

# Medicinrådets vurdering af ibrutinib til førstelinjebehandling af mantle celle lymfom

*Til patienter, som er egnede til autolog  
stamcelletransplantation*

# Vur



#### Dokumentoplysninger

Godkendt 21. januar 2026

Ikrafttrædelsesdato 21. januar 2026

Dokumentnummer 231232

Versionsnummer 1.0

#### Sagsoplysninger

Lægemiddel Ibrutinib (IMBRUVICA)

**Indikation** IMBRUVICA i kombination med rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednisolon (IMBRUVICA + R-CHOP) skiftevis med R-DHAP (eller R-DHAox) uden IMBRUVICA, efterfulgt af monoterapi med IMBRUVICA, er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet mantle celle lymfom (MCL), som ville være berettigede til autolog stamcelletransplantation (ASCT)

Lægemiddelfirma Janssen-Cilag A/S, a Johnson & Johnson Company

ATC-kode L01EL01

#### Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 7. maj 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 13. august 2025

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

Rådets anbefaling 21. januar 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 22 uger og 1 dag (111 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 ibrutinib + R-CHOP skiftevis med R-DHAP uden ibrutinib til behandling af voksne patienter, som er egnet til autolog stamcelletransplantation (ASCT).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Janssen-Cilag A/S, a Johnson & Johnson Company.

## 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 voksne 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, denne data er baseret på en heterogen patientgruppe, og data er indsamlet over en lang årrække, hvor der er sket udvikling i behandlingsmuligheder. Fokuseres der udelukkende på patienter, der er egnede til stamcelletransplantation, vil overlevelsen sandsynligvis kunne forventes at være længere.

## Ibrutinib

Ibrutinib tilhører klassen af Brutons tyrosin kinase hæmmere (BTKi). Ibrutinib gives som tabletter af 560 mg til oral indtagelse en gang dagligt. Til den gældende indikation administreres ibrutinib i en induktionsfase med i alt 6 cykler; ibrutinib administreres i kombination med R-CHOP (rituximab+cyclophosphamid+hydroxydaunorubicin+oncovin+prednisolon) i cyklus 1, 3 og 5, mens R-DHAP/R-DHAOx (rituximab+dexamethason, højdosis Ara-C+cisplatin eller oxaliplatin) administreres i cyklus 2, 4 og 6. Hvis patienten fortsat er progressionsfri efter induktionsfasen, følger en periode med vedligeholdelsesbehandling bestående af ibrutinib i 2 år og rituximab i 3 år.

## Nuværende behandling i Danmark

Nuværende standardbehandling vil være autolog stamcelletransplantation (ASCT). Dette er en behandling, hvor patienterne først får induktionsbehandling med kemoterapi i 6 cykler. Derefter følger en periode, hvor patientens stamceller høstes via aferese, hvorefter patienten modtager højdosis kemoterapi (HDT), som slår kræften ned og skaber plads i knoglemarven. Efter HDT får patienten sine tidligere høstede stamceller transplanteret tilbage, og knoglemarven genopbygges.

Hvis patienten efter ASCT er progressionsfri, fortsætter en vedligeholdelsesperiode med rituximab i op til 3 år.



### Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af ibrutinib vs. ASCT er baseret på det direkte sammenlignende studie, TRIANGLE, som var et ublindat, randomiseret klinisk forsøg. Studiet undersøgte effekten af henholdsvis ibrutinib og ASCT på failure free survival (FFS) og samlet overlevelse (OS).

Hverken median OS eller FFS var nået i nogen af studiearmene efter en median opfølgningstid på 55 måneder. Ved 12 måneder var FFS-raten ca. 95 % i ibrutinib-armen og ca. 88 % i ASCT-armen, og ved 36 måneder var den hhv. ca. 86 % og ca. 74 %. OS-raten var ved 12 måneder ca. 97 % i ibrutinib-armen og ca. 93 % i ASCT-armen, og ved 36 måneder var den hhv. 91 % og ca. 85 %.

Andelen af patienter, der oplevede grad  $\geq 3$  uønskede hændelser, var ca. 99 % i begge arme. Der observeredes en højere risiko for infektioner, fx COVID-19, ved behandling med ibrutinib, mens den hæmatologiske toksicitet var højere i ASCT-armen, som formodes at skyldes HDT. Der var 2,3 %, der døde som følge af uønskede hændelser i ibrutinib-armen, og 4,1 % i ASCT-armen. Der var få, der ophørte behandling med ibrutinib i induktionsfasen ift. vedligeholdelsesperioden. Den mest almindelige årsag til ophør var infektioner.

### Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en *partitioned survival*-model. Analysen tager udgangspunkt i effektdata fra TRIANGLE-studiet og data på helbredsrelateret livskvalitet fra to eksterne studier: SHINE og RAY.

Resultatet af Medicinrådets analyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem ibrutinib og ASCT er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 2,3 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Den væsentligste usikkerhed i analysen er fremskrivningen af OS for ASCT-armen. Medicinrådet har udført en følsomhedsanalyse, hvor ekstrapoleringen i stedet er baseret på en log-normalfordeling frem for Weibull-fordelingen, hvorved den estimerede QALY-gevinst falder til 1,5, og ICER stiger til ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultatet er robust over for fremskrivningen af FFS for ibrutinib-armen samt ændring i nytteværdisætningen for progredierede patienter.

Derudover er der stor usikkerhed om den samlede parameterusikkerhed, idet Medicinrådet ikke har kunnet undersøge denne, da ansøger ikke har inkluderet alle relevante parametre i den indsendte probabilistiske følsomhedsanalyse (PSA).



**Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

|                                               | Ibrutinib                                                           | ASCT | Forskel |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------|---------|
| Totale omkostninger                           | ■                                                                   | ■    | ■       |
| Totale leveår                                 | 13,9                                                                | 11,2 | 2,8     |
| Totale QALY                                   | 12,0                                                                | 9,7  | 2,3     |
| Forskel i omkostninger pr. vundet leveår      | Beregnet med AIP: 390.316 DKK/LY<br>Beregnet med SAIP: ■ DKK/LY     |      |         |
| Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) | Beregnet med AIP: 463.862 DKK/QALY<br>Beregnet med SAIP: ■ DKK/QALY |      |         |

#### Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af ibrutinib vil resultere i budgetkonsekvenser for regionerne på ca. ■ mio. DKK i år 5 sammenlignet med ASCT. Er analysen udført med AIP, resulterer budgetkonsekvensanalysen i en omkostning på ca. 23,0 mio. DKK i år 5 ved anvendelse af ibrutinib frem for ASCT.



# Indholdsfortegnelse

|           |                                                                              |           |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Baggrund .....</b>                                                        | <b>11</b> |
| 1.1       | Om vurderingen .....                                                         | 11        |
| 1.2       | Mantle celle lymfom .....                                                    | 11        |
| 1.3       | Nuværende behandling .....                                                   | 12        |
| 1.4       | Ibrutinib .....                                                              | 13        |
| <b>2.</b> | <b>Effekt og sikkerhed .....</b>                                             | <b>14</b> |
| 2.1       | Litteratursøgning.....                                                       | 14        |
| 2.1       | Kliniske studier.....                                                        | 15        |
| 2.1.1     | TRIANGLE .....                                                               | 16        |
| 2.2       | Population, intervention, komparator og effektmål.....                       | 19        |
| 2.2.1     | Population.....                                                              | 19        |
| 2.2.2     | Intervention .....                                                           | 21        |
| 2.2.3     | Komparator .....                                                             | 21        |
| 2.2.4     | Effektmål .....                                                              | 22        |
| 2.3       | Sammenligning af effekt .....                                                | 22        |
| 2.3.1     | Analysemetode for sammenligning af effekt.....                               | 22        |
| 2.3.2     | Oversigt over effektestimater .....                                          | 23        |
| 2.3.3     | Failure free survival (FFS) .....                                            | 23        |
| 2.3.4     | Overlevelse (OS).....                                                        | 28        |
| 2.4       | Sammenligning af sikkerhed .....                                             | 31        |
| 2.5       | Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....          | 33        |
| <b>3.</b> | <b>Helbredsrelateret livskvalitet .....</b>                                  | <b>33</b> |
| 3.1       | Inkluderede instrumenter for HRQoL .....                                     | 33        |
| 3.1.1     | Eksterne kilder .....                                                        | 33        |
| 3.1.1.1   | SHINE-studiet.....                                                           | 34        |
| 3.1.1.2   | RAY-studiet .....                                                            | 34        |
| 3.1.2     | Dataindsamling i SHINE-studiet til bestemmelse af nytteværdi for FFS .....   | 35        |
| 3.1.3     | Dataindsamling i RAY-3001 studiet til bestemmelse af nytteværdi for PD ..... | 37        |
| 3.2       | Nytteværdier.....                                                            | 39        |
| 3.2.1     | Grundlag for beregning af nytteværdier.....                                  | 39        |
| 3.2.2     | Beregning af nytteværdier .....                                              | 40        |
| 3.2.3     | Fald i nytte som følge af uønskede hændelser og administration.....          | 40        |
| 3.2.4     | Resultater for nytteværdier .....                                            | 42        |
| 3.2.5     | Medicinrådets vurdering af nytteværdier.....                                 | 42        |
| <b>4.</b> | <b>Sundhedsøkonomisk analyse .....</b>                                       | <b>43</b> |
| 4.1       | Analyseperspektiv.....                                                       | 43        |
| 4.2       | Model.....                                                                   | 43        |
| 4.3       | Omkostninger .....                                                           | 44        |



|           |                                                                                    |           |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.3.1     | Lægemiddelomkostninger .....                                                       | 44        |
| 4.3.2     | Administrationsomkostninger .....                                                  | 47        |
| 4.3.3     | Monitoreringsomkostninger .....                                                    | 48        |
| 4.3.4     | Bivirkningsomkostninger .....                                                      | 50        |
| 4.3.5     | Efterfølgende behandlinger .....                                                   | 51        |
| 4.3.6     | Patientomkostninger .....                                                          | 53        |
| 4.4       | Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse ..... | 54        |
| 4.5       | Resultater.....                                                                    | 55        |
| 4.5.1     | Resultat af Medicinrådets hovedanalyse .....                                       | 55        |
| 4.5.2     | Medicinrådets følsomhedsanalyser .....                                             | 56        |
| 4.1       | Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....                    | 58        |
| <b>5.</b> | <b>Budgetkonsekvenser .....</b>                                                    | <b>59</b> |
| 5.1       | Estimat af patientantal og markedsandel .....                                      | 59        |
| 5.2       | Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....                                         | 59        |
| <b>6.</b> | <b>Referencer .....</b>                                                            | <b>60</b> |
| <b>7.</b> | <b>Sammensætning af fagudvalg.....</b>                                             | <b>62</b> |
| <b>8.</b> | <b>Versionslog .....</b>                                                           | <b>63</b> |
| <b>9.</b> | <b>Bilag.....</b>                                                                  | <b>64</b> |
| 9.1       | Efterfølgende behandlinger i TRIANGLE .....                                        | 64        |



### 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. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. 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](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 62.



# Begreber og forkortelser

|               |                                                                       |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>AIP:</b>   | Apotekernes indkøbspris                                               |
| <b>ASCT:</b>  | Autolog stamcelletransplantation                                      |
| <b>BTKi:</b>  | Brutons kinase inhibitorer                                            |
| <b>CAR-T:</b> | Chimeric antigen receptor T-cell                                      |
| <b>CTCAE:</b> | <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>                 |
| <b>ECOG:</b>  | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>                             |
| <b>EMA:</b>   | Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> ) |
| <b>EPAR:</b>  | <i>European Public Assessment Report</i>                              |
| <b>FAS:</b>   | <i>Fuld analysepopulation (Full analysis population)</i>              |
| <b>FF:</b>    | <i>Failure free</i>                                                   |
| <b>FFS:</b>   | <i>Failure free survival</i>                                          |
| <b>HDT:</b>   | Høj dosis kemoterapi                                                  |
| <b>HR:</b>    | <i>Hazard ratio</i>                                                   |
| <b>HRQoL:</b> | Helbredsrelateret livskvalitet                                        |
| <b>ICER:</b>  | <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>                           |
| <b>ITT:</b>   | <i>Intention-to-treat</i>                                             |
| <b>IV:</b>    | Intravenøs                                                            |
| <b>KM:</b>    | Kaplan Meier                                                          |
| <b>LDH:</b>   | Laktatdehydrogenase                                                   |
| <b>LY:</b>    | Leveår                                                                |
| <b>LYFO:</b>  | Dansk Lymfom Database                                                 |
| <b>MCL:</b>   | Mantle celle lymfom                                                   |
| <b>MIPI:</b>  | <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>            |
| <b>NHL:</b>   | Non-Hodgkin's lymfom                                                  |



|              |                                                                                                               |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>NICE:</b> | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>                                                      |
| <b>OS:</b>   | Samlet overlevelse ( <i>Overall survival</i> )                                                                |
| <b>OR:</b>   | <i>Odds ratio</i>                                                                                             |
| <b>ORR:</b>  | <i>Overall response rate</i>                                                                                  |
| <b>PD:</b>   | <i>Progressed disease</i>                                                                                     |
| <b>PFS:</b>  | <i>Progressions free survival</i>                                                                             |
| <b>PICO:</b> | Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> ) |
| <b>PP:</b>   | <i>Per Protocol</i>                                                                                           |
| <b>PS:</b>   | Performance status                                                                                            |
| <b>PSA:</b>  | Probabilistisk følsomhedsanalyse                                                                              |
| <b>QALY:</b> | Kvalitetsjusteret leveår                                                                                      |
| <b>RCT:</b>  | Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )                                       |
| <b>RR:</b>   | Relativ risiko                                                                                                |
| <b>R/R:</b>  | Refraktær/relapseret                                                                                          |
| <b>SAE:</b>  | Alvorlige uønskede hændelser ( <i>Serious adverse events</i> )                                                |
| <b>SAIP:</b> | Sygehusapotekernes indkøbspris                                                                                |
| <b>SMD:</b>  | <i>Standardized Mean Difference</i>                                                                           |
| <b>SoC:</b>  | <i>Standard of care</i>                                                                                       |
| <b>TTD:</b>  | Tid til behandlingsophør ( <i>Time to Treatment Discontinuation</i> )                                         |



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet ibrutinib + R-CHOP skiftevis med R-DHAP uden ibrutinib til behandling af voksne patienter med ubehandlet mantle celle lymfom (MCL), som ville være egnede til autolog stamcelletransplantation (ASCT).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Janssen-Cilag A/S, a Johnson & Johnson Company.

Janssen-Cilag A/S, a Johnson & Johnson Company fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 18. juli 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 en 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, deraf navnet.

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 og derfor mere fredelige.

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 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)-score<sup>1</sup>, blastoid eller pleomorf morfologi<sup>2</sup>, høj Ki-67<sup>3</sup>, høj laktatdehydrogenase (LDH), og TP53 mutationer<sup>4</sup>.

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).

### Prognose fra 1L behandling

En række studier belyser prognosen ved MCL, det er dog værd at bemærke, at det kan være svært at generalisere resultaterne fra studierne til nuværende klinisk praksis, som følge af at der siden studierne gennemførsel er kommet nye behandlinger med fx Brutons tyrosin kinase inhibitorer (BTKi) der blev introduceret for ca. 10 år siden [5]. BTKi virker ved at blokere enzymet BTK, som spiller en vigtig rolle i udvikling og differentiering af B-celler. Der findes for nuværende to BTKi'er der er godkendt til MCL i EMA: ibrutinib og acalabrutinib.

Et retrospektivt vest-europæisk studie med data fra perioden 2012-2018, fandt en median OS fra initial MCL-diagnose på 64,5 måneder/5,4 år (95% CI: 51,7-78,5) [6]. Et andet retrospektivt svensk studie med data fra 2006-2018, fandt en nogenlunde sammenlignelig median overlevelse på 4,1 år [7]. Dette studie er dog baseret på data fra en heterogen gruppe af patienter, og dermed også patienter der ikke vil være egnede til autolog stamcelletransplantation (ASCT).

## 1.3 Nuværende behandling

MCL vil for ca. 80 % af patienterne være behandlingskrævende (Bulky og stadie III-IV) ved diagnose, men for de indolente (typisk non-nodale) typer kan en "vent-og-se"-strategi anvendes (ca. 20%).

Som følge af sygdommens kliniske variation og sjældenhed, er behandlingsalgoritmerne for første-, anden- og tredje linje komplekse. Som et grundprincip undgås regimer med samme eller lignende præparater fra tidligere linjers behandling. Derudover tilbydes patienter i videst muligt omfang behandling i kliniske protokoller for bl.a. at øge evidensen på området.

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

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.



Behandlingsvalg afhænger af alder, performance status og komorbiditeter. I Danmark har det kliniske selskab (Dansk Multidisciplinære Cancer Grupper, DMCG) lavet en national retningslinje [1] (senest opdateret i 2022) som er baseret på ESMOs guideline fra 2017 [2]. Behandlingskrævende patienter inddeles i, om de er egnede eller ikke egnede til autolog stamcelletransplantation (ASCT). Ca. 40 % af de behandlingskrævende patienter vil være ASCT-egne og 60 % ASCT-uegne.

Førstelingebehandling for patienter som er egnede til ASCT, vil for størstedelen være kemoterapi med R-maxiCHOP eller R-AraC (kaldet Nordisk regime) efterfulgt af højdosis kemoterapi (HDT) med BEAM og ASCT. Er patienten progressionsfri efter den indledende behandling får patienten rituximab som vedligeholdelsesbehandling (R-vedligehold) hver 2. måned i op til 3 år.

## 1.4 Ibrutinib

Ibrutinib er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet MCL, som er kandidater til ASCT.

