

Medicinrådets vurdering af acalabrutinib i kombination med bendamustin og rituximab til behandling af voksne patienter med ubehandlet mantle celle lymfom, som er uegnede til stamcelletransplantation

Førstelinjebehandling

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. januar 2026

Ikrafttrædelsesdato 21. januar 2026

Dokumentnummer 230247

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Acalabrutinib (Calquence)

Indikation Calquence i kombination med bendamustin og rituximab (BR) er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet mantle celle lymfom (MCL), som ikke er egnede til autolog stamcelletransplantation (ASCT).

Lægemiddelfirma AstraZeneca

ATC-kode L01EL02

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 4. februar 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 13. august 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros 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 acalabrutinib + bendamustin + rituximab til behandling af patienter med ubehandlet mantle celle lymfom, som ikke er egnede til stamcelletransplantation.

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

Mantle celle lymfom

Mantle celle lymfom (MCL) er en sjælden form for non-Hodgkin lymfom, der opstår i den såkaldte mantlezone af lymfeknuderne. Sygdommen karakteriseres ved en ukontrolleret vækst af lymfocytter, hvilket kan føre til forstørrede lymfeknuder, påvirkning af knoglemarven og andre organer. MCL rammer oftest ældre, 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, men det kan være længere i dag som følge af forbedrede behandlingsmuligheder såsom Bruton's tyrosinkinasehæmmere (BTKi) og tillæg af vedligeholdelsesbehandling med rituximab.

Acalabrutinib + bendamustin + rituximab

Acalabrutinib er et målrettet lægemiddel, der tilhører klassen BTKi. Det virker ved at hæmme signalveje, som er vigtige for vækst og overlevelse af kræftceller i MCL. Lægemidlet gives i kombination med kemoterapien bendamustin og antistoffet rituximab.

Acalabrutinib gives oralt med en dosis på 100 mg to gange dagligt, kontinuerligt, så længe patienten har gavn af behandlingen eller indtil uacceptabel toksicitet.

Bendamustin administreres intravenøst som 90 mg/pr m² kropsoverflade på dag 1 og 2 i hver behandlingscyklus, i op til 6 cykler. Rituximab administreres intravenøst som 375 mg/ pr. m² kropsoverflade på dag 1 i hver cyklus. En behandlingscyklus er 28 dage. Efter de første 6 cykler overgår patienten til vedligeholdelsesbehandling med rituximab i 2 år. Rituximab doseres i vedligeholdelsesperioden på samme måde som i de første 6 cykler.

Der diagnosticeres ca. 90 patienter årligt med MCL, hvoraf 40-45 patienter forventes at kandidere til acalabrutinib + bendamustin + rituximab eller nuværende standardbehandling.

Nuværende behandling i Danmark

I Danmark består standardbehandlingen for patienter med ubehandlet MCL, som ikke er egnet til stamcelletransplantation, typisk af immun-kemoregimet bendamustin og rituximab, som også er komparator i denne vurdering.



Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed af acalabrutinib + bendamustin + rituximab (ABR) er vurderet på baggrund af data fra et randomiseret, kontrolleret fase III-studie, ECHO, hvor ABR sammenlignes direkte med standardbehandlingen (placebo +) bendamustin + rituximab (PBR) hos patienter med ubehandlet MCL, som ikke er egnede til stamcelletransplantation. Studiet inkluderede effektmål som overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) og bivirkninger.

Resultaterne viste, at median OS endnu ikke var nået i ABR- og PBR-armen efter ca. 45 måneder. Andelen i live efter 36 måneder var hhv. 74 % i ABR-armen og 69 % i PBR-armen. Vedr. PFS blev der påvist en statistisk signifikant fordel for ABR med en hazard ratio på 0,73 (95 % CI 0,57 – 0,94) og en absolut forskel på 17 måneder.

Hvad angår bivirkninger, oplevede næsten alle patienter mindst én uønsket hændelse, de mest almindelige var kvalme, neutropeni, diarré, infektion og hovedpine. ABR var associeret med en højere frekvens af bl.a. hovedpine og infektioner. Den samlede forekomst af alvorlige bivirkninger nogenlunde sammenlignelig mellem grupperne. Der var flere patienter som ophørte behandlingen på grund af uønskede hændelser (43 % vs. 34 %) og fik dosisjusteringer (32 % vs. 26 %) i ABR-armen.

Samlet set vurderes ABR at give en klinisk relevant gevinst i progressionsfri overlevelse uden væsentlig øget toksicitet.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en partitioned survival-model til at estimere omkostningseffektiviteten af ABR til behandling af ny-diagnosticeret MCL for patienter, der ikke er egnede til autolog stamcelletransplantation.

Modellen er hovedsageligt baseret på data fra ECHO suppleret med data fra en tidligere NICE-vurdering til at estimere nytteværdi i den sundhedsøkonomiske model.

På baggrund af Medicinerådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer, så analysen tager udgangspunkt i den fulde analysepopulation i stedet for en population, hvor COVID-19 dødsfald blev censureret. Desuden er omkostningerne til efterfølgende behandling ændret, så den stemmer bedre overens med dansk klinisk praksis og observerede real-word data fra Danmark.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse fremgår af Tabel A.

Der er parameterusikkerheder i analysen, der kan påvirke ICER'en i betydelig grad. Det skyldes dog hovedsageligt, at de observerede OS-kurver ligger tæt op ad hinanden, hvorved små absolutte udsving kan medføre betydelige relative forskelle i den estimerede OS-forskel. Det er derfor mere et udtryk for manglende adskillelse af OS-kurverne end stor parameterusikkerhed.



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Acalabrutinib + bendamustin + rituximab	Placebo + bendamustin + rituximab	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	7,56	6,98	0,58
Totale QALY	6,43	5,91	0,52
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 2.682.814 Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 2.972.451 Beregnet med SAIP: ■		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet antager, at der vil være 42 nye patienter om året, som er uegnede til autolog stamcelletransplantation, men egner sig til systemisk behandling. Medicinrådet antager, at 60 % af disse vil modtage ABR i tilfælde af en anbefaling, da en del patienter ikke vil kunne tåle eller ikke ønsker behandlingen. Ved disse antagelser bliver budgetkonsekvenserne i år 5 ca. ■ DKK.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Mantle celle lymfom	11
1.3	Nuværende behandling	12
1.4	Acalabrutinib i kombination med rituximab og bendamustin	13
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.1	Kliniske studier.....	14
2.1.1	ECHO	15
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål.....	16
2.2.1	Population.....	16
2.2.2	Intervention	19
2.2.3	Komparator	19
2.2.4	Effektmål	20
2.3	Sammenligning af effekt	20
2.3.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	20
2.3.2	Oversigt over effektestimater	21
2.3.3	Overlevelse	22
2.3.4	Progressionsfri overlevelse	27
2.4	Sammenligning af sikkerhed	32
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	33
3.	Helbredsrelateret livskvalitet	34
3.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	34
3.1.1	EQ-5D-5L fra ECHO.....	34
3.1.2	EORTC QLQ-C30 fra ECHO	38
3.1.3	EQ-5D-3L fra LYM-3002.....	39
3.2	Nytteværdier.....	41
3.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier.....	41
3.2.2	Beregning af nytteværdier	42
3.2.3	Resultater for nytteværdier	43
3.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier.....	44
4.	Sundhedsøkonomisk analyse	45
4.1	Analyseperspektiv	45
4.2	Model	45
4.3	Omkostninger	47
4.3.1	Lægemiddelomkostninger	47
4.3.2	Administrationsomkostninger	49
4.3.3	Monitoreringsomkostninger	49



4.3.4	Bivirkningsomkostninger	51
4.3.5	Efterfølgende behandlinger	51
4.3.6	Patientomkostninger	54
4.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	55
4.5	Resultater.....	56
4.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	56
4.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	57
4.1	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	60
5.	Budgetkonsekvenser	61
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	61
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	62
6.	Referencer	63
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	65
8.	Versionslog	66
9.	Bilag.....	67
9.1	Bilag A: Efterfølgende behandling	67
9.2	Bilag B – Resultater af sensitivitetsanalyser vedr. overkrydsning.....	70
9.3	Bilag C: Resultater fra subgruppe vedr. højrisiko sygdom	72
9.3.1		73



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 65.



Begreber og forkortelser

ABR:	Acalabrutinib+bendamustin+rituximab
AE:	Uønskede hændelser (<i>Adverse events</i>)
AIP:	Apotekernes indkøbspris
ASCT:	Autolog stamcelletransplantation
BR:	Bendamustin i kombination med rituximab
BTki:	Brutons kinase inhibitorer
CLL:	Kronisk lymfatisk leukæmi
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DCO:	Data-cut off
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FAS:	<i>Full set analysis</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
IV:	Intravenøs
KM:	<i>Kaplan Meier</i>
LDH:	Laktatdehydrogenase
LYFO:	Dansk Lymfom Database
MCL:	Mantle celle lymfom
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MIPI:	<i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>



MMRM-model:	<i>Mixed model for repeated measures</i>
NHL:	Non-Hodgkin's lymfom
NICE:	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	<i>Overall response rate</i>
PBR:	Placebo+bendamustin+rituximab
PD:	<i>Progressed disease</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression free survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per protocol</i>
PRO:	<i>Patient Reported Outcome</i>
PS:	Performance status
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
R/R:	Refraktær/relapseret
SAE:	Alvorlige uønskede hændelser (<i>Serious adverse events</i>)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SAS:	<i>Safety Analysis Set</i>
SD:	<i>Standard deviation</i>
SE:	<i>Standard error</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TTD:	Tid til behandlingsophør (time to treatment discontinuation)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet acalabrutinib i kombination med bendamustin og rituximab til behandling af patienter med ubehandlet mantle celle lymfom, som er uegnet til stamcelletransplantation.

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

AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 2. maj 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.

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.



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

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

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 studiernes gennemførsel er kommet nye behandlinger med fx Brutons 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 vesteuropæisk 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].

1.3 Nuværende behandling

Som følge af sygdommens kliniske variation og sjældenhed, er behandlingsalgoritmerne for første-, anden- og tredjelinjebehandling komplekse. Som et grundprincip undgås sekventiel behandling med samme eller lignende præparater fra tidligere linjers behandling.

Derudover tilbydes patienter i videst muligt omfang, at behandling sker ved inklusion i kliniske protokoller for bl.a. at øge evidensen på området.

Behandling afhænger af alder, performance status (PS) 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].

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

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

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

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



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 ikke er egnede til autolog stamcelletransplantation, vil for størstedelen være kemoimmunterapi. Dette vil typisk være bendamustin i kombination med rituximab (BR), og i nogle få tilfælde rituximab + bendamustin + cyterabine (R-BAC) eller rituximab + cyclofosamid + doxorubicin + vincristin (R-CHOP). Den indledende behandling efterfølges af rituximab som vedligeholdelsesbehandling (R-vedligehold) hver 2. måned i 2 år.

1.4 Acalabrutinib i kombination med rituximab og bendamustin

Acalabrutinib + rituximab + bendamustin (forkortet: ABR) er en kombinationsbehandling, hvor BTKi'en acalabrutinib tilføjes til det veletablerede kemo-immunterapieregime, BR, i 1L.

Indikationen som er relevant for denne vurdering, blev godkendt til markedsføring i EU i maj 2025, og er: *Calquence i kombination med bendamustin og rituximab (BR) er indiceret til behandling af voksne patienter med tidligere ubehandlet mantle celle lymfom (MCL), som ikke er egnede til autolog stamcelletransplantation (ASCT).*

Acalabrutinib har yderligere indikation til kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), som monoterapi både til 1L og 2L og i kombination med venetoclax +/- obinutizumab til 1L CLL. Derudover har acalabrutinib som monoterapi også indikation til 2L MCL.

Acalabrutinib administreres som 100 mg tabletter oralt to gange dagligt indtil progression eller uacceptable bivirkninger. BR gives IV, B som 90 mg/ pr m² kropsoverflade på dag 1 og 2 i hver cyklus (op til 6 cykler). R som 375 mg/pr m² kropsoverflade på dag 1 i hver cyklus (op til 6 cykler). Hver cyklus er 28 dage.

Medicinrådet antager at der vil være ca. 25 patienter om året der er egnet til ABR.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke udført en litteratursøgning vedr. lægemidlets effekt og sikkerhed, da vurderingen baseres på det direkte sammenlignende studie, ECHO. Studiet beskrives i Tabel 1 og afsnit 2.1.1.



2.1 Kliniske studier

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

Tabel 1. Relevante studier

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ECHO [NCT02972840] [9]	Patienter ≥ 65 år med ubehandlet MCL (1. linjebehandling) og ECOG ≤ 2	Acalabrutinib + bendamustin + rituximab Dosis: Acalabrutinib 100 mg oralt to gange dagligt fra dag 1-28 i hver cyklus (28 dage) indtil progression eller uacceptabel toksicitet Bendamustin: 90 mg/m ² IV, dag 1 og 2 i hver cyklus (28 dage) i maksimalt 6 cykler Rituximab: 375 mg/m ² IV på dag 1 i hver cyklus (28 dage) i maksimalt 6 cykler Patienter der afsluttede 6 cykler og havde respons, modtog rituximab-maintenance (375 ng/m ²) dag 1 i hver 2. cyklus maksimalt 12 gange (maksimalt til cyklus 30).	Placebo + bendamustin + rituximab Dosis som interventionen	Primært effektmål: PFS (IRC), Vigtigste (Key) sekundære effektmål: OS og ORR (IRC) Eksploratoriske effektmål: bl.a. PRO-data målt ved FACT-Lym, EQ-5D-5L og EQ-VAS, EORTC-QLQ-C30 Sikkerhed	OS, PFS, tid-til-behandlingsophør og EQ-5D-5L transformeret til nytteværdier via danske præferencevægte

Forkortelser: IRC: independent review committee; IV: intravenøs; MCL: Mantle celle lymfom; ORR: overall response rate; OS: overall survival; PFS: progression free survival; PRO: Patient Reported Outcome.



2.1.1 ECHO

ECHO-studiet er et multicenter, dobbeltblindet fase-III studie. Studiet undersøgte effekten af ABR vs. placebo + BR (PBR) hos patienter med ubehandlet MCL. De vigtigste inklusionskriterier var: alder ≥ 65 år og ECOG PS ≤ 2 . Patienterne blev randomiseret 1:1 til en af de to behandlingsarme. Randomiseringen blev stratificeret på baggrund af geografisk lokation og MIPI-score. Begge arme fik BR i 6 cykler efterfulgt af R-vedligehold hver 2. måned i to år. Placebo og acalabrutinib blev givet indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Overkrydsning var tilladt fra PBR til ABR, hvis patienten progredierede (bedømt af en ublindet læge fra studiets sponsor).

Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS), mens sekundære effektmål bl.a. inkluderede samlet overlevelse (OS), objektiv respons rate (ORR) og sikkerhed. Studiet startede i april 2017 og forventes afsluttet når der er 268 PFS-hændelser. Studiet er udført globalt i 26 lande på 189 centre (USA er det land med flest rekrutterede, 23,4 %). Populationen i studiet deles op i:

- Full Set Analysis (FAS), som bestod af 598 patienter (n=299 i hver arm). FAS består af alle, som blev randomiseret til en behandlingsarm (uanset om de fik behandling eller ej).
- Safety Analysis Set (SAS)-populationen, som var alle patienter, der modtog mindst en dosis af deres behandling. SAS bestod af 594 patienter (n=297 i hver arm).

Studiet inkluderer en sensitivitetsanalyse for COVID-19 dødsfald og overkrydsning fra PBR til ABR, samt subgruppeanalyser af PFS og OS stratificeret på diverse prognostiske faktorer.

Data-cut off (DCO) for denne vurdering er d. 15. februar 2024, hvor den mediane opfølgningstid for begge arme var 44,9 måneder (interval 0,03 - 81,3), med 46,1 måneder i ABR-armen (interval 0,0 - 80,1) og 44,4 måneder i PBR-armen (interval 0,0-80,3).



2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter ≥ 65 år med ubehandlet MCL, uegnet til ASCT	Patientpopulationen stemmer overens med patienter i dansk klinisk praksis.	Ækvivalent med sammenligning i effekt og sikkerhed
Intervention	Acalabrutinib + bendamustin + Rituximab i 6 cykler, efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med rituximab	Ansøgers beskrivelse svarer til Medicinrådets foreløbige forventning til behandling med ABR i 1L MCL.	Ækvivalent med sammenligning i effekt og sikkerhed
Komparator	Bendamustin + rituximab i 6 cykler efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med rituximab	Da patienterne typisk vil være uegnet til ASCT, vil dansk klinisk praksis bestå af forskellige typer kemoterapi. BR er en af de hyppigst anvendte i 1L til patientgruppen.	Ækvivalent med sammenligning i effekt og sikkerhed
Effektmål	PFS, OS, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, uønskede hændelser	Medicinrådet anvender samme effektmål som angivet af ansøger i vurderingen.	OS, PFS, tid-til-behandlingsophør og EQ-5D-5L transformeret til nytteværdier med danske præferencevægte

Forkortelser: 1L førstelinjebehandling; ABR acalabrutinib+bendamustin+rituximab; ASCT autolog stamcelletransplantation; MCL Mantle celle lymfom; OS overall survival; PFS progression free survival.

2.2.1 Population

Baselinekarakteristik for populationen i ECHO ses af Tabel 3.

Tabel 3. Baselinekarakteristik i ECHO

	ABR (N=299)	PBR (N= 299)	Total (N=598)
Alder, år, median (interval)	71,0 (65–85)	71,0 (65–86)	71,0 (65–86)
Aldersgruppe, n (%)			
< 70 år	123 (41,1)	117 (39,1)	240 (40,1)
≥ 70 år	176 (58,9)	182 (60,9)	358 (59,9)



	ABR (N=299)	PBR (N= 299)	Total (N=598)
< 75 år	215 (71,9)	222 (74,2)	437 (73,1)
≥ 75 år	84 (28,1)	77 (25,8)	161 (26,9)
Køn (mænd) , n (%)	214 (71,6)	209 (69,9)	423 (70,7)
Race, n (%)			
Hvid	233 (77,9)	235 (78,6)	468 (78,3)
Asiatisk	44 (14,7)	49 (16,4)	93 (15,6)
Amerikansk indianer/Alaska-indfødt	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)
Sort/Afrikansk-amerikansk	1 (0,3)	2 (0,7)	3 (0,5)
Flere	5 (1,7)	0	5 (0,8)
Ikke rapporteret	14 (4,7)	11 (3,7)	25 (4,2)
ECOG-performance status, n (%)			
0	156 (52,2)	140 (46,8)	296 (49,5)
1	129 (43,1)	132 (44,1)	261 (43,6)
2	12 (4,0)	23 (7,7)	35 (5,9)
3	0	2 (0,7)	2 (0,3)
Mangler	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)
MCL-type, n (%)			
Klassisk type	238 (79,6)	243 (81,3)	481 (80,4)
Blastoid variant	26 (8,7)	20 (6,7)	46 (7,7)
Pleomorf variant	15 (5,0)	18 (6,0)	33 (5,5)
Andet	0	5 (1,7)	5 (0,8)
Ukendt	19 (6,4)	11 (3,7)	30 (5,0)
Ikke udført	1 (0,3)	2 (0,7)	3 (0,5)
Tumor størrelse, n (%)			
< 5 cm	187 (62,5)	186 (62,2)	373 (62,4)
≥ 5 cm og < 10 cm	92 (30,8)	92 (30,8)	184 (30,8)
≥ 10 cm	20 (6,7)	21 (7,0)	41 (6,9)
Ann Arbor stadielinddeling for lymfom, n (%)			
I	2 (0,7)	1 (0,3)	3 (0,5)
II	15 (5,0)	11 (3,7)	26 (4,3)
III	31 (10,4)	24 (8,0)	55 (9,2)
IV	251 (83,9)	263 (88,0)	514 (86,0)
Ki-67 ≥ 30%, n (%)	139 (46,5)	147 (49,2)	286 (47,8)



	ABR (N=299)	PBR (N= 299)	Total (N=598)
TP53-status, n (%)			
Kendt mutation	22 (7,4)	29 (9,7)	51 (8,5)
Forenklet MIPI-score, n (%)			
Lav risiko (0-3)	99 (33,1)	101 (33,8)	200 (33,4)
Moderat risiko (4-5)	128 (42,8)	125 (41,8)	253 (42,3)
Høj risiko (6-11)	72 (24,1)	73 (24,4)	145 (24,2)
Tid fra randomisering til første dosis (måneder)			
Gennemsnit (SD)	2,2 (1,7)	2,2 (2,0)	2,2 (1,8)
Median	2,0	2,0	2,0

Forkortelser: ABR: acalabrutinib+bendamustin+rituximab; ECOG: The Eastern Cooperative Oncology Group; MCL: mantle celle lymfom; MIPI: The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; PBR: placebo+bendamustin+rituximab; SD: standard deviation.

ECHO inkluderede kun patienter på ≥ 65 år, og patienter blev ekskluderet hvis behandlingen blev givet med henblik på debulking (tumorskrump) forud for ASCT. Dette var for at sikre en reel ASCT uegnet studiepopulation.

51 (17%) patienter krydsede fra PBR til ABR i løbet af ECHO-studiet. Dette afspejler nuværende praksis i første- og andenlinje, hvor en patient der progredierer på BR med stor sandsynlighed, vil blive tilbudt andenlinjebehandling med en BTKi. Størstedelen af overkrydsninger skete i R-vedligehold perioden, kun 3 patienter krydsede over i induktionsperioden (dvs. de første 6 cykler). Den mediane tid i studiet efter overkrydsning var 12 måneder (interval 0,7-63,4).

Efterfølgende behandling

I PBR-armen oplevede 99 patienter progression ved DCO, af disse fik 88 (89 %) mindst én efterfølgende behandling. Blandt disse patienter modtog 76 patienter (86 %) BTKi. I ABR-armen oplevede 57 patienter progression ved DCO, af disse fik 30 (53 %) mindst én efterfølgende behandling. Blandt disse 30 patienter fik 13 patienter (43 %) BTKi (primært ibrutinib), den øvrige behandling bestod primært af forskellige kemobaserede regimer og anden targeteret behandling (se bilag A, afsnit 10.1).

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at baselinekarakteristika i ECHO-studiets to arme overordnet er balancerede. I dansk klinisk praksis vil der være flere patienter med komorbiditeter, disse patienter er ekskluderet i ECHO, men baselinekarakteristika stemmer i øvrigt nogenlunde overens mellem ECHO og danske patienter.

Efterfølgende behandling i ECHO-studiet kan have stor betydning for den samlede overlevelse i studiet. Medicinrådet vurderer, at intet tyder på at PBR-armen f.eks. har været underbehandlet ift. ABR-armen.

Typerne af efterfølgende behandlinger er svære at vurdere ift. dansk klinisk praksis, hvilket skyldes at listen inkluderer mange typer behandlinger og kombinationer.



Nogle af behandlinger er eksperimentelle og kan være udtryk for patienter som modtager sene behandlingslinjer. Medicinrådet vurderer, at andelen som efterfølgende fik BTKi (86 %) i PBR-armen er sammenlignelig med dansk klinisk praksis, hvilket er vigtigt ift. overførbareheden og bekræfter, at PBR-armen ikke har været underbehandlet. 43 % af dem som fik mindst en efterfølgende behandling i ABR-armen fik BTKi, men det vides ikke i hvilken linje og der behøver derfor ikke være tale om sekventiel behandling. Det er muligt (også i dansk klinisk praksis), at BTKi afprøves igen ved sen relaps, eller hvis patienten har stoppet BTKi som følge af bivirkninger, og det vurderes at patienten senere er i god nok almen tilstand til at afprøve BTKi igen. Anvendelsen af BTKi i ABR-armen kan yderligere være udtryk for, at patienten er langt i behandlingslinjerne, hvor man typisk går mere eksperimentelt til værks.

2.2.2 Intervention

Interventionen er acalabrutinib + bendamustin + rituximab. Behandlingen doseres på følgende måde:

- Acalabrutinib: 100 mg oralt to gange dagligt fra dag 1-28 i hver cyklus (28 dage) indtil progression eller uacceptabel toksicitet.
- Bendamustin: 90 mg/pr m² kropsoverflade IV, dag 1 og 2 i hver cyklus (28 dage) i maksimalt 6 cykler.
- Rituximab: 375 mg/pr m² kropsoverflade IV på dag 1 i hver cyklus (28 dage) i maksimalt 6 cykler.

Patienter der afslutter 6 cykler (induktionsfase) og har respons, overgår til R-vedligehold (375 mg/ pr. m² kropsoverflade) dag 1 i hver 2. cyklus maksimalt 12 gange (dvs. op til to år).

Medicinrådets vurdering af intervention

Ovenstående beskrivelse af interventionen svarer til forventet dansk klinisk praksis.

2.2.3 Komparator

Komparator er bendamustin + rituximab. Behandlingen doseres på følgende måde:

- (Placebo)
- Bendamustin: 90 mg/pr m² kropsoverflade IV, dag 1 og 2 i hver cyklus (28 dage) i maksimalt 6 cykler
- Rituximab: 375 mg/pr m² kropsoverflade IV på dag 1 i hver cyklus (28 dage) i maksimalt 6 cykler.

Patienter der afslutter 6 cykler (induktionsfase) og har respons, overgår til R-vedligehold (375 mg/ pr. m² kropsoverflade) dag 1 i hver 2. cyklus maksimalt 12 gange.

Medicinrådets vurdering af komparator

Ovenstående beskrivelse af komparator er sammenlignelig med nuværende dansk klinisk praksis. Dog kan der i nogle få tilfælde også være andre relevante kemoregimer i



patientpopulationen afhængigt af patientens almene tilstand, men overordnet vurderes kemoregimerne at have sammenlignelig effekt, og resultater for BR antages derfor at være proxy for øvrige regimer.

2.2.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data fra ECHO-studiet vedr. PFS, OS, helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) målt ved EQ-5D-5L og sikkerhedsdata.

Derudover inkluderer ECHO-studiet også OS- og PFS-subgruppeanalyser vedr. højrisiko sygdomsgrupper (blastoid/pleomorf morfologi, høj KI-67, high-risk MIPI, TP-53 mutation).

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at de indsendte effektmål er relevante.

Medicinrådet vurderer, at det er relevant at vurdere højrisiko-subgrupperne, da de er forbundet med markant ringere overlevelse ved standard kemoimmunterapi.

2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger anvender det direkte sammenlignende studie ECHO til sammenligning af effekt og sikkerhed. DCO for evalueringen af effekt og sikkerhed er d. 15. februar 2024, hvilket repræsenterer en samlet median opfølgning på 44,9 måneder (intervalinterval 0,03 – 81,3). Median opfølgning for ABR- og PBR-armen var hhv. 46,1 måneder og 44,4 måneder.

COVID-19-pandemien brød ud under ECHO-studiet, hvilket resulterede i flere fatale COVID-19 relaterede dødsfald, - især i den initiale periode, hvor der ingen guidelines eller vacciner var tilgængelige. Derudover påvirkede pandemien også behandlingsvarigheden af acalabrutinib, hvor patienter ophørte behandling som følge af COVID-19 relaterede uønskede hændelser. Følgende sensitivitetsanalyser blev derfor tilføjet til ECHO-studiets protokol:

1. præspecificeret sensitivitetsanalyse for PFS og OS med censurering for COVID-19 dødsfald.
2. præspecificeret sensitivitetsanalyse vedr. *time to treatment discontinuation* (TTD), hvor der blev censureret for COVID-19-relateret studieophør.

Ansøger vælger at tage udgangspunkt i disse sensitivitetsanalyser for at minimere indflydelsen af COVID-19 på resultaterne.

Ansøger har yderligere indsendt en subgruppeanalyse vedr. patienter med højrisiko sygdom. I analysen indgår patienter med én af følgende højrisiko variable: højrisiko MIPI,



TP53 mutation, Ki67 index $\geq 30\%$ og/eller blastoid/pleomorf morfologi. Hhv. 62,5% i ABR-armen og 61,2% i PBR-armen havde højrisiko sygdom.

Derudover har ansøger også indsendt sensitivitetsanalyser hvor der justeres for overkrydsning fra PBR til ABR ved progression, se bilag B.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet anvender ikke de COVID-19-censurerede data i vurderingen. Det skyldes, at det kan føre til informativ censurering, som er kilde til potentiel bias. Patienter der døde som følge af COVID-19 infektion vil sandsynligvis også være i øget risiko for dødsfald af andre årsager, herunder andre infektioner. Det må ligeledes formodes at begge arme har været eksponeret for samme COVID-19 byrde og med samme muligheder for understøttende behandling. Medicinerådet vurderer derfor, at risikoen for bias, er større ved at basere vurderingen på den COVID-19 censurerede population, end ved at basere den på FAS-populationen. Resultater vedr. OS og PFS fra den COVID-19 censurerede population, er til information oplyst i Tabel 4 med grå tekst.

Medicinerådet vil i vurderingen anvende subgruppeanalysen vedr. patienter med højrisiko sygdom, da det er relevant at vurdere effekten af ABR i en population med særlig dårlig prognose. Resultaterne af subgruppeanalysen beskrives deskriptivt, men kan ses af afsnit 9.3, bilag C. Medicinerådet inddrager ikke sensitivitetsanalysen vedr. overkrydsning, da overkrydsningen kan sammenlignes med et standardforløb i klinisk praksis, hvor progredierede patienter i PBR-armen modtager andenlinjebehandling med BTKi.

2.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4. Oversigt over effektestimater

Effektmål	ABR, N=299	PBR, N=299	Resultat
OS	Median (95 % CI) NE (72,1-NE)	Median (95% CI) NE (73,8-NE)	HR (95 % CI): 0,86 (0,65; 1,13)
OS COVID-19-censureret	Median (95% CI): NE (NE-NE)	Median (95% CI): NE (73,8-NE)	HR: 0,75 (95 % CI: 0,53; 1,04)
PFS	Median (95 % CI) 66,4 (55,1-NE)	Median (95 % CI) 49,6 (36,0-64,1)	HR: 0,73 (0,57-0,94)
PFS COVID-19-censureret	Median (95% CI): NE (66,4-NE)	Median (95% CI): 61,6 måneder (49,6-68,9)	HR: 0,64 (95 % CI: 0,48; 0,84)
Andel patienter med ≥ 1 grad ≥ 3 uønskede hændelser	264 (88,9)	262 (88,2)	Relativ forskel: 1 % (95 % CI: -1; 15)

Forkortelser: ABR: acalabrutinib+bendamustin+rituximab; CI: konfidensinterval; HR: hazard Ratio; NE: not evaluable/ikke opnået; OS: overall survival; PBR: placebo+bendamustin+rituximab; PFS: progression free survival.



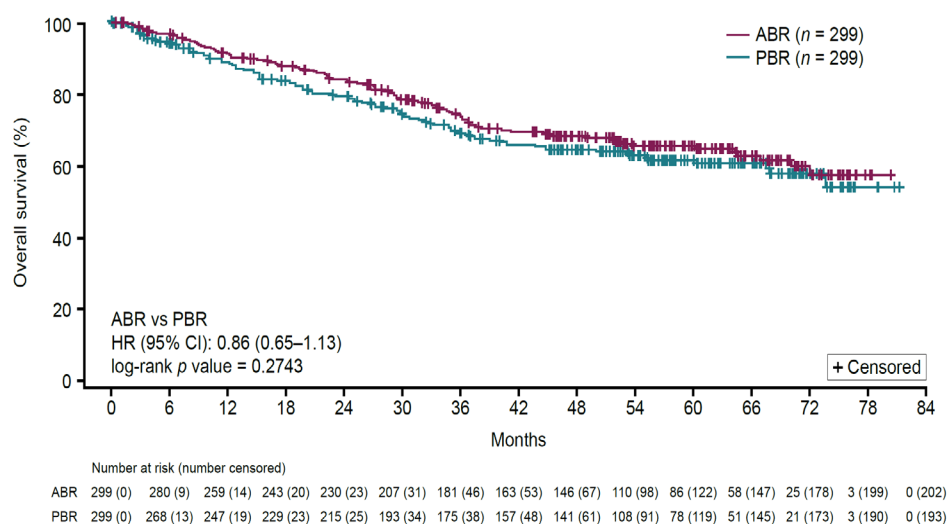
2.3.3 Overlevelse

OS blev defineret som tid fra randomisering til død af enhver årsag. Af Tabel 5 ses det, at median OS i FAS-populationen ikke var opnået i hverken ABR- eller PBR-armen. Der var ingen statistisk signifikant forskel i OS, HR = 0,86 (95 % CI: 0,65-1,13). Efter 48 måneder (4 år) er den estimerede OS i ABR- og PBR-armen hhv. 68 % og 64 %. Kaplan-Meier (KM) data for OS ses af Figur 1.

Tabel 5. OS-data fra ECHO, FAS-populationen inkl. overkrydsede patienter

	ABR (n = 299)	PBR (n = 299)
Patient status		
Totale antal døde, n (%)	97 (32,4 %)	106 (35,5 %)
Heraf relateret til COVID-19	33 (11,0 %)	26 (8,7 %)
OS (måneder)		
Median (95 % CI)	NE (72,1-NE)	NE (73,8-NE)
HR (95 % CI)	0,86 (0,65-1,13)	–
OS-rater (KM-estimer), (%)		
24-mdr, % (95 % CI)	83,8 (79,0-87,6)	79,1 (73,9-83,4)
36-mdr, % (95 % CI)	73,8 (68,2-78,7)	68,8 (62,9-73,9)
48-mdr, % (95 % CI)	68,0 (62,0-73,3)	64,3 (58,2-69,7)

Forkortelser: HR: Hazard Ratio; KM: Kaplan Meier; OS: overall survival; ABR: acalabrutinib+bendamustin+rituximab; PBR: placebo+bendamustin+rituximab.



Figur 1. KM-plot af OS for patienter behandlet med ABR (rød kurve) og PBR (blå kurve). FAS-populationen.



Subgruppeanalyse vedr. høj-risiko sygdom

Median OS for patienter med højrisikosygdom var ikke opnået i ABR-armen, mens den var 68 måneder (95 % CI 44,8; NE) i PBR-armen. Analysen viste en statistisk ikke-signifikant HR på 0,87 (95 % CI: 0,64; 1,19), hvilket er sammenligneligt med FAS-populationen.

Medicinrådets vurdering af overlevelse

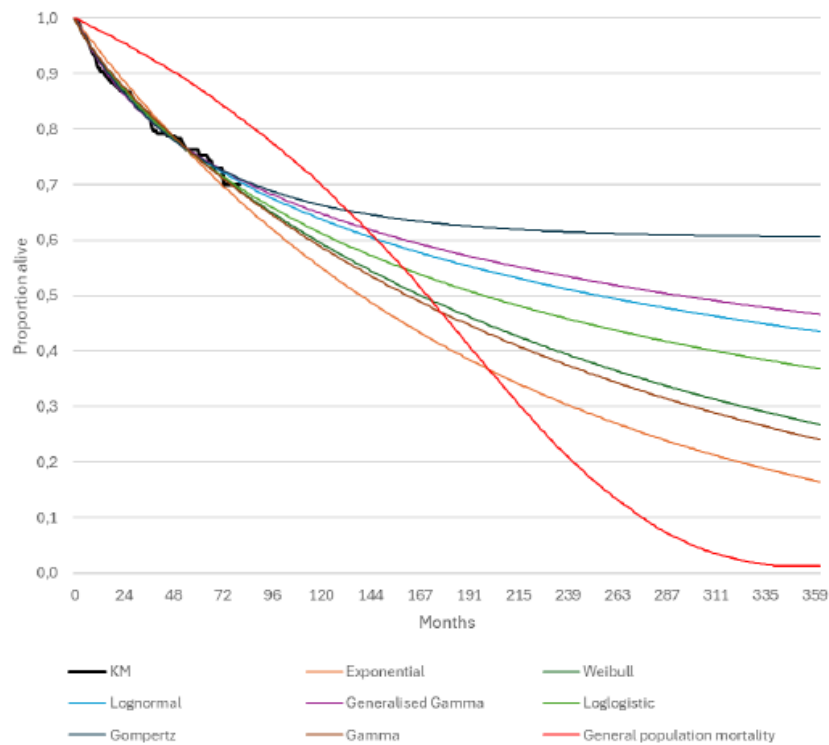
Data for OS viser, at der trods ca. 45 måneders median opfølgning stadig er over halvdelen af studiepopulationen i live. Data er for umodne til at konkludere på den relative effektforskel mellem ABR vs. PBR vedr. OS. Ud fra det givne datagrundlag vurderer Medicinrådet, at det ikke er dokumenteret, at ABR forbedrer overlevelsen sammenlignet med PBR.

OS-data fra ECHO er sandsynligvis en smule overestimeret sammenlignet med hvad der ville forventes i klinisk praksis. Fra Jerkeman et al. (2023) [7] var OS-raten ved to år ca. 68 % hos patienter > 70 år og behandlet med BR vs. 79 % for PBR i ECHO studiet, hvilket formentlig afspejler forskelle i de respektive patientpopulationer.

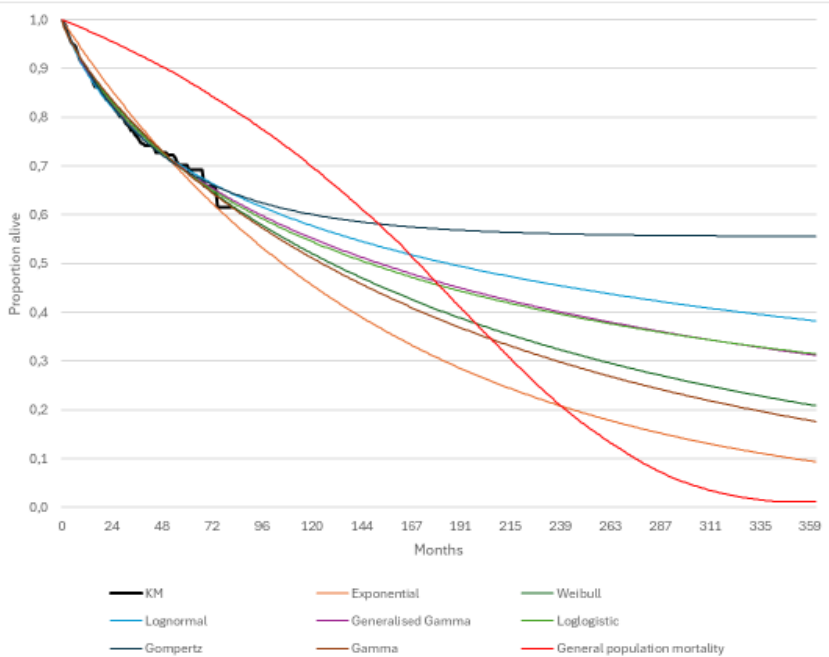
Der var sammenlignelige effektforskelle i subpopulationen med højrisiko-sygdom som for FAS-populationen.

Ekstrapolering af overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har anvendt OS-data censureret for COVID-19 dødsfald til at modellere OS i den sundhedsøkonomiske model. Kurveforløbene er modelleret for hver behandlingsarm og efterfølgende justeret for baggrundsødelighed. Ansøger har ekstrapoleret forløbene ved 7 forskellige fordelinger (eksponentiel, Weibull, log-normal, log-logistisk, Gompertz, generaliseret gamma og gamma-fordeling) og vurderet hver fordeling ud fra statistisk fit, visuelt fit, klinisk plausibilitet og hazard funktion ift. observerede data. Ekstrapolerede OS-data for ABR (Figur 2) og PBR (Figur 3) ses nedenfor sammen med baggrundsødeligheden over hele modellens tidshorisont.



Figur 2. Samlet overlevelse (OS) for patienter behandlet med acalabrutinib, bendamustin og rituximab (ABR). KM-data stammer fra populationen censureret for COVID-19-relaterede dødsfald.

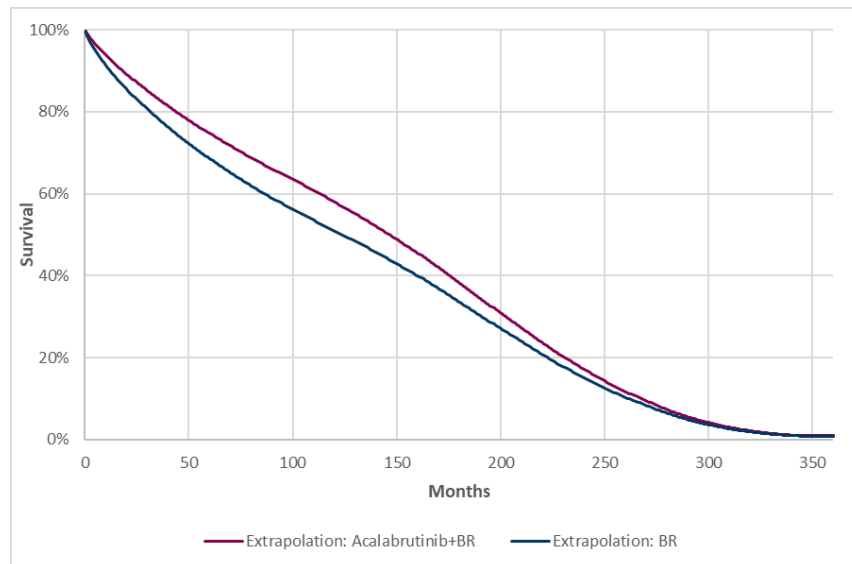


Figur 3. Samlet overlevelse (OS) for patienter behandlet med placebo, bendamustin og rituximab (PBR). KM-data stammer fra populationen censureret for COVID-19-relaterede dødsfald.



Ansøger anvender gammafordelingen til at ekstrapolere OS for både ABR og PBR, da ansøger vurderer, at denne resulterer i de mest plausible estimater for langtidsoverlevelse og modellerer en svagt faldende risiko for død over tid.

De ekstrapolerede kurver ved gammafordelingen efter justering for baggrunds dødelighed er vist i Figur 4.



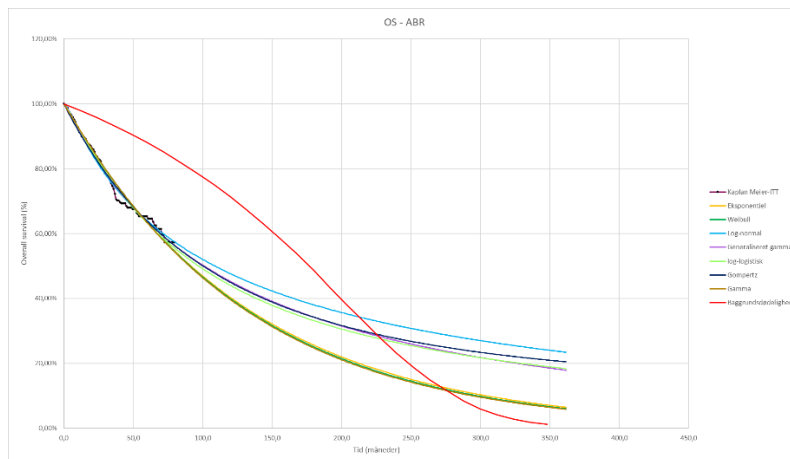
Figur 4. Samlet overlevelse (OS) for patienter behandlet med ABR (lilla kurve) eller PBR (blå kurve) ved ekstrapolering ved gamma-fordelingen og justering for baggrunds dødeligheden. KM-data stammer fra populationen censureret for COVID-19-relaterede dødsfald.

Valg af fordeling har kun lille indflydelse på den estimerede samlede overlevelse for både ABR og PBR, da begge forløb forholdsvis hurtigt krydser baggrunds dødeligheden, hvorefter dødeligheden i analysen er lig baggrunds dødeligheden. For ABR resulterer alle fordelinger i en samlet modelleret overlevelse uden diskontering på mellem 11,7 år (eksponentiel fordeling) og 12,2 år (generaliseret gammafordeling). For PBR varierer den estimerede samlede overlevelse mellem 10,3 år (eksponentiel fordeling) og 11,35 år (log-normalfordeling).

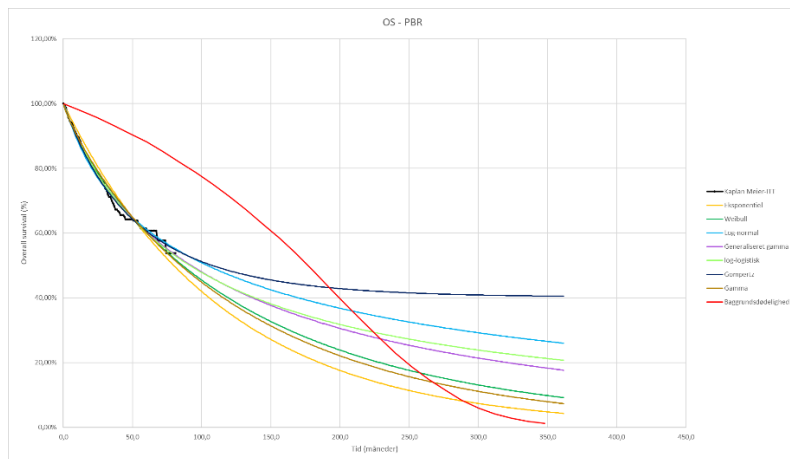
Medicinrådets vurdering af data for samlet overlevelse i den sundhedsøkonomiske model

Medicinrådet bemærker, at alle fordelinger resulterer i relativt høje estimater for den forventede overlevelse, hvilket sandsynligvis delvist skyldes censurering af COVID-19-relaterede dødsfald. Medicinrådet anvender derfor KM-data fra FAS-populationerne (Figur 1) til at ekstrapolere OS-forløbene i stedet, hvilket ansøger har muliggjort i modellen.

Ekstrapolerede OS-data pba. FAS-populationerne for ABR (Figur 5) og PBR (Figur 6) ses nedenfor sammen med baggrunds dødeligheden over hele modellens tidshorisont.

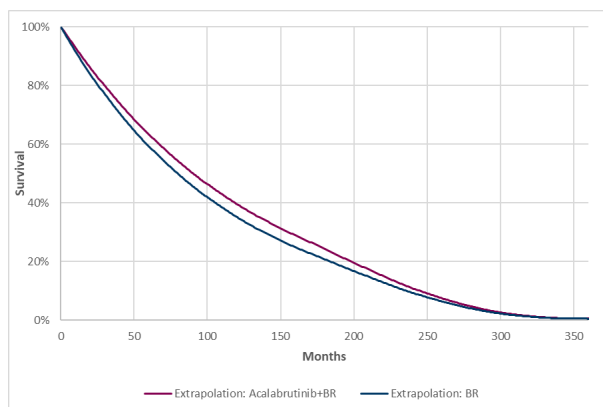


Figur 5. Samlet overlevelse (OS) for patienter behandlet med ABR. KM-data stammer fra FAS-populationen.



Figur 6. Samlet overlevelse (OS) for patienter behandlet med PBR. KM-data stammer fra FAS-populationen.

De statistiske fits er sammenlignelige for alle fordelinger for både ABR og PBR. Medicinrådet vurderer, at en eksponentiel fordeling resulterer i den mest plausible fremskrivning af OS i PBR-armen, da denne estimerer OS-rater ved 5 og 10 år, der ligger tættest op ad observerede data fra kliniske studier og real-world data [5,7,10,11]. Medicinrådet anvender samme fordeling for ABR-armen, da der ikke er et velunderbygget argument for at antage, at fordelingen skulle være anderledes for ABR end for PBR. Herved estimeres den gennemsnitlige OS til 9,5 år (ABR) og 8,7 år (PBR). De ekstrapolerede kurver ved eksponentiel-fordelingen efter justering for baggrunds dødelighed er vist i Figur 7.



Figur 7. Samlet overlevelse (OS) for patienter behandlet med ABR (lilla kurve) eller PBR (blå kurve) ved ekstrapolering ved eksponentiel-fordelingen og justering for baggrunds dødeligheden. KM-data stammer fra FAS-populationen.

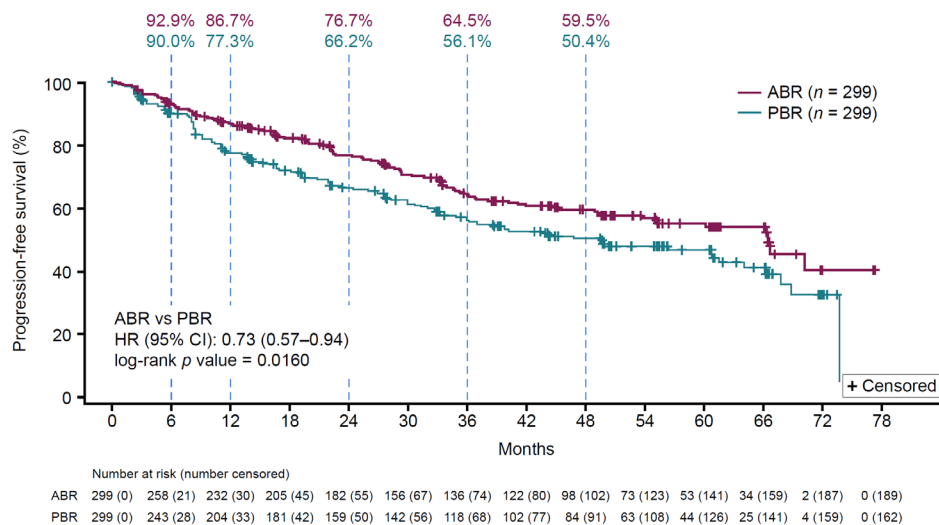
2.3.4 Progressionsfri overlevelse

PFS blev defineret som tid fra randomisering til sygdomsprogression eller død (hvad end der kom først). Af Tabel 6 ses en median PFS på 66,4 mdr. i ABR mod 49,6 mdr. i PBR. HR var 0,73 (95% CI 0,57-0,94) og statistisk signifikant. KM-data ses af Figur 8.

Tabel 6. PFS-data fra ECHO. FAS-populationen

	ABR (n = 299)	PBR (n = 299)
Patient status		
Hændelser, n (%)	110 (36,8 %)	137 (45,8 %)
Død	53 (17,7 %)	38 (12,7 %)
Sygdomsprogression	57 (19,1 %)	99 (33,1 %)
PFS (måneder)		
Median (95 % CI)	66,4 (55,1-NE)	49,6 (36,0-64,1)
HR (95 % CI)	0,73 (0,57-0,94)	—
PFS-rate, KM-estimer		
24 måneder (95 % CI)	76,7 (71,1-81,3)	66,2 (60,1-71,6)
36 måneder (95 % CI)	64,5 (58,1-70,2)	56,1 (49,7-62,0)
48 måneder (95 % CI)	59,5 (52,8-65,5)	50,4 (43,8-56,6)

Forkortelser: CI: konfidensinterval; KM: kaplan meier; PFS: progressions fri overlevelse; HR: hazard Ratio. ABR: acalabrutinib+bendamustin+rituximab; PBR: placebo+bendamustin+rituximab.



Figur 8. KM-plot af PFS for patienter behandlet med ABR (rød kurve) og PBR (blå kurve). KM-data stammer fra FAS-populationen.

Subgruppeanalyse vedr. høj-risiko sygdom

Median PFS var ved DCO 49,5 mdr. (95 % CI 34,8; NE) og 33,2 mdr. (95 % CI 21,9; 49,6) i hhv. ABR- og PBR-armen. Analysen viste en signifikant HR på 0,66 (95 % CI 0,48; 0,91), hvilket er nogenlunde sammenligneligt med FAS-populationen.

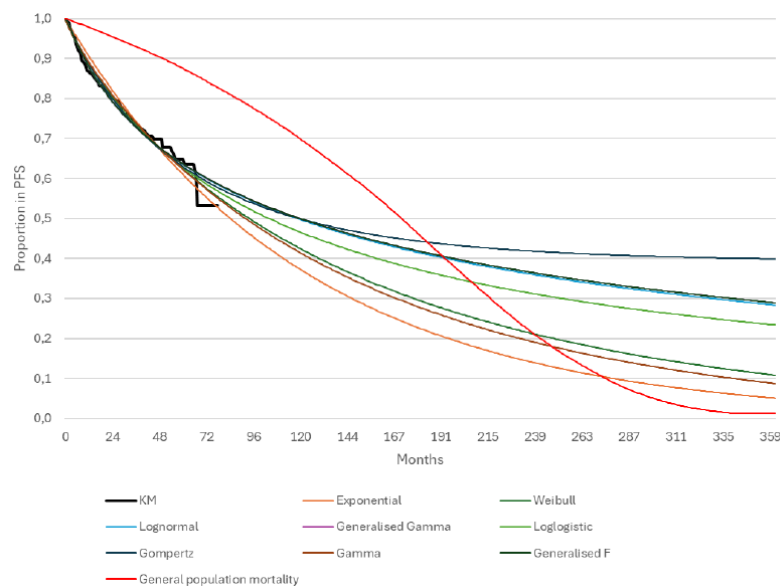
Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Medicinerådet vurderer, at der er en PFS-gevinst ved anvendelse af ABR med en statistisk signifikant HR på 0,73 (95 % CI 0,57–0,94). Median PFS var hhv. 66,4 mdr/5,5 år og 49,6 mdr/4,1 år i ABR- og PBR-armen med en absolut forskel på 16,8 mdr til fordel for ABR-armen. De absolutte resultater er med stor sandsynlighed overestimeret ift. klinisk praksis; Jerkeman et al. 2023 [7] fandt en median PFS blandt patienter >70 år som fik BR i 1L på lidt over 2 år, hvilket er betydeligt under median PFS i ECHOs PBR-arm på ca. 4 år. Forskellene kan formentlig forklares med forskelle mellem populationerne, hvor patienter i klinisk praksis vil være mindre selekteret og repræsentere en mere heterogengruppe sammenlignet med patienter i kliniske studier.

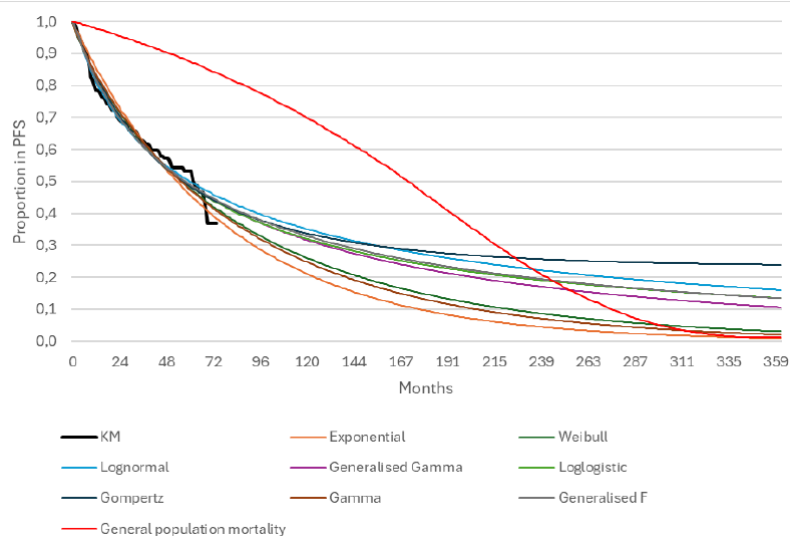
Der var sammenlignelige effektforskelle i subpopulationen med højrisiko-sygdom som for FAS populationen.

Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har anvendt PFS-data censureret for COVID-19 dødsfald til at modellere PFS i den sundhedsøkonomiske model. Kurveforløbene er modelleret for hver behandlingsarm og efterfølgende justeret for baggrunds dødelighed. Ansøger har ekstrapoleret forløbene ved 7 forskellige fordelinger (eksponentiel, Weibull, log-normal, log-log, Gompertz, generaliseret gamma og gamma-fordeling) og vurderet hver fordeling ud fra statistisk fit, visuelt fit, klinisk plausibilitet og hazard funktion ift. observerede data. Ekstrapolerede PFS-data for ABR (Figur 9) og PBR (Figur 10) ses nedenfor sammen med baggrunds dødeligheden over hele modellens tidshorizont.



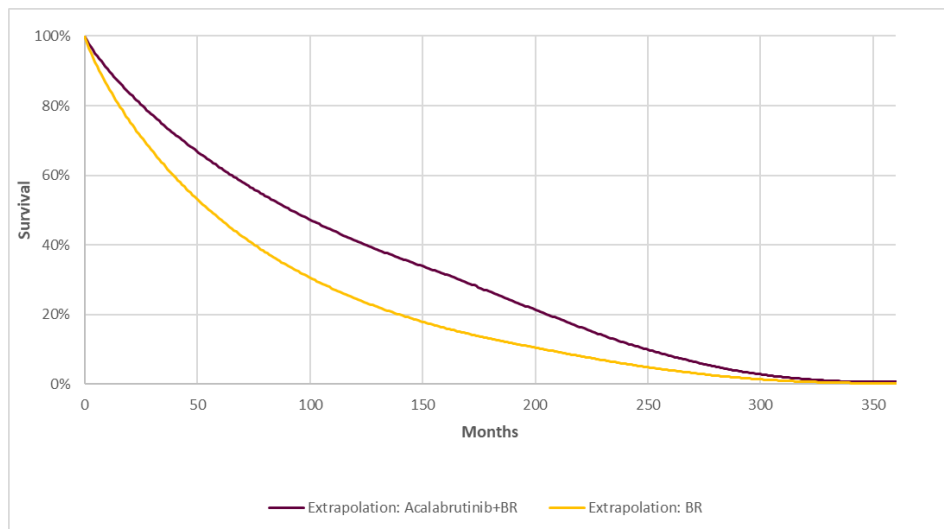
Figur 9. Progressionsfri overlevelse (PFS) for patienter behandlet med acalabrutinib, bendamustin og rituximab (ABR). KM-data stammer fra populationen censureret for COVID-19-relaterede dødsfald.



Figur 10. Progressionsfri overlevelse (PFS) for patienter behandlet med PBR. KM-data stammer fra populationen censureret for COVID-19-relaterede dødsfald

Ansøger anvender gammafordelingen til at ekstrapolere PFS for både ABR og PBR, ud fra samme argumentation som for ekstrapolation af OS (se afsnit 2.4.3).

De ekstrapolerede kurver ved gammafordelingen efter justering for baggrundsdødelighed er vist i Figur 11.



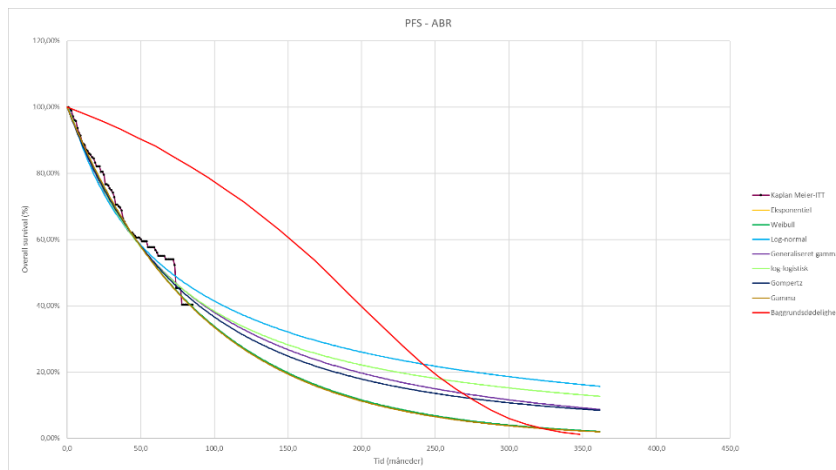
Figur 11. Progressionsfri overlevelse (PFS) for patienter behandlet med acalabrutinib (lilla) eller placebo (gul) sammen med bendamustin og rituximab ved ekstrapolering ved gamma-fordelingen og justering for baggrunds dødeligheden. KM-data stammer fra populationen censureret for COVID-19-relaterede dødsfald.

Valg af fordeling har større indflydelse på den estimerede PFS, end tilfældet var i OS-analysen, da baggrunds dødeligheden spiller en mindre rolle for PFS. For ABR resulterer alle fordelinger i en samlet modelleret PFS på mellem 9,0 år (eksponentiel fordeling) og 10,4 år (generaliseret gamma fordeling). For PBR varierer den estimerede PFS mellem 6,3 år (eksponentiel fordeling) og 8,2 år (log-normalfordeling).

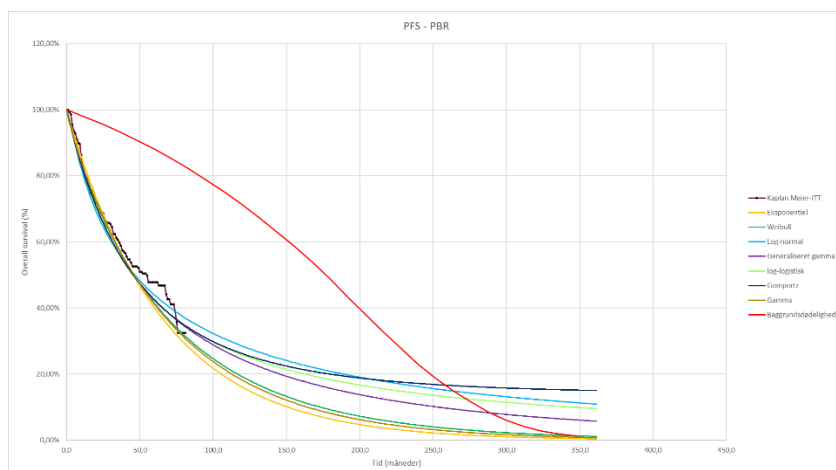
Medicinrådets vurdering af data for progressionsfri overlevelse i den sundhedsøkonomiske model

Ligesom for OS anvender Medicinrådet PFS-data fra FAS-populationen i stedet for populationen censureret for COVID-19 dødsfald.

Ekstrapolerede OS-data pba. FAS-populationerne for ABR (Figur 12) og PBR (Figur 13) ses nedenfor sammen med baggrunds dødeligheden over hele modellens tidshorisont.



Figur 12. Progressionsfri overlevelse (PFS) for patienter behandlet med ABR. KM-data stammer fra FAS-populationen



Figur 13. Progressionsfri overlevelse (PFS) for patienter behandlet med PBR. KM-data stammer fra FAS-populationen.

De statistiske fits er sammenlignelige for alle fordelinger for både ABR og PBR. For PBR resulterer de forskellige fordelinger i en gennemsnitlig PFS fra 5,5 år (eksponentiel) til 7,1 år (log normal). Medicinrådet anvender Weibull-fordelingen til at ekstrapolere PFS for PBR, da denne fordeling resulterer i den mest plausible fordeling ift. rapporterede real-world data for behandlingen i Sverige [7]. Samtidig resulterer dette i det mest plausible estimat for post-progressions overlevelse ift. real-world data for patienter behandlet med ibrutinib efter første behandlingslinje i dansk klinisk praksis [12]. Dette resulterer i en estimeret gennemsnitlig PFS på 5,9 år (ikke diskonteret).

For ABR-armen resulterer de forskellige fordelinger i en gennemsnitlig PFS fra 7,3 år (eksponentiel) til 8,3 år (log-normal). Medicinrådet anvender samme fordeling for ABR-armen, da der ikke er et velunderbygget argument for at antage, at fordelingen skulle være anderledes for ABR end PBR. Herved estimeres den gennemsnitlige PFS til 7,4 år (ABR) og 5,9 år (PBR).



2.4 Sammenligning af sikkerhed

Resultaterne for sikkerhed er baseret på SAS-populationen i ECHO (ABR N=297, PBR N=297) og rapporteres for DCO 15. februar 2024. Den mediane behandlingseksposering af hhv. acalabrutinib og placebo var ved dette DCO hhv. 28,6 måneder og 24,6 måneder. Data vedrørende uønskede hændelser er kategoriseret jf. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Gradering af uønskede hændelser blev foretaget af investigator i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.

Opgørelse af uønskede hændelser i ECHO ses af Tabel 7.

Tabel 7. Oversigt over sikkerhedsrelateret hændelser i ECHO

	ABR (N=297)	PBR (N=297)	Forskel, % (95 % CI)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønskede hændelser , n (%)	296 (99,7)	294 (99,0)	1% (-1 % ; 2 %)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlig uønskede hændelser , n (%)	205 (69,0)	184 (62,0)	7% (-1 % ; 15 %)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 CTCAE grad ≥ 3 uønskede hændelser , n (%)	264 (88,9)	262 (88,2)	1% (-4 % ; 6 %)
Antal og andel af patienter med dosisreduktion , n (%)	94 (31,6)	77 (25,9)	6% (-2 % ; 13 %)
Antal og andel af patienter, der afbryder behandling uanset årsag* , n (%)	202 (67,6)	220 (73,6)	-6% (-13 % ; 1 %)
Antal og andel af patienter, der afbryder behandling på grund af uønskede hændelser* , n (%)	127 (42,5)	103 (34,4)	8% (0 % ; 16 %)

*Ophør er beregnet ud fra FAS-populationen. Forkortelser: PBR: placebo+bendamustin+rituximab; ABR: acalabrutinib+bendamustin+rituximab; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CI: konfidensinterval.

Det ses af Tabel 7, at stort set alle patienter (hhv. 99,7 % og 99 %) oplevede en uønsket hændelse. De hyppigste hændelser i hhv. ABR vs. PBR-armen uanset grad var; kvalme (43 % vs. 38 %), neutropeni (40 % vs. 41 %), diarré (37 % vs. 28 %), COVID-19 infektion (31 % vs. 21 %) og hovedpine (30 % vs. 14 %)

Frekvensen af grad ≥ 3 uønskede hændelser var 90 % i ABR og 88 % i PBR. De hyppigste grad ≥ 3 uønskede hændelser var neutropeni (35 % vs. 37 %), anæmi (9 % vs. 10 %) og COVID-19 infektion (9 % vs. 7 %).

Af SAEs, som hhv. 69 % og 62 % af patienterne oplevede, var den mest frekvente type (rapporteret i mindst 5 % af patienterne); COVID-19 relateret pneumoni (14 % vs. 11 %) efterfulgt af pneumoni (9 % vs. 7 %).



COVID-19 infektion var hyppigste årsag til behandlingsophør (4,7 % vs. 3,0 %) efterfulgt af COVID-19 pneumoni (4,4 % vs. 2,7 %) og neutropeni (4,0 % vs. 3,4 %). Der var hhv. 9,4 % og 6,7 % der døde som følge af COVID-19.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Generelt er der en højere forekomst af uønskede hændelser, behandlingsophør som følge af uønskede hændelser og dosisreduktioner med ABR ift. PBR. Medicinrådet vurderer, at det er forventeligt, eftersom ABR er en tillægsbehandling til BR. Patienter i ABR-armen var i studiet hårdere ramt af COVID-19 ift. PBR, hvor frekvensen af COVID-19 infektion var højere både ift. alle grader, grad ≥ 3 og SAE, men også dødsfald og behandlingsophør som følge af COVID-19 var højere i ABR. Det kan ikke vurderes med sikkerhed, hvad forskellene skyldes, men Medicinrådet vurderer, at det kan have en sammenhæng til en generelt øget risiko for infektioner ved BTKi.

Ved ABR og PBR var der hhv. 31,6 % og 25,9 % som fik reduceret dosis, og 42,5 % og 34,4 % ophørte i alt behandlingen som følge af uønskede hændelser. Den høje andel af dosisreduktioner og behandlingsophør kan være udtryk for at behandlingen bliver for hård for nogle patienter, det skal dog ses i sammenhæng med en lang behandlingsvarighed, hvor tolerabilitet vægtes særlig højt.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

ECHO-studiet omfatter en selekteret patientgruppe, som i klinisk praksis vil være mere heterogen og præget af komorbiditeter. Det vurderes dog, at denne forskel ikke har væsentlig indflydelse på den relative effektforskel mellem behandlingerne.

De efterfølgende behandlinger, der blev anvendt i ECHO-studiet, kan være vanskelige at overføre direkte til danske kliniske forhold. Det vurderes dog vigtigt, at andelen af patienter i PBR-armen, som efterfølgende blev behandlet med BTKi, er i overensstemmelse med gældende klinisk praksis, hvilket øger validiteten af resultaterne.

Studiet er gennemført i de tidlige faser af COVID-19 pandemien. Manglende behandlingsmuligheder og vacciner kan have medført en kunstig høj overdødelighed sammenlignet med klinisk praksis i dag. Det er muligt, at en betydelig andel af de COVID-19 relaterede dødsfald kunne være undgået i dag. Men det er overvejende sandsynligt, at begge arme i ECHO-studiet har været eksponeret for samme COVID-19 byrde og med samme muligheder for understøttende behandling. Risikoen for COVID-19 relaterede dødsfald formodes derfor at være associeret med risiko for andre årsager til død, herunder andre infektioner, som tillæg af acalabrutinib kan have påvirket. Medicinrådet vurderer derfor, at det vil være forbundet med større usikkerhed at censurere patienter med COVID-19 relaterede dødsfald ift. u-censurerede data (FAS-populationen).



3. Helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har indsendt data fra ECHO for EQ-5D-5L, EQ-VAS og EORTC-QLQ-C30 (afsnit 2.1.1). Desuden har ansøger anvendt data fra en tidligere vurdering af NICE (TA370), som er baseret på EQ-5D-3L data fra et RCT, hvor patienter med nydiagnosticeret MCL blev behandlet med R-CHOP eller VR-CAP (LYM-3002) [13]. De inkluderede instrumenter er opsummeret i Tabel 8. Data for EORTC-QLQ-C30 og EQ-5D-5L fra ECHO samt EQ-5D-3L fra LYM-3002 gennemgås nedenfor, mens data for EQ-VAS fra ECHO er udeladt, da disse data viser det samme som de øvrige opgørelser.

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

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvi sning til beskrivelse
EQ-5D-5L	Data cut-off 15. februar 2024. Median opfølgningstid 44,9 måneder	Klinisk effekt og nytte værdi for patienter med progressionsfri sygdom.	ECHO	Afsnit 2.1.1 og afsnit 3.1.1
EORTC QLQ C-30		Klinisk effekt		Afsnit 2.1.1 og afsnit 3.1.2
EQ-VAS		Klinisk effekt		Anvendes ikke i Medicinrådets vurdering
EQ-5D-3L	Data cut-off ikke angivet af ansøger. Median opfølgningstid ca. 5,2 måneder	Nytte værdi for patienter med progredieret sygdom. Nytte værdierne fra LYM-3002 anvendes til at estimere et fald i helbredsrelateret livskvalitet ved progression	NICE TA370 / LYM-3002	Afsnit 3.1.3

3.1.1 EQ-5D-5L fra ECHO

Spørgeskemaet blev udfyldt ved screening samt på dag 1 af cyklus 3, 5 og 8, og derefter hver 4. cyklus indtil behandlingsophør (1 behandlingscyklus var 28 dage). Efter behandlingsophør blev spørgeskemaet udfyldt efter 12 uger indtil sygdomsprogression eller opstart af anden specifik behandling for MCL. Data er baseret på FAS-populationen.



Tabel 9 indeholder et overblik over antal besvarelser og besvarelsesandele ved de forskellige opfølgningstidspunkter for ABR, mens Tabel 10 viser overblik for PBR.

Tabel 9. Overblik over besvarelser af EQ-5D-5L for ABR-armen i ECHO

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	■	■	■	■
Dag 57	■	■	■	■
Dag 113	■	■	■	■
Dag 197	■	■	■	■
Dag 309	■	■	■	■
Dag 421	■	■	■	■
Dag 533	■	■	■	■
Dag 645	■	■	■	■
Dag 757	■	■	■	■
Dag 869	■	■	■	■
Dag 981	■	■	■	■
Dag 1093	■	■	■	■
Dag 1205	■	■	■	■
Dag 1317	■	■	■	■
Dag 1429	■	■	■	■
Dag 1541	■	■	■	■
Dag 1653	■	■	■	■
Dag 1765	■	■	■	■



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***
Dag 1877	■	■	■	■
Dag 1989	■	■	■	■
Dag 2101	■	■	■	■
Dag 2213	■	■	■	■
Dag 2325	■	■	■	■
Dag 2437	■	■	■	■

Forkortelser: ABR acalabrutinib+bendamustin+rituximab.

Tabel 10. Overblik over besvarelser af EQ-5D-5L for PBR-armen i ECHO

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	■	■	■	■
Dag 57	■	■	■	■
Dag 113	■	■	■	■
Dag 197	■	■	■	■
Dag 309	■	■	■	■
Dag 421	■	■	■	■
Dag 533	■	■	■	■
Dag 645	■	■	■	■
Dag 757	■	■	■	■



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***
Dag 869	■	■	■	■
Dag 981	■	■	■	■
Dag 1093	■	■	■	■
Dag 1205	■	■	■	■
Dag 1317	■	■	■	■
Dag 1429	■	■	■	■
Dag 1541	■	■	■	■
Dag 1653	■	■	■	■
Dag 1765	■	■	■	■
Dag 1877	■	■	■	■
Dag 1989	■	■	■	■
Dag 2101	■	■	■	■
Dag 2213	■	■	■	■
Dag 2325	■	■	■	■
Dag 2437	■	■	■	■

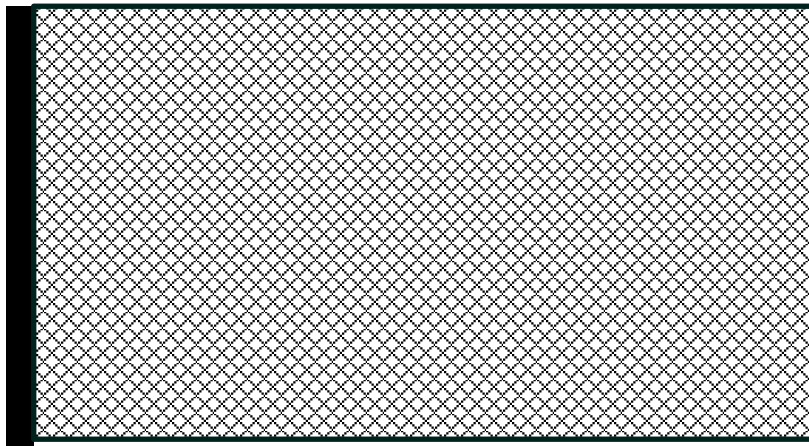
* Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**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

Forkortelser: PBR: placebo+bendamustin+rituximab

Ansøger har udregnet gennemsnitlig ændring i EQ-5D-5L indexscore for hver behandlingsarm (Figur 14).



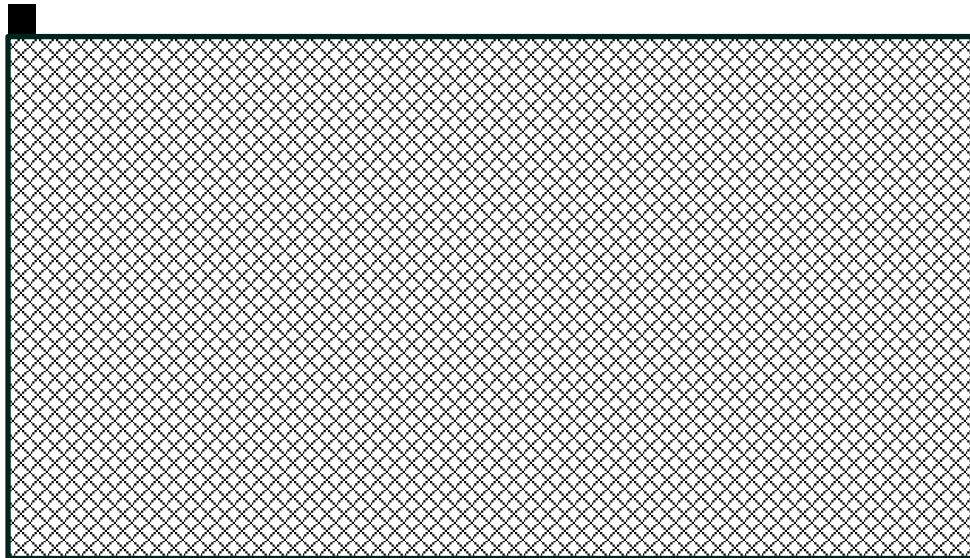
Figur 14. Ændring fra baseline i EQ-5D-5L indexscore for patienter behandlet med acalabrutinib (sort) eller placebo (blå) sammen med bendamustin og rituximab. Hver behandlingscyklus svarer til 28 dage. Tallene under grafen viser antal besvarelser til hvert indsamlingstidspunkt.

3.1.2 EORTC QLQ-C30 fra ECHO

EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema vedrørende helbredsrelateret livskvalitet, som er specifikt designet til kræftpatienter. Det evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne fysisk funktion, rollefunktion, følelsesmæssig funktion, kognitiv funktion og social funktion samt symptomer som træthed, smerte og kvalme/opkastning. Ansøger har kun indsendt data for den samlede 'global health score'. Spørgeskemaerne blev udfyldt på samme tidspunkter, som beskrevet ovenfor for EQ-5D-5L, og besvarelsesandelene gennem opfølgningsperioden var stort set identiske med EQ-5D-5L.

Global health score ved baseline var

[redacted] for hhv. ABR- og PBR-armene. Ansøger har udregnet ændring fra baseline i de to behandlingsarme igennem opfølgningsperioden (Figur 15).



Figur 15. Ændring fra baseline i EORTC QLQ C-30 global health score for patienter behandlet med acalabrutinib (sort) eller placebo (blå) sammen med bendamustin og rituximab. Hver behandlingscyklus svarer til 28 dage. Tallene under grafen viser antal besvarelser til hvert indsamlingstidspunkt.

3.1.3 EQ-5D-3L fra LYM-3002

Ansøger vurderer, at datagrundlaget fra ECHO ikke er tilstrækkeligt til at kunne estimere nytteværdien for patienter i 'progredieret'-stadiet (se afsnit 3.2.2). Ansøger har ikke foretaget en systematisk litteratursøgning efter relevante data for helbredsrelateret livskvalitet, men har anvendt NICE-vurderingen (TA370) baseret på LYM-3002, som er fundet ved en målrettet litteratursøgning. Ansøger beskriver ikke direkte LYM-3002 eller data fra dette, men henviser alene til NICE-vurderingen.

LYM-3002 var et RCT, hvor behandling med R-CHOP blev sammenlignet med VR-CAP hos patienter med nydiagnosticeret MCL, som ikke var kandidater til ASCT. Patienterne blev inkluderet på tværs af 128 sites i 28 forskellige lande fra maj 2008 til december 2011. Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage enten R-CHOP eller VR-CAP i 6 behandlingscykler af 21 dage. Patienter, der opnåede respons efter 6 behandlingscykler kunne modtage yderligere 2 behandlingscykler, hvorefter behandlingen ophørte. R-CHOP bestod af rituximab (375 mg/m²), cyclophosphamide (750 mg/m²), doxorubicin (50 mg/m²) og vincristine (1,4 mg/m², maximal dosis på 2 mg). Disse blev alle administreret intravenøst på dag 1 i hver behandlingscyklus efterfulgt af oral prednison (100 mg/m²) fra dag 1 til dag 5. VR-CAP bestod af bortezomib (1,3 mg/m²) på dag 1, 4, 8 og 11 af hver behandlingscyklus efterfulgt af rituximab (på dag 1) og cyclophosphamide, doxorubicin og prednison, som for R-CHOP. Helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D-3L indgik som et eksplorativt effektmål i LYM-3002. Data blev indsamlet på dag 1 i hver behandlingscyklus (før administration af behandling) samt ved "end-of-treatment visit", som var 30 dage efter behandlingsophør. Der blev ikke indsamlet EQ-5D-3L data i opfølgningsperioden efter "end-of-treatment visit", hvorved data ikke belyser effekten ud over behandlingsperioden på ca. 5 måneder [13].



Ansøger har ikke indsendt besvarelsesprocenter fra LYM-3002. I NICEs vurdering er de dog opgjort på aggregeret niveau på tværs af de to studiearme (Tabel 11).

Tabel 11. Oversigt over indsamling af EQ-5D besvarelser i LYM-3002, som rapporteret i NICE TA370

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	484	479	99%	99%
Dag 57	481	476	99%	98%
Dag 113	469	462	99%	95%
Dag 197	457	454	99%	94%
Dag 309	435	434	100%	90%
Dag 421	420	417	99%	86%
Dag 533	407	402	99%	83%
Dag 645	75	73	97%	15%
Dag 757	74	73	99%	15%
Ved Behandlingsophør	435	399	92%	82%

I NICE vurderingen er der ligeledes rapporteret de samlede EQ-5D indexscore for hver arm ved baseline, ved behandlingscyklus 6 og ved behandlingsophør. Disse er rapporteret i Tabel 12.

Tabel 12. Indexscorer målt ved EQ-5D-3L for hver behandlingsarm i LYM-3002, som rapporteret i NICE TA370

EQ-5D-3L	VR-CAP	R-CHOP
Indexscore ved baseline, gennemsnit (standard afvigelse)	0,79 (0,20)	0,76 (0,21)
Ændring ift. baseline i behandlingscyklus 6, gennemsnit (standard afvigelse)	-0,11 (0,29)	-0,02 (0,27)



EQ-5D-3L	VR-CAP	R-CHOP
Ændring ift. baseline ved behandlingsophør, gennemsnit (standard afvigelse)	-0,07 (0,28)	-0,02 (0,28)

Forkortelser: VR-CAP: bortezomib+rituximab+cyclophosphamid+doxorubicin+prednison; R-CHOP: rituximab+cyclophosphamid+hydroxydaunorubicin+oncovin+prednison.

Ansøger kommenterer ikke indsamling af besvarelser eller resultaterne pr. behandlingsarm i ansøgningen.

3.1.4 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Data for både EQ-5D-5L indexscorer og EORTC QLQ C-30 global health score indikerer, at patienternes generelle helbredsrelaterede livskvalitet er relativt stabil i behandlingsperioden, og at der ikke er forskelle på om patienterne er i behandling med ABR eller PBR. Dette kan delvist skyldes, at patienterne kun følges systematisk så længe de er i behandling, dvs. der vil være få målinger fra patienter, der er ophørt behandling grundet uønskede hændelser og få målinger fra patienter med progredieret sygdom.

Medicinrådet vurderer, at relevansen af livskvalitetsdata fra LYM-3002 er meget svære at overføre til denne vurdering. Patientpopulationerne i ECHO og LYM-3002 er overordnet sammenlignelige, men behandlingerne er væsentligt forskellige, og i LYM-3002 følges patienterne kun i den relativt begrænsede behandlingsperiode (ca. 5 måneder). Derfor udgør data fra LYM-3002 et mere usikkert grundlag til at estimere en post-progressionsnyttéværdi, end data fra ECHO, selvom det modsatte er ansøgers argument for at inkludere disse data.

3.2 Nyttéværdier

3.2.1 Grundlag for beregning af nyttéværdier

Til beregning af nyttéværdier anvender ansøger besvarelserne fra EQ-5D-5L fra ECHO, samt et fald i nytte ved overgang til progredieret sygdom baseret på EQ-5D-3L data fra LYM-3002 (Tabel 13). Besvarelserne fra ECHO er konverteret til nyttéværdier med danske præferencevægte. Nyttéværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.



Tabel 13. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	ECHO	Nytteværdi for progressionsfri patienter uanset behandlingsarm
EQ-5D	UK	LYM-3002/NICE TA370	Fald i nytte ved overgang til progredieret sygdom

Antal besvarelser og antal individuelle patienter i ECHO og LYM-3002 for hvert helbredsstadie er opsummeret i Tabel 14.

Tabel 14. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier

Helbredsstadie	Antal besvarelser i helbredsstadiet	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse i helbredsstadiet
ECHO		
Progressionsfri	■	■
Progredieret	■	■
LYM-3002/NICE TA370		
Progressionsfri	3.033	Ikke oplyst
Progredieret	162	Ikke oplyst

3.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger beregner nytteværdi for progressionsfri-stadiet pba. data fra ECHO ved brug af en 'mixed model for repeated measures' (MMRM-model). MMRM-analysen blev udført med følgende co-variate som forklarende variable:

- Behandlingsarm
- Progressionsstatus
- Behandlingsarm + progressionsstatus
- Behandlingsarm + progressionsstatus + (behandlingsarm * progressionsstatus)

Ansøger analyserer data i alle modeller, med sammenlignelige resultater til følge. Pba. ovenstående EQ-5D-5L-data fra ECHO vurderer ansøger, at der ikke er grund til at antage, at behandlingsarmen har effekt på helbredsrelateret livskvalitet. Ansøger vælger at basere udregning af nytteværdi på analysen med progressionsstatus som eneste forklarende variable.



Tabel 15. Resultat af ansøgers analyse af nytteværdi med progressionsstatus som eneste forklarende variable

Parameter	Estimat	95 % kondifensinterval	p-værdi
(Intercept)			
Efter progression			

Resultaterne af ansøgers analyse indikerer en uændret nytteværdi ved sygdomsprogression. Ansøger vurderer, at dette er usandsynligt, og argumenterer for, at resultatet skyldes meget få målinger fra patienter efter sygdomsprogression (se også Tabel 14). Ansøger anvender derfor kun resultatet for patienter i 'progressionsfri-stadiet', og anvender i stedet de rapporterede nytteværdier fra LYM-3002 til at bestemme et fald i nytte ved progression. De rapporterede nytteværdier fra LYM-3002 fremgår af Tabel 16.

Tabel 16. Overblik over nytteværdier rapporteret i LYM-3002 fra NICE TA370

Helbredsstadie	Nytteværdi	95 % konfidensinterval
Progressionsfri	0,764	[0,746; 0,781]
Progredieret	0,693	[0,639; 0,744]

Ansøger anvender den absolutte forskel mellem de to stadier i LYM-3002 som proxy for vet fald i nytte, som patienter i ECHO vil opleve ved progression. Derved anvender ansøger en fast værdi på 0,071, som forskel mellem progressionsfri og progredierede patienter i analysen.

Fald i nytte grundet uønskede hændelser

Ansøger inkluderer fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser af grad ≥ 3 , som forekommer hos minimum 1,5 % af patienterne i én af studiearmene. Faldet i nytte ved og varigheden af de specifikke bivirkninger er hovedsageligt baseret på ovennævnte NICE vurdering (NICE TA370).

3.2.3 Resultater for nytteværdier

Ansøgers anvendte nytteværdier er opsummeret i Tabel 17.

Tabel 17. Anvendte nytteværdier i ansøgers hovedanalyse

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvi sning
Hovedanalyse			
Progressionsfri		EQ-5D-5L, DK	ECHO



	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Progredieret			ECHO nytteværdi for progressionsfri fratrullet konstant fald i nytte ved progression på 0,071 taget fra tidligere NICE vurdering (TA370) baseret på LYM-3002
Fald i helbredsrelateret livskvalitet ved uønskede hændelser	Forskellig fald i nytte afhængig af uønsket hændelse, men samlet set minimal betydning		

Forkortelser: CI: konfidensinterval.

3.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet bemærker, at nytteværdierne fra ECHO langt overvejende er baseret på besvarelser fra patienter i fortsat behandling. Dvs. at patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser eller sygdomsprogression ikke indgår i nytteværdierne. Derfor er det sandsynligt, at nytteværdierne generelt er overestimerede ift. hvad man kan forvente for det gennemsnitlige patientforløb, hvor ca. 40 % ophører med behandling i ABR-armen grundet uønskede hændelser. Ansøger har inkluderet fald i nytte for alvorlige uønskede hændelser, men dette afspejler ikke nødvendigvis det reelle fald i nytte for patienterne, hvis de uønskede hændelser har en længere varighed end antaget i analysen eller, hvis den specifikke uønskede hændelse sker gentagne gange.

Nytteværdien for progredierede patienter er kun delvist baseret på ECHO, da ansøger vurderede at antallet af besvarelser fra patienter efter progression var for lavt til at give et plausibelt estimat. Medicinrådet vurderer ligeledes, at det vil være meget usikkert at anvende en nytteværdi baseret på så få målinger, og hvor målingerne er udført kort tid efter progression. Medicinrådet vurderer dog, at det anvendte fald i nytte også er meget usikkert, da datasættet fra LYM-3002 også indeholder meget få målinger fra patienter post-progression og ingen målinger lang tid efter progression. Ydermere er der ikke estimeret et konfidensinterval eller andet mål for usikkerhed omkring det anvendte fald i nytte ved progression. Endelig er disse data baseret på EQ-5D-3L og engelske præferencevægte og patienterne har modtaget andre behandlinger i LYM-3002, end de ville have modtaget i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet bemærker, at fald i nytte ved progression ved nydiagnosticeret mantlecellelymfom vil være meget afhængig af den efterfølgende behandling og responset på denne. Patienter, der ved progression behandles med ibrutinib (ca. 80 %) og responderer på dette, må antages at have sammenlignelig nytteværdi med patienter behandlet med acalabrutinib i første linje, og derfor er det ikke usandsynligt, at



nytteværdien vil være næsten upåvirket i store dele af det progredierede stadie. I NICE-vurderingen af data fra LYM-3002 vurderer NICE ligeledes, at nytteværdien for patienter der er progressionsfri efter 2. linjebehandling er den samme som nytteværdien for progressionsfri patienter ved 1. linjebehandling. Dette taler for, at anvende data fra ECHO for både progressionsfri og progredierede patienter, og således ikke anvende et fald i nytte ved progression. Medicinrådet vurderer dog, at det samlede set er plausibelt, at patienter i gennemsnit vil opleve et fald i nytte ved progression, og Medicinrådet anvender derfor ansøgers nytteværdier, da Medicinrådet ikke har et velfunderet grundlag til at ændre disse. Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdierne alene baseres på data fra ECHO for at belyse betydningen af det antagede fald i nytte ved progression (se afsnit 4.5.2).

Medicinrådet anvender ligeledes ansøgers tilgang til fald i nytte ved uønskede hændelser. Dette skyldes, at det har minimal indflydelse på analysens resultater.

4. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med acalabrutinib i kombination med bendamustin og rituximab (ABR) sammenlignet med bendamustin og rituximab (PBR).

Analysen er baseret på ECHO (afsnit 2.1.1) herunder OS-, PFS- og TTD som beskrevet i afsnit 2.3.3, 2.3.4 og 4.2.

4.1 Analyseperspektiv

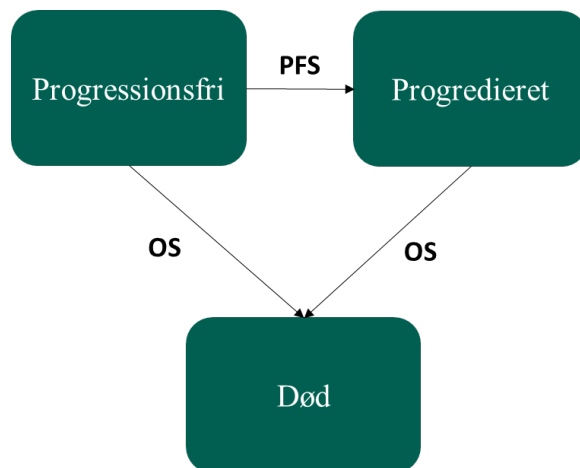
Ansøger anvender et begrænset samfundsperspektiv i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning. Tidshorisonten er livslang (30 år), og ansøger diskonterer omkostninger og sundhedsgevinster med 3,5 % pr. år efter år 1, jf. Medicinrådets metodevejledning.

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 ABR sammenlignet med PBR. Modellen har en cykluslængde på 4 uger, og der anvendes halvcykluskorrektion ('half cycle correction'). Modellen består af tre helbredsstadier som skitseret i Figur 16.



Figur 16. Modelstruktur af en *partitioned survival-model*

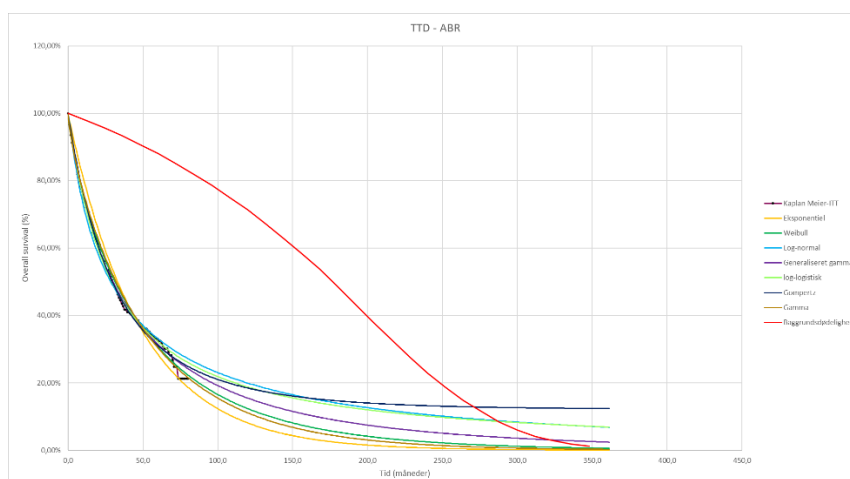
I ansøgers model starter patienterne i stadiet 'progressionsfri'. Ved sygdomsprogression overgår patienterne til stadiet, 'progrederet', hvilket svarer til R/R MCL. Patienterne kan overgå til det absorberende stadie, 'død', fra alle andre modelstadier. Hvert stadie i modellen tilskrives en stadiespecifik nytteværdi (se afsnit 3.3).

Udover ekstrapolationerne af PFS og OS, som er beskrevet tidligere, anvender ansøger tid til behandlingsophør (TTD) fra ECHO til at estimere andelen af patienter i fortsat behandling med ABR og R-vedligehold i 'progressionsfri'-stadiet. Ansøger har anvendt populationen censureret for COVID-19 dødsfald, og har yderligere censureret patienter på tidspunktet for behandlingsophør, hvis dette skyldtes en COVID-19-relateret uønsket hændelse. For acalabrutinib-behandling i ABR-armen har ansøger udført ekstrapolationer af TTD og anvender gammafordelingen i sin hovedanalyse ligesom beskrevet for OS og PFS i afsnit 2.3.3 og 2.3.4. For R-vedligehold har ansøger anvendt KM-data uden ekstrapolation, da alle patienter ophører med behandling med R-vedligehold efter maksimalt 2 års vedligeholdelsesbehandling.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet anvender ansøgers model, men ændrer TTD-ekstrapolationerne for acalabrutinib, så de baseres på FAS-populationen uden censurering for COVID-19-relaterede uønskede hændelser. Dette er for at undgå, at TTD for ABR overestimeres ift. estimerne for OS og PFS.

Ekstrapolerede TTD-data pba. FAS-populationerne for ABR (Figur 17) ses nedenfor sammen med baggrunds dødeligheden over hele modellens tidshorisont.



Figur 17. Tid-til-behandlingsophør (TTD) for patienter behandlet med acalabrutinib, bendamustin og rituximab (ABR). KM-data stammer fra FAS-populationen

Medicinrådet anvender Weibull-fordelingen til at ekstrapolere TTD for acalabrutinib, da denne giver det mest klinisk plausible forløb ift. PFS-kurven (se afsnit 2.3.4) og de formodede ophør grundet uønskede hændelser.

De samlede modellerede estimater justeret for baggrundsdødelighed i Medicinrådets hovedanalyse er vist i Tabel 18 (ikke-diskonterede tal).

Tabel 18. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadiernes behandling, PFS og OS (ikke-diskonterede tal)

Behandling	TTD for acalabrutinib	TTD for rituximab	PFS	OS
ABR	3,9 år	1,7 år	7,4 år	9,5 år
PBR	-	1,5 år	5,9 år	8,7 år

Forkortelser: ABR: acalabrutinib+bendamustin+rituximab; OS: samlet overlevelse; PBR: placebo+bendamustin+rituximab; PFS: Progressionsfri overlevelse; TTD: tid-til-behandlingsophør.

4.3 Omkostninger

Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandlinger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger.

Det er særligt lægemiddelomkostninger til acalabrutinib, monitoreringsomkostninger og omkostninger til efterfølgende behandlinger, som har betydning for analysens resultat, da alle andre omkostninger er minimale eller er næsten ens mellem ABR og PBR.

4.3.1 Lægemiddelomkostninger

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



Ansøger har anvendt doser for acalabrutinib, rituximab og bendamustin, som opsummeret i Tabel 19. Ansøger anvender et gennemsnitlig overfladeareal på 1,9 m² til at udregne gennemsnitlig totaldosis for bendamustin og rituximab. Ansøger antager, at der ikke vil være spild ved dosering af acalabrutinib, men at der vil være spild ved bendamustin og rituximab, da ansøger antager, at hætteglas ikke deles mellem patienter. Den relative dosisintensitet er udregnet pba. eksponeringsdata fra ECHO i hver behandlingsarm.

Tabel 19. Oversigt over lægemidler, dosis og dosisfrekvens i hhv. intervention og komparator

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet baseret på ECHO	Dosisfrekvens	Deling af hætteglas og eller inklusion af spild
Interventionsarm				
Acalabrutinib	100 mg	89 %	2 gange dagligt indtil progression eller ophør af andre årsager	Spild er ikke inkluderet
Bendamustin	90 mg/m ²	86 %	Dag 1 og 2 i hver 4-ugers cyklus i maksimalt 6 cykler	Hætteglasdeling ikke inkluderet
Rituximab	375 mg/m ²	93 %	Dag 1 i hver 4-ugers cyklus i maksimalt 2 år	Hætteglasdeling ikke inkluderet
Komparatorarm				
Bendamustin	90 mg/m ²	87 %	Dag 1 og 2 i hver 4-ugers cyklus i maksimalt 6 cykler	Hætteglasdeling ikke inkluderet
Rituximab	375 mg/m ²	91 %	Dag 1 i hver 4-ugers cyklus i maksimalt 2 år	Hætteglasdeling ikke inkluderet

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

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



Medicinrådet vurderer, at dosisintensiteten for acalabrutinib fra ECHO kan anvendes i modellen, da dette kan afspejle dosisreduktion som følge af uønskede hændelser, hvor acalabrutinib-pakningen i praksis vil kunne anvendes til flere doseringer.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).

Tabel 20. Lægemiddelpriser for lægemidler til førstelinjebehandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (september, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Acalabrutinib	100 mg	60 tabletter	██ DKK	Amgros
Bendamustin	2,5 mg/ml	5 x 10 ml	██ DKK	Amgros
Bendamustin	2,5 mg/ml	5 x 40 ml	██ DKK	Amgros
Rituximab	100 mg	2 infusionsposer	██ DKK	Amgros
Rituximab	500 mg	1 infusionspose	██ DKK	Amgros

Forkortelser: SAIP: Sygehusapotekernes indkøbspris.

4.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af bendamustin og rituximab. Ansøger anvender DRG-takst på 2.136 DKK pr. dag (DRG 17MA98). Ansøger tillægger kun omkostningen til den ene administration, når to lægemidler administreres samme dag (dag 1 i cyklus 1-6). Derved tilskrives administrationsomkostningen 2 gange pr. modelcyklus så længe patienten modtager bendamustin og 1 gang pr. modelcyklus, når patienten alene modtager rituximab (efter cyklus 6 til og med år 2).

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration. Administrationsomkostningerne er tilnærmelsesvis ens mellem intervention og komparator, da de kun tilskrives ved behandlingerne der modtages i begge arme.

4.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter der fortsat er progressionsfri går til regelmæssig opfølgning på behandling hver 3. måned, hvor der desuden foretages blodprøver. Ansøger antager, at der ikke er andre monitoreringsomkostninger for progressionsfri patienter.

Ansøger antager, at patienter, der har progredieret sygdom, går til opfølgning hver 2. måned. Herudover antager ansøger, at patienterne indlægges til behandling 2 gange årligt og modtager blodtransfusion 10 gange årligt. De samlede monitoreringsaktiviteter og tilhørende omkostninger er opsummeret i Tabel 21. Ansøger baserer sine antagelser vedr. frekvens for monitorering på udsagn fra en dansk kliniker.



Tabel 21. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

	Frekvens pr. år	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Progressionsfri			
Blodprøve	4	55,72 DKK	Honorartabel dagtid, 2101 blodtagning fra blodåre
Måling af laktatdehydrogenase	4	55,72 DKK	Samme som blodprøve
Opfølgning hos hæmatolog	4	2.136 DKK	DRG 2025, 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe pt. mindst 7 år
Totale gennemsnitlige monitoreringsomkostninger pr. modelcyklus	689 DKK pr. modelcyklus (4 uger)		
Progredieret			
Røntgenundersøgelse	2	1.731 DKK	DRG 2025, 30PR18, Røntgenundersøgelse (alm), ukompliceret
Indlæggelse på hospital	2	51.697 DKK	DRG 2025, 17MA01, Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år
Blodtransfusion	10	4.221 DKK	DRG 2025, 16PR02, Transfusion af blod, øvrig
Blodprøve	8	55,72 DKK	Honorartabel dagtid, 2101 blodtagning fra blodåre
Måling af laktatdehydrogenase	8	55,72 DKK	Samme som blodprøve
Opfølgning hos hæmatolog	6	2.136 DKK	DRG 2025, 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe pt. mindst 7 år
Totale gennemsnitlige monitoreringsomkostninger pr. modelcyklus	12.478 DKK pr. modelcyklus (4 uger)		



Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ansøgers estimerer generelt er plausible for monitoreringen. Ældre patienter, der progredierer efter førstelinjebehandlingen, har ofte få muligheder for efterfølgende behandling, da de enten ikke opnår respons eller ophører grundet bivirkninger. Derfor er det plausibel, at omkostningerne til hospitalsindlæggelse og blodtransfusioner stiger markant efter progression. Medicinrådet ekskluderer dog omkostninger til laboratorieprøver i begge helbredsstadier, da disse er inkluderet i de anvendte DRG-takster. Desuden ændrer Medicinrådet omkostningen for røntgenundersøgelse (DRG 2025, 30PR18) til omkostningen for PET-scanning (DRG 2025, 36PR07), da denne anvendes til monitorering. Samlet set har ændringerne minimal betydning for analysens resultater.

4.3.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser af grad ≥ 3 . Ansøger anvender DRG-takster og antager, at alle de inkluderede uønskede hændelser kræver behandling på hospital. Omkostningerne er inkluderet som en engangsomkostning i første modelcyklus i hver behandlingsarm baseret på frekvenserne i ECHO.

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, da de både er små og tilnærmelsesvis ens for intervention og komparator

4.3.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har estimeret omkostninger til efterfølgende behandlinger. Andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling ved progression i modellen er baseret på de tilsvarende andele i ECHO, dvs. hvor stor en andel af de patienter, der progredierede, modtog hhv. 2, 3, og 4, linjebehandling (Tabel 22).

Tabel 22. Oversigt over andelen af progredierede patienter i ECHO, der modtog efterfølgende behandlinger

Behandlingslinje	ABR (57 patienter med progression)	PBR (99 patienter med progression)
2. linje	30 pt. (52,6 %)	88 pt. (89 %)
3. linje	10 pt. (17,5 %)	32 pt. (32,3 %)
4. linje	3 pt. (5,3 %)	13 pt. (13,1 %)

Forkortelser: PBR: placebo+bendamustin+rituximab; ABR acalabrutinib+bendamustin+rituximab.

Ansøger antager, at den behandling patienten efterfølgende modtager er afhængig af 1. linjebehandlingen. Ansøger anvender ikke de faktisk modtagende behandlinger i ECHO, men anvender i stedet behandlingerne vist i Tabel 23 pba. input fra en dansk kliniker.



Tabel 23. Oversigt over antagne lægemidler anvendt til efterfølgende behandling og andelen af disse i hver behandlingslinje i hhv. ABR og PBR

Behandling	2. linje		3. linje		4. linje	
	ABR	PBR	ABR	PBR	ABR	PBR
Ibrutinib/kovalent BTKI	0 %	80 %	20 %	21 %	0 %	0 %
Lenalidomid+rituximab	20 %	10 %	20 %	10,5 %	6 %	6 %
Rituximab	20 %	5 %	5 %	5 %	6 %	6 %
Lenalidomid	0 %	0 %	10 %	10,5 %	6 %	6 %
Venetoclax	60 %	5 %	45 %	53 %	82 %	82 %

Forkortelser: ABR acalabrutinib+bendamustin+rituximab; PBR: placebo+bendamustin+rituximab; BTKi: Brutons kinase inhibitorer.

Ansøger anvender dosis, som i dansk klinisk praksis og antager en dosisintensitet på 100 % bortset fra ibrutinib, hvor ansøger antager at dosisintensiteten svarer til dosisintensiteten for acalabrutinib i ECHO for patienter, der krydsede fra PBR- til ABR-armen. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed for ibrutinib er ligeledes baseret på denne patientgruppe, mens de gennemsnitlige behandlingsvarigheder for lenalidomid og lenalidomid+rituximab er baseret på Wang et al. (2012) [14] for rituximab på Foran et al. (2000) [15] og for venetoclax på Eyre et al. (2019) [16].

Tabel 24. Efterfølgende behandling anvendt i ansøgers hovedanalyse

Efterfølgende behandling	Dosis	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Relativ dosisintensitet
Ibrutinib/kovalent BTKI	560 mg pr. dag	22 måneder	94 %
Lenalidomid+rituximab	20 mg/m ² + 375 mg/m ²	11,1 måneder	100 %
Rituximab	375 mg/m ²	1 måned	100 %
Lenalidomid	20 mg/m ²	11,1 måneder	100 %
Venetoclax	400 mg/m ²	3,2 måneder	100 %

Forkortelser: BTKi: Brutons kinase inhibitorer.

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet anvender ansøgers overordnede antagelser om efterfølgende behandlinger, men ændrer fordelingen af efterfølgende behandlinger og den gennemsnitlige behandlingsvarighed for disse, så de stemmer bedre overens med dansk klinisk praksis og erfaringen med resultater fra 2. linjebehandling med ibrutinib [12]. Medicinerådet vurderer, at 90 % af de patienter, der progredierer og fortsat er i stand til at modtage systemisk behandling i 2. linje behandles med ibrutinib i 2. linje i nuværende klinisk praksis. De resterende 10 % modtager kemoterapi enten i form af et reduceret R-CHOP-regime eller lenalidomid.



Det specifikke kemoterapiregime har lille betydning for analysens resultat, og derfor anvender Medicinrådet alene lenalidomid til at repræsentere kemoterapi i 2. linje. Behandlingsvarigheden for patienter behandlet med ibrutinib i 2. linje i dansk klinisk praksis er median 4,8 måneder [12], hvilket er en væsentlig reduktion ift. ansøgers estimat. Medicinrådet undersøger en længere behandlingsvarighed på 9 måneder i en følsomhedsanalyse, da den estimerede behandlingsvarighed ud fra det danske registerstudie kan være underestimeret.

Hvis patienter modtager ABR i 1. linje estimerer Medicinrådet, at ca. 5 % vil modtage ibrutinib som 2.linjebehandling. Det kan eksempelvis være patienter, der er ophørt med acalabrutinib grundet bivirkninger, men som er i tilstrækkelig almen tilstand til at modtage ibrutinib, hvorimod patienter, der er progredieret under behandling med acalabrutinib ikke vil modtage ibrutinib i 2. linje. De resterende 95 % vil modtage kemoterapi enten i form af et reduceret R-CHOP-regime eller lenalidomid.

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. Medicinrådet vurderer, at omkostningerne til 3. og 4. behandlingslinje er for usikre til at estimere, og derfor ekskluderer Medicinrådet disse. Desuden vil meget få patienter være i stand til at modtage 3. eller 4. behandlingslinje i den relevante patientpopulation.

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

Tabel 25. Andelen af patienter, der tilskrives efterfølgende behandling og fordelingen af denne i Medicinrådets hovedanalyse

	2. linje	
	ABR	PBR
Andel der modtager systemisk behandling	87 %	87 %
Ibrutinib i 2. linje	5 %	90 %
Kemoterapi i 2. linje	95 %	10 %

Forkortelser: ABR acalabrutinib+bendamustin+rituximab; PBR: placebo+bendamustin+rituximab.



Tabel 26. Dosis og gennemsnitlig behandlingsvarighed af efterfølgende behandlinger i Medicinrådets hovedanalyse

Efterfølgende behandling	Dosis	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Relativ dosisintensitet
Ibrutinib	560 mg pr. dag	5 måneder	94 %
Lenalidomid	20 mg/m ²	11,1 måneder	100 %

Tabel 27. Lægemiddelpriser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (september, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Ibrutinib	560 mg	28 stk.	■	Amgros
Lenalidomid	25 mg	21 stk.	■	Amgros

Forkortelser: SAIP: sygehusapotekernes indkøbspris.

4.3.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet samt transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 28.

Tabel 28. Patienters tidsforbrug i forbindelse med monitoreringsaktiviteter i Medicinrådets hovedanalyse

	Tidsforbrug [timer/minutter]
Opfølgning hos hæmatolog	1 time
Hospitalsindlæggelse	72 timer
Blodtransfusion	2 timer
Administration af bendamustin på dag 1 og dag 2 i hver cyklus	0,75 timer
Administration af rituximab på dag 1 i hver cyklus	2,5 timer



Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger. Medicinerådet reducerer dog patienttiden pr. hospitalsindlæggelse til 48 timer, da hver indlæggelsesdøgn tælles som 16 timer.

4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 29.

Tabel 29. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvisning
Valg af population til analyse af OS, PFS og TTD	Patienter med COVID-19-relateret dødsfald censureres	Fuld analysepopulation (FAS)	Afsnit 2.3.3, 2.3.4 og 4.2
Parametriske funktioner for OS	Både ABR og PBR: Ekstrapolering ved gammafordelingen pba. COVID-19-censureret population	Både ABR og PBR: Ekstrapolering ved eksponentiel fordeling pba. FAS-populationen	Afsnit 2.3.3
Parametriske funktioner for PFS	Både ABR og PBR: Ekstrapolering ved gammafordelingen pba. COVID-19-censureret population	Både ABR og PBR: Ekstrapolering ved Weibull-fordeling pba. FAS-populationen	Afsnit 2.3.4
Behandlingsvarighed	Acalabrutinib: Ekstrapolering ved gammafordeling pba. COVID-19-censureret population Rituximab: kun KM-data	Acalabrutinib: Ekstrapolering ved Weibull-fordeling pba. FAS-populationen Rituximab: kun KM-data	Afsnit 4.2
Monitoreringsomkostninger	Estimeret pba. input fra dansk klinisk ekspert. Inkluderer specifik omkostning til laboratorieprøver ifm. konsultation hos hæmatolog	Ekskluderer laboratorieprøver i begge helbredsstadier og ændrer røntgenundersøgelse til PET-scanning	Afsnit 4.3.3
Omkostninger til efterfølgende behandlinger	Anvender data fra ECHO til at estimere andelen, der modtager efterfølgende behandling. Andelen der modtager ibrutinib i 2. L efter PBR samt behandlingsvarigheden for dette er baseret på andelen	Andelen der modtager efterfølgende behandling ensrettes mellem armene. De specifikke behandlinger der modtages efter hhv. ABR og PBR estimeres ud fra dansk klinisk praksis. Behandlingsvarigheden for ibrutinib estimeres pba. et	Afsnit 4.3.5



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
	der krydser til acalabrutinib i ECHO	publiceret dansk registerstudie	
Patient-omkostninger	72 timer pr. hospitalsindlæggelse	48 timer pr. hospitalsindlæggelse, da hvert indlæggelsesdøgn tælles som 16 timer	4.3.6

Forkortelser: ABR acalabrutinib+bendamustin+rituximab; PBR: placebo+bendamustin+rituximab; OS: overall survival; PFS: progression free survival; TTD: tid-til behandlingsophør; FAS: fuld analysepopulation; KM: Kaplan Meier; PET: positron emission tomografi; 1. L: førstelinjebehandling; 2. L: andenlinjebehandling.

4.5 Resultater

4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Tabel 30.

Tabel 30. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse. diskonterede tal

	Acalabrutinib, bendamustin og rituximab	Bendamustin og rituximab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	23.595	23.243	352
Monitoreringsomkostninger	304.216	384.388	-80.172
Bivirkningsomkostninger	20.926	19.886	1.040
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	68.115	79.142	-11.028
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	7,56	6,98	0,58
Totale QALY	6,43	5,91	0,52

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 2.682.814
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 2.972.451
	Beregnet med SAIP: ■

Forkortelser: QALY: kvalitetsjusteret leveår; AIP:apotekernes indkøbspris; SAIP: sygehusapotekernes indkøbspris.



4.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet har udført en følsomhedsanalyse, hvor der tages udgangspunkt i populationen censureret for COVID-19 dødsfald i stedet for FAS-populationen. Medicinrådet vurderer, at FAS-populationen er mest plausibel og metodisk korrekt at anvende, men foretager følsomhedsanalysen for at belyse betydningen af valg af population. Desuden har Medicinrådet udført en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsvarigheden for ibrutinib i 2. linje antages at være 9 måneder i stedet for 5 måneder samt en følsomhedsanalyse, hvor kun EQ5D-data fra ECHO anvendes til at estimere nytteværdierne. Resultaterne af følsomhedsanalyserne ses i Tabel 31.



Tabel 31. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen	-	-	0,52 QALY	■	■
Analysepopulation	Alle ekstrapolationer foretages pba. populationen hvor COVID-19-relaterede dødsfald censureres	Belyse betydningen af valg af population	0,88 QALY	■	■
Varighed af ibrutinib ved efterfølgende behandling	Den gennemsnitlige varighed øges fra 5 måneder til 9 måneder	Behandlingsvarigheden ved 2. linje behandling med ibrutinib kan være længere i dansk klinisk praksis end estimeret ud fra registerstudiet	0,52 QALY	■	■
Nytteværdi ved progression	Fald i nytte ved progression baseret på LYM-3002 ekskluderes, så stadiespecifikke nytteværdier alene baseres på ECHO	Datagrundlaget fra LYM-3002 er endnu mere usikkert end datagrundlaget fra ECHO til at estimere en stadiespecifik nytteværdi. Medicinrådet finder det plausibelt, at der sker et fald i nytte ved progression, men undersøger betydningen af at ekskludere dette	0,49 QALY	■	■

Forkortelser: QALY: kvalitetsjusteret leveår; ICER: Incremental Cost Effectiveness Ratio

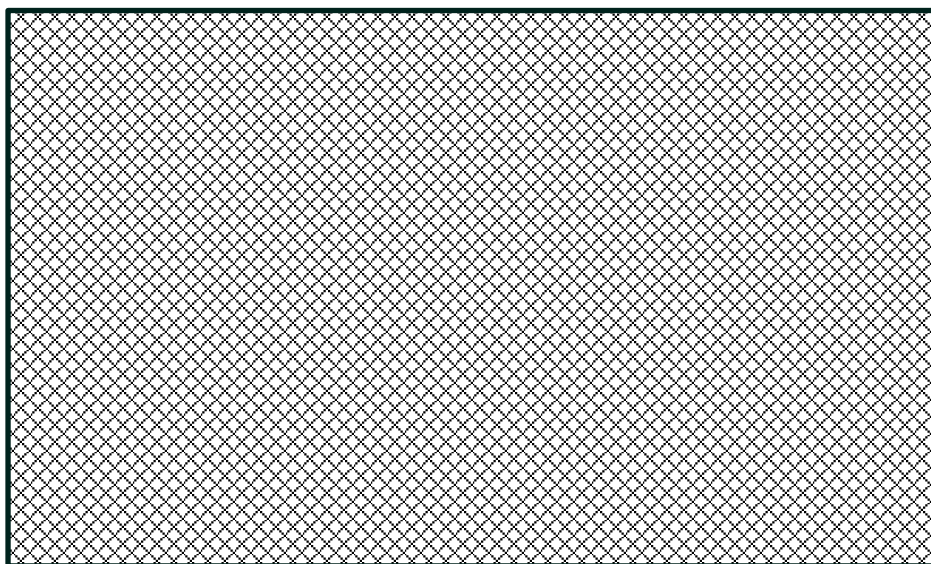


Probabilistisk følsomhedsanalyse

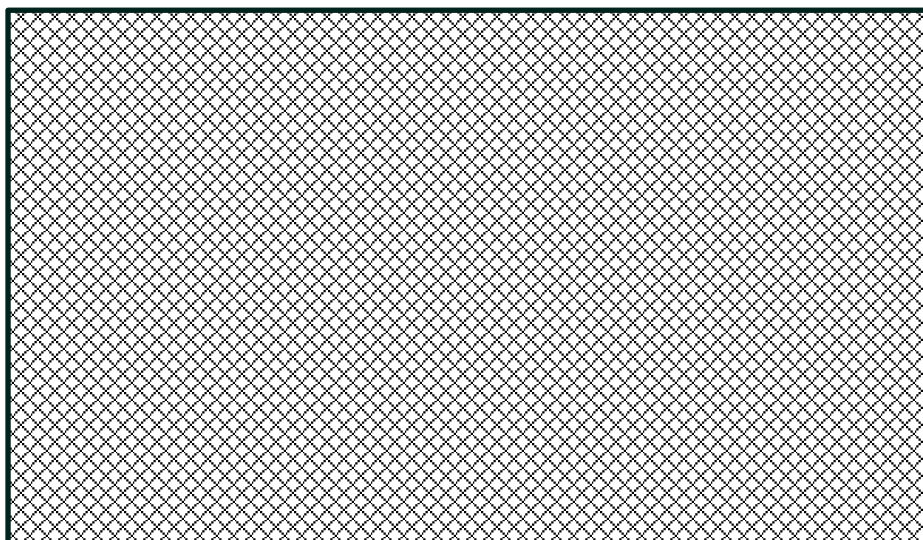
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver relevant modelparameter en plausibel fordeling fremfor et punkttestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes 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.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet parametrene for fordelingerne til at ekstrapolere OS, PFS og TTD (kun for acalabrutinib), de stadiespecifikke nytteværdier, fald i nytte for de inkluderede uønskede hændelser, relativ dosisintensitet og andele samt behandlingsvarighed ved efterfølgende behandlinger.

Resultaterne af PSAen tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 18. I Figur 19 ses sandsynligheden for at ABR vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på PSAen tilpasset Medicinrådets hovedanalyse.



Figur 18. PSA for Medicinrådets hovedanalyse



Figur 19. Cost-effectiveness-acceptability-curve ud fra Medicinrådets hovedanalyse

Variationen i PSA'en er næsten udelukkende drevet af variationerne i parameterestimaterne for eksponentielfordelingerne for OS (QALY-gevinsten) og Weibull-fordelingen for TTD for acalabrutinib (inkrementelle omkostninger). Alle andre inkluderede variable har begrænset betydning for analysens resultat. Det er dog vigtigt at understrege, at årsagen til variationen i QALY-gevinsten hovedsageligt skyldes, at forskellen mellem OS-kurverne for de to arme er meget lille (se afsnit 2.3.3). Derfor resulterer selv små absolutte udsving i parameterestimaterne i store relative forskelle, der kan påvirke ICER'en meget. Det er ligeledes variationerne i parameterestimaterne for OS-kurverne, der er årsag til alle enkeltsimuleringer der viser en negativ QALY-gevinst (punkterne i den nordvestlige kvadrant). Det er dog tydeligt fra de kliniske data, at der ikke er store forskelle i OS mellem armene.

4.1 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 32 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER for cost-utility-analysen. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 4.5.2.

Tabel 32. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Fuld analysepopulation eller COVID-19-censureret population	KM-kurverne for både intervention og komparator påvirkes afhængig af om FAS eller COVID-19-censureret population anvendes.	Medicinrådet har undersøgt betydningen i en følsomhedsanalyse (afsnit 4.5.2)



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	Medicinrådet vurderer, at OS, PFS og TTD overestimeres for både intervention og komparator ved brug af den COVID-19-censurerede population og anvender derfor FAS-populationen	
Parameter		
Estimeret parameter for eksponentielfordeling for OS for intervention og komparator	Usikkerhed om parametrene i de anvendte ekstrapolationsmodeller	Størstedelen af variationen i QALY-gevinsten i PSA'en skyldes usikkerheden på hazardraterne i eksponentielfordelingerne. Dette betyder meget for variationen om ICER i PSA'en, men hovedsageligt fordi OS kurverne ligger så tæt op ad hinanden, at små absolutte forskelle giver store relative forskelle. Derfor tillægges variationerne lille betydning
Estimerede parametre for Weibull-fordelingen for TTD for acalabrutinib	Usikkerhed om parametrene i de anvendte ekstrapolationsmodeller af TTD	Størstedelen af variationen i omkostningerne i PSA'en skyldes usikkerheden på parametrene i Weibull-fordelingen for TTD. Dette kan have betydning, da en længere behandlingsvarighed ikke nødvendigvis betyder en længere PFS eller OS

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at der vil være 42 nye patienter om året, der vil igangsætte behandling med ABR, hvis dette anbefales. Dette er baseret på en samlet incidens på 88 patienter om året, hvoraf 80 % antages at modtage systemisk behandling og 60 % af disse antages at være uegnede til ASCT. Ansøger antager markedsoptag på 100 %.



Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet anvender ansøgers estimer for patientantal, men reducerer markedsoptaget for ABR til 60 % i tilfælde af anbefaling. Medicinrådet vurderer, at en del patienter enten ikke vil kunne tåle den øgede behandling eller enten ikke ønsker at modtage den grundet den øgede toksicitet.

Tabel 33. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
ABR	25	25	25	25	25
PBR	17	17	17	17	17
Anbefales ikke					
ABR	0	0	0	0	0
PBR	42	42	42	42	42

Forkortelser: PBR: placebo+bendamustin+rituximab; ABR acalabrutinib+bendamustin+rituximab.

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af ABR vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. XXXXX DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 34.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 30 mio. DKK i år 5.

Tabel 34. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio, DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX
Anbefales ikke	XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX
Totale budgetkonsekvenser	XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX



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. Barf T, Covey T, Izumi R, van de Kar B, Gulrajani M, van Lith B, et al. Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile. J Pharmacol Exp Ther. 2017;363(2):240–52.
9. Acerta Pharma BV. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) Alone Versus in Combination With Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma [internet]. clinicaltrials.gov; 2025 aug [citeret 20. november 2025]. Rapport nr.: NCT02972840. Tilgængelig fra: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02972840>
10. Harmanen M, Hujo M, Sund R, Sorigue M, Khan M, Prusila R, et al. Survival of patients with mantle cell lymphoma in the rituximab era: Retrospective binational analysis between 2000 and 2020. Br J Haematol. 2023;201(1):64–74.
11. Jiang L, Ladetto M, Hermine O, Kluin-Nelemans JC, Unterhalt M, Dreyling M, et al. 133 | LONG-TERM SURVIVAL TRENDS IN ADVANCED-STAGE MANTLE CELL LYMPHOMA: A POOLED ANALYSIS OF SIX RANDOMIZED PHASE III TRIALS FROM 1996 TO 2020. Hematological Oncology. 2025;43(S3):e133_70093.
12. Trab T, Chanchiri I, Al-Mashhadi AL, Dall EB, Rasch S, Johansen M, et al. Real-world outcomes with ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a Danish population-based study. Blood Neoplasia. 2025;2(3):100128.
13. Robak T, Huang H, Jin J, Zhu J, Liu T, Samoilova O, et al. Bortezomib-Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(10):944–53.



14. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemeister F, Neelapu SS, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):716–23.
15. Foran JM, Cunningham D, Coiffier B, Solal-Celigny P, Reyes F, Ghilmini M, et al. Treatment of mantle-cell lymphoma with Rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20 antibody): analysis of factors associated with response. *Ann Oncol.* 2000;11 Suppl 1:117–21.
16. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, Follows G, Cross M, Fox CP, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica.* 2019;104(2):e68–71.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

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

* Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurdering.



8. Versionslog

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



9. Bilag

9.1 Bilag A: Efterfølgende behandling

Af Tabel 35 ses efterfølgende behandlinger i ECHO (inkl. behandling med acalabrutinib ved overkrydsning), kilde: [Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma | Journal of Clinical Oncology](#), appendix, tabel A1.

Tabel 35. efterfølgende behandlinger i ECHO-studiet

Behandling	ABR (N=299), n (%)	PBR (N=299), n (%)
≥1 subsequent anticancer therapy	30 (10,0)	88 (29,4)
≥1 Bruton tyrosine kinase inhibitor as subsequent treatment	13 (4,3)	76 (86,4)
Acalabrutinib	1 (3,3)	55 (62,5)
Ibrutinib	7 (23,3)	17 (19,3)
Nemtabrutinib	1 (3,3)	0
Pirtobrutinib	2 (6,7)	4 (4,5)
Zanubrutinib	2 (6,7)	5 (5,7)
All subsequent treatment regimens ^b		
BTK ^{is}	13 (4,3)	76 (25,4)
Acalabrutinib	1 (0,3)	54 (18,1)
Ibrutinib	5 (1,7)	11 (3,7)
Ibrutinib/ixazomib (clinical trial)	0	2 (0,7)
Ibrutinib/obinutuzumab	0	1 (0,3)
Ibrutinib/pevonedistat (clinical trial)	0	1 (0,3)
Ibrutinib/R-methotrexate/Ara-C/dexamethasone	1 (0,3)	0
Ibrutinib/venetoclax	0	1 (0,3)
Nemtabrutinib	1 (0,3)	0
Pirtobrutinib	2 (0,7)	3 (1,0)
R-Acalabrutinib	0	1 (0,3)
R-Ibrutinib	1 (0,3)	0
R-Ibrutinib/venetoclax + IT	0	1 (0,3)
R-Pirtobrutinib	0	1 (0,3)
R-Zanubrutinib	0	1 (0,3)
Zanubrutinib	2 (0,7)	4 (1,3)



Behandling	ABR (N=299), n (%)	PBR (N=299), n (%)
Chemotherapy-based ^e	12 (4,0)	29 (9,7)
ASCT	0	1 (0,3)
BEAM	1 (0,3)	0
Bendamustine	1 (0,3)	0
Bendamustine/cinobufagin	0	1 (0,3)
CHOEP	0	1 (0,3)
CHOP	2 (0,7)	4 (1,3)
COP	1 (0,3)	1 (0,3)
Cyclophosphamide	0	1 (0,3)
Cyclophosphamide/etoposide/procarbazine	0	1 (0,3)
DHAP	0	1 (0,3)
ESHAP	0	1 (0,3)
High-dose Ara-C	0	1 (0,3)
High-dose methotrexate	0	1 (0,3)
Hyper-CVAD	0	1 (0,3)
ICE	0	1 (0,3)
Melphalan/fludarabine/cyclophosphamide	1 (0,3)	0
Methotrexate	1 (0,3)	0
Mini-R-CHOP	0	1 (0,3)
Nordic protocol	1 (0,3)	0
R-BAC	0	2 (0,7)
R-CEOP	0	1 (0,3)
R-CHOP	1 (0,3)	5 (1,7)
R-CHOP/R-Ara-C	1 (0,3)	3 (1,0)
R-CHOP/R-DHAOX	0	2 (0,7)
R-CY	1 (0,3)	0
R-DA-EPOCH/high-dose-Ara-C	1 (0,3)	0
R-DHAC	0	1 (0,3)
R-DHAOX	0	2 (0,7)
R-DHAP	1 (0,3)	1 (0,3)
R-FGIV	0	1 (0,3)
R-GEMOX	0	2 (0,7)



Behandling	ABR (N=299), n (%)	PBR (N=299), n (%)
R-HD-CY/DEX	1 (0,3)	0
R-hyper-CVAD	0	1 (0,3)
R-Maxi-CHOP-RM	0	1 (0,3)
TECAM/ASCT	1 (0,3)	0
VCD	1 (0,3)	0
VR-CAP	1 (0,3)	3 (1,0)
Targeted/immune therapy ^c	12 (4,0)	17 (5,7)
BGB-11417 (clinical trial)	1 (0,3)	1 (0,3)
BRD	0	1 (0,3)
CAR-T	0	1 (0,3)
Epcoritamab (clinical trial)	0	1 (0,3)
FLU/CY/CAR-T	1 (0,3)	2 (0,7)
Glofitamab-obinutuzumab	0	1 (0,3)
Lenalidomide	1 (0,3)	4 (1,3)
Mosunetuzumab/polatuzumab vedotin (clinical trial)	0	1 (0,3)
Obinutuzumab	0	1 (0,3)
R-Lenalidomide	2 (0,7)	2 (0,7)
Rituximab	3 (1,0)	1 (0,3)
TQB3909 (clinical trial)	1 (0,3)	0
Umbralisib/ublituximab (clinical trial)	2 (0,7)	1 (0,3)
Venetoclax	1 (0,3)	3 (1,0)
Zilovetamab vedotin (clinical trial)	1 (0,3)	0
Other	1 (0,3)	3 (1,0)
Chinese medicine (unknown active ingredients)	0	1 (0,3)
Radiotherapy	1 (0,3)	2 (0,7)

^aProportion based on the number of patients with at least one subsequent treatment.

^bProportion based on all patients in the full analysis set.

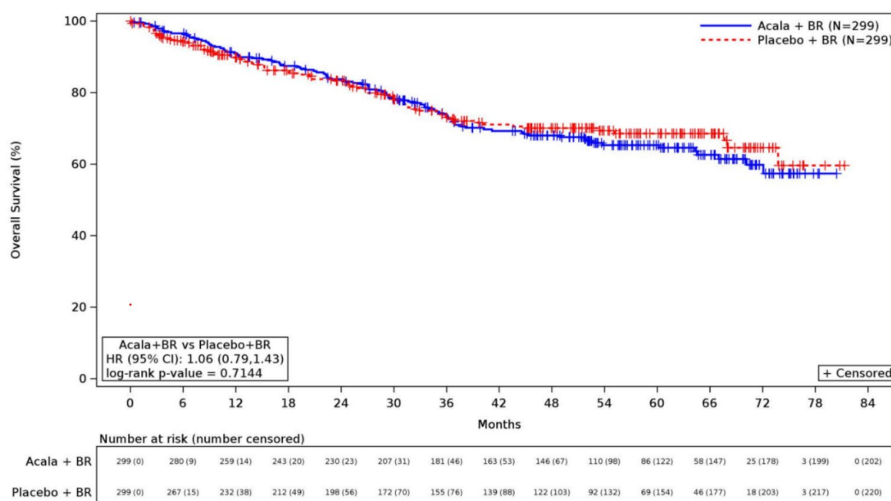
^cIndividual patients could receive >1 therapy within the same therapeutic category.



9.2 Bilag B – Resultater af sensitivitetsanalyser vedr. overkrydsning

Sensitivitetsanalyse vedr. censurering for overkrydsning

Figur 20 viser KM-kurven vedr. OS for patienter der er blevet censureret ved overkrydsning. Figur 21 viser data fra samme sensitivitetsanalyse.



Figur 20. KM-plot af OS sensitivitetsanalyse censureret for overkrydsning. DCO 15. februar 2024. FAS-population.

	Acala + BR (N=299)	Placebo + BR (N=299)
Subject Status		
Events ^a - n(%)	97 (32.4%)	79 (26.4%)
Death	97 (32.4%)	79 (26.4%)
Censored - n(%)	202 (67.6%)	220 (73.6%)
Crossover	0	51 (17.1%)
Lost to follow-up immediately after randomization	2 (0.7%)	1 (0.3%)
Not known to have died at or prior to data cut-off date	157 (52.5%)	131 (43.8%)
Not known to have died at or prior to lost to follow-up or study exit	43 (14.4%)	37 (12.4%)
Overall Survival (months)		
Q1 (95% CI)	34.8 (28.6, 40.2)	32.8 (26.9, 53.4)
Median (95% CI)	NE (72.1, NE)	NE (73.8, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, Max	0.0+, 80.4+	0.0+, 81.3+
Stratified Analysis ^b (vs. Arm 2: Placebo + BR)		
Hazard Ratio (95% CI) ^c	1.06 (0.79, 1.43)	--
p-value ^d	0.7144	--
Unstratified Analysis ^b (vs. Arm 2: Placebo + BR)		
Hazard Ratio (95% CI) ^c	1.08 (0.80, 1.46)	--
p-value ^d	0.6099	--

Acala = Acalabrutinib; BR = Bendamustine and Rituximab; NE = not estimable. "*" indicates a value from a censored subject. Months are derived as days/30.4375. Time to event (or time to censor for censored subjects) is calculated as date of death (or censoring date for censored subjects) - randomization date + 1.

^a Death of any cause.

^b Based on stratified or unstratified Cox-Proportional-Hazards model, by randomization stratification factor Simplified MIPI Score as recorded in IXRS if stratified.

^c Based on stratified or unstratified log-rank test, by randomization stratification factor Simplified MIPI Score as recorded in IXRS if stratified.

^d Estimated based on stratified or unstratified log-rank test for p-value.

Figur 21. Sensitivitetsanalyse af OS vedr. overkrydsnings-censurering. DCO 15. februar 2024. FAS-population.



Sensitivitetsanalyse vedr. overkrydsning og efterfølgende behandling (RPSFT)

Figur 22 viser OS resultater, hvor overkrydsning og efterfølgende behandling er blevet justeret ved RPSFT.

Table 14.2.5.4 Sensitivity Analysis of Overall Survival (OS) Full Analysis Set: Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT) model for crossover and subsequent anti-MCL therapies		
	Acala + BR (N=299)	Placebo + BR (N=299)
Subject Status		
Events ^a - n(%)	97 (32.4%)	106 (35.5%)
Death	97 (32.4%)	106 (35.5%)
Censored - n(%)	202 (67.6%)	193 (64.5%)
Lost to follow-up immediately after randomization	2 (0.7%)	1 (0.3%)
Not known to have died at or prior to data cut-off date	157 (52.5%)	153 (51.2%)
Not known to have died at or prior to lost to follow-up or study exit	43 (14.4%)	39 (13.0%)
Overall Survival Based on Stratified Analysis ^b (months)		
Q1 (95% CI)	34.8 (28.6, 40.2)	28.1 (20.7, 34.0)
Median (95% CI)	NE (72.1, NE)	NE (73.8, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, Max	0.0+, 80.4+	0.1, 76.7+
Stratified Analysis ^b		
Estimated Acceleration Factor(e ^u), (95% CI) ^c	0.78 (0.50, 1.18)	--
Hazard Ratio (95% CI) ^c	0.84 (0.62, 1.14)	--
Overall Survival Based on Unstratified Analysis ^b (months)		
Q1 (95% CI)	34.8 (28.6, 40.2)	28.1 (20.7, 34.5)
Median (95% CI)	NE (72.1, NE)	NE (73.8, NE)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, Max	0.0+, 80.4+	0.0+, 80.8+
Unstratified Analysis ^b		
Estimated Acceleration Factor(e ^u), (95% CI) ^c	0.79 (0.50, 1.22)	--
Hazard Ratio (95% CI) ^c	0.85 (0.63, 1.18)	--

Acala = Acalabrutinib; BR = Bendamustine and Rituximab; Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Model: The RPSFT method evaluates the treatment effect in OS using a causal model for counterfactual survival. The RPSFT uses all data from switchers and non-switchers from randomized subjects in both arms. The RPSFT assumes that acalabrutinib monotherapy or anti-MCL therapies has an effect on survival time (time-to-death) after switching for switchers in Arm 2 (PBR) subjects only, specifically, during switched treatment period and for the residual lifetime after switching.

^a Death of any cause.

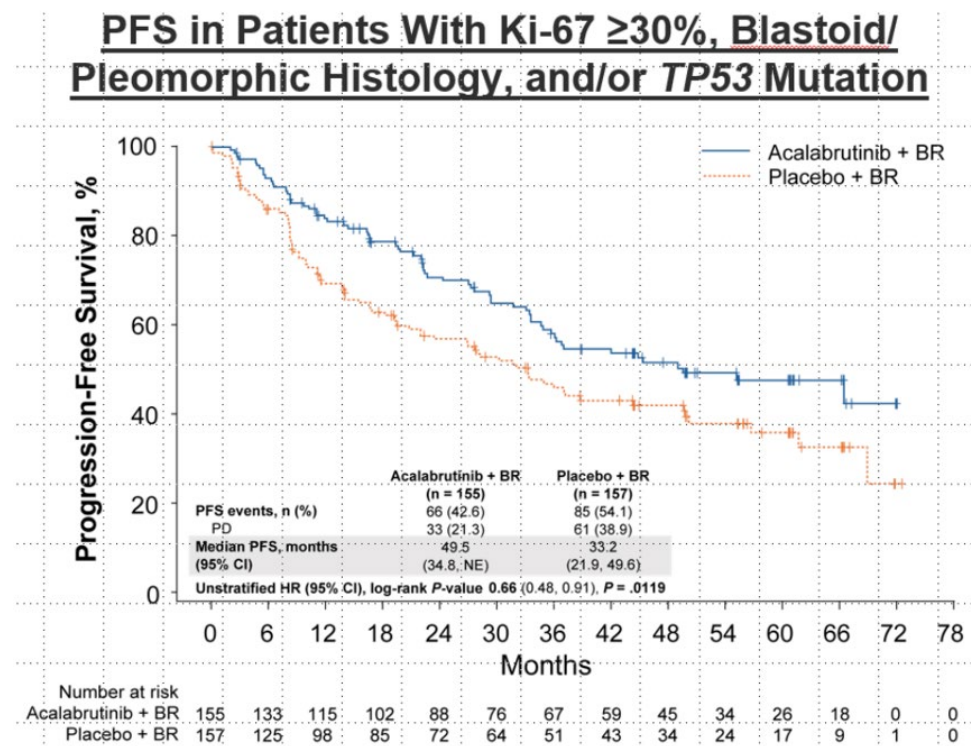
^b Based on stratified or unstratified Cox-Proportional-Hazards model, stratified by randomization stratification factors as recorded in IXRS if stratified.

Based on 1000 bootstrap simulation. The acceleration factor e^u was estimated from the counterfactual time U, from U_i=T_{Ai} + e^uT_{Bi}. Adjusted survival times (U_i) derived for Arm 2 (PBR) subjects, and together with the observed (non-adjusted) survival times for Arm 1 (ABR) subjects, a HR was estimated.

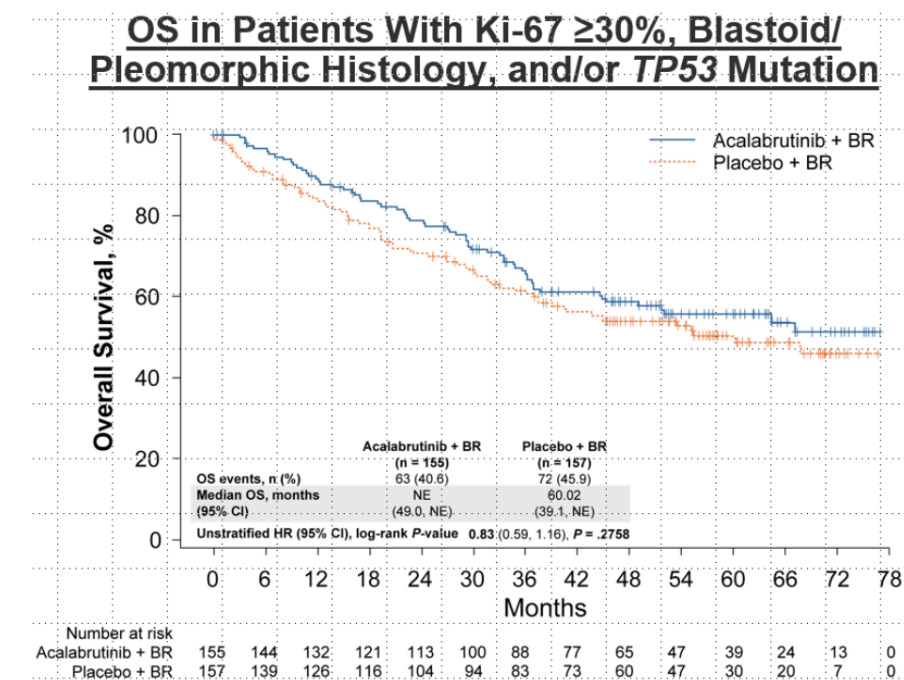
Figur 22. sensitivtetsanalyse af OS, FAS-population. RPSFT.



9.3 Bilag C: Resultater fra subgruppe vedr. højrisiko sygdom



Figur 23. Resultater vedr. PFS for patienter med højrisiko sygdom i ECHO



Figur 24. Resultater vedr. OS for patienter med højrisiko sygdom i ECHO

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk