fordel for acala + ven selvom det kun er i sammenligningen med FCR, at forskellen er statistisk signifikant (Tabel 24 og Tabel 25 i Bilag 2).

I de parvise sammenligninger af relative forskelle ses ikke statistisk signifikant forskel mellem acala + ven og de øvrige targeterede behandlinger (ibru + R, ven + O og zanu). I de parvise sammenligninger af absolutte forskelle for de øvrige targeterede behandlinger overstiger punktestimaterne MKRF for ibru + R og zanu til fordel for acala + ven, men forskellene er ikke statistisk signifikante. Det er kun i sammenligningen med ibru + ven, hvor der ikke ses en effektforskel større end MKRF på 5 %-point (Tabel 24 og Tabel 25 i Bilag 2).



Medicinerådets vurdering af OS

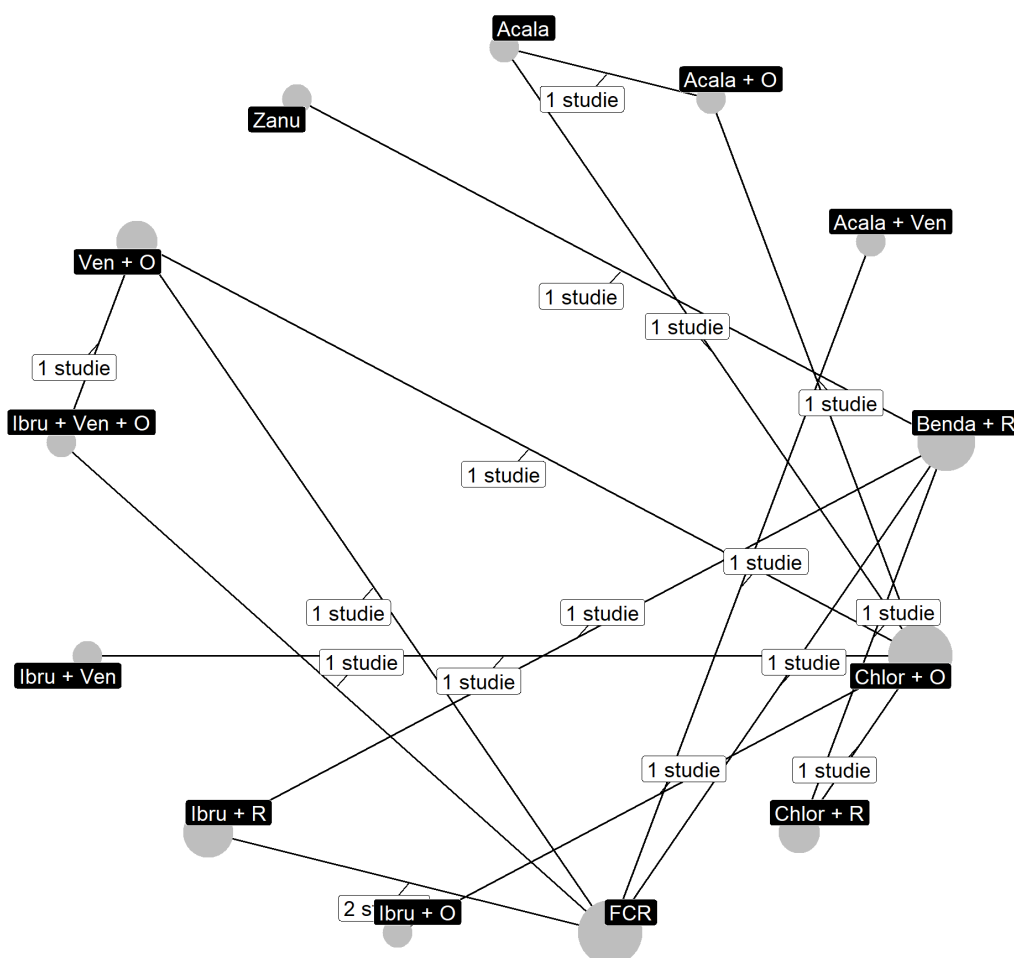
Resultaterne fra NMA'en baseret på patienter uden del17p/TP53 og uden IGHV mutation viser i de parvise sammenligninger relative forskelle af acala + ven og kemoimmunterapiene ses en statistisk signifikant effektforskel til fordel for acala + ven i forhold til FCR. Betragtes de absolutte forskelle ses en klinisk relevant forskel til fordel for acala + ven sammenholdt med samtlige af kemoimmunterapiene og to ud af tre af de øvrige targeterede behandlinger.

3.7 Klinisk spørgsmål 3: Resultater pr. effektmål

Er der klinisk betydnende forskelle på lægemidlerne til førstelinjebehandling af CLL-patienter **uden** del17p/TP53-mutation og **mutteret** IGHV?

3.7.1 Præsentation af resultater for Progressionsfri overlevelse (PFS) (vigtigt)

I Figur 7 nedenfor ses netværket for analysen af effektmålet PFS.



Figur 7. Netværk for analyse af effektmålet PFS for patienter med muteret IGHV



Effektestimater fra NMA'en for PFS i sammenligning med chlor + O er præsenteret i Tabel 13. Samtlige parvise sammenligninger fra analysen fremgår af Tabel 26 og Tabel 27 i Bilag 2.

Tabel 13. NMA-resultater for PFS for patienter med muteret IGHV. Klinisk spørgsmål 3.

Intervention	HR versus chlor + O (95 % CI)	P-score	Absolut forskel i PFS-rate vs. chlor + O, %-point (95 % CI) ¹
Ibru + ven	0,12 (0,03; 0,52) (*)	0,92	45,6 (20,9; 52,3)
Ibru + O	0,20 (0,06; 0,71) (*)	0,83	40,0 (11,7; 50,0)
Acala + O	0,26 (0,09; 0,79) (*)	0,77	36,0 (8,2; 47,7)
Zanu	0,41 (0,11; 1,53)	0,64	26,9 (-15,5; 46,3)
Ibru + ven + O	0,47 (0,10; 2,28)	0,58	23,6 (-28,9; 47,0)
Ven + O	0,52 (0,23; 1,14)	0,55	20,9 (-4,8; 38,0)
Acala	0,52 (0,18; 1,47)	0,54	20,9 (-14,1; 41,4)
Ibru (+ R)	0,62 (0,21; 1,84)	0,49	15,9 (-22,0; 39,3)
Acala + ven	0,71 (0,19; 2,70)	0,43	11,2 (-33,5; 40,7)
Chlor + O	–	0,25	–
FCR	1,07 (0,40; 2,90)	0,23	-2,4 (-35,3; 27,5)
Benda + R	1,16 (0,45; 3,02)	0,19	-5,4 (-36,2; 24,7)
Chlor + R	2,51 (1,15; 5,46) (*)	0,01	-31,6 (-44,1; -5,1)

(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant.

¹ Forskelle i PFS-rate ved 72 måneder estimeret vha. HR-resultater i netværksmetaanalyse.

I resultaterne fra NMA'en for PFS baseret på CLL-patienter *uden* del17p/TP53-mutation med IGHV mutation, er acala + ven ikke statistisk signifikant forskellig fra chlor + O i sammenligning af de relative forskelle (HR: 0,71 [0,19; 2,70]). Her er det udelukkende ibru + ven, ibru + O og acala + O, der er statistisk signifikant forskellige fra chlor + O, hvilket også gør sig gældende i den oprindelige evidensgennemgang. Betragtes den absolutte forskel for acala + ven i sammenligning med chlor + O overstiger punkttestimatet MKRF (11,2 [-33,5; 40,7]), hvilket ligeledes gør sig gældende for de øvrige targeterede behandlinger.



Estimatet for acala + ven sammenlignet med chlor + O er dog ikke statistisk signifikant, hvilket ligeledes gælder for hovedparten af de resterende targeterede interventioner (Tabel 13).

Betragtes de parvise relative sammenligninger er der statistisk signifikant forskel i PFS mellem acala + ven og chlor + R (HR: 0,29 [0,08; 1,00]) til fordel for acala + ven, mens der ikke er statistisk signifikant effektforskel i PFS mellem acala + ven og de øvrige kemoimmuntherapier eller targeterede interventioner (Tabel 26 i Bilag 2).

Betragtes de parvise sammenligninger af de estimerede absolutte forskelle mellem acala + ven og kemoimmuntherapierne overstiger samtlige punkttestimater MKRF (10 %-point) til fordel for acala + ven, men forskellene er ikke statistisk signifikante. Den nedre grænse for konfidensintervallerne mellem acala + ven og kemoimmuntherapierne overlapper ydermere alle MKRF (Tabel 27 i Bilag 2).

For de estimerede absolutte forskelle mellem acala + ven og de øvrige targeterede behandlinger, overstiger punkttestimaterne MKRF for acala + O, ibru + O, ibru + ven, ibru + ven + O og zanu alle MKRF til fordel for disse behandlinger, dog med konfidensintervaller som overlapper med MKRF og forskellene er ikke statistisk signifikante (Tabel 27 i Bilag 2).

Ibru + ven er generelt den højest rangerede intervention baseret på P-score og estimeret HR samt absolutte forskelle i de targeterede behandlinger (Tabel 13 og Tabel 26 og Tabel 27 i Bilag).

Betragtes de observerede PFS rater ved 36 mdr. i AMPLIFY studiet fra den direkte sammenligning af acala + ven (86,0%) versus FCR/BR (79,9%), er den absolutte forskel på punkttestimaterne ikke større end den fastsatte MKRF i PFS på 10 %-point [5].

Medicinrådets vurdering af PFS

I vurderingen er der lagt vægt på de relative og absolutte effektforskelle i Tabel 6 og de parvise sammenligninger i Tabel 13 og Tabel 26 og Tabel 27 i Bilag 2.

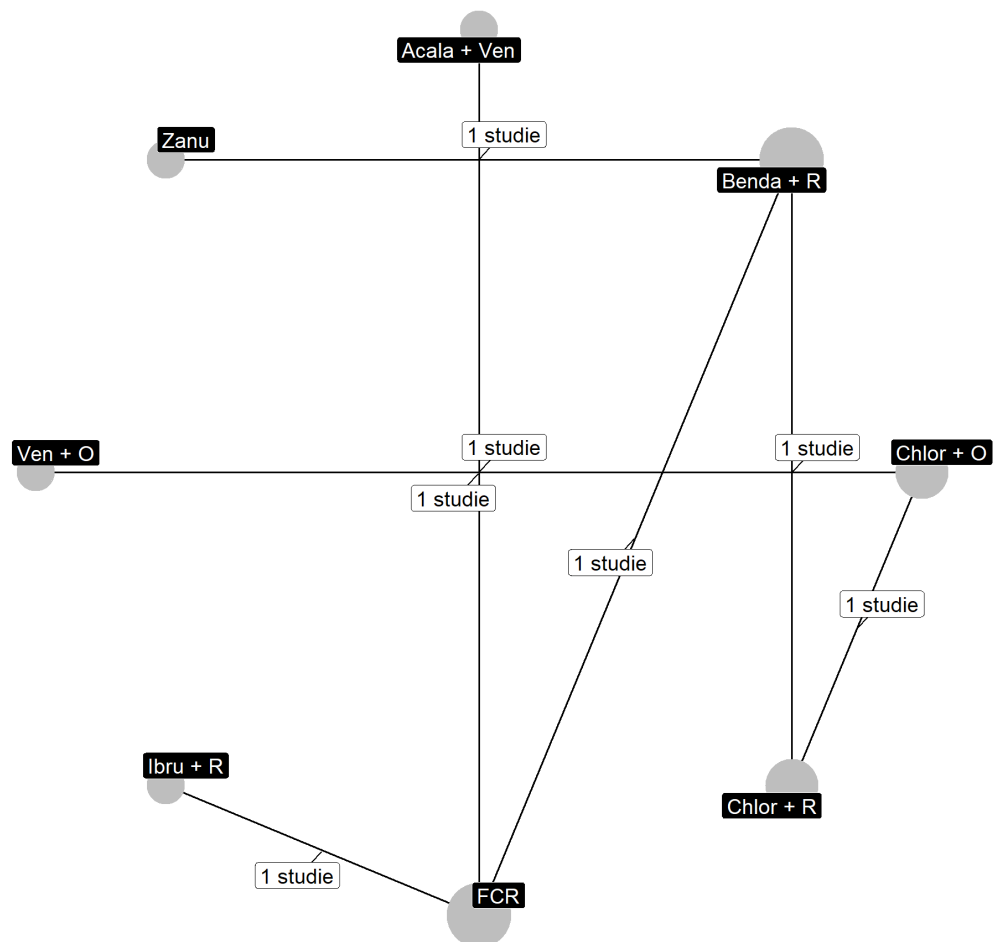
I de parvise sammenligninger af relative forskelle er acala + ven statistisk signifikant forskellig for chlor + R, men der ses ikke statistisk signifikant forskel mellem de øvrige kemoimmuntherapier og targeterede behandlinger. For de estimerede absolutte forskelle overstiger punkttestimaterne MKRF for samtlige kemoimmuntherapier til fordel for acala + ven. I de parvise sammenligninger af absolutte forskelle med de øvrige targeterede behandlinger overstiger punkttestimaterne MKRF for 5 ud af 8 behandlinger til fordel for de øvrige targeterede behandlinger.

Acala + ven rangerer generelt højere end samtlige kemoimmuntherapier, både hvad angår absolutte og relative effektforskelle, dog kun statistisk signifikant for Chlor + R.



3.7.2 Præsentation af resultater for overlevelse (OS) (kritisk)

I Figur 8 nedenfor ses netværket for analysen af effektmålet OS. Effektestimater fra NMA'en for OS i sammenligning med chlor + O er præsenteret i Tabel 14. Samtlige parvise sammenligninger fra analysen fremgår af Tabel 28 og Tabel 29 i Bilag 2.



Figur 8. Netværk for analyse af effektmålet OS for patienter med muteret IGHV



Tabel 14. NMA-resultater for OS for patienter med muteret IGHV. Klinisk spørgsmål 3.

Intervention	HR versus chlor + O (95 % CI)	P-score	Absolut forskel i OS-rate vs. chlor + O, %-point (95 % CI) ¹
Acala + Ven	0,71 (0,14; 3,51)	0,82	5.5 (-34.8; 17.3)
Ven + O	0,91 (0,42; 1,97)	0,74	1.7 (-15.9; 11.3)
Chlor + O	-	0,72	-
Benda + R	1,56 (0,68; 3,57)	0,45	-9.6 (-35.4; 6.1)
Chlor + R	1,59 (0,95; 2,65)	0,40	-10.1 (-25.1; 0.9)
Ibru + R	1,96 (0,27; 14,25)	0,37	-15.7 (-75.7; 14.5)
Zanu	1,94 (0,47; 7,98)	0,34	-15.4 (-63.5; 10.3)
FCR	2,73 (0,82; 9,14)	0,15	-26 (-67.2; 3.4)

¹ Forskelle i OS-rate ved 72 måneder estimeret vha. HR-resultater i netværksmetaanalyse.

I resultaterne fra NMA'en baseret på IGHV muterede patienter er der ikke statistisk signifikant forskel på acala + ven, eller de øvrige interventioner, sammenlignet med chlor + O hvad angår OS (). Den absolutte forskel mellem acala + ven og chlor + O overstiger MKRF (5 %-point), dog overlapper konfidensintervallet med MKRF. Acala + ven har en P-score på 0,82 og rangerer højest af de undersøgte interventioner.

Af de parvise sammenligninger af relative forskelle fremgår det, at der er statistisk signifikant forskel mellem acala + ven og FCR, med fordel til acala + ven, hvad angår OS (HR: 0,26 [0,09; 0,74]), mens der ikke er statistisk signifikant effektforskel i PFS mellem acala + ven og de øvrige kemoimmunoterapier eller targeterede interventioner (Tabel 28 i Bilag 2). Fraset ven + O, overstiger punkttestimaterne MKRF for de resterende parvise sammenligninger af acala + ven sammenlignet med både kemoimmunoterapierne og de øvrige targeterede behandlinger, med fordel til acala + ven. Effekten er kun statistisk signifikant for FCR (Tabel 29 i Bilag 2).

Medicinrådets vurdering af OS

I vurderingen er der lagt vægt på de relative og absolutte effektforskelle i Tabel 14 og de parvise sammenligninger i Tabel 28 og Tabel 29 i Bilag 2.

Acala + ven rangerer højest af de undersøgte interventioner for OS baseret på CLL-patienter *uden* del17p/TP53-mutation med IGHV mutation, både hvad angår P-score, samt relative- og absolutte effektforskelle.

I de parvise sammenligninger af relative forskelle er acala + ven statistisk signifikant forskellig fra FCR, men der ses ikke statistisk signifikant forskel mellem de øvrige kemoimmunoterapier og targeterede behandlinger.



For de estimerede absolutte forskelle overstiger punktestimaterne MKRF for samtlige kemoimmunoterapier til fordel for acala + ven. I de parvise sammenligninger af absolutte forskelle med de øvrige targeterede behandlinger overstiger punktestimaterne MKRF for 2 (ibru + R og zanu) ud af 3 behandlinger til fordel for acala + ven.

Resultaterne fra NMA'en er baseret på studier, hvor der er betragtelig forskel i opfølgningstid (fra 23,5 mdr. i MABLE, 40,8 mdr. i AMPLIFY og 76,4 mdr. i CLL14), hvilket medfører væsentlig heterogenitet i analysen. Desuden er OS-estimerne for flere studier baseret på relativt få hændelser i særdeleshed for subgruppen med muteret IGHV, som har en forholdsvis god prognose. Disse forhold bidrager til usikre estimater med brede konfidensintervaller, som skal fortolkes med forbehold.

3.8 Andre overvejelser

Der refereres til behandlingsvejledningen afsnit 5.8 for [Kronisk lymfatisk leukæmi \(CLL\)](#) for information om øvrige forhold.

3.9 Øvrige forhold

Der refereres til behandlingsvejledningen afsnit 6 for [Kronisk lymfatisk leukæmi \(CLL\)](#) for information om øvrige forhold.



4. Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler

Medicinrådet vurderer, at acalabrutinib + venetoclax kan ligestilles ift. effekt og bivirkninger med de øvrige lægemidler, som blev ligestillet på baggrund af Medicinrådets behandlingsvejledning. Acalabrutinib + venetoclax kan indplaceres i kategorien "Anvend" til alle tre subpopulationer: patienter med del17p/TP53 mutation, patienter uden del17p/TP53 mutation og umuteret IGHV samt patienter uden del17p/TP53 mutation og muteret IGHV.

I vurderingen af acalabrutinib + venetoclax er der lagt vægt på effektmålene overlevelse og progressionsfri overlevelse. Punktestimaterne for acalabrutinib + venetoclax peger i forskellig retning for PFS og OS på tværs af de tre subgrupper sammenlignet med de andre targeterede behandlinger. Der ses en større effekt af acalabrutinib + venetoclax sammenholdt med kemoimmunterapierne i behandlingsvejledningen på progressionsfri overlevelse og overlevelse. 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, vurderer fagudvalget ligeledes ikke, at der vil være en klinisk betydende forskel mellem acalabrutinib + venetoclax og de øvrige targeterede behandlinger, 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.

Sammenlagt vurderes det, at acalabrutinib + venetoclax er et ligeværdigt behandlingsalternativ til de øvrige ligestillede targeterede behandlinger i Medicinrådets behandlingsvejledning, og at behandlingen kan ligestilles til patienter med del17p/TP53 mutation, patienter uden del17p/TP53 mutation og umuteret IGHV samt patienter uden del17p/TP53 mutation og muteret IGHV.

Den samlede indplacering af lægemidlerne kan ses i "*Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang*" på Medicinrådets hjemmeside [Kronisk lymfatisk leukæmi \(CLL\)](#). Heri fremgår også det kliniske sammenligningsgrundlag for de ligestillede lægemidler.



5. Referencer

1. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioural sciences. 2nd edition. Bd. 111. New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1988. 1–579 sider.
2. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care*. 2003;41(5):582–92.
3. Fawsitt CG, Pan J, Orishaba P, Jackson CH, Thom H. Unanchored simulated treatment comparison on survival outcomes using parametric and Royston-Parmar models with application to lenvatinib plus pembrolizumab in renal cell carcinoma. *BMC Med Res Methodol*. 2025;25(1):26.
4. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683–91.
5. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, et al. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2025;392(8):748–62.
6. 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*. 2016;17(7):928–42.
7. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W, Aw A, Wach M, Illes A, et al. Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2025;392(8):748–62.
8. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15:58.
9. 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. *Lancet*. 2020;395(10232):1278–91.
10. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022;36(4):1171–5.
11. Munir, T, Sharman, J, Banerji, V, Foglioatto, L, Herishanu, Y, Walewska, R, et al. ELEVATE-TN: a phase 3, multicentre, open-label study of acalabrutinib (Ab) combined with obinutuzumab (O) or Ab alone versus O plus chlorambucil (Clb) in patients (pts) with treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (TN-CLL). *British Journal of Haematology*. 2020;189(S1):26–8.



12. Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, Broom A, Young M, Kennedy B, et al. Ibrutinib and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (FLAIR): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2023;24(5):535–52.
13. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517–28.
14. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with Bendamustine Plus Rituximab (BR) Chemoimmunotherapy. *Blood*. 2021;138:639.
15. 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*. 2014;370(12):1101–10.
16. Goede et al. OVERALL SURVIVAL BENEFIT OF OBINUTUZUMAB OVER RITUXIMAB WHEN COMBINED WITH CHLORAMBUCIL IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHATIC LEUCEMIA AND COMORBIDITIES: FINAL SURVIVAL ANALYSIS OF THE CLL11 STUDY [internet]. 23rd Congress of the European Hematology Association. 2018 [citeret 22. december 2025]. Tilgængelig fra: <https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215923/valentin.goede.overall.survival.benefit.of.obinutuzumab.over.rituximab.when.html>
17. Michallet A-S, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica*. 2018;103(4):698–706.
18. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink A-M, Robrecht S, 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. *The Lancet Oncology*. 2020;21(9):1188–200.
19. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, Olivieri S, Chang YM, Fink AM, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. *Blood*. 2024;144(18):1924–35.
20. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, Palletta EM, O'Brien S, Barrientos J, et al. Long-term outcomes for ibrutinib–rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022;140(2):112–20.
21. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, Tresckow J von, Zhang C, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2023;388(19):1739–54.



22. Kater A, Hodgkinson B, Moreno C, Levin M-C, Niemann C, et al. Genomic Alterations and Outcomes with Fixed-Duration Ibrutinib+Venetoclax(Ibru+Ven): Results From the Phase 3 GLOW Study in Patients With Previously Untreated CLL [internet]. Poster at European Hematology Association (EHA) Meeting. 2023 [citeret 22. december 2025]. Tilgængelig fra: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/386449/arnon.kater.genetic.alterations.and.outcomes.with.fixed-duration.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D41%2Aspeaker%3D788794%2Asearch%3Dvenetoclax>
23. Kater AP, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin M-D, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *The New England Journal of Medicine*. 2022;1(7):EVIDoa2200006.
24. Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, Franklin J, Zhang C, Maurer C, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *Hemasphere*. 2020;4(1):e336.
25. 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. *The Lancet Oncology*. 2022;23(8):1031–43.
26. Munir T, Shadman M, Robak T, R. Brown J, Kahl B, Ghia P, et al. P639: 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. *Hemasphere*. 2023;7(Suppl):e15364af.
27. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):43–56.
28. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica*. 2022;107(9):2108–20.
29. Tam CS, Giannopoulos K, Jurczak W, Šimkovič M, Shadman M, Österborg A, et al. SEQUOIA: Results of a Phase 3 Randomized Study of Zanubrutinib versus Bendamustine + Rituximab (BR) in Patients with Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). *Blood*. 2021;138(Supplement 1):396.
30. European Medicines Agency. Calquence. International non-proprietary name: Acalabrutinib. Procedure No EMA/H/C/005299/II/0028. 2025. EMA/CHMP/124570/2025.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kronisk lymfatisk leukæmi	
Forperson	Indstillet af
Christian Bjørn Poulsen	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab (repræsenterer også Region Sjælland)
Medlemmer	Udpeget af
Thor Høyer (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Tarec Christoffer El-Galaly <i>Professor, overlæge</i>	Region Midtjylland
Annika Rewes <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Jindrich Mourek <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Camilla Sofie Jørgensen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Samuel Azuz <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Rasmus Bech <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



7. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	18. februar 2026	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Bilag 1: Risiko for bias

Samlet vurdering af risiko for bias i de enkelte studier ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 15. Vurdering af risiko for bias: AMPLIFY, [NCT03836261], Brown et al. [7]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Fra artiklen: <i>Patients were randomly assigned, in a 1:1:1 ratio, to receive acala+ ven, acala + ven + O, or chemoimmunotherapy (investigator's choice of FCR or Benda + R [50% planned for each regimen], with FCR restricted to patients ≤65 years of age who had a creatinine clearance of ≥70 ml per minute). A central interactive voice-response or Web-based response system was used for randomization. When the number of patients randomly assigned to either FCR or Benda + R approached 130, the patients who were assigned that regimen as the investigator's choice were no longer eligible for enrollment in the trial. Crossover treatment was not allowed. Randomization was stratified by age, IGHV mutational status, Rai stage (0 to II [low or intermediate risk of disease progression] vs. III or IV [high risk]), and geographic region.</i> Fordelingen af baselinekarakteristika var sammenlignelige mellem patientgrupperne i de to studiearme acala + ven og FCR/Benda + R.
Risiko for bias ved tildeling af intervention	Forbehold	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter. Flere patienter randomiseret til FCR/Benda + R sammenlignet med acala + ven påbegyndte ikke den tildelte intervention (0 % i acala + ven-gruppen, og 11 % i FCR/Benda + R).
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	Effektmålene blev analyseret for intent-to-treat-populationen, mens sikkerhed blev analyseret for de patienter, der modtog mindst én dosis studiemedicin.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For OS, som er et objektivi mål, er det dog usandsynligt, at der er bias. For PFS kan den manglende blinding påvirke studiepersonalets vurdering. For uønskede hændelser kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser. Denne er tilgængelig i den udgivne <i>Protocol</i> og <i>Supplementary Appendix</i> indeholder de nødvendige detaljer.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er forbehold



8.2 Bilag 2: Parvise sammenligninger fra netværksmetaanalyserne - hovedanalyse

Tabel 16. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS. ITT-populationer (klinisk spørgsmål 1-3)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Acala	Acala	1,93 (1,19; 3,15) (*)	0,39 (0,20; 0,74) (*)	0,18 (0,10; 0,31) (*)	0,21 (0,14; 0,31) (*)	0,10 (0,07; 0,16) (*)	0,25 (0,15; 0,44) (*)	0,84 (0,46; 1,54)	0,58 (0,32; 1,05)	1,00 (0,56; 1,82)	0,79 (0,36; 1,73)	0,55 (0,34; 0,87) (*)	0,32 (0,16; 0,65) (*)	0,60 (0,30; 1,17)
Acala + O	0,52 (0,32; 0,84) (*)	Acala + O	0,20 (0,10; 0,40) (*)	0,09 (0,05; 0,17) (*)	0,11 (0,07; 0,17) (*)	0,05 (0,03; 0,09) (*)	0,13 (0,07; 0,24) (*)	0,44 (0,23; 0,83) (*)	0,30 (0,16; 0,57) (*)	0,52 (0,28; 0,98) (*)	0,41 (0,18; 0,92) (*)	0,28 (0,17; 0,48) (*)	0,17 (0,08; 0,35) (*)	0,31 (0,15; 0,63) (*)
Acala + Ven	2,57 (1,35; 4,89) (*)	4,96 (2,50; 9,82) (*)	Acala + Ven	0,46 (0,31; 0,69) (*)	0,54 (0,32; 0,91) (*)	0,26 (0,16; 0,44) (*)	0,65 (0,47; 0,90) (*)	2,17 (1,07; 4,37) (*)	1,50 (1,01; 2,22) (*)	2,58 (1,29; 5,15) (*)	2,03 (1,08; 3,83) (*)	1,40 (0,84; 2,34)	0,82 (0,48; 1,41)	1,53 (0,88; 2,68)
Benda + R	5,58 (3,21; 9,67) (*)	10,78 (5,94; 19,54) (*)	2,17 (1,46; 3,24) (*)	Benda + R	1,18 (0,79; 1,76)	0,56 (0,39; 0,83) (*)	1,41 (1,12; 1,78) (*)	4,71 (2,54; 8,73) (*)	3,25 (2,46; 4,30) (*)	5,60 (3,06; 10,27) (*)	4,42 (2,45; 7,97) (*)	3,05 (2,03; 4,58) (*)	1,79 (1,10; 2,91) (*)	3,33 (2,26; 4,92) (*)
Chlor + O	4,74 (3,24; 6,92) (*)	9,16 (5,90; 14,23) (*)	1,85 (1,10; 3,11) (*)	0,85 (0,57; 1,27)	Chlor + O	0,48 (0,38; 0,60) (*)	1,20 (0,80; 1,81)	4,00 (2,50; 6,41) (*)	2,76 (1,76; 4,34) (*)	4,76 (3,02; 7,51) (*)	3,75 (1,90; 7,41) (*)	2,59 (1,96; 3,42) (*)	1,52 (0,84; 2,75)	2,83 (1,62; 4,95) (*)



Intervent ion	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Chlor + R	9,87 (6,37; 15,31) (*)	19,09 (11,65; 31,25) (*)	3,85 (2,30; 6,45) (*)	1,77 (1,21; 2,59) (*)	2,08 (1,67; 2,60) (*)	Chlor + R	2,50 (1,68; 3,74) (*)	8,33 (4,95; 14,03) (*)	5,76 (3,71; 8,95) (*)	9,92 (5,98; 16,46) (*)	7,82 (3,98; 15,37) (*)	5,40 (3,86; 7,55) (*)	3,17 (1,76; 5,70) (*)	5,90 (3,42; 10,17) (*)
FCR	3,95 (2,26; 6,89) (*)	7,63 (4,18; 13,91) (*)	1,54 (1,11; 2,13) (*)	0,71 (0,56; 0,89) (*)	0,83 (0,55; 1,25)	0,40 (0,27; 0,60) (*)	FCR	3,33 (1,79; 6,21) (*)	2,30 (1,84; 2,88) (*)	3,97 (2,15; 7,31) (*)	3,13 (1,81; 5,38) (*)	2,16 (1,45; 3,21) (*)	1,27 (0,82; 1,94)	2,36 (1,50; 3,71) (*)
Ibru + O	1,18 (0,65; 2,17)	2,29 (1,20; 4,36) (*)	0,46 (0,23; 0,93) (*)	0,21 (0,11; 0,39) (*)	0,25 (0,16; 0,40) (*)	0,12 (0,07; 0,20) (*)	0,30 (0,16; 0,56) (*)	Ibru + O	0,69 (0,36; 1,33)	1,19 (0,62; 2,29)	0,94 (0,41; 2,15)	0,65 (0,37; 1,12)	0,38 (0,18; 0,81) (*)	0,71 (0,34; 1,47)
Ibru + R	1,71 (0,95; 3,09)	3,31 (1,76; 6,22) (*)	0,67 (0,45; 0,99) (*)	0,31 (0,23; 0,41) (*)	0,36 (0,23; 0,57) (*)	0,17 (0,11; 0,27) (*)	0,43 (0,35; 0,54) (*)	1,45 (0,75; 2,78)	Ibru + R	1,72 (0,91; 3,27)	1,36 (0,75; 2,45)	0,94 (0,60; 1,46)	0,55 (0,34; 0,89) (*)	1,02 (0,63; 1,66)
Ibru + Ven	1,00 (0,55; 1,80)	1,92 (1,02; 3,62) (*)	0,39 (0,19; 0,78) (*)	0,18 (0,10; 0,33) (*)	0,21 (0,13; 0,33) (*)	0,10 (0,06; 0,17) (*)	0,25 (0,14; 0,46) (*)	0,84 (0,44; 1,62)	0,58 (0,31; 1,10)	Ibru + Ven	0,79 (0,35; 1,79)	0,54 (0,32; 0,93) (*)	0,32 (0,15; 0,67) (*)	0,59 (0,29; 1,22)
Ibru + Ven + O	1,26 (0,58; 2,75)	2,44 (1,09; 5,49) (*)	0,49 (0,26; 0,93) (*)	0,23 (0,13; 0,41) (*)	0,27 (0,13; 0,53) (*)	0,13 (0,07; 0,25) (*)	0,32 (0,19; 0,55) (*)	1,07 (0,47; 2,44)	0,74 (0,41; 1,33)	1,27 (0,56; 2,88)	Ibru + Ven + O	0,69 (0,35; 1,35)	0,41 (0,20; 0,81) (*)	0,75 (0,37; 1,53)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Ven + O	1,83 (1,14; 2,93) (*)	3,54 (2,10; 5,96) (*)	0,71 (0,43; 1,19)	0,33 (0,22; 0,49) (*)	0,39 (0,29; 0,51) (*)	0,19 (0,13; 0,26) (*)	0,46 (0,31; 0,69) (*)	1,54 (0,89; 2,67)	1,07 (0,68; 1,66)	1,84 (1,08; 3,14) (*)	1,45 (0,74; 2,84)	Ven + O	0,59 (0,33; 1,05)	1,09 (0,62; 1,92)
Ven + R	3,12 (1,54; 6,29) (*)	6,03 (2,88; 12,60) (*)	1,22 (0,71; 2,08)	0,56 (0,34; 0,91) (*)	0,66 (0,36; 1,19)	0,32 (0,18; 0,57) (*)	0,79 (0,51; 1,21)	2,63 (1,24; 5,61) (*)	1,82 (1,12; 2,95) (*)	3,13 (1,48; 6,61) (*)	2,47 (1,24; 4,93) (*)	1,70 (0,95; 3,05)	Ven + R	1,86 (1,00; 3,48)
Zanu	1,67 (0,85; 3,28)	3,23 (1,59; 6,58) (*)	0,65 (0,37; 1,14)	0,30 (0,20; 0,44) (*)	0,35 (0,20; 0,62) (*)	0,17 (0,10; 0,29) (*)	0,42 (0,27; 0,67) (*)	1,41 (0,68; 2,93)	0,98 (0,60; 1,58)	1,68 (0,82; 3,45)	1,32 (0,65; 2,69)	0,91 (0,52; 1,61)	0,54 (0,29; 1,00)	Zanu

* Angiver statistisk signifikante forskelle.



Tabel 17. NMA-resultater – parvise sammenligninger af PFS-rater. ITT-populationer (klinisk spørgsmål 1-3)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Acala	0 (0; 0)	-12.2 (-25.6; -2.7)	28.7 (10.5; 41)	55.8 (40.7; 67)	50.9 (40.6; 59)	68.6 (56; 75.9)	44.7 (29.1; 54.5)	4.3 (-12.7; 15.6)	15 (-1.6; 26.2)	0 (-16.8; 11)	6 (-17.2; 20)	16.9 (4.4; 26.6)	35.9 (15.4; 48.6)	14 (-5.1; 26.6)
Acala + O	12.1 (3.8; 17.7)	0 (0; 0)	41 (28.1; 48.3)	68.5 (57.1; 74.9)	62.8 (55.4; 68.2)	81.1 (71; 86.7)	56.7 (45.6; 63.4)	16.3 (4.6; 23.3)	27.1 (15.4; 33.9)	12.1 (0.5; 18.9)	18.2 (2.2; 26.6)	29.5 (20; 35.3)	47.8 (33.8; 55.8)	26.1 (12.8; 33.7)
Acala + Ven	-28.7 (-51.7; -7.7)	-41.1 (-65.3; -18.8)	0 (0; 0)	27.2 (12.3; 40.7)	22.1 (3.2; 39.6)	39.6 (20.5; 56)	15.7 (3.8; 27)	-24.6 (-49.4; -1.8)	-13.9 (-28.2; -0.3)	-28.9 (-53.4; -6.4)	-22.9 (-45.6; -2.1)	-11.7 (-30.3; 5.5)	7.3 (-12.4; 25.1)	-14.5 (-34.7; 3.9)
Benda + R	-55.9 (-68.1; -36.8)	-68.2 (-80.8; -47.7)	-27.1 (-36.9; -13.8)	0 (0; 0)	-5.2 (-14.9; 8.2)	12.7 (3; 24.8)	-11.4 (-17.7; -4)	-51.7 (-64.7; -30.4)	-41 (-48.3; -31.8)	-56 (-68.8; -35.1)	-50 (-62.5; -29.8)	-38.9 (-48.6; -25.3)	-20 (-31.2; -3.5)	-41.7 (-51.4; -28.7)
Chlor + O	-50.7 (-61.7; -37.2)	-63.1 (-75.4; -47.4)	-22.1 (-36.1; -3.5)	5.1 (-6.4; 19.3)	0 (0; 0)	17.6 (10.7; 25.7)	-6.3 (-18.1; 8.1)	-46.6 (-59.6; -29.8)	-35.8 (-48.5; -19.7)	-50.8 (-63.6; -34.6)	-44.9 (-61.5; -20.5)	-33.7 (-42.1; -24)	-14.9 (-30.2; 6.4)	-36.6 (-51.5; -16.5)
Chlor + R	-68.3 (-71.8; -59.6)	-80.5 (-84; -70.4)	-39.6 (-43.3; -28.8)	-12.4 (-15.5; -5.2)	-17.5 (-19.8; -13.9)	0 (0; 0)	-23.9 (-27.3; -16.3)	-64.1 (-67.8; -53.2)	-53.5 (-57; -44.7)	-68.4 (-72; -57.9)	-62.2 (-66; -46.8)	-51.1 (-54; -45.1)	-32.4 (-36.2; -19.5)	-54.3 (-58.1; -42.5)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
FCR	-44.4 (-61.6; -24.1)	-56.8 (-74.9; -35)	-15.8 (-26.6; -3.8)	11.3 (3.6; 20)	6.4 (-6.9; 21.5)	23.9 (10.7; 38.2)	0 (0; 0)	-40.2 (-58.9; -17.8)	-29.5 (-37.2; -21.3)	-44.6 (-63; -22.4)	-38.7 (-55.3; -18.8)	-27.5 (-40.3; -13)	-8.7 (-22.3; 7.3)	-30.3 (-44.8; -13.7)
Ibru + O	-4.1 (-22.7; 8.6)	-16.5 (-36.5; -2.8)	24.6 (2.6; 38.9)	52 (33; 65.5)	46.6 (32.6; 56.6)	64.1 (48.8; 75.9)	40.2 (21; 53.5)	0 (0; 0)	10.7 (-9.6; 24.3)	-4.3 (-24.6; 9.4)	1.7 (-25; 18.2)	12.8 (-3.8; 25.1)	31.7 (7.7; 46.9)	9.8 (-13; 24.8)
Ibru + R	-14.8 (-35.4; 1.2)	-27.2 (-49.4; -10.1)	13.7 (0.4; 25.2)	40.7 (31.3; 49.6)	36 (20.2; 48.7)	54.1 (38.2; 66.3)	29.8 (22.3; 36)	-10.8 (-33.7; 6.8)	0 (0; 0)	-15 (-37.5; 2.1)	-9.1 (-29.8; 7.2)	2 (-13.2; 14.8)	20.9 (4.3; 34.5)	-0.6 (-17.4; 12.8)
Ibru + Ven	0 (-16.4; 11.3)	-12.1 (-30.1; -0.3)	28.7 (8.7; 41.7)	55.8 (38.7; 67)	50.9 (38.7; 60.3)	68.6 (54.1; 78.5)	44.7 (27.7; 55.6)	4.3 (-14.4; 16.3)	15 (-3.1; 26.6)	0 (0; 0)	6 (-18.4; 20.4)	17.4 (2.3; 27.5)	35.9 (14.4; 49.5)	14.4 (-6.5; 27.1)
Ibru + Ven + O	-5.8 (-31.2; 10.5)	-18.2 (-44.8; -1.3)	22.9 (2.6; 36.9)	49.6 (31.3; 62.6)	44.5 (22.8; 60.3)	62 (41; 75.9)	38.5 (21.6; 50.5)	-1.8 (-28.9; 15.3)	8.9 (-9.6; 22.1)	-6 (-32.9; 11)	0 (0; 0)	11.2 (-10.4; 26.1)	29.7 (7.7; 45.3)	8.4 (-14.5; 23.5)
Ven + O	-17 (-33.5; -3.2)	-29.4 (-47.8; -14.3)	11.8 (-6.4; 26.3)	38.7 (24.9; 50.8)	33.4 (24.2; 42.5)	50.5 (39.6; 62)	27.7 (13.6; 39.4)	-12.7 (-32.2; 2.9)	-2.2 (-17.6; 11.1)	-17.1 (-36; -1.8)	-11.2 (-35.2; 7.5)	0 (0; 0)	18.7 (-1.8; 35.2)	-2.8 (-22.8; 13.2)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Ven + R	-35.8 (-59.3; -11.5)	-48.2 (-72.5; -22.9)	-7.3 (-25.8; 11.8)	20 (2.9; 37.7)	14.8 (-5.5; 36)	32 (12.2; 52.3)	8.6 (-6.6; 24.2)	-31.6 (-56.5; -6)	-20.9 (-38; -3.7)	-35.9 (-60.6; -10.4)	-30.1 (-53.1; -6.2)	-18.8 (-38.9; 1.7)	0 (0; 0)	-21.6 (-43; 0)
Zanu	-14 (-37.6; 3.6)	-26.4 (-51.4; -8)	14.7 (-4.8; 29.9)	41.7 (28.8; 53.2)	36.9 (17.1; 52)	54.1 (35.6; 68.6)	30.6 (14.6; 42.9)	-9.9 (-35.6; 8.9)	0.6 (-15.8; 14.2)	-14.2 (-39.5; 4.3)	-8.2 (-33.2; 10.3)	3 (-16.8; 18.2)	21.5 (0; 38.2)	0 (0; 0)



Tabel 18. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS. ITT-populationer (klinisk spørgsmål 1-3)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Acala	Acala	1,78 (0,61; 5,18)	2,56 (0,26; 24,97)	0,76 (0,13; 4,47)	0,98 (0,35; 2,75)	0,75 (0,19; 2,98)	0,84 (0,11; 6,36)	0,91 (0,21; 4,02)	1,20 (0,14; 10,29)	2,13 (0,49; 9,36)	1,42 (0,35; 5,84)	0,87 (0,11; 6,83)
Acala + O	0,56 (0,19; 1,63)	Acala + O	1,43 (0,14; 14,26)	0,43 (0,07; 2,57)	0,55 (0,19; 1,61)	0,42 (0,10; 1,72)	0,47 (0,06; 3,64)	0,51 (0,11; 2,32)	0,67 (0,08; 5,88)	1,19 (0,26; 5,40)	0,80 (0,19; 3,37)	0,49 (0,06; 3,91)
Acala + Ven	0,39 (0,04; 3,82)	0,70 (0,07; 6,94)	Acala + Ven	0,30 (0,07; 1,25)	0,38 (0,05; 2,92)	0,29 (0,05; 1,78)	0,33 (0,11; 0,95) (*)	0,35 (0,04; 3,53)	0,47 (0,13; 1,70)	0,83 (0,08; 8,24)	0,56 (0,06; 5,27)	0,34 (0,06; 2,01)
Benda + R	1,31 (0,22; 7,73)	2,35 (0,39; 14,12)	3,36 (0,80; 14,11)	Benda + R	1,29 (0,31; 5,44)	0,98 (0,32; 2,96)	1,11 (0,42; 2,93)	1,19 (0,20; 7,18)	1,57 (0,46; 5,35)	2,80 (0,47; 16,75)	1,87 (0,33; 10,58)	1,15 (0,40; 3,26)
Chlor + O	1,02 (0,36; 2,86)	1,82 (0,62; 5,32)	2,61 (0,34; 19,89)	0,78 (0,18; 3,27)	Chlor + O	0,76 (0,30; 1,91)	0,86 (0,15; 4,88)	0,93 (0,32; 2,70)	1,22 (0,18; 8,06)	2,17 (0,75; 6,28)	1,45 (0,55; 3,81)	0,89 (0,15; 5,27)
Chlor + R	1,34 (0,34; 5,36)	2,39 (0,58; 9,86)	3,43 (0,56; 20,97)	1,02 (0,34; 3,08)	1,32 (0,52; 3,31)	Chlor + R	1,13 (0,26; 4,92)	1,22 (0,30; 5,01)	1,60 (0,31; 8,34)	2,86 (0,70; 11,67)	1,91 (0,50; 7,25)	1,17 (0,26; 5,36)
FCR	1,18 (0,16; 8,92)	2,11 (0,27; 16,26)	3,03 (1,05; 8,72) (*)	0,90 (0,34; 2,38)	1,16 (0,20; 6,59)	0,88 (0,20; 3,84)	FCR	1,08 (0,14; 8,27)	1,42 (0,67; 2,99)	2,53 (0,33; 19,30)	1,68 (0,23; 12,27)	1,04 (0,25; 4,30)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Ibru + O	1,10 (0,25; 4,87)	1,97 (0,43; 8,95)	2,82 (0,28; 28,01)	0,84 (0,14; 5,04)	1,08 (0,37; 3,15)	0,82 (0,20; 3,38)	0,93 (0,12; 7,14)	Ibru + O	1,32 (0,15; 11,55)	2,35 (0,52; 10,60)	1,57 (0,37; 6,62)	0,96 (0,12; 7,67)
Ibru + R	0,84 (0,10; 7,20)	1,49 (0,17; 13,11)	2,14 (0,59; 7,81)	0,64 (0,19; 2,17)	0,82 (0,12; 5,43)	0,62 (0,12; 3,24)	0,71 (0,33; 1,49)	0,76 (0,09; 6,67)	Ibru + R	1,78 (0,20; 15,57)	1,19 (0,14; 9,93)	0,73 (0,15; 3,65)
Ibru + Ven	0,47 (0,11; 2,06)	0,84 (0,19; 3,78)	1,20 (0,12; 11,87)	0,36 (0,06; 2,13)	0,46 (0,16; 1,33)	0,35 (0,09; 1,43)	0,40 (0,05; 3,03)	0,43 (0,09; 1,92)	0,56 (0,06; 4,89)	Ibru + Ven	0,67 (0,16; 2,80)	0,41 (0,05; 3,25)
Ven + O	0,70 (0,17; 2,89)	1,26 (0,30; 5,32)	1,80 (0,19; 17,07)	0,54 (0,09; 3,03)	0,69 (0,26; 1,81)	0,52 (0,14; 1,99)	0,59 (0,08; 4,33)	0,64 (0,15; 2,70)	0,84 (0,10; 7,02)	1,50 (0,36; 6,29)	Ven + O	0,62 (0,08; 4,65)
Zanu	1,14 (0,15; 8,93)	2,04 (0,26; 16,28)	2,93 (0,50; 17,24)	0,87 (0,31; 2,47)	1,12 (0,19; 6,64)	0,85 (0,19; 3,90)	0,97 (0,23; 4,01)	1,04 (0,13; 8,28)	1,37 (0,27; 6,83)	2,44 (0,31; 19,32)	1,63 (0,22; 12,29)	Zanu



Tabel 19. NMA-resultater – parvise sammenligninger af OS-rater. ITT-populationer (klinisk spørgsmål 1-3)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Acala	0 (0; 0)	-11.9 (-46.6; 6.7)	-17 (-83.9; 9.5)	7.5 (-50.2; 31.8)	0.5 (-32.9; 18.7)	7.9 (-38; 29.7)	4.6 (-58.6; 30.2)	2.4 (-47; 24.8)	-4.3 (-69.5; 21.9)	-14.7 (-63.9; 7.6)	-7.8 (-54.9; 13.9)	3.6 (-60.2; 29.4)
Acala + O	12 (-14.2; 23.7)	0 (0; 0)	-5.1 (-73.3; 11.1)	19.3 (-32.7; 34.5)	12.5 (-13.9; 24)	20 (-18.2; 33.7)	16.6 (-44.1; 32.2)	14.5 (-27.4; 28.5)	7.7 (-57; 23.7)	-2.7 (-44.4; 11.3)	4 (-35.1; 17.7)	15.5 (-46.3; 31.3)
Acala + Ven	17.2 (-44.5; 28.9)	5.1 (-57.1; 16.9)	0 (0; 0)	24.5 (-7; 34.5)	17.7 (-35.1; 29)	25.3 (-19.4; 36.1)	21.6 (1.4; 30.2)	19.8 (-42.6; 31.2)	12.8 (-14.1; 22.2)	2.5 (-59.6; 14.2)	9.2 (-51.3; 20.9)	20.7 (-22.6; 31.3)
Benda + R	-7.4 (-63.6; 22.7)	-19.5 (-75.9; 10.7)	-24.4 (-73.1; 2.5)	0 (0; 0)	-7 (-55.7; 20)	0.6 (-37.8; 24.1)	-3 (-36.6; 18.3)	-4.9 (-61.4; 25.2)	-11.7 (-54.1; 13.1)	-22.2 (-78.6; 7.9)	-15.4 (-70.8; 14.4)	-4 (-40.1; 18.6)
Chlor + O	-0.5 (-34.1; 18.1)	-12.5 (-47.6; 6.5)	-17.5 (-80.8; 8.4)	6.8 (-41; 29.6)	0 (0; 0)	7.6 (-22; 24.9)	4 (-52.8; 28.6)	1.9 (-33; 20.9)	-4.8 (-65.2; 20.8)	-15.2 (-49.9; 3.7)	-8.4 (-39.6; 9.4)	3.1 (-54.8; 27.8)
Chlor + R	-8 (-55.3; 18.7)	-20 (-68.1; 7.2)	-25.1 (-81.6; 5.5)	-0.6 (-39; 22.9)	-7.7 (-39.6; 13.4)	0 (0; 0)	-3.5 (-53; 24.2)	-5.6 (-53.6; 21.6)	-12.3 (-65.9; 17.1)	-22.8 (-70.6; 4.4)	-16 (-61.7; 10.5)	-4.5 (-55.2; 23.6)
FCR	-4.4 (-65.7; 24.7)	-16.4 (-78; 13)	-21.5 (-57.4; -0.6)	3 (-29.9; 22.9)	-4 (-60.4; 23.7)	3.7 (-46; 29.2)	0 (0; 0)	-2.1 (-63.5; 27.4)	-8.8 (-33.4; 7.7)	-19.3 (-80.6; 10.1)	-12.3 (-73.1; 16.8)	-1.1 (-49.2; 24)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Ibru + O	-2.5 (-52.5; 21.7)	-14.6 (-65.3; 10)	-19.5 (-85; 9.2)	4.9 (-53.1; 31.4)	-2 (-37.8; 18.1)	5.6 (-42.2; 29.2)	2 (-60.5; 29.8)	0 (0; 0)	-6.8 (-70.9; 21.6)	-17.3 (-67.8; 7.1)	-10.5 (-59; 13.5)	1.1 (-62; 29)
Ibru + R	4.1 (-62.3; 26.7)	-7.7 (-74.6; 14.9)	-12.8 (- 53.4; 5.1)	11.6 (-26.5; 29.2)	4.7 (-55.7; 26.5)	12.5 (-40.8; 32.8)	8.6 (-12.3; 21.6)	6.7 (-60.1; 29.3)	0 (0; 0)	-10.4 (-77.3; 12.2)	-3.7 (-69.5; 18.9)	7.8 (-44; 27.8)
Ibru + Ven	14.7 (-22.2; 26.4)	2.7 (-35.2; 14.6)	-2.4 (-67.9; 11.4)	22.1 (-25.8; 35)	15.2 (-7.9; 25.1)	22.8 (-11.6; 34.2)	19.1 (-37.8; 32.6)	17.1 (-20.6; 29.3)	10.5 (-51.1; 24.3)	0 (0; 0)	6.8 (-28.5; 18.5)	18.2 (-40; 31.8)
Ven + O	8 (-34.5; 24.3)	-4.2 (-47.6; 12.4)	-9.2 (-77.8; 10.4)	15.2 (-38.5; 33.6)	8.4 (-17.8; 21.7)	16.2 (-23.5; 31.9)	12.5 (-49.5; 31.4)	10.3 (-33; 27)	3.7 (-61.9; 23.1)	-6.9 (-50; 9.7)	0 (0; 0)	11.2 (-51.5; 30.5)
Zanu	-3.4 (-65.7; 25)	-15.5 (-78; 13.2)	-20.6 (-78; 6.3)	4 (-31.3; 24.1)	-3 (-60.5; 24)	4.7 (-46.5; 29.7)	0.8 (-47.2; 25.4)	-1.1 (-63.5; 27.8)	-7.8 (-61.2; 18.2)	-18.3 (-80.6; 10.5)	-11.5 (-73.2; 17)	0 (0; 0)



