

Medicinrådets vurdering af acalabrutinib til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær mantle celle lymfom (MCL), som ikke tidligere har modtaget behandling med BTK-inhibitor

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. januar 2026

Ikrafttrædelsesdato 21. januar 2026

Dokumentnummer 233325

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Acalabrutinib (Calquence)

Indikation Monoterapi med Calquence er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær mantle celle lymfom (MCL), som ikke tidligere har været behandlet med en BTK-inhibitor.

Lægemiddelfirma AstraZeneca

ATC-kode L01EL02

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 4. februar 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 11. september 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 8. december 2025

Rådets anbefaling 21. januar 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lymfekræft



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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 22. januar 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet acalabrutinib til behandling af patienter med recidiverende eller refraktær (R/R) mantle celle lymfom (MCL), som ikke tidligere har været behandlet med en Bruton's tyrosinkinase inhibitor (BTKi).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca.

Mantle Celle lymfom

Mantle celle lymfom (MCL) er en sjælden form for non-Hodgkin lymfom, der opstår i den såkaldte mantlezone af lymfeknuderne. Sygdommen karakteriseres ved en ukontrolleret vækst af lymfocytter, hvilket kan føre til forstørrede lymfeknuder, påvirkning af knoglemarven og andre organer. MCL rammer oftest ældre mænd og har typisk et mere aggressivt forløb sammenlignet med andre lymfomer. Prognosen for MCL afhænger af bl.a. alder, komorbiditeter og performance score. Retrospektive opgørelser fra 2006/2012-2018 viser en forventet overlevelse på 4-5 år for nydiagnosticerede patienter, men det kan være længere i dag som følge af forbedrede behandlingsmuligheder, såsom Bruton's tyrosinkinasehæmmere (BTKi) og tillæg af vedligeholdelsesbehandling med rituximab.

Acalabrutinib

Acalabrutinib er et målrettet lægemiddel, der tilhører klassen BTKi. Det virker ved at hæmme signalveje, som er vigtige for vækst og overlevelse af kræftceller i MCL. Lægemidlet administreres som monoterapi til patienter med R/R MCL i en dosis på 100 mg to gange dagligt. Behandlingen fortsætter, så længe patienten ikke progredierer på behandlingen eller får uacceptable bivirkninger.

Der vil være ca. 26 patienter, der pr. år vil kandidere til behandling med acalabrutinib i andenlinjebehandling af MCL.

Nuværende behandling i Danmark

Størstedelen af patienter med R/R MCL får i dansk klinisk praksis behandling med ibrutinib, som også er en BTKi. Ibrutinib administreres i en daglig dosis på 560 mg indtil progression eller uacceptable bivirkninger.

Nogle få vil modtage kemoterapi, fx som følge af at de ikke kan tåle BTKi.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af acalabrutinib baserer sig på en indirekte sammenligning mellem ét studie vedr. acalabrutinib (LY-004) og tre studier vedr. ibrutinib (RAY, SPARK og PCYC), der blev samlet til ét datasæt. Acalabrutinib og ibrutinib vurderes at have sammenlignelig effekt vedr. samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS). Forskellen i median OS var 8,6 måneder til fordel for acalabrutinib, men hazard ratio (HR) på 0,87 (95 % CI 0,64; 1,17) viste ikke en statistisk signifikant forskel.



Samme tendens gør sig gældende vedr. PFS, hvor der var en absolut forskel på 5 måneder, men med en ikke statistisk signifikant HR (HR 0,92 (95% CI 0,74; 1,15)). Sammenligningen er usikker, da den baserer sig på en uforankret indirekte sammenligning.

Bivirkningsprofilerne for acalabrutinib og ibrutinib minder til dels om hinanden, men med følgende væsentlige forskelle: Ibrutinib giver fx flere kardiovaskulære bivirkninger såsom forkammerflimmer og hypertension, mens acalabrutinib fx giver mere hovedpine. Begge behandlinger giver øget sårbarhed over for infektioner. Forskellene vedr. bivirkninger kan formentlig skyldes forskelle i selektivitet mellem BTKi'er. Samlet set vurderes det, at acalabrutinib og ibrutinib er ligeværdige behandlingsalternativer.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsminimeringsanalyse. I analysen vurderes acalabrutinib at være ligeværdig ift. effekt og sikkerhed sammenlignet med ibrutinib. Analysen er baseret på en sammenligning af lægemiddelomkostninger, da det antages, at der ikke er væsentlige forskelle mellem omkostningerne til administration, sygdomshåndtering, uønskede hændelser og efterfølgende behandling.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

De inkrementelle omkostninger for et behandlingsforløb er ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Den væsentligste usikkerhed i analysen relaterer sig til behandlingsvarighed. Medicinrådet har udført to følsomhedsanalyser, hvor behandlingsvarigheden for et behandlingsforløb antages at være hhv. 6 måneder og 18 måneder frem for 12 måneder. Resultatet er dog robust over for denne usikkerhed. Her resulterer en ændring i behandlingsvarighed til 6 måneder i inkrementelle omkostninger på [REDACTED] DKK per behandlingsforløb, mens en ændring i behandlingsvarighed til 18 måneder resulterer i inkrementelle omkostninger på [REDACTED] DKK per behandlingsforløb.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse, diskonterede tal

Antagelser	Acalabrutinib	Ibrutinib	Forskel
Omkostninger pr. behandlingsforløb (Lægemiddelomkostninger)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelsen af acalabrutinib vil medføre budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK pr. år. Da analysen bygger på en antagelse om en behandlingsvarighed på 12 måneder i begge arme, er der ingen forskel i budgetkonsekvensen mellem år 1 og år 5.

Hvis analysen baseres på AIP, vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. 13,4 mio. DKK for acalabrutinib og ca. 17,8 mio. DKK for ibrutinib. Det betyder, at acalabrutinib er ca. 4,4 mio. DKK billigere pr. år sammenlignet med ibrutinib.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Mantle celle lymfom	11
1.3	Acalabrutinib.....	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.1	Kliniske studier	14
2.1.1	LY-004	16
2.1.2	PCYC-1104.....	16
2.1.3	SPARK	16
2.1.4	RAY	17
2.1.5	Samlet analyse af PCYC, SPARK og RAY.....	17
2.1.6	ELEVATE RR	17
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	18
2.2.1	Population.....	18
2.2.2	Intervention	20
2.2.3	Komparator	20
2.2.4	Effektmål	21
2.3	Sammenligning af effekt	21
2.3.1	Analysemetode	21
2.3.2	Oversigt over effektestimater	25
2.3.3	OS.....	25
2.3.4	PFS.....	26
2.4	Sammenligning af sikkerhed	27
2.4.1	Naiv sammenligning af sikkerhedsdata	27
2.4.2	Sikkerhedsdata fra MAIC-analysen	27
2.4.3	Sikkerhedsdata fra ELEVATE-RR	28
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	30
3.	Helbredsrelateret livskvalitet	31
3.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	31
3.1.1	Instrument og studiedesign	31
3.1.2	Dataindsamling i LY-004.....	31
3.1.3	Resultater for EORTC-QLQ-C30 målt i LY-004	33
3.1.4	Dataindsamling i ELEVATE RR	35
3.1.5	Resultater for EORTC-QLQ-C30 målt i ELEVATE RR.....	37
3.2	Nytteværdier.....	38
4.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	39
4.1	Grundantagelser	39



4.2	Model	39
4.2.1	Datagrundlag	39
4.2.2	Modeltype og modelstruktur	39
4.3	Omkostninger	40
4.3.1	Lægemiddelomkostninger	40
4.3.2	Administrationsomkostninger	41
4.3.3	Monitoreringsomkostninger	41
4.3.4	Bivirkningsomkostninger	41
4.3.5	Efterfølgende behandlinger	42
4.3.6	Patientomkostninger	43
4.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	43
4.5	Resultater	43
4.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	43
4.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	44
4.1	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	46
5.	Budgetkonsekvenser	46
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel	46
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	47
6.	Referencer	48
7.	Sammensætning af fagudvalg	50
8.	Versionslog	51
9.	Bilag	52
9.1	Bilag A: Sikkerhedsdata fra MAIC	52
9.2	Bilag B: baselinekarakteristik fra ELEVATE RR	53



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 50.



Begreber og forkortelser

ABR:	Acalabrutinib+bendamustin+rituximab
AE:	Uønskede hændelser (<i>Adverse event</i>)
AIP:	Apotekernes indkøbspris
ASCT:	Autolog stamcelletransplantation
BR:	Bendamustin i kombination med rituximab
BTKi:	Brutons tyrosin kinase inhibitor
CAR-T:	Chimeric Antigen Receptor T-celleterapi
CI:	Konfidensinterval
CLL:	Kronisk lymfatisk leukæmi
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DCO:	Data cut off
DOR:	<i>Duration of response</i>
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESS:	<i>Effective sample size</i>
FAS:	Full set analysis
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
IV:	Intravenøs
KM:	<i>Kaplan Meier</i>
LDH:	Laktatdehydrogenase
LoT:	<i>Lines of therapy</i>



LYFO:	Dansk Lymfom Database
MAIC	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>
MCL:	Mantle celle lymfom
MedDRA:	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MIPI:	<i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>
MMRM-model:	<i>Mixed model for repeated measures</i>
NHL:	Non-Hodgkin's lymfom
NICE:	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NR:	<i>Not reported</i>
ORR:	<i>Overall response rate</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PBR:	Placebo+bendamustin+rituximab
PD:	<i>Progressed disease</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression free survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PRO:	<i>Patient Reported Outcome</i>
PS:	Performance status
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
R/R:	Refraktær/relapseret
SAE:	Alvorlige uønskede hændelser (<i>Serious adverse events</i>)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SAS:	<i>Safety Analysis Set</i>



SD:	<i>Standard deviation</i>
SE:	<i>Standard error</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
sMIPI:	<i>Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>
SoC:	<i>Standard of care</i>
TTD:	Tid til behandlingsophør



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet acalabrutinib til behandling af patienter med recidiverende eller refraktær mantle celle lymfom (MCL), som ikke tidligere har været behandlet med en BTK-inhibitor.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca.

AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 2. juni 2025.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Mantle celle lymfom

Mantle celle lymfom (herefter MCL) er sjælden undertype af B-celle Non-Hodgkin's lymfom (NHL), og udgør kun ca. 6-9 % af NHL [1]. Den årlige incidens er 1-2 tilfælde pr. 100.000 [2]. De nyeste tal vedr. incidens i Danmark er fra Dansk Lymfom Database (LYFO) herfra vides det, at 90 patienter blev diagnosticeret med MCL i 2023 [3]. Sygdommen optræder hyppigere hos mænd i en ratio 3:1, og diagnosetidspunktet er typisk mellem 60-70 år [4]. Sygdommen skyldes en translokation, som medfører en overekspression af CCND1-genet. Sygdommen opstår i Mantle-zonen af lymfeknuderne.

MCL kan inddeles i nodale og non-nodale subgrupper. Den nodale subgruppe dækker langt hovedparten af MCL, og karakteriseres som aggressiv MCL, hvor især den blastoide og pleomorfiske undertype er meget aggressive og forbundet med dårlig prognose. Non-nodal subgruppe er ofte indolente.

Symptomerne ved MCL er typiske for B-celle lymfomer og kan være hævelse af lymfeknuder, feber, nattesved, vægttab, kvalme og ubehag som følge af forstørret milt (splenomegali), anormale blodværdier (som følge af knoglemarvs involvering) og symptomer relateret til extranodal involvering (oftest gastrointestinalkanal, milt og knoglemarv) [4].

Livskvaliteten kan i større og mindre grad være påvirket hos patienterne. Det baserer sig på, at MCL's forskelligartede natur fra aggressiv til indolent. Derudover kan behandlingen have bivirkninger og senfølger som påvirker livskvaliteten.



Prognose bestemmes af flere faktorer, bl.a. af Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI)-score¹, blastoid eller pleomorf morfologi², høj Ki-67³, høj laktatdehydrogenase (LDH), TP53 mutationer⁴.

MCL stadieinddeles efter Ann Arbor klassifikationen, dvs. stadium I-IV, hvor IV er mest fremskreden. Dertil tilføjes også, hvorvidt sygdommen er *bulky* eller ej (størrelse af største tumor).