Behandlingsforløbet med ibrutinib til den pågældende indikation er:

- Induktionsbehandling med 6 cykler, hvor kemoterapi og ibrutinib kombineres. Én cyklus er 21 dage
  - R-CHOP i cyklus 1, 3 og 5 + ibrutinib 560 mg dagligt (4 kapsler) dag 1-19 i de tre cykler.
  - R-DHAP / R-DHAox i cyklus 2, 4 og 6.
- Vedligeholdelsesbehandling (kun for patienter, som forbliver progressionsfri, dvs. som har komplet eller partielt respons efter induktionsbehandlingen): Ibrutinib 560 mg dagligt i 2 år (eller stop inden som følge af progression eller uacceptable bivirkninger) sammen med rituximab én gang hver 2. måned i 3 år.

Ibrutinib som monoterapi har siden 2014 haft indikation til behandling af relaps/refraktær(R/R) MCL. Derudover har ibrutinib også indikation til kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), og Waldenstrøms makroglobulinæmi (begge efter mindst én tidligere behandling).

I 2022 trak firmaet deres ansøgning til EMA vedr. en indikationsudvidelse til 1L MCL hos patienter, der ikke var egnet til stamcelletransplantation (population  $\geq 65$  år). Medicinrådet har tidligere vurderet ibrutinib til CLL og Waldenstrøms makroglobulinæmi, mens indikationen til R/R MCL blev vurderet af det daværende KRIS.

Det antages, at der vil være ca. 28 patienter, der kandiderer til behandlingen med ibrutinib pr. år.



## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke udført en litteratursøgning vedr. lægemidlets effekt og sikkerhed, da vurderingen baseres på et direkte sammenlignende studie, TRIANGLE. Studiet er beskrevet i Tabel 1.



## 2.1 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier.

**Tabel 1. Relevante studier i vurdering af effekt og sikkerhed**

| Studienavn [NCT-nummer]      | Population                                                       | Intervention                                                                                                                                       | Komparator                                                                                                                                                              | Effektmål         | Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------|
| TRIANGLE<br>[NCT02858258][8] | Patienter ≤ 65 år med ubehandlet MCL, som er kandidater til ASCT | 3 x cykler med Ibrutinib i kombination med R-CHOP, skiftevis med 3 x cykler med R-DHAP. Vedligeholdelsesbehandling med ibrutinib og evt. rituximab | 3 x cykler med R-CHOP skiftevis med 3 x cykler med R-DHAP, efterfulgt af HDT med BEAM eller THAM, og afslutningsvis ASCT. Evt. vedligeholdelsesbehandling med rituximab | FFS, OS, PFS, ORR | <i>FFS, OS og sikkerhedsdata</i>         |

Forkortelser: MCL: mantle celle lymfom; ASCT: Autolog stamcelletransplantation; FFS: failure free survival; HDT: high dose chemotherapy; MCL: Mantle celle lymfom; OS: overall survival; ORR: overall response rate; PFS: progression free survival.



### 2.1.1 TRIANGLE

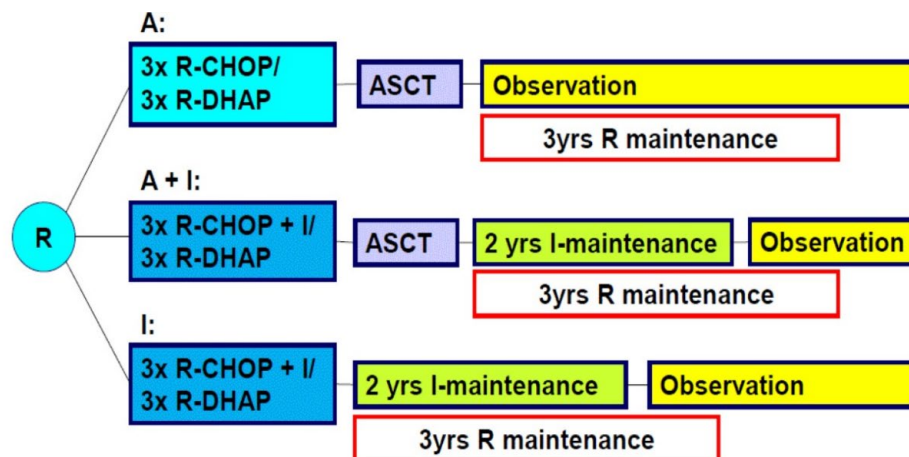
TRIANGLE [8] er et ublindet, tre-armet, randomiseret, multicenter, fase-III studie udført af European Mantle Cell Lymphoma Network. Studiet inkluderede ubehandlede MCL-patienter mellem 18-65 år, som skulle have Ann Arbor stadie II-IV og være egnet til ASCT, derudover en ECOG-performance score (PS) på 0-2.

870 patienter (intention to treat (ITT)-populationen) blev randomiseret til tre arme i en ratio 1:1:1.

- Arm A: Kemoterapi + ASCT, n=288
- Arm A+I: ibrutinib + kemoterapi + ASCT, n= 292
- Arm I: ibrutinib + kemoterapi, n=290

I randomiseringen blev der stratificeret for MIPI-score. Patienterne blev behandlet på 165 centre i 13 europæiske lande (heriblandt 6 centre i Danmark) og Israel.

Behandling bestod af en induktionsperiode på 6 cykler efterfulgt af en vedligeholdelsesperiode. Perioderne beskrives herunder og ses også illustreret i Figur 1.



**Figur 1. Behandlingsperioder i TRIANGLE for alle tre arme [9]. De blå firkanter udgør induktionsperioden, grønne og røde firkanter udgør vedligeholdelsesperioden. I Medicinrådets vurdering tages der kun udgangspunkt i Arm A og Arm I af figuren. Forkortelser: I=ibrutinib, R=rituximab.**

#### Induktionsperiode

I induktionsperioden blev kemoterapi administreret i 6 cykler alternerende mellem R-CHOP og R-DHAP/R-DHAox efterfulgt af ASCT (Arm A) eller i kombination med ibrutinib efterfulgt af ASCT (Arm A+I) eller i kombination med ibrutinib (Arm I).

Hver cyklus havde en længde på 21 dage. Dosis af kemoterapieregimerne ses af Tabel 2.



**Tabel 2. Dosis af induktionsbehandling med kemoterapi**

| R-CHOP                                             | R-DHAP                                                                | R-DHAOx                                                               |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Rituximab (IV) 375 mg/m <sup>2</sup> dag 0 eller 1 | Rituximab (IV) 375 mg/m <sup>2</sup> dag 0 eller 1                    | Rituximab (IV) 375 mg/m <sup>2</sup> dag 0 eller 1                    |
| Cyclofosfamid (IV) 750 mg/m <sup>2</sup> dag 1     | Dexamethasone (IV eller oral) dag 1-4                                 | Dexamethasone (IV eller oral) dag 1-4                                 |
| Doxorubicin (IV) 50 mg/m <sup>2</sup> dag 1        | Cytarabine (IV) 2x2 g/m <sup>2</sup> i 3 timer hver 12. time på dag 2 | Cytarabine (IV) 2x2 g/m <sup>2</sup> i 3 timer hver 12. time på dag 2 |
| Vincristine (IV) 1,4 mg/m <sup>2</sup> dag 1       | Cisplatin (IV) 100 mg/m <sup>2</sup> over 24 timer på dag 1           | Oxaliplatin (IV) 130 mg/m <sup>2</sup> på dag 1                       |
| Prednisolon (oral) 100 mg dag 1-5                  |                                                                       | G-CSF/filgrastim support (s.c.) 45 µg/kg dagligt fra dag 6-21         |

Forkortelser: IV: intravenøs, S.C: Subkutan

Ibrutinib blev i Arm I og Arm I+A tilføjet til cykler med R-CHOP (cyklus 1, 3 og 5) i en dosis af 560 mg dagligt fra dag 1-19 i hver af de tre cykler (Figur 1).

#### Udelukkende for patienter i Arm A+I og A

De patienter, som havde opnået komplet eller partielt respons efter de 6 cykler, overgik til næste fase med ASCT. I denne fase fik de konsoliderende højdosis kemoterapi (HDT) efterfulgt af ASCT. Investigator bestemte om HDT skulle være THAM-konditionering eller BEAM/TEAM-konditionering. Indhold og dosering i de forskellige konditioneringsregimer ses af Tabel 3.

**Tabel 3. Typer HDT i TRIANGLE**

| THAM                                                                              | BEAM/TEAM                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stråling 10 Gy dag -7 til -5                                                      | Carmustine (IV) 300 mg/m <sup>2</sup> i 1 time på dag -7 eller thiotepa (IV) 5 mg/kg to gange dagligt på dag -7 |
| Cytarabine (IV) 1,5 g/m <sup>2</sup> over 30 min to gange dagligt på dag -4 og -3 | Etoposide (IV) 2x100 mg/m <sup>2</sup> over 1 time hver 12. time fra dag -6 til -3                              |
| Melphalan (IV) 140 mg/m <sup>2</sup> over 1 time på dag -2                        | Cytarabine (IV) 2x200 mg/m <sup>2</sup> over 30 min hver 12. time fra dag -6 til -3.                            |
|                                                                                   | Melphalan (IV) 140 mg/m <sup>2</sup> over 1 time på dag -2.                                                     |

Forkortelser: IV intravenøs; Gy: gray.

#### Vedligeholdelsesperiode:

Patienter som havde komplet eller partielt respons og som ikke oplevede uacceptabel toksicitet overgik til en vedligeholdelsesperiode med rituximab og ibrutinib (sidstnævnte kun i Arm A+I og I).

- Ibrutinib dagligt i en dosis af 560 mg i 2 år
- Rituximab i op til 3 år.



Vedligeholdelsesbehandling med rituximab var dog ikke standard, da studiet startede, men blev det undervejs. Der er derfor lavet en subgruppeanalyse vedr. R-vedligehold, som uddybes i afsnit 2.3.1.

Respons blev bestemt af investigator. Responseevalueringer blev i induktionsperioden foretaget efter cyklus 4 og 6, 6 uger efter induktionsperioden og derefter halvårligt i 2 år og derefter årligt indtil progression.

Studiets primære effektmål var *failure free survival* (FFS). Sekundære effektmål inkluderede overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS), varighed af remission, overordnet og komplet remissionsrater.

FFS defineres som tid fra randomisering til enten stabil sygdom (SD) ved afslutning af induktionsperioden eller progressiv sygdom eller død, hvad end der kom først. Forskellen mellem PFS og FFS er, at FFS tæller SD som et event. If. ESMOs guideline er patienter kun egnet til ASCT, hvis de som minimum har partielt respons (PR). Patienter der derimod kun opnår stabil sygdom (SD) vil blive betragtet som *fejlet*.

Studiet startede i 2016 og forventes afsluttet i maj 2026. Ansøger anvender data-cut off (DCO) 9.maj 2024, hvor median opfølgningstid var 54 måneder.

I Medicinrådets vurdering af ibrutinib anvendes en såkaldt *full analysis* population (FAS). Forskellen mellem FAS og ITT er 61 patienter, som ikke er en del af FAS. Det skyldes, at ansøger ikke havde indhentet samtykke til at anvende patienternes data i bl.a. markedsføringssammenhæng på forhånd, og ansøger er ikke lykkedes med at indhente det for disse 61 patienter i ITT-populationen efterfølgende. Data for disse 61 patienter indgår heller ikke i EMA's assessment report (EPAR), som anvender samme population som i denne vurdering, mens fx publikationen af TRIANGLE [8] anvender ITT. Det betyder at ibrutinib-armen reduceres fra 290 patienter til 268 patienter, og ASCT-armen reduceres fra 288 til 269 patienter. EMA vurderer, at den potentielle risiko for selektionsbias har været minimal.

I Medicinrådets vurdering er det udelukkende ibrutinib-armen vs. ASCT-armen der vurderes. Det skyldes, at det er ibrutinib-armen, der danner grundlag for EMA's godkendelse af indikationen.



## 2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

|                     | Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed                                                                                                              | Medicinrådets vurdering                                                                                                       | Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse                                                   |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Population</b>   | TRIANGLE: Patienter 18-65 år med ubehandlet MCL som er kandidater til ASCT                                                                                  | Populationen i TRIANGLE er sammenlignelig med patienter i dansk klinisk praksis                                               | Ækvivalent med sammenligning i effekt og sikkerhed                                    |
| <b>Intervention</b> | Induktionsbehandling med ibrutinib i kombination med R-CHOP (3 cykler), samt R-DHAP (3-cykler), derefter vedligeholdelsesperiode med ibrutinib og rituximab | Ansøgers beskrivelse svarer til Medicinrådets foreløbige forventning til behandling med ibrutinib i 1L MCL.                   | Ækvivalent med sammenligning i effekt og sikkerhed                                    |
| <b>Komparator</b>   | Induktionsbehandling med kemoterapi, efterfulgt af HDT og ASCT, derefter vedligeholdelsesbehandling med rituximab                                           | Komparator i TRIANGLE svarer til dansk klinisk praksis. Dog vil induktionsregimet være anderledes, men betydningen er minimal | Ækvivalent med sammenligning i effekt og sikkerhed                                    |
| <b>Effektmål</b>    | OS, FFS, PFS, ORR, uønskede hændelser                                                                                                                       | Data vedr. ORR og PFS er ikke inkluderet i vurderingen, da de øvrige effektmål anses som dækkende.                            | <u>TRIANGLE</u> : FFS, OS og Sikkerhedsdata<br><u>SHINE og RAY-studier</u> : EQ-5D-5L |

Forkortelser: 1L: 1.linjebehandling, ASCT: autolog stamcelletransplantation, FFS: failure free survival, HDT: høj dosis kemoterapi, MCL: mantle celle lymfom, OS: Overall survival, ORR: overall response rate, PFS: progressions free survival.

### 2.2.1 Population

Baselinekarakteristik af TRIANGLE ses af Tabel 5.

Tabel 5. Baselinekarakteristik fra TRIANGLE

|                              | Ibrutinib/Arm I (N=268) | ASCT/Arm A (N=269) |
|------------------------------|-------------------------|--------------------|
| <b>Gennemsnitsalder (SD)</b> | 55,5 (7,5)              | 56,0 (6,9)         |
| <b>Medianalder, år</b>       | 57,0                    | 57,0               |
| <b>Aldersgruppe, n (%)</b>   |                         |                    |
| 18-25                        | 0                       | 0                  |
| 26-50                        | 58 (21,6)               | 48 (17,8)          |



|                                       | Ibrutinib/Arm I<br>(N=268) | ASCT/Arm A<br>(N=269) |
|---------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| 51-64                                 | 202 (75,4)                 | 204 (75,8)            |
| ≥65                                   | 8 (3,0)                    | 17 (6,3)              |
| <b>Mænd, n (%)</b>                    | 214 (79,9)                 | 205 (76,2)            |
| <b>BMI, n (%)</b>                     |                            |                       |
| Undervægtig <18,5                     | 5 (1,9)                    | 0                     |
| Normal 18,5–<25                       | 109 (41,3)                 | 114 (43,0)            |
| Overvægtig 25–<30                     | 101 (38,3)                 | 98 (37,0)             |
| Svært overvægtig ≥30                  | 49 (18,6)                  | 53 (20,0)             |
| <b>MIPI-risikogruppe, n (%)</b>       |                            |                       |
| Lav risiko                            | 152 (56,7)                 | 153 (56,9)            |
| Moderat risiko                        | 76 (28,4)                  | 75 (27,9)             |
| Høj risiko                            | 40 (14,9)                  | 41 (15,2)             |
| <b>ECOG performance status, n (%)</b> |                            |                       |
| 0                                     | 187 (69,7)                 | 191 (71,0)            |
| 1                                     | 75 (28)                    | 71 (26,3)             |
| 2                                     | 5 (1,9)                    | 4 (1,5)               |
| Ikke udført                           | 1 (0,4)                    | 3 (1,1)               |
| <b>Cytologi (MCL), n (%)</b>          |                            |                       |
| Blastoid/Pleomorf                     | 29 (10,8)                  | 27 (10,0)             |
| Klassisk/Småcellet                    | 217 (80)                   | 211 (78,4)            |
| Ikke udført                           | 22 (8,2)                   | 31 (11,5)             |
| <b>Ann Arbor stadie, n (%)</b>        |                            |                       |
| I                                     | 0                          | 1 (0,4)               |
| II                                    | 16 (6,0)                   | 8 (2)                 |
| III                                   | 26 (9,7)                   | 22 (8,2)              |
| IV                                    | 226 (84,3)                 | 236 (87,8)            |
| Ikke udført                           | 0                          | 2 (0,7)               |
| <b>p53-ekspression, n (%)</b>         |                            |                       |



|                     | Ibrutinib/Arm I<br>(N=268) | ASCT/Arm A<br>(N=269) |
|---------------------|----------------------------|-----------------------|
| ≤50%                | 149 (55,4)                 | 149 (55,4)            |
| >50%                | 28 (10,4)                  | 21 (7,8)              |
| Ikke udført         | 91 (33,8)                  | 99 (36,8)             |
| <b>Ki-67, n (%)</b> |                            |                       |
| <30 %               | 161 (60,1)                 | 157 (58,4)            |
| ≥30 %               | 78 (29,1)                  | 78 (29,0)             |
| Ikke udført         | 29 (10,8)                  | 34 (11,5)             |

Forkortelser: ASCT: autolog stamcelletransplantation; BMI: body mass index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group MCL: mantle celle lymfom; MIPI: Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index, SD: standard deviation.

### Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at armenes baselinekarakteristik er balanceret, og sammenlignelig med dansk klinisk praksis.

Patienter med relaps i TRIANGLE blev efterfølgende behandlet med en række forskellige typer behandlinger (se bilag, afsnit 9.1), som i nogle tilfælde afviger fra dansk klinisk praksis. Betydningen heraf vurderes dog minimal.

### 2.2.2 Intervention

Interventionen er ibrutinib som administreret i TRIANGLE (ibrutinib-armen i TRIANGLE).

Induktionsperioden var i TRIANGLE 6 cykler (hver af 21 dage): 3x R-CHOP i kombination med ibrutinib (cyklus 1, 3 og 5) og 3x R-DHAP (cyklus 2, 4 og 6).

Derefter vedligeholdelsesbehandling med ibrutinib i 2 år og rituximab i 3 år. Det var ikke alle i TRIANGLE der fik R-vedligehold (ca. 60%). Dosis af behandlingerne kan ses i afsnit 2.1.1.

### Medicinerådets vurdering af intervention

Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis, dog er det i dag standard at anvende vedligeholdelsesbehandling med rituximab i op til 3 år.

### 2.2.3 Komparator

Komparator er induktionsbehandling med kemoterapi efterfulgt af HDT og ASCT (ASCT-armen i TRIANGLE).

Induktionsperioden var i TRIANGLE 6 cykler (hver af 21 dage): 3x R-CHOP (cyklus 1, 3 og 5) og 3x R-DHAP (cyklus 2, 4 og 6).



Derefter HDT (BEAM eller THAM) forud for ASCT (kun 8/268 patienter fik THAM) Stamcelleaferese skete efter den sidste cyklus med R-DHAP. Patienterne modtog HDT inden for 2 uger efter afslutning af induktionsperioden. Dosis af behandlingerne kan ses i afsnit 2.1.1.

Vedligeholdelsesbehandling med rituximab blev standardbehandling undervejs i studiet. Derfor blev det tilladt at anvende rituximab i studiet (ca. 60 % i hver arm var intenderet til vedligeholdelsesbehandling med rituximab).

#### **Medicinrådets vurdering af komparator**

I dansk klinisk praksis vil man som induktionsbehandling anvende R-maxiCHOP og R-Ara-C, *nordisk regime* (sammenlagt i 6 cykler) efterfulgt af HDT med BEAM. R-vedligehold anvendes som standard i op til 3 år.

Medicinrådet vurderer, at forskellene i induktionsregimerne og HDT mellem dansk klinisk praksis og TRIANGLE har minimal betydning.

#### **2.2.4 Effektmål**

Virksomheden har indsendt data fra TRIANGLE vedr. FFS, PFS, OS, ORR og uønskede hændelser.

Der blev ikke indsamlet data for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) i TRIANGLE. Ansøger har derfor inkluderet resultater fra to andre studier af ibrutinib (SHINE og RAY). Disse gennemgås i afsnit 3.

#### **Medicinrådets vurdering af effektmål**

Medicinrådet inddrager ikke data vedr. ORR og PFS, da FFS, OS og uønskede hændelser anses for dækkende for evalueringen af effekt og sikkerhed. PFS inddrages ikke, da definitionen af FFS stemmer bedre overens med de patienter, som tilbydes ASCT i dansk klinisk praksis (kun patienter, der som minimum opnår partielt respons efter induktionsbehandling).

### **2.3 Sammenligning af effekt**

#### **2.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt**

##### **Ansøgers valg af analysemetode**

I sammenligning af effekt og sikkerhed anvendes TRIANGLE-studiet, som udgør en direkte sammenligning mellem ibrutinib og ASCT. DCO er i denne vurdering d. 9. maj 2024 med en median opfølgning på 54,9 måneder (interval 0–91 måneder). I vurderingen anvendes FAS-populationen i ibrutinib-armen og ASCT-armen (læs mere herom i afsnit 2.1.1). TRIANGLE-studiet var oprindeligt ikke designet til at vise, at ibrutinib-armen var bedre end ASCT-armen. Derfor blev den statistiske analyseplan opdateret post-hoc således, at superioritet af ibrutinib kunne vises over for ASCT.

##### **Medicinrådets vurdering af analysemetode**

Medicinrådet finder ansøgers analysemetode relevant.



Vedr. R-vedligehold subgruppeanalyse: Der findes en prædefineret subgruppeanalyse vedr. R-vedligehold i TRIANGLE.

Rituximab som vedligeholdelsesbehandling blev indført som standardbehandling i mange lande under studiets forløb, som følge af positive resultater fra det såkaldte LyMa-studie (NCT00921414) [9]. Det blev håndteret således, at studiecentre skulle melde ind, hvis de havde intention om at give R-vedligehold. Fra centralt hold sørgede man for, at der var balance mellem armene, vedr. hvem man havde intention om at give R-vedligehold. Patienterne blev inddelt i enten 1) gruppen uden R-vedligehold eller 2) gruppen med R-vedligehold, uanset om vedligeholdelsesbehandlingen faktisk blev givet (ITT-analyser), ligesom der afrapporteres analyser på de patienter, der rent faktisk fik R-vedligehold (as treated/AT-analyser).

I TRIANGLE-publikationen findes subgruppen på ITT-niveau for effektmålet FFS, men ikke for OS. Medicinrådet har efterspurgt ITT-analyserne af subgruppen vedr. OS, men det har ikke været muligt at efterkomme for ansøger. Ansøger har i stedet indsendt AT-analyserne og en *inverse probability of censoring weighting (IPCW)*-analyse. Medicinrådet har dog ikke anvendt disse, da der er betydelige risici for selektionsbias ved at anvende AT-analyserne, og det er usikkert, om IPCW-analyserne er vægtet for alle prognostiske variable. Medicinrådet anvender derfor analysen fra TRIANGLE-publikationen til at supplere vurderingen af FFS.

### 2.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 6. Oversigt over effektestimater fra TRIANGLE (ibrutinib-arm og ASCT-arm)

| Effektmål                                          | Ibrutinib                                  | ASCT                                       | Resultat                          |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|
| OS                                                 | Median (interval): ikke opnået (0,7; 91,3) | Median (interval): ikke opnået (0,2; 85,7) | HR (95% CI): 0,522 (0,341; 0,799) |
| FFS                                                | Median (interval): ikke opnået (0,0-91,3)  | Median (interval): ikke opnået (0,0-89,8)  | HR (95% CI): 0,639 (0,428; 0,953) |
| Andel patienter med grad $\geq 3$ uønsket hændelse | 247 (93,2)                                 | 250 (93,3)                                 | -0,1 (N/A)                        |

Forkortelser: ASCT: autolog stamcelletransplantation; OS: overall survival; FFS: failure free survival; HR: hazard ratio; CI: konfidensinterval.

### 2.3.3 Failure free survival (FFS)

FFS er et relevant effektmål i vurderingen, fordi det viser behandlingernes evne til at undgå behandlingssvigt. FFS måler ikke kun på progression som PFS, men inkluderer også manglende respons (stable disease/SD) som en hændelse. Det er det mest relevante at anvende i denne vurdering, da patienten ikke vil gå videre i forløbet med HDT og ASCT, hvis induktionsbehandlingen ikke som minimum har medført et partielt respons.



Resultater for FFS ses af Tabel 7.

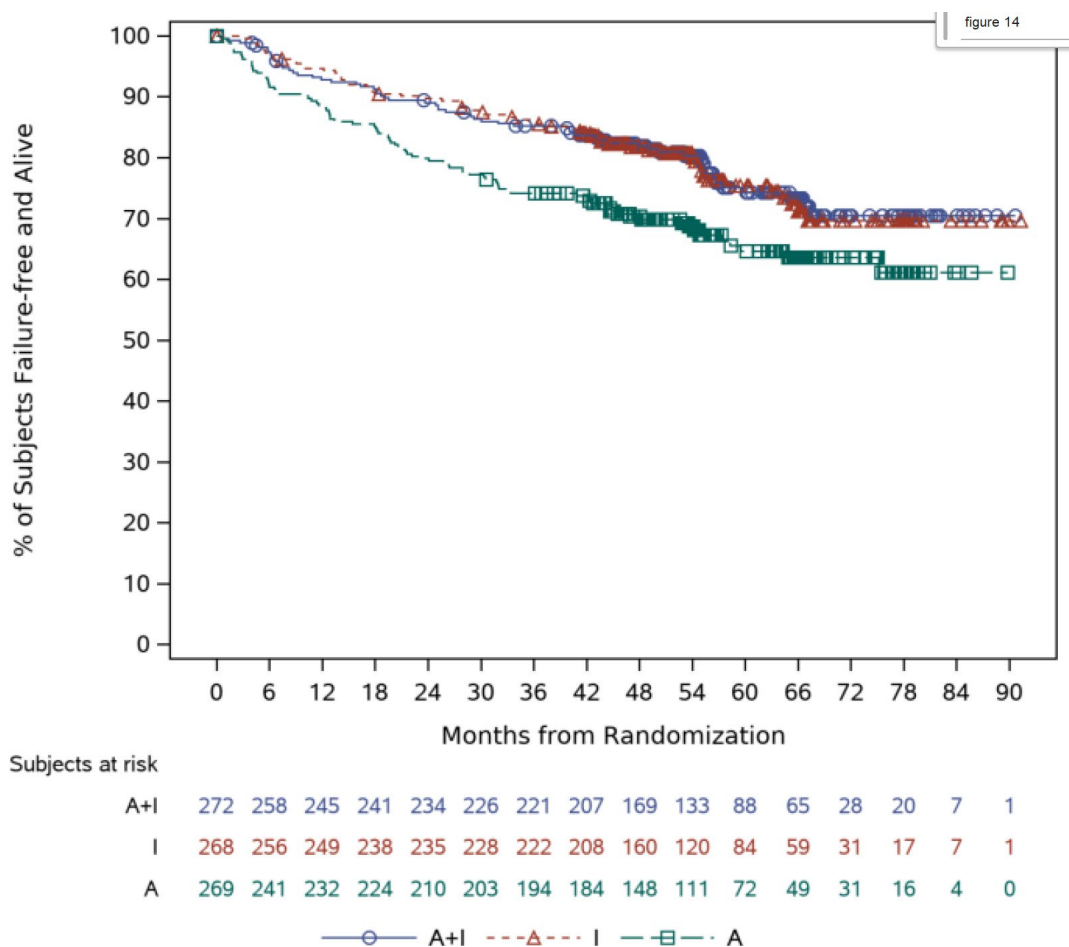
**Tabel 7. Resultater for FFS i TRIANGLE, FAS-population**

|                                                                | Ibrutinib<br>(N=268) | ASCT<br>(N=269)   |
|----------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|
| <b>FFS-hændelser, n (%)</b>                                    | 61 (22,8)            | 87 (32,3)         |
| Stabil sygdom ved afslutning af<br>induktionsbehandling, n (%) | 1 (0,4)              | 5 (1,9)           |
| Sygdomsprogression, n (%)                                      | 49 (18,3)            | 60 (22,3)         |
| Død, n (%)                                                     | 11 (4,1)             | 22 (8,2)          |
| <b>Censureret, n (%)</b>                                       | 207 (77,2)           | 182 (67,7)        |
| <b>Median FFS, måneder (95% CI)</b>                            | N/A                  | N/A               |
| <b>12-måneders FFS rate, % (95% CI)</b>                        | 94,7 (91,2; 96,8)    | 88,2 (83,7; 91,6) |
| <b>24-måneders FFS rate, % (95% CI)</b>                        | 89,7 (85,4; 92,8)    | 79,8 (74,5; 84,2) |
| <b>36-måneders FFS rate, % (95% CI)</b>                        | 85,9 (81,1; 89,6)    | 74,1 (68,4; 79,0) |
| <b>54-måneders FFS rate, % (95% CI)</b>                        | 80,7 (75,3; 85,1)    | 68,7 (62,6; 74,1) |
| Hazard ratio (98,33 % CI)                                      | 0,639 (0,428; 0,953) |                   |

Forkortelser: ASCT: autolog stamcelletransplantation, CI: konfidensinterval, FFS: failure free survival, N/A: ikke rapporteret/tilgængelig.



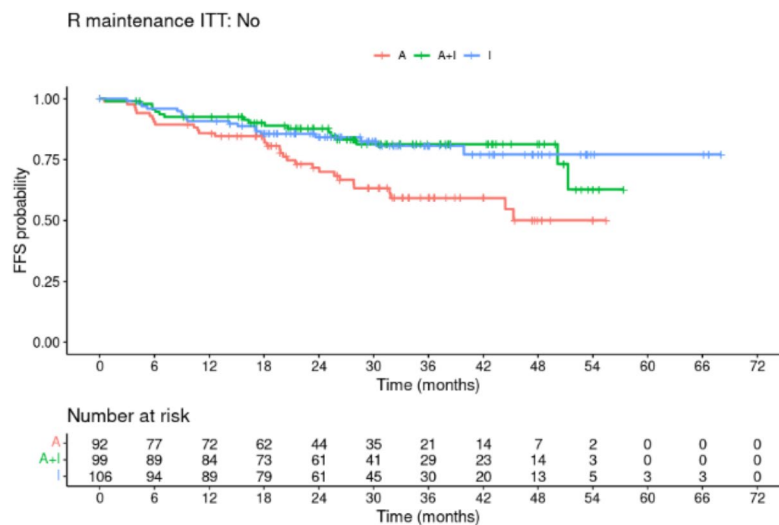
Kaplan-Meier (KM-) kurven for FFS ses af Figur 2.



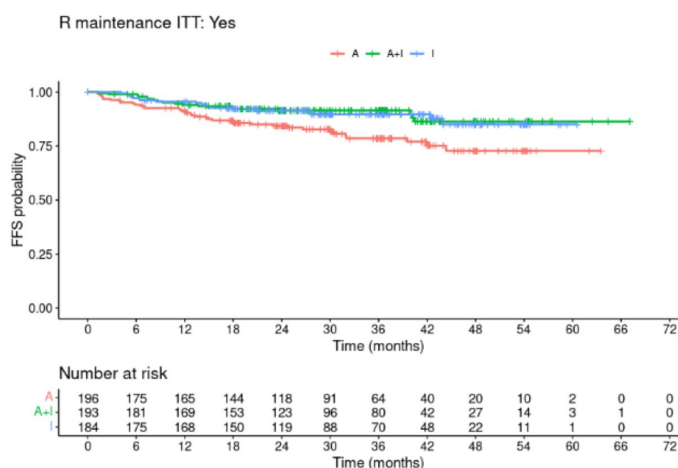
Figur 2. KM-data vedr. FFS, FAS-population. Den røde kurve er ibrutinib-armen, mens den grønne kurve er ASCT-armen. Den blå kurve er ikke relevant for vurderingen.

#### Subgruppeanalyse vedr. R-vedligehold

Hhv. 196/288 (68 %) i ASCT-armen og 184/290 (63 %) i ibrutinib-armen i ITT-populationen var intenderet til R-vedligehold i TRIANGLE. Af Figur 3 og Figur 4 ses KM-kurverne for FFS vedr. R-vedligehold (ja/nej pr. ITT).



**Figur 3. KM-kurve for subgruppeanalyse vedr. R-vedligehold. Kurverne viser FFS for patienter, som ikke modtog R-vedligehold. Den røde (ASCT-armen) og blå kurve (ibrutinib-armen) er de relevante for vurderingen.**



**Figur 4. KM-kurve for subgruppeanalyse vedr. R-vedligehold. Kurverne viser FFS for patienter, som man havde intention om at give R-vedligehold. Den røde (ASCT-armen) og blå kurve (ibrutinib-armen) er de relevante for vurderingen.**

### Medicinrådets vurdering af FFS

Data vedr. FFS er umodne, da median FFS endnu ikke er nået. KM-kurverne er adskilte med en længere FFS i ibrutinib-armen (FFS-raten ved 36 mdr. er 86 % i ibrutinib-armen vs. ca. 74 % i ASCT-armen).

Data fra den fulde population viser, at behandling med ibrutinib medfører en statistisk signifikant længere FFS end ASCT.

Medicinrådet bemærker, at patienter i dansk klinisk praksis som standard modtager R-vedligehold, hvilket kun var tilfældet for ca. ⅓ af patienterne i TRIANGLE.

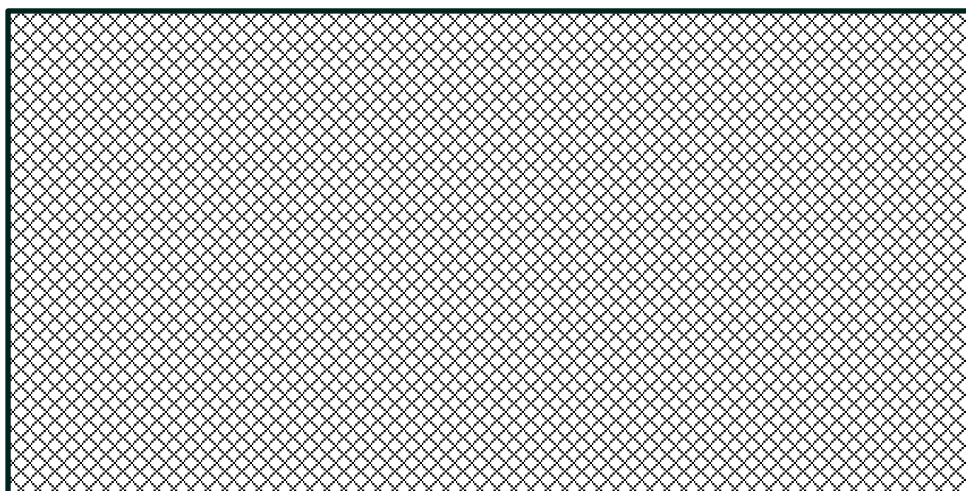


KM-kurverne for patienter der blev behandlet med R-vedligehold, viser en mindre tydelig separation af KM-kurverne ift. patienter der blev behandlet uden R-vedligehold. Dette tilægges dog begrænset værdi idet der observeres en sammenlignelig fordel ved ibrutinib behandling vs. ASCT både for patienter i R-vedligehold og patienter uden R-vedligehold. Jf. TRIANGLE publikationen i Lancet af Dreyling et al. (2024)[8], var der ikke nogen signifikant forskel i effektfordelen ved ibrutinib for patienter i R-vedligehold sammenlignet med patienter uden R-vedligehold.

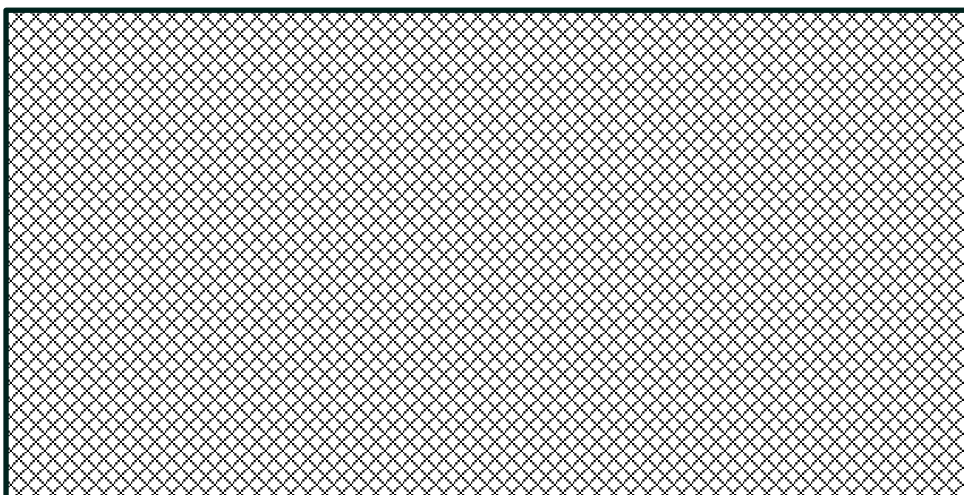
#### **Ekstrapolering af FFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse**

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster forbundet med at anvende ibrutinib sammenlignet med ASCT er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede FFS-data fra TRIANGLE-studiet, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ansøger vurderer, på baggrund af visuel inspektion af Schoenfeld-residualerne og kumulative hazard-plots, at der ikke er proportionale hazards mellem behandlingsarmene og modellerer derfor FFS-kurverne for ibrutinib og ASCT med separate modeller. For at ekstrapolere det observerede FFS-data har ansøger testet syv standard parametriske modeller. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver samt udglattede hazard-funktioner, vælger ansøger at anvende en eksponentiel fordeling til at ekstrapolere FFS-data for ibrutinib. Tilsvarende for ASCT-armen vælger ansøger, på baggrund af statistisk fit og visuel inspektion, og vælger her en Weibull fordeling til at ekstrapolere FFS-data. Ansøger har korrigeret FFS-kurverne for baggrunds dødeligheden i begge arme. Ansøger estimerer, på baggrund af valget af ekstrapoleringskurverne, at patienter i gennemsnit er FFS i hhv. 186 og 161 måneder i ibrutinib og ASCT-armen (ikke diskonteret men justeret for baggrunds dødeligheden).



**Figur 5. FFS ibrutinib, ekstrapolerede data**



**Figur 6. FFS ASCT, ekstrapolerede data**

#### Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for FFS

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af ekstrapolering af OS i både ibrutinib-armen og ASCT-armen. Medicinrådet har undersøgt konsekvensen af at anvende Weibull-fordelingen for ibrutinib hvormed begge arme ville være fremskrevet med Weibull-fordelingen, men dette havde begrænset effekt på det samlede resultat.

#### 2.3.4 Overlevelse (OS)

OS er relevant, fordi det er et direkte og objektivt mål for behandlingseffekten.

Resultater for OS ses af Tabel 8.

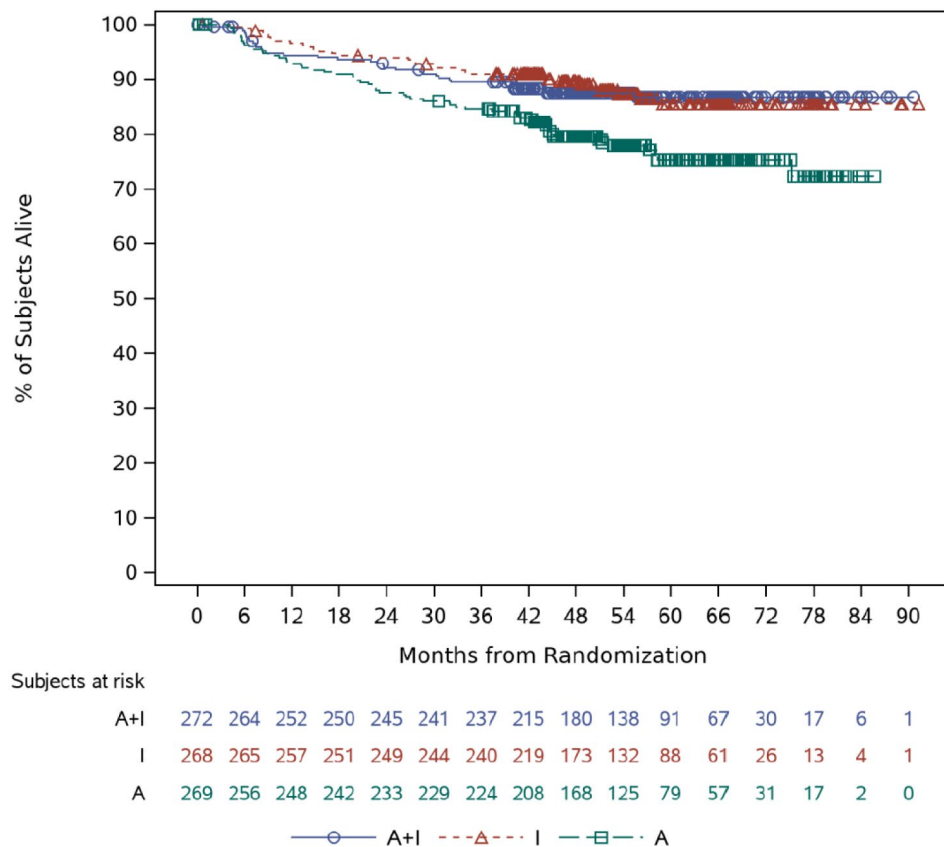
**Tabel 8. Resultater for OS i TRIANGLE, FAS-populationen**

|                                  | Ibrutinib uden ASCT<br>(N=268) | ASCT<br>(N=269)   |
|----------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Døde, n (%)                      | 33 (12,3)                      | 60 (22,3)         |
| Censureret, n (%)                | 235 (87,7)                     | 209 (77,7)        |
| Median OS, måneder (95 % CI)     | N/A                            | N/A               |
| 12-måneders OS rate, % (95 % CI) | 96,6 (93,6; 98,2)              | 93,2 (89,5; 95,7) |
| 24-måneders OS rate, % (95 % CI) | 94,0 (90,4; 96,3)              | 87,6 (83,0; 91,0) |
| 36-måneders OS rate, % (95 % CI) | 91,0 (86,8; 93,8)              | 84,6 (79,6; 88,4) |
| 54-måneders OS rate, % (95 % CI) | 87,3 (82,4; 91,0)              | 77,9 (72,2; 82,6) |
| HR (95 % CI)                     | 0,522 (0,341, 0,799)           |                   |

Forkortelser: ASCT: autolog stamcelletransplantation; CI: konfidensinterval; OS: overall survival; HR: hazard ratio; N/A: ikke rapporteret/tilgængelig.



Af Figur 7 ses KM-kurven vedr. OS.



**Figur 7. KM-data vedr. OS, FAS-population. Den røde kurve er ibrutinib-armen, mens den grønne kurve er ASCT-armen. Den blå kurve er ikke relevant for vurderingen.**

#### Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse

Data vedr. OS er fortsat umodne, da median OS ikke er nået i nogen af armene. Overlevelseshraten ved 36 mdr. er højest i ibrutinib-armen (ca. 91 % vs. ca. 85 %). Der er en del censureringer i studiet (fra måned 36), som primært forekommer pga. manglende opfølgning og er ens i de to arme.

Af KM-kurven ses et fald i ASCT-armen efter omkring 5-6 mdr, hvilket sandsynligvis skyldes, at patienterne på dette tidspunkt vil gennemgå/lige have gennemgået HDT og ASCT, hvilket er forbundet med øget dødelighed. KM-kurvens forløb i ASCT-armen stemmer nogenlunde overens med erfaringerne vedr. ASCT i dansk klinisk praksis, trods alle ikke fik R-vedligehold i TRIANGLE. Patienterne er dog sandsynligvis mere selekteret end patienterne vil være i dansk klinisk praksis.

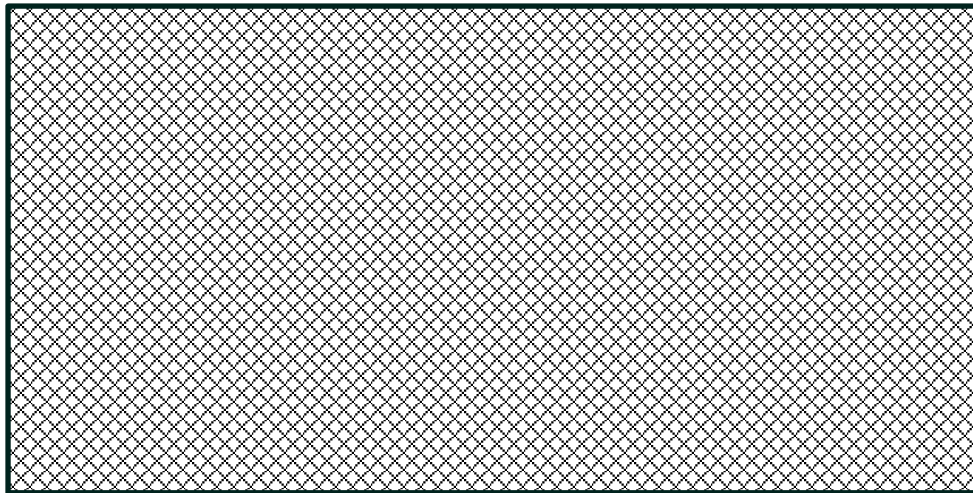
#### Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster forbundet med at anvende ibrutinib-armen sammenlignet med ASCT-armen er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data fra TRIANGLE-studiet, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

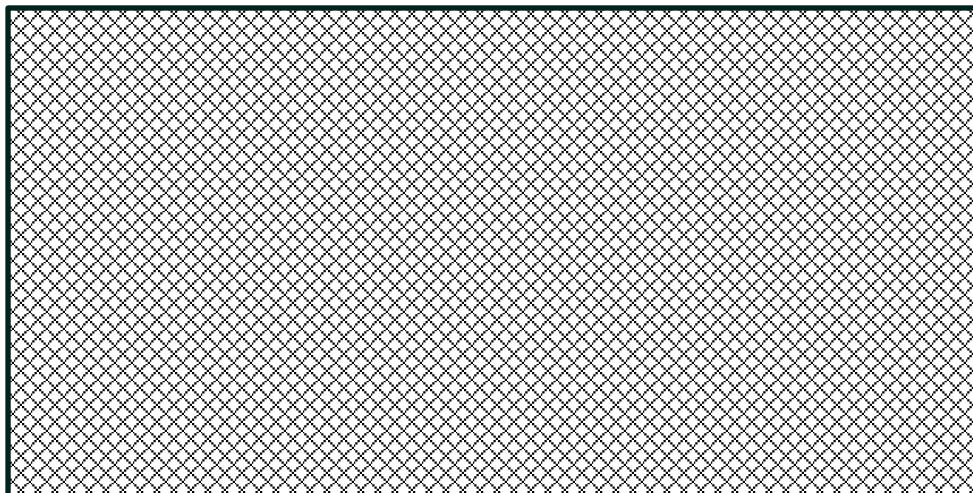


Ansøger vurderer, at der er proportionale hazards mellem behandlingsarmene, men anvender alligevel separate kurver for OS for at øge fleksibiliteten af den sundhedsøkonomiske model. For at ekstrapolere det observerede OS-data har ansøger testet syv standard parametriske modeller. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver, vælger ansøger at anvende en eksponentiel fordeling til at ekstrapolere OS-data for Ibrutinib. Ansøger vælger en Weibull-fordeling til at ekstrapolere OS-data for ASCT-armen.

Ansøger estimerer på baggrund af valget af ekstrapoleringskurverne, at patienter i gennemsnit har en OS på hhv. 251 og 192 måneder for ibrutinib-armen og ASCT-armen (ikke diskonteret men justeret for baggrunds dødelighed).



**Figur 8. OS ibrutinib, ekstrapolerede data**



**Figur 9. OS ASCT-armen, ekstrapolerede data**

#### **Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS**

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af ekstrapolering af OS i både ibrutinib-armen og ASCT-armen. Medicinrådet har undersøgt konsekvensen af at anvende Weibull-



fordelingen for ibrutinib hvormed begge arme ville være fremskrevet med Weibull-fordelingen, men dette havde ingen effekt på det samlede resultat, hvorfor Medicinrådet anvender ansøgers tilgang. Medicinrådet vurderer dog, at der er en risiko for, at ASCT-armen er underestimeret ved valget af Weibull fordelingen, og udfører derfor en følsomhedsanalyse med en ekstrapolering med den log-normale fordeling, der resulterer i en længere estimeret samlet overlevelse for ASCT-armen.

## 2.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhed opgøres fra safety-populationen i TRIANGLE. Det vil sige, alle der har modtaget mindst én dosis af den tildelte studiebehandling. Sikkerhedsdata præsenteres som *treatment emergent adverse events* (TEAEs). DCO vedr. sikkerhed er fra 9. maj 2024. Den mediane tid på behandling var hhv. 28,45 mdr i Ibrutinib-armen og 5,16 mdr i ASCT-armen.

|                                                                                                           | Ibrutinib-armen<br>(N=265) | ASCT-armen<br>(N=268) | Forskel, %<br>(95 % CI) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------------|
| <b>Antal og andel af patienter med<br/>≥ 1 uønskede hændelser, n (%)</b>                                  | 263 (99,2)                 | 267 (99,6)            | -0,4 (N/A)              |
| <b>Antal og andel af patienter med<br/>≥ 1 alvorlige uønskede hændelser, n (%)</b>                        | 171 (64,5)                 | 123 (45,9)            | 18,6 (N/A)              |
| <b>Antal og andel af patienter med<br/>≥ 1 CTCAE grad ≥ 3 hændelser, n (%)</b>                            | 247 (93,2)                 | 250 (93,3)            | -0,1 (N/A)              |
| <b>Antal og andel af patienter med<br/>≥ 1 uønskede reaktioner, n (%)</b>                                 | 212 (80,0)                 | N/A                   | (N/A)                   |
| <b>Antal og andel af patienter med<br/>dosisreduktion, n (%)</b>                                          | 43 (16,2)                  | N/A                   | (N/A)                   |
| <b>Antal og andel af patienter, der afbryder<br/>behandling uanset årsag, n (%)</b>                       | ■                          | ■                     | ■                       |
| <b>Antal og andel af patienter, der afbryder<br/>behandling på grund af uønskede<br/>hændelser, n (%)</b> | ■                          | ■                     | ■                       |

Forkortelser: ASCT: autolog stamcelletransplantation; CI: konfidensinterval; N/A: ikke rapporteret/tilgængelig; CTCAE: common Terminology Criteria for Adverse Events.

Af ovenstående tabel ses det, at andelen af patienter, der oplevede en uønsket hændelse af enhver grad samt uønsket hændelser grad ≥ 3 er af samme størrelsesorden i armene (hhv. 99,2 vs. 99,6 % og 93,2 vs. 93,3 %). Ibrutinib skiller sig negativt ud ift. ASCT vedr. behandlingsophør uanset årsag (32,8 % vs. 12,6 %) behandlingsophør som følge af AEs (21,3 % vs. 2,2 %) og andel med alvorlige uønskede hændelser (SAEs) (64,5 % vs. 45,9 %), hvilket skal ses i sammenhæng med en længere behandlingseksposering ved ibrutinib. Dosisreduktionerne af ibrutinib forekom i størstedelen af tilfældene i vedligeholdelsesperioden, hvor 22 % oplevede en eller flere dosisreduktioner, mens andelen var 5,3 % induktionsperioden.



De hyppigste typer bivirkninger der blev rapporteret af alle grader mellem ibrutinib-armen vs. ASCT-armen, var i følge EPAR, primært hæmatologiske, såsom anæmi (44,9% vs. 57,8%), neutropeni (42,3 % vs. 41 %), trombocytopeni (39,6 % vs. 45,1 %), derudover pneumoni (10,2 % vs. 5,2 %), COVID-19 infektion (14,0 % vs. 1,1 %), kvalme (31,7 % vs. 39,2 %), diarré (28,3 % vs. 29,1 %), feber (21,5 % vs. 33,2 %).

De hyppigste typer rapporterede SAEs i begge arme (arm I vs. arm A) var febril neutropeni (10,6 vs. 7,1 %) og akut nyreskade (6,8 vs. 5,2 %). Der var hhv. 6 patienter (2,3 %) og 11 patienter (4,1 %) der døde som følge af uønskede hændelser i ibrutinib-armen og ASCT-armen, heraf var der 4 patienter (1,5 %) i ibrutinib-armen og 2 patienter (0,7 %) i ASCT-armen der døde af COVID-19. Der var flere med forkammerflimmer i ibrutinib-armen (9,8 % vs. 2,2 %) heraf 3,8 % og 1,9 % i grad  $\geq 3$ . Forkammerflimmer er en kendt bivirkning ved ibrutinib. Ligeledes var frekvensen af patienter med hypertension højere i ibrutinib-armen (13,6 % vs. 9,0 %, heraf 5,3 % og 4,5 % i grad  $\geq 3$ ). Hypertension er også en kendt bivirkning ved ibrutinib.

#### **Medicinrådets vurdering af sikkerhed**

Ibrutinib har været godkendt i Europa siden 2014, og har en veletableret sikkerhedsprofil, og sikkerhedsprofilen af ibrutinib-armen i TRIANGLE adskiller sig ikke ift. allerede kendte uønskede hændelser ved behandlingen, fx øget sårbarhed for infektioner, hypertension og forkammerflimmer. I vurderingen af sikkerhed er det værd at bemærke, at behandlingseksponeringen er væsentlig længere for ibrutinib end ASCT, hvor ASCT er en engangsbehandling og ibrutinib er en kontinuerlig behandling, hvor uønskede hændelser kan opstå over en længere periode.

HDT-ASCT-behandling er meget bivirkningstungt, og er kendt for at have mange senfølger, som TRIANGLE-studiet ikke måler. Real world data fra ASCT behandlede danske lymfom-patienter har fx vist langvarig øget risiko for svære infektioner pga. svækket immunsystem efter HDT [10], hvilket i sig selv kan være livstruende for en aldrende immunsupprimeret population, øget risiko for kardiovaskulær sygdom [11], samt sekundære maligniteter såsom hudkræft, myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi [12]. Der er en lang restitutionsperiode på 6-8 måneder efter ASCT, og for patienter på jobmarkedet, vil mange ikke kunne varetage et fuldtidsjob efterfølgende. HDT (ASCT) er i sig selv forbundet med en risiko for død. I ASCT-armen var der 4,1 % mod 2,3 % i ibrutinib-armen der døde som følge af uønskede hændelser.

Behandling med Ibrutinib er ligeledes associeret med en række bivirkninger særligt i form af kardiotoxicitet (atrieflimren og i sjældne tilfælde ventrikelflimren) øget blødningsrisiko, knoglemarvstoksicitet og gastrointestinale bivirkninger, som især kan blive uacceptable i vedligeholdelsesperioden, hvor der ses flere dosisreduktioner og ophør af behandlingen.

Medicinrådet vurderer, at den samlede tyngde af bivirkninger er større efter HDT-ASCT end ved ibrutinib.



## 2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er usikkerheder vedr. effektforskellene mellem ibrutinib og ASCT. De absolutte effektestimater og den relative effektforskel mellem armene er vanskelig at vurdere, som følge af at data er umodne. Derudover fik kun 2/3 af populationen i TRIANGLE R-vedligehold. Der er også usikkerheder forbundet med studiets ublindedes design, hvilket kan betyde bias i vurderingen af ikke-objektive effektmål, såsom FFS og uønskede hændelser.

# 3. Helbredsrelateret livskvalitet

## 3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Der blev ikke indsamlet data for HRQoL i TRIANGLE. Ansøger har i stedet afrapporteret HRQoL ved brug af instrumentet EQ-5D-5L fra to eksterne studier vedr. ibrutinib, SHINE-studiet (NCT01776840) og RAY-studiet (NCT05305963), se Tabel 9. Ansøger har i mangel på data for komparator antaget, at nytteværdierne er uafhængige af behandling.

Data for EQ-5D-5L og EQ-VAS fra SHINE og RAY-3001 gennemgås i de kommende afsnit.

**Tabel 9. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet**

| Instrument        | Median opfølgningstid (data-cut) | Anvendelse                            | Kilde                          | Henvi sning til beskrivelse |
|-------------------|----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| EQ-5D-5L / EQ-VAS | Ikke oplyst (30. juni 2021)      | Klinisk effekt og nytteværdier for FF | SHINE studiet (NCT01776840)    | Afsnit 3.1.1.1              |
| EQ-5D-5L/ EQ-VAS  | Ikke oplyst (15. dec. 2016)      | Klinisk effekt og nytteværdier for PD | RAY-3001 studiet (NCT05305963) | Afsnit 3.1.1.2              |

Forkortelser: FF: failure free; PD: progressed disease.

### 3.1.1 Eksterne kilder

De eksterne kilder fra SHINE-studiet (NCT01776840) og RAY-studiet (NCT05305963) blev fundet gennem et *targeted literature review*, efter ansøger havde ekskluderet samtlige studier fra deres systematiske litteratur review.



#### 3.1.1.1 SHINE-studiet

SHINE [13] var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, internationalt fase 3-studie, der vurderede effekt og sikkerhed af behandling med ibrutinib i kombination med bendamustin og rituximab (BR) (n=261) vs. BR (n=262) hos ældre patienter ( $\geq 65$  år) med nydiagnosticeret MCL. SHINE-studiet undersøgte ibrutinib i en førstelinje MCL-population, der ikke var egnet til ASCT. Det primære effektmål var PFS. Studiet blev gennemført fra 28. april 2013 til 30. juni 2021. Ved progression på 1.linjebehandling stoppede patienterne deres tildelte behandling, og nogle påbegyndte yderligere anti-cancerbehandling, primært systemisk kemoterapi, strålebehandling eller kirurgi. De mest anvendte lægemiddelklasser var monoklonale antistoffer, nitrogen-mustard analoger og proteinkinasehæmmere.

De væsentligste forskelle mellem TRIANGLE- og SHINE-populationerne er: i) TRIANGLE-populationen er yngre (medianalder 57 år vs. 71 år i SHINE), ii) TRIANGLE-populationen er egnet til ASCT, mens SHINE-populationen ikke er egnet til ASCT.

#### Medicinerådets vurdering af SHINE-studiet

Medicinerådet vurderer, at der er en usikkerhed forbundet med sammenlignelighed mellem SHINE-studiet og populationen i TRIANGLE-studiet. Dette kan bl.a. tilskrives den ældre patientpopulation med flere komorbiditeter i SHINE-studiet sammenlignet med TRIANGLE. Omvendt er behandlingen i SHINE forventeligt gennemsnitligt mindre toksisk sammenlignet med behandlingerne i TRIANGLE.

#### 3.1.1.2 RAY-studiet

RAY-3001 [14] var et randomiseret, kontrolleret, open-label, multicenter fase 3-studie med 280 patienter, der vurderede effekt og sikkerhed af ibrutinib sammenlignet med temsirolimus hos patienter, der tidligere havde modtaget mindst én rituximab-holdig kemoterapikur. RAY-3001-studiet analyserede patienter med R/R MCL. Det primære effektmål var PFS. Studiet blev gennemført fra 2012 til 2016. Efter afslutning af behandlingen modtog en stor andel af patienterne yderligere systemisk behandling. RAY-3001 [14] var et randomiseret, kontrolleret, open-label, multicenter fase 3-studie med 280 patienter, der vurderede effekt og sikkerhed af ibrutinib sammenlignet med temsirolimus hos patienter, der tidligere havde modtaget mindst én rituximab-holdig kemoterapikur. RAY-3001-studiet analyserede patienter med R/R MCL. Det primære effektmål var PFS. Studiet blev gennemført fra 2012 til 2016. Efter afslutning af behandlingen modtog en stor andel af patienterne yderligere systemisk behandling, men brugen af efterfølgende behandling var generelt lavere i ibrutinib-armen end i temsirolimus-armen.

Den væsentligste forskel mellem populationerne i RAY-3001 og TRIANGLE er i) alderen (67 år i RAY-3001 vs. 57 år i TRIANGLE) og ii) forskel i hvilken linje behandlingerne er undersøgt i (TRIANGLE undersøgte effekten af ibrutinib i 1L, mens RAY-3001 undersøgte effekten i  $\geq 2L$ ).

RAY-3001 anvendes i vurderingen til at informere HRQoL efter progression.



**Medicinrådets vurdering af RAY-studiet**

Medicinrådet bemærker, at der igen er usikkerhed forbundet med overførbarheden mellem RAY-3001-studiet og populationen i TRIANGLE. Dette kan bl.a. tilskrives forskelle i alder og populationer og forskel i hvilken linje behandlingerne er undersøgt. Derudover måler RAY-studiet livskvalitet blandt patienter behandlet med ibrutinib i anden linje til at beskrive livskvaliteten for patienter som er progredieret og derfor formodes at være ophørt på behandling med ibrutinib. Derfor har RAY-studiet begrænset overførbarhed til at beskrive danske patienter, som progredierer på ibrutinib.

**3.1.2 Dataindsamling i SHINE-studiet til bestemmelse af nytteværdi for FFS**

I SHINE-studiet blev EQ-5D-5L-spørgeskemaet udfyldt ved baseline, før den første dosis af behandlingen, på dag 1 af de første seks behandlingscykluser, derefter hver 12. uge det første år og efterfølgende hver 16. uge. I opfølgningsfasen efter behandling blev EQ-5D-5L-data indsamlet hver 16. uge, op til tre gange efter sygdomsprogression, indtil død eller afslutning af studiet.

Tabel 10 indeholder et overblik over antal besvarelser og besvarelsesandele ved de forskellige opfølgningstidspunkter:

**Tabel 10. Overblik over besvarelser af EQ-5D-5L for SHINE-studiet, ibrutinib-armen**

| Tidspunkt | Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) | Antal besvarelser på tidspunkt t | Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** | Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Baseline  | 100                                                                     | 100                              | 100%                                                               | 100%                                                         |
| 12 uger   | 95                                                                      | 95                               | 100%                                                               | 95%                                                          |
| 24 uger   | 90                                                                      | 90                               | 100%                                                               | 90%                                                          |
| 36 uger   | 85                                                                      | 85                               | 100%                                                               | 85%                                                          |
| 48 uger   | 80                                                                      | 80                               | 100%                                                               | 80%                                                          |
| 60 uger   | 75                                                                      | 75                               | 100%                                                               | 75%                                                          |
| 72 uger   | 70                                                                      | 70                               | 100%                                                               | 70%                                                          |
| 84 uger   | 65                                                                      | 65                               | 100%                                                               | 65%                                                          |
| 96 uger   | 60                                                                      | 60                               | 100%                                                               | 60%                                                          |
| 108 uger  | 55                                                                      | 55                               | 100%                                                               | 55%                                                          |
| 120 uger  | 50                                                                      | 50                               | 100%                                                               | 50%                                                          |
| 132 uger  | 45                                                                      | 45                               | 100%                                                               | 45%                                                          |
| 144 uger  | 40                                                                      | 40                               | 100%                                                               | 40%                                                          |
| 156 uger  | 35                                                                      | 35                               | 100%                                                               | 35%                                                          |
| 168 uger  | 30                                                                      | 30                               | 100%                                                               | 30%                                                          |



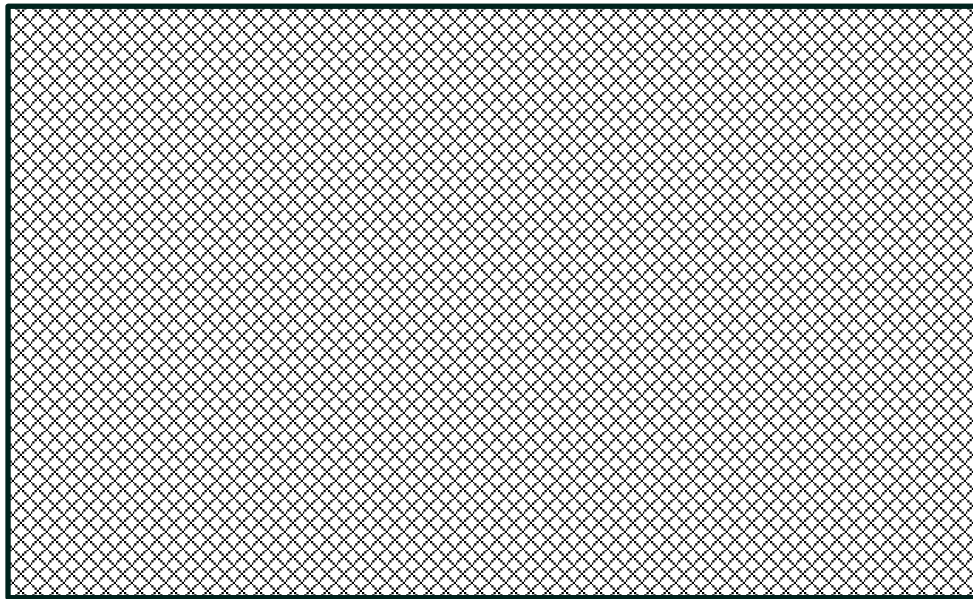
| Tidspunkt | Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) | Antal besvarelser på tidspunkt t | Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** | Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |
| ■         | ■                                                                       | ■                                | ■                                                                  | ■                                                            |

\*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censureret 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.

Ansøger har ikke beregnet gennemsnitlig ændring i EQ-5D-5L. I stedet har ansøger beskrevet gennemsnitlig ændring i EQ-VAS indexscore for ibrutinib (Figur 10). Figur 10 indeholder også gennemsnitlig ændring i EQ-VAS indexscore for placebo, og viser at ibrutinib hverken er bedre eller dårligere end placebo målt ved EQ-VAS.



**Figur 10. Gennemsnitlig ændring i EQ-VAS indexscore for ibrutinib (FFS-stadiet i modellen)**

#### **Medicinrådets vurdering af dataindsamling for SHINE-studiet**

Data for EQ-VAS-indeksscorer indikerer, at patienternes helbredsrelaterede livskvalitet forbliver relativt stabil i ibrutinib-armen gennem behandlingsperioden (FF).

Besvarelsesprocenten frem til uge 33 er høj, og inden for denne periode ses ingen væsentlig forskel i livskvalitet mellem ibrutinib- og placeboarmen. Det skal dog bemærkes, at EQ-VAS-resultaterne ikke nødvendigvis er velegnede til at beskrive udviklingen i EQ-5D-5L.

Medicinrådet vurderer samlet, baseret på data fra EQ-VAS, at det er tilstrækkeligt sandsynligt, at livskvaliteten i ibrutinib-armen er stabil og ikke reduceres over tid eller er forskellig fra placebo.

#### **3.1.3 Dataindsamling i RAY-3001 studiet til bestemmelse af nytteværdi for PD**

I RAY-3001 studiet blev EQ-5D-5L-spørgeskemaet udfyldt ved baseline, før den første dosis af behandlingen, på dag 1 af de første seks behandlingscyklusser, derefter hver 12. uges det første år og efterfølgende hver 16. uge. I opfølgningsfasen efter behandling blev EQ-5D-5L-data indsamlet hver 16. uge, op til tre gange efter sygdomsprogression, indtil død eller afslutning af studiet.

Tabel 11 indeholder et overblik over antal besvarelser og besvarelsesandele ved de forskellige opfølgningstidspunkter:



**Tabel 11. Overblik over besvarelser af EQ-5D-5L for RAY-3001-studiet, ibrutinib-armen**

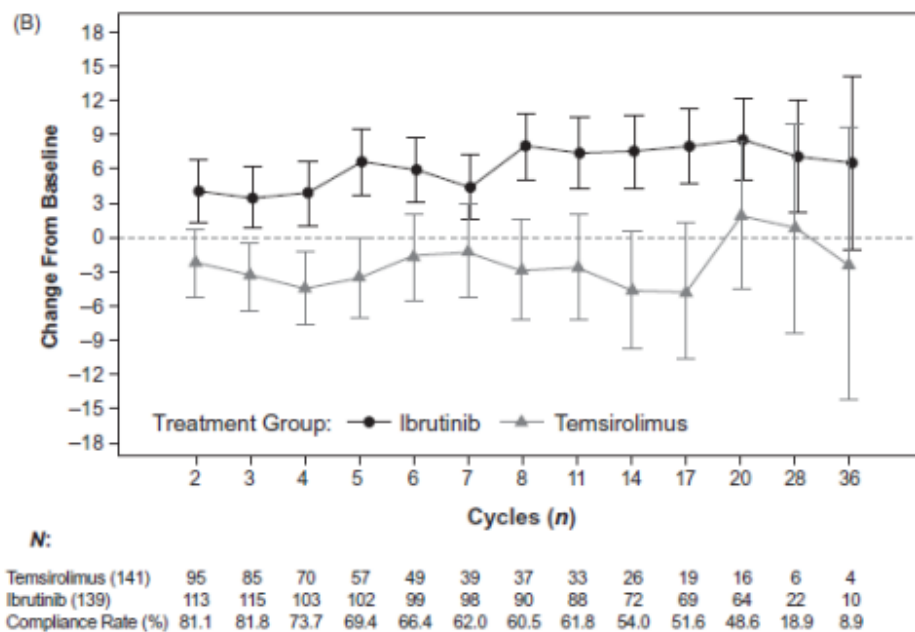
| Tidspunkt | Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) | Antal besvarelser på tidspunkt t | Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** | Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Baseline  | 139                                                                     | 127                              | 91,4                                                               | 91,37                                                        |
| Cyklus 2  | 130                                                                     | 114                              | 87,7                                                               | 82,01                                                        |
| Cyklus 3  | 126                                                                     | 118                              | 93,7                                                               | 84,89                                                        |
| Cyklus 4  | 118                                                                     | 107                              | 90,7                                                               | 76,98                                                        |
| Cyklus 5  | 115                                                                     | 106                              | 92,2                                                               | 76,26                                                        |
| Cyklus 6  | 111                                                                     | 104                              | 93,7                                                               | 74,82                                                        |
| Cyklus 7  | 110                                                                     | 103                              | 93,6                                                               | 74,10                                                        |
| Cyklus 8  | 104                                                                     | 96                               | 92,3                                                               | 69,06                                                        |
| Cyklus 11 | 97                                                                      | 91                               | 93,8                                                               | 65,47                                                        |
| Cyklus 14 | 88                                                                      | 75                               | 85,2                                                               | 53,96                                                        |
| Cyklus 17 | 81                                                                      | 73                               | 90,1                                                               | 52,52                                                        |
| Cyklus 20 | 72                                                                      | 68                               | 94,4                                                               | 48,92                                                        |
| Cyklus 28 | 48                                                                      | 23                               | 47,9                                                               | 16,55                                                        |
| Cyklus 36 | 10                                                                      | 7                                | 70                                                                 | 5,04                                                         |

\*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.

Ansøger har ikke beregnet gennemsnitlig ændring i EQ-5D-5L. I stedet har ansøger belyst gennemsnitlig ændring i EQ-VAS indexscore for ibrutinib, se Figur 11. Figuren viser, at HRQoL for patienter behandlet med ibrutinib i anden linje er let forbedret fra baseline og derefter relativt stabil over hele indsamlingsperioden. Figur 11 indeholder også gennemsnitlig ændring i EQ-VAS indexscore for temsirolimus, men denne er irrelevant for denne vurdering.



Figur 11. Gennemsnitlig ændring i EQ-5D-5L indexscore for ibrutinib (PD-stadiet i modellen)

#### Medicinerådets vurdering af dataindsamling for RAY-3001-studiet

Data for EQ-VAS-indeksscorer indikerer, at patienternes helbredsrelaterede livskvalitet forbliver relativt stabil i ibrutinib-armen gennem behandlingsperioden (PD), med en mindre stigning efter baseline. Det skal dog bemærkes, at EQ-VAS-resultaterne ikke nødvendigvis er velegnede til at beskrive udviklingen i EQ-5D-5L. På Clinicaltrials.gov findes der resultater fra RAY-studiet (NCT01646021) vedr. EQ-5D-5L uden danske præferencevægte som viser, at der ikke er nogen ændring i HRQoL over opfølgningsperioden [15].

Ydermere er HRQoL-rapporteringen i RAY-3001 ikke repræsentativ for danske patienter, der progredierer på ibrutinib i første linje, da Medicinerådet vurderer at kun ca 5 % af danske patienter vil modtage ibrutinib sekventielt. I stedet bør resultaterne afspejle patienter, som progredierer på ibrutinib og herefter modtager kemoterapi.

Medicinerådet har ikke kunnet identificere et studie, der har målt HRQoL hos patienter, som har modtaget ibrutinib i førstelinje og derefter overgår til kemoterapibehandling i anden linje, og anvender derfor ansøgers tilgang. Dog udføres en følsomhedsanalyse, hvor en nytteværdi på 0,7 anvendes, svarende til baseline fra data vedr. RAY-studiet, som kun fremgår af clinicaltrials.gov [15].

## 3.2 Nyttetværdier

### 3.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdier anvendes data fra EQ-5D-5L-besvarelser indsamlet i både RAY-3001-studiet og SHINE-studiet. Ansøgeren benytter behandlingsuafhængige stadiespecifikke nytteværdier, som er koblet til danske præferencevægte. De anvendte



nytteværdier er opsummeret i Tabel 12. Antal besvarelser i RAY-3001 og SHINE for hvert helbredsstadie er opsummeret i Tabel 13.

**Tabel 12. Grundlag for estimering af nytteværdier**

| Instrument | Præferencevægte | Kilde    | Kort beskrivelse                                             |
|------------|-----------------|----------|--------------------------------------------------------------|
| EQ-5D-5L   | DK              | SHINE    | Nytteværdi for FFS-patienter uanset behandlingsarm           |
| EQ-5D-5L   | DK              | RAY-3001 | Nytteværdi for progredierede patienter uanset behandlingsarm |

Forkortelser: FFS: failure free survival.

**Tabel 13. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier**

| Helbredsstadie    | Antal besvarelser i helbredsstadiet | Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse i helbredsstadiet |
|-------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Failure free (FF) | Ikke oplyst                         | 252                                                                      |
| Progredieret (PD) | Ikke oplyst                         | 127                                                                      |

Forkortelser: FF: free survival; PD: progressed disease.

### 3.2.2 Beregning af nytteværdier

Nytteværdierne for FF og PD er beregnet separat ved brug af data fra RAY-3001 og SHINE ved brug af *mixed models for repeated measures (MMRM)*. Ansøger har ikke oplyst hvilke kovariater som indgår i modellerne eller argumenteret for de bagvedliggende antagelser. Nytteværdierne fra SHINE og RAY-3001 er efter MMRM konverteret til nytteværdier baseret på danske præferencevægte baseret på Jensen et al. (2021) [16]. Aldersjustering er foretaget i henhold til Medicinrådets metodevejledning med udgangspunkt i startalderen fra TRIANGLE-studiet, som overvejende svarer til startalderen i dansk klinisk praksis.

### 3.2.3 Fald i nytte som følge af uønskede hændelser og administration

Ansøger medregner disutilities for alle TEAEs af grad  $\geq 3$ , som forekom hos mindst 5 % af patienterne i sikkerhedspopulationen i enten ibrutinib-armen eller ASCT-armen. Derudover indgår sepsis og forhøjet gamma-glutamyltransferase blandt de inkluderede bivirkninger på baggrund af deres alvorlighed.

Faldet i nytte opgøres ud fra påvirkningen på livskvalitet, varigheden samt hyppigheden af den uønskede hændelse, se Tabel 14.

Derudover har ansøger medregnet fald i nytte i forbindelse med IV behandling på -0,040 pr. administration som tilskrives i de cyklusser som patienten modtager administration.



**Tabel 14. Uønskede hændelser medregnet i analysen**

| Uønsket hændelse                   | Varighed (dage) | Kilde til varighed                | Nytteværdi | Kilde til nytteværdi                 |
|------------------------------------|-----------------|-----------------------------------|------------|--------------------------------------|
| Neutropæni                         | 15,09           | NICE TA 891                       | -0,16      | NICE TA 891                          |
| Anæmi                              | 23,21           | NICE TA 891                       | -0,09      | NICE TA 891                          |
| Trombocytopeni                     | 23,21           | NICE TA 891                       | -0,11      | NICE TA 891                          |
| Febril neutropæni                  | 15,09           | Antaget samme som neutropæni      | -0,16      | Antaget samme som neutropæni         |
| Leukopeni                          | 15,09           | Antaget samme som neutropæni      | -0,16      | Antaget samme som neutropæni         |
| Fald i trombocytaltal              | 23,21           | Antaget samme som trombocytopeni  | -0,11      | Antaget samme som trombocytopeni     |
| Fald i neutrofilantal              | 15,09           | Antaget samme som neutropæni      | -0,16      | Antaget samme som neutropæni         |
| Fald i leukocytaltal               | 15,09           | Antaget samme som neutropæni      | -0,16      | Antaget samme som neutropæni         |
| Fald i lymfocytaltal               | 15,09           | Antaget samme som neutropæni      | -0,16      | Antaget samme som neutropæni         |
| Forhøjet gamma-glutamyltransferase | 15,09           | Antaget samme som neutropæni      | -0,16      | Antaget samme som neutropæni         |
| Pneumoni                           | 18,21           | NICE TA 891                       | -0,2       | Tolley K et al 74                    |
| Sepsis                             | 14              | Antaget                           | -0,22      | NICE TA891; disutility for infektion |
| Stomatitis                         | 14              | Ingen data, antaget som infektion | -0,22      | Ingen data, antaget som infektion    |
| Kvalme                             | 14              | Ingen data, antaget som infektion | -0,22      | Ingen data, antaget som infektion    |
| Diarré                             | 3               | NICE TA 891                       | -0,2       | NICE TA 891                          |
| Mukosal inflammation               | 14              | Ingen data, antaget som infektion | -0,22      | Ingen data, antaget som infektion    |
| Hypokaliæmi                        | 15,09           | Antaget samme som neutropæni      | -0,16      | Antaget samme som neutropæni         |



### 3.2.4 Resultater for nytteværdier

Ansøgers anvendte nytteværdier er opsummeret i Tabel 15.

**Tabel 15. Anvendte nytteværdier**

|                                                                          | Nytteværdi<br>[SE] | Instrument,<br>(præferencevægt) | Kilde og henvisning               |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Hovedanalyse</b>                                                      |                    |                                 |                                   |
| FFS                                                                      | ■                  | EQ-5D-5L, (DK)                  | SHINE trial (NCT01776840)         |
| PD                                                                       | 0,838 [0,010]      | EQ-5D-5L, (DK)                  | RAY-3001 studiet<br>(NCT05305963) |
| <b>Fald i nytte som følge af uønskede hændelser</b>                      |                    |                                 |                                   |
| Fald i<br>helbredsrelateret<br>livskvalitet ved<br>uønskede<br>hændelser | Tabel 14           | EQ-5D-5L, (UK)                  | Tabel 14                          |
| <b>Fald i nytte som følge af administration</b>                          |                    |                                 |                                   |
| Fald i nytte ved IV<br>administration                                    | -0,04 [0,008]      | EQ-5D-5L, (UK)                  | NICE TA343                        |

Forkortelser: SE: standard error; FFS: failure free survival; PD: progressive disease; HDT: høj dosis kemoterapi; IV: intravenøs.

### 3.2.5 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet anvender ansøgers valg af studie (RAY og SHINE) til at informere om HRQoL i FF og PD-stadiet trods usikkerheder.

Medicinrådet bemærker, at der er usikkerheder forbundet med overførbareheden af nytteværdierne i SHINE studiet og særligt RAY-3001 studiet som beskrevet i 3.1.1.1 og 3.1.1.2. Der er en væsentlig usikkerhed, fordi Medicinrådet ikke kan validere de modeller, der ligger til grund for nytteværdisættene. Der mangler oplysninger om, hvilke kovariate der indgår i MMRM-analyserne fra SHINE og RAY-3100. Uden denne viden kan Medicinrådet ikke vurdere, om der er justeret for alle relevante variable, som potentielt kan skævvride resultaterne. Det betyder også, at det ikke kan afgøres, om det er rimeligt at inkludere fald i nytteværdi som følge af uønskede bivirkninger og administration, da det er uklart, om disse allerede er indregnet i modellerne.

Medicinrådet anvender ikke ansøgers tilgang til fald i nytte ved uønskede hændelser og IV-administration, da disse fald er forbundet med høj usikkerhed og har minimal indflydelse på analysens resultater. Derudover er fald i nytte i forbindelse med IV-administration allerede indfanget i omkostningerne via patienttid til IV-behandling.



## 4. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med ibrutinib vs. ASCT, administreret som i ibrutinib-armen og ASCT-armen af TRIANGLE.

Analysen er baseret på TRIANGLE (afsnit 2.1.1) herunder, OS og FFS-data som beskrevet i afsnit 2.3.3 og 2.3.4.

### 4.1 Analyseperspektiv

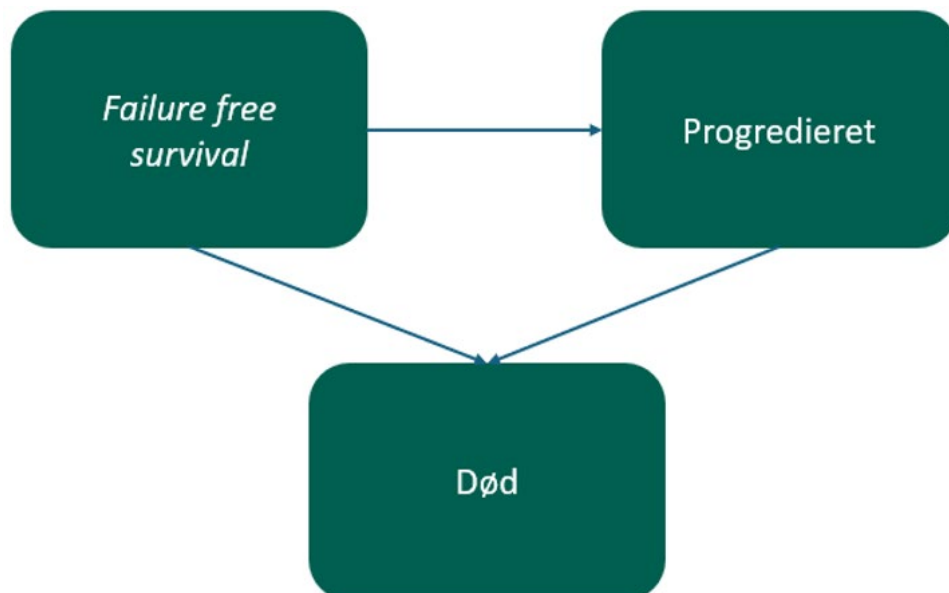
Ansøger anvender et begrænset samfundsperspektiv i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning. Tidshorizonten er livslang (43 år), og ansøger diskonterer omkostninger og sundhedsgevinster med 3,5 % pr. år efter år 1, jf. Medicinrådets metodevejledning.

#### Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers analyseperspektiv

### 4.2 Model

Ansøger har anvendt en '*partitioned survival model*' til at estimere inkrementelle QALYs og omkostninger ved anvendelse af ibrutinib-armen sammenlignet med ASCT-armen. Modellen har en cykluslængde på 3 uger, og der anvendes halvcykluskorrektion. Modellen består af tre helbredsstadier, som skitseret i Figur 12.



Figur 12. Partitioned survival model



I ansøgers model starter patienterne i stadiet '*failure-free*'. Ved stabil sygdom eller sygdomsprogression ved afslutningen af kemoterapi overgår patienterne til stadiet, 'progredieret', hvilket svarer til stabil, relapseret eller refraktær MCL. Patienterne kan overgå til det absorberende stadie, 'Død', fra alle andre modelstadier. Hvert stadie i modellen tilskrives en stadiespecifik nytteværdi (Figur 12).

Ansøger inkluderer ikke data for tid til behandlingsophør (TTD). For ibrutinib-armen antager ansøger behandling med R-vedligehold indtil progression eller maksimalt 36 måneder og ibrutinib vedligehold indtil progression eller maksimalt 24 måneder. For ASCT-armen antager ansøger ligeledes behandling med R-vedligehold indtil progression eller maksimalt 36 måneder.

#### Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet anvender ansøgers model.

De samlede modellerede estimater justeret for baggrunds dødelighed i Medicinrådets hovedanalyse er vist i Tabel 16 (ikke-diskonterede tal)

**Tabel 16. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadierne behandling, TTD, FFS og OS (ikke-diskonterede tal)**

| Behandling      | TTD for ibrutinib | TTD for rituximab | FFS     | OS      |
|-----------------|-------------------|-------------------|---------|---------|
| Ibrutinib-armen | 1,9 år            | 2,8 år            | 15,5 år | 21,0 år |
| ASCT-armen      | -                 | 2,6 år            | 13,4 år | 16,1 år |

Forkortelser: ASCT: autolog stamcelletransplantation; FFS: failurefree overlevelse; OS: overall survival; TTD: tid til behandlingsophør.

## 4.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger.

Det er særligt omkostninger relateret til lægemiddelomkostninger og efterfølgende behandling, som har betydning for analysens resultat.

### 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 ibrutinib-armen og ASCT-armen som beskrevet i afsnit 2.1.1. Afsnit 2.2.2 og 2.2.3 beskriver behandlingsforløbet for hhv. ibrutinib-armen og ASCT-armen. Ansøger har kun oplyst relativ dosisintensitet (RDI) på ibrutinib og rituximab og antager derfor en RDI på 100 % på de resterende lægemidler. Ansøger har ikke oplyst, hvad der lægger til grund for beregningen af RDI. De lægemidler, der indgår i modellen, fremgår af Tabel 36. Ansøger inkluderer spild i modellen. Det vil sige, at ansøger antager, at det ikke



vil være muligt at dele eventuelle rester af hætteglas ved IV behandling og tabletter pr. pakning ved oral behandling mellem patienterne.

**Tabel 17. Ansøgers antagelser om dosering**

| Lægemiddel                                      | Dosis                                  | Andel, som modtager lægemidlet | RDI   | Frekvens                                | Deling af hætteglas og pakninger |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|-------|-----------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Ibrutinib arm:</b><br><b>Ibrutinib</b>       | Ibrutinib:<br>560 mg                   | 92,5%                          | 95,3% | Hver dag på dag 1-19                    | Nej                              |
| <b>Ibrutinib arm:</b><br><b>R-CHOP</b>          | IV rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup>    | 100%                           | 100%  | På dag 0 or 1                           | Nej                              |
|                                                 | Cyclophosphamid: 750 mg/m <sup>2</sup> | 100%                           | 100%  | På dag 1                                | Nej                              |
|                                                 | IV vincristin 1.4 mg/m <sup>2</sup>    | 100%                           | 100%  | På dag 1                                | Nej                              |
|                                                 | Oral prednison 100mg                   | 100%                           | 100%  | På dag 1-5                              | Nej                              |
| <b>Ibrutinib arm:</b><br><b>R-DHAP</b>          | IV rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup>    | 100%                           | 100%  | På dag 0 or 1                           | Nej                              |
|                                                 | IV or oral dexamethason: 40 mg         | 100%                           | 100%  | På dag 1-4                              | Nej                              |
|                                                 | IV cytarabin: 2×2g/m <sup>2</sup>      | 100%                           | 100%  | To gange på dag 2                       | Nej                              |
|                                                 | IV cisplatin: 100 mg/m <sup>2</sup>    | 100%                           | 100%  | 100mg/m <sup>2</sup> over 24 t på dag 1 | Nej                              |
| <b>Ibrutinib arm:</b><br><b>Vedligeholdelse</b> | Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup>       | 59,7 %                         | 106%  | En gang hver anden måned i tre år       | Nej                              |
|                                                 | Ibrutinib:<br>560 mg                   | 92,5 %                         | 95,3% | Dagligt i to år                         | Nej                              |
| <b>ASCT arm:</b><br><b>R-CHOP</b>               | Samme som ibrutinib arm                | 100 %                          | 100 % | Samme som ibrutinib arm                 | Nej                              |
| <b>ASCT arm:</b><br><b>R-DHAP</b>               | Samme som ibrutinib arm                | 100 %                          | 100 % | Samme som ibrutinib arm                 | Nej                              |
| <b>ASCT arm:</b>                                | BCNU: 300 mg/m <sup>2</sup>            | 87%                            | 100%  | På dag -7                               | Nej                              |



| Lægemiddel                | Dosis                              | Andel, som modtager lægemidlet | RDI  | Frekvens                          | Deling af hætteglas og pakninger |
|---------------------------|------------------------------------|--------------------------------|------|-----------------------------------|----------------------------------|
| HDT                       | Etoposid: 2×100 mg/m <sup>2</sup>  | 87%                            | 100% | Hver dag fra dag -6 til dag -3    | Nej                              |
|                           | Cytarabin: 2×200 mg/m <sup>2</sup> | 87%                            | 100% | Hver dag fra dag -6 til dag -3    | Nej                              |
|                           | Melphalan: 140mg/m <sup>2</sup>    | 87%                            | 100% | På dag -2                         | Nej                              |
| ASCT arm: Vedligeholdelse | Rituximab: 375mg/m <sup>2</sup>    | 62,5 %                         | 100% | En gang hver anden måned i tre år | Nej                              |

Forkortelser: ASCT: autolog stamcelletransplantation; HDT: høj dosis kemoterapi; RDI: relativ dosisintensitet. IV: intravenøs.

Ud over udgifterne til medicin inkluderer ansøger omkostningerne til aferese og stamcelletransplantation for ASCT-armen. Til stamcelleaferese anvender ansøger DRG-taksten 16MP05: Afereser fra DRG-kataloget (2025) på 25.006 DKK. For transplantationen anvender ansøger en mikroomkostningsanalyse frem for den etablerede DRG-takst, da ansøger vurderer, at DRG-taksten undervurderer de reelle omkostninger. Ansøger antager, at 87 % af patienter i ASCT-armen modtager aferese, HDT og ASCT.

**Tabel 18. Omkostninger til stamcelletransplantation anvendt i ansøgers hovedanalyse**

| Procedure                | Enhedsomkostning | DRG    | Reference               |
|--------------------------|------------------|--------|-------------------------|
| Aferese                  | 25.006           | 16MP05 | DRG 2025                |
| Stamcelletransplantation |                  | N/A    | Mikroomkostningsanalyse |

Forkortelser: N/A: ikke rapporteret/tilgængelig.

#### Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger for ibrutinib-armen. Medicinerådet bemærker dog, at RDI ikke har været mulig at validere, da ansøger ikke har oplyst hvad der ligger til grund for beregningen af denne.

Medicinerådet anvender ikke ansøgers tilgang til at beregning af konditionering eller stamcelletransplantation i ASCT-armen. Medicinerådet samler omkostningerne til konditionering eller stamcelletransplantation under den opgjorte DRG-takst: 26MP24 Kemoterapi; højdosis, m. autolog stamcellestøtte med en omkostning på 103.174 DKK.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 19.



**Tabel 19. Lægemiddelpriiser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (august, 2025)**

| Lægemiddel       | Styrke   | Pakningsstørrelse | SAIP [DKK] | Kilde  |
|------------------|----------|-------------------|------------|--------|
| Ibrutinib        | 560 mg   | 28                | ■          | Amgros |
| Bendamustine     | 25 mg    | 5                 | ■          | Amgros |
| Doxorubicin      | 50 mg    | 1                 | ■          | Amgros |
| Vincristine      | 2 mg     | 1                 | ■          | Amgros |
| Prednisone       | 25 mg    | 100               | ■          | Amgros |
| Dexamethasone    | 4 mg     | 10                | ■          | Amgros |
| Cytarabine       | 2.000 mg | 1                 | ■          | Amgros |
| Cisplatin        | 50 mg    | 1                 | ■          | Amgros |
| Pegfilgrastim    | 6 mg     | 1                 | ■          | Amgros |
| Rituximab        | 100 mg   | 2 infusionsposer  | ■          | Amgros |
| Rituximab        | 500 mg   | 1 infusionspose   | ■          | Amgros |
| Cyclophosphamide | 1.000 mg | 1                 | ■          | Amgros |

Forkortelser: SAIP: Sygehusapotekernes indkøbspris.

#### **4.3.2 Administrationsomkostninger**

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af lægemidler for både ibrutinib-armen og ASCT-armen på hospitalet.

Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med IV-administration anvender ansøger en DRG-takst på 2.136 DKK: 17MA98, 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år (2025) for både ibrutinib-armen og ASCT-armen. Ansøger antager, at en subkutan administration koster det halve af en IV administration.

#### **Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger**

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af omkostninger forbundet med administration. Disse er opsummeret i Tabel 20.



**Tabel 20. Omkostninger til lægemiddeladministration anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse**

|                                               | Enhedsomkostning<br>[DKK] | Kilde                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IV administration                             | 2.136                     | DRG 2025 17MA98: dagsgruppe, pat. mindst 7 år                                                                                                                   |
| Subkutan administration                       | 1.068                     | Antaget halvdelen af en IV-behandling                                                                                                                           |
| Indlæggelse – R-DHAP pr. episode.             | 7.476                     | DRG 2025 17MA98: dagsgruppe, pat. mindst 7 år<br><i>Ansøger antager 3 IV-fusioner og 1 SC administration ved et R-DHAP-forløb som er tidsmæssigt adskildte.</i> |
| Indlæggelse – Konditionering/HDT pr. episode. | 8.544                     | DRG 2025 17MA98: dagsgruppe, pat. mindst 7 år<br><i>Ansøger antager 4 tidsmæssigt adskildte IV-fusioner ved et Konditionering/HDT-forløb.</i>                   |

Forkortelser: IV: intravenøs; HDT: høj dosis kemoterapi.

#### 4.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inddeler monitoreringsomkostninger til behandlingen i 4 stadier; induktionsstadiet (21 ugers varighed i begge arme), konsolideringsstadiet, som indeholder aferese og HDT (1 uge kun for ASCT-armen), on-treatment vedligeholdelsesbehandlingsstadiet, som starter ved ASCT-behandling med efterfølgende behandling med rituximab (indtil år 4), og off-treatment vedligeholdelsesbehandlingsstadiet (indtil progression). Ansøger antager, at monitoreringsomkostninger afhænger af behandlingsstadie.

Afhængigt af behandlingsstadiet tillægger ansøger forskellige frekvenser af ydelser. Disse er opsummeret i Tabel 21.

**Tabel 21. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse**

| Aktivitet        | Frekvens pr. behandlingsstadie                                                                                                                                                    | Enhedsomkostning<br>[DKK] | DRG-kode           | Reference                                                                                                                                                       |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Blodprøve</b> | - Induktion: 10<br>- Konsolidering: 2<br>- Vedligeholdelse on-treatment: 20 (ASCT-armen), 18 (Ibrutinib-armen)<br>- Vedligeholdelse off-treatment: 10<br>- Progredieret sygdom: 1 | 330                       | N/A                | Rigshospitalets Labportal 2024<br>NPU02319,<br>NPU01961,<br>NPU02593,<br>NPU19748,<br>NPU19674,<br>NPU03688,<br>NPU02725,<br>NPU03568,<br>NPU08694,<br>NPU04998 |
| <b>Biopsi</b>    | - Induktion: 2                                                                                                                                                                    | 6,027                     | 05PR02: Nålebiopsi | DRG 2025                                                                                                                                                        |



| Aktivitet              | Frekvens pr. behandlingsstadi                                                                                                               | Enhedsomkostning [DKK] | DRG-kode                                        | Reference                                                          |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| på kar el. lymfesystem |                                                                                                                                             |                        |                                                 |                                                                    |
| Besøg hos hæmatolog    | - Induktion: 8<br>- Konsolidering: 3<br>- Vedligeholdelse on-treatment: 18<br>- Progredieret sygdom: 1                                      | 1,066                  | N/A                                             | Værdisætning af enhedsomkostninger - Ledende overlæger/professorer |
| CT-scanning            | - Vedligeholdelse on-treatment: 3<br>- Vedligeholdelse off-treatment: 1                                                                     | 2,701                  | 30PR06: CT-scanning, kompliceret                | DRG 2025                                                           |
| PET-scanning           | - Induktion: 2<br>- Konsolidering: 1<br>- Progredieret sygdom: 1                                                                            | 3,737                  | 36PR07: Klinisk fysiologi/nuklearmedicin grp. G | DRG 2025                                                           |
| Infektionsprofylakse   | - Induktion: 1<br>- Konsolidering: 1<br>- Vedligeholdelse on-treatment: 1<br>- Vedligeholdelse off-treatment: 1<br>- Progredieret sygdom: 1 | 2,136                  | 17MA98: MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år    | DRG 2025                                                           |

Forkortelser: CT: computed tomography; PET: positron emission tomography; PD: progressed disease. N/A: ikke rapporteret/tilgængelig.

Derudover inkluderer ansøger én engangsomkostning for patienter som progredierer fra 1L behandling. Her antager ansøger, at 100 % får taget en blodprøve, 100 % modtager CT scan, og 50 % får foretaget en biopsi.

#### Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til estimering af induktions-, konsoliderings- og vedligeholdelsesfaserne, om end de er forbundet med en vis usikkerhed.

For progredieret sygdom ændrer Medicinerådet monitoreringsfrekvensen vedr. besøg hos hæmatolog til 6 pr. år og antallet af PET-scanninger til 2 pr. år.



#### 4.3.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved begge behandlingsarme. Ansøger anvender uønskede hændelser fra TRIANGLE-studiet. Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster. Ansøger estimerer de samlede omkostninger til håndtering af uønskede hændelser til hhv. 5.070 og 7.076 DKK for patienter i ibrutinib-armen og ASCT-armen (Se Tabel 34 i ansøgers dokument for uddybning). Omkostningerne er inkluderet som en engangsomkostning i modellens første cyklus.

**Tabel 22. Omkostninger til bivirkninger anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse**

| Bivirkning            | Intervention | Komparator | Enheds-<br>omkostning<br>[DKK] | Kilde                                                                                         |
|-----------------------|--------------|------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutropeni            | 39,2 %       | 38,8 %     | 2.208                          | 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe,<br>pat. mindst 7 år<br>Hoveddiagnose: DD649<br>Bidiagnose: DC679M |
| Anæmi                 | 21,5 %       | 34,3 %     | 2.208                          | 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe,<br>pat. mindst 7 år<br>Hoveddiagnose: DD649<br>Bidiagnose: DC679M |
| Trombocyto<br>peni    | 34,7 %       | 42,5 %     | 2.208                          | 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe,<br>pat. mindst 7 år<br>Hoveddiagnose: DD649<br>Bidiagnose: DC679M |
| Febril<br>neutropeni  | 14,0 %       | 26,5 %     | 2.208                          | 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe,<br>pat. mindst 7 år<br>Hoveddiagnose: DD649<br>Bidiagnose: DC679M |
| Leukopeni             | 9,4 %        | 11,2 %     | 2.208                          | 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe,<br>pat. mindst 7 år<br>Hoveddiagnose: DD649<br>Bidiagnose: DC679M |
| Fald i<br>trombocytal | 29,4 %       | 33,2 %     | 2.208                          | 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe,<br>pat. mindst 7 år<br>Hoveddiagnose: DD649<br>Bidiagnose: DC679M |
| Fald i<br>neutrofile  | 24,2 %       | 23,1 %     | 2.208                          | 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe,<br>pat. mindst 7 år<br>Hoveddiagnose: DD649<br>Bidiagnose: DC679M |
| Fald i<br>leukocytal  | 6,4 %        | 13,4 %     | 2.208                          | 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe,<br>pat. mindst 7 år<br>Hoveddiagnose: DD649<br>Bidiagnose: DC679M |
| Fald i<br>lymfocytal  | 4,5 %        | 5,6 %      | 2.208                          | 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe,<br>pat. mindst 7 år<br>Hoveddiagnose: DD649<br>Bidiagnose: DC679M |



| Bivirkning               | Intervention | Komparator | Enheds-<br>omkostning<br>[DKK] | Kilde                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|--------------|------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Forhøjet<br>gamma-GT     | 2,3 %        | 4,1 %      | 1.330                          | 04MA98: MDC04 1-dagsgruppe,<br>pat. mindst 7 år<br>Hoveddiagnose: DJ129                                                                                                  |
| Lungebetæn-<br>delse     | 5,3 %        | 4,1 %      | 2.781                          | 18MA98: MDC18 1-dagsgruppe,<br>pat. mindst 7 år<br>Hoveddiagnose: DA419<br>Bidiagnose: DA419C                                                                            |
| Sepsis                   | 0,8 %        | 2,6 %      | 2.060                          | 03MA98: MDC03 1-dagsgruppe,<br>pat. mindst 7 år<br>Hoveddiagnose: DK121<br>Bidiagnose: DK121B                                                                            |
| Stomatitis               | 1,5 %        | 7,8 %      | 1.175                          | 70OP99: Ikke gruppérbar pga.<br>manglende oplysninger<br>Hoveddiagnose: BUBT1                                                                                            |
| Kvalme                   | 4,2 %        | 7,8 %      | 4.977                          | 06MA11: Malabsorption og<br>betændelse i spiserør, mave og<br>tarm, pat. mindst 18 år, uden<br>komplicerende bidiagnoser<br>Hoveddiagnose: DK529B<br>Bidiagnose: DK529B1 |
| Diarré                   | 5,3 %        | 6,0 %      | 2.060                          | 03MA98: MDC03 1-dagsgruppe,<br>pat. mindst 7 år<br>Hoveddiagnose: DB088<br>Bidiagnose: DB088M                                                                            |
| Slimhindebe-<br>tændelse | 1,9 %        | 13,1 %     | 1.992                          | 10MA98: MDC10 1-dagsgruppe,<br>pat. mindst 7 år<br>Hoveddiagnose: DE835<br>Bidiagnose: DE835D                                                                            |
| Hypokaliæmi              | 6,4 %        | 4,5 %      | 2.208                          | 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe,<br>pat. mindst 7 år<br>Hoveddiagnose: DD649<br>Bidiagnose: DC679M                                                                            |

#### Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger. Medicinrådet bemærker, at de samlede omkostninger til bivirkninger har minimal betydning for analysens resultater.

#### 4.3.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager, at 100 % af progredierede patienterne modtager efterfølgende behandling.

Ansøgers antagelse om fordelingen mellem efterfølgende behandlinger er opsummeret i Tabel 23.



**Tabel 23. Efterfølgende behandling anvendt i ansøgers hovedanalyse**

| Efterfølgende behandling              | Ibrutinib | ASCT | Gennemsnitlig behandlingsvarighed | Relativ dosisintensitet |
|---------------------------------------|-----------|------|-----------------------------------|-------------------------|
| Ibrutinib (monoterapi)                | 67 %      | 67 % | Til død                           | 100 %                   |
| Brexucabtagene autoleucel / brexu-cel | 33 %      | 33 % | Engangsbehandling                 | 100 %                   |

Forkortelser: ASCT: autolog stamcelletransplantation.

Ansøger anvender doser for efterfølgende behandling, jf. de respektive lægemidlers produktresuméer. Doser for efterfølgende behandling er opsummeret i Tabel 24.

**Tabel 24. Doser for efterfølgende behandling anvendt i ansøgers hovedanalyse**

| Efterfølgende behandling | Dosis     | Dosis       | Antal ugentlige doser | Antal uger             |
|--------------------------|-----------|-------------|-----------------------|------------------------|
| BTKi                     | Ibrutinib | 560 mg      | 7                     | Indtil progression/død |
| CAR-T                    | Brexu-cel | 1 hætteglas | 1                     | Engangsomkostning      |

Forkortelser: BTKi: Brutons tyrosinkinase inhibitorer; CAR-T: chimeric antigen receptor T-cell.

#### **Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger**

Medicinerådet vurderer, at cirka 90 % af de patienter, der progredierer efter 1L, vil modtage systemisk behandling i 2L. For patienter, der har modtaget ASCT i 1L og fortsat er kandidater til systemisk behandling, anslås det, at 60 % behandles med ibrutinib i 2L med en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 12 måneder, mens de resterende 40 % typisk modtager kemoterapi, fx rituximab+bendamustin.

For patienter, der har fået ibrutinib i 1L, estimeres det, at omkring 5 % vil modtage ibrutinib igen i anden linje. Dette kan være relevant for patienter, der har haft et langvarigt respons, og hvor sekventiel behandling vurderes hensigtsmæssig. De resterende 95 % forventes at modtage andre behandlingsregimer som fx rituximab+bendamustin, rituximab+lenalidomid eller rituximab+venetoclax.

Valget af specifikt kemoterapiregime vurderes at have begrænset betydning for analysens samlede resultat. Derfor anvendes rituximab+bendamustin som repræsentativ behandling for kemoterapi i anden linje behandling.

I 3. og evt. 4. behandlingslinje er der ikke en fast standardbehandling, da det er afhængig af de tidligere behandlinger, responset på disse og patientens almene tilstand. Medicinerådet vurderer, at omkostningerne til 3. og 4. behandlingslinje er for usikre til at estimere, og disse omkostninger er derfor ikke inkluderet i analysen. Desuden vil meget få patienter være i stand til at modtage 3. eller 4. behandlingslinje i den relevante patientpopulation.



Medicinrådet ekskluderer brexu-cel, da den ikke er vurderet af Medicinrådet endnu og således ikke aktuelt i anvendelse.

Medicinrådets antagelser om efterfølgende behandling er opsummeret i Tabel 25 og Tabel 26.

**Tabel 25. Efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse**

| Efterfølgende behandling                                                       | Ibrutinib | ASCT | Gennemsnitlig behandlingsvarighed                                                                                                            | Relativ dosisintensitet |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Andel af patienter som progredierer fra 1L, som modtager behandling i 2L: 90 % |           |      |                                                                                                                                              |                         |
| Ibrutinib                                                                      | 5 %       | 60 % | 12 måneder                                                                                                                                   | 100 %                   |
| Kemoterapi (rituximab + bendamustin)                                           | 95 %      | 40 % | 6 cykler af 4 ugers varighed. IV Infusion af rituximab på dag 1 i hver cyklus og IV infusion af bendamustin på dag 1 og dag 2 i hver cyklus. | 100 %                   |

Forkortelser: ASCT: autolog stamcelletransplantation. IV: intravenøs; 1L: 1. linjebehandling; 2L: 2. linjebehandling.

**Tabel 26. Lægemiddelpriser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (august, 2025)**

| Lægemiddel  | Styrke | Pakningsstørrelse | SAIP [DKK] | Kilde  |
|-------------|--------|-------------------|------------|--------|
| Ibrutinib   | 560    | 28                | ■          | Amgros |
| Rituximab   | 500 mg | 1                 | ■          | Amgros |
| Bendamustin | 25 mg  | 5                 | ■          | Amgros |

Forkortelser: SAIP: sygehusapotekernes indkøbspris.

#### 4.3.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188,64 DKK pr. time og transportomkostninger på 140,48 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 27.



**Tabel 27. Patienters tidsforbrug i forbindelse med aktiviteter anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse**

|                     | Tidsforbrug [timer] |
|---------------------|---------------------|
| Ambulant besøg      | 3                   |
| Et døgn indlæggelse | 24                  |
| Transporttid        | 1                   |

#### **Medicinrådets vurdering af patientomkostninger**

Medicinrådet ændrer ansøgers antagelse om tidsforbrug pr. indlæggelsesdøgn fra 24 til 16 timer. Et døgn hospitalsindlæggelse tilskrives et tidsforbrug på 16 timer under antagelse af, at patienten sover i 8 timer, og disse 8 timer ikke kan bruges på anden nyttegivende aktivitet, hvis patienten ikke var indlagt.

Derudover anvender Medicinrådet ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

## **4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse**

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 28.

**Tabel 28. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

| Antagelser                                                         | Ansøger                                   | Medicinrådet                              | Henvisning   |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------|
| Efterfølgende behandling                                           | Tabel 23 og Tabel 24                      | Tabel 25 og Tabel 26                      | Afsnit 4.3.5 |
| Daglig patienttid ved indlæggelse                                  | 24 timer                                  | 16 timer                                  | Afsnit 4.3.6 |
| Omkostninger til HDT + ASCT                                        | Micro-costing                             | DRG-takst                                 | Afsnit 4.3.1 |
| Monitoreringsomkostninger for progredieret sygdom. Frekvens pr. år | Besøg hos hæmatolog: 1<br>PET-scanning: 1 | Besøg hos hæmatolog: 6<br>PET-scanning: 2 | Afsnit 4.3.3 |
| Fald i nytte som følge af IV behandling                            | Inkluderet                                | Ekskluderet                               | Afsnit 3.2.5 |

Forkortelser: HDT: høj dosis kemoterapi; FFS: failure free survival; PET: positron emission tomography; IV: intravenøs.



## 4.5 Resultater

### 4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse med ibrutinib som intervention og ASCT som komparator estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 2,3 QALY (2,8 leveår), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger [REDACTED] DKK pr. vundet QALY (ICER). Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 1.100.000 DKK hvilket resulterer i en ICER på ca. 463.000 DKK/QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 29. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til ibrutinib-armen, mens QALY-gevinsten primært drives af øget overlevelse i ibrutinib-armen sammenlignet med ASCT-armen

**Tabel 29. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal**

|                             | Ibrutinib   | ASCT       | Forskel    |
|-----------------------------|-------------|------------|------------|
| Lægemiddelomkostninger      | [REDACTED]  | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Administrationsomkostninger | 48.773      | 47.557     | 1.216      |
| Bivirkningsomkostninger     | 5.070       | 7.096      | -2.026     |
| Sygdomshåndtering           | 148.742     | 114.796    | 33.946     |
| Efterfølgende behandling    | [REDACTED]  | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Patientomkostninger         | 121.568     | 114.308    | 7.260      |
| <b>Totale omkostninger</b>  | [REDACTED]  | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Totale leveår               | 13,9        | 11,2       | 2,8        |
| <b>Totale QALY</b>          | <b>12,0</b> | <b>9,7</b> | <b>2,3</b> |

|                                                      |                                                   |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Forskel i omkostninger pr. vundet leveår</b>      | <b>Beregnet med AIP: 390.316 DKK pr. LY</b>       |
| <b>Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b> | <b>Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK pr. LY</b>   |
|                                                      | <b>Beregnet med AIP: 463.862 DKK pr. QALY</b>     |
|                                                      | <b>Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK pr. QALY</b> |

Forkortelser: ASCT: autolog stamcelletransplantation; LY: leveår; QALY: kvalitetsjusteret leveår; ICER: incremental cost effectiveness ratio. AIP: apotekernes indkøbspris; SAIP: Sygehusapotekernes indkøbspris.



#### 4.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

##### Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer følsomhedsanalyser, som tager udgangspunkt i hovedanalysen (Se Tabel 29)

QALY-gevinsten er følsom overfor ændringer i valg af parametrisk ekstrapolationsmodel for OS i ASCT-armen. Her resulterer brug af den log-normal fordeling til ekstrapolering af OS for ASCT-armen til en inkrementel QALY på 1,5 og derved en ca. ■ % øget ICER. Resultatet er derimod robust over for ændring af FFS for ibrutinib-armen.



Tabel 30. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

| Parameter                                            | Følsomhedsanalyse                                         | Rationale                                                                                                                                   | Inkrementelle QALY | Inkrementelle omkostninger (DKK) | ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|
| Resultatet af hovedanalysen                          |                                                           |                                                                                                                                             | 2,3 QALY           | DKK                              | DKK/QALY                                     |
| Parametrisk ekstrapolationsmodel for OS i ASCT-armen | Ændres fra Weibull-fordelingen til log-normalfordelingen  | Undersøger en ekstrapolering, der resulterer i en længere estimeret OS for ASCT-armen, da denne muligvis er underestimeret i hovedanalysen. | 1,5 QALY           | DKK                              | DKK/QALY (DKK/QALY)                          |
| Nytteværdi for PD                                    | Nytteværdien for PD-stadiet sættes til 0,7 frem for 0,838 | Der er høj grad af usikkerhed forbundet med nytteværdien opfanget i RAY, og der er risiko for, at den er overestimeret.                     | 2,1 QALY           | DKK                              | DKK/QALY (DKK/QALY)                          |

Forkortelser: ASCT: autolog stamcelletransplantation; OS: overall survival; FFS: failure free survival; PD: progressed disease; QALY: kvalitetsjusteret leveår; ICER: incremental cost effectiveness ratio.



### Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrene's fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

Ansøger har ikke inkluderet parameterusikkerheden for de valgte ekstrapolationsmodeller for OS og PFS i de to behandlingsarme. Parametrene er afgørende i estimeringen af både de inkrementelle omkostninger og QALY-gevinsten, hvorfor undladelsen reducerer validiteten af ansøgers PSA kraftigt. Medicinrådet præsenterer derfor ikke en PSA for sammenligningen af ibrutinib-armen og ASCT-armen

## 4.1 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 31 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af Tabel 30.

**Tabel 31. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER for cost-utility-analyser**

| Usikkerhed                                                   | Beskrivelse                                                                                                        | Analyse og betydning for resultatet                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Strukturelt</b>                                           |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                         |
| Fremskrivning af langtidsoverlevelsen i ASCT-armen           | Overlevelsen i ASCT-armen kan være underestimeret.                                                                 | Der er udført en deterministisk følsomhedsanalyse med en højere andel af langtidsoverlevende (se Afsnit 4.5.2).<br><br>Følsomhedsanalysen påvirker ICER med [REDACTED]. |
| <b>Parameter</b>                                             |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                         |
| Parameterusikkerhed for parametriske ekstrapolationsmodeller | Ansøger har ikke inkluderet usikkerhed omkring parametriske ekstrapolationsmodeller i den probabilistiske analyse. | Den probabilistiske analyse kan ikke anvendes, da denne ikke belyser den samlede parameterusikkerhed (se Afsnit 4.5.2).                                                 |

Forkortelser: ASCT: autolog stamcelletransplantation; ICER: incremental cost effectiveness ratio.



## 5. Budgetkonsekvenser

### 5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 45 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med ibrutinib. Ansøger antager at ibrutinib har en markedsandel på 80 % i år 1, 90 % i år 2 og 100 % fra år 3 og frem.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 28 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med ibrutinib til den pågældende indikation. Dette er baseret på en samlet incidens på 88 patienter om året, hvoraf 80 % antages at modtage systemisk behandling og 40 % af disse antages at være uegnede til ASCT. Derudover er der allerede erfaring med brug af ibrutinib til førstelinje MCL, og Medicinerådet vurderer på baggrund af dette, at der vil være et markedsoptag på 100 % fra år 1 og frem.

**Tabel 32. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år**

|                       | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|-----------------------|------|------|------|------|------|
| <b>Anbefales</b>      |      |      |      |      |      |
| Ibrutinib             | 28   | 28   | 28   | 28   | 28   |
| ASCT                  | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| <b>Anbefales ikke</b> |      |      |      |      |      |
| Ibrutinib             | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| ASCT                  | 28   | 28   | 28   | 28   | 28   |

Forkortelser: ASCT: autolog stamcelletransplantation.

### 5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af ibrutinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 33.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 23,0 mio. DKK i år 5.

**Tabel 33. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

|                                  | År 1       | År 2       | År 3       | År 4       | År 5       |
|----------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Anbefales                        | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Anbefales ikke                   | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| <b>Totale budgetkonsekvenser</b> | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |



## 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. Ermann DA, Vardell VA, Fitzgerald L, Shah H, Bock AM, Stephens DM, et al. Trends in Survival Outcomes for Mantle Cell Lymphoma in the Era of Novel Therapies. Blood. 2023;142(Supplement 1):1669–1669.
6. Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton K, et al. Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR -2 retrospective chart review study. Br J Haematol. 2023;202(4):749–59.
7. 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.
8. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. The Lancet. 2024;403(10441):2293–306.
9. Kahl B. Mantle Cell Lymphoma - What did we learn in 2022? 2022.
10. Severinsen FT, Simonsen MR, Futtrup Maksten E, Jakobsen LH, Jensen RK, Søgaaard KK, et al. Late infections after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for lymphoma: A Danish population-based study. Br J Haematol. 2025;207(3):920–8.
11. Baech J, Husby S, Trab T, Kragholm K, Brown P, Gørløv JS, et al. Cardiovascular diseases after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant for lymphoma: A Danish population-based study. Br J Haematol. 2024;204(3):967–75.
12. Trab T, Baech J, Jakobsen LH, Husby S, Severinsen MT, Eloranta S, et al. Second primary malignancies in patients with lymphoma in Denmark after high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation: a population-based, retrospective cohort study. The Lancet Haematology. 2023;10(10):e838–48.



13. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(26):2482–94.
14. 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.
15. Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, Versus Temsirolimus in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy [internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2017 dec [citeret 2. december 2025]. Rapport nr.: NCT01646021. Tilgængelig fra: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01646021>
16. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.



## 7. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft

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

\* Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurdering.



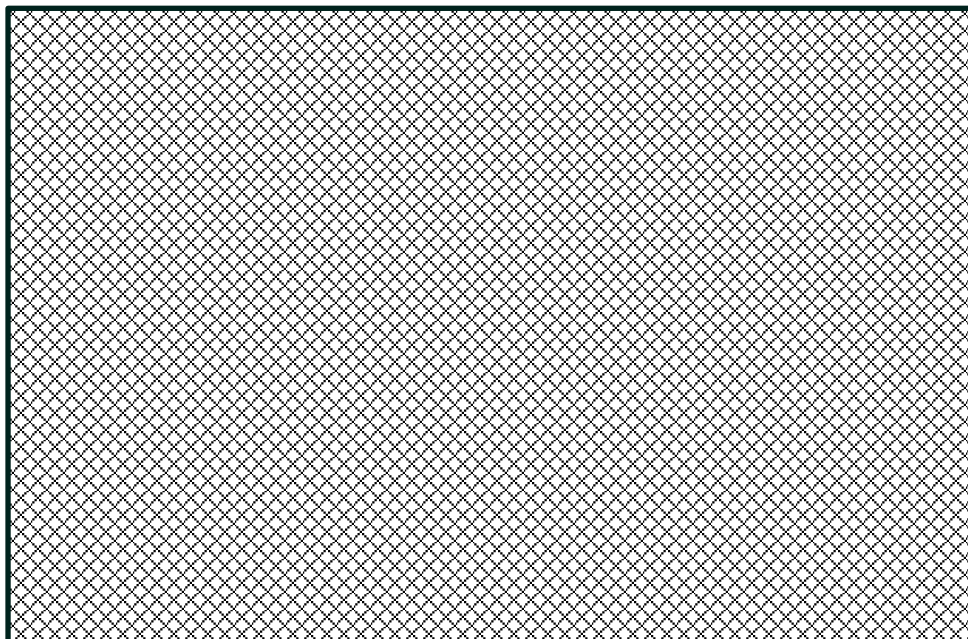
## 8. Versionslog

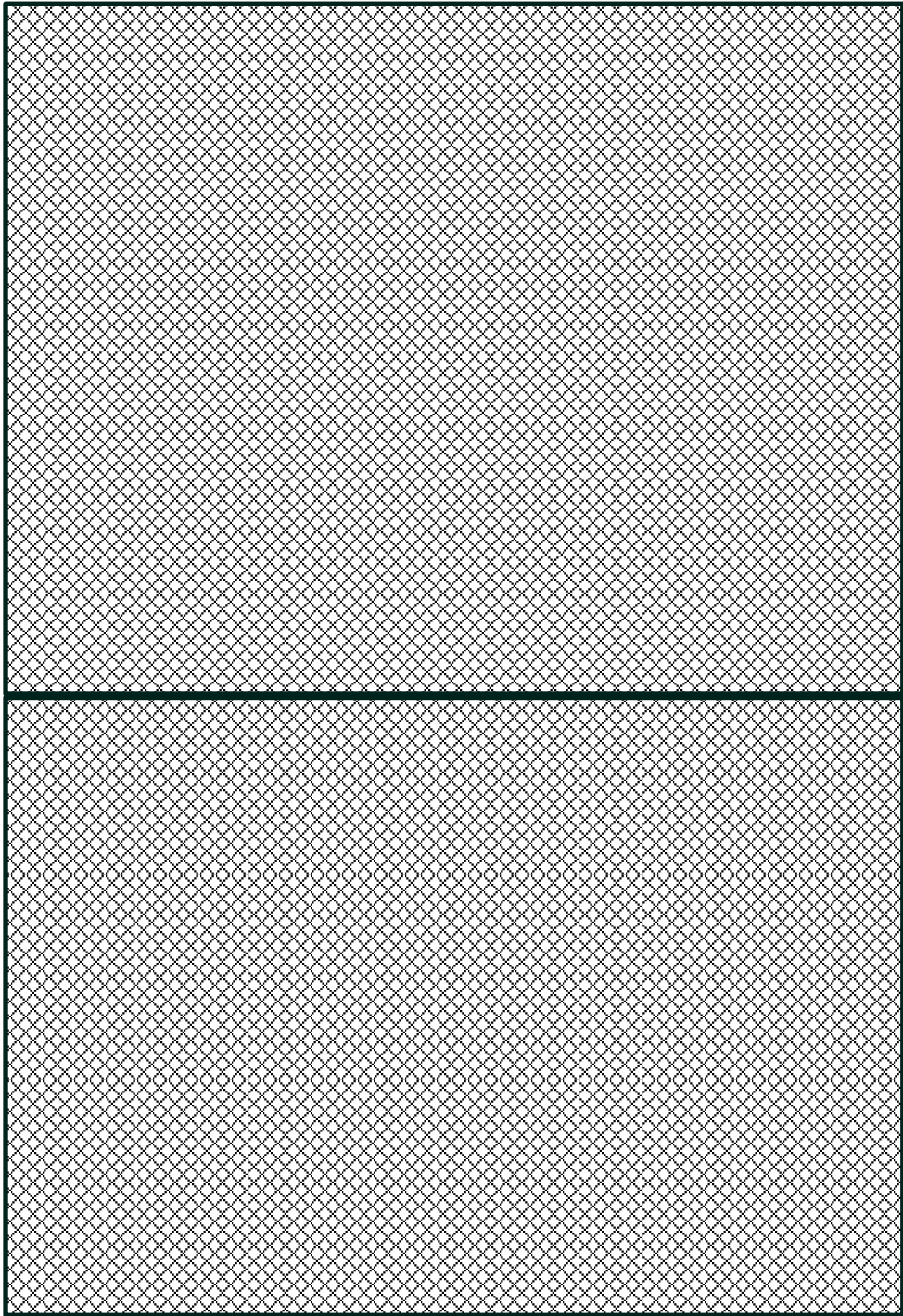
| Version | Dato            | Ændring                   |
|---------|-----------------|---------------------------|
| 1.0     | 21. januar 2026 | Godkendt af Medicinrådet. |



## 9. Bilag

### 9.1 Efterfølgende behandlinger i TRIANGLE





**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)