Tabel 20. NMA-resultater – parvise sammenligninger af RR for uønskede hændelser. ITT-populationer (klinisk spørgsmål 1-3)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru (+ R)	Ibru + O	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Acala	Acala	0,71 (0,59; 0,84) (*)	0,80 (0,62; 1,03)	0,79 (0,64; 0,97) (*)	0,71 (0,60; 0,85) (*)	0,91 (0,74; 1,12)	0,71 (0,58; 0,87) (*)	0,71 (0,56; 0,89) (*)	0,67 (0,53; 0,84) (*)	0,66 (0,51; 0,84) (*)	0,69 (0,56; 0,86) (*)	0,69 (0,56; 0,84) (*)	0,79 (0,64; 0,99) (*)	1,11 (0,86; 1,44)
Acala + O	1,41 (1,18; 1,68) (*)	Acala + O	1,13 (0,90; 1,42)	1,11 (0,93; 1,33)	1,01 (0,88; 1,15)	1,29 (1,08; 1,53) (*)	1,00 (0,84; 1,19)	1,00 (0,82; 1,22)	0,94 (0,77; 1,16)	0,93 (0,75; 1,15)	0,98 (0,82; 1,17)	0,97 (0,83; 1,15)	1,12 (0,93; 1,35)	1,57 (1,25; 1,98) (*)
Acala + Ven	1,25 (0,97; 1,61)	0,88 (0,70; 1,11)	Acala + Ven	0,98 (0,84; 1,15)	0,89 (0,74; 1,07)	1,14 (0,94; 1,37)	0,88 (0,76; 1,02)	0,88 (0,74; 1,05)	0,83 (0,66; 1,06)	0,82 (0,64; 1,05)	0,86 (0,73; 1,02)	0,86 (0,73; 1,01)	0,99 (0,83; 1,18)	1,39 (1,13; 1,72) (*)
Benda + R	1,27 (1,03; 1,57) (*)	0,90 (0,75; 1,08)	1,02 (0,87; 1,19)	Benda + R	0,91 (0,81; 1,02)	1,16 (1,04; 1,30) (*)	0,90 (0,85; 0,96) (*)	0,90 (0,80; 1,00)	0,85 (0,70; 1,03)	0,83 (0,68; 1,02)	0,88 (0,80; 0,97) (*)	0,88 (0,80; 0,96) (*)	1,01 (0,90; 1,13)	1,42 (1,23; 1,64) (*)
Chlor + O	1,40 (1,18; 1,68) (*)	0,99 (0,87; 1,14)	1,13 (0,94; 1,35)	1,10 (0,99; 1,24)	Chlor + O	1,28 (1,15; 1,42) (*)	0,99 (0,89; 1,11)	0,99 (0,86; 1,14)	0,94 (0,81; 1,09)	0,92 (0,78; 1,09)	0,97 (0,87; 1,09)	0,97 (0,88; 1,06)	1,11 (0,98; 1,26)	1,56 (1,30; 1,88) (*)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru (+ R)	Ibru + O	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Chlor + R	1,10 (0,89; 1,35)	0,78 (0,65; 0,92) (*)	0,88 (0,73; 1,06)	0,86 (0,77; 0,96) (*)	0,78 (0,70; 0,87) (*)	Chlor + R	0,78 (0,69; 0,87) (*)	0,77 (0,67; 0,90) (*)	0,73 (0,61; 0,88) (*)	0,72 (0,59; 0,88) (*)	0,76 (0,67; 0,87) (*)	0,76 (0,67; 0,85) (*)	0,87 (0,76; 1,00)	1,22 (1,02; 1,47) (*)
FCR	1,41 (1,15; 1,74) (*)	1,00 (0,84; 1,19)	1,13 (0,98; 1,31)	1,11 (1,05; 1,17) (*)	1,01 (0,90; 1,12)	1,29 (1,15; 1,44) (*)	FCR	1,00 (0,91; 1,09)	0,94 (0,78; 1,14)	0,93 (0,76; 1,13)	0,98 (0,90; 1,06)	0,97 (0,90; 1,05)	1,12 (1,01; 1,24) (*)	1,57 (1,35; 1,83) (*)
Ibru (+ R)	1,42 (1,13; 1,78) (*)	1,00 (0,82; 1,22)	1,14 (0,96; 1,35)	1,11 (1,00; 1,24)	1,01 (0,87; 1,17)	1,29 (1,11; 1,50) (*)	1,00 (0,91; 1,10)	Ibru (+ R)	0,95 (0,77; 1,17)	0,93 (0,75; 1,16)	0,98 (0,87; 1,11)	0,98 (0,86; 1,10)	1,12 (0,98; 1,29)	1,58 (1,32; 1,89) (*)
Ibru + O	1,50 (1,19; 1,89) (*)	1,06 (0,86; 1,30)	1,20 (0,95; 1,52)	1,18 (0,97; 1,42)	1,07 (0,92; 1,24)	1,37 (1,14; 1,64) (*)	1,06 (0,88; 1,28)	1,06 (0,86; 1,30)	Ibru + O	0,98 (0,78; 1,23)	1,04 (0,86; 1,26)	1,03 (0,86; 1,23)	1,19 (0,98; 1,45)	1,67 (1,32; 2,12) (*)
Ibru + Ven	1,52 (1,19; 1,94) (*)	1,08 (0,87; 1,34)	1,22 (0,95; 1,56)	1,20 (0,98; 1,47)	1,09 (0,92; 1,28)	1,39 (1,14; 1,69) (*)	1,08 (0,89; 1,32)	1,08 (0,86; 1,34)	1,02 (0,81; 1,28)	Ibru + Ven	1,06 (0,86; 1,29)	1,05 (0,87; 1,27)	1,21 (0,98; 1,49)	1,70 (1,33; 2,17) (*)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru (+ R)	Ibru + O	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Ibru + Ven + O	1,44 (1,17; 1,78) (*)	1,02 (0,85; 1,22)	1,16 (0,98; 1,37)	1,13 (1,03; 1,25) (*)	1,03 (0,92; 1,15)	1,32 (1,15; 1,50) (*)	1,02 (0,94; 1,11)	1,02 (0,90; 1,15)	0,96 (0,80; 1,17)	0,95 (0,77; 1,16)	Ibru + Ven + O	0,99 (0,92; 1,08)	1,14 (1,04; 1,26) (*)	1,61 (1,35; 1,91) (*)
Ven + O	1,45 (1,19; 1,77) (*)	1,03 (0,87; 1,21)	1,16 (0,99; 1,37)	1,14 (1,04; 1,25) (*)	1,03 (0,95; 1,13)	1,32 (1,18; 1,49) (*)	1,03 (0,95; 1,11)	1,02 (0,91; 1,16)	0,97 (0,81; 1,16)	0,95 (0,79; 1,15)	1,01 (0,93; 1,09)	Ven + O	1,15 (1,05; 1,27) (*)	1,62 (1,36; 1,92) (*)
Ven + R	1,26 (1,01; 1,57) (*)	0,89 (0,74; 1,08)	1,01 (0,85; 1,20)	0,99 (0,89; 1,11)	0,90 (0,79; 1,02)	1,15 (1,00; 1,32)	0,89 (0,81; 0,99) (*)	0,89 (0,78; 1,02)	0,84 (0,69; 1,03)	0,83 (0,67; 1,02)	0,87 (0,79; 0,96) (*)	0,87 (0,79; 0,95) (*)	Ven + R	1,41 (1,17; 1,68) (*)
Zanu	0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,51; 0,80) (*)	0,72 (0,58; 0,89) (*)	0,71 (0,61; 0,81) (*)	0,64 (0,53; 0,77) (*)	0,82 (0,68; 0,98) (*)	0,64 (0,55; 0,74) (*)	0,63 (0,53; 0,76) (*)	0,60 (0,47; 0,76) (*)	0,59 (0,46; 0,75) (*)	0,62 (0,52; 0,74) (*)	0,62 (0,52; 0,73) (*)	0,71 (0,59; 0,85) (*)	Zanu



Tabel 21. NMA-resultater – parvise sammenligninger af absolutte forskelle for uønskede hændelser. ITT-populationer (klinisk spørgsmål 1-3)

Intervention	Acala (ACR= 49.51 %)	Acala + O (ACR= 69.92 %)	Acala + Ven (ACR= 61.79 %)	Benda + R (ACR= 63.01 %)	Chlor + O (ACR= 69.52 %)	Chlor + R (ACR= 54.31 %)	FCR (ACR= 69.87 %)	Ibru (+ R) (ACR= 70.20 %)	Ibru + O (ACR= 74.16 %)	Ibru + Ven (ACR= 75.47 %)	Ibru + Ven + O (ACR= 71.47 %)	Ven + O (ACR= 71.89 %)	Ven + R (ACR= 62.44 %)	Zanu (ACR= 44.43 %)
Acala	0,00 (0,00; 0,00)	-20,42 (- 28,39; - 10,91)	-12,29 (- 23,38; 2,01)	-13,50 (- 22,91; - 1,89)	-20,02 (- 28,07; - 10,40)	-4,80 (- 14,00; 6,50)	-20,37 (- 29,66; - 8,92)	-20,69 (- 30,80; - 7,99)	-24,66 (- 34,97; - 11,63)	-25,96 (- 36,67; - 12,31)	-21,96 (- 31,39; - 10,30)	-22,38 (- 31,31; - 11,48)	-12,93 (- 22,62; - 0,88)	5,07 (- 6,04; 19,41)
Acala + O	20,42 (9,15; 33,84)	0,00 (0,00; 0,00)	8,13 (- 6,10; 26,00)	6,91 (- 4,52; 20,57)	0,40 (- 8,60; 10,73)	15,61 (4,54; 28,77)	0,05 (- 11,19; 13,45)	-0,27 (- 12,89; 15,13)	-4,24 (- 17,20; 11,67)	-5,55 (- 19,15; 11,34)	-1,54 (- 13,02; 12,19)	-1,96 (- 12,57; 10,53)	7,49 (- 4,43; 21,84)	25,49 (11,22; 43,43)
Acala + Ven	12,29 (- 1,56; 30,13)	-8,13 (- 20,71; 7,66)	0,00 (0,00; 0,00)	-1,22 (- 10,15; 9,23)	-7,73 (- 17,97; 4,54)	7,48 (- 2,99; 20,10)	-8,08 (- 16,43; 1,57)	-8,40 (- 18,22; 3,27)	-12,37 (- 25,38; 4,10)	-13,68 (- 27,16; 3,57)	-9,67 (- 19,21; 1,60)	-10,09 (- 19,51; 1,01)	-0,64 (- 10,59; 11,21)	17,36 (5,59; 31,90)
Benda + R	13,50 (1,53; 28,28)	-6,91 (- 17,21; 5,40)	1,22 (- 7,89; 11,87)	0,00 (0,00; 0,00)	-6,51 (- 13,27; 1,06)	8,70 (1,99; 16,21)	-6,86 (- 10,39; - 3,13)	-7,18 (- 13,77; 0,18)	-11,15 (- 22,03; 1,99)	-12,46 (- 23,97; 1,62)	-8,45 (- 14,40; - 1,89)	-8,88 (- 14,47; - 2,74)	0,57 (- 6,10; 8,04)	18,58 (10,21; 28,22)
Chlor + O	20,02 (8,71; 33,52)	-0,40 (- 9,35; 9,87)	7,73 (- 3,79; 21,53)	6,51 (- 0,94; 14,87)	0,00 (0,00; 0,00)	15,21 (8,37; 22,81)	-0,35 (- 7,49; 7,61)	-0,67 (- 9,97; 10,07)	-4,64 (- 14,43; 6,76)	-5,95 (- 16,63; 6,67)	-1,94 (- 9,48; 6,52)	-2,37 (- 8,33; 4,16)	7,08 (- 1,15; 16,43)	25,09 (13,51; 38,98)
Chlor + R	4,80 (- 5,29; 17,20)	-15,61 (- 24,21; - 5,40)	-7,48 (- 16,69; 3,60)	-8,70 (- 14,48; - 2,23)	-15,21 (- 20,56; - 9,28)	0,00 (0,00; 0,00)	-15,56 (- 21,51; - 8,89)	-15,89 (- 23,42; - 7,13)	-19,85 (- 28,97; - 8,90)	-21,16 (- 30,85; - 9,38)	-17,16 (- 23,80; - 9,59)	-17,58 (- 23,55; - 10,87)	-8,13 (- 15,25; 0,07)	9,88 (0,86; 20,69)



Intervention	Acala (ACR= 49.51 %)	Acala + O (ACR= 69.92 %)	Acala + Ven (ACR= 61.79 %)	Benda + R (ACR= 63.01 %)	Chlor + O (ACR= 69.52 %)	Chlor + R (ACR= 54.31 %)	FCR (ACR= 69.87 %)	Ibru (+ R) (ACR= 70.20 %)	Ibru + O (ACR= 74.16 %)	Ibru + Ven (ACR= 75.47 %)	Ibru + Ven + O (ACR= 71.47 %)	Ven + O (ACR= 71.89 %)	Ven + R (ACR= 62.44 %)	Zanu (ACR= 44.43 %)
FCR	20,37 (7,24; 36,52)	-0,05 (- 11,28; 13,34)	8,08 (- 1,36; 18,99)	6,86 (2,95; 11,01)	0,35 (- 6,83; 8,35)	15,56 (7,92; 24,15)	0,00 (0,00; 0,00)	-0,32 (- 6,61; 6,58)	-4,29 (- 16,18; 10,04)	-5,60 (- 18,20; 9,78)	-1,59 (- 7,21; 4,51)	-2,01 (- 7,33; 3,74)	7,44 (0,87; 14,68)	25,44 (15,49; 37,05)
Ibru (+ R)	20,69 (6,36; 38,70)	0,27 (- 12,40; 15,73)	8,40 (- 2,75; 21,66)	7,18 (- 0,16; 15,38)	0,67 (- 8,72; 11,51)	15,89 (6,14; 27,20)	0,32 (- 5,99; 7,26)	0,00 (0,00; 0,00)	-3,97 (- 17,21; 12,35)	-5,28 (- 19,14; 12,01)	-1,27 (- 9,59; 8,16)	-1,69 (- 9,82; 7,50)	7,76 (- 1,20; 18,02)	25,76 (14,18; 39,63)
Ibru + O	24,66 (9,21; 44,17)	4,24 (- 9,50; 21,11)	12,37 (- 3,24; 32,14)	11,15 (- 1,65; 26,63)	4,64 (- 5,80; 16,80)	19,85 (7,40; 34,82)	4,29 (- 8,33; 19,50)	3,97 (- 10,02; 21,20)	0,00 (0,00; 0,00)	-1,31 (- 16,28; 17,45)	2,70 (- 10,15; 18,24)	2,28 (- 9,71; 16,58)	11,73 (- 1,56; 27,90)	29,73 (14,08; 49,57)
Ibru + Ven	25,96 (9,65; 46,78)	5,55 (- 9,13; 23,77)	13,68 (- 2,79; 34,75)	12,46 (- 1,33; 29,33)	5,95 (- 5,65; 19,65)	21,16 (7,71; 37,54)	5,60 (- 8,02; 22,21)	5,28 (- 9,63; 23,86)	1,31 (- 13,93; 20,40)	0,00 (0,00; 0,00)	4,01 (- 9,83; 20,94)	3,58 (- 9,44; 19,32)	13,03 (- 1,21; 30,58)	31,04 (14,52; 52,18)
Ibru + Ven + O	21,96 (8,34; 38,79)	1,54 (- 10,19; 15,58)	9,67 (- 1,35; 22,71)	8,45 (1,71; 15,90)	1,94 (- 5,81; 10,64)	17,16 (8,41; 27,12)	1,59 (- 4,15; 7,84)	1,27 (- 7,20; 10,88)	-2,70 (- 15,08; 12,28)	-4,01 (- 17,10; 12,03)	0,00 (0,00; 0,00)	-0,42 (- 5,86; 5,46)	9,03 (2,47; 16,25)	27,03 (15,65; 40,57)
Ven + O	22,38 (9,41; 38,21)	1,96 (- 8,93; 14,81)	10,09 (- 0,86; 23,01)	8,88 (2,49; 15,88)	2,37 (- 3,81; 9,12)	17,58 (9,67; 26,47)	2,01 (- 3,45; 7,93)	1,69 (- 6,63; 11,11)	-2,28 (- 13,90; 11,59)	-3,58 (- 15,99; 11,41)	0,42 (- 5,04; 6,34)	0,00 (0,00; 0,00)	9,45 (2,95; 16,59)	27,45 (16,21; 40,79)



Intervention	Acala (ACR= 49.51 %)	Acala + O (ACR= 69.92 %)	Acala + Ven (ACR= 61.79 %)	Benda + R (ACR= 63.01 %)	Chlor + O (ACR= 69.52 %)	Chlor + R (ACR= 54.31 %)	FCR (ACR= 69.87 %)	Ibru (+ R) (ACR= 70.20 %)	Ibru + O (ACR= 74.16 %)	Ibru + Ven (ACR= 75.47 %)	Ibru + Ven + O (ACR= 71.47 %)	Ven + O (ACR= 71.89 %)	Ven + R (ACR= 62.44 %)	Zanu (ACR= 44.43 %)
Ven + R	12,93 (0,71; 28,12)	-7,49 (- 18,12; 5,34)	0,64 (- 9,41; 12,62)	-0,57 (- 7,19; 6,83)	-7,08 (- 14,48; 1,31)	8,13 (- 0,06; 17,55)	-7,44 (- 13,30; - 0,96)	-7,76 (- 15,72; 1,37)	-11,73 (- 22,91; 1,90)	-13,03 (- 24,81; 1,49)	-9,03 (- 14,76; - 2,72)	-9,45 (- 15,09; - 3,25)	0,00 (0,00; 0,00)	18,00 (7,66; 30,41)
Zanu	-5,07 (- 15,05; 7,79)	-25,49 (- 34,56; - 14,09)	-17,36 (- 25,83; - 6,90)	-18,58 (- 24,48; - 11,77)	-25,09 (- 32,49; - 16,21)	-9,88 (- 17,25; - 1,03)	-25,44 (- 31,77; - 18,06)	-25,76 (- 33,09; - 16,98)	-29,73 (- 39,11; - 17,84)	-31,04 (- 40,76; - 18,59)	-27,03 (- 34,11; - 18,61)	-27,45 (- 34,41; - 19,21)	-18,00 (- 25,37; - 9,18)	0,00 (0,00; 0,00)



Tabel 22. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS. IGHV umuterede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Acala	Acala	1,67 (0,82; 3,37)	0,20 (0,10; 0,42) (*)	0,09 (0,05; 0,16) (*)	0,10 (0,06; 0,16) (*)	0,04 (0,02; 0,07) (*)	0,14 (0,07; 0,27) (*)	0,59 (0,29; 1,21)	0,42 (0,21; 0,84) (*)	0,45 (0,22; 0,93) (*)	0,52 (0,22; 1,20)	0,42 (0,23; 0,77) (*)	0,37 (0,17; 0,84) (*)
Acala + O	0,60 (0,30; 1,21)	Acala + O	0,12 (0,06; 0,26) (*)	0,05 (0,03; 0,10) (*)	0,06 (0,04; 0,10) (*)	0,02 (0,01; 0,04) (*)	0,08 (0,04; 0,16) (*)	0,35 (0,17; 0,74) (*)	0,25 (0,13; 0,51) (*)	0,27 (0,13; 0,56) (*)	0,31 (0,13; 0,72) (*)	0,25 (0,14; 0,47) (*)	0,22 (0,10; 0,51) (*)
Acala + Ven	4,93 (2,36; 10,30) (*)	8,22 (3,89; 17,35) (*)	Acala + Ven	0,42 (0,28; 0,65) (*)	0,49 (0,28; 0,85) (*)	0,20 (0,12; 0,34) (*)	0,69 (0,49; 0,98) (*)	2,90 (1,35; 6,24) (*)	2,08 (1,35; 3,22) (*)	2,24 (1,05; 4,79) (*)	2,56 (1,36; 4,82) (*)	2,08 (1,23; 3,52) (*)	1,84 (0,97; 3,51)
Benda + R	11,64 (6,13; 22,10) (*)	19,40 (10,10; 37,27) (*)	2,36 (1,54; 3,61) (*)	Benda + R	1,16 (0,77; 1,76)	0,47 (0,33; 0,69) (*)	1,63 (1,29; 2,07) (*)	6,85 (3,49; 13,43) (*)	4,92 (3,58; 6,76) (*)	5,29 (2,72; 10,30) (*)	6,03 (3,38; 10,76) (*)	4,90 (3,24; 7,42) (*)	4,35 (2,67; 7,07) (*)
Chlor + O	10,00 (6,12; 16,33) (*)	16,67 (10,05; 27,64) (*)	2,03 (1,17; 3,52) (*)	0,86 (0,57; 1,30)	Chlor + O	0,41 (0,31; 0,54) (*)	1,40 (0,92; 2,14)	5,88 (3,45; 10,02) (*)	4,23 (2,61; 6,85) (*)	4,55 (2,69; 7,67) (*)	5,18 (2,64; 10,20) (*)	4,21 (2,97; 5,97) (*)	3,74 (1,97; 7,07) (*)
Chlor + R	24,53 (13,93; 43,19) (*)	40,89 (22,92; 72,95) (*)	4,98 (2,91; 8,50) (*)	2,11 (1,45; 3,06) (*)	2,45 (1,85; 3,25) (*)	Chlor + R	3,43 (2,29; 5,14) (*)	14,43 (7,90; 26,35) (*)	10,37 (6,53; 16,47) (*)	11,15 (6,16; 20,20) (*)	12,72 (6,54; 24,72) (*)	10,34 (6,91; 15,46) (*)	9,16 (4,97; 16,91) (*)
FCR	7,14 (3,74; 13,65) (*)	11,91 (6,16; 23,03) (*)	1,45 (1,02; 2,06) (*)	0,61 (0,48; 0,78) (*)	0,71 (0,47; 1,09)	0,29 (0,19; 0,44) (*)	FCR	4,20 (2,13; 8,30) (*)	3,02 (2,33; 3,91) (*)	3,25 (1,66; 6,36) (*)	3,70 (2,18; 6,28) (*)	3,01 (2,04; 4,45) (*)	2,67 (1,55; 4,58) (*)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Ibru + O	1,70 (0,82; 3,51)	2,83 (1,36; 5,90) (*)	0,34 (0,16; 0,74) (*)	0,15 (0,07; 0,29) (*)	0,17 (0,10; 0,29) (*)	0,07 (0,04; 0,13) (*)	0,24 (0,12; 0,47) (*)	Ibru + O	0,72 (0,35; 1,47)	0,77 (0,37; 1,63)	0,88 (0,37; 2,08)	0,72 (0,38; 1,35)	0,64 (0,28; 1,46)
Ibru + R	2,37 (1,19; 4,71) (*)	3,94 (1,96; 7,94) (*)	0,48 (0,31; 0,74) (*)	0,20 (0,15; 0,28) (*)	0,24 (0,15; 0,38) (*)	0,10 (0,06; 0,15) (*)	0,33 (0,26; 0,43) (*)	1,39 (0,68; 2,86)	Ibru + R	1,08 (0,53; 2,19)	1,23 (0,68; 2,21)	1,00 (0,63; 1,58)	0,88 (0,49; 1,58)
Ibru + Ven	2,20 (1,07; 4,51) (*)	3,67 (1,77; 7,59) (*)	0,45 (0,21; 0,95) (*)	0,19 (0,10; 0,37) (*)	0,22 (0,13; 0,37) (*)	0,09 (0,05; 0,16) (*)	0,31 (0,16; 0,60) (*)	1,29 (0,61; 2,73)	0,93 (0,46; 1,89)	Ibru + Ven	1,14 (0,48; 2,68)	0,93 (0,49; 1,74)	0,82 (0,36; 1,87)
Ibru + Ven + O	1,93 (0,84; 4,45)	3,21 (1,38; 7,48) (*)	0,39 (0,21; 0,74) (*)	0,17 (0,09; 0,30) (*)	0,19 (0,10; 0,38) (*)	0,08 (0,04; 0,15) (*)	0,27 (0,16; 0,46) (*)	1,13 (0,48; 2,68)	0,82 (0,45; 1,47)	0,88 (0,37; 2,06)	Ibru + Ven + O	0,81 (0,42; 1,57)	0,72 (0,34; 1,53)
Ven + O	2,37 (1,30; 4,33) (*)	3,95 (2,14; 7,31) (*)	0,48 (0,28; 0,81) (*)	0,20 (0,13; 0,31) (*)	0,24 (0,17; 0,34) (*)	0,10 (0,06; 0,14) (*)	0,33 (0,22; 0,49) (*)	1,40 (0,74; 2,64)	1,00 (0,63; 1,59)	1,08 (0,58; 2,02)	1,23 (0,64; 2,37)	Ven + O	0,89 (0,47; 1,68)
Zanu	2,68 (1,20; 5,98) (*)	4,46 (1,98; 10,07) (*)	0,54 (0,28; 1,04)	0,23 (0,14; 0,37) (*)	0,27 (0,14; 0,51) (*)	0,11 (0,06; 0,20) (*)	0,37 (0,22; 0,64) (*)	1,57 (0,69; 3,61)	1,13 (0,63; 2,02)	1,22 (0,53; 2,78)	1,39 (0,65; 2,95)	1,13 (0,60; 2,14)	Zanu



Tabel 23. NMA-resultater – parvise sammenligninger af PFS-rater. IGHV umuterede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Acala	0 (0; 0)	-8.3 (-25.8; 2.4)	49 (30.4; 59.2)	71.5 (57.3; 81)	69.7 (58.8; 77.9)	78 (64.8; 88.2)	61.1 (45; 71.5)	12.5 (-5.6; 23.1)	22.9 (5.5; 33.4)	20.4 (2.3; 31)	16 (-5.7; 28)	22.9 (8.1; 32.3)	27.1 (5.8; 38.4)
Acala + O	8.2 (-4; 15)	0 (0; 0)	57.1 (43.4; 63.7)	81 (69.3; 86.2)	77.9 (69.7; 82.3)	88.2 (78; 93.8)	69.9 (58.4; 76.3)	20.9 (7.7; 27.8)	31.3 (18.8; 37.8)	28.6 (15.8; 35.5)	24.2 (8.9; 31.9)	31.3 (20.6; 37.2)	35.4 (20; 42.7)
Acala + Ven	-48.8 (-70.3; -22.5)	-57.1 (-78.7; -30.4)	0 (0; 0)	24 (9.6; 38.8)	21.1 (3.7; 41.4)	29 (12.1; 47.6)	12.4 (0.6; 24.9)	-36.3 (-58.3; -9.1)	-26.2 (-40.4; -10.4)	-28.5 (-50.5; -1.6)	-32.6 (-52; -9.8)	-26.2 (-42.7; -7.1)	-22 (-41.5; 1)
Benda + R	-72.4 (-77.4; -56.4)	-80.6 (-85.6; -64.2)	-23.7 (-28; -14.2)	0 (0; 0)	-2.7 (-6.9; 6.3)	5.3 (1.2; 12.9)	-11.3 (-14.3; -6.8)	-59.9 (-64.9; -42.7)	-49.6 (-53; -43.2)	-52.2 (-57.2; -35.3)	-56.4 (-61.4; -42.1)	-49.5 (-53.6; -40.5)	-45.5 (-49.9; -34.4)
Chlor + O	-69.7 (-76.1; -56.3)	-77.9 (-84.5; -64)	-21 (-27.9; -5.5)	2.7 (-3.2; 13.6)	0 (0; 0)	7.8 (3.4; 14.6)	-8.6 (-14.6; 2.6)	-57.1 (-63.8; -42.3)	-46.9 (-53.1; -34)	-49.4 (-56.1; -34.9)	-53.6 (-61.3; -33.7)	-46.8 (-52; -38)	-42.8 (-49.9; -24.5)
Chlor + R	-77.6 (-77.8; -74.8)	-85.8 (-86; -82.8)	-29 (-29.2; -26.4)	-5.2 (-5.4; -4)	-7.9 (-8.1; -7.1)	0 (0; 0)	-16.6 (-16.8; -15.1)	-65 (-65.2; -61.8)	-54.5 (-54.7; -52.8)	-57.3 (-57.5; -54.2)	-61.8 (-62; -57.6)	-54.5 (-54.7; -53.2)	-50.5 (-50.7; -47.3)
FCR	-61.2 (-74.5; -38.7)	-69.4 (-82.9; -46.5)	-12.4 (-21.3; -0.7)	11.5 (4.9; 19.3)	8.7 (-1.6; 22.6)	16.6 (6.4; 30.8)	0 (0; 0)	-48.6 (-62.3; -25)	-38.5 (-45.2; -30.2)	-40.9 (-54.6; -17.6)	-44.9 (-57; -26.7)	-38.4 (-47.9; -25.5)	-34.4 (-46.3; -15.8)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Ibru + O	-12.5 (-36.4; 3.6)	-20.7 (-44.9; -4.5)	36.6 (11; 52.9)	59.2 (37.5; 76.1)	57.1 (40.1; 69.7)	64.8 (44.7; 78)	48.4 (26.4; 63.9)	0 (0; 0)	10.1 (-13.5; 26.3)	7.8 (-16.9; 24)	3.7 (-25; 21.8)	10.1 (-10.4; 24.8)	14 (-13.6; 32)
Ibru + R	-22.7 (-47.2; -3.6)	-30.8 (-55.8; -11.6)	26.2 (11; 39.1)	50.4 (38.8; 59.2)	46.6 (30.4; 60.5)	53.8 (39.5; 68.9)	38.7 (29.6; 46.1)	-10 (-35.8; 9.6)	0 (0; 0)	-2.5 (-27.7; 17.1)	-6.5 (-27.2; 10.2)	0 (-16.1; 13.7)	4.3 (-16.5; 21)
Ibru + Ven	-20.3 (-45.6; -1.4)	-28.5 (-54.2; -9.4)	28.3 (1.9; 48)	52.1 (28.6; 69.3)	49.4 (31.4; 64)	57.2 (37.1; 73.3)	40.7 (17.5; 58.4)	-7.6 (-34.1; 11.8)	2.4 (-22.7; 21.1)	0 (0; 0)	-4 (-34.2; 17.5)	2.4 (-19.7; 19.7)	6.6 (-22.6; 27.6)
Ibru + Ven + O	-16.2 (-45.1; 3.2)	-24.4 (-53.6; -4.8)	32.7 (11; 48)	55.5 (36.3; 71.5)	53.9 (30.4; 69.7)	60.9 (39.5; 78)	45 (27.2; 58.4)	-3.5 (-33.4; 16.2)	6.3 (-13.5; 21.5)	3.9 (-25.5; 24)	0 (0; 0)	6.6 (-15.9; 22.9)	10.6 (-15.3; 28.7)
Ven + O	-22.7 (-44.1; -5.6)	-30.9 (-52.8; -13.6)	26.2 (7.7; 41.6)	50.4 (35.1; 63)	46.6 (34.4; 57.1)	53.8 (42; 68.9)	38.7 (24.9; 50.7)	-10.2 (-32.9; 7.7)	0 (-16.4; 13.7)	-2.5 (-24.8; 15)	-6.5 (-29.8; 11.6)	0 (0; 0)	3.9 (-18.8; 22)
Zanu	-26.8 (-55.5; -3.8)	-35 (-64.1; -11.8)	22.2 (-1.4; 41.6)	45.7 (28.6; 61.1)	42.6 (19.7; 62.2)	50.6 (29; 68.9)	34.9 (15.1; 50.7)	-14.1 (-43.8; 9.2)	-4.1 (-25.1; 13.7)	-6.6 (-36; 17.1)	-10.5 (-37.6; 11.3)	-4.1 (-27.2; 14.9)	0 (0; 0)