1.3 Acalabrutinib

Acalabrutinib har flere indikationer. Indikationen relevant for denne vurdering fik markedsføringsgodkendelse i Europa i juni 2025, og er: Voksne patienter med recidiverende eller refraktær (R/R) MCL, som ikke tidligere har været behandlet med en BTKi.

Acalabrutinib har yderligere indikation til kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) som monoterapi både til førstelinje- (1L) og andenlinjebehandling (2L), og i kombination med venetoclax +/- obinutuzumab til 1L CLL. Derudover har acalabrutinib i kombination med bendamustin og rituximab også indikation til nydiagnosticerede patienter, der er uegnede til ASCT (under vurdering i Medicinrådet pr. ultimo 2025). Medicinrådet har tidligere vurderet acalabrutinib til CLL, og acalabrutinib indgår også i Medicinrådets behandlingsvejledning for CLL, hvor det er vurderet ligestillet til bl.a. ibrutinib.

Acalabrutinib administreres som monoterapi til indikationen. Patienterne skal to gange dagligt indtage en tablet oralt i en styrke af 100 mg (dvs. 200 mg dagligt). Behandlingen gives kontinuerligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

Til MCL er der udover acalabrutinib også en anden BTKi godkendt; ibrutinib. BTKi virker ved at blokere enzymet BTK, som spiller en vigtig rolle i udvikling og differentiering af B-celler. Ved at hæmme BTK, blokeres de signalveje som er nødvendige for B-cellers overlevelse og proliferation, hvorved B-cellerne dør.

Selvom acalabrutinib og ibrutinib har samme virkningsmekanisme (hæmmer BTK), er der forskelle i hvor selektive de er. Ibrutinib er en såkaldt førstegenerations-BTKi, og hæmmer BTK, men også andre kinaser. Acalabrutinib er en andengenerations-BTKi, og er mere selektiv, hvilket betyder at den i mindre grad rammer andre kinaser end BTK (færre *off-target* aktiviteter), forskellene kan spille en rolle i forhold til bivirkninger mellem de to BTKi'er.

¹ MIPI er et scoringsværktøj specielt udviklet til MCL. Den kategoriserer patienterne i enten lav, intermediær eller høj-risikogrupper baseret på alder, performance status, antal hvide blodlegemer og laktatdehydrogenase (LDH) niveau.

² Blasfoid og pleomorf referer til et bestemt udseende af lymfecellerne (histologi). Varianterne vil ofte være udtryk for en aggressiv type lymfom.

³ Også kaldet proliferationsindeks, som tages ved en vævprøve, og er udtryk for hvor mange tumorceller der deler sig (og dermed hvor aggressiv kræften er). En høj Ki67 betyder, at mere end 30 % af tumorcellerne deler sig, og således forbundet med dårlig prognose. En Ki67 score <10 % vil indikere en indolent type.

⁴ Ændringer (mutationer) i genet (TP53) kan ødelægge genets evne til at regulere cellevækst og dermed forebygge udvikling af kræftceller. TP53 er et vigtigt tumor suppressor gen. TP53 ændringer ses hyppigst i blastoid variant.



1.4 Nuværende behandling

Andenlinjebehandling til både ASCT- og ikke-ASCT-egnede patienter (dvs. både yngre og ældre patienter) vil for langt størstedelen (ca. 80 %) være behandling med BTKi'en ibrutinib, men kan også, for en mindre andel (ca. 20 %) være kemoterapi. Kemoterapi er relevant for patienter med intolerance for BTKi, eller hvor kontinuerlig behandling skønnes uhensigtsmæssig. Ibrutinib har siden år 2014 været godkendt til R/R MCL i Europa. Senere samme år blev det anbefalet som standardbehandling til R/R MCL i Danmark af det daværende KRIS (Koordineringsrådet for Ibrugtagningen af Sygehusmedicin). Ibrutinib gives i en daglig dosis på 560 mg, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Der findes danske *real world* data vedr. brugen af ibrutinib i R/R-MCL i publikationen af Trab et al. 2025 [5]. Data fra 113 danske patienter behandlet med ibrutinib i 2L (63 %) eller derefter (37 %) i årene 2010-2022, viste en overlevelse på 12 måneder fra opstart af ibrutinib, og en progressionsfri overlevelse på 6 måneder.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke indsendt en systematisk litteratursøgning.

Der findes intet direkte sammenlignende studie mellem acalabrutinib og ibrutinib til indikationen, derfor bygger vurderingen af effekt og sikkerhed på en indirekte sammenligning mellem lægemidternes pivotale studier. Det pivotale studie vedr. Acalabrutinib er LY-004, mens de pivotale studier for ibrutinib er PCYC-1104, SPARK og RAY. De tre ibrutinib-studier pooles i en samlet analyse, som første gang blev publiceret i 2017 og derefter løbende er blevet opdateret med nye opfølgningstidspunkter i 2019 og i 2022. Studierne indgår også i en opdatering af EMA's assessment report fra 2016, hvor de både angives hvor for sig og som et samlet datasæt [6].

Den samlede analyse vedr. ibrutinib er blevet anvendt i en publiceret uforankret *Matching-Adjusted Indirect Comparison* (MAIC) fra 2024, hvor ibrutinib sammenlignes med acalabrutinib baseret på data fra LY-004-studiet.

Ansøger inkluderer derudover et direkte sammenlignende studie mellem acalabrutinib og ibrutinib i en R/R CLL-population, ELEVATE RR, som supplement til kvalificering af sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet.

Det tilfører en usikkerhed til vurderingen, at ansøger ikke har indsendt en systematisk litteratursøgning på området, som ville afdække om der eventuelt fandtes andet litteratur på området. Ansøger argumenterer for, at MAIC-analysen udgør det mest robuste evidens på området for nuværende.



2.1 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 1. Relevante studier, som indgår i vurderingen af effekt og sikkerhed af acalabrutinib vs. ibrutinib

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
LY-004 (NCT02213926) [7]	Patienter med R/R MCL, der måtte have modtaget mellem 1-5 tidligere behandlinger (men tidligere behandling med BTKi var ikke tilladt), patienterne skulle have ECOG PS 0-2.	Acalabrutinib 100 mg to dagligt, N=124	Ingen, da studiet er enkeltarmet	ORR, DOR, PFS, OS, helbredsrelateret livskvalitet (EORTC QLQ-C30) Effektmålene er målt ved DCO 4. dec. 2020, hvor median opfølgning var 38,1 mdr (interval 0,3-68,8 mdr)	<i>Ikke relevant, da det er en omkostningsminimeringsanalyse</i>
PCYC-1104 (NCT01236391) [8]	Patienter med R/R MCL, der måtte have modtaget mellem 1-5 tidligere behandlinger og skulle have ECOG PS 0-2.	Ibrutinib 560 mg dagligt, N=115	Ingen, da studiet er enkeltarmet	ORR, DOR, PFS, OS, sikkerhed	-
SPARK (NCT01599949) [9]	Patienter med R/R MCL, der måtte have modtaget mellem 1-5 tidligere behandlinger. Patienterne skulle tidligere have modtaget bortezomib og rituximab. Patienterne skulle have ECOG PS 0-2	Ibrutinib 560 mg dagligt, N=120	Ingen, da studiet er enkeltarmet	ORR, OS, PFS, helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L og FACT-Lym)	-



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
RAY (NCT01646021) [10]	Patienter med R/R MCL, som har modtaget mindst 1 tidligere rituximab-holdig kemoterapi, patienterne skulle have ECOG PS 0-1	Ibrutinib 560 mg dagligt, N=139	Temsirolimus 175 mg på dag 1, 8 og 15 i første cyklus, efterfulgt af 75 mg på dag 1, 8 og 15 i hver efterfølgende cyklus, N=141	PFS, OS, ORR, helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L og FACT-Lym)	-
Poolet analyse af ibrutinib med data fra PCYC-1104, SPARK og RAY [11], [12], [13]	Individ-data fra patienter i PCYC-1104, SPARK og RAY blev poolet til en samlet analyse	Ibrutinib 560 mg dagligt, N=370	-	ORR, PFS, OS	-
ELEVATE RR (NCT02477696) [14]	Patienter med R/R CLL, og ECOG PS 0-2	Acalabrutinib 100 mg to gange dagligt, N=268	Ibrutinib 420 mg dagligt, N=265	PFS, HRQoL, sikkerhed	-

Forkortelser: ORR: Overall response rate, DOR: Duration of respons, PFS: Progression free survival, OS: Overall survival, R/R: Relaps/refraktær, MCL: Mantle Cell Lymphoma, BTKi: Brutons tyrosine kinase inhibitor, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, DCO: data cut off, HRQoL: Health Related Quality og Life, PS: Performance status.



2.1.1 LY-004

LY-004-studiet var et enkeltarmet, multicenter fase II-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af acalabrutinib hos patienter med R/R MCL. Studiet inkluderede voksne patienter, der tidligere havde modtaget mellem 1-5 tidligere behandlinger. Patienterne måtte have en ECOG PS mellem 0-2. Patienterne måtte ikke have modtaget en BTKi som tidligere behandling.

Studiet inkluderede i alt 124 patienter, som alle fik acalabrutinib 100 mg to gange dagligt indtil progression eller uacceptable bivirkninger.

Studiets primære effektmål var *overall response rate* (ORR), defineret som patienter med partielt og komplet respons (PR og CR). Sekundære effektmål inkluderede varighed af respons (DOR), progressionsfri overlevelse (PFS) og overlevelse (OS). Helbredsrelateret livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30 var et eksplorativt effektmål.

Til studiet var der prædefinerede subgruppeanalyser af ORR vedr. forskellige baselinekarakteristika og sygdomskaraktistika. ORR blev vurderet af investigator.

Data cut-off (DCO) anvendt i denne vurdering er d. 4. december 2020 og havde en median opfølgning på 38,1 måneder (interval 0,3-68,8 mdr). Der er ingen yderligere planlagte DCO's. Studiet opstartede i 2015 og forventes endeligt afsluttet i september 2026 (den sidste forsøgspersons sidste besøg på studiecentret).

2.1.2 PCYC-1104

PCYC-1104 var et enkeltarmet, multicenter, fase II-studie, der undersøgte ibrutinib hos patienter med R/R MCL. Patienterne måtte have modtaget mellem 1-5 tidligere behandlinger, og skulle have en ECOG PS mellem 0-2. Studiet blev gennemført på tværs af 18 sites i USA og Europa. Studiet inkluderede 115 patienter, hvoraf 111 fik mindst én dosis ibrutinib. Patienterne blev stratificeret i to grupper baseret på tidligere eksponering for bortezomib og modtog daglig behandling med ibrutinib i en dosis af 560 mg, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Det primære effektmål var ORR, mens sekundære endepunkter omfattede DOR, PFS, OS og sikkerhed. Studiet blev udført fra 2011 til 2014.

2.1.3 SPARK

SPARK-studiet var et enkeltarmet, multicenter, fase II-studie, der undersøgte effekten og sikkerheden af ibrutinib hos 120 patienter med R/R MCL, der havde oplevet progression efter behandling med bortezomib. Inklusionskriterierne omfattede, mellem 1-5 tidligere behandlinger (heraf mindst én tidligere behandling med rituximab-baseret kemoterapi), samt minimum to cykler bortezomib med dokumenteret progression under eller efter denne behandling og ECOG PS 0-2. Patienterne måtte ikke tidligere have modtaget BTKi og måtte ikke have haft hjerneblødninger eller slagtilfælde. Patienterne fik ibrutinib 560 mg dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.



Effektmålene var objektiv responsrate (ORR), samlet overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) og helbredsrelateret livskvalitet (målt ved EQ-5D-5L). Studiet blev udført fra 2012 til 2015 (sidste studiebesøg for den sidste forsøgsdeltager).

2.1.4 RAY

RAY-studiet var et randomiseret, ublindet, multicenter, fase III-studie, der sammenlignede effekten og sikkerheden af ibrutinib med temsirolimus hos patienter med R/R MCL. Inklusionskriterierne omfattede voksne patienter, som havde modtaget mindst én tidligere behandling (heraf mindst én rituximab-holdig behandling), og ECOG PS på 0-1. 280 patienter blev randomiseret 1:1 til enten at modtage ibrutinib 560 mg dagligt (n=139) eller temsirolimus 175 mg én gang ugentligt i tre uger efterfulgt af 75 mg på dag 1, 8 og 15 i gentagne 21-dages cykler (n=141). Studiets primære effektmål var PFS, mens sekundære effektmål bl.a. inkluderede ORR, OS, tid til forværring målt ved FACT-Lym spørgeskema og ændring fra baseline målt ved EQ-5D. Studiet blev udført fra 2012 til 2016.

2.1.5 Samlet analyse af PCYC, SPARK og RAY

De tre ibrutinib-studier er blevet poolet og publiceret som en samlet analyse af Rule et al. (2017) [11]. Analysen inkluderede 111 patienter fra PCYC-1104, 120 patienter fra SPARK og 139 patienter fra RAY, som i alt udgør et datasæt på 370 patienter behandlet med ibrutinib, median opfølgningstid var 24 måneder (hhv. 27, 27 og 24 måneder for PCYC-1104, SPARK og RAY). I 2019 udkom endnu en publikation af Rule et al. (2019) [12] på samme datasæt med median opfølgningstid på 41 måneder (interval 0,2 – 92,4 måneder). I 2022 udkom endnu en publikation af Dreyling et al. (2022) [13] også baseret på samme datasæt med op til 10 års opfølgning (median opfølgningstid ikke oplyst i publikationen eller ansøgningen). Datasættet blev genereret ved at samle data på individ-niveau fra de tre studier.

2.1.6 ELEVATE RR

ELEVATE-RR er et randomiseret, ublindet, non-inferiority, fase III-studie, der sammenlignede effekten og sikkerheden af acalabrutinib og ibrutinib hos patienter med R/R kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).

Deltagerne i ELEVATE-RR-studiet blev randomiseret til enten acalabrutinib 100 mg to gange dagligt (N=268), eller ibrutinib 420 mg én gang dagligt (N=265). Begge behandlinger blev givet indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Patienter der indgik i studiet skulle have deletion 17p og/eller TP53-mutation, hvilket er forbundet med dårlig prognose.

Formålet med studiet var at vurdere PFS som primært endepunkt, samt at undersøge forekomsten af bivirkninger og livskvalitet blandt patienterne. Median opfølgningstid var 40,9 måneder.



2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med R/R MCL, som er kandidater til ibrutinib-behandling	Patientpopulationen er relevant ift. dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis vil kemoterapi også være en mulighed for en mindre andel af patienterne med R/R MCL, men disse vil ikke blive tilbudt BTKi, derfor er acalabrutinib kun et alternativ til de patienter, som ellers ville være kandidater til ibrutinib	-
Intervention	Acalabrutinib 100 mg to gange dagligt indtil progression eller uacceptable bivirkninger	Som forventet i dansk klinisk praksis	-
Komparator	Ibrutinib 560 mg dagligt indtil progression eller uacceptable bivirkninger	Som forventet i dansk klinisk praksis	-
Effektmål	OS, PFS, HRQoL og sikkerhed	Effektmålene anses som relevante	-

Forkortelser: R/R: Relaps/refraktær, MCL: Mantle Cell Lymphoma, BTKi: Brutons tyrosine kinase inhibitor, OS: Overall survival, PFS: Progression free survival, HRQoL: Health Related Quality og Life.

2.2.1 Population

Tabel 3. baselinekarakteristik for acalabrutinib og ibrutinib

	Acalabrutinib		Ibrutinib		
	LY-004 (N=124)	Pooled (N=370)	PCYC-1104 (N=111)	SPARK (N=120)	RAY (N=139)
Alder, median (interval)	68 (42-90)	67,5 (NR)	68 (NR)	67,5 (NR)	67 (NR)
ECOG performance status, %					
0-1, %	93*	94	89	91	99
2, %	7	6	10	9	1
>2, %	0	1	1	0	0



Acalabrutinib			Ibrutinib		
sMIPI, %					
Lav risiko (1-3), %	39	24	14	24	32
Moderat risiko (4-5), %	44	45	38	48	47
Høj risiko (6-11), %	17	32	49	28	22
Missing	1	NR	NR	NR	NR
Bulky disease (≥ 5 cm), %	37	49	39	53	54
Extranodal disease, %	72	58	54	60	60
Median antal af tidligere terapier (interval)	2 (1-5)	2 (1-9)	3 (1-5)	2 (1-8)	2 (1-9)
Tidligere behandling, %					
Rituximab-baseret regime %	95	NR	89	100	100
CHOP-baseret regime%	52	NR	NR	40	NR
BR-baseret regime%	22	NR	NR	NR	NR
Hyper-CVAD%	21	NR	30	16	NR
Bortezomib eller carfilzomib%	19	54	43	100	22
SCT%	22	23	11	33	24
Lenalidomide%	9	16	24	19	6
LDH, %	NR	54	80	43	42

*En patient, der havde en ECOG PS på 1 ved screening, havde en ECOG PS på 3 ved baselinevurderingen (cyklus 1, dag 1)

Forkortelser: NR: Not reported, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, BR: bendamustin+rituximab, sMIPI: Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index, SCT: Stamcelletransplantation, LDH: Lactate dehydrogenase.

Medicinerådets vurdering af population

Alder og ECOG-PS er vigtige variable, som Medicinerådet vurderer, er sammenlignelige mellem studierne. Der er dog flere med høj risiko MIPI-score i ibrutinib-studierne. Antallet af tidligere behandlinger kan have stor betydning for prognose. Det er en smule forskelligt, hvor mange tidligere behandlinger patienterne i studierne havde fået; nogle af patienterne, der i indgik ibrutinib-studierne, har fået op til 9 tidligere behandlinger, mens patienter i acalabrutinib-studiet havde fået op til 5 tidligere behandlinger.



Medianen er dog sammenlignelig mellem studierne. Ibrutinib-studierne er generelt ældre end acalabrutinib-studiet, hvorfor det kan formodes, at patienterne i acalabrutinib-studiet har fået en mere nutidig behandling herunder også understøttende behandling. Der er ikke information om vigtige prognostiske faktorer såsom p53 ekspression, og Ki-67.

Medicinrådet vurderer samlet, at baseret på ovenstående baselinekarakteristik har patienterne i ibrutinib-studierne sandsynligvis haft et dårligere udgangspunkt sammenlignet med acalabrutinib, men der mangler viden om vigtige prognostiske markører.

I dansk klinisk praksis vil BTKi typisk være standardbehandling i 2L. Studierne afspejler ikke dette 1:1, da patienterne i studierne har et længere behandlingsforløb bag sig. Patienterne er dog selekteret, og sammenlignet med dansk klinisk praksis vil Medicinrådet forvente en mere heterogen population. Der findes danske real world data i Trab et al. (2025), som retrospektivt undersøgte effekt og sikkerhed af ibrutinib i R/R MCL [5]. Studiet inkluderede en langt mere heterogen og prognostisk dårlig population, som også vil være den population acalabrutinib vil rette sig mod. Der var bl.a. ca. 9 % med ECOG PS på 3-4, en højere medianalder (73 år), 56 % med høj MIPI-score, 12 % med CNS-involvering osv. Forskellene i populationerne vil have betydning for overførbareheden af effekt og sikkerhed af acalabrutinib fra LY-004 til dansk klinisk praksis.

I EMA's indikationer for R/R MCL med hhv. acalabrutinib og ibrutinib er der en lille variation: Acalabrutinib må kun administreres til patienter, som ikke tidligere har modtaget en BTKi (patienter blev ekskluderet i LY-004, hvis de havde modtaget tidligere BTKi). Denne begrænsning har ibrutinib-indikationen ikke. Det vil i praksis have begrænset betydning, da sekventiel behandling med BTKi kun overvejes i helt særlige tilfælde, fx hos patienter som oplever lang progressionsfri tid eller tidligere toksicitet overfor BTKi præparater.

2.2.2 Intervention

Interventionen er acalabrutinib. Acalabrutinib doseres som tabletter af 100 mg oralt to gange dagligt (dvs. 200 mg i alt/dag) indtil progression eller uacceptabel toksicitet

Medicinrådets vurdering af intervention

Ovenstående beskrivelse af interventionen svarer til forventet dansk klinisk praksis.

2.2.3 Komparator

Komparator i vurderingen er ibrutinib 560 mg én gang dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

Medicinrådets vurdering af komparator

Størstedelen af patienter med R/R MCL vil i dansk klinisk praksis blive tilbudt behandling med ibrutinib, doseret som i ovenstående. En mindre andel vil blive tilbudt kemoterapi (kemoterapivariant vil afhænge af tidligere behandlinger med kemoterapi for at undgå krydsreaktioner).



Patienter der modtager kemoterapi i 2L vil ikke være relevante for BTKi behandling, og kemoterapi vil derfor ikke være en relevant komparator i denne vurdering. Det vil sige, at acalabrutinib kun er et reelt alternativ til de patienter, som ellers ville få ibrutinib.

Ibrutinib er ikke blevet vurderet i Medicinrådet, da det kom på markedet før Medicinrådets oprettelse, og er således blevet standardbehandling uden Medicinrådet har vurderet det omkostningseffektivt. Jf. Medicinrådets metodevejledning burde ansøger have indsendt en analyse, der sammenligner acalabrutinib med et omkostningseffektivt alternativ (fx kemoterapi). Ansøger har valgt ikke at indsende denne analyse, da ansøger argumenterer for, at ibrutinib er standardbehandling i dag og derfor antager, at det er et omkostningseffektivt lægemiddel.

2.2.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for ORR, PFS, OS, HRQoL og sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at indsendte data vedr. effektmålene OS, PFS og HRQoL er relevante for vurderingen. Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater i denne vurdering, fordi PFS og OS anses for dækkende for evalueringen af effekt.

2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har til vurdering af den kliniske effekt indsendt:

- En uforankret Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC)-analyse fra 2024 [15], hvor data fra LY-004-studiet og data fra de tre ibrutinib-studier (PCYC-1104, SPARK og RAY) indgår. MAIC-analysen anvendes af ansøger til sammenligning af OS, PFS og sikkerhed.
- En naiv sammenligning mellem LY-004 og PCYC-1104. Den naive sammenligning anvendes af ansøger til sammenligning af ORR.
- Vedr. sikkerhed har ansøger indsendt 1) sikkerhedsdata fra de samlede ibrutinib-studier og LY-004, 2) en analyse fra MAIC'en der sammenligner grad ≥ 3 uønskede hændelser vedr. Neutropeni, trombocytopeni, pneumoni, anæmi, atrieflimren og hypertension, og 3) sikkerhedsdata fra ELEVATE RR.
- Vedr. HRQoL har ansøger indsendt data fra ELEVATE RR og resultater fra LY-004 og ibrutinib-studierne.



MAIC

MAIC-analysen anvender individuelle patientdata fra LY-004 (n=124⁵), som sammenlignes med den samlede ibrutinib-population på 370 patienter. MAIC'en er fra 2024 [15] med mediane opfølgningstider på henholdsvis 38,1 måneder for acalabrutinib og 41,4 måneder for ibrutinib-datasættet.

MAIC-analysen er uforankret, dvs. at der ikke er en fælles komparator mellem studierne. Studiepopulationen i LY-004 blev matchet til ibrutinib-datasættet. Patienterne i LY-004 blev vægtet, så deres baselinekarakteristika blev matchet på følgende prognostiske variable: ECOG PS, MIPI-score, tumorstørrelse, LDH, blastoid morfologi og antal tidligere behandlingslinjer. Variablene blev udvalgt baseret på litteratur, klinisk vurdering og statistisk signifikant association med PFS.

Vægtningen resulterede i en effektiv stikprøvestørrelse (ESS) på 73 patienter i LY-004, svarende til 60 % af LY-004-populationen.

Af Tabel 4 ses baselinekarakteristik før og efter matching.

Af Figur 1 ses vægtene fra matchingen. Fordelingen er en anelse venstreskæv med en median på 0,8, men der ses ingen meget høje vægte.

Tabel 4. Baselinekarakteristik af prognostiske variable før og efter matching

Baseline karakteristika	Pre-match Acalabrutinib, n (%) (N=122)	Post-match Acalabrutinib, % (ESS=73)	Ibrutinib, %, (N=370)
Matchet variable			
ECOG PS ≤ 1	113 (92.6)	94.0	94
Lav sMIPI	48 (39.3)	24.0	24
Bulky disease ≥ 5 cm	46 (37.7)	49.0	49
Høj LDH ^a	32 (26.2)	55.0	55 ^b
2 tidligere LoT	37 (30.3)	40.4	29
Tidligere LoT ≥ 3	26 (21.3)	32.6	44
Blastoid histologi	14 (11.5)	11.9	12
Umatchet variable			

⁵ To patienter ud af de 124 blev ekskluderet i MAIC-analysen som følge af *missing values*, hos én patient manglede der oplysninger om blastoid histologi og hos en anden patient manglede man information vedr. sMIPI og LDH.

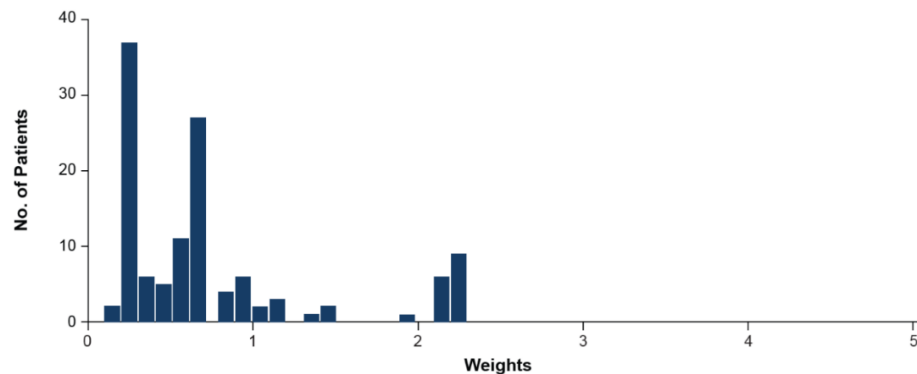


Baseline karakteristika	Pre-match Acalabrutinib, n (%) (N=122)	Post-match Acalabrutinib, % (ESS=73)	Ibrutinib, %, (N=370)
Alder <65 år	44 (36.1)	33.3	38
Mænd	98 (80.3)	81.0	78
Hvid race	90 (96.8) ^c	94.5	89
ECOG PS 2	8 (6.6)	4.7	6
ECOG PS 3	1 (0.8)	1.3	1
Moderat sMIPI	54 (44.3)	49.9	45
Høj sMIPI	20 (16.4)	26.1	32
1 tidligere LoT	59 (48.4)	27.0	27
Extranodal sygdom	87 (71.3)	75.7	58
Knoglemarvsinvolvering	60 (49.2)	56.0	46
Nummeriske variable	Pre-match Acalabrutinib, median (interval), (N=122)	Post-match Acalabrutinib, median, (ESS=73)	Ibrutinib, median (interval), (N=370)
Alder	68 (42-90)	70	67.5
Antal tidligere LoT	2 (1-5)	2	2 (1-9)

^aHøjt defineret som højere end den øvre normalgrænse på 234 enheder/L. ^bAntal evaluerbare patienter er 363.

^cAntal evaluerbare patienter er 93.

Forkortelser: ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ESS: Effective sample size, LDH: Lactate dehydrogenase, LoT: Lines of therapy, sMIPI: Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index.



Figur 1. Histogram af fordelingen af vægte efter matching

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Vedr. MAIC-analysen er der flere usikkerheder:

1. Den er uforankret, hvilket betyder, at det er vigtigt, at alle prognostiske variable er kendte og justeret for mellem populationerne. Dette kan ikke verificeres, hvilket svækker tiltroen til MAIC-analysen.
2. Der kan fortsat være prognostiske forskelle mellem populationerne trods matching.
 - a. Patienterne i ibrutinib-datasættet (RAY og SPARK) havde fået op til 8-9 tidligere behandlinger, hvilket kan have påvirket patienternes prognostiske udgangspunkt, som vil smitte af på behandlingsrespons og overlevelse til fordel for acalabrutinib.
 - b. Alder, ekstranodal involvering og knoglemarvsinvolvering er prognostiske faktorer, som der ikke blev matchet på. Der var flere i LY-004 med ekstranodal involvering og knoglemarvsinvolvering, men med en lavere alder ift. ibrutinib-datasættet.
 - c. Der mangler information om mutationer og andelen med recidiverende vs. refraktær sygdom. Disse er vigtige prognostiske faktorer.
 - d. Der er stor forskel i antallet af patienter i hhv. acalabrutinib (ESS) og samlet datasæt vedr. ibrutinib, hvilket gør datasættet for acalabrutinib mere sårbart for outliers.

På trods af overnævnte usikkerheder anvender Medicinrådet den publicerede MAIC til vurdering af den relative effekt og sikkerhed. Den væsentligste usikkerhed ift. den uforankrede analyse (alle potentielle prognostiske faktorer skal være kendte og sammenlignelige) er den samme uagtet om der udføres en naiv sammenligning eller en MAIC, og Medicinrådet vurderer, at de parametre, der justeres for, er relevante, og at de samlede analysepopulationer tilsyneladende er mere sammenlignelige efter justering.

Resultater for OS og PFS præsenteres før og efter matching. Resultater *før* matching svarer til en naiv sammenligning.



Medicinerådet finder derudover ELEVATE RR anvendeligt til at belyse sikkerhed, da det repræsenterer en direkte sammenligning mellem ibrutinib og acalabrutinib og klinisk erfaring er, at sikkerhedsprofilerne ikke adskiller sig væsentlig mellem CLL og MCL, dog med det forbehold, at frekvensen kan være underestimeret for ibrutinib i ELEVATE RR, som følge af en lavere dosis i CLL sammenlignet med MCL.

2.3.2 Oversigt over effektestimater

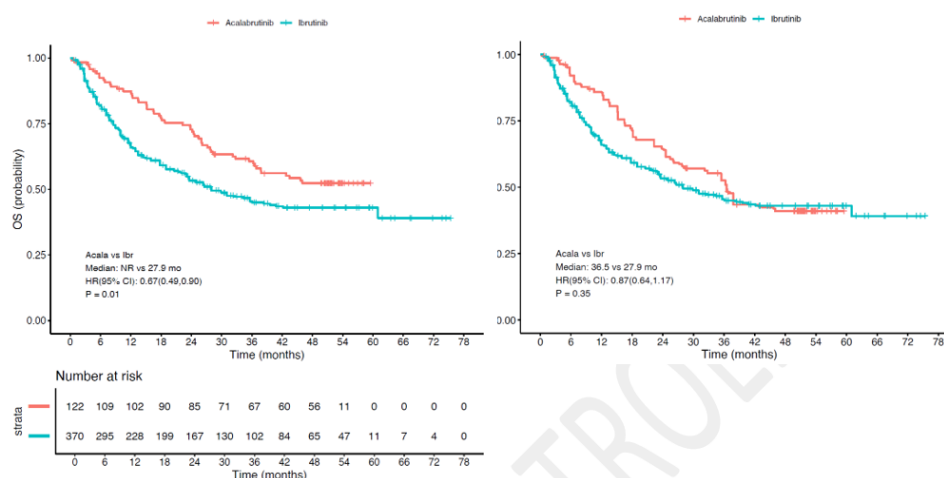
Tabel 5. Oversigt over effektestimater

Effektmål	Acalabrutinib	Ibrutinib	Resultat
OS (justeret analyse)	N=73 Median 36,5 mdr.	N=370 Median 27,9 mdr.	HR (95 % CI): 0,87 (0,64; 1,17)
PFS (justeret analyse)	N=73 Median 17,8 mdr.	N=370 Median 12,8 mdr.	HR (95 % CI): 0,92 (0,74; 1,15)
Andel med mindst en grad ≥ 3 uønsket hændelse, n (%) fra ELEVATE RR	N=266 183 (68,7)	N=263 197 (74,9)	Forskel (95 % CI): -6 % (-14 %; 2 %)

Forkortelser: CI: konfidensinterval, OS: Overall survival, MAIC: Matching-Adjusted Indirect Comparison, PFS: Progression free survival, R/R: Refraktær/relapseret.

2.3.3 OS

Før matching var OS statistisk signifikant til fordel for acalabrutinib (HR=0,67, 95% CI 0,49; 0,90). Efter matching var OS ikke statistisk signifikant forskellig mellem de to arme (HR=0,87, 95% CI 0,64; 1,17). Af Figur 2 ses Kaplan-Meier (KM)-kurver før og efter matching.



Figur 2. KM-kurve for OS: til venstre ses OS-kurverne *før* matching, til højre ses OS-kurverne *efter* matching



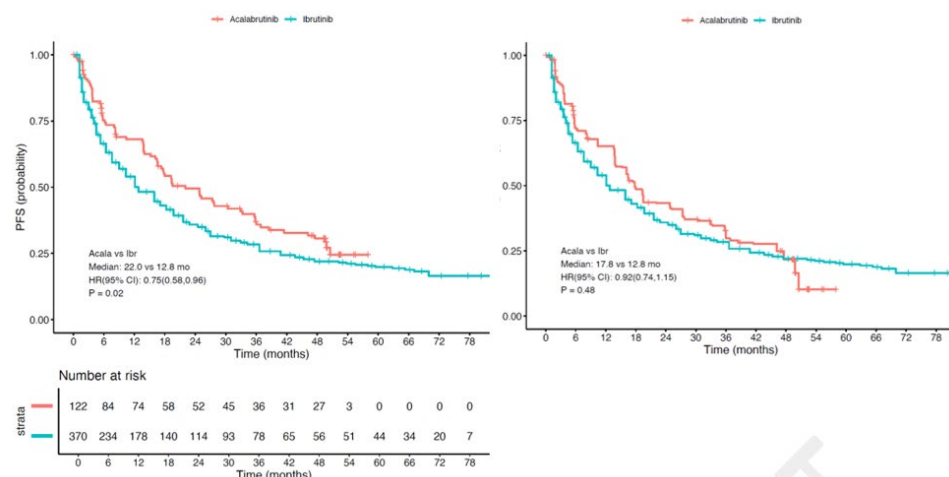
Medicinrådets vurdering af OS

Medicinrådet vurderer, at acalabrutinib ikke er forbundet med en dårligere overlevelse ift. ibrutinib. Det har i studierne ikke været muligt at påvise en overlevelsesegevinst til fordel for acalabrutinib. Der er usikkerhed om sammenligneligheden af populationerne i studierne, hvilket betyder, at den reelle forskel i OS ikke kan vurderes.

Ift. dansk klinisk praksis er OS i studierne højere. Trab et al. (2025) viste en median OS på ca. 12 mdr ved behandling med ibrutinib i 2L [5], hvilket er noget lavere end resultaterne i studierne. Trab et al. (2025) undervurderer dog muligvis behandlingseffekten ift. klinisk praksis i dag, alene som følge af tidsforskellen, hvor Trab et al. (2025) går tilbage til 2010. Der antages dog fortsat, at overlevelsesevinsten er overvurderet ift. klinisk praksis. Forskellene mellem Trab et al. (2025) og MAIC'en antages primært at skyldes forskelle i studiepopulationer som beskrevet i afsnit 2.2.1.

2.3.4 PFS

Før matching var PFS statistisk signifikant til fordel for acalabrutinib (HR=0,75, 95% CI 0,58; 0,96). Efter matching var PFS ikke statistisk signifikant forskellig mellem de to arme (HR=0,92, 95% CI 0,74; 1,15). Af Figur 3 ses KM-kurver før og efter matching.



Figur 3. KM-kurve for PFS: til venstre ses PFS-kurverne før matching, til højre ses PFS-kurverne efter matching

Medicinrådets vurdering af PFS

Der kan ikke dokumenteres en PFS-gevinst for acalabrutinib sammenlignet med ibrutinib. Acalabrutinib ser dog ikke ud til at være forbundet med dårligere PFS ift. ibrutinib.

Ift. dansk klinisk praksis er PFS i studierne højere. Trab et al. (2025) finder en PFS på 6 mdr fra opstart af ibrutinib i 2L, hvilket er ca. det halve af den observerede mediane PFS i ibrutinib-datasættet. Forskellene mellem Trab et al. og MAIC'en antages primært at skyldes forskelle i studiepopulationer som beskrevet i afsnit 2.2.1.



2.4 Sammenligning af sikkerhed

2.4.1 Naiv sammenligning af sikkerhedsdata

Den naive sammenligning inkluderer alle patienter, der har fået mindst én dosis af enten acalabrutinib eller ibrutinib. Median opfølgning i LY-004 var 38,1 mdr med en median behandlingsvarighed på 17,5 mdr (interval 0,1 - 65,3 mdr.). Median opfølgning i ibrutinib-studierne var samlet 41,4 mdr. Varighed af behandlingseksponering vides ikke for ibrutinib-datasæt.

Tabel 6. Oversigt over uønskede hændelser, naiv sammenligning mellem LY-004 (acalabrutinib) og samlet ibrutinib-datasæt, som inkluderer studierne PCYC, SPARK og RAY

	Acalabrutinib (N = 124)	Ibrutinib (N = 370)	Forskel, %-point
Alle uønskede hændelser (AE), n (%)	123 (99,2)	Ikke rapporteret	Kan ikke estimeres
Alvorlige AE (SAE), n (%)	62 (50,0)	241 (65,1)	-15 %-point (95% CI -25; -5)
AE grad ≥ 3 , n (%)	78 (62,9)	302 (81,6)	-18,7 %-point (95% CI -41; -22)
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	13 (10,5)	Ikke rapporteret	Kan ikke estimeres
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	15 (12,1)	45 (12,2)	0 %-point (95% CI -7; 7)

Forkortelser: AE: Adverse event, CI: Konfidensinterval, SAE: Serious Adverse Event.

De mest almindelige uønskede hændelser rapporteret (≥ 15 % af individerne) i LY-004 var; hovedpine (38,7%), diarré (37,9%), træthed (29,8 %), hoste (23,4 %), myalgi (21,8 %) og kvalme (21,8%). De mest almindelige grad ≥ 3 uønskede hændelser (forekommende i ≥ 5 % af individerne) var neutropeni og anæmi (11,3 % hver) og pneumoni (7,3 %)

Fra Rule et al. 2019 (samlet ibrutinib-datasæt med op til 7,5 års opfølgning), var de mest almindelige uønskede hændelser: diarré (39,5%), træthed (34,9%), hoste (21,9%), kvalme (21,6%), trombocytopeni (20,0%) og perifert ødem (20,0%)

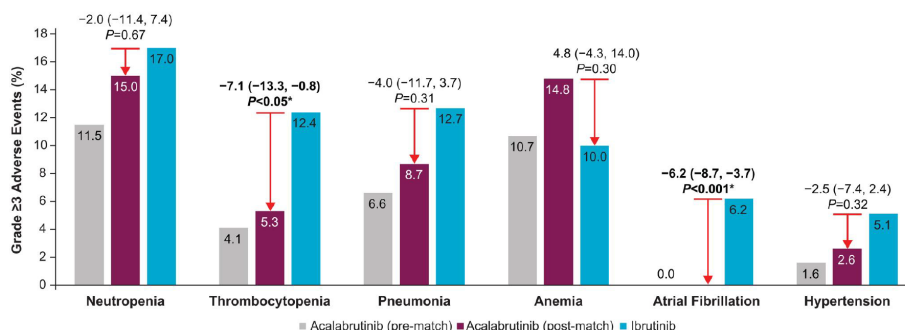
Fra Dreyling et al. 2022 (samlet ibrutinib-datasæt med op til 9,7 års opfølgning), var de mest almindelige grad ≥ 3 uønskede hændelser (i ≥ 5 % af individerne) neutropeni (17,0%), penumoni (13,5%), trombocytopeni (12,4%), anæmi (10,5%), atrieflimren (6,8%) og hypertension (5,1%). Derudover var der 7,3 % der oplevede en alvorlig blødning. Grad ≥ 3 og SAEs aftog over tid og var forbundet med højest frekvens det første år af behandlingen.

2.4.2 Sikkerhedsdata fra MAIC-analysen

MAIC-analysen rapporterer på 6 typer uønsket hændelser grad ≥ 3 . Resultaterne af analysen vedr. sikkerhed kan ses af Figur 4 både før og efter vægtning af LY-004 til



ibrutinib-datasættet (se også resultaterne fra Bilag A). Det ses, at atrieflimren forekommer i en statistisk signifikant højere frekvens ved ibrutinib ift. acalabrutinib



Figur 4. grad ≥ 3 uønskede hændelser fra MAIC-analysen vedr. LY-004 og ibrutinib-datasættet (PCYC, SPARK og RAY-studierne)

2.4.3 Sikkerhedsdata fra ELEVATE-RR

Studiet indeholder en direkte sammenligning mellem acalabrutinib og ibrutinib. Sikkerhedspopulationen består af alle der har fået mindst én behandling med enten acalabrutinib eller ibrutinib (obs. dosis er 420 mg for CLL, mens den er 540 mg for MCL). Median opfølgning var i acalabrutinib-armen 41,1 mdr (interval 0,0 - 58,2 mdr) med en median behandlingseksponering på 38,3 mdr (interval 0,3 - 55,9 mdr), og i ibrutinib-armen 40,7 mdr (interval 0,2 - 59,1 mdr) med en median behandlingseksponering på 35,5 mdr (interval 0,2 - 57,7 mdr).

Tabel 7. Sikkerhedsdata fra ELEVATE RR, DCO 15. september 2020

	Acalabrutinib (N=266)	Ibrutinib (N=263)	Difference, % (95 % CI)
Number and proportion of patients with ≥1 adverse events, n (%)	260 (97,7)	256 (97,3)	0,4% (-2%; 3%)
Number and proportion of patients with ≥ 1 serious adverse events, n (%)	143 (53,8)	154 (58,6)	-5% (-13%; 4%)
Number and proportion of patients with ≥ 1 CTCAE grade ≥ 3 events, n (%)	183 (68,7)	197 (74,9)	-6% (-14%; 2%)
Number and proportion of patients with ≥ 1 adverse reactions, n (%)	203 (76,3)	223 (84,8)	-8% (-15%; -2%)
Number and proportion of patients who had a dose reduction, n (%)	17 (6,4)	15 (5,7)	1% (-3%; 5%)
Number and proportion of patients who discontinue treatment regardless of reason, n (%)	141 (52,6)	155 (58)	-6% (-14%; 3%)



	Acalabrutinib (N=266)	Ibrutinib (N=263)	Difference, % (95 % CI)
Number and proportion of patients who discontinue treatment due to adverse events, n (%)	39 (14,7)	56 (21,3)	-7% (-13%; 0%)

Forkortelser: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, CI: Konfidensinterval.

De mest almindelige uønskede hændelser i ELEVATE RR var i acalabrutinib- vs. Ibrutinib-armen hhv. diarré (34,6 % vs. 46 %), hoste (28,9 % vs. 21,3 %), smerter (15,8 % vs. 22,8 %), kontusion/blå mærker (11,7 % vs. 18,3 %), atrieflimren (9,0 % vs. 15,6 %), hypertension (8,6 % vs. 22,8 %), urinvejsinfektion (8,3 % vs. 13,7 %), rygsmerter (7,5 % vs. 12,9%), muskelspasme (6,0 % vs. 13,3%) og dyspepsi (3,8 % vs. 12,2%). Hændelser med blødninger (alle grader) var mindre frekvent ved acalabrutinib sammenlignet med ibrutinib (38 % vs. 51,3 %), alvorlige blødningshændelser var dog sammenlignelige (4,5 % vs. 5,3 %). Det er dog værd at bemærke, at patienter med kardiovaskulær sygdom blev ekskluderet i studiet.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerheder forbundet med sammenligning af sikkerhed mellem acalabrutinib og ibrutinib uanset, hvilken analysemetode der anvendes (indirekte sammenligning eller direkte sammenligning baseret på behandling af patienter med CLL).

Medicinrådet vurderer, at det direkte sammenlignende studie, ELEVATE RR, giver det bedste sammenligningsgrundlag, trods det er udført i en CLL-population. Der er erfaring for at sikkerhedsprofilerne ved BTKi i de to sygdomme er sammenlignelig. Dog skønnes det, at den reelle forskel i sikkerhed mellem acalabrutinib og ibrutinib i ELEVATE RR formentlig vil være en smule underestimeret til fordel for ibrutinib, da ibrutinib til CLL doseres i en lavere dosis end i MCL.

Patienter behandlet med acalabrutinib og ibrutinib oplevede samme frekvens af uønskede hændelser i ELEVATE RR (97,7 % og 97,3 %), men andelen med alvorlige uønskede hændelser (SAEs) og grad ≥ 3 uønskede hændelser var højere i ibrutinib-armen (53,8 % vs 58,6% og 68,7 % vs 74,9 %). Derudover er der også forskel i nogle typer: Fra ELEVATE RR var acalabrutinib forbundet med større forekomst af træthed, hovedpine og hoste sammenlignet med ibrutinib. Mens ibrutinib var associeret med flere gastrointestinale bivirkninger (diarré og dyspepsi), samt kardiovaskulære bivirkninger (hypertension og atrieflimren). Samme billede ses også i MAIC-analysen vedr. atrieflimren, hypertension og hovedpine, samt i den indirekte sammenligning. Medicinrådet vurderer at det afspejler den kliniske virkelighed. I Trab et al. (2025) oplevede fx 50 % pneumoni, 16 % opportunistiske infektioner, 12 % blødninger og 10 % atrieflimren. Der er god klinisk erfaring med ibrutinib ift. bl.a. risikoen for kardiovaskulære hændelser. Ved begge BTKi-behandlinger kan der forventes en relativt høj andel uønskede hændelser relateret til infektion og hæmatologisk toksicitet såsom neutropeni, trombocytopeni og anæmi.



Ibrutinib og acalabrutinib er begge forbundet med behandlingsophør som følge af uacceptabel toksicitet. 12 % i begge arme ophørte behandlingen i LY-004 og ibrutinib-datasættet, mens 14,5 % og 21,3% ophørte behandling med hhv. acalabrutinib og ibrutinib i ELEVATE RR. I Trab et al. (2025), som igen er den bedste datakilde på danske forhold, ophørte 25 % som følge af uønskede hændelser og 23 % fik dosisreduktion som følge af uønskede hændelser. Det var især de ældre patienter og patienter med komorbiditeter som tolererede behandlingen dårligt. Tolerabilitet er derfor en relevant problematik især ved kontinuerlige behandlinger som BTKi i andenlinjebehandling af MCL. Der er klinisk erfaring for, at acalabrutinib kan være bedre tolereret end ibrutinib, hvilket kan skyldes, at acalabrutinib er en mere selektiv BTKi end ibrutinib.

Samlet vurderer Medicinrådet, at acalabrutinib kan være et mere favorabelt valg til nogle patienter, fx patienter med hjertesygdom, men på populationsniveau er der ikke klinisk betydende forskelle, det betyder at lægemidlerne ikke kan ligestilles vedr. sikkerhed.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Samlet set vurderes det, at der er betydelig usikkerhed vedr. analysemetoden, som følge af mangel på et direkte sammenlignende studie mellem acalabrutinib og ibrutinib. Studierne (med undtagelse af RAY der sammenligner ibrutinib med en ikke-relevant komparator) er single-arm-studier, hvilket betyder at MAIC-analysen er uforankret. Ved uforankrede MAIC-analyser er det vigtigt, at der matches på alle potentielle prognostiske variable og effektmodifikatorer. Dette er ikke lykkedes i MAIC-analysen, hvilket bidrager til usikkerhed ved sammenligningen af resultaterne.

Patienter i ibrutinib-datasættet har muligvis været dårligere stillet end patienterne der indgik i LY-004, trods forsøg på at matche patienter i LY-004 til ibrutinib-datasættet i MAIC-analysen. Det betyder, at acalabrutinibs effekt samlet set kan være overestimeret, og effektforskellen mellem acalabrutinib og ibrutinib kan være mindre. Ud fra nuværende datagrundlag kan det generelt konkluderes, at acalabrutinib ikke ser ud til at være et dårligere behandlingsalternativ end ibrutinib.

Taget virkningsmekanisme og studieresultater fra ELEVATE RR, samt erfaringer fra CLL i betragtning, hvor Medicinrådet har ligestillet acalabrutinib og ibrutinib, er der ikke belæg for at konkludere, at acalabrutinib og ibrutinib skulle være markant forskellige fra hinanden med hensyn til effekt og sikkerhed i denne vurdering. Acalabrutinib kan dog have en mere favorabel bivirkningsprofil til nogle patienter med bestemte risikofaktorer sammenlignet med ibrutinib.



3. Helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL for instrumentet EORTC-QLQ-C30, som blev målt i LY-004 og ELEVATE RR, se Tabel 8.

Ansøger har derudover lavet en naiv sammenligning mellem PCYC og LY-004 ved anvendelse af EORTC-QLQ-C30, som var de eneste to studier i en MCL-population vedr. acalabrutinib og ibrutinib der havde overlappende måleredskaber. Medicinrådet vurderer dog, at målingerne i PCYC-studiet er så mangelfulde, at en naiv sammenligning ikke giver mening at tilføje til vurderingen.

Medicinrådet præsenterer derfor kun enkeltarmede data fra LY-004 vedr. Acalabrutinib og komparativt data fra ELEVATE RR. Selvom ELEVATE RR er udført i en CLL-population, så er studiet det bedste datagrundlag der findes, i mangel på direkte sammenlignende studier i en R/R MCL-population. Studiebeskrivelsen af ELEVATE RR kan findes i afsnit 2.1.6.

Der anvendes ikke nytteværdier i denne vurdering og derfor er der ikke noget instrument anvendt til beregning heraf.

Tabel 8. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
EORTC-QLQ-C30	16 mdr. (22. juni 2023)	Klinisk effekt	Elevate-RR	Afsnit 3.1.4
	Ikke oplyst	Klinisk effekt	LY-004	Afsnit 3.1.2

3.1.1 Instrument og studiedesign

Redskabet EORTC-QLQ-C30 er et valideret og standardiseret redskab til at måle HRQoL hos kræftpatienter.

3.1.2 Dataindsamling i LY-004

Data blev indsamlet ved screening og ved afslutningen af cyklus 2, cyklus 4 og cyklus 6; herefter hver tredje cyklus (hver 12. uge) indtil sygdomsprogression eller opstart af efterfølgende behandling.

Instrumentet blev scoret, manglende værdier håndteret, og standardiserede scorer blev udregnet (fra 0 til 100) i overensstemmelse med anbefalingerne i EORTC-brugermanualen EORTC-QLQ-C30 inkluderer både funktions og symptomscorer, samt Global health status score. I denne vurdering anvendes data vedr. global health status.



Tabel 9 indeholder et overblik over antal besvarelser ved de forskellige opfølgningstidspunkter i LY-004, og besvarelsesandele målt ift. besvarestidspunktet og ift. randomisering.

Tabel 9. Overblik over besvarelser af EORTC-QLQ-C30 fra LY-004

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
BASELINE	124	117	94 %	94 %
CYCLE 2 DAG 28	116	96	83 %	77 %
CYCLE 4 DAY 28	102	92	90 %	74 %
CYCLE 6 DAY 28	96	83	86 %	67 %
CYCLE 9 DAY 28	82	73	89 %	59 %
CYCLE 12 DAY 28	75	65	87 %	52 %
CYCLE 15 DAY 28	74	68	92 %	55 %
CYCLE 18 DAY 28	66	65	98 %	52 %
CYCLE 21 DAY 28	58	50	86 %	40 %
CYCLE 24 DAY 28	54	54	100 %	44 %
CYCLE 27 DAY 28	52	51	98 %	41 %
CYCLE 30 DAY 28	48	47	98 %	38 %
CYCLE 33 DAY 28	46	44	96 %	35 %
CYCLE 36 DAY 28	44	42	95 %	34 %
CYCLE 39 DAY 28	41	39	95 %	31 %
CYCLE 42 DAY 28	34	33	97 %	27 %



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
CYCLE 45 DAY 28	34	31	91 %	25 %
CYCLE 48 DAY 28	33	32	97 %	26 %
CYCLE 51 DAY 28	32	29	91 %	23 %
CYCLE 54 DAY 28	29	28	97 %	23 %
CYCLE 57 DAY 28	17	17	100 %	14 %
CYCLE 60 DAY 28	24	16	67 %	13 %
CYCLE 63 DAY 28	13	13	100 %	10 %
CYCLE 66 DAY 28	8	8	100 %	6 %
CYCLE 69 DAY 28	3	3	100%	2%

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

3.1.3 Resultater for EORTC-QLQ-C30 målt i LY-004

Figur 5 indeholder en oversigt over ændring i absolutte værdier for 'global health status' ved de forskellige opfølgningstidspunkter. Tabel 10 indeholder et overblik over resultater for EORTC-QLQ-C30 og ændring fra baseline.

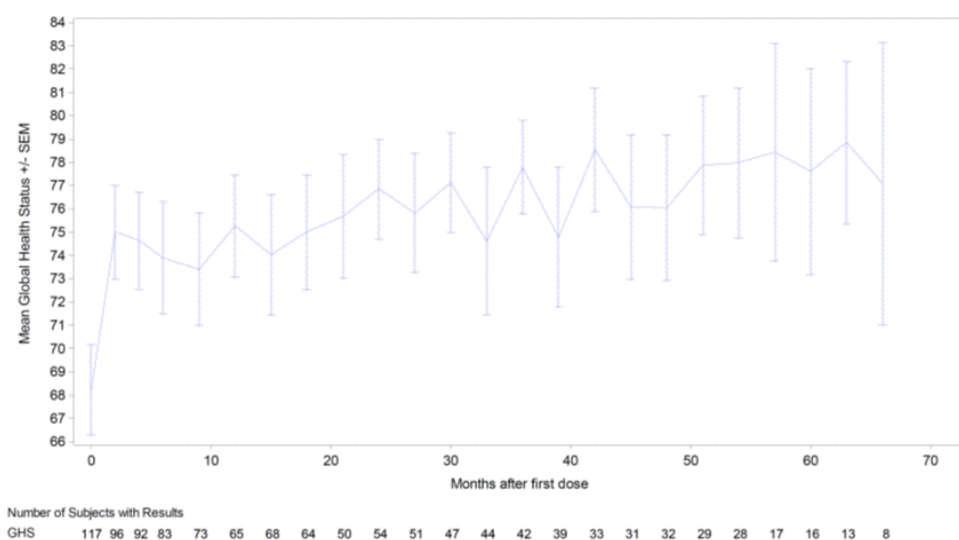


Figure 5. Mean Plot of EORTC QLQ-C30 Over Time: Global Health Status/Quality of Life; Final data analysis

Tabel 10. Deskriptiv statistik for EORTC-QLQ-C30 i LY-004

Tidspunkt	Intervention (acalabrutinib)	Forskel fra baseline
	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI)
BASELINE	68,2 (20,87)	
Cyklus 2 dag 28	74,5 (19,84)	3,2 (20,29)
Cyklus 4 dag 28	74,8 (20,18)	3,5 (24,36)
Cyklus 6 dag 28	73,7 (21,85)	3,4 (23,57)
Cyklus 9 dag 28	73,3 (20,84)	1,7 (21,07)
Cyklus 12 dag 28	75,3 (17,55)	5,8 (20,93)
Cyklus 15 dag 28	73,9 (21,41)	4,2 (18,99)
Cyklus 18 dag 28	74,9 (19,83)	3,6 (20,83)
Cyklus 21 dag 28	75,7 (18,66)	5,0 (20,55)
Cyklus 24 dag 28	76,9 (15,75)	4,6 (19,80)
Cyklus 27 dag 28	75,8 (18,35)	3,1 (16,99)
Cyklus 30 dag 28	77,1 (14,59)	2,8 (17,49)
Cyklus 33 dag 28	74,6 (20,96)	-0,8 (23,14)
Cyklus 36 dag 28	77,8 (13,10)	1,2 (13,47)
Cyklus 39 dag 28	74,8 (18,78)	-2,6 (19,42)



Tidspunkt	Intervention (acalabrutinib)	Forskel fra baseline
Cyklus 42 dag 28	78,5 (15,31)	-0,3 (15,52)
Cyklus 45 dag 28	76,1 (17,31)	-1,3 (16,82)
Cyklus 48 dag 28	76,0 (17,68)	-2,1 (17,07)
Cyklus 51 dag 28	77,9 (15,95)	-1,7 (16,72)
Cyklus 54 dag 28	78,0 (17,00)	-0,3 (17,49)
Cyklus 57 dag 28	78,4 (19,33)	0,5 (19,43)
Cyklus 60 dag 28	77,6 (17,67)	2,6 (17,67)
Cyklus 63 dag 28	78,8 (12,55)	1,9 (17,40)
Cyklus 66 dag 28	77,1 (17,11)	2,1 (16,52)
Cyklus 69 dag 28	72,2 (26,79)	-11,1 (26,79)

Forkortelser: CI: Konfidensinterval, SE: standard error.

3.1.4 Dataindsamling i ELEVATE RR

EORTC-QLQ-C30 blev i ELEVATE RR udleveret i den første uge af behandlingsfasen (første besøg efter randomisering), ved uge 12 af behandlingen, herefter hver fjerde uge indtil uge 24 og derefter hver 12. uge. Målingen bygger på DCO 22. juni 2023 med en median opfølgningstid på 16 måneder.

Udfyldelsen af spørgeskemaet ophørte, når tildelte lægemiddel blev seponeret (f.eks. på grund af sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet). Instrumentet blev scoret, manglende værdier håndteret, og standardiserede scorer blev udregnet (fra 0 til 100) i overensstemmelse med anbefalingerne i EORTC-brugermanualen. EORTC-QLQ-C30 inkluderer både funktions og symptomscorer, samt Global health status score. I denne vurdering anvendes data vedr. global health status.

Tabel 11 indeholder et overblik over antal besvarelser ved de forskellige opfølgningstidspunkter i LY-004, og besvarelsesandele målt ift. besvarelsestidspunktet og ift. randomisering. Besvarelsesandele på et givent tidspunkt blandt patienter, der fortsat er en del af studiet for klinisk effekt og sikkerhed, er sammenlignelige på tværs af intervention og komparator trods større frafald grundet uønskede hændelser i ibrutinib-armen.



Tabel 11. Overblik over besvarelser af EORTC-QLQ-C30 fra ELEVATE RR, Global health score

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Baseline	A=265 I=264	A=244 I=237	A=92 % I=89 %	A=91 % I=89 %
Uge 12	A=254 I=246	A=223 I=216	A=88 % I=88 %	A=83 % I=82 %
Uge 16	A=248 I=240	A=209 I=196	A=84 % I=82 %	A=78 % I=74 %
Uge 20	A=246 I=238	A=210 I=197	A=85 % I=83 %	A=78 % I=74 %
Uge 24	A=242 I=232	A=216 I=201	A=89 % I=86 %	A=81 % I=76 %
Uge 36	A=235 I=219	A=210 I=191	A=89 % I=87 %	A=78 % I=72 %
Uge 48	A=232 I=212	A=199 I=181	A=86 % I=85 %	A=74 % I=68 %
Uge 60	A=226 I=196	A=198 I=167	A=88 % I=85 %	A=74 % I=63 %
Uge 72	A=217 I=188	A=192 I=165	A=88 % I=88 %	A=72 % I=62 %
Uge 84	A=208 I=180	A=183 I=159	A=88 % I=88 %	A=68 % I=60 %
Uge 96	A=200 I=174	A=174 I=152	A=87 % I=87 %	A=65 % I=57 %
Uge 108	A=194 I=163	A=180 I=140	A=93 % I=86 %	A=67 % I=53 %
Uge 120	A=189 I=156	A=167 I=140	A=88 % I=90 %	A=62 % I=53 %
Uge 132	A=174 I=148	A=156 I=129	A=90 % I=87 %	A=58 % I=49 %
Uge 144	A=172 I=143	A=146 I=122	A=85 % I=85 %	A=54 % I=46 %
Uge 156	A=151 I=131	A=129 I=114	A=85 % I=87 %	A=48 % I=43 %
Uge 168	A=135 I=115	A=101 I=87	A=75 % I=76 %	A=38 % I=33 %



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Uge 180	A=103 I=90	A=78 I=68	A=76 % I=76 %	A=29 % I=26 %

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censored før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

Forkortelser: A: Acalabrutinib-armen, I: ibrutinib-armen.

3.1.5 Resultater for EORTC-QLQ-C30 målt i ELEVATE RR

Tabel 12 indeholder et overblik over gennemsnitlig ændring fra baseline for EORTC-QLQ-C30 i hhv. acalabrutinib- og ibrutinib-armen, samt forskel mellem armene.

Tabel 12. Deskriptiv statistik for EORTC-QLQ-C30 i ELEVATE RR, gennemsnitlig ændring fra baseline og forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline mellem de to arme

Tidspunkt	Intervention (acalabrutinib)	Komparator (ibrutinib)	Intervention vs. komparator
	Gennemsnit (SE)	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI)
Gennemsnit	12,48 (2,46)	11,17 (2,53)	1,32, [-2,75; 5,38], 0,523
Uge 12	12,94 (2,51)	9,70 (2,60)	3,24, [-1,26; 7,75], 0,157
Uge 16	12,91 (2,50)	9,80 (2,59)	3,11, [-1,33; 7,56]
Uge 20	12,88 (2,49)	9,90 (2,58)	2,98, [-1,40; 7,37]
Uge 24	12,85 (2,48)	10,00 (2,57)	2,85, [-1,48; 7,19]
Uge 36	12,76 (2,46)	10,29 (2,54)	2,46, [-1,74; 6,66]
Uge 48	12,66 (2,45)	10,59 (2,53)	2,07, [-2,04; 6,18]
Uge 60	12,57 (2,45)	10,89 (2,52)	1,68, [-2,38; 5,75]
Uge 72	12,48 (2,46)	11,18 (2,53)	1,29, [-2,77; 5,36]
Uge 84	12,39 (2,47)	11,48 (2,55)	0,91, [-3,21; 5,02]
Uge 96	12,29 (2,49)	11,78 (2,58)	0,52, [-3,69; 4,73]
Uge 108	12,20 (2,53)	12,07 (2,62)	0,13, [-4,22; 4,48]
Uge 120	12,11 (2,56)	12,37 (2,67)	-0,26, [-4,79; 4,26]



Tidspunkt	Intervention (acalabrutinib)	Komparator (ibrutinib)	Intervention vs. komparator
Uge 132	12,02 (2,61)	12,67 (2,73)	-0,65, [-5,39; 4,09]
Uge 144	11,92 (2,66)	12,96 (2,80)	-1,04, [-6,02; 3,94]
Uge 156	11,83 (2,72)	13,26 (2,87)	-1,43, [-6,68; 3,82]
Uge 168	11,74 (2,79)	13,56 (2,96)	-1,82, [-7,36; 3,72]
Uge 180	11,64 (11,64)	13,85 (3,05)	-2,21, [-8,05; 3,64]

Forkortelser: SE: Standard error, CI: Konfidensinterval.

Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at der ikke ses nogen klinisk relevante forskelle mellem armene i ELEVATE RR. Dette er forventeligt, da lægemidlerne ikke vurderes at være væsentlig forskellig fra hinanden hvad angår effekt og sikkerhed.

ELEVATE-RR bidrager med HRQoL-data fra en R/R CLL-population. Baselinekarakteristik mellem ELEVATE, LY-004 og ibrutinib-datasættet stemmer nogenlunde overens, bl.a. vedr. antal tidligere behandlinger, ECOG PS, alder og køn (baselinekarakteristik af ELEVATE RR kan ses af Bilag B), hvilket forbedrer overførbareheden til MCL. Patologisk er de to sygdomme dog forskellige, hvor MCL-patienter typisk vil have et mere aggressivt forløb end CLL-patienter. Det er uvist om det har en betydning for den relative effekt af HRQoL.

Besvarelsesandelene i ELEVATE-RR er sammenlignelige gennem studiets opfølgningstider ift. antallet *at risk* ved måletidspunkterne. Der var dog generelt en lavere besvarelsesandel i ibrutinib-armen ift. antal randomiserede, dette kan have en sammenhæng med at flere ophørte behandlingen som følge af uønskede hændelser ift. acalabrutinib.

Resultaterne i ELEVATE RR indikerer, at HRQoL, målt ved EORTC-QLQ-C30, stiger fra første måling (12 uger efter baseline) for begge arme, og forbliver stabilt derefter. Medicinrådet vurderer dog, at der er væsentlig usikkerhed forbundet med det indsamlede data, idet der er langt mellem baselinemålingen og den første efterfølgende måling 12 uger efter, og der er en risiko for, at eventuelle fald i helbredsrelateret livskvalitet de første 3 måneder ikke er blevet opfanget.

3.2 Nytteværdier

Nytteværdier inddrages ikke i vurdering af acalabrutinib, se yderligere i afsnit 4.



4. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse, som udelukkende sammenligner lægemiddelpriser og omkostninger til håndtering af bivirkninger. Valget herom er taget, af ansøger på baggrund af, at acalabrutinib og ibrutinib, begge er BTKi'er, kan ligestilles med hensyn til effekt, sikkerhed og livskvalitet.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype.

4.1 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. I analysen inkluderer ansøger bivirkningsomkostninger og lægemiddelomkostninger, da øvrige omkostninger antages at være ens ud fra en klinisk betragtning om ligestilling af acalabrutinib og ibrutinib på effekt (se afsnit 2.2), sikkerhed (afsnit 2.3) og helbredsrelateret livskvalitet (afsnit 3.2). Ansøger anvender en tidshorisont på 5 år med en årlig diskonteringsrate på 3,5 % jf. Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet anvender overordnet ansøgers grundantagelser.

4.2 Model

4.2.1 Datagrundlag

Analysen er baseret på en MAIC-analyse mellem LY-004-studiet og en poollet analyse af de tre ibrutinib-studier (PCYC-1104, SPARK, RAY (se afsnit 2.1)).

4.2.2 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har anvendt en modelstruktur, der antager, at samtlige patienter i begge arme forbliver i fuld behandling gennem hele tidshorisonten. Forløbsdata er således ikke inkluderet, selvom Medicinrådet har efterspurgt dette. Ansøger har valgt ikke at imødekomme anmodningen og henviser til, at forløbsdata antages at være ens mellem behandlingsarmene. Denne antagelse baseres på den indirekte sammenligning (jf. afsnit 2.1), hvor der ikke ses statistisk signifikant forskel i OS og PFS. På den baggrund konkluderer ansøger, at behandlingsvarigheden er ens og finder derfor ikke grundlag for at inkludere forløbsdata i modellen.

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Det er forbundet med en usikkerhed, at ansøger ikke har ønsket at inkludere forløbsdata og behandlingsvarighed i modellen. Medicinrådet vurderer, at ibrutinib kan være forbundet med et kortere behandlingsforløb for nogle patienter, da bivirkningsprofilen ved ibrutinib kan være forbundet med en højere frekvens af behandlingsophør ift.



acalabrutinib, jf. afsnit 2.2.4. Medicinrådet vurderer dog ikke, at der er tilstrækkeligt grundlag for at antage uens behandlingslængde på populationsniveau, da acalabrutinib og ibrutinib vurderes at være ligeværdige vedr. effekt og sikkerhed.

I mangel på forløbsdata har Medicinrådet ikke kunne tage højde for frafald i behandlingsarmene. Som konsekvens heraf har Medicinrådet antaget et 12 måneders behandlingsforløb for begge BTKi-behandlinger, hvilket vurderes at afspejle et typisk behandlingsforløb, baseret på bl.a. den pooled analyse på ibrutinib som viste en median behandlingsvarighed på 12,8 måneder.

Der er dog usikkerhed forbundet med at antage en behandlingsvarighed på 12 måneder. Derfor udfører Medicinrådet to følsomhedsanalyser, hvor behandlingsvarigheden antages at være hhv. 6 måneder og 18 måneder i begge arme.

4.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse er der medtaget omkostninger til lægemidler og bivirkninger. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til administration, monitorering, efterfølgende behandling eller patientomkostninger. Medicinrådet vurderer, at eksklusionen af disse omkostningskategorier er rimelig, da lægemidlerne har samme virkningsmekanisme, og man i dansk klinisk praksis forventer ens monitorering. Derudover er der ikke et fagligt rationale for, at efterfølgende behandling skulle variere afhængigt af, om patienten tidligere har fået acalabrutinib eller ibrutinib.

4.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for acalabrutinib og ibrutinib som beskrevet i hhv. afsnit 1.3 og 1.4.

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild forbundet med administration af acalabrutinib og ibrutinib, idet den mediane relative dosisintensitet (RDI) i de anvendte kliniske studier er tæt på 100 %. Ansøger anfører, at den mediane RDI for acalabrutinib i LY-004 ved den endelige data cut-off var 98,6 %, mens den mediane RDI i de samlede ibrutinib-datasæt, var 98,4 %. På baggrund heraf vurderer ansøger, at lægemiddelspild er minimalt og ikke har væsentlig betydning for omkostningsanalysen.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger. Medicinrådet vurderer, at der kan være spild ved både ibrutinib og acalabrutinib, hvis en patient ophører med behandling grundet uønskede hændelser eller dør efter udlevering af acalabrutinib, men at dette vil være minimalt i et gennemsnitligt behandlingsforløb (0,5 – 1 pakning) og inkluderer derfor ikke dette.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 13.



Tabel 13. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse ([måned, år])

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Acalabrutinib	100 mg	60	■	Amgros
Ibrutinib	560 mg	28	■	Amgros

Forkortelser: SAIP: Sygehusapotekernes indkøbspris.

4.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger antager, at der ikke er administrationsomkostninger forbundet med hverken acalabrutinib eller ibrutinib, da begge administreres oralt.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

4.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, monitoreringsomkostningerne er identiske for begge behandlinger og ekskluderer derved disse.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering. Medicinrådet bemærker dog, at hvis der er forskelle i behandlingsvarighed kan det påvirke monitoreringsbehovet forskelligt.

4.3.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med henholdsvis acalabrutinib og ibrutinib. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelse af grad ≥ 3 fra MAIC-analysen (se afsnit 9.1).

Ansøger antager, at alle bivirkninger vil kræve hospitalsindlæggelse på over 12 timer, og at alle bivirkninger vil ske i løbet af det første år af analysen.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster, hvilket er opsummeret i Tabel 14.



Tabel 14. Omkostninger til bivirkninger anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

Bivirkning	Acalabrutinib (%)	Ibrutinib (%)	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Neutropeni	15	17	37 482	16MA03 Granulo- og trombocytopeni. Diagnosis code: DD709 Neutropeni UNS
Trombocytopeni	5,3	12,4	37 482	16MA03 Granulo- og trombocytopeni. Diagnosis code: DD696 Trombocytopeni UNS
Pneumoni	8,7	12,7	44 614	04MA13 Lungebetændelse og pleuritis, pat. mindst 60 år Diagnosis code: DJ189 Pneumoni UNS
Anæmi	14,8	10,0	28 342	16MA10, øvrige sygdomme i blod og bloddannende organer. Diagnosis code: DD649, Anæmi UNS
Atrieflimren	0	6,2	21 047	05MA07 Hjerterytmie og synkope. Diagnosis code: DI489, Atrieflimren eller atrieflimren UNS
Hypertension	2,6	5,1	18 807	05MA11 Hypertension Diagnosis code: DI159 Sekundær hypertension UNS

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ingen af de angivne bivirkninger forventes at være indlæggelseskrævende og på den baggrund forventes disse omkostninger at have begrænset betydning på de inkrementelle omkostninger. Derudover anvender Medicinrådet ikke MAIC-analysen til vurdering af sikkerhed, da den kun rapporteres på selekterede uønskede hændelser og der er usikkerheder vedr. selve grundlaget for MAIC-analysen, som beskrevet i afsnit 2.2.

Da de samlede bivirkningsomkostninger har begrænset indflydelse på de inkrementelle omkostninger, vælger Medicinrådet at ekskludere omkostninger til bivirkninger.

4.3.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har uden begrundelse ekskluderet efterfølgende behandling fra analysen.



Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet accepterer at ekskludere efterfølgende behandling fra analysen, da man i dansk klinisk praksis forventer ens efterfølgende behandling uafhængigt af hvilken BTKi'er patienterne har modtaget i anden linje.

4.3.6 Patientomkostninger

Ansøger ekskluderer patientomkostninger fra analysen med begrundelsen, at både acalabrutinib og ibrutinib administreres oralt.

Ansøger pointerer dog, at der kan være forskelle i patientomkostninger som følge af bivirkninger, men disse antages at have minimal indvirkning på analysens resultater, og ansøger inkluderer derfor ikke disse.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og ekskluderer patientomkostninger fra analysen.

4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 15.

Tabel 15. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Bivirkningsomkostninger	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 4.3.4
Behandlingsvarighed	5 år	12 måneder	Afsnit 4.2.2

4.5 Resultater

4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem acalabrutinib og ibrutinib er ca. [REDACTED] DKK per behandlingsforløb. De inkrementelle omkostninger baserer sig udelukkende på forskel i lægemiddelomkostningerne. Er analysen baseret på AIP resulterer det i at acalabrutinib og ibrutinib koster hhv. ca. 500.000 DKK og 665.000 DKK pr. behandlingsforløb, hvormed acalabrutinib er ca. 165.00 DKK billigere at bruge per behandlingsforløb sammenlignet med ibrutinib.



Tabel 16. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Acalabrutinib	Ibrutinib	Forskel
Omkostninger pr. behandlingsforløb (Lægemiddelomkostninger)	██████	██████	██████

4.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer følsomhedsanalyser, som tager udgangspunkt i hovedanalysen (Se Tabel 17).

De inkrementelle omkostninger er robuste overfor ændringer i behandlingsvarighed. Her resulterer en ændring i behandlingsvarighed til 6 måneder i inkrementelle omkostninger på █████ DKK pr. behandlingsforløb, mens en ændring i behandlingsvarighed til 18 måneder resulterer i inkrementelle omkostninger på █████ DKK pr. behandlingsforløb.



Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK) (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			■
Behandlingsvarighed i begge behandlingsarme	Behandlingsvarighed opjusteres til 18 måneder	Undersøger en længere behandlingsvarighed, da behandlingsvarigheden kan være underestimeret i hovedanalysen	■ ■ ■
Behandlingsvarighed i begge behandlingsarme	Behandlingsvarighed nedjusteres til 6 måneder	Undersøger en kortere behandlingsvarighed, da behandlingsvarigheden kan være overestimeret i hovedanalysen	■ ■



4.1 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 18 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved de inkrementelle omkostninger for omkostningsminimeringsanalysen. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalysen fremgår af afsnit 4.5.2.

Tabel 18. Opsummering af de væsentligste usikkerheder i de inkrementelle omkostninger

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Eksklusion af forløbsdata (Afsnit 4.2.2)	Ansøger har ikke inkluderet forløbsdata i analysen. På denne baggrund antager Medicinrådet en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 12 måneder for begge behandlingsarme, hvilket dog er forbundet med stor usikkerhed	Usikkerheden er undersøgt i to deterministiske følsomhedsanalyser, hvor den gennemsnitlige behandlingsvarighed hhv. hæves til 18 mdr. og sænkes til 6 mdr. i begge arme 18 måneders behandlingsvarighed medfører en inkrementel omkostning  6 måneders behandlingsvarighed medfører en inkrementel omkostning 

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 26 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med acalabrutinib.

Ansøger har estimeret incidensen for MCL på baggrund af data fra LYFO i årene 2020 – 2023, hvilket giver en gennemsnitlig årlig incidens på 88 nye tilfælde i Danmark [16]. Det antages, at 80 % af disse patienter påbegynder førstelinjebehandling, og at 46 % af disse vil opleve relaps eller være refraktære [17]. Af denne gruppe vurderes 80 % (dvs. 26 patienter/år) at være egnede til behandling med BTKi. I budgetkonsekvensanalysen forudsættes det, at acalabrutinib ved en anbefaling vil opnå en markedsandel på 100 % blandt de 26 egnede patienter/år. Omvendt antages det, hvis ikke acalabrutinib anbefales, at alle 26 patienter i stedet vil modtage ibrutinib.



I ansøgers budgetkonsekvensanalyse forudsættes det, at patientantallet er konstant femårig periode for og at alle patienter behandles kontinuerligt gennem hele analyseperioden, hvormed alle patienter som opstarter behandling i år 1, også gennemfører behandlingen i år 5. Derudover antager ansøger, at omkostninger til bivirkninger kun medregnes i løbet af det første år.

Omkostningerne i ansøgers budgetkonsekvensanalyse er baseret på omkostningsminimeringsanalysen uden diskontering.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelse om 26 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med acalabrutinib til den pågældende indikation.

Medicinerådet vurderer, at det ikke er realistisk at alle patienter behandles kontinuerligt gennem hele analyseperioden. Derfor antager Medicinerådet, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed er 12 måneder.

Tabel 19. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Acalabrutinib	26	26	26	26	26
Ibrutinib	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Acalabrutinib	0	0	0	0	0
Ibrutinib	26	26	26	26	26

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelsen af acalabrutinib vil medføre budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK pr. år. Da analysen bygger på en antagelse om en behandlingsvarighed på 12 måneder i begge arme, er der ingen forskel i budgetkonsekvensen mellem år 1 og år 5.

Hvis analysen baseres på AIP, vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. 13,4 mio. DKK for acalabrutinib og ca. 17,8 mio. DKK for ibrutinib. Det betyder, at acalabrutinib er ca. 4,4 mio. DKK billigere pr. år sammenlignet med ibrutinib.



6. Referencer

1. DLG. Mantle celle lymfom - Diagnostik og behandling. Kliniske Retningslinjer - Kræft. 2022;
2. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up † Incidence and epidemiology. ESMO Updated Clinical Practice Guidelines. 2017;28:iv62–71.
3. Malignt Lymfom og CLL National årsrapport 2023. 2023;
4. Lynch DT, Koya S, Dogga S, Kumar A. Mantle Cell Lymphoma. StatPearls. 2023;
5. Trab T, Chanchiri I, Al-Mashhadi AL, Dall EB, Rasch S, Johansen M, et al. Real-world outcomes with ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a Danish population-based study. Blood Neoplasia. 2025;2(3):100128.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report -Imbruvica [internet]. 2016. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-3791-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf
7. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, et al. Long-term follow-up of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Blood. 2018;132:2876.
8. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2015;126(6):739–45.
9. Wang M, Goy A, Martin P, Ramchandren R, Alexeeva J, Popat R, et al. Efficacy and Safety of Single-Agent Ibrutinib in Patients with Mantle Cell Lymphoma Who Progressed after Bortezomib Therapy. Blood. 2014;124(21):4471–4471.
10. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet. 2016;387(10020):770–8.
11. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. British journal of haematology. 2017;179(3):430–8.
12. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. Haematologica. 2019;104(5):e211.
13. Dreyling M, Goy A, Hess G, Kahl BS, Hernández-Rivas J-Á, Schuier N, et al. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. HemaSphere. 2022;6(5):e712.



14. Byrd JC. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *Journal Clinical Oncology*. 2021;
15. Cai L, Roos J, Miranda PAP, Liljas B, Rule S, Wang M. Matching-adjusted indirect comparison of acalabrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Journal of Medical Economics*. 2024;27(1):1552–7.
16. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. National årsrapport 2023 - Malignt Lymfom og CLL [internet]. lymphoma.dk; 2023. Tilgængelig fra: https://www.lymphoma.dk/wp-content/uploads/2024/12/4689_lyfo-cll-aarsrapport-2023.pdf
17. Jerkeman M, Ekberg S, Glimelius I, Albertsson-Lindblad A, Entrop JP, Ellin F, et al. Nationwide assessment of patient trajectories in mantle cell lymphoma: the Swedish MCLcomplete Project. *HemaSphere*. 2023;7(8):e928.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lymfekræft

Forperson	Indstillet af
Ahmed Ludvigsen Al-Mashhadi <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland (repræsenterer også Region Midtjylland som medlem)
Medlemmer	Udpeget af
Paw Jensen (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Peter Brændstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Rasmus Bo Dahl-Sørensen* <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Anne Gang <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Pernille Sindal Blohm <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kenneth Skov <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Boe Møller* <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Kenneth Thomsen* <i>Læge</i>	Dansk Dermatologisk Selskab
Jørn Søllingvraa <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

* Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurdering.



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. januar 2026	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Bilag A: Sikkerhedsdata fra MAIC

MAIC-analysen beskriver sammenligning af grad ≥ 3 AEs mellem acalabrutinib og ibrutinib vedr. Neutropeni, trombocytopeni, pneumoni, anæmi, atrieflimren og hypertension. Efter matching var andelen af patienter med atrieflimren og trombocytopeni statistisk signifikant lavere hos patienter behandlet med acalabrutinib.

Type	Acalabrutinib før matching (N=122)	Acalabrutinib efter matching (N=73)	Ibrutinib (N=370)	Risiko forskel post-match acalabrutinib vs. ibrutinib
Neutropenia, %	11.5	15	17	-2 (-11.4, 7.4) P=0.67
Thrombocytopenia, %	4.1	5.3	12.4	-7.1 (-13.3, -0.8) P=0.05
Pneumonia, %	6.6	8.7	12.7	-4 (-11.7, 3.7) P=0.31
Anemia, %	10.7	14.8	10.0	4.8 (-4.3, 14.0) P=0.3
Atrial Fibrillation, %	0	0	6.2	-6.2 (-8.7, -3.7) P=0.001
Hypertension, %	1.6	2.6	5.1	-2.5 (-7.4, 2.4) P=0.32



9.2 Bilag B: baselinekarakteristik fra ELEVATE RR

Number of patients (%)		
	Acalabrutinib (n = 268)	Ibrutinib (n = 265)
Age, years		
Median (range)	66 (41–89)	65 (28–88)
≥ 75	44 (16.4)	43 (16.2)
Sex (male)	185 (69.0)	194 (73.2)
ECOG PS		
0–1	247 (92.2)	243 (91.7)
2	20 (7.5)	22 (8.3)
Bulky disease (≥ 5 cm)	128 (47.8)	136 (51.3)
Rai stage 3 or 4	131 (48.9)	134 (50.6)
Cytogenic subgroup		
Del(17p)	121 (45.1)	120 (45.3)
Del(11q)	167 (62.3)	175 (66.0)
Complex karyotype	124 (46.3)	125 (47.2)
TP53 mutational status		
Mutated	100 (37.3)	112 (42.3)
Unmutated	167 (62.3)	153 (57.7)
IGHV mutational status		
Mutated	44 (16.4)	28 (10.6)
Unmutated	220 (82.1)	237 (89.4)
Cytopenia at baseline		
Haemoglobin ≤ 11.0 g/dL	100 (37.3)	96 (36.2)
Platelet count ≤ 100 x 10 ⁹ /L	96 (35.8)	92 (34.7)



Number of patients (%)		
	Acalabrutinib (n = 268)	Ibrutinib (n = 265)
Absolute neutrophil count $\leq 1.5 \times 10^9/L$	25 (9.3)	18 (6.8)
Number of previous therapies		
Median (range)	2 (1–9)	2 (1–12)
1–3	234 (87.3)	237 (89.4)
≥ 4	33 (12.3)	28 (10.6)
Most common previous therapies		
Alkylators	242 (90.3)	240 (90.6)
Anti-CD20 monoclonal antibodies	227 (84.7)	229 (86.4)
Purine analogues	172 (64.2)	158 (59.6)
Steroids	62 (23.1)	62 (23.4)
Chemotherapy	39 (14.6)	37 (14.0)
Alemtuzumab	16 (6.0)	11 (4.2)
Lenalidomide (monotherapy and in combination)	5 (1.9)	13 (4.9)

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk