

Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til kronisk lymfatisk leukæmi

Medicinrådets behandlingsvejledning

Beh



Om Medicinrådet

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

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

Om behandlingsvejledninger

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

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

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

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

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



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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 3. marts 2025

Dokumentnummer 211475

Versionsnummer 1.1

© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 4. marts 2025



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	6
2.	Baggrund	8
3.	Introduktion	8
3.1	Kronisk lymfatisk leukæmi	8
3.2	Behandling af kronisk lymfatisk leukæmi	9
3.2.1	Førstelinjebehandling	9
3.2.2	Andenlinjebehandling	11
3.3	Lægemidlerne	11
4.	Metoder	15
4.1	Kliniske spørgsmål.....	15
4.1.1	Klinisk spørgsmål 1.....	16
4.1.2	Klinisk spørgsmål 2.....	16
4.1.3	Klinisk spørgsmål 3.....	17
4.2	Effektmål	17
4.3	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	18
4.3.1	Patientværdier og præferencer	18
4.4	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	19
4.4.1	Andenlinjebehandling.....	19
4.4.2	Monitorering af behandling.....	19
4.4.3	Kriterier for opstart, skift og seponering	19
4.5	Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	19
4.5.1	Litteratursøgning.....	19
4.5.2	Udvælgelse af litteratur	20
4.6	Dataekstraktion.....	21
4.7	Kvalitetsvurdering af evidensen.....	21
4.8	Databehandling og analyse.....	21
4.8.1	Fremgangsmåde for netværksmetaanalyser	22
4.9	Protokolafvigelse	24
5.	Resultater	24
5.1	Identificeret litteratur	25
5.2	Studie- og baselinekarakteristika.....	25
5.2.1	Usikkerheder vedrørende evidensgrundlaget	28
5.2.1.1	Forbehold vedrørende datainput i netværksmetaanalysen	28
5.3	Data med relevans for alle kliniske spørgsmål.....	29
5.4	Klinisk spørgsmål 1-3: resultater for ITT-populationer (alle inkluderede studier).....	32
5.4.1	Evidensens kvalitet	32
5.4.2	Resultater pr. effektmål	34



5.4.2.1	Progressionsfri overlevelse (vigtigt)	34
5.4.2.2	Overlevelse (kritisk)	36
5.4.2.3	Uønskede hændelser grad 3-5 (vigtigt)	39
5.4.2.4	Helbredsrelateret livskvalitet (vigtigt)	44
5.5	Klinisk spørgsmål 1	48
5.5.1	Resultater pr. effektmål	49
5.5.1.1	Progressionsfri overlevelse (vigtigt)	49
5.5.1.2	Overlevelse (kritisk)	51
5.5.1.3	Uønskede hændelser (vigtigt)	51
5.5.1.4	Helbredsrelateret livskvalitet (vigtigt)	51
5.6	Klinisk spørgsmål 2	52
5.6.1	Resultater pr. effektmål	53
5.6.1.1	Progressionsfri overlevelse (vigtigt)	53
5.6.1.2	Overlevelse (kritisk)	55
5.6.1.3	Uønskede hændelser (vigtigt)	57
5.6.1.4	Helbredsrelateret livskvalitet (vigtigt)	57
5.6.1.5	Resultater for fludarabin-egne og -uegne patienter	57
5.7	Klinisk spørgsmål 3	58
5.7.1	Resultater pr. effektmål	59
5.7.1.1	Progressionsfri overlevelse (vigtigt)	59
5.7.1.2	Overlevelse (kritisk)	61
5.7.1.3	Uønskede hændelser (vigtigt)	63
5.7.1.4	Helbredsrelateret livskvalitet (vigtigt)	63
5.7.1.5	Resultater for fludarabin-egne og -uegne patienter	63
5.8	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	63
5.8.1	Patientpræferencer	63
5.8.2	Kardiovaskulær sygdom og blødning	64
5.8.3	Patienter med del11q-mutation	64
5.9	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	64
5.9.1	Klinisk spørgsmål 1: Patienter med del17p/TP53-mutation	64
5.9.2	Klinisk spørgsmål 2: Patienter med umuteret IGHV	65
5.9.3	Klinisk spørgsmål 3: Patienter med muteret IGHV	66
5.10	Klinisk sammenligningsgrundlag	68
6.	Øvrige forhold	68
6.1	Kriterier for opstart af behandling	68
6.2	Monitorering af behandling	68
6.3	Skift mellem præparater og seponering	68
6.4	Andenlinjebehandling	68
7.	Referencer	70
8.	Sammensætning af fagudvalg	78
9.	Versionslog	79



10. Bilag.....	80
Bilag 1: Søgestrengene	80
Bilag 2: Prismadiagrammer	94
Bilag 3: Oversigt over studiekaraktistika for inkluderede RCT-studier	96
Bilag 4: Oversigt over baselinekaraktistika for inkluderede RCT-studier	100
Bilag 5: Oversigt over rapporterede uønskede hændelser grad 3-5 i de inkluderede studier	103
Bilag 6: Risiko for bias.....	107
Bilag 7: Vurdering af evidensens kvalitet (CINeMA)	120
Bilag 8: Supplerende resultater fra netværksmetaanalyse	142



1. Begreber og forkortelser

ASCO:	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASH:	<i>American Society of Hematology</i>
CI:	Konfidensinterval (<i>confidence interval</i>)
CIRS:	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
CLL:	Kronisk lymfatisk leukæmi (<i>Chronic lymphatic leukemia</i>)
CINeMA:	<i>Confidence in Network Meta-Analysis</i>
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
Del17p:	<i>Deletion 17p</i>
EHA:	<i>European Hematology Association</i>
FISH:	<i>Fluorescent in-situ hybridization</i>
EORTC-QLQ:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FACT-leu TOI:	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia Trial Outcome Index</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>
KRIS:	Koordineringsrådet for Ibrugtagning af Sygehusmedicin
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
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</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



2. Baggrund

Evidensgennemgangen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). Medicinrådet besluttede den 20. november 2019 at udarbejde en behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til CLL, men arbejdet blev sat i bero for at afvente nye lægemidler til terapiområdet [1]. Den 15. marts 2023 besluttede Medicinrådet at udarbejde behandlingsvejledningen, bl.a. foranlediget af anmodninger om vurdering af indikationsudvidelse for zanubrutinib (zanu) og ibrutinib (ibru) samt en anmodning vedr. revurdering af venetoclax (ven) kombineret med obinutuzumab (O).

Baggrunden for Medicinrådets beslutning om at udarbejde behandlingsvejledningen er:

- Der er kommet flere nye lægemidler og indikationsudvidelser, og det forventes, at der er potentiale for ligestilling mellem lægemidlerne.
- Terapiområdet rummer potentiale for øget ensartethed i behandlingen på tværs af regioner.
- Der findes en behandlingsvejledning fra RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin) fra december 2016, men Medicinrådet har ikke en behandlingsvejledning for CLL. Lægemiddelrekommandationen fra RADS er udelukkende baseret på lægemiddelpriser, og Medicinrådet ønsker, at der i forbindelse med en fremtidig lægemiddelrekommandation udarbejdes en omkostningsanalyse, der også omfatter behandlingsrelaterede omkostninger.

3. Introduktion

3.1 Kronisk lymfatisk leukæmi

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er en kræftsygdom i blodet, som opstår i kroppens B-celler og påvirker deres regulering af celledeling og celledød. Det fører til en ophobning af B-celler bl.a. i knoglemarv, lymfeknuder, milt og blod. B-cellernes normale funktioner svækkes, ligesom funktionen af knoglemarvens andre celler kan være påvirket. Det hyppigste symptom på CLL er træthed, og oftest opdages sygdommen tilfældigt. Øvrige diskrete symptomer omfatter typisk hævede lymfeknuder, forstørret milt, blodmangel, uforklarlig feber, vægttab og øget infektionstendens [2,3]. CLL er den mest almindelige type blodkræft i de vestlige lande og udgør ca. 30 % af samtlige leukæmier [3].

Incidensen i Danmark er ca. 7 pr. 100.000 indbyggere pr. år, og der registreres ca. 500 nye tilfælde om året [4]. Det estimeres, at ca. 5.000 patienter lever med sygdommen i Danmark [4]. Gennemsnitsalderen ved diagnostidspunktet er ca. 70 år [5], og dobbelt så mange mænd som kvinder får diagnosen [4].



Da CLL ofte er asymptomatisk på diagnosetidspunktet, opdages det typisk ved en tilfældighed efter en blodprøve. Diagnosen stilles ved konstatering af vedvarende unormale niveauer af B-celler (lymfocytose), defineret som > 5 mia. monoclonale B-celler pr. liter blod i tre måneder eller derover. På diagnosetidspunktet udføres stadietinddeling, og der kan efter individuelt skøn udføres cytogenetiske undersøgelser. CLL har ofte et mildt forløb, hvor patienterne med tidlige stadier og langsomt progredierende, ikke-behandlingskrævende sygdom følges ved kontroller på en hæmatologisk afdeling eller afsluttes ved egen læge. Gennem de seneste årtier er der sket en forbedring i overlevelsen for patienter, som diagnosticeres med CLL.

10-års overlevelsen for den samlede danske patientpopulation, herunder patienter med sygdom, som ikke er behandlingskrævende, er 56 % [5]. Sygdomsstadie og symptomer har betydning for igangsættelse af behandling (jf. kriterier defineret af *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)*), mens cytogenetik kan have betydning for valg af behandling [6]. Deletion17p/TP53-mutation (del17p/TP53-mutation) er forbundet med et væsentligt dårligere respons og ringere prognose på behandling med kemoimmunterapi, hvorfor denne gruppe ikke skal tilbydes kemoimmunterapi. Af andre kromosomforandringer med betydning for prognosen er del11q, som ligeledes er forbundet med dårligt respons på kemoimmunterapi samt del13q, som er forbundet med bedre prognose. Umutteret IGHV (*immunoglobulin heavy chain variable region*)-status er associeret med forringet prognose og signifikant kortere overlevelse sammenlignet med muteret IGHV-status uanset stadiet af sygdommen [7,8].

3.2 Behandling af kronisk lymfatisk leukæmi

På diagnosetidspunktet skelnes mellem behandlingskrævende og ikke-behandlingskrævende sygdom. Ifølge de danske kliniske retningslinjer [3], der følger European Society for Medical Oncology (ESMO) retningslinjer [9] og iwCLL-kriterier [6], følges ikke-behandlingskrævende sygdom med *watch and wait*, indtil sygdommen bliver behandlingskrævende.

Ved behandlingskrævende sygdom afhænger behandlingsstrategien af patientspecifikke faktorer (performance status, komorbiditet (*cumulative illness rating scale (CIRS)*)), alder, præferencer), sygdoms karakteristika (tumorbyrde, stadie, risikoprofil (karakteriseret ved *fluorescent in-situ hybridization (FISH)*)), IGHV-mutationsstatus, del17p/TP53-mutationsstatus) og tilgængelige behandlingsmuligheder. Alder som kriterium ifm. behandlingsvalg står ikke alene, men er en del af den samlede vurdering af, hvilket kemoimmunregime patienten er bedst egnet til.

3.2.1 Førstelinjebehandling

I behandlingsøjemed opdeles patientpopulationen efter, hvorvidt de har del17p/TP53-mutation eller ej og efter performance status, alder og komorbiditet. Hvorvidt patienterne har del17p/TP53-mutation eller ej er afgørende for, hvilken førstelinjebehandling de skal have, jf. gældende anbefalinger fra Medicinrådet (Figur 1).



Patienter uden del17p/TP53-mutation

Patienter *uden* del17p/TP53-mutation bliver i første linje, som standard, behandlet med cytostatika i kombination med et anti-CD20-antistof; enten rituximab (R) eller obinutuzumab (O) (kemoimmunterapi). Fludarabin og cyclophosphamid i kombination med rituximab (FCR) anvendes typisk til de yngre patienter med god performance status, bendamustin og rituximab (benda + R) til ældre patienter med god performance status (eller yngre patienter med dårlig performance status) og chlorambucil i kombination med enten rituximab (chlor + R) eller obinutuzumab (chlor + O) til patienter med dårlig performance status [3].

For patienter *uden* del17p/TP53-mutation skelnes der desuden mellem, hvorvidt patienterne har muteret eller umuteret IGHV. Studier viser, at en opdeling af patienterne i forhold til IGHV-mutationsstatus er relevant for effekten af nogle behandlinger [10–12]. Denne ændring i behandlingspraksis er reflekteret i den seneste retningslinje for CLL fra Dansk Lymfom Gruppe, hvor tidligere ubehandlede patienter, der har umuteret IGHV og ikke har del17p/TP53-mutation, anbefales behandlet med targeteret behandling (ibru, acalabrutinib (acala) eller ven + R eller O [3]). Aktuelt er det dog ikke muligt at behandle efter denne retningslinje, da Medicinrådet og KRIS (Koordineringsrådet for Ibrugtagning af Sygehusmedicin) ikke har anbefalet targeteret behandling til patienter uden del17p/TP53-mutation [13–16]. En del patienter uden del17p/TP53-mutation tilbydes dog targeteret behandling gennem protokol.

Patienter med del17p/TP53-mutation

Patienter *med* del17p/p53-mutation er ikke følsomme for behandling med kemoimmunterapi og behandles som standard med ven + O i henhold til Medicinrådets anbefaling [15]. Desuden er behandling med acala og ibru anbefalet af Medicinrådet – og vurderet ligeværdige med ven + O – til behandling af patienter med del 17p/TP53-mutation [13,16].

Figur 1 viser lægemidler til førstelinjebehandling af patienter med CLL med og uden del17p/TP53-mutation med en yderligere opdeling af sidstnævnte i IGHV-umuterede og -muterede. Der skelnes mellem interventioner, som er anbefalet enten af Medicinrådet eller i regi af KRIS eller RADS, og interventioner, som ikke er anbefalet eller vurderet af førnævnte, dog fraset kemoimmunterapierne.



+ Deletion17p/TP53-mutation	- Deletion17p/TP53-mutation	
	Umutteret IGHV	Mutteret IGHV
<p>Anbefalede interventioner: Ibrutinib Acalabrutinib Venetoclax + obinutuzumab</p> <p>Ikke anbefalede eller ikke vurderede interventioner: Ibrutinib + venetoclax Zanubrutinib Venetoclax + rituximab[§] Acalabrutinib + obinutuzumab</p>	<p>Anbefalede interventioner: Chlorambucil + rituximab* Bendamustin + rituximab* Chlorambucil + obinutuzumab * Fludarabin + cyclophosphamid + rituximab*</p> <p>Ikke anbefalede eller ikke vurderede interventioner: Ibrutinib Ibrutinib + venetoclax Zanubrutinib Venetoclax + rituximab[§] Venetoclax + obinutuzumab Acalabrutinib Acalabrutinib + obinutuzumab</p>	<p>Anbefalede interventioner: Chlorambucil + rituximab* Bendamustin + rituximab* Chlorambucil + obinutuzumab* Fludarabin + cyclophosphamid + rituximab *</p> <p>Ikke anbefalede eller ikke vurderede interventioner: Ibrutinib Ibrutinib + venetoclax Zanubrutinib Venetoclax + rituximab[§] Venetoclax + obinutuzumab Acalabrutinib Acalabrutinib + obinutuzumab</p>
Klinisk spørgsmål 1	Klinisk spørgsmål 2	Klinisk spørgsmål 3

Figur 1. Oversigt over behandlingsmuligheder ved kronisk lymfatisk leukæmi i første linje

* Valg baseres på en samlet vurdering af Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)-score, alder, nyrefunktion og performance status score. [§] Er fj. produktresumé kun indiceret til andenlinjebehandling.

Der er ca. 150 patienter om året med behandlingsbehov i første linje [17], hvoraf ca. 90 % (ca. 135 patienter) ikke har del17p/TP53-mutation og derfor behandles med kemoimmunterapi [18]. I denne patientgruppe forventer fagudvalget, at 40 % (ca. 55 patienter) har muteret IGHV, og 60 % (ca. 80 patienter) har umutteret IGHV. De resterende 10 % (ca. 15 patienter) med del17p/TP53-mutation behandles med ibru, acala eller ven + O [3]. Estimer for patientantal i de forskellige grupper er baseret på informationer fra den landsdækkende Dansk Lymfom Database, viden om tid til første tilbagefald og forekomsten af del17p/TP53-mutation på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet [19–22].

3.2.2 Andenlinjebehandling

Ved tilbagefald behandles patienterne uanset del17p/TP53-mutation med enten ibru, acala eller ven + R, som er anbefalet til anden linje [3]. Fagudvalget vurderer, at ca. 65-70 patienter om året behandles i anden linje. Behandlingsvalg afhænger af behandlingen i første linje, evt. kontraindikationer eller tilkomst af del17p/TP53-mutation samt patientpræferencer.

3.3 Lægemidlerne

De interventioner, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 3.1. Der indgår tre Brutons tyrosinkinase (BTK)-hæmmere, acala, ibru, zanu, én *B-cell lymphoma* (BCL)-2 hæmmer, ven, og fire cytostatika, FC, benda og chlor samt to CD20-antistoffer; R og O. Flere af lægemidlerne indgår i en eller flere kombinationer med andre præparater (se Tabel 3.1).



Indikation, administration og dosering angivet i tabellen følger beskrivelsen i produktresuméerne for de enkelte lægemidler, alternativt de kliniske retningslinjer.

Tabel 3-1. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Indikation ¹	Administration og dosering
L01EL02	Acalabrutinib (Calquence) (Acala)	<i>Monoterapi med acalabrutinib eller i kombination med obinutuzumab er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet CLL</i>	100 mg p.o. 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
L01EL02 + L01FA03	Acalabrutinib (Calquence) + Obinutuzumab (Gazyvaro) (Acala + O)		<i>Acalabrutinib, p.o.</i> 100 mg 2 x dagligt (hver 12. time) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet <i>Obinutuzumab, i.v.</i> 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1000 mg på dag 8 og 15 i 1. serie, herefter 1000 mg på dag 1 i 2.-6. serie
L01EL01	Ibrutinib (Imbruvica) (Ibru)	<i>Ibrutinib som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoclax er indiceret til voksne patienter med tidligere ubehandlet CLL</i>	420 mg p.o. 1 x dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
L01EL01 + L01XX52	Ibrutinib (Imbruvica) + Venetoclax (Venclyxto) (Ibru + ven)	<i>Ibrutinib som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoclax er indiceret til voksne patienter med tidligere ubehandlet CLL</i>	Ibrutinib monoterapi i 3 serier efterfulgt af 12 serier á 28 dage i kombination med venetoclax <i>Ibrutinib, p.o.</i> 420 mg 1 x dagligt <i>Venetoclax p.o.</i> Serie 1: 20 mg på dag 22-28. Serie 2: 50 mg på dag 1-7, 100 mg på dag 8-14, 200 mg på dag 15-21 og 400 mg på dag 22-28. Serie 3-12: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af cyklus 12)



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Indikation ¹	Administration og dosering
L01EL03	Zanubrutinib (Brukinsa) (Zanu)	Zanubrutinib som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med CLL	320 mg (fire 80 mg kapsler eller to 160 mg tabletter ²) p.o. 1 x dagligt eller 160 mg (to 80 mg kapsler eller en 160 mg tablet ²) 2 x dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet
L01XX52 + L01FA03	Venetoclax (Venclyxto) + Obinutuzumab (Gazyvaro) (Ven + O)	Venetoclax i kombination med obinutuzumab er indiceret til behandling af tidligere ubehandlet CLL hos voksne patienter	Venetoclax administreres i 12 serier, 6 serier i kombination med obinutuzumab og 6 serier som monoterapi: <i>Venetoclax p.o.</i> Serie 1: 20 mg på dag 22-28. Serie 2: 50 mg på dag 1-7, 100 mg på dag 8-14, 200 mg på dag 15-21 og 400 mg på dag 22-28. Serie 3-12: 400 mg dagligt (kontinuerligt til afslutning af cyklus 12) <i>Obinutuzumab i.v.</i> ³ Serie 1: 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1.000 mg på dag 8 og 15 Serie 2-6: 1.000 mg på dag 1.
L01XX52 + L01FA01	Venetoclax (Venclyxto) + Rituximab (Ven + R)	Venetoclax i kombination med rituximab er indiceret til behandling af CLL hos voksne patienter, der har fået mindst en tidligere behandling ⁴	<i>Venetoclax, p.o.</i> 20 mg dagligt i uge 1, 50 mg dagligt i uge 2, 100 mg dagligt i uge 3, 200 mg dagligt i uge 4, 400 mg dagligt i uge 5 og herefter 400 mg dagligt fra uge 6 og maksimalt 24 måneder frem. <i>Rituximab, i.v.</i> Fra uge 6, 6 serier, 375 mg/m ² på dag 1 i serie 1, 500 mg/m ² på dag 1 i serie 2-6.



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Indikation ¹	Administration og dosering
L01FA01 + L01BB05 + L01AA01	Fludarabin + Cyclophospha mid + Rituximab (FCR)	<i>Rituximab er i kombination med kemoterapi indiceret til behandling af kronisk lymfatisk leukæmi hos patienter, som ikke tidligere er behandlet, og til patienter med relaps/refraktær CLL</i>	<i>Administreres i 6 serier FC-kemoterapi, p.o. Fludarabin: 40 mg/m² på dag 1-3 hver 4. uge; cyclophosphamid: 250 mg/m² på dag 1-3 hver 4. uge. Rituximab, i.v. 375 mg/m² på dag 1 i 1. serie efterfulgt af 500 mg/m² på dag 1 i de efterfølgende serier. Første infusion med rituximab administreres inden kemoterapi.</i>
L01FA01 + L01AA09	Bendamustin + Rituximab (Benda + R)	<i>Rituximab er i kombination med kemoterapi indiceret til behandling af CLL hos patienter, som ikke tidligere er behandlet, og til patienter med relaps/refraktær CLL Bendamustin: Primærbehandling af kronisk lymfatisk leukæmi (Binet stadium B eller C) til patienter, for hvem fludarabin kombinationskemoterapi ikke er hensigtsmæssig</i>	<i>Administreres i 6 serier Bendamustin, i.v.⁵ 90 mg/m² på dag 1 og 2, hver 4. uge op til 6 gange. Rituximab, i.v. 375 mg/m² på dag 0 i 1. serie efterfulgt af 500 mg/m² på dag 1 i de efterfølgende serier. Første infusion med rituximab administreres inden kemoterapi.</i>
L01AA02 + L01FA03	Chlorambucil + Obinutuzumab (Gazyvaro) (Chlor + O)	<i>Obinutuzumab er i kombination med chlorambucil indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet CLL og med co-morbiditet, der gør dem uegnede til fludarabinbaseret behandling i fuld dosis</i>	<i>Administreres i 6 serier Chlorambucil, p.o. 0,5 mg/kg på dag 1 og dag 15 i alle serier Obinutuzumab, i.v. 100 mg på dag 1, 900 mg på dag 2 og 1000 mg på dag 8 og 15 i 1. serie, herefter 1000 mg på dag 1 i 2.-6. serie.</i>



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Indikation ¹	Administration og dosering
L01AA02 +	Chlorambucil + Rituximab	<i>Rituximab er i kombination med</i>	<i>Administreres i 6 serier</i>
L01FA01	(Chlor + R)	<i>kemoterapi indiceret til behandling af CLL hos patienter, som ikke tidligere er behandlet, og til patienter med relaps/refraktær CLL</i>	<i>Chlorambucil, p.o.</i> 0,5 mg/kg på dag 1 og dag 15 i 1. serie <i>Rituximab, i.v.</i> 375 mg/m ² på dag 0 i 1. serie efterfulgt af 500 mg/m ² på dag 1 i de efterfølgende serier. Første infusion med rituximab administreres inden kemoterapi.

En serie er 28 dage.

¹ Angives i afkortet format (de fulde indikationstekster vedr. CLL for de enkelte præparater, herunder til andenlinjebehandling, fremgår af [protokollen](#)).

² Dispenseringsformen med tabletter er endnu ikke lanceret i Danmark.

³ I klinisk praksis ses færre infusionsrelaterede bivirkninger ved først at behandle med venetoclax i fem uger og derefter tillægge obinutuzumab. Denne fremgangsmåde er praksis i Danmark.

⁴ Kun indiceret til andenlinjebehandling (off-label som førstelinjebehandling).

⁵ Der kan være andre anbefalede dosisregimer ved relapsbehandling.

4. Metoder

Evidensgennemgangen er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 23. maj 2023.

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. De fremgår af afsnit 4.1. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

Med udgangspunkt i de kliniske spørgsmål har Medicinrådet foretaget en systematisk søgning efter og screening af litteratur, hvilket er beskrevet i afsnit 4.5. Ekstraktion af data for de valgte effektmål er beskrevet i afsnit 4.6, kvalitetsvurdering af evidensen er beskrevet i afsnit 4.7, og de anvendte analyser er beskrevet i afsnit 4.8. Resultaterne for hvert klinisk spørgsmål danner grundlag for den endelige kliniske rækkefølge af lægemidlerne.

4.1 Kliniske spørgsmål

Der er opstillet tre kliniske spørgsmål, der afspejler, om patienterne har del17p/TP53-mutation samt patienternes IGHV-mutationsstatus.



4.1.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

Tidligere ubehandlede CLL-patienter **med** del17p/TP53-mutation

Interventioner

Acalabrutinib
Acalabrutinib + obinutuzumab
Ibrutinib
Zanubrutinib
Venetoclax + obinutuzumab
Venetoclax + rituximab
Ibrutinib + venetoclax (se afsnit 4.9).

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 3-1, afsnit 3.3.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2.

4.1.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Tidligere ubehandlede CLL-patienter **uden** del17p/TP53-mutation og med **umuteret** IGHV. Hvis muligt vil Medicinrådet foretage subgruppeanalyser for patienter med CIRS > 6, alder ≥ 65 år, eGFR < 70 samt ECOG-performance status > 1.

Interventioner

Acalabrutinib
Acalabrutinib + obinutuzumab
Ibrutinib
Ibrutinib + venetoclax
Zanubrutinib
Venetoclax + obinutuzumab
Venetoclax + rituximab
Chlorambucil + obinutuzumab
Chlorambucil + rituximab
Bendamustin + rituximab
Fludarabin + cyclophosphamid + rituximab.

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 3-1, afsnit 3.3.



Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2

4.1.3 Klinisk spørgsmål 3

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

Population

Tidligere ubehandlede CLL-patienter **uden** del17p/TP53-mutation og **med** muteret IGHV. Hvis muligt vil Medicinrådet foretage subgruppeanalyser for patienter med CIRS > 6, alder ≥ 65 år, eGFR < 70 samt ECOG-performance status > 1.

Interventioner

Acalabrutinib
Acalabrutinib + obinutuzumab
Ibrutinib
Ibrutinib + venetoclax
Zanubrutinib
Venetoclax + obinutuzumab
Venetoclax + rituximab
Chlorambucil + obinutuzumab
Chlorambucil + rituximab
Bendamustin + rituximab
Cyclophosphamid + fludarabin + rituximab.

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 3-1, afsnit 3.3.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2.

4.2 Effektmål

De effektmål, som Medicinrådet definerede i protokollen, fremgår af Tabel 4.1. I protokollen er effektmålene beskrevet nærmere.

**Table 4-1. Effektmål**

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Forskel i overlevelsrate 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 [23,24]

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet. SMD = standardized mean difference.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

De enkelte effektmål og deres definition samt overvejelser vedrørende de mindste klinisk relevante forskelle er beskrevet i [protokollen](#).

4.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Medicinrådet har i protokollen beskrevet andre overvejelser, som kan have betydning for den kliniske rækkefølge af lægemidler.

4.3.1 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

Medicinrådet har ikke søgt efter litteratur, der beskriver patienters værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for terapiområdet. I stedet inddrages viden fra klinikere og patientrepræsentant i fagudvalget.



4.4 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Medicinrådet har i protokollen beskrevet øvrige forhold vedrørende behandlingen af CLL, som skal indgå i evidensgennemgangen. Disse forhold har ikke påvirket den kliniske rækkefølge af lægemidler, men beskriver fagudvalgets vurdering af hensigtsmæssig klinisk praksis, f.eks. vedrørende start- og stopkriterier for de inkluderede lægemidler samt overvejelser om skift af lægemidler ved manglende effekt eller bivirkninger.

4.4.1 Andenlinjebehandling

Standardbehandling i anden linje er delvist betinget af anbefalingen vedr. førstelinjebehandling i en eventuel kommende lægemiddelrekommandation. Ydermere er der begrænset evidens fra randomiserede studier vedr. valg af andenlinjebehandling *efter* anvendelse af targeteret behandling i første linje (hvor flere af præparaterne er forholdsvis nye).

Lægemidler til andenlinjebehandling af CLL vil derfor ikke blive vurderet – i form af et selvstændigt klinisk spørgsmål – i denne behandlingsvejledning. Medicinrådet vil i stedet beskrive, hvilke kliniske overvejelser der bør foretages med henblik på valg af behandling i anden linje.

4.4.2 Monitorering af behandling

Medicinrådet har ikke foretaget en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet, men beskriver, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

4.4.3 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinrådet har inddraget data fra den identificerede litteratur og fagudvalgets kliniske erfaring til at beskrive kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler.

4.5 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

4.5.1 Litteratursøgning

Medicinrådet har søgt efter primærstudier og systematiske reviews. Medicinrådet har også inkluderet abstracts, hvis de afrapporterer resultater, f.eks. med længere opfølgning, fra et RCT, der som fuldtekstkilde inkluderes i analysen.

Retningslinjer

Medicinrådet har ikke søgt systematisk efter kliniske retningslinjer, da der ikke forventes at foreligge opdaterede systematiske kliniske retningslinjer, der til fulde belyser et eller flere af de kliniske spørgsmål. Resultater m.m. fra udvalgte kliniske retningslinjer, som fagudvalget har kendskab til, er benyttet som supplerende evidens, f.eks. i vejledningens beskrivelse af punkter i afsnit 6.



Systematiske litteraturgennemgange

Der er søgt efter systematiske oversigtsartikler iht. afsnit 6 i [Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til kronisk lymfatisk leukæmi \(CLL\) - version 1.0](#). Søgningen blev udført den 16. maj 2023.

Primærstudier

Der er søgt efter primærlitteratur iht. afsnit 6 i [protokollen](#). Søgningen blev foretaget den 1. juni 2023 og blev opdateret den 1. september 2023. I tillæg til abstracts identificeret i den systematiske databasesøgning er der hånd søgt efter abstracts med opfølgende data fra følgende konferencer: ASCO 2023, ESMO 2022, EHA 2023 og ASH 2023 (da disse ikke var indekseret i de anvendte databaser på tidspunktet for den systematiske søgning). Kun abstracts med opfølgende data for et RCT inkluderet som fuldtekstkilde blev taget i betragtning.

De anvendte søgestrengere fremgår af Bilag 1: Søgestrengere.

Virksomhedsbidrag

Litteraturbidrag fra virksomheder med markedsføringstilladelse for relevante lægemidler blev inkluderet iht. afsnit 6 i [protokollen](#).

4.5.2 Udvalgelse af litteratur

Medicinrådet har screenet artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål og effektmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r), jf. nedenstående.

Inklusion:

- Systematisk udførte meta-analyser
- Randomiserede kontrollerede studier – og abstracts med opfølgende data fra disse.

Eksklusion:

- Sundhedsøkonomiske analyser
- Ikke-systematiske (narrative) reviews
- Abstracts, editorials og letters mv.
- Single-arm-studier.

To personer screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl om egnethed blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Hver artikel blev læst på fuldtekstniveau af to personer.

Virksomhedsbidrag blev screenet efter samme kriterier som kilder identificeret i litteratursøgningen.

Udvælgelse af litteratur fremgår af Bilag 2: Prismadiagrammer.



4.6 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret af én person og kontrolleret uafhængigt af en anden person. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 4.2.

4.7 Kvalitetsvurdering af evidensen

Medicinerådet har foretaget en kvalitetsvurdering af de randomiserede studier, hvorfra estimater indgår i besvarelsen af de kliniske spørgsmål, jf. afsnit 4.1. Risiko for bias for alle inkluderede studier er vurderet ved hjælp af [Cochrane Risk of bias tool 2.0](#). [25]. Vurderingen er udarbejdet af én person og kontrolleret uafhængigt af en anden person. Efterfølgende er der lavet en endelig vurdering ved konsensus.

Medicinerådet har anvendt den metodiske fremgangsmåde beskrevet ved CINeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*) til at vurdere den samlede evidenskvalitet af netværksmetaanalyserne [26].

4.8 Databehandling og analyse

Det stærkeste evidensgrundlag for sammenligninger af lægemidler er direkte sammenligninger i randomiserede kliniske studier (RCT). Langt fra alle interventioner i protokollen er sammenlignet direkte i RCTs, hvorfor der i evidensgennemgangen er anvendt følgende metoder til sammenligning af lægemidler:

1. Netværksmetaanalyse
2. Kvalitativ sammenligning.

Metoderne er anvendt i prioriteret rækkefølge, således at netværksmetaanalyse er benyttet, hvor datagrundlaget tillader det.

I Tabel 4-2 er analysemetoden beskrevet for hvert effektmål:

Tabel 4-2. Overblik over analysemetoder for hvert effektmål

Effektmål	Analysemetode ¹	Argumentation
PFS	Netværksmetaanalyse (NMA)	Der er ikke direkte sammenlignende studier for alle parvise sammenligninger, men studierne kan forbindes i et netværk. Derfor er der udført en netværksmetaanalyse.



Effekt mål	Analysemetode ¹	Argumentation
OS	NMA og kvalitativ sammenligning	<p>Der er ikke direkte sammenlignende studier for alle parvise sammenligninger, men studierne kan forbindes i et netværk. Derfor er der udført en NMA.</p> <p>Der er væsentlige forbehold forbundet med en NMA for OS. Dette skyldes især, at der er markante forskelle i opfølgningstiden mellem studierne, heterogenitet i populationer, samt at der er forskelle på, hvorvidt studierne tillod overkrydsning.</p> <p>Disse forhold svækker tiltroen til NMA-resultaterne vedr. OS, hvorfor resultater vedr. OS suppleres af en kvalitativ gennemgang af data fra de enkelte studier.</p>
Uønskede hændelser	NMA og kvalitativ sammenligning	<p>Der er ikke direkte sammenlignende studier for alle parvise sammenligninger, men studierne kan forbindes i et netværk. Derfor er der udført en NMA.</p> <p>Desuden er der lavet en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser, herunder specifikke hændelsestyper af særlig interesse.</p>
Livskvalitet	Kvalitativ sammenligning	<p>Der er ikke direkte sammenlignende data for flere af studierne. Studierne anvender forskellige opgørelsesmetoder og instrumenter til at måle livskvalitet og kan ikke sammenlignes i en indirekte analyse. Derfor er lægemidlerne vurderet i en kvalitativ sammenligning i relation til livskvalitet.</p>

¹ De angivne analysemetoder er anvendt på tværs af de tre kliniske spørgsmål.

4.8.1 Fremgangsmåde for netværksmetaanalyser

Alle statistiske analyser er gennemført som *random effects* frekventistiske netværksmetaanalyser. De P-scores, som angives i resultaterne, kan fortolkes som den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at en intervention er bedre end de konkurrerende interventioner. Ved afrapportering af resultater i evidensgennemgangen er chlor + O anvendt som reference, da denne er forbundet med flest af de øvrige interventioner.

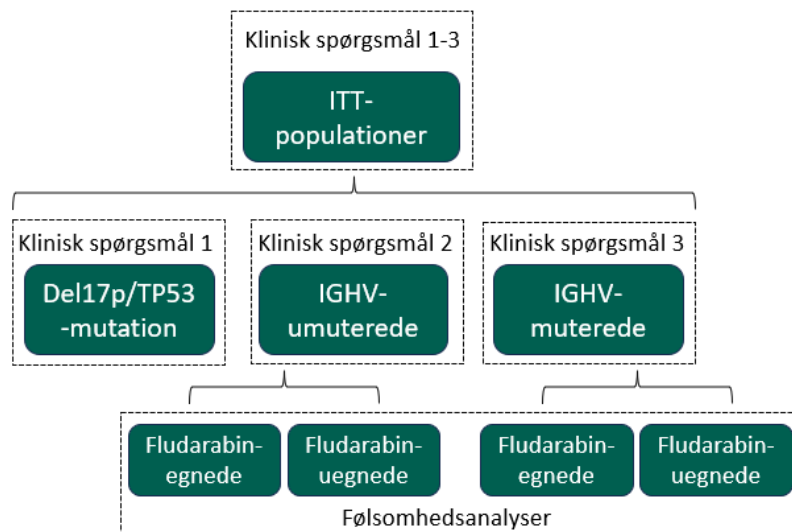
Med henblik på at sikre muligheden for kvantitativt at sammenligne flest mulige interventioner – og samtidigt tage hensyn til protokollens specifikationer vedr. subpopulationer – er der som vist i Tabel 4-3 foretaget i alt otte analyser. Da det kun er muligt at sammenligne samtlige interventioner i protokollen, hvis man tager afsæt i data fra de inkluderede studiers ITT-populationer, vil resultaterne herfra i flere tilfælde blive inddraget. Det mere komplette data fra ITT-populationerne skal ses som et supplement til data for subpopulationerne svarende til de tre kliniske spørgsmål.



Tabel 4-3. Fremgangsmåde for netværksmetaanalyser for de kliniske spørgsmål

Klinisk spørgsmål	Analyseret population	Begrundelse
Klinisk spørgsmål 1-3	ITT-population i alle inkluderede studier	Maksimerer datagrundlag og sikrer mulighed for kvantitativ sammenligning af alle protokollens interventioner
Klinisk spørgsmål 1	Data fra subgruppeanalyser af patienter med del17p/TP53-mutation	Besvarer klinisk spørgsmål 1
	IGHV- umuterede patienter	Besvarer klinisk spørgsmål 2
Klinisk spørgsmål 2	Studier med fludarabin-egnede patienter	Sensitivitetsanalyse: Mindsker heterogenitet mellem inkluderede studier og tilgodeser protokollen mht. subgruppeanalyser på helbredstilstand, alder mv.
	Studier med fludarabin-uegnede patienter	
Klinisk spørgsmål 3	IGHV- muterede patienter	Besvarer klinisk spørgsmål 3
	Studier med fludarabin-egnede patienter	Sensitivitetsanalyse: Mindsker heterogenitet mellem inkluderede studier og tilgodeser protokollen mht. subgruppeanalyser på helbredstilstand, alder mv.
	Studier med fludarabin-uegnede patienter	

I protokollen er det anført, at der hvis muligt kunne foretages subgruppeanalyser på parametre såsom CIRS score, alder, eGFR samt ECOG-performance status. Disse variable – eller kombinationerne heraf – er udslagsgivende for, hvilken standardbehandling patienter tilbydes i dansk klinisk praksis. De inkluderede studier afrapporterer subgrupperesultater for forskelligt til, at det er muligt at foretage subgruppeanalyser for disse variable. Subgruppering i overensstemmelse med ovenstående ville tilmed reducere datagrundlaget ganske betragteligt og medføre, at kun få interventioner kunne sammenlignes indenfor hver variabel/kombination af variable. I stedet er der foretaget en sensitivitetsanalyse, hvori studierne er subgrupperet på baggrund af, om studiepopulationen består af patienter, som er egnede til fludarabin-baseret behandling eller ej, som proxy for hhv. 'fittede' og 'ufittede' patienter. I Figur 2 nedenfor og Tabel 4-3 ovenfor fremgår det, hvilke populationer der indgår i analyserne.



Figur 2. Analyserede populationer, herunder overlap mellem analyserne

4.9 Protokolafvigelse

Medicinerådet har valgt at inkludere interventionen ibru + ven i klinisk spørgsmål 1 og ikke udelukkende for klinisk spørgsmål 2 og 3. Virksomheden, der markedsfører ibru, har under udarbejdelse af protokollen anmodet om, at kombinationen ibru + ven også vurderes til patienter **med** del17p/TP-53-mutation (klinisk spørgsmål 1). Det er fagudvalgets opfattelse, at det for kompletthedens skyld er hensigtsmæssigt at få vurderet kombinationen som førstelinjebehandling til alle patienter med CLL, herunder patienter med del17p/TP-53-mutation, hvilket også er i overensstemmelse med EMAs indikation.

5. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede kliniske rækkefølge af lægemidler for hvert klinisk spørgsmål beskrevet. Den kliniske rækkefølge af lægemidler bygger på en samlet vægtning af fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser.

Da den identificerede litteratur er anvendt til at besvare alle de kliniske spørgsmål, gennemgås litteraturen samlet for klinisk spørgsmål 1, 2 og 3. Ligeledes gennemgås studie- og baselinekarakteristika samlet for alle tre kliniske spørgsmål.



5.1 Identificeret litteratur

For et overblik over den systematiske litteratursøgning, se PRISMA-diagrammer i bilag 2.

Systematiske litteraturgennemgange

Der blev identificeret i alt 155 systematiske litteraturgennemgange, som blev screenet på abstract- og titelniveau. Heraf blev ni inkluderet til videre screening på fuldtekstniveau. Af disse blev ét systematisk review (indeholdende en netværksmetaanalyse) inkluderet [27]. Denne kilde præsenterer ikke resultater for alle populationer eller alle interventioner svarende til et af de tre kliniske spørgsmål og er alene brugt som ekstern validering af den udførte netværksmetaanalyse. Medicinrådet har derfor ikke anvendt data fra systematiske oversigtsartikler til at besvare de kliniske spørgsmål.

Primærartikler

Der blev identificeret 897 primærartikler og conferenceabstracts, som blev screenet på abstract- og titelniveau. Heraf blev 84 kilder inkluderet til screening på fuldtekstniveau, og 48 af disse blev inkluderet på fuldtekstniveau. Hertil blev der inkluderet yderligere to abstracts, som blev fremsøgt manuelt mhp. at finde nyere data, der ikke var fremkommet ved søgning i databaserne. Der blev ekstraheret data fra 32 af disse artikler for et eller flere af effektmålene (øvrige indeholdt allerede afrapporterede data evt. sammen med data for et ikke-inkluderet effektmål). Artiklerne dækker i alt 12 RCT (se Tabel 5-1), der undersøger effekten af en af de interventioner, som indgår i et eller flere af de kliniske spørgsmål. Disse studier udgør evidensgrundlaget for behandlingsvejledningen.

Litteraturbidrag og data fra virksomheder

Fire lægemiddelvirksomheder (Abbvie, Astra Zeneca, BeiGene og Janssen) indsendte litteratur, som i alt omfattede 48 referencer (bilag 2), herunder upublicerede data (*data-on-file*). Upublicerede data og/eller data fra conferenceposters fra de fire ovennævnte lægemiddelvirksomheder blev anvendt i netværksmetaanalysen, mens de øvrige data indsendt fra virksomheder indgik i allerede publicerede studier eller var irrelevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål. Anvendelsen af upublicerede data følger principperne i Medicinrådets [kriteriepapir](#). Kun upublicerede data, som stammer fra et klinisk studie, der også er inkluderet som fuldtekstkilde, er taget i betragtning.

5.2 Studie- og baselinekarakteristika

Tabel 5-1 viser de væsentligste studie- og baselinekarakteristika for de inkluderede RCT. Yderligere detaljer vedr. studie- og baselinekarakteristika kan findes i bilag 3 og 4. Alle RCTs var fase 3-, open label-, multicenter-studier. *Cross-over* var tilladt i halvdelen af studierne. Alle studier rapporterede resultater vedr. PFS og OS med PFS som det primære effektmål undtagen MABLE-studiet, hvor både PFS og OS var sekundære effektmål. Desuden havde alle studier oplysninger om uønskede hændelser, mens kun 7 af de inkluderede 12 RCT præsenterede resultater vedr. livskvalitet. Den mediane opfølgningstid var kortest i MABLE-studiet (23,3 mdr.) og længst i CLL14-studiet (76,4



mdr.). I fire studier (FLAIR, E1912, GAIA¹ og CLL10) var populationen karakteriseret som egnet til kombinationsbehandling med FCR.

Den hyppigst undersøgte intervention var chlor + O (6 sammenligninger i 5 studier) efterfulgt af FCR (6 sammenligninger i 4 studier), benda + R (4 sammenligninger i 4 studier) og ven + O (4 sammenligninger i 2 studier).

Table 5-1. Studie- og baselinekarakteristika for de inkluderede RCT

Studienavn	Median opfølgning	Antal patienter (ITT)	Alder, median, år	IGHV-umuteret, % ¹	Del17p og/eller TP53-mutation, % ²
ELEVATE-TN [28]	58,2 mdr. for OS	Acala: 179	Acala: 70	Acala: 67	Acala: 12,8
		Acala + O: 179	Acala + O: 70	Acala + O: 58	Acala + O: 14,0
		Chlor + O: 177	Chlor + O: 71	Chlor + O: 66	Chlor + O: 14,1
FLAIR [29]	53 mdr.	Ibru + R: 386	Ibru + R: 63	Ibru + R: 56,7	Ekskluderet
		FCR: 385	FCR: 62	FCR: 55,8	
ALLIANCE [12]	55 mdr.	Ibru: 182	Ibru: 71	Ibru: 63	Ibru: 5
		Benda + R: 183	Benda + R: 70	Benda + R: 58	Benda + R: 8
CLL11 [30]	59,4 mdr.	Chlor + O: 333	Chlor + O: 74	Chlor + O: 62	Chlor + O: 7
		Chlor + R: 330	Chlor + R: 73	Chlor + R: 61	Chlor + R: 7
MABLE [31]	Benda + R: 23,5 mdr. Chlor + R: 23,3 mdr.	Benda + R: 121	Benda + R: 72	Benda + R: 64	Benda + R: 8
		Chlor + R: 120	Chlor + R: 72	Chlor + R: 55,7	Chlor + R: 3
CLL14 [32,33]	76,4 mdr.	Ven + O: 216	Ven + O: 72	Ven + O: 61	Ven + O: 12,0
		Chlor + O: 216	Chlor + O: 71	Chlor + O: 59	Chlor + O: 11,5
E1912 [34,35]	69,6 mdr.	Ibru + R: 354	Ibru + R: 58	Ibru + R: 75	Ibru + R: 0,6
		FCR: 175	FCR: 57	FCR: 61,7	FCR: 0
GAIA (CLL 13) [36]	38,8 mdr.	Ven + R: 237	Ven + R: 62	Ven + R: 58,5	Ekskluderet
		Ven + O: 229	Ven + O: 62	Ven + O: 59,4	
		FCR/benda + R: 229	FCR/benda + R: 61	FCR/benda + R: 58,0	

¹ I GAIA var hovedparten af patientpopulationen egnet til FCR, mens en mindre del modtog benda + R.



Studienavn	Median opfølgning	Antal patienter (ITT)	Alder, median, år	IGHV-umuteret, %1	Del17p og/eller TP53-mutation, %2
		Ibru + ven + O: 231	Ibru + ven + O: 60	Ibru + ven + O: 54,9	
GLOW [37,38]	PFS: 46 mdr. OS: 52 mdr.	Ibru + ven: 106 Chlor + O: 105	Ibru + ven: 71 Chlor + O: 71	Ibru + ven: 67,1 Chlor + O: 66,7	Ekskluderet
CLL10 [39]	58,2 mdr.	Benda + R: 282 FCR: 279	Benda + R: 62,1 FCR: 61	Benda + R: 68 FCR: 55	Ekskluderet
SEQUOIA [40,41]	43,7 mdr.	Benda + R: 238 Zanu: 241	Benda + R: 70 Zanu: 70	Benda + R: 52 Zanu: 53	Benda + R: 0 Zanu: 1
ILLUMINATE [42,43]	45 mdr. for Ibru + O 43 mdr. for chlor + O	Ibru + O: 113 Chlor + O: 116	Ibru + O: 70 Chlor + O: 72	Ibru + O: 62 Chlor + O: 53	Ibru + O: 16 Chlor + O: 20

1 Det er antaget, at når IGHV-status er ukendt for en andel af patienterne i et studie, så følger data fordelingen for øvrige patienter, hvor IGHV-status er oplyst.

2 FLAIR: Patienter hvor > 20 % af CLL-cellerne havde del17p-mutation detekteret vha. FISH blev ekskluderet; GAIA: Patienter med del17p/TP53-mutation blev ekskluderet; GLOW: Patienter med del17p og/eller kendt TP53-mutation blev ekskluderet; CLL10: Patienter med del17p-mutation detekteret vha. FISH blev ekskluderet.

Antallet af deltagere i studierne varierede fra N = 211 i det mindste studie (GLOW) til N = 926 i det største studie (GAIA). Den laveste medianalder var 57 år (E1912), og den højeste 74 år (CLL11). GLOW- og FLAIR-studierne havde den laveste andel af mænd (55,7 %), og GAIA-studiet den højeste andel (74,7 %). Andelen af IGHV-muterede varierede både inden for og imellem studierne med den laveste andel blandt patienter i SEQUOIA-studiet behandlet med benda + R (52 %), og den højeste andel blandt patienter i E1912-studiet behandlet med Ibru + R (75 %). Patienter med del17p/TP53-mutation var ekskluderet fra seks studier (heraf to studier, hvor andelen var ≤ 1 %). ILLUMINATE-studiet havde den højeste andel af patienter med del17p/TP53-mutation (20 % blandt patienter behandlet med chlor + O).

Forskelle mellem studierne afspejler forskelle i standardbehandlingen afhængigt af alder, komorbiditet og helbredstilstand. Overordnet kan yngre patienter uden væsentlig komorbiditet (CIRS < 6) og i god almen tilstand tilbydes FCR, mens patienter med enten komorbiditet, dårlig almen tilstand og/eller alder > 65 år kan tilbydes enten benda + R eller chlor + O.



Gennemgående er patienternes baselinekarakteristika i de inkluderede studier repræsentative for patienter med behandlingskrævende CLL i dansk klinisk praksis. Som ofte er der dog en tendens til, at studiepopulationerne gennemsnitligt er lidt yngre og har lidt bedre performance status.

5.2.1 Usikkerheder vedrørende evidensgrundlaget

Forskelle mellem studier

Der er ikke ubetydelige forskelle på studiepopulationer ift. antal deltagere, alders- og kønsfordeling og fordeling af prognostiske faktorer samt efterfølgende behandling både i (*cross-over*) og uden for protokol. Der er tilmed væsentlig forskel på opfølgningstiden på tværs af studierne – og for flere af studierne må særligt estimaterne for OS anses for særdeles umodne (f.eks. er opfølgningstiden i MABLE blot ca. 23 mdr.). Disse forskelle, herunder den korte opfølgningstid i flere studier, er til stede, uanset om studierne sammenlignes naivt eller i form af en NMA.

Tidsafgrænset og kontinuert behandling

Analysen indebærer sammenligning mellem tidsafgrænsede og kontinuerte behandlinger (se Tabel 3-1). Patienter med CLL kan være asymptomatiske efter progression og have en periode uden behov for behandling. Tid til næste behandling kan derfor afvige betragteligt fra PFS. Der kan være bias for PFS til fordel for de kontinuerte behandlinger, som er særligt udtalt ved sammenligninger mellem de targeterede regimer. Eventuelle PFS-forskelle mellem kontinuerte og tidsafgrænsede targeterede behandlinger er derfor ikke nødvendigvis relevante i klinisk praksis. Sammenligning mellem tidsafgrænset og kontinuert behandling giver også ophav til usikkerhed ved opgørelse af uønskede hændelser. Oftest vil størstedelen af de uønskede hændelser ved tidsafgrænset behandling være opfanget indenfor studiets opfølgningstid. Dette gælder ikke for kontinuerte behandlinger, hvor bivirkninger i højere grad forventes at akkumulere efter sidste opfølgningstidspunkt. For sikkerhedsdata udgør dette en potentiel bias til fordel for de kontinuerte regimer.

Netværksmetaanalyse

Resultaterne fra NMA'en er forbundet med en række usikkerheder. Analysen er baseret på antagelser om ensartethed, konsistens, transitivitet og proportionalitet 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 5.6 og 5.7). Det er usikkert, om antagelsen om proportionalitet er opfyldt både i og mellem alle inkluderede studier – derfor suppleres NMA-resultaterne med estimater fra de enkelte studier, hvor relevant.

5.2.1.1 Forbehold vedrørende datainput i netværksmetaanalysen

- GAIA-studiets kontrolarm består af enten FCR eller benda + R for patienter hhv. under og over 65 år. Der er ikke oplyst separate effektestimater for øvrige interventioner overfor FCR og benda + R (kun overfor den samlede kemoimmunoterapi-arm). I relation til netværksmetaanalyserne er GAIA kategoriseret som et studie med fludarabin-egne patienter, og komparatoren betragtes i analysen som FCR. Dette skyldes, at flertallet (66 %) af patienterne i



kontrolarmen modtog behandling med FCR fremfor benda + R, samt at baselinekarakteristika vedr. komorbiditet, nyrefunktion og performance status taler for, at det primært er relativt fitte patienter, der indgår i studiet. 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, og dels fordi effektforskellene mellem FCR og benda + R er begrænsede.

- Ibru og ibru + R betragtes som effektmæssigt ligeværdige interventioner, hvilket understøttes af flere head-to-head-studier [12,44]. I fravær af dokumenterede effektforskellevender man i Danmark ibru som monoterapi. I analyserne betragtes interventionerne som værende identiske og betegnes 'ibru (+ R)'. I ALLIANCE undersøges både ibru, ibru + R og benda + R. Der ses ikke effektforskellev mellem ibru og ibru + R i ALLIANCE (HR for PFS: 1,06; [0,66; 1,70]), og alene effektdata for sammenligningen mellem ibru og benda + R er ekstraheret og anvendt i analyserne. Ibru + R er ikke en del af protokollen, så i lægemiddelrekommandationen vil der alene være anbefalinger vedr. ibru som monoterapi.
- MABLE-studiet afrapporterer ikke subgruppedata afhængigt af IGHV-status. MABLE muliggør et sammenhængende netværk for subgruppen af fludarabin-uegnede (som det eneste studie, der sammenligner benda + R med chlor + O). Medicinrådet finder, at det ikke er sandsynligt, at der er kritisk forskel i den relative effekt af benda + R og chlor + O hos IGHV-umuterede versus IGHV-muterede patienter. Derfor anvendes ITT-data fra MABLE også i subgruppeanalyser på IGHV-status (klinisk spørgsmål 2 og 3).
- Ibru + O og ibru + ven + O indgår i netværksmetaanalysen, men vil ikke fremgå af lægemiddelrekommandationen, da de to interventioner ikke er en del af de kliniske spørgsmål i protokollen². ILLUMINATE (ibru + O) og GAIA (ibru + ven + O), der undersøger de pågældende interventioner, afrapporterer effekt- og sikkerhedsdata for andre relevante interventioner, som er en del af protokollen. Hverken ibru + O eller ibru + ven + O er bindeled mellem øvrige knuder i netværket og har derfor ingen eller meget begrænset betydning for sammenligningerne mellem interventionerne i protokollen.

5.3 Data med relevans for alle kliniske spørgsmål

I dette afsnit præsenteres de ekstraherede data, som anvendes i NMA'en, og som har relevans for besvarelse af alle tre kliniske spørgsmål, jf. afsnit 4.8.1. Data, som alene er relevante for ét klinisk spørgsmål, fremgår af afsnit 5.5 (klinisk spørgsmål 1), afsnit 5.6 (klinisk spørgsmål 2) og afsnit 5.7 (klinisk spørgsmål 3).

² Ibru + ven + O er ikke en registreret kombination. Ibru + O er registreret, men anvendes ikke i dansk klinisk praksis.



Tabel 5-2. HR for PFS og OS ekstraheret fra ITT-populationer til netværksmetaanalyse

Studie	Sammenligning		PFS HR (95 % CI)	OS HR (95 % CI)
ELEVATE-TN [28,45,46]	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 [29]	Ibru (+ R)	FCR	0,44 (0,32; 0,60)	1,01 (0,61; 1,68)
ALLIANCE [12,47]	Ibru (+ R)	Benda + R	0,39 (0,25; 0,58)	–
CLL11 [30,48]	Chlor + O	Chlor + R	0,49 (0,41; 0,58)	0,76 (0,60; 0,97)
MABLE [31]	Benda + R	Chlor + R	0,52 (0,34; 0,81)	0,98 (0,51; 1,88)
CLL14 [32,49]	Ven + O	Chlor + O	0,40 (0,31; 0,52)	0,69 (0,48; 1,01)
E1912 [35]	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) [36]	Ven + O	FCR	0,42 (0,26; 0,68)	–
	Ibru + ven + O	FCR	0,32 (0,19; 0,54)	–
GLOW [37,38]	Ibru + ven	Chlor + O	0,21 (0,13; 0,33)	0,46 (0,26; 0,82)
CLL10 [39,50]	Benda + R	FCR	1,59 (1,27; 2,00)	1,11 (0,76; 1,63)
SEQUOIA [40,41]	Zanu	Benda + R	0,30 (0,21; 0,43)	0,87 (0,50; 1,48)
ILLUMINATE [42,43]	Ibru + O	Chlor + O	0,25 (0,16; 0,39)	1,08 (0,60; 1,97)

– = ikke rapporteret.



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

Studie	Intervention	Antal, n (%)
ELEVATE-TN [28,46]	Acala	89 (49,7)
	Acala + O	125 (70,2)
	Chlor + O	118 (69,8)
FLAIR [29]	FCR	–
	lbru (+R)	–
ALLIANCE [12]	Benda + R	–
	lbru (+R)	–
CLL11 [30]	Chlor + O	235 (69,9)
	Chlor + R	177 (55,1)
Mable [31]	Benda + R	132 (74,6)
	Chlor + R	113 (63,5)
CLL14 [32]	Chlor + O	166 (77,6)
	Ven + O	169 (79,7)
E1912 [34]	FCR	126 (79,7)
	lbru (+ R)	282 (80,1)
GAIA (CLL 13) [36]	Ven + O	192 (84,2)
	Ven + R	173 (73,0)
	lbru + ven + O	193 (83,5)
	FCR	176 (83,5)
GLOW [38]	Chlor + O	73 (69,5)
	lbru + ven	80 (75,5)
CLL10 [39]	Benda + R	234 (84,2)
	FCR	261 (93,5)
SEQUOIA [40,51]	Benda + R	169 (74,4)



Studie	Intervention	Antal, n (%)
	Zanu	126 (52,5)
ILLUMINATE [43]	Chlor + O	83 (72,2)
	lbru + O	87 (77,0)

'-' = ikke rapporteret.

5.4 Klinisk spørgsmål 1-3: resultater for ITT-populationer (alle inkluderede studier)

Det er kun muligt at sammenligne samtlige interventioner i protokollen, hvis man tager afsæt i data fra de inkluderede studiers ITT-populationer. Derfor beskrives resultaterne for ITT-populationerne først. For patienter med del17p/TP53-mutation (klinisk spørgsmål 1) er der kun data fra 3 ud af 12 RCTs og fra f.eks. FLAIR og GAIA er der ingen OS subgruppetata på IGHV-status (klinisk spørgsmål 2 og 3). Det mere komplette data fra ITT-populationerne skal ses som et supplement til besvarelse af de tre kliniske spørgsmål (hhv. afsnit 5.5, 5.6 og 5.7). Der forventes ikke at være væsentlig forskel vedr. sikkerhed og livskvalitet af interventionerne på tværs af de tre kliniske spørgsmål – og generelt afrapporteres disse effektmål *ikke* for de subpopulationer, som de kliniske spørgsmål er baseret på. Derfor behandles data vedrørende uønskede hændelser og livskvalitet alene i dette afsnit.

5.4.1 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har foretaget en kvalitetsvurdering af de randomiserede studier, hvor estimaterne indgår til at besvare de kliniske spørgsmål, jf. afsnit 4.7. Risiko for bias for de enkelte studier er vurderet vha. Cochrane Risk of bias tool 2.0 og kan ses i bilag 6.

Medicinerådet har anvendt CINEMA til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen af netværksmetaanalyserne (bilag 7). I CINEMA vurderes seks domæner, som kan påvirke tiltroen til resultaterne fra netværksmetaanalyser. Neden for sammenfattes vurderingen for effektmålene OS og PFS.

1) Risiko for bias i de enkelte studier: Der var lav eller moderat risiko for bias i de enkelte kliniske studier (se bilag 6).

2) *Reporting bias* (risiko for, at de inkluderede studier ikke repræsenterer den samlede mængde af indsamlede data på området): Der er ikke foretaget en formel vurdering af publikationsbias, herunder fordi antallet af inkluderede studier er forholdsvis lavt. Overordnet vurderes der at være lave risiko for *reporting bias*.



3) Indirekthed (indirekte evidens, f.eks. på grund af forskelle mellem studierne og dansk klinisk praksis eller ved indirekte analyser): Der er ikke væsentlige forskelle mellem studierne og dansk klinisk praksis, men i nogle tilfælde er der foretaget analyser, som antager overførbare af resultater mellem subpopulationer, f.eks. anvendes der supplerende data fra ITT-populationerne angående nogle af interventionerne i besvarelsen af de tre kliniske spørgsmål. I disse tilfælde vurderes det, at der er moderat indirekthed.

4) Unøjagtighed (unøjagtighed af estimatet, der kan føre til forskellige konklusioner. Her kigges på, om konfidensintervallet indeholder estimer både til fordel for intervention og komparator, estimer, der er til fordel for enten intervention eller komparator, og om estimatet for den mindste klinisk relevante forskel er indeholdt): For effektmålet OS var alle sammenligninger forbundet med usikkerhed, hvilket gav sig udslag i, at konfidensintervallet indeholdt estimer, som kan føre til forskellige konklusioner. Derfor blev tiltroen til evidensen vedr. OS nedgraderet med ét niveau for dette domæne. For PFS var estimerne unøjagtige for nogle interventioner men ikke for alle. Hvis der samtidig var tegn på *heterogenitet*, eller hvis unøjagtigheden af estimatet var meget stor, blev tiltroen til evidensen nedgraderet ét niveau.

5) Heterogenitet (uoverensstemmelse mellem konfidensinterval og prædiktionsinterval, dvs. om konfidensinterval og prædiktionsinterval giver samme konklusion i forhold til mindste kliniske relevante forskel): Dette domæne hænger til dels sammen med domænet *unøjagtighed* og var derfor problematisk for nogle af de samme sammenligninger. For OS betød unøjagtigheden af samtlige estimer, at der *per default* ikke blev beregnet en værdi for heterogenitet. For PFS blev det vurderet, at der ikke var grund til at nedgradere tiltroen til evidensen yderligere, hvis der både var tegn på unøjagtighed og heterogenitet.

6) Inkonsistens (uoverensstemmelse mellem direkte og indirekte evidens): I de fleste sammenligninger i netværksanalyserne indgik kun indirekte evidens, og for disse kan domænet ikke vurderes. I sammenligninger, hvor der både indgik direkte og indirekte evidens, var der ikke tegn på inkonsistens. Samlet set vurderes der ikke at være problemer med inkonsistens.

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

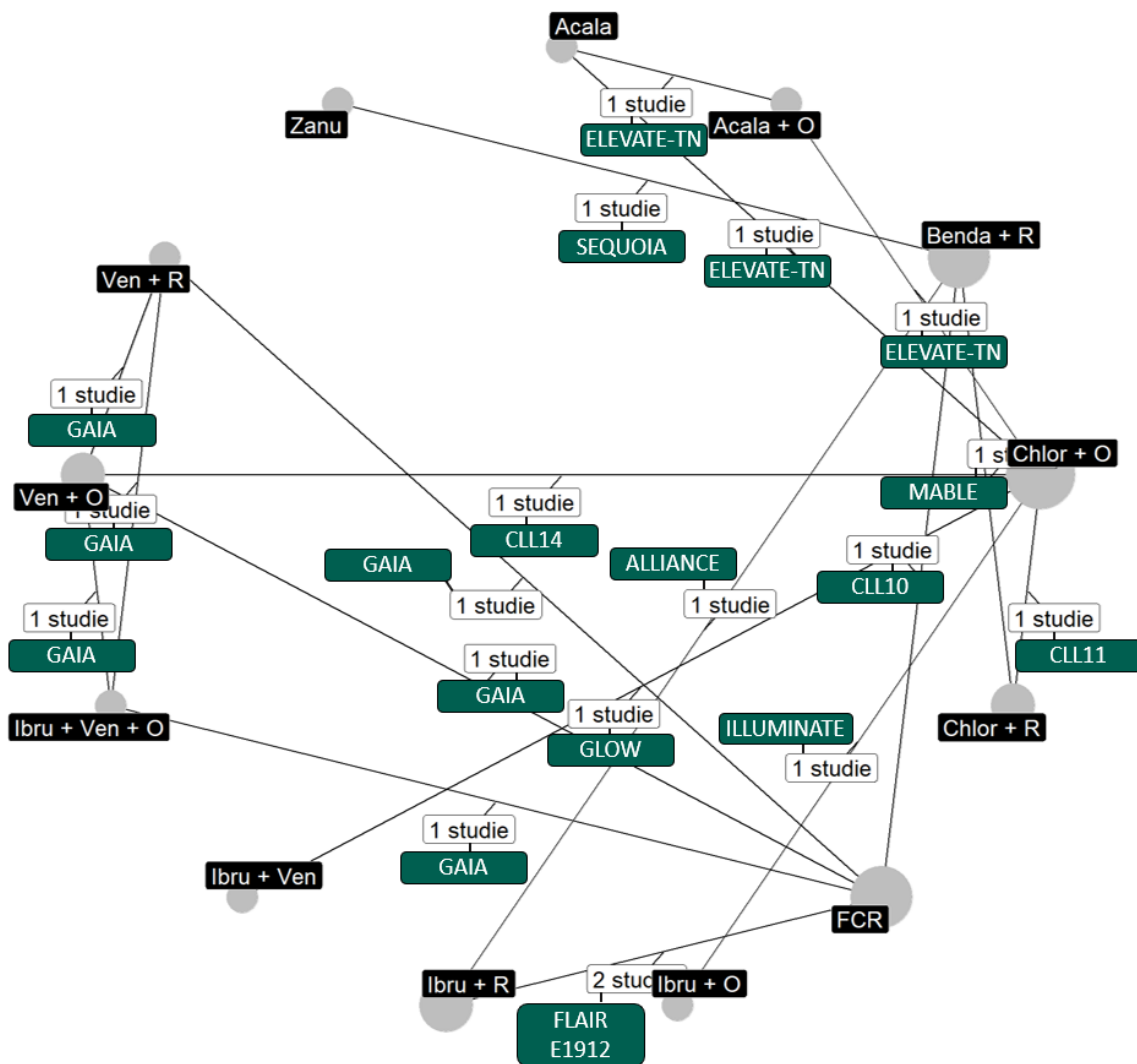
Den fuldstændige vurdering og begrundelserne kan ses i bilag 7.



5.4.2 Resultater pr. effektmål

5.4.2.1 Progressionsfri overlevelse (vigtigt)

I Figur 3 nedenfor ses netværket for analysen af effektmålet PFS. Netværket beror på data fra alle inkluderede studier, og samtlige interventioner fra protokollen indgår i netværket. Desuden indgår interventionerne ibru + O og ibru + ven + O fra hhv. ILLUMINATE og GAIA, der afrapporterer effekt- og sikkerhedsdata for andre relevante interventioner, som er en del af protokollen.



Figur 3. Netværk for analyse af effektmålet PFS.

Effektestimater for progressionsfri overlevelse i sammenligning med chlor + O fra NMA'en er præsenteret i Tabel 5-4. Samtlige parvise sammenligninger fra analysen fremgår af Tabel 10-4 i bilag 8.



Tabel 5-4. NMA-resultater for PFS – sammenligninger vs. chlor + O

Intervention	HR vs. chlor + O	P-score	Absolut forskel PFS-rate vs. chlor + O1, %-point (95 % CI)
Acala + O	0,11 (0,07; 0,17) (*)	1,00	62,8 (55,4; 68,2)
Acala	0,21 (0,14; 0,31) (*)	0,82	50,9 (40,6; 59)
Ibru + ven	0,21 (0,13; 0,33) (*)	0,82	50,9 (38,7; 60,3)
Ibru + O	0,25 (0,16; 0,40) (*)	0,73	46,6 (32,6; 56,6)
Ibru + ven + O	0,27 (0,13; 0,53) (*)	0,71	44,5 (22,8; 60,3)
Zanu	0,35 (0,20; 0,62) (*)	0,56	36,9 (17,1; 52)
Ibru (+ R)	0,36 (0,23; 0,57) (*)	0,54	36 (20,2; 48,7)
Ven + O	0,39 (0,29; 0,51) (*)	0,50	33,4 (24,2; 42,5)
Ven + R	0,66 (0,36; 1,19)	0,32	14,8 (-5,5; 36)
FCR	0,83 (0,55; 1,25)	0,25	6,4 (-6,9; 21,5)
Chlor + O	–	0,17	–
Benda + R	1,18 (0,79; 1,76)	0,10	-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.

Fraset ven + R er effekten af samtlige behandlingsalternativer med et eller flere targeterede lægemidler signifikant og klinisk relevant større end de undersøgte kemoimmunoterapi (Tabel 5-4 og Tabel 10-4 i bilag 8).

Der er enkelte signifikante relative forskelle mellem de targeterede interventioner, herunder er særligt effekten af acala + O større end de øvrige targeterede behandlinger (Tabel 10-4 i bilag 8). Desuden har denne intervention den højeste p-score på 1,00 (Tabel 5-4). Konfidensintervallerne for de estimerede absolutte effektforskelle mellem acala + O og de øvrige targeterede behandlinger overlapper dog i flertallet af sammenligninger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. F.eks. er forskellen på den estimerede PFS-rate mellem acala + O og ibru + ven -12,1 % [-30,1; -0,3] til fordel for acala + O (Tabel 10-5 i bilag 8).

Betragtes de observerede PFS-rater ved 48 mdr. fra den direkte sammenligning af f.eks. acala + O (87 %) versus acala (78 %) (ELEVATE-TN), er den absolutte forskel på punkttestimaterne mindre end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Til sammenligning var PFS-raten i SEQUOIA i zanu-armen 82,4 % ved 42 mdr. PFS-raten for chlor + O-armen i ELEVATE-TN var 25,1 %, så både acala og acala + O er forbundet med en klinisk relevant forlængelse af PFS overfor kemoimmunoterapi.



Effekten af ven + R er signifikant mindre end for alle øvrige targeterede behandlinger fraset ven + O (HR: 0,59 [0,33; 1,05]) og zanu (0,54 [0,29; 1,00]). PFS-raterne i den direkte sammenligning af ven + O og ven + R i GAIA viser dog, at forskellen på punktestimaterne er større end 10 %-point, hhv. ca. 83 % og 65 % ved 48 mdr. Tilsvarende ses der i NMA-resultaterne (Tabel 10-4 i bilag 8) en absolut forskel for de estimerede PFS-rater ved sammenligning af ven + O og ven + R på 18,7 %-point [-1,8; 35,2] til fordel for ven + O.

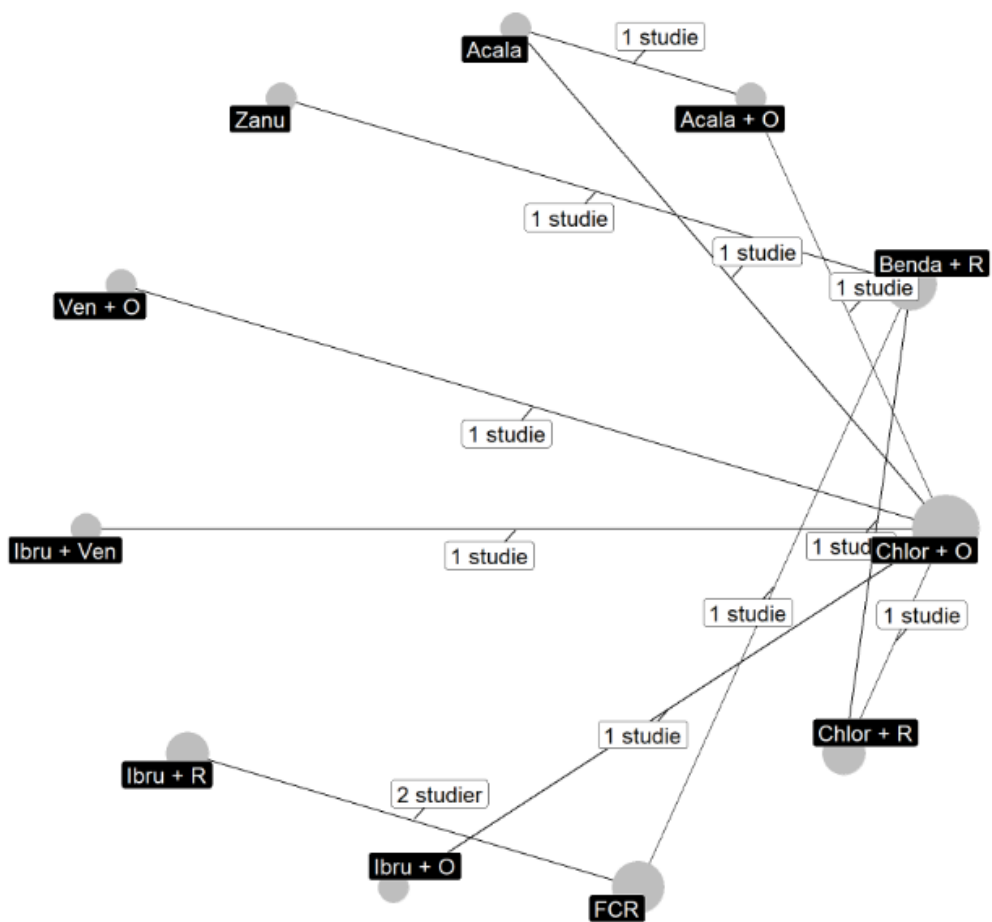
Medicinerådets vurdering af effektmålet progressionsfri overlevelse

Samlet set har acala + O, acala, ibru + ven, ibru + O, ibru + ven + O, zanu, ibru (+ R) og ven + O klinisk relevant større effekt, hvad angår PFS, end øvrige alternativer. De absolutte forskelle er væsentligt større end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point ved sammenligning med kemoimmunterapierne (Tabel 5-4 samt Tabel 10-4 i bilag 8). Der er ikke holdepunkter for, at der er *klinisk relevante* forskelle mellem de førnævnte otte behandlinger, men der er *statistisk signifikante* forskelle, som indikerer, at især acala + O, acala og ibru + ven er mere effektive end f.eks. ven + O. Dette understøttes yderligere af p-scores. Chlor + R er mindre effektiv, hvad angår PFS, end alle øvrige interventioner.

Resultaterne for PFS, herunder rangeringen af lægemidler, er overordnet sammenlignelige med resultaterne fra to publicerede netværksmetaanalyser [27,52], som dog ikke medtager alle de samme interventioner/studier (og inkluderer interventioner, der ikke er en del af nærværende vejledning).

5.4.2.2 Overlevelse (kritisk)

I Figur 4 neden for ses netværket for analysen af effektmålet OS. Samtlige interventioner fra protokollen indgår i netværket med undtagelse af ven + R. Fra GAIA-studiet er der endnu ikke afrapporteret OS-estimer, og det er det eneste studie, der undersøger ven + R og ibru + ven + O. De ekstraherede data, der ligger til grund for analysen, fremgår af Tabel 5-2.



Figur 4. Netværk for analyse af effektmålet PFS.

Tabel 5-5. NMA-resultater for OS – sammenligninger vs. chlor + O

Intervention	HR versus chlor + O	P-score	Forskel OS-rate vs. chlor + O ¹ , % (95 % CI)
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)
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-rate ved 72 måneder estimeret vha. HR-resultater i netværksmetaanalyse.



I resultaterne fra NMA'en baseret på ITT-populationer er der ingen signifikante forskelle i overlevelse på tværs af interventionerne. Tre af punktestimaterne overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point (ibru + ven, acala + O og ven + O), men disse forskelle er ikke statistisk signifikante. Heller ikke i de parvise sammenligninger i NMA'en ses der signifikante forskelle på OS (Tabel 10-6 i bilag 8).

Betragtes de direkte sammenligninger i de enkelte studier er der signifikante OS-forskelle (se Tabel 5-2). Det drejer sig om ELEVATE-TN: acala + O vs. chlor + O (HR: 0,55 [0,30; 0,99]); CLL11: chlor + O vs. chlor + R (HR: 0,76 [0,60; 0,97]); E1912: Ibru (+ R) vs. FCR; (HR: 0,47 [0,25; 0,89]); og GLOW: ibru + ven vs. chlor + O; (HR: 0,46 [0,26; 0,82]).

Som anført i introduktionen er medianoverlevelsen for den samlede patientgruppe med CLL ca. 10 år, men varierer afhængigt af prognostiske variable og behandling. NMA'en er, hvad angår mange af studierne, baseret på OS-data med kortere opfølgning (fra 23,5 mdr. i MABLE til 76,4 mdr. i CLL14). Derfor præsenteres i Tabel 5-6 OS-rater enkeltvis for de studier, der har længst opfølgning (≥ 5 år).

Tabel 5-6. Punktestimater for overlevelseshæfter i studier, hvor denne er oplyst ved ≥ 5 år

Studie	Intervention	5-års OS-rate	6-års OS-rate
ELEVATE-TN [28,46]	Acala + O	90 %	
	Acala	84 %	
	Chlor + O	82 %	
FLAIR [29]	Ibru (+ R)	90,2 %	88,9 %
	FCR	91,1 %	83,0 %
CLL11 [30,48]	Chlor + O	66 %	
	Chlor + R	57 %	
CLL14 [32,49,53]	Ven + O	81,9 %	78,7 %
	Chlor + O	77 %	69,2 %
E1912 [35]	Ibru (+ R)	95 %	
	FCR	89 %	
CLL10 [39,50]	Benda + R	80,1%	
	FCR	80,9%	



Jf. protokollen, er den mindste klinisk relevante forskel i OS fastsat til 5 %-point (ved senest mulige opfølgningstidspunkt). OS-raterne i Tabel 5-6 indikerer, at der er klinisk relevante OS-gevinster for acala + O vs. chlor + O (hhv. 90 % vs. 82 % [ELEVATE-TN]), ibru (+ R) vs. FCR (hhv. 88,9 % vs. 83 % [FLAIR] og hhv. 95 % vs. 89 % [E1912]), ven + O vs. chlor + O (hhv. 78,7 % vs. 69,2 % [CLL14]) og chlor + O vs. chlor + R (hhv. 66 % vs. 57 % [CLL11]).

I to studier fremgår OS-raten både ved år 5 og 6 (FLAIR og CLL14), og i begge tilfælde er forskellen på OS-raterne kun > 5 %-point ved år 6. For alle studier i Tabel 5-6, der sammenligner targeteret behandling med kemoimmunterapi, er overlevelsesraten højest for den targeterede behandling ved sidste opfølgningstidspunkt.

Medicinerådets vurdering af effektmålet overlevelse

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 mdrs. opfølgning. Hændelsesraten er generelt lavere i studier med kortere opfølgning. Disse forhold bidrager til usikre estimater med brede konfidensintervaller, som skal fortolkes med forbehold.

NMA-resultaterne for OS demonstrerer ikke, at der er signifikante og klinisk relevante forskelle mellem interventionerne, hvad angår overlevelse. Baseret på de studier, som afrapporterer OS-data med ≥ 5 års opfølgning, ses der dog i flere tilfælde en overlevelsesgevinst, som er statistisk signifikant og > 5 %-point, f.eks. til fordel for acala + O, ibru (+ R) og ven + O over for FCR eller chlor + O. Disse interventioner rangerer også højt i NMA'ens resultater vedr. OS (Tabel 5-5), selvom forskellene i denne analyse ikke er statistisk signifikante.

5.4.2.3 Uønskede hændelser grad 3-5 (vigtigt)

Kvantitativ gennemgang

Der er lavet en NMA for den samlede andel patienter, der oplever grad 3-5 uønskede hændelser. Der var to studier (FLAIR og ALLIANCE), der ikke havde denne oplysning, men alle interventioner indgår i netværket. De relative og absolutte forskelle mellem de enkelte interventioner vs. chlor + O er vist i Tabel 5-7. Alle parvise sammenligninger fra NMA'en fremgår af Tabel 10-8 og Tabel 10-9 i bilag 8.



Table 5-7. NMA af grad 3-5 uønskede hændelser uanset årsag

Intervention	RR (95 % CI), intervention vs. chlor + O	P-score	Absolut forskel, %-point (95 % CI), intervention vs. chlor + O
Zanu	0,64 (0,53; 0,77) (*)	0,98	-25,24 (-32,68; -16,31)
Acala	0,71 (0,60; 0,85) (*)	0,91	-20,14 (-28,24; -10,46)
Chlor + R	0,78 (0,70; 0,87) (*)	0,85	-15,31 (-20,69; -9,34)
Ven + R	0,90 (0,79; 1,02)	0,69	-7,13 (-14,57; 1,31)
Benda + R	0,91 (0,81; 1,02)	0,68	-6,55 (-13,35; 1,06)
Chlor + O	–	0,42	–
FCR	1,01 (0,90; 1,12)	0,37	0,35 (-6,87; 8,40)
Acala + O	1,01 (0,88; 1,15)	0,37	0,40 (-8,65; 10,79)
Ibru (+ R)	1,01 (0,87; 1,17)	0,35	0,68 (-8,77; 11,58)
Ibru + ven + O	1,03 (0,92; 1,15)	0,28	1,95 (-5,84; 10,70)
Ven + O	1,03 (0,95; 1,13)	0,25	2,38 (-3,83; 9,17)
Ibru + O	1,07 (0,92; 1,24)	0,20	4,67 (-5,84; 16,90)
Ibru + ven	1,09 (0,92; 1,28)	0,17	5,98 (-5,68; 19,76)

Den relative risiko (RR) og den absolutte forskel for grad 3-5 uønskede hændelser for de enkelte interventioner sammenlignet med Chlor + O. P-scoren måler den gennemsnitlige grad af sikkerhed for, at en intervention er bedre end gennemsnittet af de andre interventioner. Den absolutte forskel er beregnet ud fra HR i netværksmetaanalysen. (*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant.

Af de relative estimater ses en statistisk signifikant forskel i andelen af grad 3-5 uønskede hændelser for zanu, acala og chlor + R sammenlignet med chlor + O, mens de øvrige interventioner ikke er signifikant forskellige fra chlor + O. Zanu og acala har de højeste P-scores og ibru + ven den laveste. De absolutte forskelle mellem interventionerne zanu, acala og chlor + R sammenlignet med Chlor + O er statistisk signifikante og klinisk betydende (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.

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



Det er således ikke alle interventioner og RCTs, som indgår i denne behandlingsvejledning, der er inkluderet. Analysen viser, at behandling med acala er forbundet med den laveste frekvens af grad 3-5 hændelser. Zanu var ikke inkluderet i analysen. Ved tilføjelse af CD20-antistof til BTK-hæmmere sås desuden en højere frekvens af uønskede hændelser, hvilket også er tilfældet i den nærværende analyse.

Opsummeret viser NMA'en, at frekvensen af grad 3-5 uønskede hændelser er lavest for acala og zanu. Behandling med ibru i kombination med forskellige præparater er generelt forbundet med en høj andel af grad 3-5 uønskede hændelser. Blandt kemoimmunterapien ses uønskede hændelser grad 3-5 hyppigst ved FCR-behandling.

Kvalitativ gennemgang

Andel patienter med grad 3-5 uønskede hændelser

Resultaterne for grad 3-5 uønskede hændelser for hvert enkelt studie er sammenfattet i Tabel 5-7 og Tabel 10-3 i Bilag 5. 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. Andelen af uønskede grad 3-5 hændelser svinger 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). Der er en tendens til, at tillæg af obinutuzumab giver flere uønskede hændelser end tillæg af rituximab (CLL11: chlor + O: 69,9 %, chlor + R: 55,1 %; og GAIA: ven + O: 84,2 %, ven + R: 73,0 %). Ved en sammenligning af behandling med hhv. kemoimmunterapi og targetet behandling ses ingen forskel i andelen af uønskede hændelser mellem FCR og hhv. ibru (+ R) (E1912: FCR: 79,7 %, ibru (+R): 80,1 %) og ibru + ven + O (GAIA: FCR/BR: 81,5 %, ibru + ven + O: 83,5 %) eller acala + O og chlor + O (ELEVATE-TN: acala + O: 70,2 %, chlor + O: 69,8 %), mens andelen er en anelse højere for patienter behandlet med hhv. ibru + ven og ibru + O sammenlignet med patienter behandlet med chlor + O (GLOW: chlor + O: 69,5 %, ibru + ven: 75,5 %; ILLUMINATE: chlor + O: 72,2 %, ibru + O: 77,0 %). Blandt de forskellige typer af kemoimmunterapi er behandling med chlor + R forbundet med den laveste andel af uønskede hændelser (CLL11: 55, %, Mable: 63,5 %).

Uønskede hændelser af særlig interesse

Tabel 10-3 i Bilag 5 omfatter også specifikke uønskede hændelser grad 3-5 (grad 3 og 4 i GAIA studiet) af særlig interesse.

Anæmi blev rapporteret i alle studier og optræder hyppigst i forbindelse med behandling med FCR, BR 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 %).

Atrieflimren blev 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 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).

Blødning blev kun rapporteret af seks studier og hyppigheden er generelt lav (< 2 %). Hændelser forbundet med blødningstendens afreporteres forskelligt på tværs af studierne.

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 (hvv. 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.

Febril neutropeni blev 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).

Reduktion af hvide blodlegemer blev 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 %).

Sekundær malignitet blev 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 (hvv. 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).



Ophør af behandling pga. uønskede hændelser blev 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).

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. 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, 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 er forholdsvis sammenlignelig mellem interventionerne, omend acala og zanu lader til at give færre grad 3-5 hændelser end de øvrige interventioner. Resultaterne fra netværksmetaanalysen indikerer, at forskellen er klinisk relevant. De fleste specifikke uønskede hændelser af særlig interesse er mest udtalt hos patienter behandlet med hhv. FCR, benda + R og ibru som monoterapi eller i kombination med andre præparater. For behandling med både FCR, benda + R og ibru er der en høj forekomst af anæmi, infektioner og reduktion af hvide blodlegemer. Risikoen for febril neutropeni og sekundær malignitet er mest udtalt for behandling med FCR. Langtidsdata vedr. sekundær malignitet efter behandling med FCR viser en 6-7 % forekomst af myelodysplastisk syndrom eller akut myeloid leukæmi, hvilket skønnes at være betydeligt (i 84 % af tilfældene var hændelsen fatal) [54]. Data indikerer tillige en risiko for udvikling af kompleks karyotype i CLL-cellerne samt induktion af TP53 ved brug af ikke kun FCR, men kemoimmunterapi generelt [55]. Endelig er forekomsten af atrieflimren og hypertension højest blandt patienter behandlet med ibru som monoterapi eller i kombination.

Det bemærkes, at evidensen vedr. uønskede hændelser er usikker, og at resultaterne skal fortolkes med forsigtighed. Det er ikke fagudvalgets erfaring, at der er markante forskelle på den samlede bivirkningsbyrde på tværs af de targeterede behandlinger.

5.4.2.4 Helbredsrelateret livskvalitet (vigtigt)

Helbredsrelateret livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som udover at give indblik i sygdomsbyrden kan give information om, i hvilket omfang bivirkningerne ved et givent lægemiddel er til gene for patienten. Der findes en række generiske spørgeskemaer til at måle helbredsrelateret livskvalitet. Medicinrådet har i protokollen vurderet, at en forskel



på 0,05 (0-1 skala), 5-point (0-100 skala) eller 0,5 SMD (øvrige skalaer) mellem lægemidlerne, målt på et generisk redskab, er klinisk relevant.

Der er væsentlig forskel i opgørelsesmetoder, tidspunkter for opsamling, responsrater for besvarelse, samt hvorvidt aggregerede scores er oplyst, og hvorvidt de er rapporteret som ændringer fra baseline eller som absolutte estimater mv. på tværs af de inkluderede studier. Desuden er der kun identificeret livskvalitetsdata for 10 ud af 13 af interventionerne svarende til data fra 7 ud af de 12 inkluderede RCTs. Det har derfor ikke været muligt at undersøge effektmålet kvantitativt.

I afsnittet neden for præsenteres en kvalitativ gennemgang af resultater vedr. livskvalitet for hvert studie. Der er præsenteret data indsamlet med *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC-QLQ-C30) og *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia Trial Outcome Index* (FACT-leu TOI).

EORTC-QLQ-C30 er designet til at måle kræftpatienters fysiske, psykiske og sociale funktioner samt livskvalitet og en række specifikke gener ofte associeret med kræft og/eller kræftbehandling. For data indsamlet vha. EORTC-QLQ-C30 tages der udgangspunkt i resultater for *global health score*. Svar omregnes til en skala fra 0 til 100, hvor 0 er lig 'meget dårlig' og 100 er lig 'særdeles god'. Hvor det er afrapporteret og findes relevant, har Medicinrådet inddraget resultater fra øvrige EORTC-QLQ-C30-domæner.

FACT-leu TOI er et spørgeskema udviklet til patienter med leukæmi, men det har generiske domæner svarende til EORTC-QLQ-C30 (fysiske, psykiske og sociale funktioner mv.). Modsat EORTC-QLQ-C30's *global health status score*, indgår symptomdomænet, når den aggregerede FACT-leu TOI-score beregnes. For FACT-leu TOI er den maksimale score 124 point (højest mulige livskvalitet), mens den laveste score er 0 (lavest mulige livskvalitet).

SEQUOIA

I SEQUOIA blev helbredsrelateret livskvalitet målt med værktøjet EORTC-QLQ-C30, og data er opgjort ved baseline og efter 12- og 24-ugers behandling. Ca. 89 % af patienterne udfyldte spørgeskemaet ved baseline, og ca. 80 % udfyldte det ved uge 12 og 24. For *global health score* sås der en 5 points forskel – svarende til den fastsatte mindste klinisk relevante forskel – til fordel for zanu ved 24 uger ($p = 0,017$), men ikke ved 12 uger. På tværs af EORTC-QLQ-C30's funktionsdomæner, var der signifikante forskelle, men disse var mindre end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 5 point, men generelt var forskelle på funktionsdomænerne til fordel for behandlingen med zanu. På symptomdomænerne var der enkelte signifikante og klinisk relevante forskelle, herunder rapporterede patienter behandlet med zanu i højere grad om gener forbundet med nedsat appetit og udmattelse end patienter behandlet med benda + R, mens patienter behandlet med benda + R i højere grad rapporterede gener med diarré end patienter behandlet med zanu [56].

Samlet set indikerer resultaterne, at der ikke er klinisk relevante forskelle på livskvaliteten ved behandling med zanu sammenlignet med benda + R.



CLL14

I CLL14 blev helbredsrelateret livskvalitet målt med værktøjet EORTC-QLQ-C30 samt *MD Anderson Symptom Inventory - CLL module*. Her gennemgås kun data fra EORTC-QLQ-C30. Identificerede resultater er baseret på opgørelser ved baseline, dag 1 i hver cyklus under behandling og ved opfølgingsbesøg efter 3, 6, 12, 15 og 18 mdr. Responsraten i begge arme var 100 % ved baseline, aftog til ca. 90 % under behandling og var ≥ 85 % ved opfølgingsbesøg. Data for den samlede population er kun deskriptivt afrapporteret. For *global health score* sås en større forbedring hos patienter behandlet med ven + O sammenlignet med chlor + O. Ved samtlige opfølgninger scorede ven + O-gruppen højere på *global health score*, og ofte var forskellen større end den mindste klinisk relevante forskel på 5 point. En responder-analyse (patienter med ≥ 8 points forbedring) viste, at ca. 8 %-point flere patienter i ven + O-gruppen opnåede forbedret livskvalitet, men der var stor heterogenitet mellem opfølgningstidspunkter. Dette gjaldt ikke værktøjets øvrige domæner, f.eks. vedr. fysisk formåen eller rollevareretagelse, hvor resultaterne fremstår ens for chlor + O og ven + O.

Samlet set er det ikke muligt at konkludere, om der er forskel på ven + O og chlor + O, hvad angår effektmålet livskvalitet. De deskriptive data tyder på, at behandling med ven + O øger livskvaliteten relativt til behandling med chlor + O [57].

CLL10

I CLL10 blev helbredsrelateret livskvalitet målt med EORTC-QLQ-C30, og data blev opgjort ved baseline, under behandling samt op til 12, 24, 36, 48 og 60 måneder efter behandling. Resultaterne er sammenholdt med resultater fra en tysk køns- og aldersjusteret baggrundsbefolkning [58]. Kun ca. 50 % af patienterne i CLL10 afgav en besvarelse ved både baseline samt på mindst et senere tidspunkt. For *global health score* var der – uanset opfølgningstidspunkt – ikke klinisk relevant forskel (5 point) på behandling med benda + R og FCR. Det samme var tilfældet på symptomdomænet udmattelse. På baseline havde patienter i begge arme en helbredsrelateret livskvalitet tæt på baggrundsbefolkningen, under behandling sås reduceret livskvalitet ved begge behandlinger (ca. 10 point), og efter ophør af behandling var patienternes livskvalitet på niveau med – eller højere end – baggrundsbefolkningens [59].

Samlet set tilsiger data fra CLL10, at der ikke er klinisk relevant forskel på livskvalitet ved sammenligning af Benda + R og FCR.

E1912

I E1912 blev helbredsrelateret livskvalitet målt med *FACT-Leukemia Trial Outcome Index* (FACT-Leu TOI). Det primære endepunkt var ændring i FACT-Leu TOI fra baseline til opfølgning efter 12 måneder. Data blev indsamlet og er rapporteret ved baseline og derpå efter 3, 6, 12, 18, 24 og 36 mdr. Ca. 66 % af patienterne udfyldte spørgeskemaet ved baseline samt efter 12 mdr. Der var ingen statistisk signifikante eller klinisk relevante forskelle mellem ibru (+ R) og FCR uanset opfølgningstidspunkt for det primære endepunkt (FACT-Leu TOI). For både ibru og FCR sås forbedring af livskvalitet fra baseline og frem til seneste opfølgningstidspunkt efter 36 måneder på ca. 8 point. På subskalaen *physical well-being* (skala fra 0 til 28 point) sås en signifikant ændring fra baseline til fordel for ibru sammenlignet med FCR ved 3-måneders opfølgning ($p = 0,004$), men ikke



ved øvrige opfølgningstidspunkter. Forskellen ved 3 måneder var desuden mindre end den mindste klinisk relevante forskel på 0,5 SMD [60].

Resultaterne indikerer, at der ikke er klinisk relevante forskelle på behandling med ibru (+ R) og FCR, hvad angår helbredsrelateret livskvalitet.

ELEVATE-TN

I ELEVATE-TN blev helbredsrelateret livskvalitet målt med værktøjet EORTC-QLQ-C30 samt *FACIT-Fatigue Global Fatigue Score*. Her gennemgås kun data fra EORTC-QLQ-C30. Resultaterne er afrapporteret i abstract-format, og det fremgår alene, at 450 ud af 535 patienter udfyldte spørgeskemaet ved baseline (besvarelsesrate på 81,1 %). Samtlige opfølgningstidspunkter angives ikke, men der præsenteres estimater fra uge 4 samt uge 96. Der sås forbedret livskvalitet målt fra baseline ved alle tre behandlinger (acala + O, acala og chlor + O) baseret på *global health status score*. Ved 96 uger var ændringen fra baseline 7,0, 5,3 og 2,4 point for hhv. acala, acala + O og chlor + O. Forskellene mellem behandlingerne er lavere end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 5 point [61]. En anden artikel undersøger kvalitetsjusteret overlevelsestid med og uden bivirkninger observeret i ELEVATE-TN [62]. Heraf fremgår det, at der også er målt livskvalitet med EQ-5D-3L i ELEVATE-TN, men ubearbejdede estimater fra dette redskab er ikke oplyst. Da den primære analyse i kilden vedrører kvalitetsjusteret levetid, indgår resultaterne ikke her. I overensstemmelse med protokollen gennemgås resultater for OS og PFS særskilt i denne behandlingsvejledning.

Samlet set er det ikke muligt at konkludere, om der er klinisk relevante forskelle mellem acala, acala + O og chlor + O, hvad angår livskvalitet. Der sås en tendens mod en større forbedring af livskvalitet fra baseline til 96 uger ved behandling med acala som monoterapi sammenlignet med chlor + O.

CLL11

I CLL11 blev helbredsrelateret livskvalitet målt med værktøjet EORTC-QLQ-C30, og data er opgjort ved baseline, dag 1 i cyklus 4 og ved follow-up på dag 28. Derefter blev spørgeskemaet administreret hver 3. måned i 2,5 år. Der er kun afrapporteret deskriptive data fra EORTC-QLQ-C30 og alene parameteren *global health status score*. For alle behandlinger sås en stigning i livskvalitet fra baseline til dag 1 i cyklus 4, efterfulgt af et plateau på 65-70 point ved alle øvrige opfølgningstidspunkter. Den observerede helbredsrelaterede livskvalitet for patienter behandlet med chlor + O og chlor + R var stort set identisk uanset opfølgningstidspunkt [30].

Samlet set er der intet, som tyder på, at der er forskel på behandling med chlor + R og chlor + O, hvad angår helbredsrelateret livskvalitet.

GLOW

I GLOW [38] blev helbredsrelateret livskvalitet målt med værktøjerne EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L og *FACIT fatigue total score*. Her gennemgås kun data for EORTC-QLQ-C30 *global health state score*. Spørgeskemaet blev, jf. studieprotokollen, administreret ved baseline, dag 1 i cyklus 1, 3 og 5, ved afslutning af behandling og derefter hver 6. måned. Data er ikke afrapporteret i en publikation, men deskriptive resultater fremgår af [ClinicalTrials.gov \(NCT03462719\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03462719). Responsrater for de anvendte værktøjer ved forskellige



opfølgningstidspunkter fremgår ikke. Data er præsenteret som tid til forværring defineret som et fald på ≥ 10 point. Den mediane tid til forværring var 14,95 mdr. [8,38; IN] for ibru + ven og 24,18 mdr. [13.86; IN] for chlor + O.

Samlet set er det ikke muligt at konkludere, om der er klinisk relevante forskelle mellem ibru + ven og chlor + O, hvad angår effektmålet livskvalitet. De identificerede data er opgjort på en måde, hvormed det ikke er muligt at vurdere dem relativt til protokollens specifikationer.

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

De ovenstående opgørelser vedr. livskvalitet er foretaget med data fra meget forskellige opfølgningstidspunkter. Særligt for kemoimmunterapi, som er tidsafgrænsede regimer, vil man forvente, at bivirkningsbyrden er størst i forbindelse med eller umiddelbart efter behandlingen. For kontinuerte behandlinger er bivirkninger – og dermed potentiel forringelse af livskvalitet – en risiko, som er gældende, så længe behandlingen pågår. Tidshorizonten for indsamlingen og opgørelsen af livskvalitet-data i studierne – og hvorvidt der er tale om kontinuert eller tidsafgrænset behandling – kan derfor forventes at påvirke resultaterne, hvilket gør det vanskeligt at foretage sammenligninger på tværs af studier.

Der er ikke identificeret data vedr. livskvalitet fra flere af de inkluderede studier/interventioner, og derfor er det ikke muligt at konkludere, at der er klinisk relevante forskelle mellem alle interventionerne i protokollen. Der er identificeret data fra 7 ud af 12 inkluderede studier. Flere studier analyserer og/eller afrapporterer livskvalitetsdata på en måde, hvormed det ikke er muligt at vurdere, om eventuelle forskelle overstiger den fastsatte mindste klinisk relevante forskel. Fravær af evidens vedr. livskvalitet for flere af interventionerne og den væsentlige heterogenitet gør det vanskeligt at foretage en konklusion for effektmålet. I 3/4 af de studier, der undersøger targeterede behandlinger overfor kemoimmunterapieregimer, ses dog en tendens mod lidt højere livskvalitet ved targeteret behandling (ELEVATE-TN, SEQUOIA, CLL14). Samlet set tyder den tilgængelige evidens på, at der ikke er klinisk relevante forskelle på livskvaliteten ved behandling med de undersøgte interventioner.

5.5 Klinisk spørgsmål 1

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

Resultaterne for patienter med del17p/TP53-mutation beror på færre data end resultaterne for ITT-populationerne. I tillæg til at subgruppen er lille (10-20 %), skyldes dette, at mange af studierne ekskluderer patienter med del17p/TP53-mutation, f.eks. GLOW, FLAIR og GAIA, med henvisning til, at disse patienter ikke bør blive randomiseret til kemoimmunterapi. Dette medfører, at der kun er PFS-resultater for subgruppen fra 3 af de 12 inkluderede RCTs, og at kun et enkelt studie afrapporterer data vedr. overlevelse. RCTs der kun sammenligner kemoimmunterapieregimer er, jf. protokollen, ikke relevante for klinisk spørgsmål 1. Generelt må resultaterne for subgruppen derfor



suppleres af resultaterne fra ITT-populationerne (afsnit 4.1) og klinisk spørgsmål 2 (afsnit 5.6).

Neden for i Tabel 5-8 præsenteres de ekstraherede data, som indgår i NMA'en og dermed anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 1.

Tabel 5-8. HR for PFS og OS ekstraheret for subgruppen med del17p/TP53-mutation til NMA

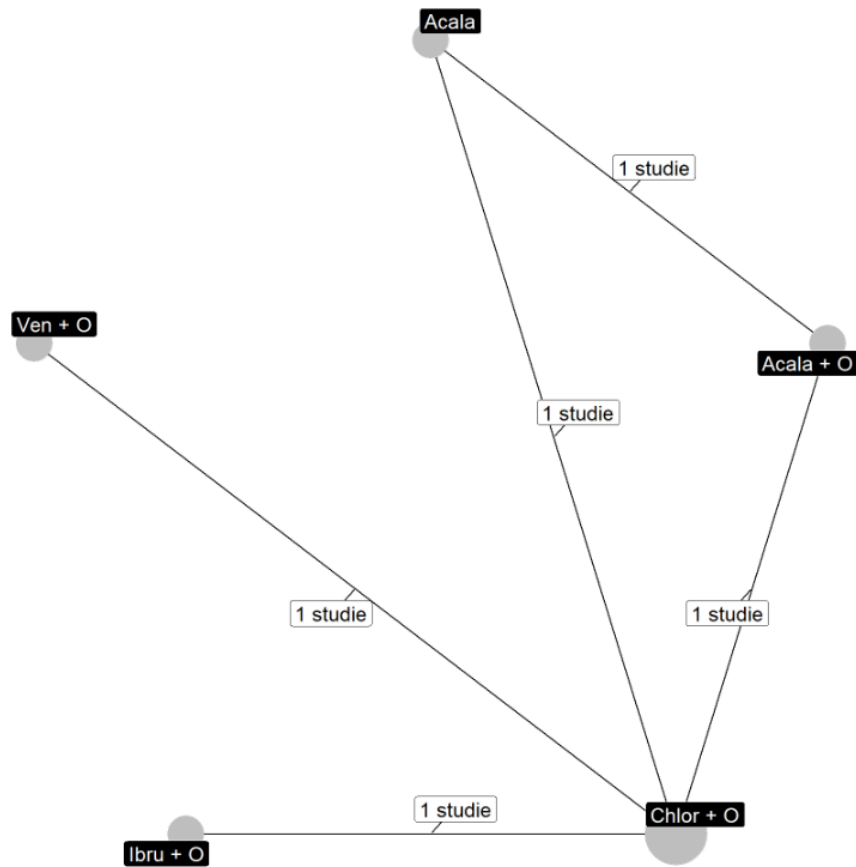
Studie	Sammenligning		PFS HR (95 % CI)	OS HR (95 % CI)
ELEVATE-TN [28,45,46]	Acala + O	Acala	–	–
	Acala	Chlor + O	0,18 (0,07; 0,46)	–
	Acala + O	Chlor + O	0,17 (0,07; 0,42)	–
CLL14 [32,63]	Ven + O	Chlor + O	0,38 (0,16; 0,89)	0,69 (0,27; 1,73)
ILLUMINATE [42,43]	Ibru + O	Chlor + O	0,11 (0,03; 0,38)	–

5.5.1 Resultater pr. effektmål

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.

5.5.1.1 Progressionsfri overlevelse (vigtigt)

I Figur 5 nedenfor ses netværket for analysen af effektmålet PFS. Chlor + O indgår i netværket, selvom denne intervention ikke er en del af protokollen specifikt for subgruppen med del17p/TP53-mutation (klinisk spørgsmål 1). I fravær af chlor + O kan de øvrige interventioner imidlertid ikke forbindes. Desuden indgår ibru + O i netværket, selvom denne intervention ikke indgår i klinisk spørgsmål 1. ILLUMINATE, der undersøger den pågældende intervention, afrapporterer effekt- og sikkerhedsdata for andre relevante interventioner, som er en del af protokollen, og derfor er alle interventioner fra dette studie inddraget i netværket.



Figur 5. Netværk for analyse af effektmålet PFS.

Effektestimater for progressionsfri overlevelse i sammenligning med chlor + O fra NMA'en er præsenteret i Tabel 5-9. Samtlige parvise sammenligninger fra analysen fremgår af Tabel 10-10 i Bilag 8.

Tabel 5-9. NMA-resultater for PFS – sammenligninger vs. chlor + O

Intervention	HR versus chlor + O (95 % CI)	P-score	Absolut forskel i PFS-rate vs. chlor + O ¹ , %-point (95 % CI)
Ibru + O	0,11 (0,03; 0,39) (*)	85	65,4 (33,1; 78,1)
Acala + O	0,17 (0,07; 0,42) (*)	68	57,1 (30,5; 71,5)
Acala	0,18 (0,07; 0,46) (*)	65	55,8 (27,2; 71,5)
Ven + O	0,38 (0,16; 0,90) (*)	32	34 (3,3; 58,4)
Chlor + O	–	0	–

(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant.

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



Resultaterne fra NMA'en viser, at der ikke er signifikant forskel på de fire targeterede behandlinger; ibru + O, acala + O, acala og ven + O. Ligesom i analysen af ITT-data er de targeterede behandlinger mere effektive end chlor + O. Af de parvise sammenligninger (Tabel 10-11 Bilag 8) fremgår det, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem de fire targeterede interventioner. Resultaterne er overordnet i overensstemmelse med resultaterne for ITT-populationerne (afsnit 5.4.2.1), herunder er acala + O, acala og ibru + O blandt de højest rangerede lægemidler baseret på P-score og estimeret HR, mens ven + O rangerer lavere. Jf. protokollen indgår kemoimmunterapien *ikke* som behandlingsalternativ til patienter med del17p/TP53-mutation.

Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Der er kun data for 4 ud af 7 interventioner, som er relevante for besvarelse af klinisk spørgsmål 1. Resultaterne fra NMA'en viser, at der ikke er signifikante effektforskelle på ibru + O, acala + O, acala og ven + O. Resultaterne er overordnet i overensstemmelse med PFS-resultaterne baseret på data for ITT-populationerne (afsnit 5.4) og klinisk spørgsmål 2 (afsnit 5.6). Derfor vurderer Medicinerådet, at det i fravær af resultater for en række af de interventioner, som defineres i protokollen specifikt for subgruppen af patienter med del17p/TP53-mutation, er rimeligt at overføre rangeringen af interventioner fra afsnit 5.4 og 5.6.

5.5.1.2 Overlevelse (kritisk)

Der er kun afrapporteret OS-data for subgruppen i et enkelt studie. I CLL14 var HR for OS 0,69 (0,27; 1,73) ved sammenligning af ven + O og chlor + O. Der indgik kun hhv. 25 og 24 patienter i denne subgruppe i ven + O- og chlor + O-armen.

Medicinerådets vurdering af overlevelse

Data vedr. overlevelse i subgruppen med del17p/TP53-mutation er særdeles sparsomme. Dette skyldes, at der i flere studier kun indgår ganske få patienter med del17p/TP53-mutation, samt at patientgruppen helt er ekskluderet i en række af studierne. Medicinerådet vurderer, at rangeringen af lægemidler for subgruppen kan overføres fra resultaterne fra ITT-populationen (afsnit 5.4) og fra klinisk spørgsmål 2 (afsnit 5.6). Dette er i overensstemmelse med at acala, ibru og ven + O betragtes som ligeværdige behandlinger til patientgruppen, herunder jf. Medicinerådets anbefalinger af ven + O og acala.

5.5.1.3 Uønskede hændelser (vigtigt)

Der henvises til afsnit 5.4.2.3 for resultater vedr. sikkerhed.

5.5.1.4 Helbredsrelateret livskvalitet (vigtigt)

Der henvises til afsnit 5.4.2.4 for resultater vedr. sikkerhed.



5.6 Klinisk spørgsmål 2

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

Resultaterne vedr. PFS for patienter med umuteret IGHV er baseret på data fra alle 12 RCT. Fraset ven + R er der oplysninger for samtlige interventioner. Desuden indgår interventionerne ibru + O og ibru + ven + O fra hhv. ILLUMINATE og GAIA i netværket, selvom disse interventioner ikke indgår i klinisk spørgsmål 2. ILLUMINATE og GAIA afrapporterer effekt- og sikkerhedsdata for andre relevante interventioner, som er en del af protokollen, og derfor er alle interventioner fra de to studier inddraget i netværket (se afsnit 5.2.1.1). For OS indgår resultater fra 6 RCT i analysen. For interventionerne acala, acala + O, ibru (+R), ven + R, ibru + O og ibru + ven fra hhv. ELEVATE-TN, FLAIR, ALLIANCE, GAIA og GLOW er der ikke OS-data for IGHV-umuterede patienter. OS-resultaterne for IGHV-umuterede patienter må derfor suppleres med resultater fra ITT-populationen (afsnit 5.4).

Neden for i Tabel 5-10 præsenteres de ekstraherede data, som indgår i NMA'en og dermed anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 2.

Tabel 5-10. HR for PFS og OS ekstraheret for subgruppen med umuteret IGHV til NMA

Studie	Sammenligning		PFS HR (95 % CI)	OS HR (95 % CI)
	Acala + O	Acala	–	–
ELEVATE-TN [28,45,46]	Acala	Chlor + O	0,10 (0,06; 0,16)	–
	Acala + O	Chlor + O	0,06 (0,04; 0,11)	–
FLAIR [29]	Ibru (+ R)	FCR	0,41 (0,28; 0,61)	–
ALLIANCE [12,47]	Ibru (+ R)	Benda + R	0,19 (0,11; 0,35)	–
CLL11 [30,48]	Chlor + O	Chlor + R	0,39 (0,29; 0,53)	0,81 (0,61; 1,09)
MABLE [31]	Benda + R	Chlor + R	–*	–*
CLL14 [32,63]	Ven + O	Chlor + O	0,22 (0,15; 0,33)	0,68 (0,39; 1,19)
E1912 [35]	Ibru (+ R)	FCR	0,27 (0,18; 0,41)	0,35 (0,15; 0,80)
	Ven + R	FCR	–	–
GAIA (CLL 13) [36]	Ven + O	FCR	0,37 (0,23; 0,59)	–
	Ibru + ven + O	FCR	0,27 (0,16; 0,46)	–
GLOW [37,38]	Ibru + ven	Chlor + O	0,22 (0,13; 0,37)	–
CLL10 [39,50]	Benda + R	FCR	1,55 (1,18; 2,02)	1,20 (0,77; 1,89)



Studie	Sammenligning	PFS HR (95 % CI)	OS HR (95 % CI)	
SEQUOIA [40,41]	Zanu	Benda + R	0,23 (0,14; 0,37)	0,65 (0,24; 1,74)
ILLUMINATE [42,43]	Ibru + O	Chlor + O	0,17 (0,10; 0,29)	–

– = ikke rapporteret.

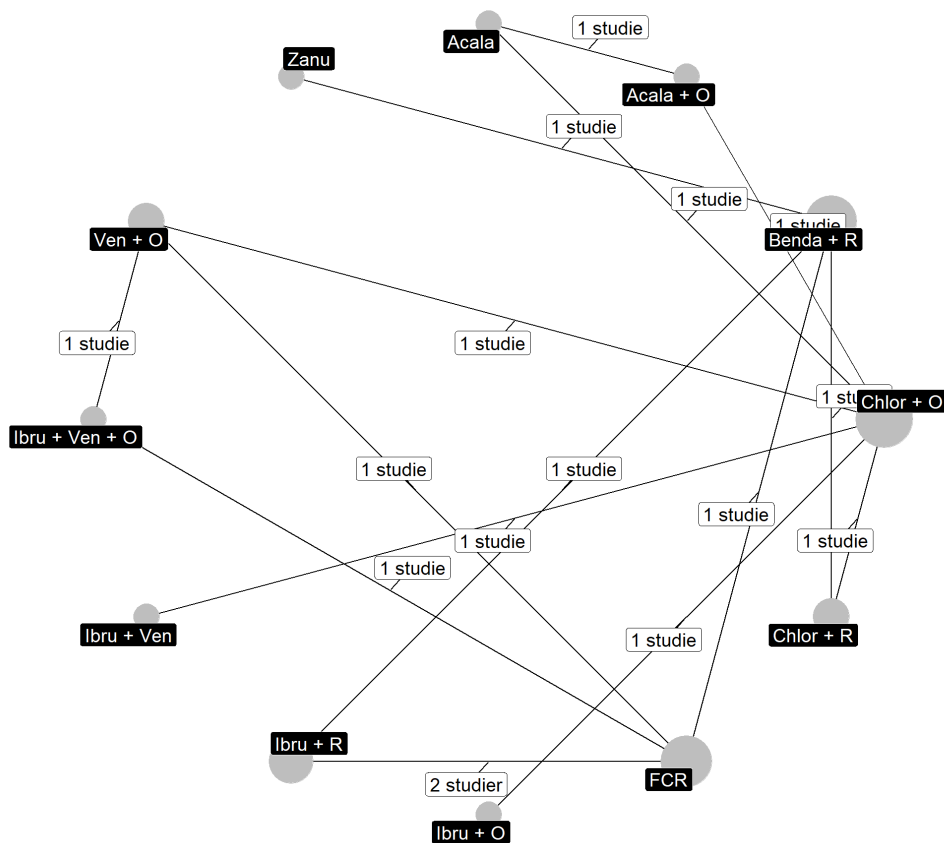
* Estimer for ITT-populationen er anvendt i NMA'en - PFS HR: 0,52 (0,34; 0,81) og OS HR: 0,98 (0,51; 1,88), se afsnit 5.2.1.

5.6.1 Resultater pr. effektmål

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.

5.6.1.1 Progressionsfri overlevelse (vigtigt)

I Figur 6 neden for ses netværket for analysen af effektmålet PFS.



Figur 6. 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 5-11. Samtlige parvise sammenligninger fra analysen fremgår af Tabel 10-12 i Bilag 8.

Tabel 5-11. NMA-resultater for PFS for patienter med umuteret IGHV

Intervention	HR versus chlor + O (95 % CI)	P-score	Absolut forskel i PFS-rate vs. chlor + O ¹ , %-point
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)
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)

(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant.

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

Resultaterne viser, at samtlige targeterede behandlinger er statistisk signifikant mere effektive end chlor + O, med interventionen acala + O rangerende som den højeste (p-score = 0,99). Behandling med chlor + R er statistisk signifikant mindre effektiv end chlor + O. De absolutte forskelle i PFS-rater viser ligeledes kliniske relevante forskelle på de targeterede behandlinger sammenlignet med chlor + O.

Af de parvise sammenligninger (Tabel 10-13 i Bilag 8) fremgår det, at alle de targeterede interventioner er mere effektive end kemoimmunoterapierne med en klinisk relevant forskel i PFS-rate på > 10 %-point. Desuden ses en klinisk relevant forskel mellem acala + O og hhv. ibru (+ R), ibru + ven, ven + O og zanu. F.eks. er den absolutte forskel mellem acala + O og ven + O 31,3 %-point (95 % CI: 20,6; 37,2). Derudover er der ikke signifikante forskelle mellem de targeterede interventioner, hverken når der ses på de relative estimater eller de absolutte forskelle. Forskellene i NMA'en mellem acala + O og hhv. ibru (+ R), ibru + ven, ven + O og zanu bør sammenholdes med de observerede PFS-rater



i studierne – som ydermere har forskellig opfølgningstid. Sammenlignes PFS-raterne ved 48 mdr. mellem f.eks. acala + O (ELEVATE-TN), ven + O (CLL14) og ibru (FLAIR) er det ikke entydigt, at effekten af acala + O er klinisk relevant større end de øvrige behandlinger (se Tabel 10-14).

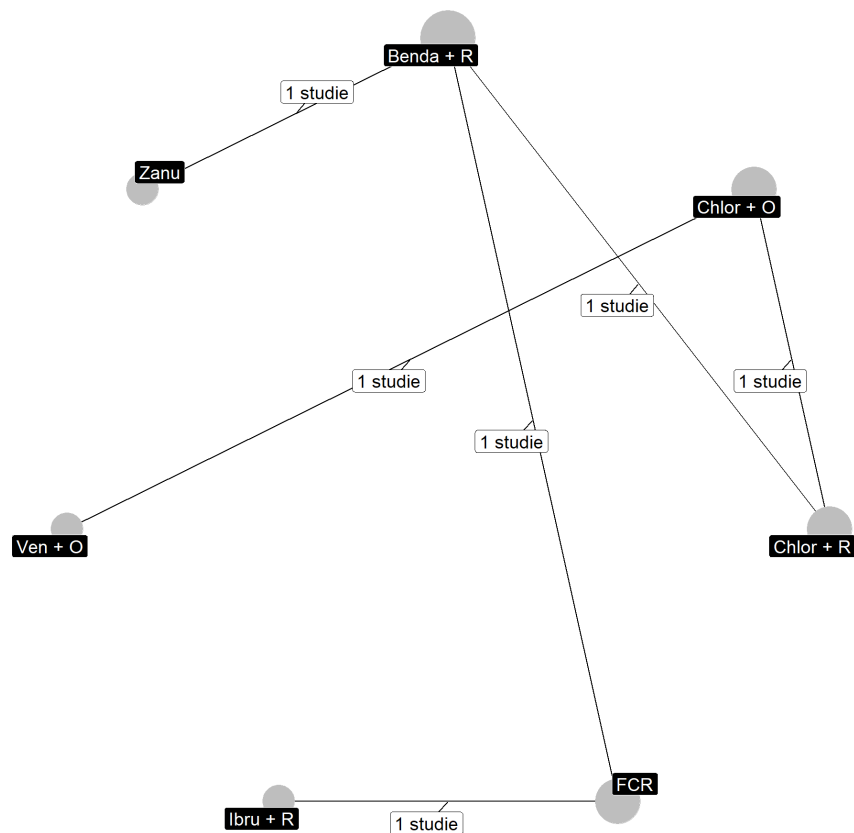
Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Resultaterne fra NMA'en viser, at de targeterede interventioner er mere effektive end kemoimmunterapierne, hvad angår effektmålet PFS. Blandt de targeterede behandlinger rangerer acala + O højest, og NMA'en indikerer, at der er klinisk relevant forskel mellem denne behandling og interventionerne ibru (+ R), ibru + ven, ven + O og zanu. Sammenlignes de observerede PFS-rater fra de enkelte studier genfindes denne forskel dog ikke entydigt.

Resultaterne for PFS for IGHV-umuterede patienter, herunder særligt rangeringen af lægemidler, er overordnet sammenlignelige med resultaterne fra to publicerede netværksmetaanalyser [27,52], som dog ikke medtager alle de samme interventioner/studier (og inkluderer interventioner, der ikke er en del af nærværende vejledning).

5.6.1.2 Overlevelse (kritisk)

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



Figur 7. 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 5-12. Samtlige parvise sammenligninger fra analysen fremgår af Tabel 10-15 i Bilag 8.

Tabel 5-12. NMA-resultater for OS for patienter med umuteret IGHV

Intervention	HR versus chlor + O (95 % CI)	P-score	Absolut forskel i OS-rate vs. chlor + O ¹ , %-point (95 % CI)
Ibru (+ R)	0,35 (0,11; 1,16)	0,94	19,8 (-4,1; 28,5)
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)

(*) Angiver, at estimatet er statistisk signifikant.

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

NMA-resultaterne viser, at der ikke er signifikante forskelle i effekten mellem de enkelte interventioner sammenlignet med chlor + O. Dog indikerer resultaterne, at de targeterede behandlinger har en bedre effekt end kemoimmunoterapierne med ibru (+ R) som den højst rangerende intervention (p-score: 0,94). Det bemærkes, at netop ven + O og ibru + R er de targeterede behandlinger, hvor der er længst opfølgningstid (hhv. CLL14 og E1912). I de parvise sammenligninger, som er vist i Tabel 10-15 og Tabel 10-16 i bilag 8 ses, at ibru (+ R) er statistisk signifikant mere effektiv end kemoimmunoterapierne FCR, benda + R og chlor + R, og at denne forskel er klinisk relevant (> 5 %-point).

Betragtes de direkte sammenligninger i de enkelte studier er der statistisk signifikant forskel i overlevelse for ibru (+ R) vs. FCR (HR: 0,35 [0,15; 0,80]) i E1912. Dette studie viser desuden en klinisk relevant forskel i OS-raten ved 5-års opfølgning (Ibru (+R): 95 %; FCR: 84 %). Endelig ses der en klinisk relevant forskel i OS-raterne ved 6-års opfølgning i CLL-14-studiet for ven + O (80,7 %) vs. chlor+ O (67,2 %), se Tabel 5-13.

Tabel 5-13. Punktestimater for overlevelsesheter i studier, hvor disse er oplyst ved ≥ 5 år.

Studie	Intervention	5-års OS-rate, %	6-års OS-rate, %
CLL14 [32,63]	Ven + O		80,7
	Chlor + O		67,2
E1912 [35]	Ibru (+R)	95	



Studie	Intervention	5-års OS-rate, %	6-års OS-rate, %
	FCR	84	
CLL10 [39,50]	Benda + R		72,9
	FCR		75,5

Medicinrådets vurdering af overlevelse

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), hvilket medfører væsentlig heterogenitet i analysen. Desuden er OS-estimerne for flere studier baseret på relativt få hændelser. Disse forhold bidrager til usikre estimater med brede konfidensintervaller, som skal fortolkes med forbehold.

NMA-resultaterne for OS indikerer, at de targeterede behandlinger har en bedre effekt end kemoimmunterapierne. Den højst rangerede intervention, ibru (+ R), er statistisk signifikant mere effektiv end kemoimmunterapierne FCR, benda + R og chlor + R, og denne forskel er klinisk relevant. I fravær af resultater for en række af de interventioner, som defineres i protokollen specifikt for subgruppen af IGHV-umuterede patienter, vurderer Medicinrådet, at det er rimeligt at overføre rangeringen af interventioner fra ITT-populationen. Her var overlevelseshraten generelt højest for de targeterede behandlinger, og der var – ved gennemgang af data fra de enkelte studier – en overlevelseshgevinst > 5 %-point til fordel for interventionerne acala + O, ibru (+ R) og ven + O overfor FCR eller chlor + O (afsnit 5.4.2.2).

5.6.1.3 Uønskede hændelser (vigtigt)

Der henvises til afsnit 5.4.2.3 for resultater vedr. sikkerhed.

5.6.1.4 Helbredsrelateret livskvalitet (vigtigt)

Der henvises til afsnit 5.4.2.4 for resultater vedr. sikkerhed.

5.6.1.5 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 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 hovedanalysen præsenteret i Tabel 5-11, hvori samtlige studier indgår. Resultaterne fra følsomhedsanalysen fremgår af Tabel 10-17 og Tabel 10-18 (PFS) samt Tabel 10-19 og Tabel 10-20 (OS) i bilag 8.



5.7 Klinisk spørgsmål 3

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

Resultaterne vedr. PFS for patienter med IGHV-mutation er baseret på data fra alle 12 RCT. Bortset fra ven + R er der oplysninger for samtlige interventioner. Desuden indgår interventionerne ibru + O og ibru + ven + O fra hhv. ILLUMINATE-studiet og GAIA-studiet i netværket, selvom disse interventioner ikke indgår i klinisk spørgsmål 3. For OS indgår resultater fra 6 RCT i analyserne. Resultater for interventionerne acala, acala + O, ibru (+R), ven + R, ibru + O og ibru + ven fra hhv. ELEVATE-TN, FLAIR, ALLIANCE, GAIA, ILLUMINATE og GLOW indgår ikke. OS-resultaterne for patienter med IGHV-mutation må derfor suppleres med resultater fra ITT-populationen.

Neden for i Tabel 5-14 præsenteres de ekstraherede data, som indgår i NMA'en og dermed anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 3.

Tabel 5-14. HR for PFS og OS ekstraheret for subgruppen med muteret IGHV til NMA

Studie	Sammenligning		PFS HR (95 % CI)	OS HR (95 % CI)
ELEVATE-TN [28,45,46]	Acala + O	Acala	–	–
	Acala	Chlor + O	0,52 (0,24; 1,13)	–
	Acala + O	Chlor + O	0,26 (0,11; 0,63)	–
FLAIR [29]	Ibru (+ R)	FCR	0,64 (0,34; 1,16)	–
ALLIANCE [12,47]	Ibru (+ R)	Benda + R	0,81 (0,45; 1,48)	–
CLL11 [30,48]	Chlor + O	Chlor + R	0,35 (0,21; 0,59)	0,63 (0,38; 1,06)
MABLE [31]	Benda + R	Chlor + R	–*	–*
CLL14 [32,53]	Ven + O	Chlor + O	0,45 (0,26; 0,78)	0,91 (0,42; 1,97)
E1912 [35]	Ibru (+ R)	FCR	0,27 (0,11; 0,62)	0,72 (0,15; 3,47)
	Ven + R	FCR	–	–
	Ven + O	FCR	0,61 (0,24; 1,57)	–
GAIA (CLL 13) [36]	Ibru + ven + O	FCR	0,44 (0,16; 1,21)	–
	Ibru + ven	Chlor + O	0,12 (0,03; 0,40)	–
GLOW [37,38]	Ibru + ven	Chlor + O	0,12 (0,03; 0,40)	–
CLL10 [39,50]	Benda + R	FCR	1,36 (0,87; 2,14)	0,57 (0,24; 1,39)
SEQUOIA [40,41]	Zanu	Benda + R	0,35 (0,19; 0,64)	1,25 (0,4; 3,93)
ILLUMINATE [42,43]	Ibru + O	Chlor + O	0,20 (0,07; 0,59)	–

– = ikke rapporteret.

* Estimer for ITT-populationen er anvendt i NMA'en - PFS HR: 0,52 (0,34; 0,81) og OS HR: 0,98 (0,51; 1,88), se afsnit 5.2.1.

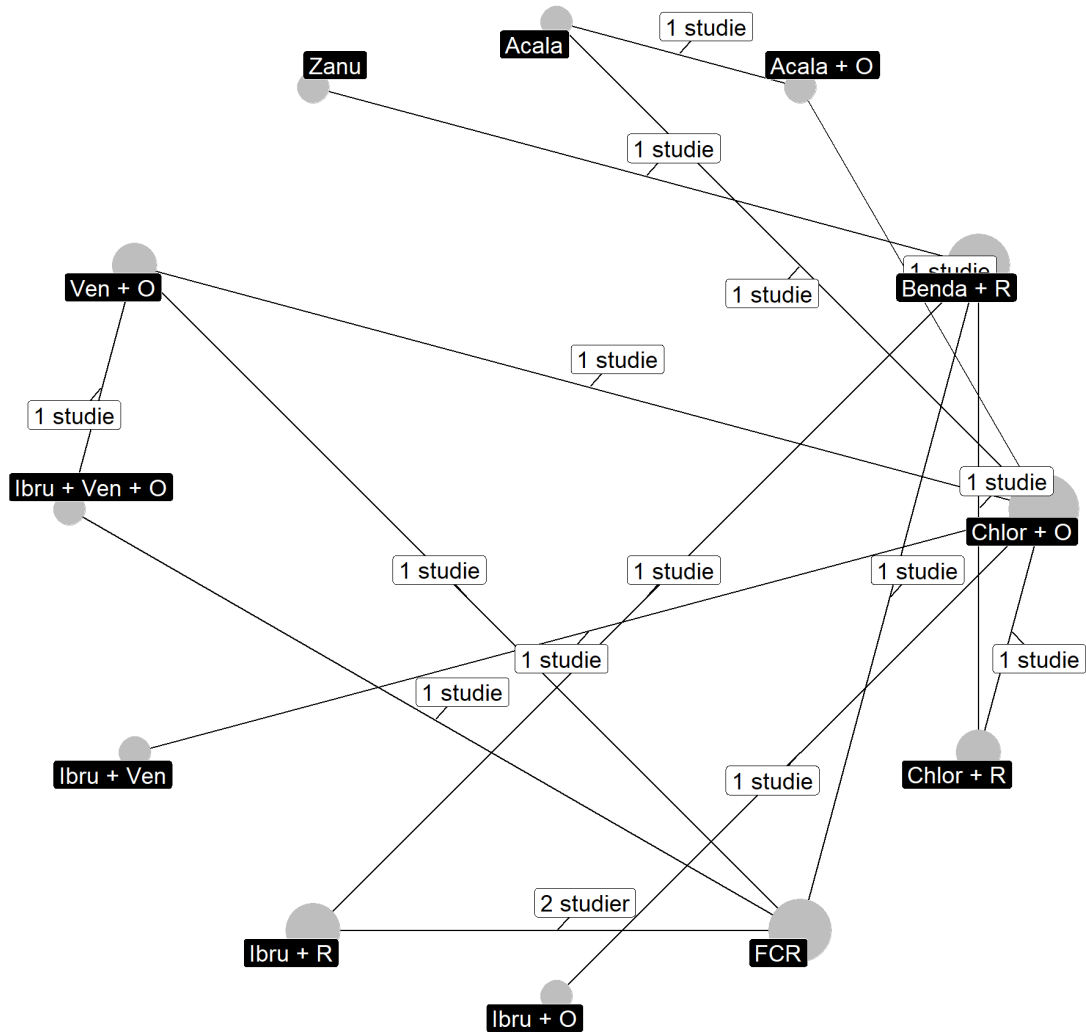


5.7.1 Resultater pr. effektmål

Nedenfor fremgår resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål samt Medicinrådets vurdering heraf.

5.7.1.1 Progressionsfri overlevelse (vigtigt)

I Figur 8 nedenfor ses netværket for analysen af effektmålet PFS.



Figur 8. 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 5-15. Samtlige parvise sammenligninger fra analysen fremgår af Tabel 10-21 i Bilag 8.



Tabel 5-15. NMA-resultater for PFS for patienter med muteret IGHV

Intervention	HR versus chlor + O (95 % CI)	P-score	Absolut forskel i PFS-rate vs. chlor + O ¹ , %-point (95 % CI)
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)
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.

Resultaterne viser, at ibru + ven, ibru + O og acala + O er statistisk signifikant mere effektive end chlor + O, hvad angår PFS, mens chlor + R er statistisk signifikant mindre effektiv. Dette understøttes af P-score-resultaterne. De beregnede absolutte forskelle i PFS-rater viser en klinisk relevant forskel mellem chlor + O og hhv. ibru + ven, ibru + O og acala + O, dog ligger værdien i den nedre del af konfidensintervallet for den absolutte forskel mellem acala + O og chlor + O under MKRF på 10 %-point.

Af de parvise sammenligninger (Tabel 10-21 og Tabel 10-22 i Bilag 8) fremgår det, at der er signifikant og klinisk relevant forskel mellem alle interventioner og chlor + R. De targeterede interventioner er generelt mere effektive end kemoimmuntherapierne, og der er ikke signifikant forskel mellem de targeterede interventioner, hverken når der ses på de relative estimater eller de absolutte forskelle. Dette understøttes ved sammenligning af de observerede PFS-rater i de enkelte studier (Tabel 10-23). Ibru + ven er den højest rangerede intervention baseret på P-score og estimeret HR. Denne intervention er som den eneste statistisk og klinisk relevant bedre end alle kemoimmuntherapiregimer. F.eks. er den absolutte forskel mellem ibru + ven og chlor + O 45,6 %-point (95 % CI: 20,9; 52,3).

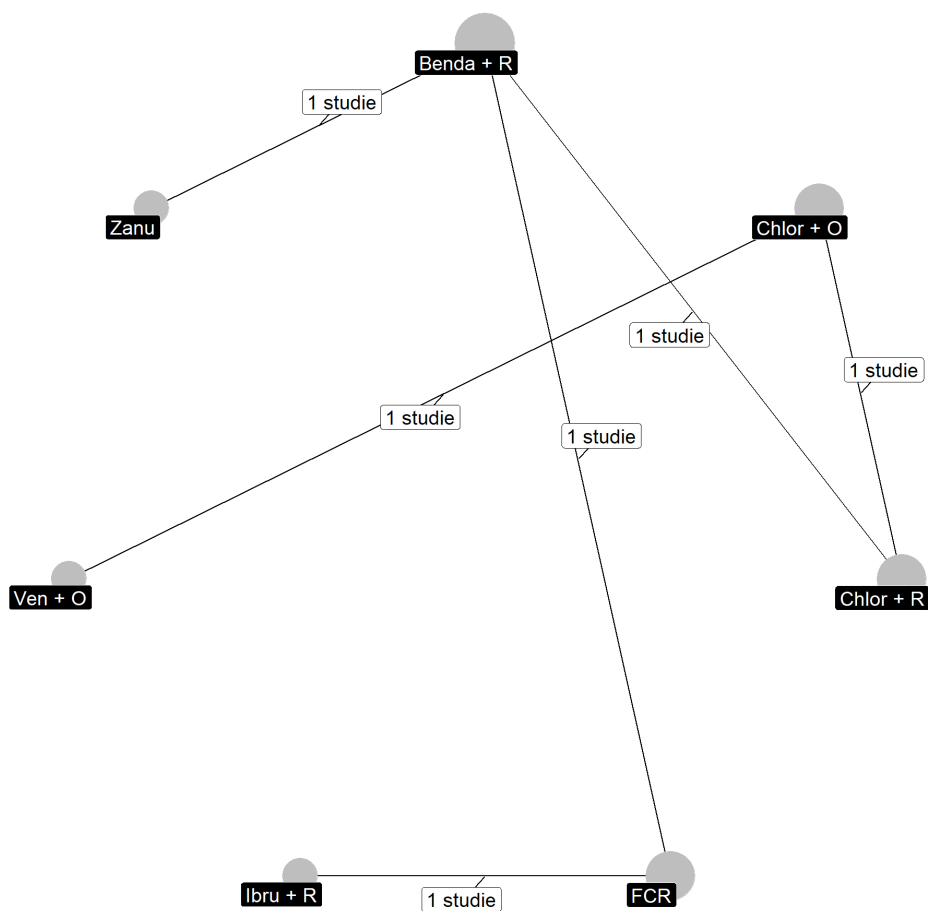


Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Resultaterne fra NMA'en indikerer, at de targeterede interventioner generelt er mere effektive end kemoimmunoterapierne, hvad angår effektmålet PFS, men forskellene er mindre end hos IGHV-umuterede patienter (klinisk spørgsmål 2). Blandt de targeterede behandlinger rangerer ibru + ven højst, men der er ikke signifikante forskelle mellem de targeterede behandlinger. Chlor + R er mindre effektiv end alle øvrige behandlinger, hvad angår PFS.

5.7.1.2 Overlevelse (kritisk)

I Figur 9 nedenfor ses netværket for analysen af effektmålet OS.



Figur 9. Netværk for analyse af effektmålet OS for patienter med muteret IGHV.

Effektestimater fra NMA'en for OS i sammenligning med chlor + O er præsenteret i Tabel 5-16. Samtlige parvise sammenligninger fra analysen fremgår af Tabel 10-24 i Bilag 8.



Tabel 5-16. NMA-resultater for OS for patienter med muteret IGHV

Intervention	HR versus chlor + O (95 % CI)	P-score	Absolut forskel i OS-rate vs. chlor + O ¹ , %-point (95 % CI)
Ven + O	0,91 (0,42; 1,97)	0,80	1.7 (-15.9; 11.3)
Chlor + O	–	0,79	–
Benda + R	1,56 (0,68; 3,57)	0,50	-9.6 (-35.4; 6.1)
Chlor + R	1,59 (0,95; 2,65)	0,45	-10.1 (-25.1; 0.9)
Ibru (+ R)	1,96 (0,27; 14,25)	0,41	-15.7 (-75.7; 14.5)
Zanu	1,94 (0,47; 7,98)	0,38	-15.4 (-63.5; 10.3)
FCR	2,73 (0,82; 9,14)	0,18	-26,0 (-67.2; 3.4)

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

NMA-resultaterne indikerer, at der ikke er nogen forskel i effekten mellem de enkelte interventioner og chlor + O. Ligeledes synes der ikke at være noget klart mønster ift. effekten af hhv. targeterede behandlinger og kemoimmunterapi. Der opnås samme konklusion ved gennemgang af de parvise sammenligninger (Tabel 10-24 i Bilag 8), idet der heller ikke er statistisk signifikante forskelle mellem interventionerne.

Betragtes de direkte sammenligninger i de enkelte studier, er der ingen signifikante OS-forskelle, men to studier indikerer en klinisk relevant forskel i OS-raten ved 5-års opfølgning (Tabel 5-17). Det drejer sig om hhv. ibru + R vs. FCR (97 % vs. 92 %) og benda + R vs. FCR (93,3 % vs. 87,6 %) i hhv. E1912 og CLL10.