Tabel 24. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS. IGHV umuterede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + R	Ven + O	Zanu
Acala + Ven	Acala + Ven	0,46 (0,12; 1,79)	0,71 (0,14; 3,51)	0,45 (0,10; 2,03)	0,26 (0,09; 0,74) (*)	0,36 (0,05; 2,39)	0,78 (0,13; 4,61)	0,36 (0,06; 2,17)
Benda + R	2,19 (0,56; 8,60)	Benda + R	1,56 (0,68; 3,57)	0,98 (0,51; 1,88)	0,57 (0,24; 1,37)	0,79 (0,13; 4,79)	1,71 (0,55; 5,31)	0,80 (0,26; 2,51)
Chlor + O	1,41 (0,28; 6,97)	0,64 (0,28; 1,47)	Chlor + O	0,63 (0,38; 1,05)	0,37 (0,11; 1,23)	0,51 (0,07; 3,69)	1,10 (0,51; 2,38)	0,51 (0,13; 2,11)
Chlor + R	2,24 (0,49; 10,17)	1,02 (0,53; 1,96)	1,59 (0,95; 2,65)	Chlor + R	0,58 (0,19; 1,74)	0,81 (0,12; 5,48)	1,74 (0,69; 4,41)	0,82 (0,22; 3,04)
FCR	3,85 (1,35; 10,96) (*)	1,75 (0,73; 4,22)	2,73 (0,82; 9,14)	1,72 (0,58; 5,13)	FCR	1,39 (0,29; 6,68)	3,00 (0,71; 12,58)	1,40 (0,33; 5,93)
Ibru + R	2,77 (0,42; 18,29)	1,26 (0,21; 7,64)	1,96 (0,27; 14,25)	1,24 (0,18; 8,39)	0,72 (0,15; 3,46)	Ibru + R	2,16 (0,26; 18,11)	1,01 (0,12; 8,52)
Ven + O	1,28 (0,22; 7,57)	0,58 (0,19; 1,82)	0,91 (0,42; 1,97)	0,57 (0,23; 1,45)	0,33 (0,08; 1,40)	0,46 (0,06; 3,89)	Ven + O	0,47 (0,09; 2,34)
Zanu	2,74 (0,46; 16,27)	1,25 (0,40; 3,92)	1,94 (0,47; 7,98)	1,23 (0,33; 4,57)	0,71 (0,17; 3,01)	0,99 (0,12; 8,34)	2,14 (0,43; 10,69)	Zanu



Tabel 25. NMA-resultater – parvise sammenligninger af OS-rater. IGHV umuterede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + R	Ven + O	Zanu
Acala + Ven	0 (0; 0)	14.9 (-17.2; 25.9)	5.5 (-34.8; 17.3)	15.4 (-21.7; 27)	31.5 (9.5; 41.1)	21.3 (-29.6; 34)	3.8 (-43; 16.2)	21.1 (-26; 33.3)
Benda + R	-15 (-60.3; 6.3)	0 (0; 0)	-9.6 (-35.4; 6.1)	0.5 (-19.1; 13.6)	16.5 (-11.1; 32.6)	6.3 (-52.2; 30.5)	-11.2 (-48.2; 8)	6 (-31.4; 25)
Chlor + O	-5.5 (-52.8; 10.6)	9.6 (-10.8; 20.5)	0 (0; 0)	10 (-1.3; 17.6)	25.9 (-7.2; 39.9)	15.7 (-44.8; 33.1)	-1.7 (-20.3; 8.7)	15.6 (-25; 30.3)
Chlor + R	-15.5 (-65.9; 7.4)	-0.5 (-20.3; 12.8)	-10.1 (-25.1; 0.9)	0 (0; 0)	16.1 (-19.8; 35.3)	5.7 (-55.3; 31)	-11.6 (-41.3; 5.4)	5.3 (-38.2; 26.6)
FCR	-31.6 (-68.2; -4.7)	-16.5 (-47.8; 7.1)	-26 (-67.2; 3.4)	-16 (-54; 11.5)	0 (0; 0)	-10.3 (-58.8; 24)	-27.7 (-73.9; 5.1)	-10.4 (-56.9; 22.3)
Ibru + R	-21.3 (-79.9; 8.4)	-6.2 (-63.4; 22.8)	-15.7 (-75.7; 14.5)	-5.8 (-64.7; 24.2)	10.2 (-42; 37.6)	0 (0; 0)	-17.5 (-78.9; 13.6)	-0.3 (-61.8; 30.7)
Ven + O	-3.8 (-55.8; 11.5)	11.3 (-17.8; 23.5)	1.7 (-15.9; 11.3)	11.8 (-10.5; 22.5)	27.9 (-11.8; 41.7)	17.5 (-46.4; 33.6)	0 (0; 0)	17 (-28.8; 32)
Zanu	-21 (-77.9; 7.8)	-6 (-45.3; 16.7)	-15.4 (-63.5; 10.3)	-5.6 (-50.6; 19.2)	10.6 (-38.3; 36.4)	0.3 (-61.4; 31)	-17.2 (-70.4; 10.3)	0 (0; 0)



Tabel 26. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS. IGHV muterede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Acala	Acala	2,00 (0,44; 9,15)	0,73 (0,13; 3,90)	0,45 (0,11; 1,83)	0,52 (0,18; 1,47)	0,21 (0,06; 0,76) (*)	0,49 (0,12; 2,05)	2,60 (0,50; 13,39)	0,84 (0,19; 3,76)	4,33 (0,72; 26,12)	1,10 (0,17; 7,30)	1,01 (0,27; 3,72)	1,28 (0,24; 6,87)
Acala + O	0,50 (0,11; 2,29)	Acala + O	0,36 (0,06; 2,04)	0,22 (0,05; 0,97) (*)	0,26 (0,09; 0,79) (*)	0,10 (0,03; 0,40) (*)	0,24 (0,05; 1,08)	1,30 (0,24; 7,03)	0,42 (0,09; 1,98)	2,17 (0,34; 13,65)	0,55 (0,08; 3,81)	0,50 (0,13; 1,98)	0,64 (0,11; 3,60)
Acala + Ven	1,38 (0,26; 7,41)	2,76 (0,49; 15,54)	Acala + Ven	0,62 (0,21; 1,81)	0,72 (0,19; 2,70)	0,29 (0,08; 1,00) (*)	0,67 (0,28; 1,60)	3,58 (0,57; 22,44)	1,16 (0,40; 3,35)	5,97 (0,83; 43,12)	1,52 (0,34; 6,85)	1,39 (0,38; 5,04)	1,76 (0,43; 7,25)
Benda + R	2,24 (0,55; 9,15)	4,47 (1,03; 19,36) (*)	1,62 (0,55; 4,76)	Benda + R	1,16 (0,45; 3,02)	0,46 (0,22; 0,97) (*)	1,09 (0,58; 2,04)	5,82 (1,19; 28,45) (*)	1,88 (0,95; 3,71)	9,69 (1,68; 55,77) (*)	2,47 (0,62; 9,79)	2,26 (0,84; 6,10)	2,86 (1,14; 7,16) (*)
Chlor + O	1,92 (0,68; 5,42)	3,85 (1,27; 11,69) (*)	1,40 (0,37; 5,25)	0,86 (0,33; 2,23)	Chlor + O	0,40 (0,18; 0,87) (*)	0,93 (0,35; 2,53)	5,00 (1,41; 17,79) (*)	1,61 (0,54; 4,78)	8,33 (1,92; 36,14) (*)	2,12 (0,44; 10,29)	1,94 (0,88; 4,28)	2,46 (0,65; 9,24)
Chlor + R	4,83 (1,32; 17,64) (*)	9,66 (2,49; 37,49) (*)	3,50 (1,00; 12,23) (*)	2,16 (1,03; 4,54) (*)	2,51 (1,15; 5,46) (*)	Chlor + R	2,35 (0,96; 5,75)	12,55 (2,83; 55,60) (*)	4,05 (1,55; 10,60) (*)	20,92 (3,98; 110,05) (*)	5,33 (1,17; 24,30) (*)	4,87 (1,85; 12,85) (*)	6,17 (1,89; 20,11) (*)
FCR	2,06 (0,49; 8,66)	4,12 (0,92; 18,31)	1,49 (0,62; 3,57)	0,92 (0,49; 1,73)	1,07 (0,40; 2,90)	0,43 (0,17; 1,04)	FCR	5,35 (1,07; 26,85) (*)	1,73 (0,94; 3,16)	8,92 (1,51; 52,51) (*)	2,27 (0,67; 7,73)	2,08 (0,81; 5,35)	2,63 (0,86; 8,01)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Ibru + O	0,38 (0,07; 1,98)	0,77 (0,14; 4,16)	0,28 (0,04; 1,75)	0,17 (0,04; 0,84) (*)	0,20 (0,06; 0,71) (*)	0,08 (0,02; 0,35) (*)	0,19 (0,04; 0,94) (*)	Ibru + O	0,32 (0,06; 1,71)	1,67 (0,24; 11,60)	0,42 (0,06; 3,22)	0,39 (0,09; 1,73)	0,49 (0,08; 3,08)
Ibru + R	1,19 (0,27; 5,35)	2,38 (0,50; 11,28)	0,86 (0,30; 2,50)	0,53 (0,27; 1,05)	0,62 (0,21; 1,84)	0,25 (0,09; 0,65) (*)	0,58 (0,32; 1,06)	3,10 (0,58; 16,46)	Ibru + R	5,16 (0,83; 32,04)	1,32 (0,34; 5,16)	1,20 (0,41; 3,51)	1,52 (0,48; 4,78)
Ibru + Ven	0,23 (0,04; 1,39)	0,46 (0,07; 2,91)	0,17 (0,02; 1,21)	0,10 (0,02; 0,59) (*)	0,12 (0,03; 0,52) (*)	0,05 (0,01; 0,25) (*)	0,11 (0,02; 0,66) (*)	0,60 (0,09; 4,17)	0,19 (0,03; 1,20)	Ibru + Ven	0,25 (0,03; 2,20)	0,23 (0,04; 1,23)	0,29 (0,04; 2,13)
Ibru + Ven + O	0,91 (0,14; 5,98)	1,81 (0,26; 12,48)	0,66 (0,15; 2,95)	0,40 (0,10; 1,60)	0,47 (0,10; 2,28)	0,19 (0,04; 0,85) (*)	0,44 (0,13; 1,50)	2,35 (0,31; 17,83)	0,76 (0,19; 2,98)	3,92 (0,45; 33,83)	Ibru + Ven + O	0,91 (0,19; 4,29)	1,16 (0,22; 6,05)
Ven + O	0,99 (0,27; 3,65)	1,98 (0,51; 7,76)	0,72 (0,20; 2,60)	0,44 (0,16; 1,20)	0,52 (0,23; 1,14)	0,21 (0,08; 0,54) (*)	0,48 (0,19; 1,24)	2,58 (0,58; 11,49)	0,83 (0,28; 2,43)	4,29 (0,81; 22,73)	1,09 (0,23; 5,14)	Ven + O	1,27 (0,33; 4,90)
Zanu	0,78 (0,15; 4,21)	1,57 (0,28; 8,82)	0,57 (0,14; 2,34)	0,35 (0,14; 0,88) (*)	0,41 (0,11; 1,53)	0,16 (0,05; 0,53) (*)	0,38 (0,12; 1,16)	2,04 (0,33; 12,74)	0,66 (0,21; 2,06)	3,39 (0,47; 24,48)	0,86 (0,17; 4,53)	0,79 (0,20; 3,06)	Zanu



Tabel 27. NMA-resultater – parvise sammenligninger af PFS-rater. IGHV muterede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Acala	0 (0; 0)	-15.1 (-66.2; 9.9)	9.4 (-45.7; 36.2)	26.2 (-21.3; 50.4)	20.9 (-14.1; 41.4)	52.2 (8.4; 75)	23.1 (-25.3; 47.4)	-19.1 (-73.3; 7)	5 (-45.4; 29.8)	-24.6 (-82.5; 2.4)	-2.5 (-62.3; 24.9)	-0.3 (-44.6; 23.2)	-6.3 (-61.5; 20.2)
Acala + O	15.1 (-27.3; 29.3)	0 (0; 0)	24.9 (-25.3; 40)	41.7 (1.1; 55.5)	36 (8.2; 47.7)	68.2 (31.5; 80.4)	38.7 (-2.8; 52.9)	-4 (-52.4; 10.9)	20.1 (-23.4; 34.4)	-9.5 (-63.5; 5.9)	12.5 (-44.7; 28.1)	15.1 (-22; 28.5)	8.9 (-41.2; 24.2)
Acala + Ven	-9.6 (-61.6; 23.6)	-24.7 (-77.3; 9)	0 (0; 0)	16.7 (-21; 42.5)	11.2 (-33.5; 40.7)	42.5 (0; 71.6)	13.8 (-17.1; 36)	-28.6 (-82.5; 6)	-4.6 (-41.9; 20.9)	-34.2 (-89.3; 1.5)	-12.1 (-61.1; 19.2)	-9.8 (-53.7; 19.2)	-15.8 (-62.8; 14.7)
Benda + R	-26.5 (-64; 13.5)	-41.5 (-79.6; -0.5)	-16.8 (-50; 16.5)	0 (0; 0)	-5.4 (-36.2; 24.7)	26.4 (0.8; 50.9)	-3.1 (-25.1; 18.3)	-45.5 (-84.3; -2.5)	-21.5 (-45; 1.5)	-51 (-90.5; -5.7)	-29 (-66.4; 10.5)	-26.8 (-58.2; 4.5)	-32.7 (-62.5; -3.2)
Chlor + O	-20.9 (-55.5; 9.3)	-36.1 (-72.4; -4.4)	-11.5 (-51.6; 24.4)	5.5 (-27; 33.9)	0 (0; 0)	31.5 (4; 56.2)	2.6 (-31.2; 31.4)	-40 (-79.4; -5.4)	-15.8 (-51.7; 15.5)	-45.5 (-87.7; -7.6)	-23.5 (-66.8; 15.9)	-21.2 (-49.1; 3.3)	-27.2 (-67.3; 8.7)
Chlor + R	-52.6 (-66.3; -8.2)	-67.7 (-81.4; -21.5)	-43 (-56.5; 0)	-26.2 (-38.4; -1.1)	-31.6 (-44.1; -5.1)	0 (0; 0)	-29.2 (-42.2; 1.5)	-71.6 (-85.4; -21.4)	-47.5 (-60.7; -14.5)	-77.2 (-91; -22.4)	-55.2 (-69; -4.2)	-52.8 (-65.8; -19.5)	-58.8 (-72.2; -18.1)
FCR	-23.4 (-63.5; 15.5)	-38.5 (-79.1; 1.3)	-13.8 (-43.5; 13.7)	3 (-19.5; 23.8)	-2.4 (-35.3; 27.5)	28.9 (-1.1; 57.6)	0 (0; 0)	-42.4 (-84; -0.9)	-18.4 (-40; 1.8)	-48 (-90.3; -4.3)	-25.9 (-63.3; 9)	-23.8 (-55.2; 5.4)	-29.7 (-64.9; 3.4)
Ibru + O	19.2 (-22; 30.8)	3.9 (-38.9; 15.7)	28.6 (-19.7; 41.1)	45.6 (6.3; 56.4)	40 (11.7; 50)	71.6 (36.2; 82.3)	42.2 (2.2; 53.7)	0 (0; 0)	24.2 (-18; 35.8)	-5.6 (-57.6; 6.8)	16.6 (-38.7; 28.8)	18.9 (-17.2; 30)	13 (-35.5; 25.1)
Ibru + R	-5 (-55.2; 23.2)	-20.1 (-71.6; 8.8)	4.7 (-32.5; 27.7)	21.5 (-1.8; 38.1)	15.9 (-22; 39.3)	47.1 (13.8; 69.9)	18.3 (-2.1; 33.4)	-24.1 (-78; 5.9)	0 (0; 0)	-29.6 (-86.2; 1.5)	-7.7 (-54.3; 19.2)	-5.2 (-42.7; 18.2)	-11.2 (-51.1; 13.3)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Ibru + Ven	24.7 (-9.8; 32)	9.5 (-26.4; 17.1)	34.2 (-6.4; 42.2)	51.2 (18.2; 58.2)	45.6 (20.9; 52.3)	76.8 (47.1; 84.3)	48.2 (14.3; 55.4)	5.6 (-33.6; 13.2)	29.8 (-5.7; 37.3)	0 (0; 0)	22.1 (-24.8; 29.9)	24.7 (-6; 32)	18.7 (-22.2; 26.4)
Ibru + Ven + O	2.5 (-57.7; 28.1)	-12.5 (-73.7; 13.4)	12.1 (-37.9; 35.2)	29.3 (-16.9; 51.2)	23.6 (-28.9; 47)	54.8 (4.8; 78.6)	26 (-14.8; 46.6)	-16.4 (-79.4; 9.8)	7.6 (-38; 29.8)	-22 (-86.9; 4.9)	0 (0; 0)	2.5 (-49.1; 26.2)	-3.7 (-58.2; 20.8)
Ven + O	0.3 (-44; 23.2)	-14.8 (-61.1; 8.6)	9.8 (-33.8; 32.6)	26.8 (-6.7; 46.4)	20.9 (-4.8; 38)	52.2 (20.5; 71.6)	23.7 (-7.9; 42.2)	-18.9 (-69.1; 5.9)	5.3 (-30.9; 25.9)	-24.4 (-79.4; 1.7)	-2.3 (-54.2; 22.8)	0 (0; 0)	-6.1 (-51.9; 17.5)
Zanu	6.3 (-48.6; 27.7)	-9 (-65.1; 13)	15.7 (-30.2; 35.7)	32.6 (4.6; 48)	26.9 (-15.5; 46.3)	59 (21.2; 76.8)	29.6 (-5.4; 47.4)	-12.9 (-72; 9.5)	11.1 (-24.8; 28.9)	-18.4 (-81.1; 4.7)	3.7 (-50.4; 24.9)	6 (-37.9; 25.8)	0 (0; 0)



Tabel 28. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS. IGHV muterede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + R	Ven + O	Zanu
Acala + Ven	Acala + Ven	0,46 (0,12; 1,79)	0,71 (0,14; 3,51)	0,45 (0,10; 2,03)	0,26 (0,09; 0,74) (*)	0,36 (0,05; 2,39)	0,78 (0,13; 4,61)	0,36 (0,06; 2,17)
Benda + R	2,19 (0,56; 8,60)	Benda + R	1,56 (0,68; 3,57)	0,98 (0,51; 1,88)	0,57 (0,24; 1,37)	0,79 (0,13; 4,79)	1,71 (0,55; 5,31)	0,80 (0,26; 2,51)
Chlor + O	1,41 (0,28; 6,97)	0,64 (0,28; 1,47)	Chlor + O	0,63 (0,38; 1,05)	0,37 (0,11; 1,23)	0,51 (0,07; 3,69)	1,10 (0,51; 2,38)	0,51 (0,13; 2,11)
Chlor + R	2,24 (0,49; 10,17)	1,02 (0,53; 1,96)	1,59 (0,95; 2,65)	Chlor + R	0,58 (0,19; 1,74)	0,81 (0,12; 5,48)	1,74 (0,69; 4,41)	0,82 (0,22; 3,04)
FCR	3,85 (1,35; 10,96) (*)	1,75 (0,73; 4,22)	2,73 (0,82; 9,14)	1,72 (0,58; 5,13)	FCR	1,39 (0,29; 6,68)	3,00 (0,71; 12,58)	1,40 (0,33; 5,93)
Ibru + R	2,77 (0,42; 18,29)	1,26 (0,21; 7,64)	1,96 (0,27; 14,25)	1,24 (0,18; 8,39)	0,72 (0,15; 3,46)	Ibru + R	2,16 (0,26; 18,11)	1,01 (0,12; 8,52)
Ven + O	1,28 (0,22; 7,57)	0,58 (0,19; 1,82)	0,91 (0,42; 1,97)	0,57 (0,23; 1,45)	0,33 (0,08; 1,40)	0,46 (0,06; 3,89)	Ven + O	0,47 (0,09; 2,34)
Zanu	2,74 (0,46; 16,27)	1,25 (0,40; 3,92)	1,94 (0,47; 7,98)	1,23 (0,33; 4,57)	0,71 (0,17; 3,01)	0,99 (0,12; 8,34)	2,14 (0,43; 10,69)	Zanu



Tabel 29. NMA-resultater – parvise sammenligninger af OS-rater. IGHV muterede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + R	Ven + O	Zanu
Acala + Ven	0 (0; 0)	14.9 (-17.2; 25.9)	5.5 (-34.8; 17.3)	15.4 (-21.7; 27)	31.5 (9.5; 41.1)	21.3 (-29.6; 34)	3.8 (-43; 16.2)	21.1 (-26; 33.3)
Benda + R	-15 (-60.3; 6.3)	0 (0; 0)	-9.6 (-35.4; 6.1)	0.5 (-19.1; 13.6)	16.5 (-11.1; 32.6)	6.3 (-52.2; 30.5)	-11.2 (-48.2; 8)	6 (-31.4; 25)
Chlor + O	-5.5 (-52.8; 10.6)	9.6 (-10.8; 20.5)	0 (0; 0)	10 (-1.3; 17.6)	25.9 (-7.2; 39.9)	15.7 (-44.8; 33.1)	-1.7 (-20.3; 8.7)	15.6 (-25; 30.3)
Chlor + R	-15.5 (-65.9; 7.4)	-0.5 (-20.3; 12.8)	-10.1 (-25.1; 0.9)	0 (0; 0)	16.1 (-19.8; 35.3)	5.7 (-55.3; 31)	-11.6 (-41.3; 5.4)	5.3 (-38.2; 26.6)
FCR	-31.6 (-68.2; -4.7)	-16.5 (-47.8; 7.1)	-26 (-67.2; 3.4)	-16 (-54; 11.5)	0 (0; 0)	-10.3 (-58.8; 24)	-27.7 (-73.9; 5.1)	-10.4 (-56.9; 22.3)
Ibru + R	-21.3 (-79.9; 8.4)	-6.2 (-63.4; 22.8)	-15.7 (-75.7; 14.5)	-5.8 (-64.7; 24.2)	10.2 (-42; 37.6)	0 (0; 0)	-17.5 (-78.9; 13.6)	-0.3 (-61.8; 30.7)
Ven + O	-3.8 (-55.8; 11.5)	11.3 (-17.8; 23.5)	1.7 (-15.9; 11.3)	11.8 (-10.5; 22.5)	27.9 (-11.8; 41.7)	17.5 (-46.4; 33.6)	0 (0; 0)	17 (-28.8; 32)
Zanu	-21 (-77.9; 7.8)	-6 (-45.3; 16.7)	-15.4 (-63.5; 10.3)	-5.6 (-50.6; 19.2)	10.6 (-38.3; 36.4)	0.3 (-61.4; 31)	-17.2 (-70.4; 10.3)	0 (0; 0)



8.3 Bilag 3: Supplerende resultater fra netværksmetaanalyse – følsomhedsanalyser

8.3.1 Fludarabin-egneede / uegneede

Tabel 30. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS for ITT-populationer. FLuradabin-egneede

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	FCR	Ibru + R	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R
Acala + Ven	Acala + Ven	0,41 (0,28; 0,59) (*)	0,65 (0,49; 0,87) (*)	1,61 (1,12; 2,32) (*)	2,03 (1,12; 3,69) (*)	1,55 (0,88; 2,71)	0,82 (0,50; 1,35)
Benda + R	2,45 (1,70; 3,53) (*)	Benda + R	1,59 (1,27; 2,00) (*)	3,94 (2,86; 5,41) (*)	4,97 (2,81; 8,78) (*)	3,79 (2,22; 6,44) (*)	2,01 (1,27; 3,19) (*)
FCR	1,54 (1,15; 2,05) (*)	0,63 (0,50; 0,79) (*)	FCR	2,48 (1,98; 3,10) (*)	3,12 (1,85; 5,27) (*)	2,38 (1,47; 3,85) (*)	1,27 (0,85; 1,89)
Ibru + R	0,62 (0,43; 0,89) (*)	0,25 (0,18; 0,35) (*)	0,40 (0,32; 0,51) (*)	Ibru + R	1,26 (0,72; 2,23)	0,96 (0,57; 1,63)	0,51 (0,32; 0,81) (*)
Ibru + Ven + O	0,49 (0,27; 0,89) (*)	0,20 (0,11; 0,36) (*)	0,32 (0,19; 0,54) (*)	0,79 (0,45; 1,40)	Ibru + Ven + O	0,76 (0,37; 1,55)	0,41 (0,21; 0,78) (*)
Ven + O	0,65 (0,37; 1,13)	0,26 (0,16; 0,45) (*)	0,42 (0,26; 0,68) (*)	1,04 (0,61; 1,77)	1,31 (0,65; 2,67)	Ven + O	0,53 (0,28; 0,99) (*)
Ven + R	1,22 (0,74; 1,99)	0,50 (0,31; 0,79) (*)	0,79 (0,53; 1,18)	1,96 (1,24; 3,09) (*)	2,47 (1,28; 4,77) (*)	1,88 (1,01; 3,52) (*)	Ven + R

Tabel 31. NMA-resultater – parvise sammenligninger af PFS-rater for ITT-populationer. FLuradabin-egneede

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	FCR	Ibru + R	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R
Acala + Ven	0 (0; 0)	30.7 (19.1; 40.7)	13.9 (4.8; 21.6)	-12 (-23.6; -2.5)	-16.7 (-36.5; -2.1)	-11.2 (-29.6; 2.7)	6.1 (-10.2; 18.6)
Benda + R	-30.8 (-43.5; -17.5)	0 (0; 0)	-16.8 (-25; -8.6)	-42.7 (-53.8; -30.9)	-47.4 (-66.1; -26.9)	-41.8 (-59.5; -22.6)	-24.8 (-40.3; -8.1)
FCR	-14 (-24.3; -4.2)	16.8 (8.7; 24.6)	0 (0; 0)	-25.9 (-33.9; -18.3)	-30.5 (-49.5; -14)	-25 (-42.4; -9.7)	-8.1 (-22.5; 5)
Ibru + R	12.2 (3.3; 19.1)	43.2 (35.1; 49.5)	26.3 (20.6; 30.7)	0 (0; 0)	-4.6 (-19.5; 5.2)	0.9 (-12.7; 10.1)	18.2 (6.5; 26.8)
Ibru + Ven + O	16.9 (3.3; 25.5)	47.6 (34.4; 56.2)	30.7 (19.1; 38.5)	4.6 (-8.1; 12.8)	0 (0; 0)	5.5 (-11.2; 15.3)	22.6 (7.6; 32.2)
Ven + O	11.1 (-3.7; 21.4)	42.4 (27.9; 51.3)	25.2 (12.6; 34.2)	-0.9 (-14.8; 8.8)	-5.4 (-25.2; 6.6)	0 (0; 0)	17.4 (0.3; 28.7)
Ven + R	-6.1 (-23.2; 8.1)	24.6 (8.7; 38.2)	7.9 (-5.9; 19.6)	-18 (-33.7; -5)	-22.7 (-45.9; -4.9)	-17.1 (-39.1; -0.2)	0 (0; 0)



Tabel 32. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS for ITT-populationer. FLuradabin-uegnede

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Acala	Acala	1,94 (1,36; 2,76) (*)	0,20 (0,11; 0,35) (*)	0,21 (0,16; 0,29) (*)	0,10 (0,07; 0,15) (*)	0,85 (0,49; 1,45)	0,51 (0,25; 1,03)	1,01 (0,60; 1,70)	0,53 (0,35; 0,79) (*)	0,66 (0,34; 1,29)
Acala + O	0,52 (0,36; 0,73) (*)	Acala + O	0,10 (0,06; 0,18) (*)	0,11 (0,08; 0,15) (*)	0,05 (0,04; 0,08) (*)	0,44 (0,25; 0,76) (*)	0,26 (0,13; 0,54) (*)	0,52 (0,30; 0,90) (*)	0,27 (0,18; 0,42) (*)	0,34 (0,17; 0,67) (*)
Benda + R	5,02 (2,88; 8,76) (*)	9,73 (5,47; 17,32) (*)	Benda + R	1,06 (0,66; 1,69)	0,52 (0,34; 0,80) (*)	4,24 (2,23; 8,10) (*)	2,56 (1,68; 3,91) (*)	5,05 (2,68; 9,53) (*)	2,65 (1,56; 4,53) (*)	3,33 (2,33; 4,77) (*)
Chlor + O	4,73 (3,50; 6,40) (*)	9,17 (6,55; 12,84) (*)	0,94 (0,59; 1,50)	Chlor + O	0,49 (0,41; 0,58) (*)	4,00 (2,56; 6,24) (*)	2,42 (1,29; 4,53) (*)	4,76 (3,10; 7,31) (*)	2,50 (1,93; 3,24) (*)	3,14 (1,74; 5,66) (*)
Chlor + R	9,66 (6,81; 13,69) (*)	18,72 (12,82; 27,34) (*)	1,92 (1,25; 2,97) (*)	2,04 (1,72; 2,43) (*)	Chlor + R	8,16 (5,06; 13,17) (*)	4,93 (2,69; 9,03) (*)	9,72 (6,12; 15,43) (*)	5,10 (3,74; 6,97) (*)	6,41 (3,65; 11,25) (*)
Ibru + O	1,18 (0,69; 2,03)	2,29 (1,31; 4,01) (*)	0,24 (0,12; 0,45) (*)	0,25 (0,16; 0,39) (*)	0,12 (0,08; 0,20) (*)	Ibru + O	0,60 (0,28; 1,31)	1,19 (0,64; 2,21)	0,62 (0,37; 1,05)	0,79 (0,38; 1,64)
Ibru + R	1,96 (0,97; 3,94)	3,80 (1,86; 7,75) (*)	0,39 (0,26; 0,59) (*)	0,41 (0,22; 0,78) (*)	0,20 (0,11; 0,37) (*)	1,66 (0,77; 3,58)	Ibru + R	1,97 (0,92; 4,22)	1,03 (0,52; 2,04)	1,30 (0,75; 2,26)
Ibru + Ven	0,99 (0,59; 1,68)	1,93 (1,12; 3,32) (*)	0,20 (0,10; 0,37) (*)	0,21 (0,14; 0,32) (*)	0,10 (0,06; 0,16) (*)	0,84 (0,45; 1,56)	0,51 (0,24; 1,09)	Ibru + Ven	0,52 (0,32; 0,87) (*)	0,66 (0,32; 1,37)
Ven + O	1,89 (1,27; 2,82) (*)	3,67 (2,40; 5,61) (*)	0,38 (0,22; 0,64) (*)	0,40 (0,31; 0,52) (*)	0,20 (0,14; 0,27) (*)	1,60 (0,96; 2,68)	0,97 (0,49; 1,91)	1,90 (1,15; 3,14) (*)	Ven + O	1,26 (0,66; 2,39)
Zanu	1,51 (0,78; 2,92)	2,92 (1,48; 5,75) (*)	0,30 (0,21; 0,43) (*)	0,32 (0,18; 0,57) (*)	0,16 (0,09; 0,27) (*)	1,27 (0,61; 2,66)	0,77 (0,44; 1,34)	1,52 (0,73; 3,14)	0,80 (0,42; 1,51)	Zanu



Tabel 33. NMA-resultater – parvise sammenligninger af PFS-rater for ITT-populationer. Fluradabin-uegnede

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Acala	0 (0; 0)	-12.4 (-21.6; -5)	52.5 (36.9; 63.9)	50.9 (42.5; 56.6)	68.8 (58.2; 76)	4 (-10.8; 14.7)	19.2 (-1; 32.1)	-0.2 (-14.6; 9.9)	18.1 (7.4; 26.5)	11.1 (-8.1; 23.4)
Acala + O	12.1 (6.6; 16.5)	0 (0; 0)	65.2 (54.9; 70.9)	62.8 (57.8; 66.8)	81.1 (73.5; 83.8)	16.3 (6.6; 22.6)	31.5 (17.9; 38.7)	12.1 (2.4; 18.3)	30.5 (23.1; 35.3)	23.4 (10.7; 30.7)
Benda + R	-52.6 (-66.5; -32.9)	-65 (-79.1; -44.7)	0 (0; 0)	-1.9 (-14.1; 14.8)	15.3 (3.8; 30.2)	-48.5 (-63.7; -25.6)	-33.3 (-44.8; -18.5)	-52.8 (-67.9; -30.2)	-34.5 (-48; -15.7)	-41.7 (-51.6; -29.3)
Chlor + O	-50.6 (-59.7; -40)	-63.1 (-73; -51.3)	2 (-11; 18.7)	0 (0; 0)	17.3 (12; 23.4)	-46.6 (-59; -30.6)	-31.5 (-47.6; -8.9)	-50.8 (-63; -35.6)	-32.6 (-40.5; -23.5)	-39.8 (-55; -18.6)
Chlor + R	-68 (-71.3; -61.3)	-80.2 (-83.5; -72.9)	-15.3 (-19; -6.6)	-17.3 (-19.3; -14.5)	0 (0; 0)	-63.8 (-67.6; -53.8)	-48.9 (-53.1; -34.9)	-68.1 (-71.8; -58.5)	-49.8 (-52.9; -44.1)	-57 (-60.9; -44.5)
Ibru + O	-4.1 (-20.4; 7.6)	-16.5 (-33.6; -4.3)	48 (28.5; 62.5)	46.6 (33.4; 56.6)	64.4 (49.2; 73.5)	0 (0; 0)	15.2 (-9.4; 30.5)	-4.3 (-23.3; 8.9)	14.2 (-1.6; 25.5)	6.6 (-16.5; 21.7)
Ibru + R	-19.2 (-44.3; 0.7)	-31.7 (-57.3; -11.4)	33.4 (18.7; 45.8)	31.8 (8.7; 49.8)	49.2 (27.1; 66.5)	-15.2 (-42.8; 6.3)	0 (0; 0)	-19.4 (-46.7; 1.9)	-1 (-25.5; 18.5)	-8.4 (-28.2; 8)
Ibru + Ven	0.2 (-14.2; 10.2)	-12.2 (-27.3; -1.7)	52.5 (35.1; 65.2)	50.9 (39.6; 59)	68.8 (56.3; 78.5)	4.3 (-13.1; 16)	19.2 (-2.9; 32.6)	0 (0; 0)	18.5 (4.5; 28)	11.1 (-10.1; 24.2)
Ven + O	-18 (-32.1; -6)	-30.6 (-45.6; -17.7)	34.2 (15.7; 50.2)	32.6 (23.5; 40.6)	49.2 (38.7; 60.2)	-14 (-32.3; 1.1)	1 (-23.2; 20.1)	-18.2 (-36; -3.4)	0 (0; 0)	-7.3 (-30.2; 11.1)
Zanu	-11 (-33.4; 5.3)	-23.3 (-46.5; -6.6)	41.7 (30; 51.4)	39.6 (20.2; 54.3)	56.3 (38.7; 71.1)	-6.7 (-32; 11)	8.3 (-10.3; 22.5)	-11.1 (-36; 6.6)	7.1 (-14.5; 23.1)	0 (0; 0)



Tabel 34. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS for ITT-populationer. Fludarabin-egnede

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	FCR	Ibru + R
Acala + Ven	Acala + Ven	0,30 (0,07; 1,25)	0,33 (0,11; 0,95) (*)	0,47 (0,13; 1,70)
Benda + R	3,36 (0,80; 14,11)	Benda + R	1,11 (0,42; 2,93)	1,57 (0,46; 5,35)
FCR	3,03 (1,05; 8,72) (*)	0,90 (0,34; 2,38)	FCR	1,42 (0,67; 2,99)
Ibru + R	2,14 (0,59; 7,81)	0,64 (0,19; 2,17)	0,71 (0,33; 1,49)	Ibru + R

Tabel 35. NMA-resultater – parvise sammenligninger af OS -rater for ITT-populationer. Fludarabin-egnede

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	FCR	Ibru + R
Acala + Ven	0 (0; 0)	13.5 (-4.3; 18.4)	11.7 (0.8; 15.9)	6.8 (-8.2; 11.4)
Benda + R	-13.6 (-54.5; 1.3)	0 (0; 0)	-1.8 (-26.2; 10.1)	-6.7 (-40; 6.9)
FCR	-11.8 (-37.6; -0.3)	1.8 (-21.1; 12.6)	0 (0; 0)	-5 (-21.4; 4.2)
Ibru + R	-6.8 (-34.1; 2.6)	6.7 (-18.3; 15.8)	4.9 (-7.6; 11.7)	0 (0; 0)



Tabel 36. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS for ITT-populationer. Fludarabin-uegnede

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Acala	Acala	1,78 (1,11; 2,86) (*)	0,76 (0,33; 1,73)	0,98 (0,63; 1,52)	0,75 (0,45; 1,23)	0,91 (0,43; 1,90)	2,13 (1,03; 4,40) (*)	1,42 (0,80; 2,53)	0,87 (0,33; 2,34)	Acala
Acala + O	0,56 (0,35; 0,90) (*)	Acala + O	0,43 (0,18; 0,99) (*)	0,55 (0,34; 0,88) (*)	0,42 (0,25; 0,71) (*)	0,51 (0,24; 1,09)	1,19 (0,57; 2,52)	0,80 (0,44; 1,46)	0,49 (0,18; 1,33)	Acala + O
Benda + R	1,31 (0,58; 3,00)	2,35 (1,01; 5,44) (*)	Benda + R	1,29 (0,64; 2,58)	0,98 (0,51; 1,88)	1,19 (0,48; 2,98)	2,80 (1,14; 6,91) (*)	1,87 (0,85; 4,11)	1,15 (0,67; 1,98)	Benda + R
Chlor + O	1,02 (0,66; 1,59)	1,82 (1,13; 2,93) (*)	0,78 (0,39; 1,55)	Chlor + O	0,76 (0,60; 0,97) (*)	0,93 (0,51; 1,68)	2,17 (1,22; 3,86) (*)	1,45 (1,00; 2,10)	0,89 (0,37; 2,15)	Chlor + O
Chlor + R	1,34 (0,81; 2,22)	2,39 (1,41; 4,08) (*)	1,02 (0,53; 1,96)	1,32 (1,03; 1,67) (*)	Chlor + R	1,22 (0,64; 2,31)	2,86 (1,53; 5,33) (*)	1,91 (1,22; 2,97) (*)	1,17 (0,50; 2,74)	Chlor + R
Ibru + O	1,10 (0,53; 2,31)	1,97 (0,92; 4,21)	0,84 (0,34; 2,09)	1,08 (0,60; 1,96)	0,82 (0,43; 1,56)	Ibru + O	2,35 (1,03; 5,37) (*)	1,57 (0,78; 3,16)	0,96 (0,33; 2,79)	Ibru + O
Ibru + Ven	0,47 (0,23; 0,97) (*)	0,84 (0,40; 1,76)	0,36 (0,14; 0,88) (*)	0,46 (0,26; 0,82) (*)	0,35 (0,19; 0,65) (*)	0,43 (0,19; 0,97) (*)	Ibru + Ven	0,67 (0,34; 1,32)	0,41 (0,14; 1,17)	Ibru + Ven
Ven + O	0,70 (0,40; 1,25)	1,26 (0,69; 2,29)	0,54 (0,24; 1,18)	0,69 (0,48; 1,00)	0,52 (0,34; 0,82) (*)	0,64 (0,32; 1,29)	1,50 (0,76; 2,97)	Ven + O	0,62 (0,24; 1,60)	Ven + O
Zanu	1,14 (0,43; 3,07)	2,04 (0,75; 5,56)	0,87 (0,51; 1,50)	1,12 (0,46; 2,71)	0,85 (0,36; 1,99)	1,04 (0,36; 3,01)	2,44 (0,85; 6,99)	1,63 (0,62; 4,23)	Zanu	Zanu
Acala	Acala	1,78 (1,11; 2,86) (*)	0,76 (0,33; 1,73)	0,98 (0,63; 1,52)	0,75 (0,45; 1,23)	0,91 (0,43; 1,90)	2,13 (1,03; 4,40) (*)	1,42 (0,80; 2,53)	0,87 (0,33; 2,34)	Acala



Tabel 37. NMA-resultater – parvise sammenligninger af OS-rater for ITT-populationer. Fludarabin-uegnede

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Acala	0 (0; 0)	-11.9 (-25.6; -1.8)	7.5 (-18.2; 23.3)	0.5 (-12.1; 10.1)	7.9 (-6.5; 18.8)	2.4 (-20.2; 17.1)	-14.7 (-37; -0.4)	-7.8 (-25; 4)	3.6 (-28.1; 21.1)	
Acala + O	12 (2.6; 18.4)	0 (0; 0)	19.3 (0.3; 29.6)	12.5 (3.1; 19)	20 (9.3; 27.1)	14.5 (-2.4; 23.7)	-2.7 (-19.2; 6.4)	4 (-8.6; 11.9)	15.5 (-8.4; 26.6)	
Benda + R	-7.4 (-35.8; 11.4)	-19.5 (-48.4; -0.2)	0 (0; 0)	-7 (-30.5; 9.8)	0.6 (-21.4; 16.5)	-4.9 (-36.6; 15.4)	-22.2 (-53.4; -2)	-15.4 (-42.4; 3)	-4 (-22; 9.7)	
Chlor + O	-0.5 (-13.4; 9.1)	-12.5 (-26.4; -2.1)	6.8 (-14.3; 20.9)	0 (0; 0)	7.6 (0.9; 13.2)	1.9 (-15.9; 14.5)	-15.2 (-32.4; -3.1)	-8.4 (-18.9; 0)	3.1 (-25; 19.6)	
Chlor + R	-8 (-24.8; 4.9)	-20 (-37.9; -6.5)	-0.6 (-22.8; 15.6)	-7.7 (-15.1; -0.8)	0 (0; 0)	-5.6 (-27.3; 10.3)	-22.8 (-43.9; -7.2)	-16 (-30.5; -4.2)	-4.5 (-33.9; 15.2)	
Ibru + O	-2.5 (-26.3; 12.9)	-14.6 (-39; 1.3)	4.9 (-25.1; 22.9)	-2 (-20.6; 11)	5.6 (-14.7; 19.6)	0 (0; 0)	-17.3 (-44.1; -0.4)	-10.5 (-32.8; 4.5)	1.1 (-34.6; 21.1)	
Ibru + Ven	14.7 (0.8; 22.3)	2.7 (-11.6; 10.6)	22.1 (3.6; 31.4)	15.2 (4.7; 21.7)	22.8 (11.4; 29.7)	17.1 (0.8; 25.5)	0 (0; 0)	6.8 (-6.1; 14.2)	18.2 (-4.5; 28.2)	
Ven + O	8 (-6; 16.8)	-4.2 (-18.8; 5.3)	15.2 (-5.1; 27)	8.4 (0; 14.6)	16.2 (5.6; 23.3)	10.3 (-7.3; 20.9)	-6.9 (-23.9; 3.5)	0 (0; 0)	11.2 (-14.5; 24.4)	
Zanu	-3.4 (-36.7; 15.9)	-15.5 (-49.2; 4.2)	4 (-13.1; 16.3)	-3 (-32.3; 15.2)	4.7 (-23.5; 22.4)	-1.1 (-37; 19.5)	-18.3 (-53.8; 2.2)	-11.5 (-43.4; 7.9)	0 (0; 0)	
Acala	0 (0; 0)	-11.9 (-25.6; -1.8)	7.5 (-18.2; 23.3)	0.5 (-12.1; 10.1)	7.9 (-6.5; 18.8)	2.4 (-20.2; 17.1)	-14.7 (-37; -0.4)	-7.8 (-25; 4)	3.6 (-28.1; 21.1)	



Tabel 38. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS for IGHV-umuterede. Fludarabin-egnede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	FCR	Ibru + R	Ibru + Ven + O	Ven + O
Acala + Ven	Acala + Ven	0,45 (0,21; 0,93) (*)	0,69 (0,40; 1,19)	2,06 (1,04; 4,08) (*)	2,56 (1,07; 6,08) (*)	1,86 (0,81; 4,29)
Benda + R	2,25 (1,07; 4,70) (*)	Benda + R	1,55 (0,94; 2,55)	4,63 (2,43; 8,82) (*)	5,74 (2,49; 13,26) (*)	4,19 (1,88; 9,34) (*)
FCR	1,45 (0,84; 2,50)	0,65 (0,39; 1,06)	FCR	2,99 (1,99; 4,50) (*)	3,70 (1,89; 7,26) (*)	2,70 (1,44; 5,07) (*)
Ibru + R	0,48 (0,25; 0,96) (*)	0,22 (0,11; 0,41) (*)	0,33 (0,22; 0,50) (*)	Ibru + R	1,24 (0,56; 2,72)	0,90 (0,43; 1,92)
Ibru + Ven + O	0,39 (0,16; 0,93) (*)	0,17 (0,08; 0,40) (*)	0,27 (0,14; 0,53) (*)	0,81 (0,37; 1,77)	Ibru + Ven + O	0,73 (0,29; 1,83)
Ven + O	0,54 (0,23; 1,23)	0,24 (0,11; 0,53) (*)	0,37 (0,20; 0,69) (*)	1,11 (0,52; 2,34)	1,37 (0,55; 3,45)	Ven + O
Acala + Ven	Acala + Ven	0,45 (0,21; 0,93) (*)	0,69 (0,40; 1,19)	2,06 (1,04; 4,08) (*)	2,56 (1,07; 6,08) (*)	1,86 (0,81; 4,29)

Tabel 39. NMA-resultater – parvise sammenligninger af PFS-rater for IGHV-umuterede. *Fludarabin-egnede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	FCR	Ibru + R	Ibru + Ven + O	Ven + O
Acala + Ven	0 (0; 0)	28.1 (2.2; 51.9)	13.6 (-6.2; 31.5)	-22.9 (-47.3; -1)	-27.7 (-58; -1.5)	-20 (-49.2; 5.5)
Benda + R	-28.4 (-42.7; -2.4)	0 (0; 0)	-14.8 (-26.3; 2.3)	-51.3 (-64.5; -28.9)	-56.2 (-72.1; -26.8)	-48.5 (-63.5; -20.4)
FCR	-13.6 (-31.4; 6.1)	14.6 (-1.7; 33.1)	0 (0; 0)	-36.5 (-50.4; -21.7)	-41.2 (-62.8; -17.4)	-33.6 (-53.8; -11.2)
Ibru + R	23.1 (1.5; 36.9)	50.7 (31.4; 65.3)	36.8 (24.6; 46)	0 (0; 0)	-5.2 (-29.9; 10.5)	2.8 (-21.2; 17.9)
Ibru + Ven + O	28.2 (2.6; 43)	57 (32.2; 69.8)	41.7 (22.7; 53.5)	5.2 (-17.6; 18.9)	0 (0; 0)	8 (-19.4; 23)
Ven + O	20 (-7.5; 38.2)	48.4 (22.1; 65.3)	33.7 (13.6; 47.8)	-2.8 (-27.6; 13.9)	-7.8 (-38.6; 10.7)	0 (0; 0)
Acala + Ven	0 (0; 0)	28.1 (2.2; 51.9)	13.6 (-6.2; 31.5)	-22.9 (-47.3; -1)	-27.7 (-58; -1.5)	-20 (-49.2; 5.5)



Tabel 40. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS for IGHV-umuterede. *Fludarabin-uegnede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Acala	Acala	1,67 (0,82; 3,37)	0,07 (0,04; 0,15) (*)	0,10 (0,06; 0,16) (*)	0,04 (0,02; 0,07) (*)	0,59 (0,29; 1,21)	0,39 (0,16; 0,99) (*)	0,45 (0,22; 0,93) (*)	0,45 (0,24; 0,85) (*)	0,33 (0,14; 0,78) (*)
Acala + O	0,60 (0,30; 1,21)	Acala + O	0,04 (0,02; 0,09) (*)	0,06 (0,04; 0,10) (*)	0,02 (0,01; 0,04) (*)	0,35 (0,17; 0,74) (*)	0,24 (0,09; 0,60) (*)	0,27 (0,13; 0,56) (*)	0,27 (0,14; 0,52) (*)	0,20 (0,08; 0,47) (*)
Benda + R	13,33 (6,48; 27,42) (*)	22,22 (10,69; 46,18) (*)	Benda + R	1,33 (0,79; 2,26)	0,52 (0,34; 0,80) (*)	7,84 (3,70; 16,61) (*)	5,26 (2,95; 9,39) (*)	6,06 (2,88; 12,75) (*)	6,06 (3,13; 11,72) (*)	4,35 (2,67; 7,07) (*)
Chlor + O	10,00 (6,12; 16,33) (*)	16,67 (10,05; 27,64) (*)	0,75 (0,44; 1,27)	Chlor + O	0,39 (0,29; 0,53) (*)	5,88 (3,45; 10,02) (*)	3,95 (1,80; 8,64) (*)	4,55 (2,69; 7,67) (*)	4,55 (3,06; 6,74) (*)	3,26 (1,59; 6,69) (*)
Chlor + R	25,64 (14,42; 45,60) (*)	42,74 (23,72; 77,00) (*)	1,92 (1,25; 2,97) (*)	2,56 (1,90; 3,47) (*)	Chlor + R	15,08 (8,18; 27,81) (*)	10,12 (4,91; 20,86) (*)	11,66 (6,37; 21,31) (*)	11,66 (7,10; 19,14) (*)	8,36 (4,36; 16,04) (*)
Ibru + O	1,70 (0,82; 3,51)	2,83 (1,36; 5,90) (*)	0,13 (0,06; 0,27) (*)	0,17 (0,10; 0,29) (*)	0,07 (0,04; 0,12) (*)	Ibru + O	0,67 (0,26; 1,73)	0,77 (0,37; 1,63)	0,77 (0,40; 1,50)	0,55 (0,23; 1,35)
Ibru + R	2,53 (1,01; 6,39) (*)	4,22 (1,66; 10,73) (*)	0,19 (0,11; 0,34) (*)	0,25 (0,12; 0,55) (*)	0,10 (0,05; 0,20) (*)	1,49 (0,58; 3,84)	Ibru + R	1,15 (0,45; 2,95)	1,15 (0,48; 2,77)	0,83 (0,39; 1,76)
Ibru + Ven	2,20 (1,07; 4,51) (*)	3,67 (1,77; 7,59) (*)	0,17 (0,08; 0,35) (*)	0,22 (0,13; 0,37) (*)	0,09 (0,05; 0,16) (*)	1,29 (0,61; 2,73)	0,87 (0,34; 2,23)	Ibru + Ven	1,00 (0,52; 1,92)	0,72 (0,30; 1,74)
Ven + O	2,20 (1,17; 4,13) (*)	3,67 (1,93; 6,96) (*)	0,17 (0,09; 0,32) (*)	0,22 (0,15; 0,33) (*)	0,09 (0,05; 0,14) (*)	1,29 (0,67; 2,51)	0,87 (0,36; 2,09)	1,00 (0,52; 1,92)	Ven + O	0,72 (0,32; 1,63)
Zanu	3,07 (1,29; 7,32) (*)	5,11 (2,12; 12,30) (*)	0,23 (0,14; 0,37) (*)	0,31 (0,15; 0,63) (*)	0,12 (0,06; 0,23) (*)	1,80 (0,74; 4,41)	1,21 (0,57; 2,58)	1,39 (0,57; 3,39)	1,39 (0,61; 3,16)	Zanu



Tabel 41. NMA-resultater – parvise sammenligninger af PFS-rater for IGHV-umuterede. Fludarabin-uegnede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Acala	0 (0; 0)	-8.3 (-25.8; 2.4)	75.6 (57; 84)	69.7 (58.8; 77.9)	77.1 (63.6; 87.8)	12.5 (-5.6; 23.1)	24.9 (0.3; 37.1)	20.4 (2.3; 31)	20.4 (5; 30)	31.4 (8.6; 43.8)
Acala + O	8.2 (-4; 15)	0 (0; 0)	84 (70.5; 90)	77.9 (69.7; 82.3)	87.8 (77.1; 93.6)	20.9 (7.7; 27.8)	32.7 (15.2; 41.2)	28.6 (15.8; 35.5)	28.6 (17.5; 35)	39.7 (23.5; 48.1)
Benda + R	-74.3 (-77.7; -58.2)	-82.5 (-85.9; -66.1)	0 (0; 0)	-4.6 (-7.8; 5.6)	3.4 (0.4; 11.1)	-61.7 (-65.1; -44.6)	-49.7 (-53.1; -37.7)	-54 (-57.4; -37.2)	-54 (-57.4; -39.8)	-42.5 (-45.5; -33.4)
Chlor + O	-69.7 (-76.1; -56.3)	-77.9 (-84.5; -64)	4.6 (-2.1; 19.4)	0 (0; 0)	8 (3.1; 15.3)	-57.1 (-63.8; -42.3)	-45 (-52.9; -21.1)	-49.4 (-56.1; -34.9)	-49.4 (-55.1; -39.1)	-38 (-45.3; -16.9)
Chlor + R	-77.6 (-77.8; -75.1)	-85.8 (-86; -83.2)	-3.4 (-3.5; -2)	-7.9 (-8.1; -7.3)	0 (0; 0)	-65.1 (-65.2; -62.2)	-53.2 (-53.3; -48.8)	-57.4 (-57.5; -54.6)	-57.4 (-57.5; -55.6)	-45.7 (-45.9; -42.5)
Ibru + O	-12.5 (-36.4; 3.6)	-20.7 (-44.9; -4.5)	61.2 (37; 78.3)	57.1 (40.1; 69.7)	63.6 (46; 77.1)	0 (0; 0)	12.3 (-19.6; 31.6)	7.8 (-16.9; 24)	7.8 (-13.9; 22.6)	19.3 (-11; 37.7)
Ibru + R	-24.8 (-57.7; -0.2)	-33.1 (-66.2; -8.1)	49.5 (28.6; 65.7)	45.2 (17; 65.9)	52.4 (27.5; 72.3)	-12.3 (-45.8; 12.8)	0 (0; 0)	-4.6 (-38; 20.4)	-4.6 (-35.9; 19.2)	6.5 (-20.5; 27.9)
Ibru + Ven	-20.3 (-45.6; -1.4)	-28.5 (-54.2; -9.4)	53.1 (27.5; 73)	49.4 (31.4; 64)	55.9 (35.6; 72.3)	-7.6 (-34.1; 11.8)	4.5 (-28.7; 27.4)	0 (0; 0)	0 (-22.9; 17.5)	11.2 (-20.1; 33.3)
Ven + O	-20.3 (-42.4; -3.3)	-28.5 (-51; -11.3)	53.1 (30.8; 70.5)	49.4 (35.5; 60.5)	55.9 (40.5; 72.3)	-7.6 (-31; 9.9)	4.5 (-26.5; 26.4)	0 (-22.9; 17.5)	0 (0; 0)	11.2 (-17.8; 32.1)
Zanu	-31.5 (-61.9; -5.5)	-39.7 (-70.4; -13.4)	42.8 (25.5; 59.1)	37.8 (12.4; 60.5)	46 (22.6; 67.8)	-18.9 (-50; 7.7)	-6.6 (-33.6; 16.5)	-11.2 (-42.2; 15.4)	-11.2 (-40.1; 13.8)	0 (0; 0)



Tabel 42. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS for IGHV-umuterede. Fludarabin-egnede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	FCR	Ibru + R
Acala + Ven	Acala + Ven	0,33 (0,14; 0,74) (*)	0,39 (0,20; 0,78) (*)	1,11 (0,38; 3,30)
Benda + R	3,08 (1,35; 7,03) (*)	Benda + R	1,20 (0,77; 1,88)	3,43 (1,33; 8,86) (*)
FCR	2,56 (1,28; 5,13) (*)	0,83 (0,53; 1,31)	FCR	2,86 (1,24; 6,60) (*)
Ibru + R	0,90 (0,30; 2,66)	0,29 (0,11; 0,75) (*)	0,35 (0,15; 0,81) (*)	Ibru + R

Tabel 43. NMA-resultater – parvise sammenligninger af OS-rater for IGHV-umuterede. Fludarabin-egnede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	FCR	Ibru + R
Acala + Ven	0 (0; 0)	17.2 (6.2; 22.8)	13.4 (4.6; 18)	-0.9 (-17.3; 5.3)
Benda + R	-17.6 (-42.1; -3.2)	0 (0; 0)	-3.9 (-15.9; 4.8)	-18.2 (-46.9; -2.7)
FCR	-13.5 (-31.5; -2.6)	4 (-6.8; 11.7)	0 (0; 0)	-14.3 (-36.6; -2)
Ibru + R	0.9 (-14.3; 6.8)	18.3 (6; 23.7)	14.3 (3.9; 19.2)	0 (0; 0)

Tabel 44. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS for IGHV-umuterede. Fludarabin-uegnede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	Ven + O	Zanu
Benda + R	Benda + R	1,21 (0,59; 2,47)	0,98 (0,51; 1,88)	1,78 (0,72; 4,40)	1,54 (0,57; 4,14)
Chlor + O	0,83 (0,40; 1,69)	Chlor + O	0,81 (0,61; 1,08)	1,47 (0,84; 2,57)	1,27 (0,38; 4,31)
Chlor + R	1,02 (0,53; 1,96)	1,23 (0,92; 1,65)	Chlor + R	1,82 (0,97; 3,40)	1,57 (0,48; 5,14)
Ven + O	0,56 (0,23; 1,39)	0,68 (0,39; 1,19)	0,55 (0,29; 1,03)	Ven + O	0,86 (0,23; 3,31)
Zanu	0,65 (0,24; 1,75)	0,79 (0,23; 2,67)	0,64 (0,19; 2,09)	1,16 (0,30; 4,43)	Zanu



Tabel 45. NMA-resultater – parvise sammenligninger af OS-rater for IGHV-umuterede. Fludarabin-uegnede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	Ven + O	Zanu
Benda + R	0 (0; 0)	-5.4 (-29.7; 11.9)	0.6 (-21.4; 16.6)	-14.5 (-45.9; 6)	-11.4 (-45.8; 10.6)
Chlor + O	5.3 (-17.5; 20.7)	0 (0; 0)	6 (-2.4; 12.9)	-9.1 (-26.4; 3.4)	-5.9 (-47.2; 15.7)
Chlor + R	-0.6 (-22.9; 15.7)	-5.9 (-15.3; 2.2)	0 (0; 0)	-15.2 (-36.4; 0.6)	-12 (-53.1; 13)
Ven + O	14.6 (-10.6; 27.7)	9.1 (-4.9; 18.4)	15.1 (-0.9; 25.5)	0 (0; 0)	3.3 (-37.7; 20)
Zanu	11.3 (-18.7; 27.3)	5.9 (-32.6; 24.1)	11.8 (-25.3; 29.8)	-3.2 (-46.1; 15.9)	0 (0; 0)

Tabel 46. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS for IGHV-muterede. Fludarabin-egnede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	FCR	Ibru + R	Ibru + Ven + O	Ven + O
Acala + Ven	Acala + Ven	0,49 (0,11; 2,20)	0,67 (0,23; 1,97)	1,52 (0,39; 5,96)	1,52 (0,26; 8,77)	1,10 (0,20; 6,07)
Benda + R	2,03 (0,45; 9,08)	Benda + R	1,36 (0,48; 3,84)	3,09 (0,81; 11,72)	3,09 (0,55; 17,37)	2,23 (0,41; 12,02)
FCR	1,49 (0,51; 4,39)	0,74 (0,26; 2,08)	FCR	2,27 (0,98; 5,24)	2,27 (0,57; 9,02)	1,64 (0,44; 6,18)
Ibru + R	0,66 (0,17; 2,58)	0,32 (0,09; 1,23)	0,44 (0,19; 1,02)	Ibru + R	1,00 (0,20; 5,03)	0,72 (0,15; 3,47)
Ibru + Ven + O	0,66 (0,11; 3,78)	0,32 (0,06; 1,82)	0,44 (0,11; 1,75)	1,00 (0,20; 5,01)	Ibru + Ven + O	0,72 (0,11; 4,89)
Ven + O	0,91 (0,16; 5,03)	0,45 (0,08; 2,42)	0,61 (0,16; 2,30)	1,38 (0,29; 6,64)	1,39 (0,20; 9,39)	Ven + O



Tabel 47. NMA-resultater – parvise sammenligninger af PFS-rater for IGHV-muterede. Fludarabin-egnede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	FCR	Ibru + R	Ibru + Ven + O	Ven + O
Acala + Ven	0 (0; 0)	18.9 (-28; 37)	9.7 (-21.9; 24.9)	-7.5 (-49.3; 9.7)	-7.5 (-62.9; 11.9)	-1.9 (-56.1; 17.4)
Benda + R	-18.8 (-67.7; 12.4)	0 (0; 0)	-9.2 (-45.7; 15.9)	-26.2 (-71.4; 2.9)	-26.2 (-79.1; 7)	-20.8 (-72.9; 12.5)
FCR	-9.6 (-46.1; 11)	9 (-25.9; 29.4)	0 (0; 0)	-17.1 (-44.6; 0.3)	-17.1 (-63.8; 6.7)	-11.6 (-56.7; 11.8)
Ibru + R	7.5 (-26.8; 19.5)	26.5 (-6.9; 38.1)	17.3 (-0.5; 26.4)	0 (0; 0)	0 (-43.1; 12.9)	5.7 (-36.1; 18.6)
Ibru + Ven + O	7.5 (-40.6; 21.1)	26.5 (-21.1; 39.7)	17.3 (-17.7; 29.6)	0 (-42.9; 12.9)	0 (0; 0)	5.7 (-48.6; 19.6)
Ven + O	1.9 (-50.9; 19.8)	20.7 (-31.3; 38.6)	11.6 (-27.6; 27.6)	-5.5 (-53.2; 11.4)	-5.7 (-65.1; 12.9)	0 (0; 0)

Tabel 48. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS for IGHV-muterede. Fludarabin-uegnede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Acala	Acala	2,00 (0,62; 6,42)	0,35 (0,13; 0,98) (*)	0,52 (0,24; 1,13)	0,18 (0,07; 0,46) (*)	2,60 (0,70; 9,71)	0,43 (0,13; 1,42)	4,33 (0,96; 19,60)	1,16 (0,45; 2,99)	1,00 (0,30; 3,30)
Acala + O	0,50 (0,16; 1,61)	Acala + O	0,18 (0,06; 0,53) (*)	0,26 (0,11; 0,62) (*)	0,09 (0,03; 0,25) (*)	1,30 (0,33; 5,15)	0,22 (0,06; 0,76) (*)	2,17 (0,45; 10,33)	0,58 (0,21; 1,62)	0,50 (0,14; 1,76)
Benda + R	2,86 (1,02; 7,98) (*)	5,71 (1,90; 17,22) (*)	Benda + R	1,49 (0,76; 2,92)	0,52 (0,34; 0,80) (*)	7,43 (2,10; 26,22) (*)	1,23 (0,68; 2,24)	12,38 (2,87; 53,33) (*)	3,30 (1,38; 7,88) (*)	2,86 (1,56; 5,24) (*)
Chlor + O	1,92 (0,89; 4,17)	3,85 (1,61; 9,20) (*)	0,67 (0,34; 1,32)	Chlor + O	0,35 (0,21; 0,59) (*)	5,00 (1,72; 14,52) (*)	0,83 (0,34; 2,04)	8,33 (2,28; 30,43) (*)	2,22 (1,28; 3,85) (*)	1,92 (0,78; 4,77)
Chlor + R	5,49 (2,17; 13,94) (*)	10,99 (3,99; 30,29) (*)	1,92 (1,25; 2,97) (*)	2,86 (1,70; 4,79) (*)	Chlor + R	14,29 (4,37; 46,69) (*)	2,37 (1,14; 4,96) (*)	23,81 (5,90; 96,00) (*)	6,35 (2,99; 13,49) (*)	5,49 (2,60; 11,59) (*)
Ibru + O	0,38 (0,10; 1,44)	0,77 (0,19; 3,05)	0,13 (0,04; 0,48) (*)	0,20 (0,07; 0,58) (*)	0,07 (0,02; 0,23) (*)	Ibru + O	0,17 (0,04; 0,67) (*)	1,67 (0,31; 8,92)	0,44 (0,13; 1,47)	0,38 (0,09; 1,56)
Ibru + R	2,31 (0,71; 7,59)	4,63 (1,32; 16,21) (*)	0,81 (0,45; 1,47)	1,20 (0,49; 2,96)	0,42 (0,20; 0,88) (*)	6,02 (1,49; 24,27) (*)	Ibru + R	10,03 (2,07; 48,54) (*)	2,67 (0,93; 7,67)	2,31 (0,99; 5,42)



Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Ibru + Ven	0,23 (0,05; 1,04)	0,46 (0,10; 2,20)	0,08 (0,02; 0,35) (*)	0,12 (0,03; 0,44) (*)	0,04 (0,01; 0,17) (*)	0,60 (0,11; 3,21)	0,10 (0,02; 0,48) (*)	Ibru + Ven	0,27 (0,07; 1,09)	0,23 (0,05; 1,12)
Ven + O	0,87 (0,33; 2,24)	1,73 (0,62; 4,85)	0,30 (0,13; 0,72) (*)	0,45 (0,26; 0,78) (*)	0,16 (0,07; 0,33) (*)	2,25 (0,68; 7,46)	0,37 (0,13; 1,07)	3,75 (0,92; 15,31)	Ven + O	0,87 (0,30; 2,50)
Zanu	1,00 (0,30; 3,30)	2,00 (0,57; 7,04)	0,35 (0,19; 0,64) (*)	0,52 (0,21; 1,29)	0,18 (0,09; 0,38) (*)	2,60 (0,64; 10,54)	0,43 (0,18; 1,01)	4,33 (0,89; 21,07)	1,16 (0,40; 3,34)	Zanu

Tabel 49. NMA-resultater – parvise sammenligninger af PFS-rater for IGHV-muterede. Fludarabin-uegnede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Acala	0 (0; 0)	-15.1 (-54.7; 6.6)	35.4 (0.7; 55)	20.9 (-4.4; 37.3)	56.1 (24.9; 74.9)	-19.1 (-63.8; 4.1)	27.8 (-12.7; 49.6)	-24.6 (-75.3; 0.3)	-3.9 (-35.5; 15.1)	0 (-40.5; 22.1)
Acala + O	15.1 (-14.7; 27.3)	0 (0; 0)	50.1 (22.8; 62.4)	36 (15.9; 46.3)	71.2 (46.4; 83)	-4 (-41.1; 9.5)	42.4 (9.9; 55.7)	-9.5 (-53.4; 4.9)	11.3 (-13.9; 22.7)	15.1 (-17.8; 28.1)
Benda + R	-35.4 (-62.5; -0.5)	-50.5 (-78.5; -13.7)	0 (0; 0)	-14.6 (-35.4; 9.5)	20.4 (6; 35.9)	-54.5 (-83.8; -13.6)	-7.6 (-26.8; 13.7)	-60 (-90.3; -14.8)	-39.1 (-64; 8.9)	-35.4 (-54.7; -13.6)
Chlor + O	-20.9 (-48.3; 3.1)	-36.1 (-66.3; 9.6)	14.6 (-9.7; 36.2)	0 (0; 0)	34.9 (15.9; 51.8)	-40 (-75.3; 9.2)	6.8 (-24.3; 33.7)	-45.5 (-85.4; -10.4)	-24.7 (-44.6; -6.6)	-20.9 (-52.2; 6.3)
Chlor + R	-55.8 (-66; -25.3)	-71 (-81.2; -37.4)	-20.4 (-27.8; -7.9)	-34.9 (-43.1; -19.3)	0 (0; 0)	-74.9 (-85.3; -35.2)	-28.2 (-37.9; -4.8)	-80.5 (-90.9; -33.8)	-59.6 (-69.3; -35.5)	-55.8 (-65.5; -31.9)
Ibru + O	19.2 (-11; 29.7)	3.9 (-28; 14.7)	55 (26; 64.6)	40 (17.9; 49.2)	74.9 (49; 85.1)	0 (0; 0)	46.4 (14.2; 57.5)	-5.6 (-48; 6.1)	15.4 (-10.8; 25.4)	19.2 (-13.6; 30)
Ibru + R	-27.6 (-61.9; 8.4)	-42.8 (-77.9; 5.2)	7.7 (-13.1; 28.1)	-6.6 (-35.7; 22.5)	28.3 (3.3; 53.2)	-46.7 (-83.2; -6.4)	0 (0; 0)	-52.3 (-90; 8.8)	-31.4 (-63.5; 1.8)	-27.6 (-55.5; 0.3)
Ibru + Ven	24.7 (-1.1; 31.6)	9.5 (-17.8; 16.5)	60.2 (35.4; 66.8)	45.6 (25.2; 52.3)	80.9 (57.7; 87.3)	5.6 (-25.2; 12.9)	52.2 (24.7; 59.4)	0 (0; 0)	20.8 (-2.2; 27.5)	24.7 (-3.2; 31.6)



Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Ven + O	3.6 (-26.5; 21)	-11.3 (-44.5; 6.6)	39.4 (12; 55)	24.7 (8.6; 36)	59.2 (37; 74.9)	-15.3 (-54.6; 4.4)	31.7 (-2.5; 49.6)	-20.9 (-67.5; 0.7)	0 (0; 0)	3.6 (-30.5; 22.1)
Zanu	0 (-40.5; 22.1)	-15.1 (-57.9; 7.5)	35.4 (16.3; 49.1)	20.9 (-9.3; 39.3)	56.1 (31.9; 71.2)	-19.1 (-66.5; 5)	27.8 (-0.4; 45.6)	-24.6 (-77.4; 1)	-3.9 (-39.6; 16.7)	0 (0; 0)

Tabel 50. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS for IGHV-muterede. Fludarabin-eguede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	FCR	Ibru + R
Acala + Ven	Acala + Ven	0,46 (0,12; 1,79)	0,26 (0,09; 0,74) (*)	0,36 (0,05; 2,39)
Benda + R	2,19 (0,56; 8,60)	Benda + R	0,57 (0,24; 1,37)	0,79 (0,13; 4,79)
FCR	3,85 (1,35; 10,96) (*)	1,75 (0,73; 4,22)	FCR	1,39 (0,29; 6,68)
Ibru + R	2,77 (0,42; 18,29)	1,26 (0,21; 7,64)	0,72 (0,15; 3,46)	Ibru + R

Tabel 51. NMA-resultater – parvise sammenligninger af OS-rater for IGHV-muterede. Fludarabin-eguede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	FCR	Ibru + R
Acala + Ven	0 (0; 0)	3.6 (-5; 5.9)	8.3 (2.8; 10.3)	5.3 (-10.5; 7.9)
Benda + R	-3.6 (-20.9; 1.4)	0 (0; 0)	4.7 (-3.9; 8.6)	1.7 (-25.8; 7.2)
FCR	-8.4 (-26.4; -1.1)	-4.7 (-18.7; 1.8)	0 (0; 0)	-3.1 (-35.9; 5.9)
Ibru + R	-5.3 (-41.1; 1.8)	-1.7 (-34.4; 5.3)	3.1 (-22.9; 9.6)	0 (0; 0)



Tabel 52. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS for IGHV-muterede. Fludarabin-uegnede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	Ven + O	Zanu
Benda + R	Benda + R	1,56 (0,68; 3,57)	0,98 (0,51; 1,88)	1,71 (0,55; 5,31)	0,80 (0,26; 2,51)
Chlor + O	0,64 (0,28; 1,47)	Chlor + O	0,63 (0,38; 1,05)	1,10 (0,51; 2,38)	0,51 (0,13; 2,11)
Chlor + R	1,02 (0,53; 1,96)	1,59 (0,95; 2,65)	Chlor + R	1,74 (0,69; 4,41)	0,82 (0,22; 3,04)
Ven + O	0,58 (0,19; 1,82)	0,91 (0,42; 1,97)	0,57 (0,23; 1,45)	Ven + O	0,47 (0,09; 2,34)
Zanu	1,25 (0,40; 3,92)	1,94 (0,47; 7,98)	1,23 (0,33; 4,57)	2,14 (0,43; 10,69)	Zanu

Tabel 53. NMA-resultater – parvise sammenligninger af OS-rater for IGHV-muterede. Fludarabin-uegnede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	Ven + O	Zanu
Benda + R	0 (0; 0)	-9.6 (-35.4; 6.1)	0.5 (-19.1; 13.6)	-11.2 (-48.2; 8)	6 (-31.4; 25)
Chlor + O	9.6 (-10.8; 20.5)	0 (0; 0)	10 (-1.3; 17.6)	-1.7 (-20.3; 8.7)	15.6 (-25; 30.3)
Chlor + R	-0.5 (-20.3; 12.8)	-10.1 (-25.1; 0.9)	0 (0; 0)	-11.6 (-41.3; 5.4)	5.3 (-38.2; 26.6)
Ven + O	11.3 (-17.8; 23.5)	1.7 (-15.9; 11.3)	11.8 (-10.5; 22.5)	0 (0; 0)	17 (-28.8; 32)
Zanu	-6 (-45.3; 16.7)	-15.4 (-63.5; 10.3)	-5.6 (-50.6; 19.2)	-17.2 (-70.4; 10.3)	0 (0; 0)



8.3.2 Komparator kategoriseret som Benda + R i netværksmetaanalysen

Tabel 54. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS for ITT-populationer. Komparator kategoriseret som Benda + R (klinisk spørgsmål 1-3)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Acala	Acala	1,93 (1,19; 3,15) (*)	0,28 (0,15; 0,52) (*)	0,18 (0,10; 0,31) (*)	0,21 (0,14; 0,31) (*)	0,10 (0,07; 0,16) (*)	0,25 (0,15; 0,44) (*)	0,84 (0,46; 1,54)	0,58 (0,32; 1,05)	1,00 (0,56; 1,82)	0,79 (0,36; 1,73)	0,55 (0,34; 0,87) (*)	0,32 (0,16; 0,65) (*)	0,60 (0,30; 1,17)
Acala + O	0,52 (0,32; 0,84) (*)	Acala + O	0,14 (0,07; 0,28) (*)	0,09 (0,05; 0,17) (*)	0,11 (0,07; 0,17) (*)	0,05 (0,03; 0,09) (*)	0,13 (0,07; 0,24) (*)	0,44 (0,23; 0,83) (*)	0,30 (0,16; 0,57) (*)	0,52 (0,28; 0,98) (*)	0,41 (0,18; 0,92) (*)	0,28 (0,17; 0,48) (*)	0,17 (0,08; 0,35) (*)	0,31 (0,15; 0,63) (*)
Acala + Ven	3,62 (1,91; 6,87) (*)	7,01 (3,56; 13,80) (*)	Acala + Ven	0,65 (0,47; 0,90) (*)	0,76 (0,46; 1,28)	0,37 (0,22; 0,61) (*)	0,92 (0,62; 1,37)	3,06 (1,52; 6,15) (*)	2,11 (1,38; 3,25) (*)	3,64 (1,83; 7,24) (*)	2,87 (1,46; 5,63) (*)	1,98 (1,18; 3,34) (*)	1,16 (0,65; 2,09)	2,17 (1,30; 3,60) (*)
Benda + R	5,58 (3,21; 9,67) (*)	10,78 (5,94; 19,54) (*)	1,54 (1,11; 2,13) (*)	Benda + R	1,18 (0,79; 1,76)	0,56 (0,39; 0,83) (*)	1,41 (1,12; 1,78) (*)	4,71 (2,54; 8,73) (*)	3,25 (2,46; 4,30) (*)	5,60 (3,06; 10,27) (*)	4,42 (2,45; 7,97) (*)	3,05 (2,03; 4,58) (*)	1,79 (1,10; 2,91) (*)	3,33 (2,26; 4,92) (*)
Chlor + O	4,74 (3,24; 6,92) (*)	9,16 (5,90; 14,23) (*)	1,31 (0,78; 2,19)	0,85 (0,57; 1,27)	Chlor + O	0,48 (0,38; 0,60) (*)	1,20 (0,80; 1,81)	4,00 (2,50; 6,41) (*)	2,76 (1,76; 4,34) (*)	4,76 (3,02; 7,51) (*)	3,75 (1,90; 7,41) (*)	2,59 (1,96; 3,42) (*)	1,52 (0,84; 2,75)	2,83 (1,62; 4,95) (*)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Chlor + R	9,87 (6,37; 15,31) (*)	19,09 (11,65; 31,25) (*)	2,72 (1,65; 4,49) (*)	1,77 (1,21; 2,59) (*)	2,08 (1,67; 2,60) (*)	Chlor + R	2,50 (1,68; 3,74) (*)	8,33 (4,95; 14,03) (*)	5,76 (3,71; 8,95) (*)	9,92 (5,98; 16,46) (*)	7,82 (3,98; 15,37) (*)	5,40 (3,86; 7,55) (*)	3,17 (1,76; 5,70) (*)	5,90 (3,42; 10,17) (*)
FCR	3,95 (2,26; 6,89) (*)	7,63 (4,18; 13,91) (*)	1,09 (0,73; 1,62)	0,71 (0,56; 0,89) (*)	0,83 (0,55; 1,25)	0,40 (0,27; 0,60) (*)	FCR	3,33 (1,79; 6,21) (*)	2,30 (1,84; 2,88) (*)	3,97 (2,15; 7,31) (*)	3,13 (1,81; 5,38) (*)	2,16 (1,45; 3,21) (*)	1,27 (0,82; 1,94)	2,36 (1,50; 3,71) (*)
Ibru + O	1,18 (0,65; 2,17)	2,29 (1,20; 4,36) (*)	0,33 (0,16; 0,66) (*)	0,21 (0,11; 0,39) (*)	0,25 (0,16; 0,40) (*)	0,12 (0,07; 0,20) (*)	0,30 (0,16; 0,56) (*)	Ibru + O	0,69 (0,36; 1,33)	1,19 (0,62; 2,29)	0,94 (0,41; 2,15)	0,65 (0,37; 1,12)	0,38 (0,18; 0,81) (*)	0,71 (0,34; 1,47)
Ibru + R	1,71 (0,95; 3,09)	3,31 (1,76; 6,22) (*)	0,47 (0,31; 0,73) (*)	0,31 (0,23; 0,41) (*)	0,36 (0,23; 0,57) (*)	0,17 (0,11; 0,27) (*)	0,43 (0,35; 0,54) (*)	1,45 (0,75; 2,78)	Ibru + R	1,72 (0,91; 3,27)	1,36 (0,75; 2,45)	0,94 (0,60; 1,46)	0,55 (0,34; 0,89) (*)	1,02 (0,63; 1,66)
Ibru + Ven	1,00 (0,55; 1,80)	1,92 (1,02; 3,62) (*)	0,27 (0,14; 0,55) (*)	0,18 (0,10; 0,33) (*)	0,21 (0,13; 0,33) (*)	0,10 (0,06; 0,17) (*)	0,25 (0,14; 0,46) (*)	0,84 (0,44; 1,62)	0,58 (0,31; 1,10)	Ibru + Ven	0,79 (0,35; 1,79)	0,54 (0,32; 0,93) (*)	0,32 (0,15; 0,67) (*)	0,59 (0,29; 1,22)
Ibru + Ven + O	1,26 (0,58; 2,75)	2,44 (1,09; 5,49) (*)	0,35 (0,18; 0,68) (*)	0,23 (0,13; 0,41) (*)	0,27 (0,13; 0,53) (*)	0,13 (0,07; 0,25) (*)	0,32 (0,19; 0,55) (*)	1,07 (0,47; 2,44)	0,74 (0,41; 1,33)	1,27 (0,56; 2,88)	Ibru + Ven + O	0,69 (0,35; 1,35)	0,41 (0,20; 0,81) (*)	0,75 (0,37; 1,53)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Ven + O	1,83 (1,14; 2,93) (*)	3,54 (2,10; 5,96) (*)	0,50 (0,30; 0,85) (*)	0,33 (0,22; 0,49) (*)	0,39 (0,29; 0,51) (*)	0,19 (0,13; 0,26) (*)	0,46 (0,31; 0,69) (*)	1,54 (0,89; 2,67)	1,07 (0,68; 1,66)	1,84 (1,08; 3,14) (*)	1,45 (0,74; 2,84)	Ven + O	0,59 (0,33; 1,05)	1,09 (0,62; 1,92)
Ven + R	3,12 (1,54; 6,29) (*)	6,03 (2,88; 12,60) (*)	0,86 (0,48; 1,54)	0,56 (0,34; 0,91) (*)	0,66 (0,36; 1,19)	0,32 (0,18; 0,57) (*)	0,79 (0,51; 1,21)	2,63 (1,24; 5,61) (*)	1,82 (1,12; 2,95) (*)	3,13 (1,48; 6,61) (*)	2,47 (1,24; 4,93) (*)	1,70 (0,95; 3,05)	Ven + R	1,86 (1,00; 3,48)
Zanu	1,67 (0,85; 3,28)	3,23 (1,59; 6,58) (*)	0,46 (0,28; 0,77) (*)	0,30 (0,20; 0,44) (*)	0,35 (0,20; 0,62) (*)	0,17 (0,10; 0,29) (*)	0,42 (0,27; 0,67) (*)	1,41 (0,68; 2,93)	0,98 (0,60; 1,58)	1,68 (0,82; 3,45)	1,32 (0,65; 2,69)	0,91 (0,52; 1,61)	0,54 (0,29; 1,00)	Zanu



Tabel 55. NMA-resultater – parvise sammenligninger af PFS-rater for ITT-populationer. Komparator kategoriseret som Benda + R (klinisk spørgsmål 1-3)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Acala	0 (0; 0)	-12.2 (-25.6; -2.7)	40.9 (23.4; 52.7)	55.8 (40.7; 67)	50.9 (40.6; 59)	68.6 (56; 75.9)	44.7 (29.1; 54.5)	4.3 (-12.7; 15.6)	15 (-1.6; 26.2)	0 (-16.8; 11)	6 (-17.2; 20)	16.9 (4.4; 26.6)	35.9 (15.4; 48.6)	14 (-5.1; 26.6)
Acala + O	12.1 (3.8; 17.7)	0 (0; 0)	53.7 (40.9; 60.9)	68.5 (57.1; 74.9)	62.8 (55.4; 68.2)	81.1 (71; 86.7)	56.7 (45.6; 63.4)	16.3 (4.6; 23.3)	27.1 (15.4; 33.9)	12.1 (0.5; 18.9)	18.2 (2.2; 26.6)	29.5 (20; 35.3)	47.8 (33.8; 55.8)	26.1 (12.8; 33.7)
Acala + Ven	-41.3 (-61.5; -18.4)	-53.7 (-74.7; -29.6)	0 (0; 0)	14.5 (3.3; 26.4)	9.6 (-7.6; 27.8)	26.7 (10.2; 45.5)	3 (-10.5; 17.4)	-37.2 (-58.7; -12.3)	-26.4 (-41; -10.9)	-41.5 (-62.8; -17)	-35.6 (-56.4; -11.4)	-24.4 (-41.4; -5.6)	-5.4 (-24.3; 15.4)	-27.2 (-44; -8.7)
Benda + R	-55.9 (-68.1; -36.8)	-68.2 (-80.8; -47.7)	-14.6 (-22.9; -3.8)	0 (0; 0)	-5.2 (-14.9; 8.2)	12.7 (3; 24.8)	-11.4 (-17.7; -4)	-51.7 (-64.7; -30.4)	-41 (-48.3; -31.8)	-56 (-68.8; -35.1)	-50 (-62.5; -29.8)	-38.9 (-48.6; -25.3)	-20 (-31.2; -3.5)	-41.7 (-51.4; -28.7)
Chlor + O	-50.7 (-61.7; -37.2)	-63.1 (-75.4; -47.4)	-9.5 (-23.4; 9.1)	5.1 (-6.4; 19.3)	0 (0; 0)	17.6 (10.7; 25.7)	-6.3 (-18.1; 8.1)	-46.6 (-59.6; -29.8)	-35.8 (-48.5; -19.7)	-50.8 (-63.6; -34.6)	-44.9 (-61.5; -20.5)	-33.7 (-42.1; -24)	-14.9 (-30.2; 6.4)	-36.6 (-51.5; -16.5)
Chlor + R	-68.3 (-71.8; -59.6)	-80.5 (-84; -70.4)	-27.1 (-30.8; -16.6)	-12.4 (-15.5; -5.2)	-17.5 (-19.8; -13.9)	0 (0; 0)	-23.9 (-27.3; -16.3)	-64.1 (-67.8; -53.2)	-53.5 (-57; -44.7)	-68.4 (-72; -57.9)	-62.2 (-66; -46.8)	-51.1 (-54; -45.1)	-32.4 (-36.2; -19.5)	-54.3 (-58.1; -42.5)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
FCR	-44.4 (-61.6; -24.1)	-56.8 (-74.9; -35)	-3.1 (-16.1; 11.5)	11.3 (3.6; 20)	6.4 (-6.9; 21.5)	23.9 (10.7; 38.2)	0 (0; 0)	-40.2 (-58.9; -17.8)	-29.5 (-37.2; -21.3)	-44.6 (-63; -22.4)	-38.7 (-55.3; -18.8)	-27.5 (-40.3; -13)	-8.7 (-22.3; 7.3)	-30.3 (-44.8; -13.7)
Ibru + O	-4.1 (-22.7; 8.6)	-16.5 (-36.5; -2.8)	36.9 (15.2; 51.7)	52 (33; 65.5)	46.6 (32.6; 56.6)	64.1 (48.8; 75.9)	40.2 (21; 53.5)	0 (0; 0)	10.7 (-9.6; 24.3)	-4.3 (-24.6; 9.4)	1.7 (-25; 18.2)	12.8 (-3.8; 25.1)	31.7 (7.7; 46.9)	9.8 (-13; 24.8)
Ibru + R	-14.8 (-35.4; 1.2)	-27.2 (-49.4; -10.1)	26.6 (11.5; 38.5)	40.7 (31.3; 49.6)	36 (20.2; 48.7)	54.1 (38.2; 66.3)	29.8 (22.3; 36)	-10.8 (-33.7; 6.8)	0 (0; 0)	-15 (-37.5; 2.1)	-9.1 (-29.8; 7.2)	2 (-13.2; 14.8)	20.9 (4.3; 34.5)	-0.6 (-17.4; 12.8)
Ibru + Ven	0 (-16.4; 11.3)	-12.1 (-30.1; -0.3)	41.8 (21.5; 53.7)	55.8 (38.7; 67)	50.9 (38.7; 60.3)	68.6 (54.1; 78.5)	44.7 (27.7; 55.6)	4.3 (-14.4; 16.3)	15 (-3.1; 26.6)	0 (0; 0)	6 (-18.4; 20.4)	17.4 (2.3; 27.5)	35.9 (14.4; 49.5)	14.4 (-6.5; 27.1)
Ibru + Ven + O	-5.8 (-31.2; 10.5)	-18.2 (-44.8; -1.3)	35.3 (14.1; 49.8)	49.6 (31.3; 62.6)	44.5 (22.8; 60.3)	62 (41; 75.9)	38.5 (21.6; 50.5)	-1.8 (-28.9; 15.3)	8.9 (-9.6; 22.1)	-6 (-32.9; 11)	0 (0; 0)	11.2 (-10.4; 26.1)	29.7 (7.7; 45.3)	8.4 (-14.5; 23.5)
Ven + O	-17 (-33.5; -3.2)	-29.4 (-47.8; -14.3)	24.6 (6; 39.3)	38.7 (24.9; 50.8)	33.4 (24.2; 42.5)	50.5 (39.6; 62)	27.7 (13.6; 39.4)	-12.7 (-32.2; 2.9)	-2.2 (-17.6; 11.1)	-17.1 (-36; -1.8)	-11.2 (-35.2; 7.5)	0 (0; 0)	18.7 (-1.8; 35.2)	-2.8 (-22.8; 13.2)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Ven + R	-35.8 (-59.3; -11.5)	-48.2 (-72.5; -22.9)	5.5 (-14.6; 26)	20 (2.9; 37.7)	14.8 (-5.5; 36)	32 (12.2; 52.3)	8.6 (-6.6; 24.2)	-31.6 (-56.5; -6)	-20.9 (-38; -3.7)	-35.9 (-60.6; -10.4)	-30.1 (-53.1; -6.2)	-18.8 (-38.9; 1.7)	0 (0; 0)	-21.6 (-43; 0)
Zanu	-14 (-37.6; 3.6)	-26.4 (-51.4; -8)	27.3 (9.6; 40.9)	41.7 (28.8; 53.2)	36.9 (17.1; 52)	54.1 (35.6; 68.6)	30.6 (14.6; 42.9)	-9.9 (-35.6; 8.9)	0.6 (-15.8; 14.2)	-14.2 (-39.5; 4.3)	-8.2 (-33.2; 10.3)	3 (-16.8; 18.2)	21.5 (0; 38.2)	0 (0; 0)



Tabel 56. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS for ITT-populationer. Komparator kategoriseret som Benda + R (klinisk spørgsmål 1-3)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Acala	Acala	1,78 (0,61; 5,18)	2,30 (0,29; 18,12)	0,76 (0,13; 4,47)	0,98 (0,35; 2,75)	0,75 (0,19; 2,98)	0,84 (0,11; 6,36)	0,91 (0,21; 4,02)	1,20 (0,14; 10,29)	2,13 (0,49; 9,36)	1,42 (0,35; 5,84)	0,87 (0,11; 6,83)
Acala + O	0,56 (0,19; 1,63)	Acala + O	1,29 (0,16; 10,37)	0,43 (0,07; 2,57)	0,55 (0,19; 1,61)	0,42 (0,10; 1,72)	0,47 (0,06; 3,64)	0,51 (0,11; 2,32)	0,67 (0,08; 5,88)	1,19 (0,26; 5,40)	0,80 (0,19; 3,37)	0,49 (0,06; 3,91)
Acala + Ven	0,43 (0,06; 3,41)	0,77 (0,10; 6,22)	Acala + Ven	0,33 (0,11; 0,95) (*)	0,43 (0,07; 2,54)	0,32 (0,07; 1,49)	0,37 (0,09; 1,54)	0,39 (0,05; 3,16)	0,52 (0,10; 2,61)	0,93 (0,12; 7,38)	0,62 (0,08; 4,69)	0,38 (0,09; 1,67)
Benda + R	1,31 (0,22; 7,73)	2,35 (0,39; 14,12)	3,03 (1,05; 8,72) (*)	Benda + R	1,29 (0,31; 5,44)	0,98 (0,32; 2,96)	1,11 (0,42; 2,93)	1,19 (0,20; 7,18)	1,57 (0,46; 5,35)	2,80 (0,47; 16,75)	1,87 (0,33; 10,58)	1,15 (0,40; 3,26)
Chlor + O	1,02 (0,36; 2,86)	1,82 (0,62; 5,32)	2,35 (0,39; 14,01)	0,78 (0,18; 3,27)	Chlor + O	0,76 (0,30; 1,91)	0,86 (0,15; 4,88)	0,93 (0,32; 2,70)	1,22 (0,18; 8,06)	2,17 (0,75; 6,28)	1,45 (0,55; 3,81)	0,89 (0,15; 5,27)
Chlor + R	1,34 (0,34; 5,36)	2,39 (0,58; 9,86)	3,09 (0,67; 14,26)	1,02 (0,34; 3,08)	1,32 (0,52; 3,31)	Chlor + R	1,13 (0,26; 4,92)	1,22 (0,30; 5,01)	1,60 (0,31; 8,34)	2,86 (0,70; 11,67)	1,91 (0,50; 7,25)	1,17 (0,26; 5,36)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
FCR	1,18 (0,16; 8,92)	2,11 (0,27; 16,26)	2,73 (0,65; 11,45)	0,90 (0,34; 2,38)	1,16 (0,20; 6,59)	0,88 (0,20; 3,84)	FCR	1,08 (0,14; 8,27)	1,42 (0,67; 2,99)	2,53 (0,33; 19,30)	1,68 (0,23; 12,27)	1,04 (0,25; 4,30)
Ibru + O	1,10 (0,25; 4,87)	1,97 (0,43; 8,95)	2,54 (0,32; 20,36)	0,84 (0,14; 5,04)	1,08 (0,37; 3,15)	0,82 (0,20; 3,38)	0,93 (0,12; 7,14)	Ibru + O	1,32 (0,15; 11,55)	2,35 (0,52; 10,60)	1,57 (0,37; 6,62)	0,96 (0,12; 7,67)
Ibru + R	0,84 (0,10; 7,20)	1,49 (0,17; 13,11)	1,93 (0,38; 9,72)	0,64 (0,19; 2,17)	0,82 (0,12; 5,43)	0,62 (0,12; 3,24)	0,71 (0,33; 1,49)	0,76 (0,09; 6,67)	Ibru + R	1,78 (0,20; 15,57)	1,19 (0,14; 9,93)	0,73 (0,15; 3,65)
Ibru + Ven	0,47 (0,11; 2,06)	0,84 (0,19; 3,78)	1,08 (0,14; 8,62)	0,36 (0,06; 2,13)	0,46 (0,16; 1,33)	0,35 (0,09; 1,43)	0,40 (0,05; 3,03)	0,43 (0,09; 1,92)	0,56 (0,06; 4,89)	Ibru + Ven	0,67 (0,16; 2,80)	0,41 (0,05; 3,25)
Ven + O	0,70 (0,17; 2,89)	1,26 (0,30; 5,32)	1,62 (0,21; 12,34)	0,54 (0,09; 3,03)	0,69 (0,26; 1,81)	0,52 (0,14; 1,99)	0,59 (0,08; 4,33)	0,64 (0,15; 2,70)	0,84 (0,10; 7,02)	1,50 (0,36; 6,29)	Ven + O	0,62 (0,08; 4,65)
Zanu	1,14 (0,15; 8,93)	2,04 (0,26; 16,28)	2,64 (0,60; 11,64)	0,87 (0,31; 2,47)	1,12 (0,19; 6,64)	0,85 (0,19; 3,90)	0,97 (0,23; 4,01)	1,04 (0,13; 8,28)	1,37 (0,27; 6,83)	2,44 (0,31; 19,32)	1,63 (0,22; 12,29)	Zanu



Tabel 57. NMA-resultater – parvise sammenligninger af OS-rater for ITT-populationer. Komparator kategoriseret som Benda + R (klinisk spørgsmål 1-3)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Acala	0 (0; 0)	-11.9 (-46.6; 6.7)	-15.9 (-79.7; 10.2)	7.5 (-50.2; 31.8)	0.5 (-32.9; 18.7)	7.9 (-38; 29.7)	4.6 (-58.6; 30.2)	2.4 (-47; 24.8)	-4.3 (-69.5; 21.9)	-14.7 (-63.9; 7.6)	-7.8 (-54.9; 13.9)	3.6 (-60.2; 29.4)
Acala + O	12 (-14.2; 23.7)	0 (0; 0)	-3.8 (-66; 12.1)	19.3 (-32.7; 34.5)	12.5 (-13.9; 24)	20 (-18.2; 33.7)	16.6 (-44.1; 32.2)	14.5 (-27.4; 28.5)	7.7 (-57; 23.7)	-2.7 (-44.4; 11.3)	4 (-35.1; 17.7)	15.5 (-46.3; 31.3)
Acala + Ven	15.9 (-40.5; 28.1)	3.9 (-53.3; 16.3)	0 (0; 0)	23.3 (1.5; 32.7)	16.2 (-29.9; 28.3)	24.1 (-13; 35.1)	20.1 (-13.4; 31)	18.4 (-38.7; 30.8)	11.5 (-28.5; 23.1)	1 (-55.8; 13.6)	7.9 (-47.2; 20.4)	19.3 (-16; 30.1)
Benda + R	-7.4 (-63.6; 22.7)	-19.5 (-75.9; 10.7)	-23.5 (-60.2; -0.7)	0 (0; 0)	-7 (-55.7; 20)	0.6 (-37.8; 24.1)	-3 (-36.6; 18.3)	-4.9 (-61.4; 25.2)	-11.7 (-54.1; 13.1)	-22.2 (-78.6; 7.9)	-15.4 (-70.8; 14.4)	-4 (-40.1; 18.6)
Chlor + O	-0.5 (-34.1; 18.1)	-12.5 (-47.6; 6.5)	-16.4 (-74.5; 8.7)	6.8 (-41; 29.6)	0 (0; 0)	7.6 (-22; 24.9)	4 (-52.8; 28.6)	1.9 (-33; 20.9)	-4.8 (-65.2; 20.8)	-15.2 (-49.9; 3.7)	-8.4 (-39.6; 9.4)	3.1 (-54.8; 27.8)
Chlor + R	-8 (-55.3; 18.7)	-20 (-68.1; 7.2)	-24 (-74.9; 4.6)	-0.6 (-39; 22.9)	-7.7 (-39.6; 13.4)	0 (0; 0)	-3.5 (-53; 24.2)	-5.6 (-53.6; 21.6)	-12.3 (-65.9; 17.1)	-22.8 (-70.6; 4.4)	-16 (-61.7; 10.5)	-4.5 (-55.2; 23.6)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
FCR	-4.4 (-65.7; 24.7)	-16.4 (-78; 13)	-20.4 (-69; 4.9)	3 (-29.9; 22.9)	-4 (-60.4; 23.7)	3.7 (-46; 29.2)	0 (0; 0)	-2.1 (-63.5; 27.4)	-8.8 (-33.4; 7.7)	-19.3 (-80.6; 10.1)	-12.3 (-73.1; 16.8)	-1.1 (-49.2; 24)
Ibru + O	-2.5 (-52.5; 21.7)	-14.6 (-65.3; 10)	-18.5 (-81.4; 9.7)	4.9 (-53.1; 31.4)	-2 (-37.8; 18.1)	5.6 (-42.2; 29.2)	2 (-60.5; 29.8)	0 (0; 0)	-6.8 (-70.9; 21.6)	-17.3 (-67.8; 7.1)	-10.5 (-59; 13.5)	1.1 (-62; 29)
Ibru + R	4.1 (-62.3; 26.7)	-7.7 (-74.6; 14.9)	-11.7 (-63.9; 8.8)	11.6 (-26.5; 29.2)	4.7 (-55.7; 26.5)	12.5 (-40.8; 32.8)	8.6 (-12.3; 21.6)	6.7 (-60.1; 29.3)	0 (0; 0)	-10.4 (-77.3; 12.2)	-3.7 (-69.5; 18.9)	7.8 (-44; 27.8)
Ibru + Ven	14.7 (-22.2; 26.4)	2.7 (-35.2; 14.6)	-1.1 (-59.8; 12.4)	22.1 (-25.8; 35)	15.2 (-7.9; 25.1)	22.8 (-11.6; 34.2)	19.1 (-37.8; 32.6)	17.1 (-20.6; 29.3)	10.5 (-51.1; 24.3)	0 (0; 0)	6.8 (-28.5; 18.5)	18.2 (-40; 31.8)
Ven + O	8 (-34.5; 24.3)	-4.2 (-47.6; 12.4)	-8 (-71.2; 11.4)	15.2 (-38.5; 33.6)	8.4 (-17.8; 21.7)	16.2 (-23.5; 31.9)	12.5 (-49.5; 31.4)	10.3 (-33; 27)	3.7 (-61.9; 23.1)	-6.9 (-50; 9.7)	0 (0; 0)	11.2 (-51.5; 30.5)
Zanu	-3.4 (-65.7; 25)	-15.5 (-78; 13.2)	-19.5 (-69.5; 5.6)	4 (-31.3; 24.1)	-3 (-60.5; 24)	4.7 (-46.5; 29.7)	0.8 (-47.2; 25.4)	-1.1 (-63.5; 27.8)	-7.8 (-61.2; 18.2)	-18.3 (-80.6; 10.5)	-11.5 (-73.2; 17)	0 (0; 0)



Tabel 58. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS for IGHV umuterede. Komparator kategoriseret som Benda + R (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Acala	Acala	1,67 (0,82; 3,37)	0,12 (0,06; 0,26) (*)	0,09 (0,05; 0,16) (*)	0,10 (0,06; 0,16) (*)	0,04 (0,02; 0,07) (*)	0,14 (0,07; 0,27) (*)	0,59 (0,29; 1,21)	0,42 (0,21; 0,84) (*)	0,45 (0,22; 0,93) (*)	0,52 (0,22; 1,20)	0,42 (0,23; 0,77) (*)	0,37 (0,17; 0,84) (*)
Acala + O	0,60 (0,30; 1,21)	Acala + O	0,07 (0,04; 0,16) (*)	0,05 (0,03; 0,10) (*)	0,06 (0,04; 0,10) (*)	0,02 (0,01; 0,04) (*)	0,08 (0,04; 0,16) (*)	0,35 (0,17; 0,74) (*)	0,25 (0,13; 0,51) (*)	0,27 (0,13; 0,56) (*)	0,31 (0,13; 0,72) (*)	0,25 (0,14; 0,47) (*)	0,22 (0,10; 0,51) (*)
Acala + Ven	8,03 (3,86; 16,69) (*)	13,38 (6,37; 28,10) (*)	Acala + Ven	0,69 (0,49; 0,98) (*)	0,80 (0,47; 1,38)	0,33 (0,20; 0,55) (*)	1,12 (0,74; 1,72)	4,72 (2,21; 10,10) (*)	3,39 (2,11; 5,45) (*)	3,65 (1,72; 7,76) (*)	4,16 (2,11; 8,20) (*)	3,38 (1,97; 5,83) (*)	3,00 (1,65; 5,47) (*)
Benda + R	11,64 (6,13; 22,10) (*)	19,40 (10,10; 37,27) (*)	1,45 (1,02; 2,06) (*)	Benda + R	1,16 (0,77; 1,76)	0,47 (0,33; 0,69) (*)	1,63 (1,29; 2,07) (*)	6,85 (3,49; 13,43) (*)	4,92 (3,58; 6,76) (*)	5,29 (2,72; 10,30) (*)	6,03 (3,38; 10,76) (*)	4,90 (3,24; 7,42) (*)	4,35 (2,67; 7,07) (*)
Chlor + O	10,00 (6,12; 16,33) (*)	16,67 (10,05; 27,64) (*)	1,25 (0,72; 2,14)	0,86 (0,57; 1,30)	Chlor + O	0,41 (0,31; 0,54) (*)	1,40 (0,92; 2,14)	5,88 (3,45; 10,02) (*)	4,23 (2,61; 6,85) (*)	4,55 (2,69; 7,67) (*)	5,18 (2,64; 10,20) (*)	4,21 (2,97; 5,97) (*)	3,74 (1,97; 7,07) (*)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Chlor + R	24,53 (13,93; 43,19) (*)	40,89 (22,92; 72,95) (*)	3,05 (1,83; 5,10) (*)	2,11 (1,45; 3,06) (*)	2,45 (1,85; 3,25) (*)	Chlor + R	3,43 (2,29; 5,14) (*)	14,43 (7,90; 26,35) (*)	10,37 (6,53; 16,47) (*)	11,15 (6,16; 20,20) (*)	12,72 (6,54; 24,72) (*)	10,34 (6,91; 15,46) (*)	9,16 (4,97; 16,91) (*)
FCR	7,14 (3,74; 13,65) (*)	11,91 (6,16; 23,03) (*)	0,89 (0,58; 1,36)	0,61 (0,48; 0,78) (*)	0,71 (0,47; 1,09)	0,29 (0,19; 0,44) (*)	FCR	4,20 (2,13; 8,30) (*)	3,02 (2,33; 3,91) (*)	3,25 (1,66; 6,36) (*)	3,70 (2,18; 6,28) (*)	3,01 (2,04; 4,45) (*)	2,67 (1,55; 4,58) (*)
Ibru + O	1,70 (0,82; 3,51)	2,83 (1,36; 5,90) (*)	0,21 (0,10; 0,45) (*)	0,15 (0,07; 0,29) (*)	0,17 (0,10; 0,29) (*)	0,07 (0,04; 0,13) (*)	0,24 (0,12; 0,47) (*)	Ibru + O	0,72 (0,35; 1,47)	0,77 (0,37; 1,63)	0,88 (0,37; 2,08)	0,72 (0,38; 1,35)	0,64 (0,28; 1,46)
Ibru + R	2,37 (1,19; 4,71) (*)	3,94 (1,96; 7,94) (*)	0,29 (0,18; 0,47) (*)	0,20 (0,15; 0,28) (*)	0,24 (0,15; 0,38) (*)	0,10 (0,06; 0,15) (*)	0,33 (0,26; 0,43) (*)	1,39 (0,68; 2,86)	Ibru + R	1,08 (0,53; 2,19)	1,23 (0,68; 2,21)	1,00 (0,63; 1,58)	0,88 (0,49; 1,58)
Ibru + Ven	2,20 (1,07; 4,51) (*)	3,67 (1,77; 7,59) (*)	0,27 (0,13; 0,58) (*)	0,19 (0,10; 0,37) (*)	0,22 (0,13; 0,37) (*)	0,09 (0,05; 0,16) (*)	0,31 (0,16; 0,60) (*)	1,29 (0,61; 2,73)	0,93 (0,46; 1,89)	Ibru + Ven	1,14 (0,48; 2,68)	0,93 (0,49; 1,74)	0,82 (0,36; 1,87)
Ibru + Ven + O	1,93 (0,84; 4,45)	3,21 (1,38; 7,48) (*)	0,24 (0,12; 0,47) (*)	0,17 (0,09; 0,30) (*)	0,19 (0,10; 0,38) (*)	0,08 (0,04; 0,15) (*)	0,27 (0,16; 0,46) (*)	1,13 (0,48; 2,68)	0,82 (0,45; 1,47)	0,88 (0,37; 2,06)	Ibru + Ven + O	0,81 (0,42; 1,57)	0,72 (0,34; 1,53)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Ven + O	2,37 (1,30; 4,33) (*)	3,95 (2,14; 7,31) (*)	0,30 (0,17; 0,51) (*)	0,20 (0,13; 0,31) (*)	0,24 (0,17; 0,34) (*)	0,10 (0,06; 0,14) (*)	0,33 (0,22; 0,49) (*)	1,40 (0,74; 2,64)	1,00 (0,63; 1,59)	1,08 (0,58; 2,02)	1,23 (0,64; 2,37)	Ven + O	0,89 (0,47; 1,68)
Zanu	2,68 (1,20; 5,98) (*)	4,46 (1,98; 10,07) (*)	0,33 (0,18; 0,61) (*)	0,23 (0,14; 0,37) (*)	0,27 (0,14; 0,51) (*)	0,11 (0,06; 0,20) (*)	0,37 (0,22; 0,64) (*)	1,57 (0,69; 3,61)	1,13 (0,63; 2,02)	1,22 (0,53; 2,78)	1,39 (0,65; 2,95)	1,13 (0,60; 2,14)	Zanu



Tabel 59. NMA-resultater – parvise sammenligninger af PFS-rater for IGHV umuterede. Komparator kategoriseret som Benda + R (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Acala	0 (0; 0)	-8.3 (-25.8; 2.4)	65.2 (45.9; 75.2)	71.5 (57.3; 81)	69.7 (58.8; 77.9)	78 (64.8; 88.2)	61.1 (45; 71.5)	12.5 (-5.6; 23.1)	22.9 (5.5; 33.4)	20.4 (2.3; 31)	16 (-5.7; 28)	22.9 (8.1; 32.3)	27.1 (5.8; 38.4)
Acala + O	8.2 (-4; 15)	0 (0; 0)	73.5 (59.1; 78.9)	81 (69.3; 86.2)	77.9 (69.7; 82.3)	88.2 (78; 93.8)	69.9 (58.4; 76.3)	20.9 (7.7; 27.8)	31.3 (18.8; 37.8)	28.6 (15.8; 35.5)	24.2 (8.9; 31.9)	31.3 (20.6; 37.2)	35.4 (20; 42.7)
Acala + Ven	-64.5 (- 76.3; -39.9)	-72.7 (- 84.6; -47.7)	0 (0; 0)	8 (0.3; 18.5)	5.3 (-5; 22.6)	12.9 (3.2; 29)	-3.2 (-12.1; 9.9)	-51.9 (- 63.9; -26.3)	-41.8 (-51; - 26.7)	-44.2 (- 56.2; -18.9)	-48.3 (-60; -25.5)	-41.7 (- 51.7; -24.2)	-37.7 (- 48.3; -18.1)
Benda + R	-72.4 (- 77.4; -56.4)	-80.6 (- 85.6; -64.2)	-8 (-11.8; - 0.5)	0 (0; 0)	-2.7 (-6.9; 6.3)	5.3 (1.2; 12.9)	-11.3 (- 14.3; -6.8)	-59.9 (- 64.9; -42.7)	-49.6 (-53; - 43.2)	-52.2 (- 57.2; -35.3)	-56.4 (- 61.4; -42.1)	-49.5 (- 53.6; -40.5)	-45.5 (- 49.9; -34.4)
Chlor + O	-69.7 (- 76.1; -56.3)	-77.9 (- 84.5; -64)	-5.3 (-12; 10.1)	2.7 (-3.2; 13.6)	0 (0; 0)	7.8 (3.4; 14.6)	-8.6 (-14.6; 2.6)	-57.1 (- 63.8; -42.3)	-46.9 (- 53.1; -34)	-49.4 (- 56.1; -34.9)	-53.6 (- 61.3; -33.7)	-46.8 (-52; - 38)	-42.8 (- 49.9; -24.5)
Chlor + R	-77.6 (- 77.8; -74.8)	-85.8 (-86; - 82.8)	-13.2 (- 13.4; -10.9)	-5.2 (-5.4; - 4)	-7.9 (-8.1; -7.1)	0 (0; 0)	-16.6 (- 16.8; -15.1)	-65 (-65.2; -61.8)	-54.5 (- 54.7; -52.8)	-57.3 (- 57.5; -54.2)	-61.8 (-62; -57.6)	-54.5 (- 54.7; -53.2)	-50.5 (- 50.7; -47.3)
FCR	-61.2 (- 74.5; -38.7)	-69.4 (- 82.9; -46.5)	3.3 (-6.9; 17.8)	11.5 (4.9; 19.3)	8.7 (-1.6; 22.6)	16.6 (6.4; 30.8)	0 (0; 0)	-48.6 (- 62.3; -25)	-38.5 (- 45.2; -30.2)	-40.9 (- 54.6; -17.6)	-44.9 (-57; -26.7)	-38.4 (- 47.9; -25.5)	-34.4 (- 46.3; -15.8)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Ibru + O	-12.5 (-36.4; 3.6)	-20.7 (-44.9; -4.5)	52.2 (27.1; 68.4)	59.2 (37.5; 76.1)	57.1 (40.1; 69.7)	64.8 (44.7; 78)	48.4 (26.4; 63.9)	0 (0; 0)	10.1 (-13.5; 26.3)	7.8 (-16.9; 24)	3.7 (-25; 21.8)	10.1 (-10.4; 24.8)	14 (-13.6; 32)
Ibru + R	-22.7 (-47.2; -3.6)	-30.8 (-55.8; -11.6)	42.4 (25.5; 56.2)	50.4 (38.8; 59.2)	46.6 (30.4; 60.5)	53.8 (39.5; 68.9)	38.7 (29.6; 46.1)	-10 (-35.8; 9.6)	0 (0; 0)	-2.5 (-27.7; 17.1)	-6.5 (-27.2; 10.2)	0 (-16.1; 13.7)	4.3 (-16.5; 21)
Ibru + Ven	-20.3 (-45.6; -1.4)	-28.5 (-54.2; -9.4)	44.7 (17.8; 63.6)	52.1 (28.6; 69.3)	49.4 (31.4; 64)	57.2 (37.1; 73.3)	40.7 (17.5; 58.4)	-7.6 (-34.1; 11.8)	2.4 (-22.7; 21.1)	0 (0; 0)	-4 (-34.2; 17.5)	2.4 (-19.7; 19.7)	6.6 (-22.6; 27.6)
Ibru + Ven + O	-16.2 (-45.1; 3.2)	-24.4 (-53.6; -4.8)	48.3 (25.5; 65.2)	55.5 (36.3; 71.5)	53.9 (30.4; 69.7)	60.9 (39.5; 78)	45 (27.2; 58.4)	-3.5 (-33.4; 16.2)	6.3 (-13.5; 21.5)	3.9 (-25.5; 24)	0 (0; 0)	6.6 (-15.9; 22.9)	10.6 (-15.3; 28.7)
Ven + O	-22.7 (-44.1; -5.6)	-30.9 (-52.8; -13.6)	41.3 (22.5; 57.7)	50.4 (35.1; 63)	46.6 (34.4; 57.1)	53.8 (42; 68.9)	38.7 (24.9; 50.7)	-10.2 (-32.9; 7.7)	0 (-16.4; 13.7)	-2.5 (-24.8; 15)	-6.5 (-29.8; 11.6)	0 (0; 0)	3.9 (-18.8; 22)
Zanu	-26.8 (-55.5; -3.8)	-35 (-64.1; -11.8)	38.1 (15.9; 56.2)	45.7 (28.6; 61.1)	42.6 (19.7; 62.2)	50.6 (29; 68.9)	34.9 (15.1; 50.7)	-14.1 (-43.8; 9.2)	-4.1 (-25.1; 13.7)	-6.6 (-36; 17.1)	-10.5 (-37.6; 11.3)	-4.1 (-27.2; 14.9)	0 (0; 0)



Tabel 60.NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS for IGHV umuterede. Komparator kategoriseret som Benda + R (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + R	Ven + O	Zanu
Acala + Ven	Acala + Ven	0,39 (0,20; 0,78) (*)	0,47 (0,17; 1,28)	0,38 (0,15; 0,99) (*)	0,47 (0,20; 1,07)	1,34 (0,41; 4,33)	0,69 (0,22; 2,17)	0,60 (0,18; 2,01)
Benda + R	2,56 (1,28; 5,13) (*)	Benda + R	1,21 (0,59; 2,47)	0,98 (0,51; 1,88)	1,20 (0,77; 1,88)	3,43 (1,33; 8,86) (*)	1,78 (0,72; 4,40)	1,54 (0,57; 4,14)
Chlor + O	2,12 (0,78; 5,73)	0,83 (0,40; 1,69)	Chlor + O	0,81 (0,61; 1,08)	0,99 (0,43; 2,31)	2,83 (0,86; 9,30)	1,47 (0,84; 2,57)	1,27 (0,38; 4,31)
Chlor + R	2,62 (1,01; 6,78) (*)	1,02 (0,53; 1,96)	1,23 (0,92; 1,65)	Chlor + R	1,22 (0,55; 2,70)	3,50 (1,11; 11,07) (*)	1,82 (0,97; 3,40)	1,57 (0,48; 5,14)
FCR	2,14 (0,94; 4,88)	0,83 (0,53; 1,31)	1,01 (0,43; 2,34)	0,82 (0,37; 1,80)	FCR	2,86 (1,24; 6,60) (*)	1,48 (0,54; 4,08)	1,28 (0,43; 3,80)
Ibru + R	0,75 (0,23; 2,42)	0,29 (0,11; 0,75) (*)	0,35 (0,11; 1,16)	0,29 (0,09; 0,90) (*)	0,35 (0,15; 0,81) (*)	Ibru + R	0,52 (0,14; 1,93)	0,45 (0,11; 1,77)
Ven + O	1,44 (0,46; 4,51)	0,56 (0,23; 1,39)	0,68 (0,39; 1,19)	0,55 (0,29; 1,03)	0,67 (0,25; 1,85)	1,93 (0,52; 7,16)	Ven + O	0,86 (0,23; 3,31)
Zanu	1,67 (0,50; 5,58)	0,65 (0,24; 1,75)	0,79 (0,23; 2,67)	0,64 (0,19; 2,09)	0,78 (0,26; 2,31)	2,23 (0,57; 8,79)	1,16 (0,30; 4,43)	Zanu



Tabel 61. NMA-resultater – parvise sammenligninger af OS-rater for IGHV umuterede. Komparator kategoriseret som Benda + R (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + R	Ven + O	Zanu
Acala + Ven	0 (0; 0)	21.1 (6.9; 29)	15.8 (-7.1; 26.3)	21.7 (0.3; 31.6)	15.9 (-1.9; 25.4)	-4 (-32.3; 7.4)	6.7 (-20.7; 17.9)	9.8 (-19.9; 21.5)
Benda + R	-21 (-44.6; -4.2)	0 (0; 0)	-5.4 (-29.7; 11.9)	0.6 (-21.4; 16.6)	-5.2 (-19.9; 6.5)	-25 (-57.9; -3.9)	-14.5 (-45.9; 6)	-11.4 (-45.8; 10.6)
Chlor + O	-15.7 (-48.7; 3.5)	5.3 (-17.5; 20.7)	0 (0; 0)	6 (-2.4; 12.9)	0.3 (-27.4; 17.2)	-19.6 (-59.6; 1.7)	-9.1 (-26.4; 3.4)	-5.9 (-47.2; 15.7)
Chlor + R	-21.7 (-54.8; -0.2)	-0.6 (-22.9; 15.7)	-5.9 (-15.3; 2.2)	0 (0; 0)	-5.7 (-33.1; 13.3)	-25.6 (-65.6; -1.3)	-15.2 (-36.4; 0.6)	-12 (-53.1; 13)
FCR	-15.9 (-42.8; 0.9)	5.3 (-8.6; 15.7)	-0.3 (-27.8; 17.1)	5.6 (-19.9; 22.1)	0 (0; 0)	-19.8 (-47.1; -2.9)	-9.3 (-43.1; 10.1)	-6.1 (-42.7; 14.3)
Ibru + R	4 (-19.3; 12.8)	25.2 (7.9; 33)	19.8 (-4.1; 28.5)	25.5 (3.1; 34.4)	20 (5.3; 27.2)	0 (0; 0)	10.6 (-17; 20)	13.8 (-15.7; 23.6)
Ven + O	-6.5 (-39.9; 8.8)	14.6 (-10.6; 27.7)	9.1 (-4.9; 18.4)	15.1 (-0.9; 25.5)	9.5 (-19.4; 23.5)	-10.6 (-50.1; 6)	0 (0; 0)	3.3 (-37.7; 20)
Zanu	-9.8 (-47.7; 8.1)	11.3 (-18.7; 27.3)	5.9 (-32.6; 24.1)	11.8 (-25.3; 29.8)	6.2 (-27.4; 23.2)	-13.7 (-57.6; 5.4)	-3.2 (-46.1; 15.9)	0 (0; 0)



Tabel 62. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS for IGHV muterede. Komparator kategoriseret som Benda + R (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Acala	Acala	2,00 (0,44; 9,15)	0,67 (0,13; 3,50)	0,45 (0,11; 1,83)	0,52 (0,18; 1,47)	0,21 (0,06; 0,76) (*)	0,49 (0,12; 2,05)	2,60 (0,50; 13,39)	0,84 (0,19; 3,76)	4,33 (0,72; 26,12)	1,10 (0,17; 7,30)	1,01 (0,27; 3,72)	1,28 (0,24; 6,87)
Acala + O	0,50 (0,11; 2,29)	Acala + O	0,33 (0,06; 1,84)	0,22 (0,05; 0,97) (*)	0,26 (0,09; 0,79) (*)	0,10 (0,03; 0,40) (*)	0,24 (0,05; 1,08)	1,30 (0,24; 7,03)	0,42 (0,09; 1,98)	2,17 (0,34; 13,65)	0,55 (0,08; 3,81)	0,50 (0,13; 1,98)	0,64 (0,11; 3,60)
Acala + Ven	1,50 (0,29; 7,86)	3,00 (0,54; 16,50)	Acala + Ven	0,67 (0,28; 1,60)	0,78 (0,21; 2,84)	0,31 (0,10; 0,98) (*)	0,73 (0,25; 2,14)	3,90 (0,64; 23,86)	1,26 (0,41; 3,81)	6,49 (0,92; 45,90)	1,66 (0,32; 8,45)	1,51 (0,40; 5,68)	1,91 (0,54; 6,80)
Benda + R	2,24 (0,55; 9,15)	4,47 (1,03; 19,36) (*)	1,49 (0,62; 3,57)	Benda + R	1,16 (0,45; 3,02)	0,46 (0,22; 0,97) (*)	1,09 (0,58; 2,04)	5,82 (1,19; 28,45) (*)	1,88 (0,95; 3,71)	9,69 (1,68; 55,77) (*)	2,47 (0,62; 9,79)	2,26 (0,84; 6,10)	2,86 (1,14; 7,16) (*)
Chlor + O	1,92 (0,68; 5,42)	3,85 (1,27; 11,69) (*)	1,28 (0,35; 4,68)	0,86 (0,33; 2,23)	Chlor + O	0,40 (0,18; 0,87) (*)	0,93 (0,35; 2,53)	5,00 (1,41; 17,79) (*)	1,61 (0,54; 4,78)	8,33 (1,92; 36,14) (*)	2,12 (0,44; 10,29)	1,94 (0,88; 4,28)	2,46 (0,65; 9,24)
Chlor + R	4,83 (1,32; 17,64) (*)	9,66 (2,49; 37,49) (*)	3,22 (1,02; 10,15) (*)	2,16 (1,03; 4,54) (*)	2,51 (1,15; 5,46) (*)	Chlor + R	2,35 (0,96; 5,75)	12,55 (2,83; 55,60) (*)	4,05 (1,55; 10,60) (*)	20,92 (3,98; 110,05) (*)	5,33 (1,17; 24,30) (*)	4,87 (1,85; 12,85) (*)	6,17 (1,89; 20,11) (*)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
FCR	2,06 (0,49; 8,66)	4,12 (0,92; 18,31)	1,37 (0,47; 4,03)	0,92 (0,49; 1,73)	1,07 (0,40; 2,90)	0,43 (0,17; 1,04)	FCR	5,35 (1,07; 26,85) (*)	1,73 (0,94; 3,16)	8,92 (1,51; 52,51) (*)	2,27 (0,67; 7,73)	2,08 (0,81; 5,35)	2,63 (0,86; 8,01)
Ibru + O	0,38 (0,07; 1,98)	0,77 (0,14; 4,16)	0,26 (0,04; 1,57)	0,17 (0,04; 0,84) (*)	0,20 (0,06; 0,71) (*)	0,08 (0,02; 0,35) (*)	0,19 (0,04; 0,94) (*)	Ibru + O	0,32 (0,06; 1,71)	1,67 (0,24; 11,60)	0,42 (0,06; 3,22)	0,39 (0,09; 1,73)	0,49 (0,08; 3,08)
Ibru + R	1,19 (0,27; 5,35)	2,38 (0,50; 11,28)	0,80 (0,26; 2,41)	0,53 (0,27; 1,05)	0,62 (0,21; 1,84)	0,25 (0,09; 0,65) (*)	0,58 (0,32; 1,06)	3,10 (0,58; 16,46)	Ibru + R	5,16 (0,83; 32,04)	1,32 (0,34; 5,16)	1,20 (0,41; 3,51)	1,52 (0,48; 4,78)
Ibru + Ven	0,23 (0,04; 1,39)	0,46 (0,07; 2,91)	0,15 (0,02; 1,09)	0,10 (0,02; 0,59) (*)	0,12 (0,03; 0,52) (*)	0,05 (0,01; 0,25) (*)	0,11 (0,02; 0,66) (*)	0,60 (0,09; 4,17)	0,19 (0,03; 1,20)	Ibru + Ven	0,25 (0,03; 2,20)	0,23 (0,04; 1,23)	0,29 (0,04; 2,13)
Ibru + Ven + O	0,91 (0,14; 5,98)	1,81 (0,26; 12,48)	0,60 (0,12; 3,09)	0,40 (0,10; 1,60)	0,47 (0,10; 2,28)	0,19 (0,04; 0,85) (*)	0,44 (0,13; 1,50)	2,35 (0,31; 17,83)	0,76 (0,19; 2,98)	3,92 (0,45; 33,83)	Ibru + Ven + O	0,91 (0,19; 4,29)	1,16 (0,22; 6,05)
Ven + O	0,99 (0,27; 3,65)	1,98 (0,51; 7,76)	0,66 (0,18; 2,48)	0,44 (0,16; 1,20)	0,52 (0,23; 1,14)	0,21 (0,08; 0,54) (*)	0,48 (0,19; 1,24)	2,58 (0,58; 11,49)	0,83 (0,28; 2,43)	4,29 (0,81; 22,73)	1,09 (0,23; 5,14)	Ven + O	1,27 (0,33; 4,90)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Zanu	0,78 (0,15; 4,21)	1,57 (0,28; 8,82)	0,52 (0,15; 1,86)	0,35 (0,14; 0,88) (*)	0,41 (0,11; 1,53)	0,16 (0,05; 0,53) (*)	0,38 (0,12; 1,16)	2,04 (0,33; 12,74)	0,66 (0,21; 2,06)	3,39 (0,47; 24,48)	0,86 (0,17; 4,53)	0,79 (0,20; 3,06)	Zanu



Tabel 63. NMA-resultater – parvise sammenligninger af PFS-rater for IGHV muterede. Komparator kategoriseret som Benda + R (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Acala	0 (0; 0)	-15.1 (-66.2; 9.9)	12.2 (-42.4; 38.3)	26.2 (-21.3; 50.4)	20.9 (-14.1; 41.4)	52.2 (8.4; 75)	23.1 (-25.3; 47.4)	-19.1 (-73.3; 7)	5 (-45.4; 29.8)	-24.6 (-82.5; 2.4)	-2.5 (-62.3; 24.9)	-0.3 (-44.6; 23.2)	-6.3 (-61.5; 20.2)
Acala + O	15.1 (-27.3; 29.3)	0 (0; 0)	27.6 (-21.8; 42.4)	41.7 (1.1; 55.5)	36 (8.2; 47.7)	68.2 (31.5; 80.4)	38.7 (-2.8; 52.9)	-4 (-52.4; 10.9)	20.1 (-23.4; 34.4)	-9.5 (-63.5; 5.9)	12.5 (-44.7; 28.1)	15.1 (-22; 28.5)	8.9 (-41.2; 24.2)
Acala + Ven	-12.3 (-62.4; 22.4)	-27.4 (-78.1; 8.1)	0 (0; 0)	14.1 (-16.9; 37.4)	8.6 (-34.8; 39.3)	40.3 (0.6; 68.2)	11 (-26.6; 38)	-31.4 (-83.1; 5)	-7.3 (-45.8; 20.5)	-36.9 (-89.7; 0.7)	-15 (-64.6; 19.8)	-12.5 (-56.6; 18.5)	-18.5 (-61.3; 11.6)
Benda + R	-26.5 (-64; 13.5)	-41.5 (-79.6; -0.5)	-14.1 (-42.9; 14.2)	0 (0; 0)	-5.4 (-36.2; 24.7)	26.4 (0.8; 50.9)	-3.1 (-25.1; 18.3)	-45.5 (-84.3; -2.5)	-21.5 (-45; 1.5)	-51 (-90.5; -5.7)	-29 (-66.4; 10.5)	-26.8 (-58.2; 4.5)	-32.7 (-62.5; -3.2)
Chlor + O	-20.9 (-55.5; 9.3)	-36.1 (-72.4; -4.4)	-8.6 (-48.4; 26.6)	5.5 (-27; 33.9)	0 (0; 0)	31.5 (4; 56.2)	2.6 (-31.2; 31.4)	-40 (-79.4; -5.4)	-15.8 (-51.7; 15.5)	-45.5 (-87.7; -7.6)	-23.5 (-66.8; 15.9)	-21.2 (-49.1; 3.3)	-27.2 (-67.3; 8.7)
Chlor + R	-52.6 (-66.3; -8.2)	-67.7 (-81.4; -21.5)	-40.3 (-53.8; -0.7)	-26.2 (-38.4; -1.1)	-31.6 (-44.1; -5.1)	0 (0; 0)	-29.2 (-42.2; 1.5)	-71.6 (-85.4; -21.4)	-47.5 (-60.7; -14.5)	-77.2 (-91; -22.4)	-55.2 (-69; -4.2)	-52.8 (-65.8; -19.5)	-58.8 (-72.2; -18.1)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
FCR	-23.4 (-63.5; 15.5)	-38.5 (-79.1; 1.3)	-11 (-45.7; 20.9)	3 (-19.5; 23.8)	-2.4 (-35.3; 27.5)	28.9 (-1.1; 57.6)	0 (0; 0)	-42.4 (-84; -0.9)	-18.4 (-40; 1.8)	-48 (-90.3; -4.3)	-25.9 (-63.3; 9)	-23.8 (-55.2; 5.4)	-29.7 (-64.9; 3.4)
Ibru + O	19.2 (-22; 30.8)	3.9 (-38.9; 15.7)	31.2 (-16; 43.6)	45.6 (6.3; 56.4)	40 (11.7; 50)	71.6 (36.2; 82.3)	42.2 (2.2; 53.7)	0 (0; 0)	24.2 (-18; 35.8)	-5.6 (-57.6; 6.8)	16.6 (-38.7; 28.8)	18.9 (-17.2; 30)	13 (-35.5; 25.1)
Ibru + R	-5 (-55.2; 23.2)	-20.1 (-71.6; 8.8)	7.1 (-31.3; 31.2)	21.5 (-1.8; 38.1)	15.9 (-22; 39.3)	47.1 (13.8; 69.9)	18.3 (-2.1; 33.4)	-24.1 (-78; 5.9)	0 (0; 0)	-29.6 (-86.2; 1.5)	-7.7 (-54.3; 19.2)	-5.2 (-42.7; 18.2)	-11.2 (-51.1; 13.3)
Ibru + Ven	24.7 (-9.8; 32)	9.5 (-26.4; 17.1)	37.2 (-2.9; 44.8)	51.2 (18.2; 58.2)	45.6 (20.9; 52.3)	76.8 (47.1; 84.3)	48.2 (14.3; 55.4)	5.6 (-33.6; 13.2)	29.8 (-5.7; 37.3)	0 (0; 0)	22.1 (-24.8; 29.9)	24.7 (-6; 32)	18.7 (-22.2; 26.4)
Ibru + Ven + O	2.5 (-57.7; 28.1)	-12.5 (-73.7; 13.4)	15.1 (-39.1; 38.9)	29.3 (-16.9; 51.2)	23.6 (-28.9; 47)	54.8 (4.8; 78.6)	26 (-14.8; 46.6)	-16.4 (-79.4; 9.8)	7.6 (-38; 29.8)	-22 (-86.9; 4.9)	0 (0; 0)	2.5 (-49.1; 26.2)	-3.7 (-58.2; 20.8)
Ven + O	0.3 (-44; 23.2)	-14.8 (-61.1; 8.6)	12.6 (-32.3; 35.5)	26.8 (-6.7; 46.4)	20.9 (-4.8; 38)	52.2 (20.5; 71.6)	23.7 (-7.9; 42.2)	-18.9 (-69.1; 5.9)	5.3 (-30.9; 25.9)	-24.4 (-79.4; 1.7)	-2.3 (-54.2; 22.8)	0 (0; 0)	-6.1 (-51.9; 17.5)



Intervention	Acala	Acala + O	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru + R	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Zanu
Zanu	6.3 (-48.6; 27.7)	-9 (-65.1; 13)	18.6 (-22.2; 37.2)	32.6 (4.6; 48)	26.9 (-15.5; 46.3)	59 (21.2; 76.8)	29.6 (-5.4; 47.4)	-12.9 (-72; 9.5)	11.1 (-24.8; 28.9)	-18.4 (-81.1; 4.7)	3.7 (-50.4; 24.9)	6 (-37.9; 25.8)	0 (0; 0)



Tabel 64. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS for IGHV muterede. Komparator kategoriseret som Benda + R (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + R	Ven + O	Zanu
Acala + Ven	Acala + Ven	0,26 (0,09; 0,74) (*)	0,40 (0,11; 1,54)	0,25 (0,07; 0,88) (*)	0,15 (0,04; 0,58) (*)	0,21 (0,03; 1,65)	0,44 (0,09; 2,08)	0,21 (0,04; 0,98) (*)
Benda + R	3,85 (1,35; 10,96) (*)	Benda + R	1,56 (0,68; 3,57)	0,98 (0,51; 1,88)	0,57 (0,24; 1,37)	0,79 (0,13; 4,79)	1,71 (0,55; 5,31)	0,80 (0,26; 2,51)
Chlor + O	2,47 (0,65; 9,41)	0,64 (0,28; 1,47)	Chlor + O	0,63 (0,38; 1,05)	0,37 (0,11; 1,23)	0,51 (0,07; 3,69)	1,10 (0,51; 2,38)	0,51 (0,13; 2,11)
Chlor + R	3,92 (1,14; 13,48) (*)	1,02 (0,53; 1,96)	1,59 (0,95; 2,65)	Chlor + R	0,58 (0,19; 1,74)	0,81 (0,12; 5,48)	1,74 (0,69; 4,41)	0,82 (0,22; 3,04)
FCR	6,75 (1,72; 26,47) (*)	1,75 (0,73; 4,22)	2,73 (0,82; 9,14)	1,72 (0,58; 5,13)	FCR	1,39 (0,29; 6,68)	3,00 (0,71; 12,58)	1,40 (0,33; 5,93)
Ibru + R	4,86 (0,61; 38,97)	1,26 (0,21; 7,64)	1,96 (0,27; 14,25)	1,24 (0,18; 8,39)	0,72 (0,15; 3,46)	Ibru + R	2,16 (0,26; 18,11)	1,01 (0,12; 8,52)
Ven + O	2,25 (0,48; 10,53)	0,58 (0,19; 1,82)	0,91 (0,42; 1,97)	0,57 (0,23; 1,45)	0,33 (0,08; 1,40)	0,46 (0,06; 3,89)	Ven + O	0,47 (0,09; 2,34)
Zanu	4,81 (1,02; 22,65) (*)	1,25 (0,40; 3,92)	1,94 (0,47; 7,98)	1,22 (0,33; 4,57)	0,71 (0,17; 3,01)	0,99 (0,12; 8,34)	2,14 (0,43; 10,69)	Zanu



Tabel 65. NMA-resultater – parvise sammenligninger af OS-rater for IGHV muterede. Komparator kategoriseret som Benda + R (klinisk spørgsmål 3)

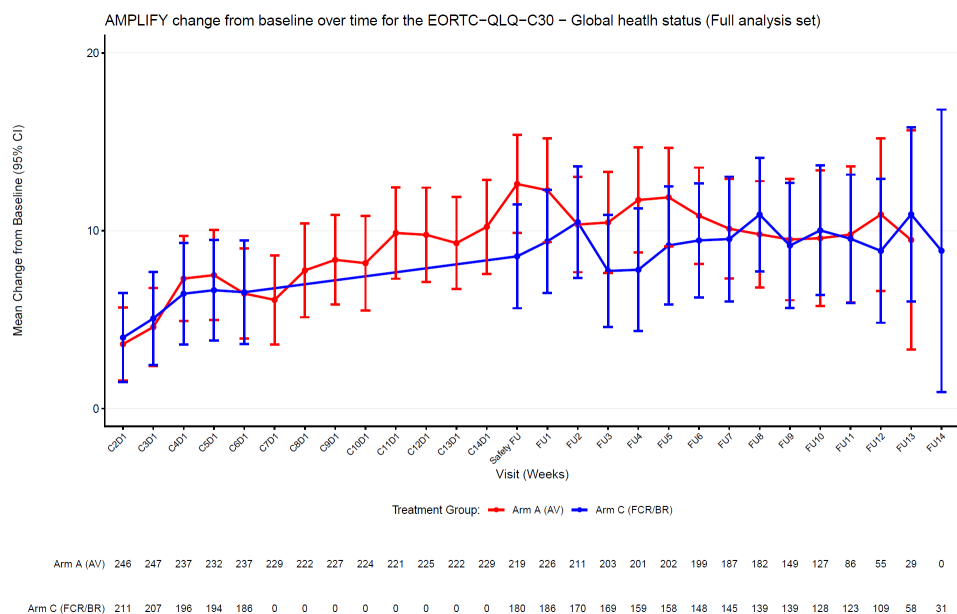
Intervention	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + R	Ven + O	Zanu
Acala + Ven	0 (0; 0)	21.2 (6.8; 26.9)	11.7 (-9.3; 18)	21.8 (3.1; 28)	37.6 (16.1; 44.1)	27.2 (-16.2; 34.9)	10.1 (-16.4; 17)	27 (0.6; 34.2)
Benda + R	-21 (-54.7; -2.9)	0 (0; 0)	-9.6 (-35.4; 6.1)	0.5 (-19.1; 13.6)	16.5 (-11.1; 32.6)	6.3 (-52.2; 30.5)	-11.2 (-48.2; 8)	6 (-31.4; 25)
Chlor + O	-11.5 (-49.1; 3)	9.6 (-10.8; 20.5)	0 (0; 0)	10 (-1.3; 17.6)	25.9 (-7.2; 39.9)	15.7 (-44.8; 33.1)	-1.7 (-20.3; 8.7)	15.6 (-25; 30.3)
Chlor + R	-21.4 (-62.2; -1.2)	-0.5 (-20.3; 12.8)	-10.1 (-25.1; 0.9)	0 (0; 0)	16.1 (-19.8; 35.3)	5.7 (-55.3; 31)	-11.6 (-41.3; 5.4)	5.3 (-38.2; 26.6)
FCR	-37.4 (-82.4; -5.8)	-16.5 (-47.8; 7.1)	-26 (-67.2; 3.4)	-16 (-54; 11.5)	0 (0; 0)	-10.3 (-58.8; 24)	-27.7 (-73.9; 5.1)	-10.4 (-56.9; 22.3)
Ibru + R	-27.2 (-88.4; 3.3)	-6.2 (-63.4; 22.8)	-15.7 (-75.7; 14.5)	-5.8 (-64.7; 24.2)	10.2 (-42; 37.6)	0 (0; 0)	-17.5 (-78.9; 13.6)	-0.3 (-61.8; 30.7)
Ven + O	-9.9 (-53.2; 4.5)	11.3 (-17.8; 23.5)	1.7 (-15.9; 11.3)	11.8 (-10.5; 22.5)	27.9 (-11.8; 41.7)	17.5 (-46.4; 33.6)	0 (0; 0)	17 (-28.8; 32)



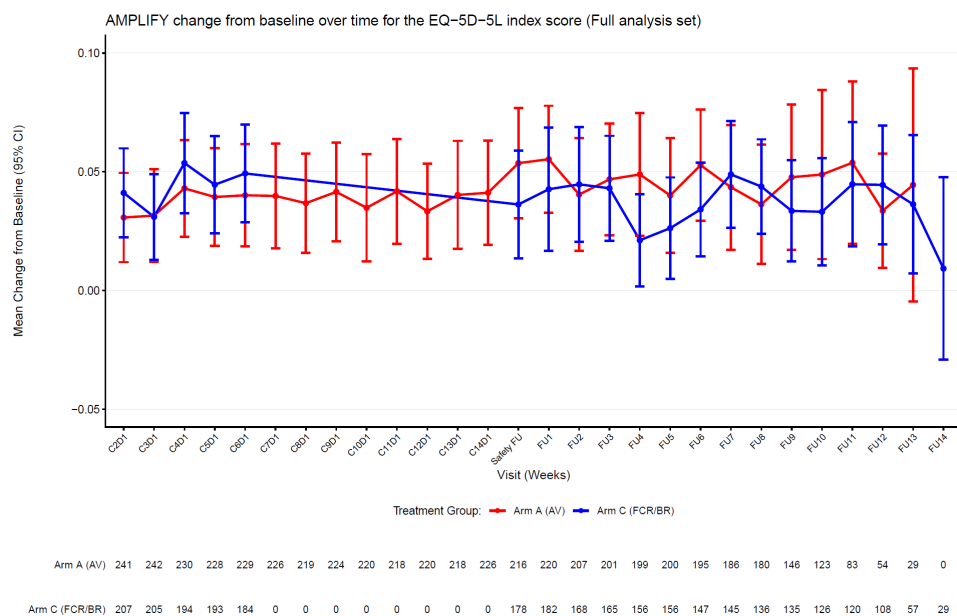
Intervention	Acala + Ven	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + R	Ven + O	Zanu
Zanu	-26.9 (-78.7; -0.2)	-6 (-45.3; 16.7)	-15.4 (-63.5; 10.3)	-5.4 (-50.6; 19.2)	10.6 (-38.3; 36.4)	0.3 (-61.4; 31)	-17.2 (-70.4; 10.3)	0 (0; 0)



8.4 Bilag 4. Livskvalitet



Figur 9. Ændring fra baseline for EORTC QLQ-C30 'global health status' score



Figur 10. Ændring fra baseline for EQ-5D score