Tabel 5-17. Punktestimater for overlevelsesrater i studier, hvor disse er oplyst ved ≥ 5 år

Studie	Intervention	5-års OS-rate	6-års OS-rate
CLL14 [32,63]	Ven + O		82,2
	Chlor + O		79,5
E1912 [35]	Ibru + R	97	
	FCR	92	
CLL10 [39,50]	Benda + R		93,3
	FCR		87,6



Medicinrådets vurdering af overlevelse

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), 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.

NMA-resultaterne for OS indikerer, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem interventionerne i overlevelse. Dette er i overensstemmelse med OS-resultaterne baseret på data for ITT-populationerne (afsnit 5.4.2.2). I fravær af resultater for en række af de interventioner, som defineres i protokollen specifikt for subgruppen af patienter med IGHV-mutation, vurderer Medicinrådet, at det er rimeligt at supplere resultaterne med rangeringen af interventioner fra ITT-populationen. Her var overlevelseshastigheden generelt højest for de targeterede behandlingsformer, og der blev observeret en overlevelseshastighed > 5 %-point til fordel for interventionerne acala + O, ibru (+ R) og ven + O over for FCR eller chlor + O (afsnit 5.4.2.2).

5.7.1.3 Uønskede hændelser (vigtigt)

Der henvises til afsnit 5.4.2.3 for resultater vedr. sikkerhed.

5.7.1.4 Helbredsrelateret livskvalitet (vigtigt)

Der henvises til afsnit 5.4.2.4 for resultater vedr. sikkerhed.

5.7.1.5 Resultater for fludarabin-egne og -uegne 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 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 hovedanalysen præsenteret i Tabel 5-15, hvori samtlige studier indgår. Resultaterne fra følsomhedsanalysen fremgår af Tabel 10-26 og Tabel 10-27 (PFS) samt Tabel 10-28 og Tabel 10-29 (OS) i bilag 8.

5.8 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

5.8.1 Patientpræferencer

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



Det er Medicinrådets vurdering, at de fleste patienter vil foretrække en tidsafgrænset behandling, mens andre vil foretrække en kontinuert behandling, der til gengæld ikke indebærer i.v.-administration. Antallet af kontakter varierer på tværs af behandlingerne og særligt behandling med ven er forbundet med hyppig sygehuskontakt de første fem uger. Medicinrådet vurderer, at nogle patienter vil betragte hyppige kontakter som en ulempe. Efterlevelseshøjden angivet i afsnit 5.9 giver mulighed for, at der kan tages individuelle hensyn til patientpræferencer.

Ud fra et patientperspektiv kan det være af betydning, at behandlingsforløbet opleves som sammenhængende og gennemskueligt, og det er vigtigt, at der informeres tydeligt om fordele og ulemper ved den enkelte behandling.

5.8.2 Kardiovaskulær sygdom og blødning

Der er veldokumenterede kardiovaskulære risici ved behandling med ibru. Data tyder på, at de kardiovaskulære risici er lavere for øvrige BTK-hæmmere (acala og zanu). Særligt hjerteinsufficiens, atrieflimren, hypertension og blødningsepisoder er hyppige ved behandling med ibru (se afsnit 5.4.2.3). Patienter med eksisterende kardiovaskulær sygdom og/eller blødningstendens, f.eks. primær immun trombocytopeni eller patienter i antikoagulationsbehandling, bør tilbydes en anden behandling end ibru.

5.8.3 Patienter med del11q-mutation

Patienter med del11q-mutation har i lighed med patienter med del17p/TP53-mutation og IGHV-umuterede patienter ringe effekt af kemoimmunterapi relativt til targeteret behandling. I samtlige studier inkluderet i NMA'en, som sammenlignede kemoimmunterapi med targeteret behandling, og hvor der var afrapporteret data for subgruppen med del11q-mutation, var effekten på PFS af targeteret behandling vs. kemoimmunterapi større hos del11q-muterede patienter end IGHV-umuterede patienter³ (og større end i ITT-populationen). Hos denne patientgruppe bør targeteret behandling fremfor kemoimmunterapi derfor overvejes.

5.9 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er omsat til en samlet klinisk rækkefølge af lægemidler for de tre kliniske spørgsmål.

5.9.1 Klinisk spørgsmål 1: Patienter med del17p/TP53-mutation

Resultaterne for patienter med del17p/TP53-mutation beror på færre data end resultaterne for ITT-populationerne. Dette medfører, at der kun er PFS-resultater fra 3 af de 12 inkluderede RCTs, og at kun et enkelt studie afrapporterer data vedr. overlevelse. Der er ikke noget, der tyder på, at rangeringen af de targeterede behandlinger for patienter med del17p/TP53-mutation adskiller sig væsentligt fra rangeringen af de samme lægemidler for ITT-populationerne (afsnit 5.4). I fravær af resultater for en række

³ GLOW, SEQUOIA, ILLUMINATE, GAIA, E1912, ELEVATE-TN og CLL14.



af de interventioner, som defineres i protokollen specifikt for subgruppen af patienter med del17p/TP53-mutation, vurderer Medicinrådet derfor, at det er rimeligt at overføre rangeringen af interventioner fra resultaterne for ITT-populationen. Denne vurdering understøttes af, at acala, ibru og ven + O (R i anden linje) i forvejen betragtes som ligeværdige behandlinger både til patienter med del17p/TP53-mutation i første linje og til patienter uanset mutationsstatus i senere linjer, herunder jf. Medicinrådets anbefalinger af ven og acala.

På den baggrund vurderer Medicinrådet, at acala + O, acala, ibru + ven, zanu, ibru og ven + O kan ligestilles til behandling af CLL-patienter med del17p/TP53-mutation og placeres i kategorien "anvend". I denne vurdering er der lagt stor vægt på resultaterne for effektmålet PFS fra ITT-populationen, hvor der ikke er holdepunkter for *klinisk relevante* forskelle mellem de nævnte seks behandlinger (afsnit 5.4.2.1 og 5.5.1.1). Den kliniske ligestilling understøttes af resultaterne for OS fra ITT-populationen, der indikerer, at der ikke er klinisk relevante forskelle mellem de targeterede behandlinger mht. overlevelse. Mht. grad 3-5 uønskede hændelser vurderes der ikke at være væsentlige forskelle på den samlede bivirkningsbyrde på tværs af de targeterede behandlinger, men typerne af uønskede hændelser varierer mellem lægemidlerne (afsnit 5.4.2.3). Ud fra de tilgængelige oplysninger om livskvalitet vurderes det, at der ikke er klinisk relevante forskelle på livskvaliteten ved behandling med de undersøgte interventioner (afsnit 5.4.2.4). Ligestillingen for lægemidlerne placeret i kategorien "anvend" gælder 70 % af patienterne, da det forventes, at flertallet af patienterne vil kunne tilbydes den af de seks behandlinger, som bliver førstevalg i rekommandationen (se afsnit 5.8).

Effekten af ven + R er mindre end for de øvrige targeterede behandlinger, f.eks. viser NMA-resultaterne fra ITT-populationen en absolut forskel for de estimerede PFS-rater ved sammenligning af ven + O og ven + R på 18,7 %-point til fordel for ven + O. Derfor vurderer Medicinrådet, at ven + R som den eneste behandling skal placeres i kategorien "overvej".

Kemoimmunterapieregimer er, jf. protokollen, ikke relevante for klinisk spørgsmål 1.

5.9.2 Klinisk spørgsmål 2: Patienter med umuteret IGHV

I fravær af resultater for enkelte af de interventioner, som defineres i protokollen specifikt for subgruppen af IGHV-umuterede patienter, vurderer Medicinrådet, at det er rimeligt at supplere rangeringen med resultater fra ITT-populationerne. Medicinrådet vurderer på den baggrund, at acala + O, acala, ibru + ven, zanu, ibru og ven + O kan ligestilles til behandling af IGHV-umuterede patienter og placeres i kategorien "anvend". I denne vurdering er der lagt vægt på, at resultaterne for PFS viser markant større effekt af targeteret behandling ift. kemoimmunterapi. Den absolutte forskel målt på PFS-rater er ca. 3-7 gange større end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel ved sammenligning af de targeterede behandlinger overfor kemoimmunterapi (afsnit 5.6.1.1 og 5.4.2.1). I flere af studierne er der fortsat få OS-hændelser, men de tilgængelige data fra studierne med længst opfølgning indikerer, at OS-gevinsten ved targeteret behandling vs. kemoimmunterapi er større end den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point (afsnit 5.6.1.2).



Det er vanskeligt at sammenligne resultaterne vedr. uønskede hændelser på tværs af de undersøgte behandlinger, men der er ikke noget, som tyder på markante forskelle mht. den samlede bivirkningsbyrde. Omvendt er der forskel på typen af grad 3-5 uønskede hændelser forbundet med de forskellige lægemidler, og i gennemgangen af udvalgte hændelsestyper var især FCR og ibru forbundet med en høj forekomst af grad 3-5 uønskede hændelser, mens acala, zanu og chlor + R fremstod mindre bivirkningstunge (afsnit 5.4.2.3). Ud fra de tilgængelige oplysninger om livskvalitet vurderes det, at der ikke er klinisk relevante forskelle på livskvaliteten ved behandling med de undersøgte interventioner. Dog viste de studier, der undersøgte targeterede behandlinger overfor kemoimmunterapieregimer, en tendens mod lidt højere livskvalitet ved targeteret behandling (afsnit 5.4.2.4). Ligestillingen for lægemidlerne placeret i kategorien "anvend" gælder 70 % af patienterne, da det forventes, at flertallet af patienterne vil kunne tilbydes den af de seks behandlinger, som bliver førstevalg i rekommandationen (se afsnit 5.8).

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

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

5.9.3 Klinisk spørgsmål 3: Patienter med muteret IGHV

I fravær af resultater for en række af de interventioner, som defineres i protokollen specifikt for subgruppen af IGHV-muterede patienter, vurderer Medicinrådet, at det er rimeligt at supplere rangeringen af interventioner med resultaterne fra ITT-populationen. Det er klinisk plausibelt, at den indbyrdes rangering af lægemidler fra ITT-populationen er overførbart, mens effektforskellene mellem targeteret behandling og kemoimmunterapi er mindre hos de IGHV-muterede patienter. Medicinrådet vurderer på den baggrund, at acala + O, acala, ibru + ven, zanu, ibru og ven + O kan ligestilles til behandling af patienter med IGHV-mutation og placeres i kategorien "anvend". I denne vurdering er der særligt lagt vægt på resultaterne for PFS. Den absolutte forskel målt på PFS-rater er ca. 1,5-4 gange større end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel ved sammenligning af de targeterede behandlinger overfor kemoimmunterapi i den IGHV-muterede population (afsnit 5.7.1.1). Det er dog ikke alle disse forskelle, som i NMA'en er statistisk signifikante.

I flere af studierne er der fortsat få OS-hændelser blandt de IGHV-muterede patienter, men de tilgængelige data fra de to studier med længst opfølgning indikerer, at OS-gevinsten ved targeteret behandling vs. kemoimmunterapi er under eller på niveau med



den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point (i E1912 var der 5 %-points forskel på ibru + R og FCR efter 5 år, og i CLL14 var der 2,7 %-points forskel på ven + O og chlor + O efter 6 år), afsnit 5.7.1.2. Ses der på de direkte sammenligninger i de enkelte studier er der ikke demonstreret signifikant forskel for OS mellem targeterede behandlinger og kemoimmunterapi. Forskellene mellem de targeterede behandlinger og kemoimmunterapieregimerne, både hvad angår PFS og OS, er mindre end for IGHV-umuterede patienter (klinisk spørgsmål 2, afsnit 5.6). Vurderingen af, at de seks targeterede behandlinger kan ligestilles, understøttes af, at acala, ibru og ven + R i forvejen betragtes som ligeværdige behandlinger til patienter uanset mutationsstatus i senere linjer, herunder jf. Medicinrådets anbefalinger af ven og acala.

Det er vanskeligt at sammenligne resultaterne vedr. uønskede hændelser på tværs af de undersøgte behandlinger, men der er ikke noget, som tyder på markante forskelle mht. den samlede bivirkningsbyrde. Omvendt er der forskel på typen af grad 3-5 uønskede hændelser forbundet med de forskellige lægemidler, og i gennemgangen af udvalgte hændelsestyper var især FCR og ibru forbundet med en høj forekomst af grad 3-5 uønskede hændelser, mens acala, zanu og chlor + R fremstod mindre bivirkningstunge (afsnit 5.4.2.3). Ud fra de tilgængelige oplysninger om livskvalitet vurderes det, at der ikke er klinisk relevante forskelle på livskvaliteten ved behandling med de undersøgte interventioner. Dog viste de studier, der undersøgte targeterede behandlinger overfor kemoimmunterapieregimer, en tendens mod lidt højere livskvalitet ved targeteret behandling (afsnit 5.4.2.4). Ligestillingen for lægemidlerne placeret i kategorien "anvend" gælder 70 % af patienterne, da det forventes, at flertallet af patienterne vil kunne tilbydes den af de seks behandlinger, som bliver førstevalg i rekommandationen (se afsnit 5.8).

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

Kemoimmunterapibehandlingerne rangerede lavt i resultaterne for PFS, og chlor + R specifikt var mindre effektiv end alle øvrige behandlinger, hvad angår PFS. Der var ikke forskelle på OS-resultaterne for hhv. de targeterede behandlinger og kemoimmunterapierne. Modsat IGHV-umuterede patienter (klinisk spørgsmål 2) kan mange IGHV-muterede patienter have god gavn af kemoimmunterapi, og effektforskellene mellem targeteret behandling og kemoimmunterapi er mindre for denne subgruppe. FCR har vist meget langvarige remissioner (> 10 år) i subgruppen af IGHV-muterede patienter [54,64]. Dette opvejer den toksicitet, som behandlingen er forbundet med. Kun en mindre del af patienterne er egnede til FCR, hvorfor behandlingen placeres under "anvend til særligt egnede patienter". Kemoimmunterapierne benda + R og chlor + O placeres i kategorien "overvej". Chlor + R placeres i "anvend ikke rutinemæssigt".

Den samlede kliniske rækkefølge af lægemidlerne fremgår af Medicinrådets [Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedr. kronisk lymfatisk leukæmi - version 1.0.](#)



5.10 Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede som mulige førstevalgspræparater, har Medicinrådet vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne. Vurderingen er sammenfattet i det kliniske sammenligningsgrundlag, som fremgår af [Opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedr. kronisk lymfatisk leukæmi - version 1.0](#).

6. Øvrige forhold

6.1 Kriterier for opstart af behandling

Der er national og international konsensus om, at behandling bør påbegyndes i henhold til iwCLL-kriterier [3,6].

6.2 Monitorering af behandling

Patienter monitoreres løbende i henhold til de nationale kliniske retningslinjer, herunder opfølgning ved uønskede hændelser. Del17p/TP53-mutation bør evalueres før hver behandlingslinje [3]. Respons på behandling monitoreres i overensstemmelse med iwCLL-kriterier [6].

6.3 Skift mellem præparater og seponering

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

Et kontinuert regime med en BTK-hæmmer gives til progression eller uacceptabel toksicitet og er som udgangspunkt en livslang behandling grundet risiko for relaps ved seponering [65,66]. Der henvises til yderligere kriterier for dosisreduktion, pausering og seponering i præparaternes produktresuméer.

6.4 Andenlinjebehandling

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

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



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

- Mulighed for inklusion i et klinisk studie.
- Ved tilkomst af del17p/TP53-mutation bør targeteret behandling anvendes.
- Hos patienter med R/R CLL få år efter afsluttet tidsafgrænset behandling bør andenlinjebehandling med en anden virkningsmekanisme anvendes [67–71].
- Hos patienter med remission efter behandling med ven + O kan behandlingen gentages [72].
- Patienter behandlet med kemoimmunterapi i første linje bør tilbydes en targeteret behandling i anden linje i særdeleshed ved refraktær sygdom eller tidlig relaps efter førstelinjebehandlingen [73–78].

Ovenstående overvejelser vedr. andenlinjebehandling er baseret på svenske og europæiske retningslinjer [79,80].



7. Referencer

1. Medicinrådet. Medicinrådet opdaterer køreplan for behandlingsvejledninger [internet]. 2022 [citeret 7. marts 2023]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/nyheder/2022/medicinradet-opdaterer-koreplan-for-behandlingsvejledninger>
2. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3.
3. Dansk Lymfom Gruppe C. Kronisk Lymfatisk Leukæmi (CLL) og småcellet lymfocytær lymfom (SLL) Kliniske Retningslinjer. Kræft. Version 2.1. 2022 [citeret 8. februar 2023]; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlg/dlg_cll_adm.godk261119.pdf
4. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Danmark - Kronisk Lymfatisk Leukæmi. 2020 [citeret 8. februar 2023]; Tilgængelig fra: https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/92/dk/countries/208/kronisk_lymfatisk_leukmi-402-danmark-208.pdf
5. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. Malignt Lymfom og CLL National årsrapport 2022. 2022;
6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Hillmen P, et al. Special Report iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/131/25/2745/1465960/blood806398.pdf>
7. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bilgrami SF, Bociek G, Brander D, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(2):185–217.
8. Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogenous disease. *Cancer Genet* [internet]. 2013;206(3):49–62. Tilgængelig fra: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210776213000148>
9. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021;32(1):23–33.
10. Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, Hanson CA, O'Brien SM, Barrientos JC, et al. A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-Based Therapy Vs. Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Trial of



- the ECOG-ACRIN Cancer . Blood [internet]. 2018;132(Supplement 1):LBA-4-LBA-4. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-120779>
11. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2019;20(1):43–56. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30522969>
 12. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(26):2517–28.
 13. Medicinrådet. Acalabrutinib (Calquence) [internet]. 2022 [citeret 7. december 2023]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/acalabrutinib-calquence-kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll>
 14. Medicinrådet. Venetoclax (Venclyxto) i kombination med rituximab [internet]. 2019 [citeret 21. marts 2023]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/u-a/venetoclax-venclyxto-i-komb-med-rituximab-kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll>
 15. Medicinrådet. Venetoclax (Venclyxto) i kombination med obinutuzumab [internet]. 2020 [citeret 7. marts 2023]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/u-a/venetoclax-venclyxto-i-komb-med-obinutuzumab-cll-1-linje>
 16. KRIS. Vurdering af Ibrutinib. 2014 [citeret 21. marts 2023]; Tilgængelig fra: <https://www.regioner.dk/media/1538/ibrutinib-mini-mtv.pdf>
 17. RADS. Behandlingsvejledning for kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). 2016 [citeret 7. december 2023];December(CLL):1–9. Tilgængelig fra: <https://rads.dk/media/4242/behandlingsvejledning-for-kronisk-lymfatisk-leukaemi.pdf>
 18. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* [internet]. 2014;123(21):3247–54. Tilgængelig fra: <https://ashpublications.org/blood/article/123/21/3247/32778/Gene-mutations-and-treatment-outcome-in-chronic>
 19. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 Mutation and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* [internet]. 2010;28(29):4473–9. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.27.8762>



20. Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J, Trbusek M, Rossi D, Kater AP, et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* [internet]. 2012;26(7):1458–61. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22297721>
21. Eichhorst B, Hallek M. Prognostication of chronic lymphocytic leukemia in the era of new agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [internet]. 2016;2016(1):149–55. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913474>
22. Buccheri V, Barreto WG, Fogliatto LM, Capra M, Marchiani M, Rocha V. Prognostic and therapeutic stratification in CLL: focus on 17p deletion and p53 mutation. *Ann Hematol* [internet]. 2018;97(12):2269–78. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30315344>
23. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. 2nd edition. Bd. 111. New York: Lawrence Erlbaum Associates; 1988. 1–579 sider.
24. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life The Remarkable Universality of Half a Standard Deviation.
25. Higgins JPT SJPMERSJAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 6.3. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., red. 2022.
26. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Giovane C Del, Egger M, et al. Cinema: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(4).
27. Alrawashdh N, Persky DO, McBride A, Sweasy J, Erstad B, Abraham I. Comparative Efficacy of First-Line Treatments of Chronic Lymphocytic Leukemia: Network Meta-Analyses of Survival Curves. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(11):e820–31.
28. 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-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [internet]. 2020;395(10232):1278–91. Tilgængelig fra: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620302622>
29. 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 [internet]. Bd. 24, www.thelancet.com/oncology. 2023. Tilgængelig fra: www.thelancet.com/oncology



30. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(12):1101–10.
31. Michallet AS, 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.
32. Al-Sawaf O, Zhang C, Fink A, Robrecht S, Kreuzer K, Eichhorst B, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [internet]. *Bd. 21, Articles Lancet Oncol*. 2020. Tilgængelig fra: www.thelancet.com/oncology
33. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(23):2225–36.
34. Shanafelt TD, Wang X V., Kay NE, Hanson CA, O’Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(5):432–43.
35. Shanafelt T, Wang X, Hanson C, Paitta 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.
36. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(19):1739–54.
37. Kater A, Hodgkinson B, Moreno C, Munir T, Levin M-D, Niemann C, et al. Genomic Alterations and Outcomes With Fixed-Duration Ibrutinib+Venetoclax (Ibr+Ven): Results From the Phase 3 GLOW Study in Patients With Previously Untreated CLL. Poster at European Hematology Association (EHA) Meeting Data on file, Janssen. 2023;
38. 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. *NEJM Evidence*. 2022;1(7).
39. Eichhorst B, Fink AM, 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.
40. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic



lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1031–43.

41. Munir T. ZANUBRUTINIB (ZANU) VS BENDAMUSTINE + RITUXIMAB (BR) IN PATIENTS (PTS) WITH TREATMENT-NAÏVE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA (CLL/SLL): EXTENDED FOLLOW-UP OF THE SEQUOIA STUDY. EHA Conference Abstract. 2023.
42. 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.
43. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2019;20(1):43–56. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30788-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30788-5)
44. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [internet]. 2019;133(10):1011–9. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-879429>
45. 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;(November).
46. Munir T, Sharman J, Banerji V, Fogliatto 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-naive chronic lymphocytic leukemia (TN-CLL) *British Journal of Haematology_2020.* *Br J Haematol.* 2020;189(Suppl. 1):26–8.
47. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. 63rd ASH Annual Meeting Abstracts ORAL ABSTRACTS 642. CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL Long-Term Results of Alliance A041202 Show Continued Advantage of Ibrutinib-Based Regimens Compared with [internet]. *Bd. 138, Blood.* 2021. Tilgængelig fra: <https://acknowledgments.alliancefound.org>,
48. Goede et al. OVERALL SURVIVAL BENEFIT OF OBINUTUZUMAB OVER RITUXIMAB WHEN COMBINED WITH CHLORAMBUCIL IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND COMORBIDITIES: FINAL SURVIVAL ANALYSIS OF THE CLL11 STUDY. 23rd Congress of the European Hematology Association. 2018;



49. Al-Sawaf O. VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 6-YEAR RESULTS OF THE RANDOMIZED CLL14 STUDY. EHA Conference Abstract. 2023.
50. 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).
51. Tam CS, Grosicki S, Giannopoulos K, Jurczak W, Simkovic M, Shadman M, 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;138:396–401.
52. Rizzuto A, Pirrera A, Gigliotta E, Mancuso S, Vullo C, Camarda GM, et al. Molecular-Biology-Driven Frontline Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):9930.
53. Al-Sawaf O. ABSTRACT to VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 5- YEAR RESULTS OF THE RANDOMIZED CLL14 STUDY Al-Sawaf O. et al_HemaSphere_2022. *Hemasphere*. 2022;
54. Thompson PA, Bazinet A, Wierda WG, Tam CS, O'Brien SM, Saha S, et al. Sustained remissions in CLL after frontline FCR treatment with very-long-term follow-up. *Blood*. 2023;142(21).
55. Fürstenau M, Thus YJ, Robrecht S, Mellink CHM, van der Kevie-Kersemaekers AM, Dubois J, et al. High karyotypic complexity is an independent prognostic factor in patients with CLL treated with venetoclax combinations. *Blood*. 2023;142(5).
56. Ghia P, Barnes G, Yang K, Tam CS, Robak T, Brown JR, et al. Health-related quality-of-life in treatment-naïve CLL/SLL patients treated with zanubrutinib versus bendamustine plus rituximab. *Curr Med Res Opin*. 2023;39(11):1505–11.
57. Al-Sawaf O, Gentile B, Devine J, Zhang C, Sail K, Tandon M, et al. Health-related quality of life with fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized, phase 3 CLL14 trial. *Am J Hematol*. 2021;96(9):1112–9.
58. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer*. 2001;37(11):1345–51.
59. 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.
60. Pophali PA, Wang XV, Zhao F, Kay NE, Hanson CA, Thomas ML, et al. Quality of Life in Patients ≤ 70 Years of Age with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated Frontline with Ibrutinib-Rituximab Versus Fludarabine Cyclophosphamide Rituximab: Analysis from ECOG-ACRIN E1912. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):1562–1562.
61. Walker P, Sharman JP, Jurczak W, Munir T, Banerji V, Coutre S, et al. CN4 Patient-Reported Outcomes from the Phase 3, Randomized Study of Acalabrutinib with or without Obinutuzumab Versus Chlorambucil PLUS Obinutuzumab for Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE-TN). *Value in Health*. 2021;24:S3–4.
62. Sharman JP, Miranda P, Roos J, Emeribe U, Cai L, Liljas B, et al. Quality-adjusted survival time without symptoms or toxicity of acalabrutinib with or without obinutuzumab in patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2023;64(7):1243–52.
63. Abbvie. Data on file for CLL14 studiet. 2023.
64. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303–9.
65. Hampel PJ, Call TG, Rabe KG, Ding W, Muchtar E, Kenderian SS, et al. Disease Flare During Temporary Interruption of Ibrutinib Therapy in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Oncologist*. 2020;25(11):974–80.
66. UK CLL Forum. Ibrutinib for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a UK and Ireland analysis of outcomes in 315 patients. *Haematologica*. 2016;101(12):1563–72.
67. Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Annals of Oncology*. 2017;28(5):1050–6.
68. Eyre TA, Kirkwood AA, Gohill S, Follows G, Walewska R, Walter H, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post- <sc>BCR</sc> inhibitor setting: a <sc>UK</sc> wide analysis. *Br J Haematol*. 2019;185(4):656–69.
69. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood*. 2016;128(18):2199–205.



70. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):65–75.
71. Mato AR, Roeker LE, Jacobs R, Hill BT, Lamanna N, Brander D, et al. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. *Clinical Cancer Research.* 2020;26(14):3589–96.
72. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, Roeker LE, Pu JJ, Choi MY, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. *Blood Adv.* 2022;6(15):4553–7.
73. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(31):3441–52.
74. Byrd JC, Brown JR, O’Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(3):213–23.
75. Munir T, Brown JR, O’Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019;94(12):1353–63.
76. O’Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1409–18.
77. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(12):1107–20.
78. Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(25):2849–61.
79. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2021;32(1):23–33.
80. REGIONALA CANCERCENTRUM. Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) - Nationellt vårdprogram (vers. 7) [internet]. 2023 [citeret 7. december 2023]. Tilgængelig fra:
<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/kll/vardprogram/nationellt-vardprogram-kronisk-lymfatisk-leukemi-kll.pdf>



8. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kronisk lymfatisk leukæmi

Forperson	Indstillet af
-----------	---------------

Christian Bjørn Poulsen <i>Ledende overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab og udpeget af Region Sjælland
--	--

Medlemmer	Udpeget af
-----------	------------

Thor Høyer (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
--	--------------------

<i>Udpegning i gang</i>	Region Midtjylland
-------------------------	--------------------

Annika Rewes <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
--------------------------------------	-------------------

Jindrich Mourek <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
------------------------------------	--------------------

Samuel Azuz <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
-------------------------------------	---------------------------------------

Rikke Holck Hansen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
--	---

Rasmus Bech <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
---	------------------

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



9. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	3. marts 2025	Opdatering af dispenseringsformen for zanubrutinib
1.0	21. februar 2024	Godkendt af Medicinrådet.



10. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Systematiske oversigtsartikler

EMBASE og MEDLINE. Søgedato: 16.05.2023

1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	49652
2	(chronic adj3 (lymphocytic or lymphatic or lymphatic or lymphoblastic or b-cell) adj3 (leukaemia or leukemia)).ti,ab.	63551
3	((small or well-differentiated) adj3 lymphocytic adj3 lymphoma).ti,ab.	5040
4	(sll or small cell lymphoma).ti,ab.	4775
5	or/1-4	80055
6	Agammaglobulinaemia Tyrosine Kinase/	4294
7	((bruton tyrosine kinase or BTK) adj2 inhibitor*).ti,ab.	6182
8	(acalabrutinib or Calquence*).ti,ab,nm.	1367
9	(ibrutinib or Imbruvica*).ti,ab,nm.	11425
10	(zanubrutinib or Brukinsa*).ti,ab,nm.	712
11	(obinutuzumab or Gazyva*).ti,ab,nm.	2969
12	(venetoclax or Venclexta* or Venclyxto*).ti,ab,nm.	8616
13	Rituximab/ or (rituximab or Mabthera* or Rituxan*).ti,ab.	139519
14	Chlorambucil/ or chlorambucil.ti,ab.	24831
15	chemoimmunotherapy.ti,ab.	7820
16	chemo-immunotherapy.ti,ab.	3200
17	or/6-16	185742
18	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	689282
19	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	215081
20	systematic review.pt.	228202
21	Meta-Analysis.pt.	180733



22	Network Meta-Analysis/	12604
23	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	131703
24	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	35898
25	or/18-24	855867
26	5 and 17 and 25	336
27	26 use medall	85
28	chronic lymphatic leukemia/	64803
29	(chronic adj3 (lymphocytic or lymphatic or lymphatic or lymphoblastic or b-cell) adj3 (leukaemia or leukemia)).ti,ab.	63551
30	((small or well-differentiated) adj3 lymphocytic adj3 lymphoma).ti,ab.	5040
31	(sll or small cell lymphoma).ti,ab.	4775
32	or/28-31	84397
33	Bruton tyrosine kinase/	6138
34	((bruton tyrosine kinase or BTK) adj2 inhibitor*).ti,ab.	6182
35	acalabrutinib/ or (acalabrutinib or Calquence*).ti,ab.	2191
36	ibrutinib/ or (ibrutinib or Imbruvica*).ti,ab.	15172
37	zanubrutinib/ or (zanubrutinib or Brukinsa*).ti,ab.	1106
38	obinutuzumab/ or (obinutuzumab or Gazyva*).ti,ab.	4960
39	venetoclax/ or (venetoclax or Venclexta* or Venclyxto*).ti,ab.	11860
40	rituximab/ or (rituximab or Mabthera* or Rituxan*).ti,ab.	139519
41	chlorambucil/ or chlorambucil.ti,ab.	24831
42	chemoimmunotherapy.ti,ab.	7820
43	chemo-immunotherapy.ti,ab.	3200
44	or/33-43	190668
45	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	689282
46	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	215081



47	systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/	873542
48	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	134043
49	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	35898
50	or/45-49	1056288
51	32 and 44 and 50	591
52	conference abstract.pt,st.	4772404
53	51 not 52	392
54	53 use oemezd	308
55	27 or 54	393
56	limit 55 to yr="2020-current"	189
57	limit 56 to (english or danish or norwegian or swedish)	186
58	remove duplicates from 57	153

Cochrane Database of Systematic Reviews og Wiley platform. Søgedato: 16.05.2023

ID	Search	Hits
#1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"]	649
#2	chronic lymphatic leukemia:kw	960
#3	(chronic NEAR/2 (lymphocytic or lymphatic or lymphatic or lymphoblastic or b-cell) NEAR/2 (leukaemia or leukemia)):ti,ab	1788
#4	((small or well-differentiated) NEAR/2 lymphocytic NEAR/2 lymphoma):ti,ab	319
#5	(sll or "small cell lymphoma"):ti,ab	354
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 with Cochrane Library publication date Between Jan 2020 and May 2023, in Cochrane Reviews	2



Primærlitteratur

EMBASE og MEDLINE. Der er søgt fra år 2010 og frem. Søgedato: 01.06.2023.

1	Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	49789
2	(chronic adj3 (lymphocytic or lymphatic or lymphatic or lymphoblastic or b-cell) adj3 (leukaemia or leukemia)).ti,ab.	63667
3	((small or well-differentiated) adj3 lymphocytic adj3 lymphoma).ti,ab.	5060
4	(sll or small cell lymphoma).ti,ab.	4792
5	or/1-4	80218
6	Agammaglobulinaemia Tyrosine Kinase/	4346
7	((bruton tyrosine kinase or BTK) adj2 inhibitor*).ti,ab.	6260
8	(acalabrutinib or Calquence*).ti,ab,nm.	1396
9	(ibrutinib or Imbruvica*).ti,ab,nm.	11505
10	(zanubrutinib or Brukinsa*).ti,ab,nm.	729
11	(obinutuzumab or Gazyva*).ti,ab,nm.	2987
12	(venetoclax or Venclexta* or Venclyxto*).ti,ab,nm.	8689
13	Rituximab/ or (rituximab or Mabthera* or Rituxan*).ti,ab.	140150
14	Chlorambucil/ or chlorambucil.ti,ab.	24853
15	chemoimmunotherapy.ti,ab.	7891
16	chemo-immunotherapy.ti,ab.	3227
17	or/6-16	186635
18	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	683922
19	(random* or placebo).ti,ab.	3593851
20	trial.ti.	690060
21	Clinical Trials as Topic/	298149
22	or/18-21	4164959
23	5 and 17 and 22	2855



24	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti.	3229421
25	exp Animals/ not Humans/	16807614
26	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt.	6593750
27	case report.ti.	687064
28	review.pt.	6260427
29	or/24-28	28789145
30	23 not 29	1620
31	30 use medall	431
32	chronic lymphatic leukemia/	64939
33	(chronic adj3 (lymphocytic or lymphatic or lymphatic or lymphoblastic or b-cell) adj3 (leukaemia or leukemia)).ti,ab.	63667
34	((small or well-differentiated) adj3 lymphocytic adj3 lymphoma).ti,ab.	5060
35	(sll or small cell lymphoma).ti,ab.	4792
36	or/32-35	84559
37	Bruton tyrosine kinase/	6190
38	((bruton tyrosine kinase or BTK) adj2 inhibitor*).ti,ab.	6260
39	acalabrutinib/ or (acalabrutinib or Calquence*).ti,ab.	2230
40	ibrutinib/ or (ibrutinib or Imbruvica*).ti,ab.	15279
41	zanubrutinib/ or (zanubrutinib or Brukinsa*).ti,ab.	1133
42	obinutuzumab/ or (obinutuzumab or Gazyva*).ti,ab.	4990
43	venetoclax/ or (venetoclax or Venclexta* or Venclyxto*).ti,ab.	11951
44	rituximab/ or (rituximab or Mabthera* or Rituxan*).ti,ab.	140150
45	chlorambucil/ or chlorambucil.ti,ab.	24853
46	chemoimmunotherapy.ti,ab.	7891
47	chemo-immunotherapy.ti,ab.	3227



48	or/37-47	191582
49	crossover procedure/	75320
50	double blind procedure/	210883
51	randomized controlled trial/	1380891
52	single blind procedure/	52022
53	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	4868182
54	or/49-53	5071113
55	36 and 48 and 54	2334
56	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	3311512
57	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	12378880
58	(books or chapter or conference review or conference abstract or editorial or note or letter).pt,st.	9748814
59	practice guideline/ or case report/ or case report.ti.	3807351
60	review.pt.	6260427
61	or/56-60	30401689
62	55 not 61	909
63	62 use oomezd	551
64	31 or 63	982
65	limit 64 to yr="2010-current"	752
66	limit 65 to (danish or english or norwegian or swedish)	741
67	remove duplicates from 66	511



Cochrane Library CENTRAL, Wiley platform. Søg dato: 01.06.2023.

ID	Search	Hits
#1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"] or "chronic lymphatic leukemia":kw	1445
#2	(chronic NEAR/2 (lymphocytic or lymphatic or lymphatic or lymphoblastic or b-cell) NEAR/2 (leukaemia or leukemia)):ti,ab	1791
#3	((small or well-differentiated) NEAR/2 lymphocytic NEAR/2 lymphoma):ti,ab	320
#4	(sll or small NEXT cell NEXT lymphoma):ti,ab	354
#5	#1 or #2 or #3 or #4	2159
#6	[mh "Agammaglobulinaemia Tyrosine Kinase"] or "Bruton tyrosine kinase":kw	78
#7	((("bruton tyrosine kinase" or BTK) NEAR/1 inhibitor*):ti,ab	464
#8	(acalabrutinib or Calquence*):ti,ab,kw	171
#9	(ibrutinib or Imbruvica*):ti,ab,kw	758
#10	(zanubrutinib or Brukinsa*):ti,ab,kw	87
#11	(obinutuzumab or Gazyva*):ti,ab,kw	482
#12	(venetoclax or Venclexta* or Venclyxto*):ti,ab,kw	552
#13	(rituximab or Mabthera* or Rituxan*):ti,ab,kw	5817
#14	chlorambucil:ti,ab,kw	771
#15	(chemoimmunotherapy or chemo-immunotherapy):ti,ab	887
#16	{or #6-#15}	7870
#17	#5 and #16	1315
#18	clinicaltrials gov:so	248630
#19	NCT*:au	245880
#20	trialssearch:so	215427
#21	review:ti,pt	4811
#22	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	223088



ID	Search	Hits
#23	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	49320
#24	annual meeting:ab	13894
#25	{or #18-#24}	738829
#26	#17 not #25	481
#27	#26 with Publication Year from 2010 to 2023, in Trials	330



Konferenceabstracts

Der er søgt i EMBASE fra år 2020 og frem. Søgedato: 01.06.2023.

1	chronic lymphatic leukemia/	46323
2	(chronic adj3 (lymphocytic or lymphatic or lymphatic or lymphoblastic or b-cell) adj3 (leukaemia or leukemia)).ti,ab.	39085
3	((small or well-differentiated) adj3 lymphocytic adj3 lymphoma).ti,ab.	3276
4	(sll or small cell lymphoma).ti,ab.	3362
5	or/1-4	54933
6	Bruton tyrosine kinase/	4001
7	((bruton tyrosine kinase or BTK) adj2 inhibitor*).ti,ab.	4538
8	acalabrutinib/ or (acalabrutinib or Calquence*).ti,ab.	1858
9	ibrutinib/ or (ibrutinib or Imbruvica*).ti,ab.	12098
10	zanubrutinib/ or (zanubrutinib or Brukinsa*).ti,ab.	905
11	obinutuzumab/ or (obinutuzumab or Gazyva*).ti,ab.	4240
12	venetoclax/ or (venetoclax or Venclexta* or Venclyxto*).ti,ab.	9721
13	rituximab/ or (rituximab or Mabthera* or Rituxan*).ti,ab.	110243
14	chlorambucil/ or chlorambucil.ti,ab.	19623
15	chemoimmunotherapy.ti,ab.	5224
16	chemo-immunotherapy.ti,ab.	2259
17	or/6-16	147715
18	crossover procedure/	75320
19	double blind procedure/	210883
20	randomized controlled trial/	787397
21	single blind procedure/	52022
22	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	2809252



23	or/18-22	2919614
24	5 and 17 and 23	1835
25	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	1744112
26	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	7253574
27	24 not (25 or 26)	1809
28	conference abstract.pt.	4776445
29	27 and 28	961
30	limit 29 to yr="2020-current"	268
31	limit 30 to (english or danish or norwegian or swedish)	265



Der er søgt i EMBASE fra år 2020 og frem. Søgedato: 01.09.2023.

1	chronic lymphatic leukemia/
2	(chronic adj3 (lymphocytic or lymphatic or lymphatic or lymphoblastic or b-cell) adj3 (leukaemia or leukemia)).ti,ab.
3	((small or well-differentiated) adj3 lymphocytic adj3 lymphoma).ti,ab.
4	(sll or small cell lymphoma).ti,ab.
5	or/1-4
6	Bruton tyrosine kinase/
7	((bruton tyrosine kinase or BTK) adj2 inhibitor*).ti,ab.
8	acalabrutinib/ or (acalabrutinib or Calquence*).ti,ab.
9	ibrutinib/ or (ibrutinib or Imbruvica*).ti,ab.
10	zanubrutinib/ or (zanubrutinib or Brukinsa*).ti,ab.
11	obinutuzumab/ or (obinutuzumab or Gazyva*).ti,ab.
12	venetoclax/ or (venetoclax or Venclexta* or Venclyxto*).ti,ab.
13	rituximab/ or (rituximab or Mabthera* or Rituxan*).ti,ab.
14	chlorambucil/ or chlorambucil.ti,ab.
15	chemoimmunotherapy.ti,ab.
16	chemo-immunotherapy.ti,ab.
17	or/6-16
18	crossover procedure/
19	double blind procedure/
20	randomized controlled trial/
21	single blind procedure/
22	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.
23	or/18-22
24	5 and 17 and 23



25	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	
26	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	
27	24 not (25 or 26)	
28	conference abstract.pt.	
29	27 and 28	
30	limit 29 to yr="2020-current"	
31	limit 30 to (english or danish or norwegian or swedish)	
32	CLL.ti,ab. or 5	
33	32 and 17 and 23	
34	28 and 33	
35	limit 34 to yr="2020-current"	
36	limit 35 to (english or danish or norwegian or swedish)	
37	36 not 31	
38	(202308* or 202307* or "20230630" or 2023062* or 2023061* or "20230602" or "20230603" or "20230604" or "20230605" or "20230606" or "20230607" or "20230608" or "20230609").dc.	
39	37 not 38	41



Cochrane Library CENTRAL, Wiley platform. Søggedato: 01.06.2023.

ID	Search	Hits
#1	[mh "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"] or "chronic lymphatic leukemia":kw	1445
#2	(chronic NEAR/2 (lymphocytic or lymphatic or lymphatic or lymphoblastic or b-cell) NEAR/2 (leukaemia or leukemia)):ti,ab	1791
#3	((small or well-differentiated) NEAR/2 lymphocytic NEAR/2 lymphoma):ti,ab	320
#4	(sll or small NEXT cell NEXT lymphoma):ti,ab	354
#5	#1 or #2 or #3 or #4	2159
#6	[mh "Agammaglobulinaemia Tyrosine Kinase"] or "Bruton tyrosine kinase":kw	78
#7	(("bruton tyrosine kinase" or BTK) NEAR/1 inhibitor*):ti,ab	464
#8	(acalabrutinib or Calquence*):ti,ab,kw	171
#9	(ibrutinib or Imbruvica*):ti,ab,kw	758
#10	(zanubrutinib or Brukinsa*):ti,ab,kw	87
#11	(obinutuzumab or Gazyva*):ti,ab,kw	482
#12	(venetoclax or Venclexta* or Venclyxto*):ti,ab,kw	552
#13	(rituximab or Mabthera* or Rituxan*):ti,ab,kw	5817
#14	chlorambucil:ti,ab,kw	771
#15	(chemoimmunotherapy or chemo-immunotherapy):ti,ab	887
#16	{or #6-#15}	7870
#17	#5 and #16	1315
#18	clinicaltrials gov:so	248630
#19	NCT*:au	245881
#20	trialssearch:so	215428
#21	review:ti,pt	4811
#22	{or #18-#21}	468993



ID	Search	Hits
#23	#17 not #22	1052
#24	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	223418
#25	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	49321
#26	annual meeting:ab	13894
#27	{or #24-#26}	270965
#28	#23 and #27	571
#29	#28 with Publication Year from 2020 to 2023, in Trials	148

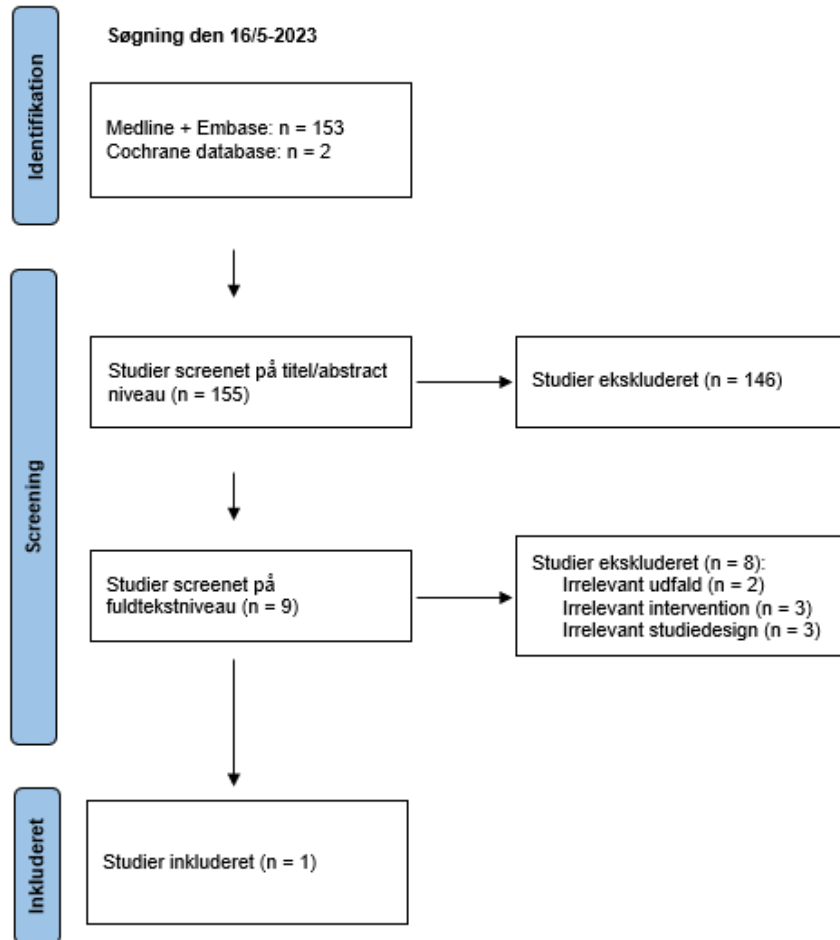
Håndøgning, konferencer 2022-2023:

ASCO 2023; ESMO 2022; EHA Library 2023; ASH 2023: **2 relevante hits**



Bilag 2: Prismadiagrammer

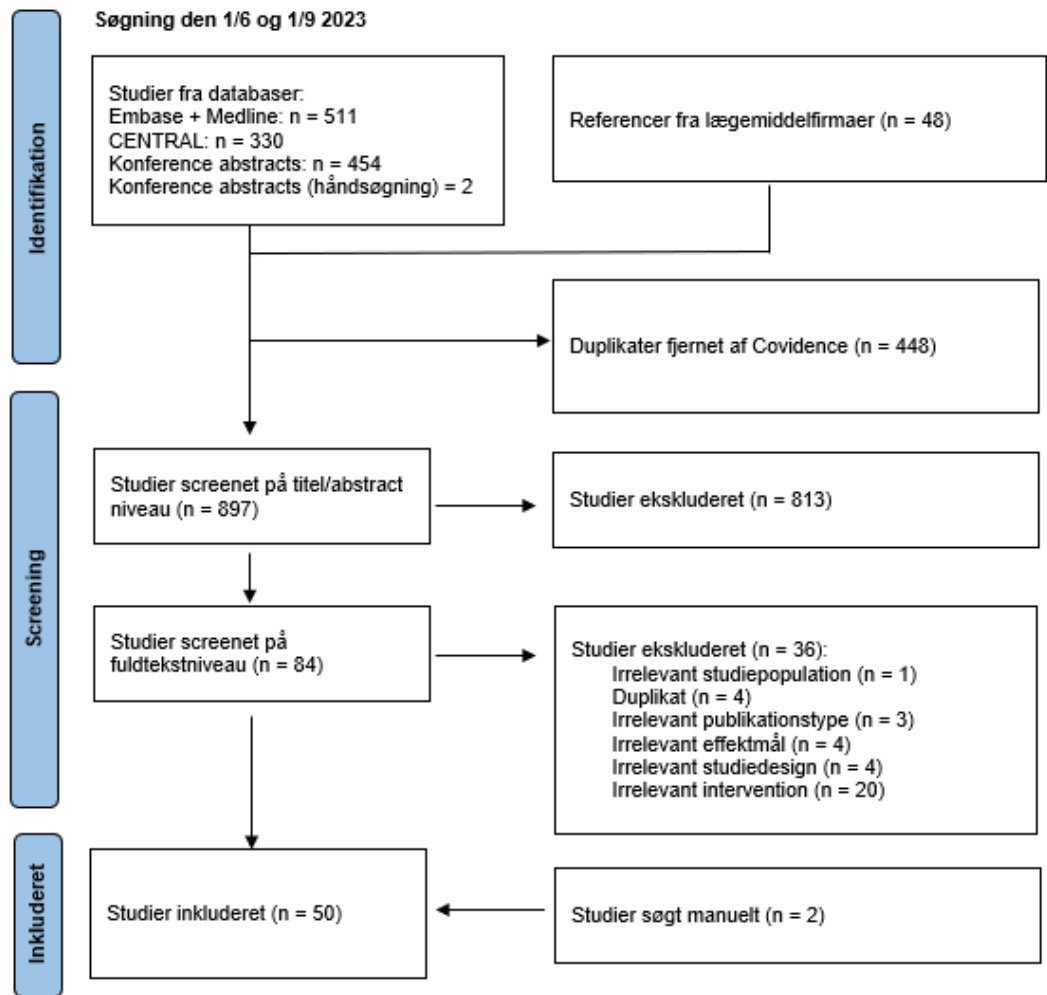
Systematiske litteraturgennemgange



Fra: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 (<http://www.prisma-statement.org/>)



Primærlitteratur



Fra: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 (<http://www.prisma-statement.org/>)

Bilag 3: Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede RCT-studier

Tabel 10-1. Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede RCT-studier

Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede RCT-studier								
Studie	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Studiedesign	Studiepopulation	Effekt mål	Median opfølgningstid (seneste data-cut)
ELEVATE-TN (NCT02475681) [28]	Acala	Acala + O	Chlor + O	-	Randomiseret Open-label Fase 3 Multicenter, 18 lande <i>Cross-over</i> fra Chlor + O til Acala tilladt (45/169)	Patienter med tidligere ubehandlet CLL > 65 år eller 18-64 år med CrCl < 70 ml/min eller CIRS > 6 samt ECOG PS < 2	PFS ¹ OS	58,2 mdr. for OS
FLAIR (ISRCTN01844152) [29]	Ibru	FCR	-	-	Randomiseret Open-label Fase 3 Multicenter (UK)	Patienter med tidligere ubehandlet CLL, 18-75 år og WHO PS < 2 Patienter, hvor > 20 % af deres CLL-celler havde del17p/TP53-mutation, blev ekskluderet	PFS ¹ OS	53 mdr.

Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede RCT-studier

ALLIANCE (NCT01886872) [12]	Ibru + R	Benda + R	-	-	Randomiseret Open-label Fase 3 Multicenter (USA og Canada) <i>Cross-over</i> fra benda + R til Ibru tilladt (30/183)	Patienter > 65 år og ECOG PS 0-2 med tidligere ubehandlet CLL	PFS ¹ OS	55 mdr.
CLL11 (NCT01010061) [30]	Chlor + O	Chlor + R	-	-	Randomiseret Open-label Fase 3 Multicenter, 26 lande <i>Cross-over</i> fra chlor + R til chlor + O tilladt	Patienter med tidligere ubehandlet CLL med CIRS > 6 eller CrCl < 70 ml/min	PFS ¹ OS	59,4 mdr.
MABLE (NCT01056510) [31]	Benda + R	Chlor + R	-	-	Randomiseret Open-label Fase 3 Multicenter, 8 lande	Patienter med tidligere ubehandlet CLL2, > 18 år, Binet stadie B/C3, ECOG performance status < 2 og uegnede til fludarabin-baseret behandling	PFS ⁴ OS ⁴	23,5 mdr. for benda + R 23,3 mdr. for chlor + R
CLL14 (NCT02242942) [32,33]	Ven + O	Chlor + O	-	-	Randomiseret Open-label Fase 3 Multicenter, 21 lande	Patienter med tidligere ubehandlet CLL med CIRS > 6 eller CrCl < 70 ml/min	PFS ¹ OS	76,4 mdr.

Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede RCT-studier

E1912 (NCT02048813) [34,35]	Ibru + R	FCR	-	-	Randomiseret Open-label Fase 3 Multicenter	Patienter med tidligere ubehandlet CLL > 18 år og < 70 år, som var egnede til FCR-behandling Patienter med del17p/tp53-mutation blev ekskluderet	PFS ¹ OS	69,6 mdr.
GAIA (CLL13) (NCT02950051) [36]	Ven + R	Ven + O	FCR	Ibru + ven + O	Randomiseret Open-label Fase 3 Multicenter, 10 lande	Patienter med tidligere ubehandlet CLL med CIRS < 6, CrCl > 70 ml/min og ECOG PS < 2 (FCR/BR-egneede) Patienter med del17p/tp53-mutation blev ekskluderet	PFS ¹ OS	38,8 mdr.
GLOW (NCT03462719) [37,38]	Ibru + ven	Chlor + O	-	-	Randomiseret Open-label Fase 3 Multicenter, 14 lande <i>Cross-over</i> fra begge arme til ibru tilladt	Patienter > 65 år eller 18-64 år med CIRS > 6 og /eller CrCl < 70 ml/min Patienter med del17p/tp53-mutation blev ekskluderet	PFS ¹ OS	PFS: 46 mdr. OS: 52 mdr.
CLL10 (NCT00769522) [39]	Benda + R	FCR	-	-	Randomiseret Open label Fase 3 Multicenter, 5 lande	Patienter med tidligere ubehandlet CLL 33–81 år, ECOG status 0–2, CIRS < 6, CrCl > 70 ml/min (FCR/BR-egneede) Patienter med del17p/tp53-mutation blev ekskluderet	PFS ¹ OS	58,2 mdr.

Oversigt over studiekarakteristika for inkluderede RCT-studier

SEQUOIA (NCT03336333) [40,41]	Benda + R	Zanu	-	-	Randomiseret Open-label Fase 3 Multicenter, 14 lande og regioner Cross-over fra benda + R til zanu tilladt (15/227)	Patienter med tidligere ubehandlet CLL > 65 år eller 18-64 år og med mindst en af følgende faktorer opfyldt; CIRS > 6, CRCL < 70 ml/min, alvorlig eller multiple infektioner i de seneste 2 år, samt ECOG PS < 2	PFS ¹ OS	43,7 mdr.
ILLUMINATE (NCT02264574) [42,43]	Ibru + O	Chlor + O	-	-	Randomiseret Open-label Fase 3 Multicenter, 9 lande og regioner Cross-over fra chlor + O til ibru tilladt (40 %).	Patienter med tidligere ubehandlet CLL > 65 år eller 18-64 år og med mindst en af følgende faktorer opfyldt; CIRS > 6, CRCL < 70 ml/min, del17p-mutation bekræftet ved FISH eller TP53-mutation, samt ECOG PS < 2	PFS ¹ OS	45 mdr. for Ibru + O 43 mdr. for Chlor + O

¹ Primære effektmål.

² Patienter behandlet i anden linje blev også inkluderet i studiet, men i denne behandlingsvejledning anvendes kun data fra patienter behandlet i første linje.

³ Patienter med progressivt Binet stadie A inkluderet efter protokolændring.

⁴ Sekundære effektmål.

Bilag 4: Oversigt over baselinekarakteristika for inkluderede RCT-studier

Tabel 10-2. Oversigt over baselinekarakteristika for inkluderede RCT-studier

Oversigt over baselinekarakteristika for inkluderede RCT-studier						
Studie	Antal patienter (ITT-population), N	Alder, median, år	Køn, andel mænd, %	IGHV umuteret, %	Del17p/TP53 mutation, % ¹	Del 11q mutation, %
ELEVATE-TN (NCT02475681) [28]	Acala: 179 Acala + O: 179 Chlor + O: 177	Acala: 70 Acala + O: 70 Chlor + O: 71	Acala: 62 Acala + O: 62 Chlor + O: 60	Acala: 67 Acala + O: 58 Chlor + O: 66	Acala: 12,8 Acala + O: 14,0 Chlor + O: 14,1	Acala: 17,3 Acala + O: 17,3 Chlor + O: 18,6
FLAIR (ISRCTN01844152) [29]	Ibru: 386 FCR: 385	Ibru: 63 FCR: 62	Ibru: 55,7 FCR: 60	Ibru: 56,7 FCR: 55,8	Ekskluderet	Ikke oplyst
ALLIANCE (NCT01886872) [12]	Ibru (+ R): 182 Benda + R: 183	Ibru (+ R): 71 Benda + R: 70	Ibru (+ R): 68 Benda + R: 65	Ibru (+ R): 63 Benda + R: 58	Ibru (+ R): 5 Benda + R: 8	Ibru (+ R): 19 Benda + R: 18
CLL11 (NCT01010061) [30]	Chlor + O: 333 Chlor + R: 330	Chlor + O: 74 Chlor + R: 73	Chlor + O: 61 Chlor + R: 62	Chlor + O: 62 Chlor + R: 61	Chlor + O: 7 Chlor + R: 7	Chlor + O: 16 Chlor + R: 17

Oversigt over baselinekarakteristika for inkluderede RCT-studier

MABLE (NCT01056510) [31]	Benda + R: 121 Chlor + R: 120	Benda + R: 72 Chlor + R: 72	Benda + R: 58 Chlor + R: 67	Benda + R: 64 Chlor + R: 55,7	Benda + R: 8 Chlor + R: 3	Benda + R: 20 Chlor + R: 16
CLL14 (NCT02242942) [32,33]	Ven + O: 216 Chlor + O: 216	Ven + O: 72 Chlor + O: 71	Ven + O: 68 Chlor + O: 66	Ven + O: 61 Chlor + O: 59	Ven + O: 12,0 Chlor + O: 11,5	Ven + O: 17 Chlor + O: 18
E1912 (NCT02048813) [34,35]	Ibru + R: 354 FCR: 175	Ibru + R: 58 FCR: 57	Ibru + R: 66,7 FCR: 68,6	Ibru + R: 75 FCR: 61,7	Ibru + R: 0,6 FCR: 0	Ibru + R: 22 FCR: 22,3
GAIA (CLL13) (NCT02950051) [36]	Ven + R: 237 Ven + O: 229 FCR/Benda + R: 229 Ibru + ven + O: 231	Ven + R: 62 Ven + O: 62 FCR/Benda + R: 61 Ibru + ven + O: 60	Ven + R: 73,8 Ven + O: 74,7 FCR/Benda + R: 71,2 Ibru + ven + O: 68,4	Ven + R: 58,5 Ven + O: 59,4 FCR/Benda + R: 58,0 Ibru + ven + O: 54,9	Ekskluderet	Ven + R: 19,0 Ven + O: 19,2 FCR/Benda + R: 17,9 Ibru + ven + O: 13,9
GLOW (NCT03462719) [38]	Ibru + ven: 106 Chlor + O: 105	Ibru + ven: 71 Chlor + O: 71	Ibru + ven: 55,7 Chlor + O: 60,0	Ibru + ven: 67,1 Chlor + O: 66,7	Ekskluderet	Ibru + ven: 18,9 Chlor + O: 17,1
CLL10 (NCT00769522) [39]	Benda + R: 282 FCR: 279	Benda + R: 62,1 FCR: 61	Benda + R: 71 FCR: 74	Benda + R: 68 FCR: 55	Ekskluderet	Benda + R: 23 FCR: 24

Oversigt over baselinekarakteristika for inkluderede RCT-studier

SEQUOIA (NCT03336333) [40,41]	Benda + R: 238 Zanu: 241	Benda + R: 70 Zanu: 70	Benda + R: 61 Zanu: 64	Benda + R: 52 Zanu: 53	Benda + R: 0 Zanu: 1	Benda + R: 19 Zanu: 18
ILLUMINATE (NCT02264574) [42,43]	Ibru + O: 113 Chlor + O: 116	Ibru + O: 70 Chlor + O: 72	Ibru + O: 59 Chlor + O: 68	Ibru + O: 62 Chlor + O: 53	Ibru + O: 16 Chlor + O: 20	Ibru + O: 12 Chlor + O: 19

¹FLAIR: Patienter, hvor > 20 % af CLL-cellerne havde del17p-mutation detekteret vha. FISH, blev ekskluderet; GAIA: Patienter med del17p/TP53-mutation blev ekskluderet; GLOW: Patienter med del17p og/eller kendt TP53-mutation blev ekskluderet. CLL10: Patienter med del17p-mutation detekteret vha. FISH blev ekskluderet.

Bilag 5: Oversigt over rapporterede uønskede hændelser grad 3-5 i de inkluderede studier

Tabel 10-3. Uønskede hændelser grad 3-5 i de inkluderede studier, herunder hændelser af særlig interesse

Studie	ELEVATE-TN ¹ [28,46]		FLAIR ² [29]		ALLIANCE ³ [12]		CLL11 ⁴ [30]		Mable ⁵ [31]		
	Acala (N = 179)	Acala + O (N = 178)	Chlor + O (N = 169)	FCR (N = 378)	Ibru (+R) (N = 384)	Benda + R (N = 176)	Ibru (+R) (N = 180)	Chlor + O (N = 336)	Chlor + R (N = 321)	Benda + R (N = 177; 1L: N = 121)	Chlor + R (N = 178; 1L: N = 120)
Uønskede hændelser i alt, grad 3-5, n (%)	89 (49,7)	125 (70,2)	118 (69,8)	–	–	–	–	235 (69,9)	177 (55,1)	132 (74,6)	113 (63,5)
Anæmi, n (%) ¹³	11 (6,1)	8 (4,5)	12 (7,1)	54 (14,3)	13 (3,4)	21 (11,9)	19 (10,6)	14 (4,2)	12 (3,7)	18 (10,2)	12 (6,7)
Atrieflimren, n (%)	0	1 (0,6)	0	1 (< 1)	6 (1,6)	3 (1,7)	17 (9,4)	–	–	–	–
Hypertension, n (%)	4 (2,2)	5 (2,8)	5 (3,0)	–	–	19 (10,8)	53 (29,4)	–	–	–	–
Blødning, n (%) ¹⁴	3 (1,7)	3 (1,7)	0	1 (< 1)	4 (1,0)	0	3 (1,7)	–	–	–	–
Infektioner, n (%) ¹⁵	25 (14,0)	37 (20,8)	14 (8,3)	34 (9,0)	33 (8,6)	15 (8,5)	36 (20,0)	40 (11,9)	44 (13,7)	33 (18,6)	15 (8,4)
Febril neutropeni, n (%) ¹⁶	2 (1,1)	3 (1,7)	7 (4,1)	2 (< 1)	15 (4,0)	13 (7,4)	3 (1,7)	8 (2,4)	4 (1,2)	12 (6,8)	7 (3,9)
Reduktion af hvide blodlegemer, n (%) ¹⁷	–	–	–	203 (53,7)	59 (15,3)	10 (5,7)	19 (10,6)	15 (4,5)	3 (<1)	29 (16,4)	15 (8,4)
Sekundær malignitet, n (%) ¹⁸	16 (8,9)	19 (10,7)	13 (7,7)	57 (15,1)	29 (7,6)	1 (<1)	9 (5,0)	13 (3,9)	13 (4,0)	–	–
Sekundær malignitet, ekskl. non-melanom hudkræft, n (%) ¹⁹	–	–	–	–	–	–	–	5 (1,5)	2 (<1)	–	–
Ophør af behandling pga. uønskede hændelser, n (%)	16 (8,9)	20 (11,2)	25 (14,8)	78 (20,6)	13 (3,4)	–	–	44 (13,1)	25 (7,8)	22 (18,2)	14 (11,7)

Studie	CLL14 ⁶ [32]		E1912 ⁷ [34]		GAIA ⁸ [36]			GLOW ⁹ [38]		
	Chlor + O (N = 214)	Ven + O (N = 212)	FCR (N = 158)	Ibru (+ R) (N = 352)	Ven + O (N = 228)	Ven + R (N = 237)	Ibru + ven + O (N = 231)	FCR/Benda + R (N = 216)	Chlor + O (N = 105)	Ibru + ven (N = 106)
Uønskede hændelser i alt, grad 3-5, n (%)	166 (77,6)	169 (79,7)	126 (79,7)	282 (80,1)	192 (84,2)	173 (73,0)	193 (83,5)	176 (81,5)	73 (69,5)	80 (75,5)
Anæmi, n (%) ¹³	14 (6,5)	17 (8,0)	23 (14,6)	17 (4,8)	11 (4,8)	9 (3,8)	9 (3,9)	16 (7,4)	2 (1,9)	3 (2,8)
Atrieflimren, n (%)	3 (1,4)	4 (1,9)	2 (1,3)	11 (3,1)	0	1 (<1)	6 (2,6)	1 (<1)	0	7 (6,6)
Hypertension, n (%)	1 (<1)	7 (3,3)	13 (8,2)	66 (18,8)	4 (1,8)	5 (2,1)	13 (5,6)	3 (1,4)	2 (1,9)	8 (7,5)
Blødning, n (%) ¹⁴	–	–	0	4 (1,1)	–	–	–	–	–	–
Infektioner, n (%) ¹⁵	25 (11,7)	25 (11,8)	15 (9,5)	33 (9,4)	30 (13,2)	25 (10,5)	49 (21,2)	40 (18,5)	12 (11,4)	18 (17,0)
Febril neutropeni, n (%) ¹⁶	8 (3,7)	11 (5,2)	25 (15,8)	8 (2,3)	7 (3,1)	10 (4,2)	18 (7,8)	24 (11,1)	3 (2,9)	2 (1,9)
Reduktion af hvide blodlegemer, n (%) ¹⁷	11 (5,1)	8 (3,8)	70 (44,3)	70 (19,9)	19 (8,3)	4 (1,7)	5 (2,2)	33 (15,3)	–	–
Sekundær malignitet, n (%) ¹⁸	22 (10,2)	36 (17,0)	13 (7,4)	27 (7,6)	17 (7,4)	19 (8,0)	18 (7,8)	30 (13,9)	10 (9,5)	8 (7,5)
Sekundær malignitet, ekskl. non-melanom hudkræft, n (%) ¹⁹	15 (7,0)	17 (8,0)	5 (2,9)	11 (3,1)	7 (3,1)	5 (2,1)	5 (2,2)	10 (4,6)	2 (1,9)	3 (2,8)
Ophør af behandling pga. uønskede hændelser, n (%)	35 (16,4)	33 (15,6)	38 (24,1)	40 (11,4)	13 (5,7)	14 (5,9)	29 (12,6)	33 (15,3)	2 (1,9)	11 (10,4)

Studie	CLL10 ¹⁰ [39]		SEQUOIA ¹¹ [40,51]		ILLUMINATE ¹² [43]	
	Benda + R (N = 278)	FCR (N = 279)	Benda + R (N = 227)	Zanu (N = 240)	Chlor + O (N = 115)	Ibru + O (N = 113)
Uønskede hændelser i alt, grad 3-5, n (%)	234 (84,2)	261 (93,5)	169 (74,4)	126 (52,5)	83 (72,2)	87 (77,0)
Anæmi, n (%) ¹³	29 (10,4)	38 (13,6)	4 (1,8)	1 (<1)	9 (7,8)	4 (3,5)
Atrieflimren, n (%)	–	–	3 (1,3)	1 (<1)	0	6 (5,3)
Hypertension, n (%)	–	–	11 (4,8)	15 (6,3)	4 (3,5)	4 (3,5)
Blødning, n (%) ¹⁴	–	–	4 (1,8)	9 (3,8)	0	4 (3,5)
Infektioner, n (%) ¹⁵	74 (26,6)	111 (39,8)	43 (18,9)	39 (16,3)	6 (5,2)	11 (9,7)
Febril neutropeni, n (%) ¹⁶	–	–	17 (7,5)	2 (<1)	7 (6,1)	4 (4,4)
Reduktion af hvide blodlegemer, n (%) ¹⁷	135 (48,6)	225 (80,6)	–	–	3 (2,6)	2 (1,8)
Sekundær malignitet, n (%) ¹⁸	12 (4,3)	20 (7,2)	7 (3,1)	17 (7,1)	1 (<1)	5 (4,4)
Sekundær malignitet, ekskl. non-melanom hudkræft, n (%) ¹⁹	0	0	1 (<1)	3 (1,3)	1 (<1)	0
Ophør af behandling pga. uønskede hændelser, n (%)	24 (8,6)	26 (9,6)	31 (13,7)	20 (8,3)	18 (15,7)	15 (13,3)

CTCAE: (US National Cancer Institute) Common Terminology Criteria for Adverse Events grades; iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; – : ikke oplyst.

¹CTCAE version 4.03; rapporterer specifikke uønskede hændelser grad 3-5; monitoreret fra første dosis indtil 30 dage efter sidste dosis eller til opstart af anden behandling.

²CTCAE version 5.0; rapporterer specifikke uønskede hændelser grad 3-5 men ikke samlet antal uønskede hændelser grad 3-5; monitoreret inden for et år efter randomisering; hypertension er ikke oplyst konsekvent og fremstår derfor som ikke oplyst.

³CTCAE version 4.0; der er trukket oplysninger for ibru monoterapi; rapporterer specifikke hæmatologiske og non-hæmatologiske uønskede hændelser grad 3-5, men ikke samlet antal uønskede hændelser grad 3-5; monitoreret under behandling og opfølgning, uønskede hændelser opstået efter *cross-over* er ekskluderet.

⁴CTCAE version 4.0; rapporterer specifikke uønskede hændelser grad 3-5; monitoreret under hele studieperioden.

⁵CTCAE version 4.0; rapporterer uønskede hændelser for patienter i både første- og andenlinjebehandling, resultatet vedr. ophør af behandling pga. uønskede hændelser omfatter dog kun patienter i førstelinjebehandling; rapporterer specifikke grad 3-5 uønskede hændelser i ≥ 5 % af patienterne i en af armene; monitoreret under hele studieperioden.

⁶CTCAE version 4.0; rapporterer specifikke grad 3-5 uønskede hændelser i ≥ 1 % af patienterne i en af armene; monitoreret indtil 28 dage efter sidste dosis.

⁷CTCAE version 4.0; rapporterer specifikke grad 3-5 uønskede hændelser; monitoreret under hele studieperioden.

⁸CTCAE version 4.0; rapporterer specifikke grad 3 og 4 uønskede hændelser i ≥ 2 % af patienterne i en af armene; monitoreret indtil 28 dage efter sidste dosis, indtil næste behandling (uønskede hændelser af særlig interesse), eller til studiets afslutning (alle autoimmune komplikationer og sekundær malignitet).

⁹CTCAE version 4.03; rapporterer specifikke grad 3 og 4 uønskede hændelser i ≥ 5 % i en af armene og alle grad 5 uønskede hændelser; monitoreret under hele studieperioden.

¹⁰CTCAE version 3.0; rapporterer specifikke grad 3-5 uønskede hændelser for hele studieperioden; monitoreret under hele studieperioden.

¹¹CTCAE version 4.03 (non-hæmatologiske uønskede hændelser); hæmatologiske uønskede hændelser blev graderet efter iwCLL-kriterier; rapporterer specifikke grad 3-5 uønskede hændelser; monitoreret under hele studieperioden og indtil progression eller opstart af ny behandling.

¹²CTCAE version 4.03 (non-hæmatologiske uønskede hændelser); hæmatologiske uønskede hændelser blev graderet efter iwCLL-kriterier; rapporterer specifikke grad 3-5 uønskede hændelser; monitoreret fra første dosis indtil 30 dage efter sidste dosis eller opstart af anden behandling.

¹³ELEVATE-TN: Uønskede hændelser blandt ≥ 10 patienter i de første 6 mdr; GLOW: Oplyst som SAE i ≥ 2 % af patienterne i en af armene.

¹⁴Betegnelsen dækker over petekkier, kontusion, hæmorrhage, hæmatom, hæmatemese, hæmoptyse, hæmarthrose og hæmolyse.

¹⁵MABLE: Kun oplyst som SAE og inkl. infestationer; CLL14 og GLOW: Inkl. Infestationer.

¹⁶ELEVATE-TN: SAE ved frekvens ≥ 2 %; GLOW: Oplyst som andel af patienter med neutropeni.

¹⁷Inkl. leukocytose og leukopeni.

¹⁸E1912: Andel beregnet ud fra total population for FCR (N = 175) og Ibru (+ R) (N = 354); CLL11 og GAIA: Inkl. maligne, benigne og uspecificerede neoplasmer.

¹⁹ELEVATE-TN: På tværs af interventionerne var 22 (55%) af de 40 sekundære maligniteter non-melanom hudkræft; FLAIR, ALLIANCE: Det fremgår ikke, hvor stor en andel der var non-melanom hudkræft; CLL11: I Chlor + R-gruppen havde 1 person (< 1 %) desuden benignt neoplasme i huden.

Bilag 6: Risiko for bias

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

Vurdering af risiko for bias: ELEVATE-TN, [NCT02475681], Sharman 2020 [28]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: <i>Patients were randomly assigned (1:1:1) via a centralised interactive voice and web response system to receive acalabrutinib-obinutuzumab, acalabrutinib monotherapy, or obinutuzumab-chlorambucil. Patients were stratified based on the presence or absence of del(17)(p13·1), ECOG PS score (0–1 vs 2), and geographic region (North America, western Europe, or other). Patients and investigators were not masked to treatment.</i></p> <p>Fordelingen af baselinekarakteristika var sammenlignelige mellem patientgrupperne: <i>Baseline demographic and disease characteristics were similar between groups.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling af intervention	Forbehold	<p>Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter.</p> <p>Lidt flere patienter randomiseret til chlor + O sammenlignet med acala og acala + O påbegyndte ikke den tildelte intervention (< 1 % i acala + O-gruppen, 0 % i acala-gruppen og 5 % i chlor + O-gruppen).</p>
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	<p>Effektmålene blev analyseret for intent-to-treat-populationen, mens sikkerhed blev analyseret for de patienter, der modtog mindst én dosis studiemedicin: <i>Efficacy was analysed in the intention-to-treat population according to the randomly assigned treatment group. Safety was analysed in all patients who received at least one dose of any study medication.</i></p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<p>Behandlingen var blindet for den uafhængige komité, der analyserede resultaterne: <i>An independent data monitoring committee periodically reviewed safety data and efficacy results in the planned interim analysis. A masked independent review committee (IRC) assessed progression and response data. The study sponsor did not do any aggregated analyses by treatment group until after the IRC had been unmasked.</i></p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser. Denne er tilgængelig i det udgivne <i>supplementary appendix</i> og indeholder de nødvendige detaljer.</p>
Overordnet risiko for bias	Lav	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er lav

Vurdering af risiko for bias: FLAIR [ISRCTN01844152], Hillmen 2023 [29]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Fra artiklen: <i>Patients were randomly assigned (1:1) by means of minimisation (Binet stage, age, sex, and centre) with a random element in a web-based system.</i> Fordelingen af baselinekarakteristika var sammenlignelig mellem patientgrupperne (<i>patient and disease characteristics were well balanced between groups</i>)
Risiko for bias ved tildeling af intervention	Lav	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter. Få patienter påbegyndte ikke den tildelte intervention (2 % i FCR-gruppen; < 1 % i Ibru + R-gruppen).
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: <i>Efficacy analyses were done by intention to treat. The safety population included all patients who received at least one dose of study treatment.</i>
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. Den er tilgængelig i studieprotokollen og det udgivne <i>supplementary appendix</i> og indeholder de nødvendige detaljer.
Overordnet risiko for bias	Lav	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat

Vurdering af risiko for bias: ALLIANCE [NCT01886872], Woyach 2018 [12]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	<p>Fra artiklen: <i>Patients were randomly assigned, in a 1:1:1 ratio, to receive bendamustine plus rituximab, ibrutinib, or ibrutinib plus rituximab. A dynamic randomization method was used, with stratification according to risk factors for CLL.</i></p> <p>Fordelingen af baselinekarakteristika var overordnet sammenlignelig mellem patientgrupperne: <i>There was no significant difference among the three treatment groups with regard to baseline characteristics, with the exception of a higher percentage of patients with a complex karyotype in the ibrutinib plus-rituximab group than in the other two treatment groups (P = 0.04).</i></p>
Risiko for bias ved tildeling af intervention	Lav	<p>Studiet var open-label, og behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter.</p> <p>Få patienter påbegyndte ikke den tildelte intervention (< 1 % i ibru + R-gruppen; 4 % i benda + R-gruppen).</p> <p>30 patienter krydsede over fra benda + R til ibru-behandling.</p>
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	<p>Effektmålene blev analyseret for intent-to-treat-populationen: <i>PFS and OS curves were estimated using the method of Kaplan-Meier for the intent-to-treat population.</i></p> <p>Der var en lille andel af populationen, der manglende oplysninger vedr. AE.</p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	<p>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.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser. Den er tilgængelig i studieprotokollen og indeholder de nødvendige detaljer.</p>
Overordnet risiko for bias	Forbehold	<p>Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat</p>

Vurdering af risiko for bias: CLL11 [NCT01010061], Goede 2014 [30]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: <i>Patients were enrolled and randomly assigned to one of the following treatment groups on a 1:2:2 basis: chlorambucil alone, obinutuzumab plus chlorambucil, or rituximab plus chlorambucil. After 118 patients had been assigned to the chlorambucil-alone group, this group was closed on the basis of predefined criteria, and randomization to the two antibody groups was performed on a 1:1 basis. Randomization was stratified according to geographic region and Binet stage. Patients assigned to the chlorambucil-alone group in whom progressive disease developed during treatment or within 6 months after the end of treatment were allowed to cross over to the obinutuzumab -chlorambucil group.</i></p> <p>Fra protokollen: <i>Randomization will be performed by an interactive voice/web based system. Patients will be assigned to the three treatment arms via a block stratified randomization procedure.</i></p> <p>Fordelingen af baselinekarakteristika var sammenlignelig mellem patientgrupperne: <i>Age and clinical characteristics at baseline were well balanced among the treatment groups.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling af intervention	Lav	<p>Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter.</p> <p>Få patienter påbegyndte ikke den tildelte intervention (< 1 % i chlor + O-gruppen; 1 % i chlor + R-gruppen).</p>
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	<p>Effektmålene blev analyseret for intent-to-treat-populationen.</p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	<p>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.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser. Den er tilgængelig i studieprotokollen og indeholder de nødvendige detaljer.</p>
Overordnet risiko for bias	Lav	<p>Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat</p>

Vurdering af risiko for bias: MABLE [NCT01056510], Michallet 2018 [31]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Randomiseringsprocessen er ikke nærmere beskrevet. Fordelingen af baselinekarakteristika var sammenlignelig mellem patientgrupperne: <i>Baseline characteristics were balanced in the 1L population.</i>
Risiko for bias ved tildeling af intervention	Lav	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter. Få patienter påbegyndte ikke den tildelte intervention (< 1 % i benda + R-gruppen; 0 % i chlor + R-gruppen).
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 behandling: <i>Efficacy analyses were conducted on the intent-to treat (ITT) population (all randomized patients). The safety population included all randomized patients who received treatment.</i>
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. Den er tilgængelig i <i>supplementary appendix</i> og indeholder de nødvendige detaljer.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat

Vurdering af risiko for bias: CLL14 [NCT02242942], Fischer 2019 [33]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: <i>Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either venetoclax-obinutuzumab or chlorambucil -obinutuzumab with the use of a Web and voice mail system based on a computer-generated randomization schedule. A block size of six was used to balance the randomization. Patients were stratified according to Binet stage and geographic region.</i></p> <p>Fordelingen af baselinekarakteristika var sammenlignelig mellem patientgrupperne: <i>The demographic and disease characteristics were well balanced between the two treatment groups.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling af intervention	Lav	<p>Studiet var open-label, og behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter.</p> <p>Få patienter påbegyndte ikke den tildelte intervention (2 % i ven + O-gruppen; < 1 % i chlor + O-gruppen).</p>
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	<p>Effektmålene blev analyseret for intent-to-treat-populationen: <i>All efficacy end points were analyzed in the intention-to-treat population.</i></p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<p>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, men i dette studie blev uønskede hændelser vurderet af en uafhængig komité: <i>An independent data and safety monitoring committee reviewed safety regularly</i></p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser. Den er tilgængelig i <i>supplementary appendix</i> og indeholder de nødvendige detaljer.</p>
Overordnet risiko for bias	Lav	<p>Det vurderes, at den samlede risiko for bias er lav</p>

Vurdering af risiko for bias: E1912 [NCT02048813], Shanafelt 2019 [34], Shanafelt 2022 [35]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: Eligible participants underwent randomization, which was stratified according to the age of the patients (<60 years vs. 60 to 70 years), ECOG performance-status score (0 or 1 vs. ≥2), Rai stage (0 to II [low or intermediate risk] vs. III or IV [high risk]), and the presence or absence of chromosome 11q22.3 deletion on fluorescence in situ hybridization analysis. Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive either ibrutinib–rituximab or chemoimmunotherapy with fludarabine–cyclophosphamide–rituximab.</p> <p>Fordelingen af baselinekarakteristika var sammenlignelig mellem patientgrupperne (Tabel 1 i Shanafelt 2019; Suppl. Tabel 1 i Shanafelt 2022).</p>
Risiko for bias ved tildeling af intervention	Forbehold	<p>Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter.</p> <p>Der var 10 % i kemoterapi-gruppen (FCR) mod < 1 % i ibru + R-gruppen, der ikke påbegyndte den tildelte intervention.</p>
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	<p>Effektmålene blev analyseret for intent-to-treat-populationen, mens sikkerhed blev analyseret for de patienter, der modtog behandling: <i>The primary analysis was conducted in the intention-to-treat population, which included all the patients who had undergone randomization, regardless of eligibility or treatment status. The toxicity analysis included all treated patients. The safety analysis included 510 patients who started the assigned protocol therapy.</i></p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	<p>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.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser. Den er tilgængelig i protokollen og indeholder de nødvendige detaljer.</p>
Overordnet risiko for bias	Forbehold	<p>Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat</p>

Vurdering af risiko for bias: GAIA [NCT02950051], Eichhorst 2023 [36]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Fra artiklen: <i>We used a computer-generated randomization list to assign patients in a 1:1:1:1 ratio to one of four treatment groups. Randomization was stratified according to trial group, age (≤ 65 years or >65 years), and Binet stage at staging before the initiation of therapy (A, B, or C).</i> Fordelingen af baselinekarakteristika var sammenlignelig mellem patientgrupperne: <i>All the treatment groups were well balanced with respect to patient characteristics.</i>
Risiko for bias ved tildeling af intervention	Forbehold	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter. Lidt flere patienter i kemoterapi-armen end de øvrige behandlingsarme påbegyndte ikke den tildelte intervention (6 % i kemoterapi-armen, < 1 % i ven + O-armen; 0 % i hhv. ven + R-armen og ibru + ven + O-armen).
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: <i>All efficacy analyses were performed in the intention-to-treat population, which was defined as all patients who had undergone randomization. All safety analyses were performed in the safety population, which was defined as all patients who had received at least one course of trial treatment.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	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, men i dette studie blev uønskede hændelser vurderet af en uafhængig komité: <i>An independent data and safety monitoring board reviewed safety data throughout the trial period until the interim analysis.</i>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser, som er tilgængelig i protokollen og i <i>supplementary appendix.</i>
Overordnet risiko for bias	Lav	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er lav

Vurdering af risiko for bias: GLOW [NCT03462719], Kater 2022 [38], Kater 2023 [37]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	<p>Fra protokollen: <i>Central randomization will be implemented in this study. Subjects will be randomly assigned to 1 of 2 treatment groups based on a computer-generated randomization schedule prepared before the study by or under the supervision of the sponsor. The randomization will be balanced by using randomly permuted blocks and will be stratified by IGHV mutational status (mutated vs. unmutated vs. not available) and presence of del11q (yes vs. no). The interactive web response system (IWRS) will assign a unique intervention code, which will dictate the intervention assignment and matching study intervention kit for the subject.</i></p> <p>Fordelingen af baselinekarakteristika var sammenlignelig mellem patientgrupperne, fraset andelen med CIRS score > 6, som var > 10 %-point højere for patienter behandlet med ibru + ven sammenlignet med patienter behandlet med chlor + O.</p>
Risiko for bias ved tildeling af intervention	Lav	<p>Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter.</p> <p>Alle patienter i begge arme påbegyndte den tildelte intervention.</p>
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	<p>Effektmålene blev analyseret for intent-to-treat-populationen, mens sikkerhed blev analyseret for de patienter, der modtog mindst én dosis studiemedicin: <i>Efficacy end points were analyzed in the intent-to-treat population. Safety analyses included randomly assigned patients who received at least one dose of study treatment.</i></p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	<p>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.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser. Den er tilgængelig i protokollen og indeholder de nødvendige detaljer.</p>
Overordnet risiko for bias	Forbehold	<p>Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat</p>

Vurdering af risiko for bias: CLL10 [NCT00769522], Eichhorst 2016[39]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	<p>Fra artiklen: <i>Eligible patients were randomly assigned (1:1) using a computer generated randomisation list (Institute for Medical Statistics and Epidemiology, Technical University of Munich, Germany). The randomisation was balanced by the use of randomly permuted blocks with a block size of eight and was stratified according to participating country and Binet stage at pre-therapeutic staging (A vs B vs C). The assigned treatment group was provided to the German CLL Study Group central study office, and the screening result together with the confirmation of patient randomisation, and allocation to treatment were sent through the German CLL Study Group central study office to the investigators. Investigators and patients were not masked to the treatment assignment.</i></p> <p>Fordelingen af baselinekarakteristika var sammenlignelig mellem patientgrupperne fraset fordelingen af IGHV-mutationsstatus og alder > 70 år: <i>Both treatment groups were well balanced with respect to disease stage, median age, sex, time from initial diagnosis, physical fitness (CIRS, ECOG status), creatinine clearance, presence of B-symptoms, serum concentration of β2-microglobulin and thymidine kinase, and genomic aberrations according to the hierarchical model and detected by FISH. However, there was an imbalance in the distribution of patients with unmutated IGHV status with a higher proportion in the bendamustine and rituximab group. Moreover, the proportion of patients older than 70 years was higher in the bendamustine and rituximab group than the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab group.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling af intervention	Lav	<p>Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter.</p> <p>1 % af patienterne i FCR-gruppen og < 1 % i BR-gruppen påbegyndte ikke den tildelte intervention.</p>
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	<p>Effektmålene blev analyseret for intent-to-treat-populationen, mens sikkerhed blev analyseret for de patienter, der modtog mindst én dosis studiemedicin: <i>All analyses were done in the intention-to-treat population. Safety analyses were restricted to patients from the intention-to-treat population who received at least one dose of one component of the study treatment. A data and safety monitoring board reviewed the data regularly once randomization was opened.</i></p>

Bias	Risiko for bias	Uddybning
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. Den er tilgængelig i protokollen og indeholder de nødvendige detaljer.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat

Vurdering af risiko for bias: SEQUOIA [NCT03336333], Tam 2022 [40]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: <i>Patients without del(17)(p13·1) were assigned to cohort 1 and randomly assigned (1:1) by sequential block method, using permuted blocks with a random block size of four (total amount of blocks requested was 2400) via a centralised interactive web response system (appendix p 16) to receive zanubrutinib (group A) or bendamustine–rituximab (group B). Cohort 1 randomization was stratified according to four prespecified factors: age (<65 years vs ≥65 years), Binet stage (C vs A/B), IGHV mutational status (mutated vs unmutated), and geographical region (North America vs Europe vs Asia Pacific).</i></p> <p>Fordelingen af baselinekarakteristika var sammenlignelig mellem patientgrupperne. (Tabel 1 i Tam 2022).</p>
Risiko for bias ved tildeling af intervention	Forbehold	<p>Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter.</p> <p>< 1 % af patienterne i zanu-gruppen og knap 5 % i benda + R-gruppen påbegyndte ikke den tildelte intervention.</p>
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	<p>Effektmålene blev analyseret for intent-to-treat-populationen, mens sikkerhed blev analyseret for de patienter, der modtog mindst én dosis studiemedicin: <i>Efficacy endpoints for groups A and B were analysed in the intention-to-treat population. Safety was analysed in all patients who received at least one dose of study treatment.</i></p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<p>Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter.</p> <p>For OS og PFS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning: <i>An independent review committee, whose members were unaware of the treatment group assignments, assessed patients for disease response and progression.</i></p> <p>For uønskede hændelser kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering, men i dette studie blev uønskede hændelser vurderet af en uafhængig komité: <i>An independent data monitoring committee periodically oversaw study conduct and reviewed safety and efficacy results before sponsor review of unblinded data.</i></p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser. Den er tilgængelig i <i>supplementary appendix</i> og indeholder de nødvendige detaljer.</p>
Overordnet risiko for bias	Lav	<p>Det vurderes, at den samlede risiko for bias er lav</p>

Vurdering af risiko for bias: iLLUMINATE [NCT02264574], Moreno 2019[43]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	<p>Fra artiklen: <i>Patients were randomly assigned (1:1) to receive ibrutinib plus obinutuzumab or chlorambucil plus obinutuzumab. A blocked randomisation schedule was generated for each of the two geographic regions (North America and the rest of the world); within each scheme, randomisation was stratified by ECOG performance status (0–1 vs 2) and cytogenetics (del17p with or without del11q vs del11q without del17p vs neither del11q nor del17p). Patients and investigators were not masked to treatment assignment. Randomisation was controlled centrally via an interactive web response system to prevent knowledge of the next assignment in the sequence.</i></p> <p>Fordelelingen af baselinekarakteristika var sammenlignelig mellem patientgrupperne: <i>Patient baseline demographics and disease characteristics were generally comparable between treatment arms.</i></p>
Risiko for bias ved tildeling af intervention	Lav	<p>Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter.</p> <p>Ingen af patienterne i ibru + O-gruppen og < 1 % i chlor + O-gruppen påbegyndte ikke den tildelte intervention.</p>
Risiko for bias ved manglende data for effektmål	Lav	<p>Effektmålene blev analyseret for intent-to-treat-populationen, mens sikkerhed blev analyseret for de patienter, der modtog mindst én dosis studiemedicin: <i>Efficacy was analysed in the intention-to-treat population according to randomly assigned treatment group. Safety was analysed according to actual treatment received in all patients who received at least one dose of any study medication. Safety data were reviewed regularly throughout the study by an independent data monitoring committee.</i></p>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	<p>Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter.</p> <p>For OS og PFS vurderes den manglende blinding ikke at have betydning: <i>Progression and response were assessed by an independent review committee whose members were unaware of the treatment assignments and unaware of the investigator's assessment of response.</i></p> <p>For uønskede hændelser kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering.</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	<p>Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser. Den er tilgængelig i protokollen og indeholder de nødvendige detaljer.</p>
Overordnet risiko for bias	Lav	<p>Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat</p>

Bilag 7: Vurdering af evidensens kvalitet (CINeMA)

Kvaliteten af evidensen for de enkelte interventioner er vurderet ved CINeMA. Herunder fremgår vurderingen for effektmålene samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse for ITT-populationen.

Vurdering af kvaliteten af evidensen for effektmålet samlet overlevelse for ITT-populationen

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Ibru (+R) vs FCR	2 ¹	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for indirekthed. Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.
Acala vs Acala + O	1 ²	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for indirekthed. Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.
Acala vs Chlor + O	1 ²	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for indirekthed. Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Acala + O vs Chlor + O	1 ²	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for indirekthed. Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.
Chlor + O vs Chlor + R	1 ³	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed.
Benda + R vs Chlor + R	1 ⁴	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕○○○ MEGET LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Moderat risiko for indirekthed. Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet tre niveauer for <i>within-study bias</i> , indirekthed og unøjagtighed.
Ven + O vs Chlor + O	1 ⁵	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed.

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Ven + O vs FCR	1 ⁶	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet for sammenligningen er meget bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed.
Ibru + ven vs Chlor + O	1 ⁷	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕○○○ MEGET LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Moderat risiko for indirekthed. Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet tre niveauer for <i>within-study bias</i> , indirekthed og unøjagtighed.
Benda + R vs FCR	1 ⁸	Moderat	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.
Zanu vs Benda + R	1 ⁹	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed.

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
lbru + O vs Chlor + O	1 ¹⁰	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for indirekthed. Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.
lbru (+R) vs Benda + R	0	Moderat	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.
lbru (+R) vs Zanu	0	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for indirekthed. Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.
lbru (+R) vs lbru + ven	0	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕○○○ MEGET LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Moderat risiko for indirekthed. Konfidensintervallet for sammenligningen er meget bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet tre niveauer for indirekthed og unøjagtighed.

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
lbru (+R) vs Ven + O	0	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed.
lbru (+R) vs Chlor + O	0	Moderat	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for <i>within-study bias</i> og unøjagtighed.
lbru (+R) vs Chlor + R	0	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕○○○ MEGET LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Moderat risiko for indirekthed. Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet tre niveauer for <i>within-study bias</i> , indirekthed og unøjagtighed.
lbru + ven vs Zanu	0	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed.

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
lbru + ven vs FCR	0	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕○○○ MEGET LAV	<p>Moderat risiko for <i>within-study bias</i>.</p> <p>Moderat risiko for indirekthed.</p> <p>Konfidensintervallet for sammenligningen er meget bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet tre niveauer for <i>within-study bias</i>, indirekthed og unøjagtighed.</p>
lbru + ven vs Benda + R	0	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕○○○ MEGET LAV	<p>Moderat risiko for <i>within-study bias</i>.</p> <p>Moderat risiko for indirekthed.</p> <p>Konfidensintervallet for sammenligningen er meget bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet tre niveauer for <i>within-study bias</i>, indirekthed og unøjagtighed.</p>
lbru + ven vs Chlor + R	0	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕○○○ MEGET LAV	<p>Moderat risiko for <i>within-study bias</i>.</p> <p>Moderat risiko for indirekthed.</p> <p>Konfidensintervallet for sammenligningen er meget bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet tre niveauer for <i>within-study bias</i>, indirekthed og unøjagtighed.</p>

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Acala vs lbru (+R)	0	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	<p>Moderat risiko for indirekthed.</p> <p>Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.</p>
Acala vs lbru + ven	0	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	<p>Moderat risiko for indirekthed.</p> <p>Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.</p>
Acala vs Zanu	0	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	<p>Moderat risiko for indirekthed.</p> <p>Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.</p>
Acala vs Ven + O	0	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	<p>Moderat risiko for indirekthed.</p> <p>Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.</p>

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Acala vs FCR	0	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	<p>Moderat risiko for indirekthed.</p> <p>Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.</p>
Acala vs Benda + R	0	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	<p>Moderat risiko for indirekthed.</p> <p>Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.</p>
Acala vs Chlor + R	0	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	<p>Moderat risiko for indirekthed.</p> <p>Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.</p>
Acala + O vs Ibru (+R)	0	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	<p>Moderat risiko for indirekthed.</p> <p>Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.</p>

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Acala + O vs Ibru + ven	0	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	<p>Moderat risiko for indirekthed.</p> <p>Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.</p>
Acala + O vs Zanu	0	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	<p>Moderat risiko for indirekthed.</p> <p>Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.</p>
Acala + O vs Ven + O	0	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	<p>Moderat risiko for indirekthed.</p> <p>Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.</p>
Acala + O vs FCR	0	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	<p>Moderat risiko for indirekthed.</p> <p>Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.</p>

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Acala + O vs Benda + R	0	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for indirekthed. Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.
Acala + O vs Chlor + R	0	Lav	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for indirekthed. Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for indirekthed og unøjagtighed.
Ven + O vs Ibru + ven	0	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for indirekthed og unøjagtighed.
Ven + O vs Zanu	0	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for indirekthed og unøjagtighed.
Ven + O vs Benda + R	0	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet for sammenligningen er meget bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for indirekthed og unøjagtighed.

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Ven + O vs Chlor + R	0	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕ MODERAT	Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for indirekthed og unøjagtighed.
Zanu vs FCR	0	Moderat	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for <i>within-study bias</i> og unøjagtighed.
Zanu vs Chlor + O	0	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕ MODERAT	Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for indirekthed og unøjagtighed.
Zanu vs Chlor + R	0	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕○○○ MEGET LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Moderat risiko for indirekthed. Konfidensintervallet for sammenligningen er meget bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet tre niveauer for <i>within-study bias</i> , indirekthed og unøjagtighed.

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for bias (within study)	Risiko for bias (reporting)	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
FCR vs Chlor + O	0	Moderat	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Konfidensintervallet for sammenligningen er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for <i>within-study bias</i> og unøjagtighed.
FCR vs Chlor + R	0	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕○○○ MEGET LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Moderat risiko for indirekthed. Konfidensintervallet for sammenligningen er meget bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet tre niveauer for <i>within-study bias</i> , indirekthed og unøjagtighed.
Benda + R vs Chlor + O	0	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Ingen	Ingen	⊕○○○ MEGET LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Moderat risiko for indirekthed. Konfidensintervallet for sammenligningen er meget bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet tre niveauer for <i>within-study bias</i> , indirekthed og unøjagtighed.

¹ FLAIR, E1912

² ELEVATE-TN

³ CLL11

⁴ MABLE

⁵ CLL14

⁶ GAIA

⁷ GLOW

⁸ CLL10

⁹ SEQUOIA

¹⁰ ILLUMINATE

Vurdering af kvaliteten af evidensen for effektmålet progressionsfri overlevelse for ITT-populationen

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for <i>within study bias</i>	Risiko for <i>reporting bias</i>	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Ibru (+R) vs FCR	2 ¹	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Acala vs Acala + O	1 ²	Lav	Lav	Lav	Ingen	Høj	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.
Acala vs Chlor + O	1 ²	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	
Acala + O vs Chlor + O	1 ²	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	
Ibru (+R) vs Benda + R	1 ³	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Chlor + O vs Chlor + R	1 ⁴	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	
Benda + R vs Chlor + R	1 ⁵	Moderat	Lav	Moderat	Ingen	Høj	Ingen	⊕○○○ MEGET LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Moderat risiko for indirekthed. Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet.

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for <i>within study</i> bias	Risiko for <i>reporting</i> bias	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
									Samlet nedgraderes evidensens kvalitet tre niveauer for <i>within-study bias</i> , indirekthed og heterogenitet.
Ven + O vs Chlor + O	1 ⁶	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	
Ven + R vs FCR	1 ⁷	Lav	Lav	Lav	Moderat	Moderat	Ingen	⊕⊕⊕⊕ MODERAT	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed og heterogenitet.
Ven + O vs FCR	1 ⁷	Lav	Lav	Lav	Ingen	Moderat	Ingen	⊕⊕⊕⊕ MODERAT	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for heterogenitet.
Ibru + Ven + O vs FCR	1 ⁷	Lav	Lav	Lav	Ingen	Moderat	Ingen	⊕⊕⊕⊕ MODERAT	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for heterogenitet.
Ven + R vs Ven + O	1 ⁷	Lav	Lav	Lav	Moderat	Moderat	Ingen	⊕⊕⊕⊕ MODERAT	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed og heterogenitet.

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for <i>within study bias</i>	Risiko for <i>reporting bias</i>	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Ven + R vs Ibru + Ven + O	1 ⁷	Lav	Lav	Lav	Ingen	Høj	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.
Ven + O vs Ibru Ven + O	1 ⁷	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed.
Ibru + ven vs Chlor + O	1 ⁸	Moderat	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Benda + R vs FCR	1 ⁹	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Høj	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for <i>within-study bias</i> og heterogenitet.
Zanu vs Benda + R	1 ¹⁰	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	
Ibru + O vs Chlor + O	1 ¹¹	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	
Ibru (+R) vs Zanu	0	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed.

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for <i>within study bias</i>	Risiko for <i>reporting bias</i>	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Ibru (+R) vs Ibru + ven	0	Moderat	Lav	Lav	Moderat	Moderat	Ingen	⊕⊕○○ LAV	<p>Moderat risiko for <i>within-study bias</i>.</p> <p>Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1.</p> <p>Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for <i>within-study bias</i>, unøjagtighed og heterogenitet.</p>
Ibru (+R) vs Ven + O	0	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	<p>Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1.</p> <p>Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed.</p>
Ibru (+R) vs Ven + R	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Høj	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	<p>Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.</p>
Ibru (+R) vs Chlor + O	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Moderat	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	<p>Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.</p>
Ibru (+R) vs Chlor + R	0	Moderat	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	<p>Moderat risiko for <i>within-study bias</i> hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.</p>

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for <i>within study bias</i>	Risiko for <i>reporting bias</i>	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Ibru + ven vs Zanu	0	Lav	Lav	Lav	Moderat	Moderat	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed og heterogenitet.
Ibru + ven vs FCR	0	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Moderat	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Prædiktionsintervallet er bredt, men leder ikke til en væsentligt anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for <i>within-study bias</i> og heterogenitet.
Ibru + ven vs Benda + R	0	Moderat	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Ibru + ven vs Chlor + R	0	Moderat	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> hvorfor tiltroen til sammenligningen nedgraderes ét niveau.
Acala vs Ibru (+R)	0	Lav	Lav	Lav	Moderat	Moderat	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed og heterogenitet.

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for <i>within study</i> bias	Risiko for <i>reporting</i> bia	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Acala vs Ibru + ven	0	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed.
Acala vs Zanu	0	Lav	Lav	Lav	Moderat	Moderat	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed og heterogenitet.
Acala vs Ven + O	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Høj	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.
Acala vs Ven + R	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Høj	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.
Acala vs FCR	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	
Acala vs Benda + R	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	
Acala vs Chlor + R	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for <i>within study</i> bias	Risiko for <i>reporting</i> bias	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Acala + O vs Ibru (+R)	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Høj	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.
Acala + O vs Ibru + ven	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Høj	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.
Acala + O vs Zanu	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Høj	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.
Acala + O vs Ven + O	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	
Acala + O vs Ven + R	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	
Acala + O vs FCR	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	
Acala + O vs Benda + R	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	
Acala + O vs Chlor + R	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for <i>within study bias</i>	Risiko for <i>reporting bias</i>	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Ven + O vs lbru + ven	0	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Høj	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for <i>within-study bias</i> og heterogenitet.
Ven + O vs Zanu	0	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed.
Ven + O vs Benda + R	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	
Ven + O vs Chlor + R	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	
Ven + R vs lbru + ven	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Høj	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.
Ven + R vs Zanu	0	Lav	Lav	Lav	Moderat	Moderat	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for <i>within study</i> bias	Risiko for <i>reporting</i> bia	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Ven + R vs Benda + R	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Høj	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.
Ven + R vs Chlor + O	0	Lav	Lav	Lav	Moderat	Moderat	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Prædiktionsintervallet er bredt men leder ikke til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed og heterogenitet.
Ven + R vs Chlor + R	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Moderat	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.
Zanu vs FCR	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Moderat	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.
Zanu vs Chlor + O	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Høj	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Derfor nedgraderes tiltroen til sammenligningen ét niveau.

Sammenligning	Antal studier med direkte sammenligning	Risiko for <i>within study</i> bias	Risiko for <i>reporting</i> bias	Indirekthed	Unøjagtighed	Heterogenitet	Inkonsistens	Vurdering af sikkerhed	Årsager til at nedgradere
Zanu vs Chlor + R	0	Lav	Lav	Lav	Ingen	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	
FCR vs Chlor + O	0	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed.
FCR vs Chlor + R	0	Moderat	Lav	Lav	Ingen	Moderat	Ingen	⊕⊕○○ LAV	Moderat risiko for <i>within-study bias</i> . Prædiktionsintervallet er bredt og leder til en anden konklusion end konfidensintervallet. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet to niveauer for <i>within-study bias</i> og heterogenitet.
Benda + R vs Chlor + O	0	Lav	Lav	Lav	Høj	Ingen	Ingen	⊕⊕⊕○ MODERAT	Konfidensintervallet er bredt og overskrider 1. Samlet nedgraderes evidensens kvalitet ét niveau for unøjagtighed.
1 FLAIR, E1912	6 CLL14	11 ILLUMINATE							
2 ELEVATE-TN	7 GAIA								
3 ALLIANCE	8 GLOW								
4 CLL11	9 CLL10								
5 MABLE	10 SEQUOIA								

Bilag 8: Supplerende resultater fra netværksmetaanalyse

Tablet 10-4. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS. ITT-populationer (klinisk spørgsmål 1-3)

	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru (+ R)	Ibru + ven	Ibru + ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Acala	–	1,93 (1,19; 3,15) (*)	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) (*)	–	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) (*)
Benda + R	5,58 (3,21; 9,67) (*)	10,78 (5,94; 19,54) (*)	–	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) (*)	0,85 (0,57; 1,27)	–	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) (*)
Chlor + R	9,87 (6,37; 15,31) (*)	19,09 (11,65; 31,25) (*)	1,77 (1,21; 2,59) (*)	2,08 (1,67; 2,60) (*)	–	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) (*)	0,71 (0,56; 0,89) (*)	0,83 (0,55; 1,25)	0,40 (0,27; 0,60) (*)	–	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) (*)	0,21 (0,11; 0,39) (*)	0,25 (0,16; 0,40) (*)	0,12 (0,07; 0,20) (*)	0,30 (0,16; 0,56) (*)	–	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)

	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru (+ R)	Ibru + ven	Ibru + ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Ibru (+ R)	1,71 (0,95; 3,09)	3,31 (1,76; 6,22) (*)	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)	–	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) (*)	0,18 (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)	–	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) (*)	0,23 (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)	–	0,69 (0,35; 1,35)	0,41 (0,20; 0,81) (*)	0,75 (0,37; 1,53)
Ven + O	1,83 (1,14; 2,93) (*)	3,54 (2,10; 5,96) (*)	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)	–	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) (*)	0,56 (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)	–	1,86 (1,00; 3,48)
Zanu	1,67 (0,85; 3,28)	3,23 (1,59; 6,58) (*)	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)	–

* Angiver statistisk signifikante forskelle. Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-5. NMA-resultater – parvise sammenligninger af PFS-rater. ITT-populationer (klinisk spørgsmål 1-3)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru (+ R)	Ibru + ven	Ibru + ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Acala	–	-12,2 (-25,6; -2,7)	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)	–	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)
Benda + R	-55,9 (-68,1; -36,8)	-68,2 (-80,8; -47,7)	–	-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)	5,1 (-6,4; 19,3)	–	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)	-12,4 (-15,5; -5,2)	-17,5 (-19,8; -13,9)	–	-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)
FCR	-44,4 (-61,6; -24,1)	-56,8 (-74,9; -35)	11,3 (3,6; 20)	6,4 (-6,9; 21,5)	23,9 (10,7; 38,2)	–	-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)	52 (33; 65,5)	46,6 (32,6; 56,6)	64,1 (48,8; 75,9)	40,2 (21; 53,5)	–	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)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru (+ R)	Ibru + ven	Ibru + ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Ibru (+ R)	-14,8 (-35,4; 1,2)	-27,2 (-49,4; -10,1)	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)	-	-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)	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)	-	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)	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)	-	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)	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)	-	18,7 (-1,8; 35,2)	-2,8 (-22,8; 13,2)
Ven + R	-35,8 (-59,3; -11,5)	-48,2 (-72,5; -22,9)	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)	-	-21,6 (-43; 0)
Zanu	-14 (-37,6; 3,6)	-26,4 (-51,4; -8)	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)	-

Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-6. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS. ITT-populationer (klinisk spørgsmål 1-3)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru (+ R)	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Acala	-	1,78 (0,61; 5,18)	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)	-	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)
Benda + R	1,31 (0,22; 7,73)	2,35 (0,39; 14,12)	-	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)	0,78 (0,18; 3,27)	-	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)	1,02 (0,34; 3,08)	1,32 (0,52; 3,31)	-	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)	0,90 (0,34; 2,38)	1,16 (0,20; 6,59)	0,88 (0,20; 3,84)	-	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)	0,84 (0,14; 5,04)	1,08 (0,37; 3,15)	0,82 (0,20; 3,38)	0,93 (0,12; 7,14)	-	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)	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)	-	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)	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)	-	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)	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)	-	0,62 (0,08; 4,65)
Zanu	1,14 (0,15; 8,93)	2,04 (0,26; 16,28)	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)	-

Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-7. NMA-resultater – parvise sammenligninger af OS-rater. ITT-populationer (klinisk spørgsmål 1-3)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru (+ R)	Ibru + Ven	Ven + O	Zanu
Acala	–	-11,9 (-46,6; 6,7)	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)	–	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)
Benda + R	-7,4 (-63,6; 22,7)	-19,5 (-75,9; 10,7)	–	-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)	6,8 (-41; 29,6)	–	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)	-0,6 (-39; 22,9)	-7,7 (-39,6; 13,4)	–	-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)	3 (-29,9; 22,9)	-4 (-60,4; 23,7)	3,7 (-46; 29,2)	–	-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)	4,9 (-53,1; 31,4)	-2 (-37,8; 18,1)	5,6 (-42,2; 29,2)	2 (-60,5; 29,8)	–	-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)	11,6 (-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)	–	-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)	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)	–	6,8 (-28,5; 18,5)	18,2 (-40; 31,8)
Ven + O	8 (-34,5; 24,3)	-4,2 (-47,6; 12,4)	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)	–	11,2 (-51,5; 30,5)
Zanu	-3,4 (-65,7; 25)	-15,5 (-78; 13,2)	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)	–

Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-8. NMA-resultater – parvise sammenligninger af RR for uønskede hændelser. ITT-populationer (klinisk spørgsmål 1-3)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru (+ R)	Ibru + O	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Acala	-	0,71 (0,59; 0,84) (*)	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) (*)	-	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) (*)
Benda + R	1,27 (1,03; 1,57) (*)	0,90 (0,75; 1,08)	-	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)	1,10 (0,99; 1,24)	-	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) (*)
Chlor + R	1,10 (0,89; 1,35)	0,78 (0,65; 0,92) (*)	0,86 (0,77; 0,96) (*)	0,78 (0,70; 0,87) (*)	-	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)	1,11 (1,05; 1,17) (*)	1,01 (0,90; 1,12)	1,29 (1,15; 1,44) (*)	-	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)	1,11 (1,00; 1,24)	1,01 (0,87; 1,17)	1,29 (1,11; 1,50) (*)	1,00 (0,91; 1,10)	-	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)	1,18 (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)	-	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) (*)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru (+ R)	Ibru + O	Ibru + Ven	Ibru + Ven + O	Ven + O	Ven + R	Zanu
Ibru + Ven	1,52 (1,19; 1,94) (*)	1,08 (0,87; 1,34)	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)	-	1,06 (0,86; 1,29)	1,05 (0,87; 1,27)	1,21 (0,98; 1,49)	1,70 (1,33; 2,17) (*)
Ibru + Ven + O	1,44 (1,17; 1,78) (*)	1,02 (0,85; 1,22)	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)	-	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)	1,14 (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)	-	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)	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) (*)	-	1,41 (1,17; 1,68) (*)
Zanu	0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,51; 0,80) (*)	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) (*)	-

* Angiver statistisk signifikante forskelle. Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-9. NMA-resultater – parvise sammenligninger af absolutte forskelle for uønskede hændelser. ITT-populationer (klinisk spørgsmål 1-3)

Intervention	Acala (ACR = 49,80 %)	Acala + O (ACR = 70,34 %)	Benda + R (ACR = 63,39 %)	Chlor + O (ACR = 69,94 %)	Chlor + R (ACR = 54,64 %)	FCR (ACR = 70,29 %)	Ibru (+ R) (ACR = 70,62 %)	Ibru + O (ACR = 74,61 %)	Ibru + ven (ACR = 75,92 %)	Ibru + ven + O (ACR = 71,89 %)	Ven + O (ACR = 72,32 %)	Ven + R (ACR = 62,81 %)	Zanu (ACR = 44,70 %)
Acala	-	-20,54 (- 28,56; - 10,98)	-13,58 (- 23,05; - 1,90)	-20,14 (- 28,24; - 10,46)	-4,83 (- 14,09; 6,54)	-20,49 (- 29,84; - 8,97)	-20,81 (- 30,98; - 8,03)	-24,80 (- 35,18; - 11,70)	-26,12 (- 36,89; - 12,38)	-22,09 (- 31,58; - 10,36)	-22,52 (- 31,50; - 11,55)	-13,01 (- 22,76; - 0,89)	5,10 (-6,08; 19,53)
Acala + O	20,54 (9,21; 34,05)	-	6,95 (-4,54; 20,70)	0,40 (-8,65; 10,79)	15,71 (4,57; 28,94)	0,05 (- 11,26; 13,53)	-0,27 (- 12,97; 15,22)	-4,27 (- 17,30; 11,74)	-5,58 (- 19,26; 11,41)	-1,55 (- 13,10; 12,26)	-1,98 (- 12,64; 10,59)	7,53 (-4,45; 21,97)	25,64 (11,28; 43,69)
Benda + R	13,58 (1,54; 28,45)	-6,95 (- 17,31; 5,43)	-	-6,55 (- 13,35; 1,06)	8,75 (2,00; 16,31)	-6,90 (- 10,45; - 3,14)	-7,23 (- 13,86; 0,18)	-11,22 (- 22,16; 2,01)	-12,53 (- 24,11; 1,63)	-8,51 (- 14,49; - 1,90)	-8,93 (- 14,56; - 2,75)	0,58 (-6,14; 8,09)	18,69 (10,27; 28,39)
Chlor + O	20,14 (8,76; 33,72)	-0,40 (-9,40; 9,93)	6,55 (-0,95; 14,95)	-	15,31 (8,42; 22,95)	-0,35 (-7,54; 7,65)	-0,68 (- 10,03; 10,13)	-4,67 (- 14,52; 6,80)	-5,98 (- 16,73; 6,71)	-1,95 (-9,54; 6,55)	-2,38 (-8,38; 4,19)	7,13 (-1,16; 16,53)	25,24 (13,60; 39,21)
Chlor + R	4,83 (-5,32; 17,30)	-15,71 (- 24,36; - 5,43)	-8,75 (- 14,57; - 2,24)	-15,31 (- 20,69; - 9,34)	-	-15,66 (- 21,64; - 8,94)	-15,98 (- 23,56; - 7,18)	-19,97 (- 29,15; - 8,95)	-21,29 (- 31,03; - 9,43)	-17,26 (- 23,94; - 9,64)	-17,68 (- 23,69; - 10,93)	-8,18 (- 15,34; 0,07)	9,93 (0,86; 20,81)
FCR	20,49 (7,29; 36,74)	-0,05 (- 11,35; 13,42)	6,90 (2,97; 11,07)	0,35 (-6,87; 8,40)	15,66 (7,96; 24,30)	-	-0,32 (-6,65; 6,62)	-4,32 (- 16,28; 10,10)	-5,63 (- 18,31; 9,84)	-1,60 (-7,25; 4,54)	-2,03 (-7,37; 3,76)	7,48 (0,87; 14,77)	25,59 (15,58; 37,27)
Ibru (+ R)	20,81 (6,39; 38,93)	0,27 (- 12,47; 15,82)	7,23 (-0,16; 15,48)	0,68 (-8,77; 11,58)	15,98 (6,18; 27,36)	0,32 (-6,03; 7,30)	-	-3,99 (- 17,31; 12,42)	-5,31 (- 19,26; 12,08)	-1,28 (-9,64; 8,21)	-1,70 (-9,88; 7,54)	7,80 (-1,21; 18,13)	25,92 (14,27; 39,86)

Intervention	Acala (ACR = 49,80 %)	Acala + O (ACR = 70,34 %)	Benda + R (ACR = 63,39 %)	Chlor + O (ACR = 69,94 %)	Chlor + R (ACR = 54,64 %)	FCR (ACR = 70,29 %)	Ibru (+ R) (ACR = 70,62 %)	Ibru + O (ACR = 74,61 %)	Ibru + ven (ACR = 75,92 %)	Ibru + ven + O (ACR = 71,89 %)	Ven + O (ACR = 72,32 %)	Ven + R (ACR = 62,81 %)	Zanu (ACR = 44,70 %)
Ibru + O	24,80 (9,26; 44,44)	4,27 (-9,56; 21,24)	11,22 (- 1,66; 26,79)	4,67 (-5,84; 16,90)	19,97 (7,45; 35,03)	4,32 (-8,38; 19,61)	3,99 (- 10,08; 21,33)	-	-1,32 (- 16,38; 17,56)	2,71 (- 10,22; 18,35)	2,29 (-9,77; 16,68)	11,80 (- 1,57; 28,07)	29,91 (14,16; 49,87)
Ibru + ven	26,12 (9,70; 47,06)	5,58 (-9,19; 23,92)	12,53 (- 1,33; 29,50)	5,98 (-5,68; 19,76)	21,29 (7,75; 37,76)	5,63 (-8,06; 22,34)	5,31 (-9,69; 24,00)	1,32 (- 14,01; 20,52)	-	4,03 (-9,89; 21,07)	3,60 (-9,50; 19,44)	13,11 (- 1,21; 30,77)	31,22 (14,61; 52,49)
Ibru + ven + O	22,09 (8,39; 39,02)	1,55 (- 10,25; 15,67)	8,51 (1,72; 15,99)	1,95 (-5,84; 10,70)	17,26 (8,46; 27,28)	1,60 (-4,18; 7,88)	1,28 (-7,24; 10,94)	-2,71 (- 15,17; 12,36)	-4,03 (- 17,21; 12,11)	-	-0,43 (-5,89; 5,49)	9,08 (2,48; 16,35)	27,19 (15,74; 40,82)
Ven + O	22,52 (9,47; 38,43)	1,98 (-8,99; 14,90)	8,93 (2,51; 15,98)	2,38 (-3,83; 9,17)	17,68 (9,73; 26,62)	2,03 (-3,47; 7,98)	1,70 (-6,67; 11,17)	-2,29 (- 13,98; 11,66)	-3,60 (- 16,08; 11,48)	0,43 (-5,07; 6,38)	-	9,51 (2,97; 16,69)	27,62 (16,31; 41,03)
Ven + R	13,01 (0,72; 28,29)	-7,53 (- 18,23; 5,37)	-0,58 (-7,23; 6,87)	-7,13 (- 14,57; 1,31)	8,18 (-0,06; 17,66)	-7,48 (- 13,38; - 0,96)	-7,80 (- 15,82; 1,38)	-11,80 (- 23,04; 1,91)	-13,11 (- 24,96; 1,50)	-9,08 (- 14,85; - 2,73)	-9,51 (- 15,18; - 3,27)	-	18,11 (7,70; 30,59)
Zanu	-5,10 (- 15,14; 7,84)	-25,64 (- 34,77; - 14,18)	-18,69 (- 24,62; - 11,85)	-25,24 (- 32,68; - 16,31)	-9,93 (- 17,36; - 1,04)	-25,59 (- 31,96; - 18,17)	-25,92 (- 33,29; - 17,09)	-29,91 (- 39,34; - 17,95)	-31,22 (- 41,00; - 18,70)	-27,19 (- 34,31; - 18,72)	-27,62 (- 34,61; - 19,33)	-18,11 (- 25,52; - 9,23)	-

ACR: Assumed control risk. Øvrige forkortelser fremgår af side 6.

Table 10-10. NMA-results – pairwise comparisons of HR for PFS. Patients with del17p/TP53-mutation (clinical question 1)

Intervention	Acala	Acala + O	Chlor + O	Ibru + O	Ven + O
Acala	-	1,06 (0,29; 3,88)	0,18 (0,07; 0,46) (*)	1,64 (0,34; 7,95)	0,47 (0,13; 1,69)
Acala + O	0,94 (0,26; 3,46)	-	0,17 (0,07; 0,42) (*)	1,55 (0,33; 7,31)	0,45 (0,13; 1,55)
Chlor + O	5,56 (2,17; 14,24) (*)	5,88 (2,40; 14,41) (*)	-	9,09 (2,55; 32,35) (*)	2,63 (1,12; 6,21) (*)
Ibru + O	0,61 (0,13; 2,97)	0,65 (0,14; 3,06)	0,11 (0,03; 0,39) (*)	-	0,29 (0,06; 1,34)
Ven + O	2,11 (0,59; 7,55)	2,24 (0,65; 7,73)	0,38 (0,16; 0,90) (*)	3,45 (0,75; 15,99)	-

* Angiver statistisk signifikante forskelle. Forkortelser fremgår af side 6.

Table 10-11. NMA-results – pairwise comparisons of absolute differences for PFS. Patients with del17p/TP53-mutation (clinical question 1)

Intervention	Acala	Acala + O	Chlor + O	Ibru + O	Ven + O
Acala	-	-1.3 (-43.1; 17.8)	55.8 (27.2; 71.5)	-9.7 (-61.2; 11.4)	22 (-19; 40.9)
Acala + O	1.4 (-39.7; 19.5)	-	57.1 (30.5; 71.5)	-8.4 (-58.4; 11.6)	23 (-15.8; 40.9)
Chlor + O	-55.8 (-71.4; -22.8)	-57.1 (-72.5; -25.6)	-	-65.4 (-82; -21.6)	-33.9 (-49.2; -4)
Ibru + O	9.7 (-34; 23.4)	8.3 (-34.4; 22.1)	65.4 (33.1; 78.1)	-	31.4 (-10.5; 45.3)
Ven + O	-21.8 (-63.7; 10.2)	-23.2 (-64.2; 8.3)	34 (3.3; 58.4)	-31.4 (-77.8; 4.1)	-

Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-12. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS. IGHV-umuterede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru (+ R)	Ibru + ven	Ibru + ven + O	Ven + O	Zanu
Acala	-	1,67 (0,82; 3,37)	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)	-	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) (*)
Benda + R	11,64 (6,13; 22,10) (*)	19,40 (10,10; 37,27) (*)	-	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) (*)	0,86 (0,57; 1,30)	-	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) (*)	2,11 (1,45; 3,06) (*)	2,45 (1,85; 3,25) (*)	-	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) (*)	0,61 (0,48; 0,78) (*)	0,71 (0,47; 1,09)	0,29 (0,19; 0,44) (*)	-	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) (*)	0,15 (0,07; 0,29) (*)	0,17 (0,10; 0,29) (*)	0,07 (0,04; 0,13) (*)	0,24 (0,12; 0,47) (*)	-	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) (*)	0,20 (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)	-	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) (*)	0,19 (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)	-	1,14 (0,48; 2,68)	0,93 (0,49; 1,74)	0,82 (0,36; 1,87)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru (+ R)	Ibru + ven	Ibru + ven + O	Ven + O	Zanu
Ibru + ven + O	1,93 (0,84; 4,45)	3,21 (1,38; 7,48) (*)	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)	-	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) (*)	0,20 (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)	-	0,89 (0,47; 1,68)
Zanu	2,68 (1,20; 5,98) (*)	4,46 (1,98; 10,07) (*)	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)	-

* Angiver statistisk signifikante forskelle. Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-13. NMA-resultater – parvise sammenligninger af absolutte forskelle for PFS. IGHV-umuterede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru (+ R)	Ibru + ven	Ibru + ven + O	Ven + O	Zanu
Acala	-	-8.3 (-25.8; 2.4)	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)	-	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)
Benda + R	-72.4 (-77.4; -56.4)	-80.6 (-85.6; -64.2)	-	-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)	2.7 (-3.2; 13.6)	-	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)	-5.2 (-5.4; -4)	-7.9 (-8.1; -7.1)	-	-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)	11.5 (4.9; 19.3)	8.7 (-1.6; 22.6)	16.6 (6.4; 30.8)	-	-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)
Ibru + O	-12.5 (-36.4; 3.6)	-20.7 (-44.9; -4.5)	59.2 (37.5; 76.1)	57.1 (40.1; 69.7)	64.8 (44.7; 78)	48.4 (26.4; 63.9)	-	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)	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)	-	-2.5 (-27.7; 17.1)	-6.5 (-27.2; 10.2)	0 (-16.1; 13.7)	4.3 (-16.5; 21)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru (+ R)	Ibru + ven	Ibru + ven + O	Ven + O	Zanu
Ibru + ven	-20.3 (- 45.6; -1.4)	-28.5 (- 54.2; -9.4)	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)	-	-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)	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)	-	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)	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)	-	3.9 (-18.8; 22)
Zanu	-26.8 (- 55.5; -3.8)	-35 (-64.1; -11.8)	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)	-

Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-14. PFS-rater observeret i de inkluderede studier. IGHV-umuterede (klinisk spørgsmål 2)

	Arm	Rate 24 mdr.	Rate 30 mdr.	Rate 36 mdr.	Rate 48 mdr.	Rate 60 mdr.	Rate 72 mdr.
ELEVATE-TN	Acala				77,1		
	Acala + O				85,7		
	Chlor + O				4		
FLAIR	Ibru (+ R)				ca. 83		
	FCR				ca. 63		
ALLIANCE	Ibru (+ R)				ca. 68		
	Benda + R				ca. 27		
CLL14	Ven + O						47,2
	Chlor + O						8,1
E1912	Ibru (+ R)					75	
	FCR					33	
GAIA (CLL13)	Ven + R				ca. 55		
	Ven + O				ca. 77		
	Ibru + Ven + O				ca. 77		

	Arm	Rate 24 mdr.	Rate 30 mdr.	Rate 36 mdr.	Rate 48 mdr.	Rate 60 mdr.	Rate 72 mdr.
	FCR				ca. 44		
GLOW	Ibru + Ven		ca. 61				
	Chlor + O		ca. 21				
CLL10	Benda + R					ca. 17	
	FCR					ca. 35	
SEQUOIA	Zanu	ca. 84					
	Benda + R	ca. 60					
ILLUMINATE	Ibru + O				67		
	Chlor + O				ca. 8		

Kun studier der afrapporterede PFS-rater eller Kaplan-Meier-plots for IGHV-umuterede patienter fremgår. Der er kun rater for det seneste opfølgningstidspunkt. Ved fravær af en oplyst rate for subgruppen er estimatet aflæst manuelt (i disse tilfældes anvendes 'ca.' foran estimatet).

Table 10-15. NMA-results – pairwise comparisons of HR for OS. IGHV-unmutated (clinical question 2)

Intervention	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru (+ R)	Ven + O	Zanu
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	0,83 (0,40; 1,69)	-	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	1,02 (0,53; 1,96)	1,23 (0,92; 1,65)	-	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	0,83 (0,53; 1,31)	1,01 (0,43; 2,34)	0,82 (0,37; 1,80)	-	2,86 (1,24; 6,60) (*)	1,48 (0,54; 4,08)	1,28 (0,43; 3,80)
Ibru (+ R)	0,29 (0,11; 0,75) (*)	0,35 (0,11; 1,16)	0,29 (0,09; 0,90) (*)	0,35 (0,15; 0,81) (*)	-	0,52 (0,14; 1,93)	0,45 (0,11; 1,77)
Ven + O	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)	-	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)	0,78 (0,26; 2,31)	2,23 (0,57; 8,79)	1,16 (0,30; 4,43)	-

* Angiver statistisk signifikante forskelle. Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-16. NMA-resultater – parvise sammenligninger af absolutte forskelle for OS. IGHV-umuterede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru (+ R)	Ven + O	Zanu
Benda + R	-	-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	5.3 (-17.5; 20.7)	-	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	-0.6 (-22.9; 15.7)	-5.9 (-15.3; 2.2)	-	-5.7 (-33.1; 13.3)	-25.6 (-65.6; -1.3)	-15.2 (-36.4; 0.6)	-12 (-53.1; 13)
FCR	5.3 (-8.6; 15.7)	-0.3 (-27.8; 17.1)	5.6 (-19.9; 22.1)	-	-19.8 (-47.1; -2.9)	-9.3 (-43.1; 10.1)	-6.1 (-42.7; 14.3)
Ibru (+ R)	25.2 (7.9; 33)	19.8 (-4.1; 28.5)	25.5 (3.1; 34.4)	20 (5.3; 27.2)	-	10.6 (-17; 20)	13.8 (-15.7; 23.6)
Ven + O	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)	-	3.3 (-37.7; 20)
Zanu	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)	-

Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-17. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS for IGHV-umuterede. *Fludarabin-egnede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Benda + R	FCR	Ibru (+ R)	Ibru + ven + O	Ven + O
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	0,65 (0,39; 1,06)	-	2,99 (1,99; 4,50) (*)	3,70 (1,89; 7,26) (*)	2,70 (1,44; 5,07) (*)
Ibru (+ R)	0,22 (0,11; 0,41) (*)	0,33 (0,22; 0,50) (*)	-	1,24 (0,56; 2,72)	0,90 (0,43; 1,92)
Ibru + ven + O	0,17 (0,08; 0,40) (*)	0,27 (0,14; 0,53) (*)	0,81 (0,37; 1,77)	-	0,73 (0,29; 1,83)
Ven + O	0,24 (0,11; 0,53) (*)	0,37 (0,20; 0,69) (*)	1,11 (0,52; 2,34)	1,37 (0,55; 3,45)	-

* Angiver statistisk signifikante forskelle. Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-18. 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	-	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)	-	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) (*)	-	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)	-	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) (*)	-	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) (*)	-	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)	-	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)	-	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)	-	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)	-

* Angiver statistisk signifikante forskelle. Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-19. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS for IGHV-umuterede. *Fludarabin-eguede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Benda + R	FCR	Ibru (+ R)
Benda + R	-	1,20 (0,77; 1,88)	3,43 (1,33; 8,86) (*)
FCR	0,83 (0,53; 1,31)	-	2,86 (1,24; 6,60) (*)
Ibru (+ R)	0,29 (0,11; 0,75) (*)	0,35 (0,15; 0,81) (*)	-

* Angiver statistisk signifikante forskelle. Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-20. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS for IGHV-umuterede. *Fludarabin-ueguede (klinisk spørgsmål 2)

Intervention	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	Ven + O	Zanu
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)	-	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)	-	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)	-	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)	-

* Angiver statistisk signifikante forskelle. Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-21. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS. IGHV-muterede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru (+ R)	Ibru + ven	Ibru + ven + O	Ven + O	Zanu
Acala	-	2,00 (0,44; 9,15)	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)	-	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)
Benda + R	2,24 (0,55; 9,15)	4,47 (1,03; 19,36) (*)	-	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) (*)	0,86 (0,33; 2,23)	-	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) (*)	2,16 (1,03; 4,54) (*)	2,51 (1,15; 5,46) (*)	-	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)	0,92 (0,49; 1,73)	1,07 (0,40; 2,90)	0,43 (0,17; 1,04)	-	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)	0,17 (0,04; 0,84) (*)	0,20 (0,06; 0,71) (*)	0,08 (0,02; 0,35) (*)	0,19 (0,04; 0,94) (*)	-	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)	0,53 (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)	-	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)	0,10 (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)	-	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)	0,40 (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)	-	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)	0,44 (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)	-	1,27 (0,33; 4,90)
Zanu	0,78 (0,15; 4,21)	1,57 (0,28; 8,82)	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)	-

* Angiver statistisk signifikante forskelle. Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-22. NMA-resultater – parvise sammenligninger af beregnede absolutte forskelle for PFS. IGHV-muterede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru (+ R)	Ibru + ven	Ibru + ven + O	Ven + O	Zanu
Acala	-	-15.1 (-66.2; 9.9)	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)	-	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)
Benda + R	-26.5 (-64; 13.5)	-41.5 (-79.6; -0.5)	-	-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)	5.5 (-27; 33.9)	-	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)	-26.2 (-38.4; -1.1)	-31.6 (-44.1; -5.1)	-	-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)	3 (-19.5; 23.8)	-2.4 (-35.3; 27.5)	28.9 (-1.1; 57.6)	-	-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)	45.6 (6.3; 56.4)	40 (11.7; 50)	71.6 (36.2; 82.3)	42.2 (2.2; 53.7)	-	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)

Intervention	Acala	Acala + O	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru + O	Ibru (+ R)	Ibru + ven	Ibru + ven + O	Ven + O	Zanu
Ibru (+ R)	-5 (-55.2; 23.2)	-20.1 (-71.6; 8.8)	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)	-	-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)	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)	-	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)	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)	-	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)	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)	-	-6.1 (-51.9; 17.5)
Zanu	6.3 (-48.6; 27.7)	-9 (-65.1; 13)	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)	-

Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-23. PFS-rater observeret i de inkluderede studier. IGHV-muterede (klinisk spørgsmål 3)

		Rate 24 mdr.	Rate 30 mdr.	Rate 36 mdr.	Rate 48 mdr.	Rate 60 mdr.	Rate 72 mdr.
ELEVATE-TN	Acala			81			
	Acala + O			89			
	Chlor + O			62			
FLAIR	Ibru (+ R)			ca. 88			
	FCR			ca. 85			
ALLIANCE	Ibru (+ R)			ca. 83			
	Benda + R			ca. 74			
CLL14	Ven + O					72,3	
	Chlor + O					45,4	
E1912	Ibru (+ R)					83	
	FCR					68	
GAIA (CLL13)	Ven + R			ca. 76			
	Ven + O			ca. 91			
	Ibru + Ven + O			ca. 91			
	FCR			ca. 86			

		Rate 24 mdr.	Rate 30 mdr.	Rate 36 mdr.	Rate 48 mdr.	Rate 60 mdr.	Rate 72 mdr.
GLOW	Ibru + Ven		ca. 92				
	Chlor + O		ca. 52				
CLL10	Benda + R					ca. 57	
	FCR					ca. 66	
SEQUOIA	Zanu	ca. 78					
	Benda + R	ca. 75					
ILLUMINATE	Ibru + O				89		
	Chlor + O				ca. 52		

Kun studier, der afrapporterede PFS-rater eller Kaplan-Meier-plots for IGHV-muterede patienter fremgår. Der er kun rater for det seneste opfølgningstidspunkt. Ved fravær af en oplyst rate for subgruppen er estimeret aflæst manuelt (i disse tilfælde anvendes 'ca.' foran estimeret).

Tabel 10-24. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS. IGHV-muterede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru (+ R)	Ven + O	Zanu
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	0,64 (0,28; 1,47)	-	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	1,02 (0,53; 1,96)	1,59 (0,95; 2,65)	-	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	1,75 (0,73; 4,22)	2,73 (0,82; 9,14)	1,72 (0,58; 5,13)	-	1,39 (0,29; 6,68)	3,00 (0,71; 12,58)	1,40 (0,33; 5,93)
Ibru (+ R)	1,26 (0,21; 7,64)	1,96 (0,27; 14,25)	1,24 (0,18; 8,39)	0,72 (0,15; 3,46)	-	2,16 (0,26; 18,11)	1,01 (0,12; 8,52)
Ven + O	0,59 (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)	-	0,47 (0,09; 2,34)
Zanu	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)	-

Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-25. NMA-resultater – parvise sammenligninger af absolutte forskelle for OS. IGHV-muterede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Benda + R	Chlor + O	Chlor + R	FCR	Ibru (+ R)	Ven + O	Zanu
Benda + R	-	-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	9.6 (-10.8; 20.5)	-	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	-0.5 (-20.3; 12.8)	-10.1 (-25.1; 0.9)	-	16.1 (-19.8; 35.3)	5.7 (-55.3; 31)	-11.6 (-41.3; 5.4)	5.3 (-38.2; 26.6)
FCR	-16.5 (-47.8; 7.1)	-26 (-67.2; 3.4)	-16 (-54; 11.5)	-	-10.3 (-58.8; 24)	-27.7 (-73.9; 5.1)	-10.4 (-56.9; 22.3)
Ibru (+ R)	-6.2 (-63.4; 22.8)	-15.7 (-75.7; 14.5)	-5.8 (-64.7; 24.2)	10.2 (-42; 37.6)	-	-17.5 (-78.9; 13.6)	-0.3 (-61.8; 30.7)
Ven + O	11 (-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)	-	17 (-28.8; 32)
Zanu	-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)	-

Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-26. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for PFS for IGHV-muterede. *Fludarabin-egnede (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Benda + R	FCR	Ibru (+ R)	Ibru + ven + O	Ven + O
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	0,74 (0,26; 2,08)	-	2,27 (0,98; 5,24)	2,27 (0,57; 9,02)	1,64 (0,44; 6,18)
Ibru (+ R)	0,32 (0,09; 1,23)	0,44 (0,19; 1,02)	-	1,00 (0,20; 5,03)	0,72 (0,15; 3,47)
Ibru + ven + O	0,32 (0,06; 1,82)	0,44 (0,11; 1,75)	1,00 (0,20; 5,01)	-	0,72 (0,11; 4,89)
Ven + O	0,45 (0,08; 2,42)	0,61 (0,16; 2,30)	1,38 (0,29; 6,64)	1,39 (0,20; 9,39)	-

Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-27. 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	-	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)	-	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) (*)	-	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)	-	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) (*)	-	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) (*)	-	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) (*)	-	10,03 (2,07; 48,54) (*)	2,67 (0,93; 7,67)	2,31 (0,99; 5,42)
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) (*)	-	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)	-	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)	-

* Angiver statistisk signifikante forskelle. Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-28. NMA-resultater – parvise sammenligninger af HR for OS for IGHV-muterede. *Fludarabin-egne (klinisk spørgsmål 3)

Intervention	Benda + R	FCR	Ibru (+ R)
Benda + R	-	0,57 (0,24; 1,37)	0,79 (0,13; 4,79)
FCR	1,75 (0,73; 4,22)	-	1,39 (0,29; 6,68)
Ibru (+ R)	1,26 (0,21; 7,64)	0,72 (0,15; 3,46)	-

Forkortelser fremgår af side 6.

Tabel 10-29. 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	-	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)	-	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)	-	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)	-	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)	-

Forkortelser fremgår af side 6.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk