

Medicinrådets vurdering af brexucabtagene autoleucel til behandling af R/R mantle celle lymfom efter minimum to tidligere behandlinger inkl. en BTKi

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 30. september 2026

Ikrafttrædelsesdato 1. oktober 2026

Dokumentnummer 256171

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Brexucabtagene autoleucel (Tecartus)

Indikation Tecartus er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktært mantle celle lymfom (MCL), efter de er blevet behandlet med to eller flere linjer systemisk behandling, inklusiv en Brutons tyrosinkinase (BTK)-hæmmer.

Lægemiddelfirma Kite Pharma EU B.V.

ATC-kode L01XL06

Sagsbehandling

Proces Revurdering 16-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 24. marts 2026

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 18. juni 2026

Rådets anbefaling 30. september 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 14 uger og 4 dage (74 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lymfekræft



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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 1. oktober 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet brexucabtagene autoleucel til behandling af patienter med recidiveret eller refraktært mantle celle lymfom (MCL), efter de er blevet behandlet med to eller flere linjer systemisk behandling, inklusive en Brutons tyrosinkinasehæmmer (BTKi).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Kite Pharma EU B.V.

Mantle celle lymfom

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

Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel)

Brexu-cel leveres som en celsuspension af kimære antigenreceptor (CAR)-positive autologe T-celler (CAR-T celler). Det vil sige, at cellerne stammer fra patienten selv, hvor de først isoleres og genmodificeres, inden de gives tilbage til patienten. CAR-T cellerne er nu i stand til at genkende et bestemt protein på overfladen af tumorcellerne (CD19). Hvis det sker, aktiveres T-cellen og slår tumorcellen ihjel.

Måldosis for celsuspensionen er 2×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler pr. kg legemsvægt, med et maksimum på 2×10^8 CAR-positive levedygtige T-celler.

Behandlingen er en engangsbehandling, som administreres IV. Behandlingen administreres 3-14 dage efter gennemførelse af lymfocytdepleterende kemoterapi.

Cirka 6 patienter vil kandidere til behandlingen pr. år.



Nuværende behandling i Danmark

Der findes ingen fast defineret behandling af patienter med R/R MCL i 3. linje. Valget vil afhænge af en individuel vurdering af den enkelte patient baseret på tidligere behandlinger, relapstid, almentilstand, andre sygdomme og alder. Typisk vil forskellige kombinationer af immun-kemoterapi være relevante eller targeteret behandling med fx lenalidomid. Tidligere behandlinger, fx BTKi, kan i nogle tilfælde også overvejes. De forskellige typer nuværende behandling vil i denne vurdering indgå i en samlet pulje som komparator til brexu-cel i vurderingen og betegnes som *standard of care* (SoC).

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af brexu-cel er baseret på en indirekte sammenligning mellem det ukontrollerede studie ZUMA-2 og det retrospektive studie SCHOLAR-2. ZUMA-2 bidrager med data vedr. brexu-cel, mens SCHOLAR-2 bidrager med data vedr. SoC. I ZUMA-2 var den mediane opfølgningstid ca. 68 måneder, og i SCHOLAR-2 var den ca. 28 måneder.

Ansøger har indsendt data for samlet overlevelse (OS) mellem ZUMA-2 og SCHOLAR-2. Derudover har ansøger indsendt data for brexu-cel (ZUMA-2) vedr. progressionsfri overlevelse (PFS), helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og sikkerhed.

Median OS i ZUMA-2 var ca. 44 måneder og 16 måneder i SCHOLAR-2, hvilket giver en absolut forskel på ca. 28 måneder til brexu-cels fordel. Sammenligningen er dog forbundet med væsentlig usikkerhed, da studierne er forskellige mht. studiedesigns og det ikke kan sikres, at alle prognostiske faktorer har været ens mellem studierne som følge af manglende forankring.

Median PFS i ZUMA-2 var 24,2 måneder, og ved 12 måneder var ca. 60 % stadig progressionsfrie. Der findes ikke komparativt data for PFS.

I ZUMA-2 viste data ikke en forskel i helbredsrelateret livskvalitet fra baseline til måned 6 efter infusion af brexu-cel. Der findes ikke komparativt data vedr. helbredsrelateret livskvalitet.

Bivirkningsprofilerne for brexu-cel og nuværende standardbehandling er meget forskellige. I vurderingen inddrages der kun en opgørelse over bivirkninger vedr. brexu-cel, da nuværende standardbehandling kan være en pulje af mange forskellige behandlinger. Forventningen vil dog være, at nuværende standardbehandling vil give kendte bivirkninger relateret til bl.a. kemoterapi. Brexu-cel er en anden behandlingsmodalitet og bivirkningsprofilen er derfor anderledes. Dog vil der være overlap mellem hæmatologiske bivirkninger som følge af forbehandling med lymfocytdepleterende kemoterapi inden brexu-cel infusion.

I ZUMA-2 var de hyppigst rapporterede uønskede hændelser $\geq$ grad 3: Reduceret antal neutrofile (53 %), anæmi (51 %), reduceret antal hvide blodlegemer (41 %) og reduceret antal blodplader (38 %). Ved CAR-T behandlinger er der særlig opmærksomhed på neurologiske hændelser og CRS-bivirkninger. Disse forekom hos hhv. 31 % og 15 % af patienterne i ZUMA-2 ($\geq$ grad 3). De er håndterbare med rette monitorering og behandling (både forebyggende og symptombehandling).



Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en partitioned survival-model. Analysen tager udgangspunkt i effektdata fra ZUMA-2 studiet og data vedr. helbredsrelateret livskvalitet fra ZUMA-2 studier samt en NICE-ansøgning til ibrutinib (2016) for R/R MCL.

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

Den væsentligste usikkerhed i analysen angår den estimerede andel af progressionsfrie og langtidsoverlevende for brexu-cel-armen. Medicinrådet har udført en følsomhedsanalyse, hvor ekstrapoleringen af både OS og PFS baserer sig på hhv. eksponentielfordelingen og log-normalfordelingen frem for Weibull i brexu-cel-armen. For følsomhedsanalysen med eksponentielfordelingerne falder den estimerede QALY til 1,9 med en tilhørende ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. For følsomhedsanalysen med log-normalfordelingerne stiger den estimerede QALY til 2,9 med en tilhørende ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultatet er robust overfor ændring af nytteværdisætningen for progredierede patienter.

Tabel A1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Brexu-cel	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	4,51	1,93	2,58
Totale QALY	3,82	1,59	2,23
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 876.281 DKK/LY Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/ly		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.015.699 DKK/QALY Beregnet med SAIP: [REDACTED]		

I analysen **med** effektbaseret aftale estimeres en QALY-gevinst pr. patient på ca. 2,23 QALY (2,58 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [REDACTED]. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED], jf. tabel A2.

Tabel A21. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse med effektbaseret aftale, diskonterede tal

	Brexu-cel	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	Brexu-cel	Kemoterapi	Forskel
Totale leveår	4,51	1,93	2,58
Totale QALY	3,82	1,59	2,23
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med SAIP: ■■■ DKK pr. leveår		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: ■■■ DKK pr. QALY		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af brexu-cel vil resultere i budgetkonsekvenser for regionerne på ca. ■■■ DKK i år 5 sammenlignet med SoC, og budgetkonsekvenserne er relativt stabile gennem alle år. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 12,3 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Mantle celle lymfom	12
1.3	Brexucabtagene autoleucel	13
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Effekt og sikkerhed	15
2.1	Litteratursøgning	15
2.1	Kliniske studier	16
2.1.1	ZUMA-2	17
2.1.2	SCHOLAR-2	18
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål	19
2.2.1	Population	20
2.2.2	Intervention	23
2.2.3	Komparator	24
2.2.4	Effektmål	24
2.3	Sammenligning af effekt	25
2.3.1	Analysemetode	25
2.3.2	Oversigt over effektestimater	25
2.3.3	Samlet overlevelse (OS)	26
2.3.4	Progressionsfri overlevelse (PFS)	31
2.4	Sammenligning af sikkerhed	34
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	38
3.	Helbredsrelateret livskvalitet	38
3.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	38
3.1.1	EQ-5D-5L og EQ-VAS	39
3.1.1.1	Studiedesign	39
3.1.1.2	Dataindsamling	39
3.1.1.3	Resultater vedr. EQ-5D-5L og EQ-VAS	40
3.1.2	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet	42
3.2	Nytteværdier	43
3.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier	43
3.2.2	Beregning af nytteværdier	43
3.2.3	Resultater for nytteværdier	44
3.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier	44
4.	Sundhedsøkonomisk analyse	45
4.1	Grundantagelser	45
4.2	Model	45
4.2.1	Datagrundlag	45
4.2.2	Modeltype og modelstruktur	46



4.3	Omkostninger	47
4.3.1	Lægemiddelomkostninger	47
4.3.1.1	Forslag til risikodelingsaftale	51
4.3.2	Administrationsomkostninger	51
4.3.3	Sygdomshåndtering	51
4.3.4	Bivirkningsomkostninger	53
4.3.1	Efterfølgende behandlinger	59
4.3.2	Patientomkostninger	60
4.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	61
4.5	Resultater.....	62
4.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	62
4.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	63
4.1	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	66
5.	Budgetkonsekvenser.....	67
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel	67
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	67
6.	Referencer.....	69
7.	Sammensætning af fagudvalg	71
8.	Versionslog.....	72
9.	Bilag	73
9.1	Bilag A: Efterfølgende behandlinger i ZUMA-2	73
9.2	Bilag B: Efterfølgende behandlinger i SCHOLAR-2	75
9.3	Bilag C: uønskede hændelser i ZUMA-2	76



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 71.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
ALL:	Akut lymfatisk leukæmi
ASCT:	Autolog stamcelletransplantation
BTKi:	Brutons kinase inhibitorer
CAR-T:	Chimeric Antigen Receptor T-celleterapi
CI:	Konfidensinterval
CLL:	Kronisk lymfatisk leukæmi
CRS:	Cytokinfrigivelsessyndrom
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:	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MIPI:	<i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>



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



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet brexucabtagene autoleucel til behandling af patienter med recidiveret/refraktær (R/R) mantle celle lymfom (MCL) efter minimum to tidligere behandlinger (heriblandt en BTKi).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Kite Pharma EU B.V.

Kite Pharma EU B.V. fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 14. december 2020.

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.



Prognose bestemmes af flere faktorer, bl.a. af Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI)-score¹, blastoid eller pleomorf morfologi², høj Ki-67³, høj laktatdehydrogenase (LDH), 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 studierne gennemførsel er kommet nye behandlinger med fx Brutons tyrosin kinase inhibitorer (BTKi) der blev introduceret for ca. 10 år siden [5]. BTKi virker ved at blokere enzymet BTK, som spiller en vigtig rolle i udvikling og differentiering af B-celler. Der findes for nuværende to BTKi'er der er godkendt til MCL i EMA: ibrutinib og acalabrutinib.

Et retrospektivt vest-europæisk studie med data fra perioden 2012-2018, fandt en median OS fra initial MCL-diagnose på 64,5 måneder (5,4 år) (95% CI: 51,7-78,5) [6]. Et andet retrospektivt svensk studie med data fra 2006-2018, fandt en nogenlunde sammenlignelig median overlevelse på 4,1 år [7].

1.3 Brexucabtagene autoleucel

Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®), herefter forkortet brexu-cel, er markedsføringsgodkendt i Europa til hhv. Akut lymfatisk leukæmi (ALL) og MCL, hvor MCL vil være fokus i denne rapport (ALL-indikationen er senest behandlet i Medicinrådet den 3. september 2025 og revurderet den 21. januar 2026). Indikationen til MCL, er:

Tecartus er indiceret til behandling af voksne patienter med recideret eller refraktært (R/R) mantle celle lymfom (MCL), efter de er blevet behandlet med to eller flere linjer systemisk behandling, inklusive en Brutons tyrosinkinase (BTK)-hæmmer.

EMA har givet lægemidlet status som orphan medicine og har givet det en såkaldt conditional approval, som indebærer, at markedsføringsindehaver skal indsende data for langtidseffekt og -sikkerhed i en patientpopulation bestående af kvinder, ældre og svært

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

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

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

⁴ Ændringer (mutationer) i genet (TP53) kan ødelægge genetets 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.



syge patienter med R/R MCL. EMA forventer at modtage resultater fra et prospektivt observationelt studie senest december 2027.

Brexu-cel er en CD19-rettet CAR-T-behandling. CAR-T-celler er T-celler, som er genetisk manipuleret til at udtrykke en kimær antigenreceptor (CAR), rettet imod et overfladeantigen på en tumorcelle. En CAR er således et fusionsprotein bestående af flere komponenter, herunder et ekstracellulært specifikt antigenbindende domæne, intracellulære signaleringsdomæner tilhørende T-cellereceptoren og forskellige co-stimulerende domæner. Når en CAR-T-celle genkender antigen på tumorcellen, aktiveres den, hvorved den prolifererer, bliver cytotoxisk og dræber tumorcellen. Brexu-cel er et CD19-rettet genetisk modificeret autologt T-celle-immunterapiprodukt, der binder til CD19-udtrykkende cancerceller og normale B-celler.

Før infusion med brexu-cel skal patienten have gennemgået følgende:

- Høst/leukaferese af patientens hvide blodlegemer (heri T-celler).
- Lymfocytdeleterende kemoterapi bestående af daglige intravenøse infusioner af cyclophosphamid 500 mg/m² og fludarabin 30 mg/m². Begge anbefales administreret på dag 5, 4 og 3 inden infusion med brexu-cel, men brexu-cel kan administreres helt op til 14 dage efter afslutning af kemoterapi.
- Præmedicinering for at undgå potentielle infusionsreaktioner af brexu-cel. Præmedicineringen består af paracetamol 500 – 1000 mg og dephenhydramin 12,5 – 25 mg 1 time før infusion med brexu-cel.

Brexu-cel leveres som en patientspecifik celleduspension af CAR-positive autologe T-celler. Måldosis er 2×10^6 CAR-positive T-celler pr. kg legemsvægt, med et maksimum på 2×10^8 CAR-positive T-celler til patienter der vejer ≥ 100 kg. Infusionen tager max 30 min. Det skal sikres, at minimum en dosis tocilizumab samt udstyr til behandling af cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) er tilgængelig inden administration af brexu-cel.

Brexu-cel fremstilles i Holland, og må kun administreres på et certificeret behandlingscenter (certificeret af markedsføringsindehaver).

Der vil være ca. 4-6 patienter pr. år som vil kandidere til behandlingen.



1.4 Nuværende behandling

Beskrivelse af nuværende behandling fokuseres primært på tredjelinjebehandling (3L) og efterfølgende linjer, svarende til indikationen for brexu-cel til MCL. Et kort oprids af standardbehandlingen kan ses af Figur 1 og er: Patienter i førstelinjebehandling vil enten blive tilbudt autolog stamcelletransplantation, hvis de er egnede eller kemo-immunterapi. Andenlinjebehandling vil for langt de fleste bestå af ibrutinib (en BTKi) indtil progression, men nogle vil også få kemoterapi.

	Patienter egnet til ASCT	Patienter ikke egnet til ASCT
1L	R + Kemoterapi (R - <u>maxiCHOP</u> eller R - Ara C) → Høj dosis kemoterapi (BEAM) → ASCT → R-vedligehold	R + kemoterapi (R-B, R-CHOP, R-BAC, VR-CAP)
	Relaps / refraktær	
2L	<u>Ibrutinib</u> (nogle få får kemoterapi)	
	Relaps / refraktær	
≥3L	Kemoterapi eller <u>targeterede</u> behandlinger, fx <u>lenalidomid</u>	

Figur 1: Nuværende behandling af MCL

Tredjelinjebehandling og derefter:

Til 3L MCL findes der begrænset evidens for at anbefale en bestemt behandling. Valget af behandling vurderes for den enkelte patient og afhænger blandt andet af tidligere behandlinger, relapsfri tid, performancestatus, komorbiditet og alder. Det vil typisk være forskellige kemoterapier og targeteret behandlinger eller eksperimentelle behandlinger fx med inklusion i kliniske protokoller. Genbehandling med tidligere afprøvede regimer kan overvejes hvis patienten har haft lang remission.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke udført en litteratursøgning vedr. den kliniske effekt og sikkerhed af brexu-cel, selvom der ikke findes et direkte sammenlignende studie mellem brexu-cel og nuværende standardbehandling. Ansøger begrundet det med, at der findes et studie vedr. nuværende behandling, som er designet til at matche studiet for brexu-cel. De inkluderede studier og publikationer ses af Tabel 1.



2.1 Kliniske studier

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

Tabel 2. Studier inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ZUMA-2 [NCT02601313] [1]	Voksne patienter med R/R MCL, der havde modtaget mellem 1-5 tidligere behandlinger	Brexu-cel 2×10^6 CAR T celler/kg (forudgående behandling med leukafarese og konditionerende kemoterapi med fludarabine 30 mg/m ² /dag og cyclofosamid 500 mg/m ² /dag på dag -5, -4, og -3)	Ingen	Primære effektmål: ORR (CR og PR) Sekundære effektmål: PFS, OS, DOR, AEs	<i>OS, PFS, EQ-5D-5L og AEs</i>
SCHOLAR-2 [2,3]	Voksne patienter med R/R MCL, som tidligere havde modtaget BTKi, og var progredieret enten på en BTKi eller som følge af intolerance.	Forskellige systemiske behandlinger. De mest almindelige behandlinger var lenalidomid og bendamustin+rituximab	Ingen	OS	OS

Forkortelser: AE: Adverse events, BTKi: Brutons tyrosin kinase inhibitor, CR: Komplet respons, DOR: Duration of response, MCL: Mantle celle lymfom, OS: Overall survival, ORR: Overall response rate, PFS: Progression free survival, PR: Partielt respons, R/R: Relaps/refraktær.



2.1.1 ZUMA-2

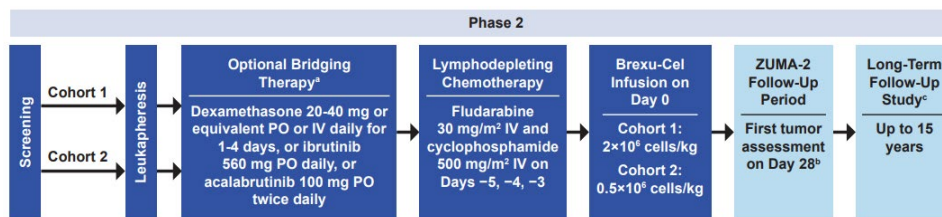
ZUMA-2 var et ublindet, enkeltarmet, multicenter, fase II studie, som undersøgte effekten af brexu-cel i en population med R/R MCL som havde været behandlet med op til fem tidligere behandlingsregimer inkl. en BTKi. Patienterne skulle være ≥ 18 år og have histologisk bekræftet MCL. Det primære effektmål var ORR (andel med partielt respons/PR eller komplet respons/CR), mens sekundære effektmål var varighed af respons (DOR), progressionsfri overlevelse (PFS), overlevelse (OS), helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og sikkerhed.

Studiet undersøgte oprindeligt to forskellige doser af brexu-cel, og blev derfor opdelt på to kohorter, som var:

- Kohorte 1: modtog $2,0 \cdot 10^6$ CAR T-celler/kg
- Kohorte 2: modtog $0,5 \cdot 10^6$ CAR T-celler/kg

Denne vurdering omfatter kun kohorte 1, da det er den dosis der er godkendt af EMA til indikationen.

Studieforløbet ses af Figur 2.



Figur 2. Studiedesign af ZUMA-2 inkl. opfølgningsperiode. Den relevante kohorte er *cohort 1* [1].

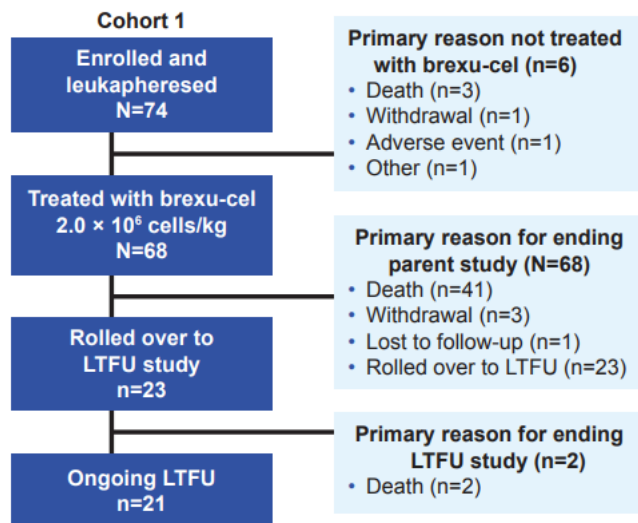
Det var tilladt/valgfrit at anvende bridging terapi mellem leukafarese og lymfocytdepleterende/konditionerende kemoterapi. Patienter, der fik bridging terapi skulle have gentaget en diagnostisk PET-CT-scanning forinden opstart af konditionerende kemoterapi.

Studiet blev udført fra november 2015 – juli 2019 på 20 centre i USA og Europa. Efter brexu-cel infusion blev patienterne fulgt tæt i 3 måneder, hvorefter de overgik til langstidsopfølgning på op til 15 år. Det seneste *data-cut off* (DCO) er fra 1. april 2024, med en median opfølgningstid på 67,8 mdr (interval 58,2-88,6).

Intention to treat (ITT)-populationen (i kohorte 1) bestod af 74 patienter. ITT defineres som alle patienter, der som minimum modtog leukafarese. Brexu-cel blev succesfuldt produceret til 71 patienter, hvoraf 69 modtog konditionerende kemoterapi og 68 modtog brexu-cel.



De 68 patienter udgør modified intention to treat /mITT-populationen og safety analysis set/SAS. Af Figur 3 ses patientdispositionen ved seneste opfølgning (1. april 2024):



Figur 3: Patientflow i ZUMA-2 inkl. opfølgningsstudie

Subgruppeanalyser i ZUMA-2 var: typen af tidligere behandlinger, samt diverse højrisiko prognostiske faktorer.

2.1.2 SCHOLAR-2

SCHOLAR-2 var et retrospektivt, observationelt multicenter, registerstudie med journalgennemgang, som bidrager med *real world evidens* (RWE) vedr. nuværende behandling. Data blev indsamlet fra syv europæiske lande (UK, Frankrig, Tyskland, Spanien, Italien, Sverige og Danmark). Studiets primære formål var at undersøge OS blandt patienter med R/R MCL efter behandling med BTKi. Inklusionskriterierne i SCHOLAR-2 var:

- Patienter ≥ 18 år med R/R MCL
- Patienter som havde modtaget BTKi-behandling mellem juli 2012 og juli 2018, og under BTKi-behandling oplevede sygdomsprogression eller stoppede BTKi-behandling som følge af intolerance

Patienter med påvist CNS-manifestationer blev ekskluderet, det samme gjorde patienter der tidligere havde modtaget CAR-T eller anden T-celleterapi.

Studiet indsamlede retrospektivt data fra perioden juli 2012 – juli 2018. Året 2012 blev valgt eftersom ibrutinib, den første BTKi, blev tilgængelig i 2013.

Studiet inkluderede i alt 240 patienter, som opfyldte inklusionskriterierne. 149 patienter havde modtaget yderligere behandling efter BTKi (postBTKi-behandling), mens 91 ingen behandling modtog postBTKi.



Til sammenligningen med ZUMA-2 blev de 149 patienter, der havde modtaget yderligere behandling efter BTKi, selekteret yderligere på ECOG og opfølgningstid, så der blev dannet en kohorte med 59 patienter, der havde modtaget postBTKi-behandling, og som havde ECOG PS 0-1 (inden for 6 mdr før opstart af postBTKi-behandling) og minimum 12 måneders potentiel opfølgning fra initiering af postBTKi-behandling. Den mediane opfølgningstid for disse 59 patienter var 27,6 måneder (95 % CI 21,9-38,7) efter index-dato. Index-dato var initiering af en ny behandling efter BTKi (post-BTKi behandling).

2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	ZUMA-2: Patienter $\geq$ 18 år med MCL, der havde modtaget 1-5 tidligere behandlinger inkl. en BTKi. SCHOLAR-2: Patienter $\geq$ 18 år med MCL, som har modtaget mindst 1 behandling efter BTKi (postBTKi), ECOG PS 0-1 og mulighed for minimum 12 måneders opfølgning.	Svarer til de forventede patienter i dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis vil man bruge brexu-cel fra 3L, og ikke vente yderligere.	Tager udgangspunkt i patienter fra ZUMA-2.
Intervention	Brexu-cel med en måldosis på 2×10^6 CAR-positive viable T cells per kg kropsvægt med et maksimum på 2×10^8 anti-CD19 CAR-positive viable T celler.	Ansøgers beskrivelse svarer til Medicinrådets forventning til behandling med brexu-cel.	Ansøgers beskrivelse svarer til Medicinrådets forventning til behandling med brexu-cel.
Komparator	Forskellige systemiske behandlinger som blev anvendt i SCHOLAR-2, heraf for hovedparten lenalidomid og BR.	Der findes ingen etableret behandling for patienter fra 3L. Behandlingerne kan være mange forskellige og afhænger bl.a. af tidligere behandlinger og længden på relaps. Medicinrådet accepterer derfor ansøgers valg.	Ansøgers beskrivelse svarer overvejende til Medicinrådets forventning til behandling med nuværende standardbehandling.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Effektmål	Sammenlignende analyse: OS for brexu-cel: ORR, PFS, EQ-5D-5L, AEs	Det har kun været muligt at lave en sammenlignende analyse med SCHOLAR-2 vedr. OS. Medicinerådet vurderer, at OS er et vigtigt og relevant effektmål, men supplerer vurderingen med data fra ZUMA-2 vedr. PFS, EQ-5D-5L og AEs	OS og FFS, samt EQ-5D-5L

Forkortelser: AE: adverse event, ASCT: Autolog stamcelletransplantation, BTKi: Brutons tyrosin kinase hæmmer, BR: Bendamustin+rituximab, DOR: Duration of response, MCL: Mantle celle lymfom, OS: Overall survival, ORR: Overall response rate, PFS: progressionsfri overlevelse, Progression free survival, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PS: Performance status, FFS: Failure free survival.

2.2.1 Population

Baselinekarakteristik for populationerne i ZUMA-2 og SCHOLAR-2 ses af Tabel 3.

Tabel 4. Baselinekarakteristik fra ZUMA-2 og SCHOLAR-2

	ZUMA-2 Brexu-cel (N = 74)	SCHOLAR-2 SoC cohort (N = 59)
Gennemsnitsalder (SD)	63,7 (7,9)	69,5 (9,5)*
Køn, mænd, n (%)	62 (83,8)	43 (73)
Center, %		
USA	91,9 %	0 %
Holland	2,7 %	0 %
Frankrig	4,1 %	30,5 %
Storbritannien	0 %	23,7 %
Sverige	0 %	5,1 %
Danmark	0 %	3,9 %
Tyskland	1,4 %	18,6 %
Italien	0 %	18,6 %
Antal tidligere behandlinger (interval)	3 (1-5)	3 (1-6)
1 tidligere, n (%)	1 (1,4)	3 (5,1)
2 tidligere, n (%)	13 (17,6)	21 (35,6)
3 tidligere, n (%)	34 (45,9)	19 (32,2)
4 tidligere, n (%)	15 (20,3)	6 (10,2)



	ZUMA-2 Brexu-cel (N = 74)	SCHOLAR-2 SoC cohort (N = 59)
5 tidligere, n (%)	11 (14,9)	9 (15,3)
6+ tidligere, n (%)	0 (0,0)	1 (1,7)
Tidligere ASCT, n (%)	31 (41,9)	21 (35,6)
Gennemsnitlig varighed af tidligere BTKi-behandling, måneder (SD)	11,1 (11,0)	11,9 (12,2)
Tidligere BTKi ORR, n (%)	28 (37,8)	23/57 (40,4)
ECOG performance status		
0, n (%)	47 (63,5)	27 (45,8)
1, n (%)	27 (36,5)	32 (54,2)
Sygdomsstadie		
I, n (%)	0 (0,0)	5/49 (10,2)
II, n (%)	2 (2,7)	4/49 (8,2)
III, n (%)	8 (10,8)	9/49 (18,4)
IV, n (%)	64 (86,5)	31/49 (63,3)
Involvering af milt, n (%)	26 (35,1)	16/42 (38,1)
Ekstranodal sygdom, n (%)	43 (58,1)	11/42 (26,2)
Knoglemarvsinvolvering, n (%)	42/73 (57,5)	20/42 (47,6)
Type af tidligere BTKi-behandling, enhver BTKi, n (%)	74 (100)	59 (100)
Ibrutinib, n (%)	62 (83,8)	56 (94,9)
Tilstedeværelse af B-symptomer, n (%)	6 (8,1)	6/42 (14,3)
Stor tumorbyrde, n (%)	10 (13,5)	5/42 (11,9)

Note: Vedr. Baselinekarakteristik i SCHOLAR-2, der ikke blev indsamlet inden for 6 måneder efter opstart af post-BTKi behandling (dvs. indexbehandling), blev betragtet som manglende, undtagen sygdomsstadie, MIPI og blastoid morfologi, som fik et 12-måneders vindue. MIPI, Ki67, blastoid morfologi, antal hvide blodlegemer, t(11:14) og overekspression af cyclin D1 blev ikke inkluderet i denne tabel på grund af en høj grad af manglende data (≥50%) i SCHOLAR-2.

*kilde Hess et al. 2024 [2] som inkluderer yderligere én ekstra patient, N=60.

Forkortelser: ASCT: autolog stamcelletransplantation, BTKi,: Bruton tyrosine kinase inhibitor,; ECOG,: Eastern Cooperative Oncology Group,; ITT, intention: Intention-to-treat,; ORR,: Overall response rate,; OS,: overall Overall survival,; SD, standard: Standard deviation. , SoC: Standard of care.

Efterfølgende behandlinger i ZUMA-2

I ZUMA-2 var der [REDACTED] patienter der i alt fik [REDACTED] behandlinger efter brexu-cel (dvs. ca. [REDACTED] typer efterfølgende behandlinger pr. patient). Af bilag A (afsnit 9.1) ses typerne af efterfølgende behandlinger i ZUMA-2.



Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at der er forskelle mellem nogle betydende baselinekarakteristika, men at populationerne samlet set forventes at have en nogenlunde sammenlignelig prognose. De væsentligste forskelle mellem populationerne er:

- Bedre ECOG PS for patienter i ZUMA-2 (63,5 % med PS = 0 i ZUMA-2 vs. 45,8 % i SCHOLAR-2). Dette kan isoleret set påvirke prognosen positivt i ZUMA-2 ift. SCHOLAR-2.
- Lavere alder i ZUMA-2 (63,7 vs 69,5). Dette kan isoleret set påvirke prognosen positivt i ZUMA-2 ift. SCHOLAR-2.
- Mere fremskredne sygdomsstadier i ZUMA-2 (86,5 % vs. 63,3 % med stadium IV sygdom, samt 58,1 % vs. 26,2 % med ekstranodal sygdom). Dette kan isoleret set påvirke prognosen negativt i ZUMA-2 ift. SCHOLAR-2.
- I ZUMA-2 har de fleste fået tre tidligere behandlinger (45,9 %), mens de fleste har fået to tidligere behandlinger i SCHOLAR-2 (35,6 %). Dette kan isoleret set påvirke prognosen negativt i ZUMA-2 ift. SCHOLAR-2.
- Høj grad af manglende data i SCHOLAR-2 for vigtige prognostiske markører som KI67, morfologisk subtype, MIPI-score, hvilket giver usikkerheder om hvor sammenlignelige populationerne er.

Sammenligningen af data er baseret på et ukontrolleret studie mod real world data, hvor patienterne i et klinisk studie typisk udgør en mere selekteret population, der kan have en bedre prognose end den almene patient i klinisk praksis, som indgår i SCHOLAR-2. Dette medfører en usikkerhed i sammenligningen af de to studier. Derudover er der heller ingen fælles forankring mellem studierne til at sandsynliggøre, at der ikke er faktorer med prognostisk betydning med uens fordeling mellem studierne.

Af de to populationer er populationen i SCHOLAR-2 mest sammenlignelig med populationen i dansk klinisk praksis, men i dansk klinisk praksis vil det forventes, at hovedparten har modtaget 2 tidligere behandlinger forinden brexu-cel tilbydes (kun 35,6 % havde modtaget 2 tidligere behandlinger i SCHOLAR-2, mens ca. 60 % havde modtaget ≥ 3). Det samme gør sig gældende for ZUMA-2, hvor patienterne også er tungere behandlet inden de får brexu-cel end patienter i dansk klinisk praksis (kun 17,6 % havde modtaget 2 tidligere behandlinger i ZUMA-2, mens ca. 81 % havde modtaget ≥ 3 hovedparten).

Medicinrådet bemærker, at mange af de efterfølgende behandlinger anvendt i ZUMA-2 efter brexu-cel kan anses som palliative, og sandsynligvis gentagelser af tidligere anvendte behandlinger (BTKi, rituximab, venetoclax, lenalidomid m.fl.). Der er ■ patienter som efterfølgende fik alloge SCT (allo-SCT). I dansk klinisk praksis anvendes det dog meget sjældent grundet den betydelige behandlingsrelaterede morbiditet og mortalitet (maksimalt ved én patient årligt i Danmark). Anvendelsen af allo-SCT kan trække overlevelsen op i ZUMA-2, men det drejer sig om meget få patienter, derfor vurderes det at have minimal betydning.



I ZUMA-2 blev 5 patienter genbehandlet med brexu-cel efter progression (DCO 5. okt. 2023).



2.2.2 Intervention

Behandlingen med brexu-cel består af en enkelt infusion af CAR-positive autologe T-celler. Måldosis er 2×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler pr. kg legemsvægt, med et maksimum på 2×10^8 CAR-positive, levedygtige T-celler til patienter, der vejer 100 kg og derover.

Forud for administration af brexu-cel behandles patienterne med lymfocytdepleterende kemoterapi, bestående af cyclophosphamide 500 mg/pr m^2 kropsoverflade intravenøst (IV) og fludarabine 30 mg/ pr m^2 kropsoverflade. Det anbefales i EMA's SmPC, at kemoterapien doseres på dag -5, -4 og -3 før infusion med brexu-cel, og det anbefales at der maksimalt går 14 dage mellem afslutning af kemoterapien til infusion med brexu-cel [4].

Patienterne modtager derudover paracetamol 500 til 1000 mg og diphenhydramine 12,5 til 25 mg ca. en time inden infusion med brexu-cel. Formålet er at minimere potentielle akutte infusionsreaktioner. Derudover anbefales det også i EMA's SmPC, at lægemidlet tocilizumab, der er en interleukin-6 receptor hæmmer, er klar til brug ved administration af brexu-cel og den efterfølgende monitoreringsperiode [4]. Anvendelsen af tocilizumab kan blive relevant i tilfælde af at patienten oplever symptomer på *cytokine release syndrome* (CRS).

For at holde patientens tilstand stabil under produktionen af CAR-T cellerne, var præspecificeret bridging-terapi tilladt i ZUMA-2 pr. investigators valg. 28 patienter i ITT-populationen (heraf 25 i mITT) modtog bridging terapi i ZUMA-2. Typen af bridging terapi var en BTKi og/eller kortikosteroid⁵.

Medicinrådets vurdering af intervention

Ovenstående beskrivelse svarer til Medicinrådets forventninger til behandling med brexu-cel i dansk klinisk praksis.

Anvendelse af bridging vil også være relevant i dansk klinisk praksis, da erfaringerne med bridging er gode fra andre sygdomsområder, fx diffust storcelle B-celle lymfom. Høj

⁵ Bridging terapi opdelt på lægemidler: ibrutinib (n=14), dexametason (n=12), acalabrutinib (n=5), methylprednisolon (n=2), heraf var der 8 patienter som modtog kombination af BTKi og kortikosteroid



tumorbyrde er associeret med forøget risiko for alvorlig CRS og muligvis ringere chance for komplet respons (CR) og lav tumorbyrde er associeret med højere responsrater.

Type af bridging vil være individuelt og afhænger af progressionsintensitet, tumorbyrde og respons på tidligere behandling. I den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger valgt at inkludere omkostninger til bridgingsterapi, læs mere herom i afsnit 4.3.1.

Median tid fra leukaferese til brexu-cel var 13 dage i ZUMA-2. Medicinrådet forventer baseret på tidligere erfaringer med CAR-T-behandlinger, at der kan gå lidt længere tid i klinisk praksis. Der vil derfor være en større risiko for, at patienten progredierer mens de venter på brexu-cel, end man har observeret i studiet. I forsøg på at undgå netop dette, vil det også være relevant at anvende bridging til alle patienter i dansk klinisk praksis. I ZUMA-2 døde 3 (4 %) af patienter mellem leukaferese og brexu-cel.

2.2.3 Komparator

Der findes ingen etableret behandlingspraksis for patienter med R/R MCL efter progression på mindst to tidligere systemiske behandlingslinjer. Ansøger anvender SCHOLAR-2-studiet som syntetisk kontrolarm.

I SCHOLAR-2 fik patienterne et bredt udsnit af forskellige behandlinger. Ca. 42 % fik kemoterapi (+/- antistoffer som rituximab), ca. 55 % fik targeteret behandling fx BTKi, lenalidomid-regimer og bortezomib-regimer og ca. 20 % fik anden targeteret behandling, bl.a. venetoclax [2]. Af bilag B (afsnit 9.1) ses den fulde liste af alle typer behandlinger administreret post-BTKi i SCHOLAR-2 for kohorten med 149 patienter (dvs. alle som fik post-BTKi uden yderligere selektion).

I den sundhedsøkonomiske analyse antager ansøger, at komparator omfatter følgende behandlinger: R-BAC, R-CHOP, BR, R-lenalidomid, bendamustin og lenalidomid.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet er enig med ansøger i de angivne behandlingsregimer kan være repræsentative for behandlinger givet til danske patienter i 3L.

2.2.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data vedr. OS, PFS, ORR, HRQoL (målt ved EQ-5D-5L og EQ-VAS) og uønskede hændelser.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet anvender de indsendte effektmål, men undlader ORR, da de øvrige anses som dækkende for vurderingen.



2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har indsendt en naiv sammenlignende analyse mellem ZUMA-2 og SCHOLAR-2. Det har kun været muligt at sammenligne effekten ift. OS, da det var det eneste effektmål som blev undersøgt i SCHOLAR-2. Sammenligningen tager udgangspunkt i ITT fra ZUMA-2 (N=74) og tilsvarende kohorte i SCHOLAR-2 (N=59).

Der findes en justeret indirekte sammenligning af de to studier, Hess et al. 2024 [2], hvor der justeres for forskellige prognostiske faktorer. Ansøger har valgt ikke at indsende denne, da den viser samme resultater som den naive sammenligning, og derudover vil bidrage med yderligere usikkerhed vedr. analyse design og kompleksitet.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet tager udgangspunkt i den naive sammenlignende analyse mellem ZUMA-2 og SCHOLAR-2 som er indsendt af ansøger. Analysen er usikker, da den er uforankret og alle prognostiske faktorer derfor skal være ens, i SCHOLAR-2 er der bl.a. en del manglende data vedr. prognostiske faktorer (se afsnit 2.2.1)

Den justerede analyse af Hess et al. 2024 bidrager ikke med mere sikkerhed til vurderingen, og introducerer yderligere usikkerheder. I den justerede analyse justeres der ikke for alle prognostiske faktorer, og justeringen af bl.a. ECOG-PS, som er en vigtig prognostisk markør, lykkedes ikke. Det er også usikkert om justeringen betyder, at andre variable der ikke blev justeret for, blev mere skæve.

Medicinerådet inkluderer yderligere effektmål fra ZUMA-2, disse omfatter: helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D-5L, PFS og uønskede hændelser af brexu-cel.

2.3.2 Oversigt over effektestimater

Resultater fra den naive sammenligning (OS) og single-armdata fra ZUMA-2 (PFS og uønskede hændelser) fremgår i Tabel 4.

Tabel 5. Oversigt over effektestimater

Effektmål	ZUMA-2 (brexu-cel)	SCHOLAR-2 (SoC)	Forskel
OS			
Median OS (95% CI)		15,7 mdr (10,0; 30,9)	
12 mdr OS-rate (95% CI)		57,5% (44,8; 69,3)	
PFS			
Median PFS (95% CI)	24,2 mdr (10,7; 43,9)	Ingen data	Kan ikke beregnes



Effektmål	ZUMA-2 (brexu-cel)	SCHOLAR-2 (SoC)	Forskel
12 mdr PFS-rate (95% CI)	60,0 % (47,6; 70,4)		
Antal med uønsket hændelser grad ≥3, n (%)		Ingen data	Kan ikke beregnes

Forkortelser: CI: konfidensinterval OS: Overall survival, PFS: Progression free survival, SoC: standard of care

2.3.3 Samlet overlevelse (OS)

Ansøger har indsendt OS-data for 1) ZUMA-2 med DCO 1. april 2024 (median opfølgning på 67,8 mdr, range 58,2-88,6) og 2) fra SCHOLAR-2 (median opfølgning på 27,3 mdr).

OS blev i ZUMA-2 defineret som tiden fra infusion af brexu-cel til død af enhver årsag. OS i SCHOLAR-2 blev defineret som tiden fra initiering af første post-BTKi behandling til død af enhver årsag.

Af Tabel 5 ses ujusterede data for OS i begge studier, og af Figur 4 og Figur 5 ses KM-data for OS i hhv. ZUMA-2 og SCHOLAR-2.

Tabel 6. OS-resultater ZUMA-2 og SCHOLAR-2

	ZUMA-2, Brexu-cel (N=74)	SCHOLAR-2, SoC (N=59)
Døde, n (%)		-
Levende, n (%)		-
KM median, mdr (95% CI)	43,9 (24,6; 59,2)	15,7 (10,0; 30,9)
Hazard ratio (95 % CI) [2]	0,48 (0.31; 0,77)	
OS-rate, % (95% CI)		
12 mdr		57,5
24 mdr		Ca. 40 (aflæst på KM-kurven, figur 5)
36 mdr		Ca. 26 (aflæst på KM-kurven, figur 5)
42 mdr		Ca. 20 (aflæst på KM-kurven, figur 5)
60 mdr		-

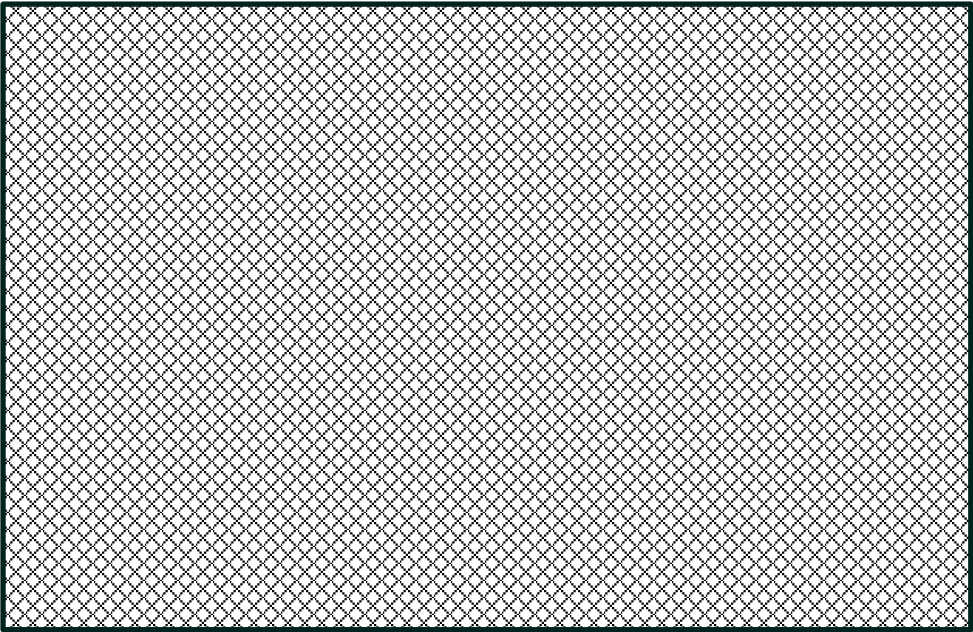


	ZUMA-2, Brexu-cel (N=74)	SCHOLAR-2, SoC (N=59)
--	--------------------------	-----------------------

87 mdr 

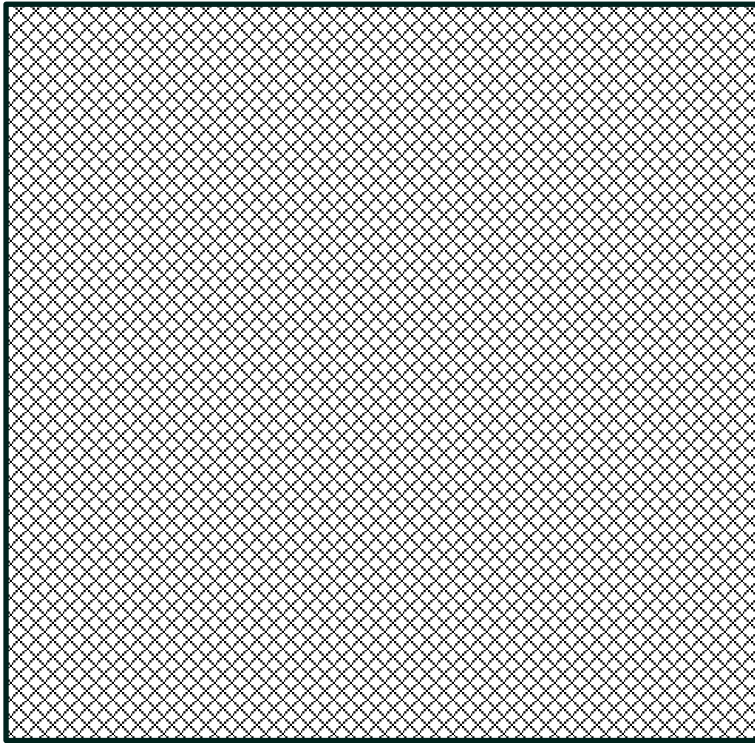
-

Forkortelser: OS: Overall survival, KM: Kaplan Meier, SoC: Standard of care.



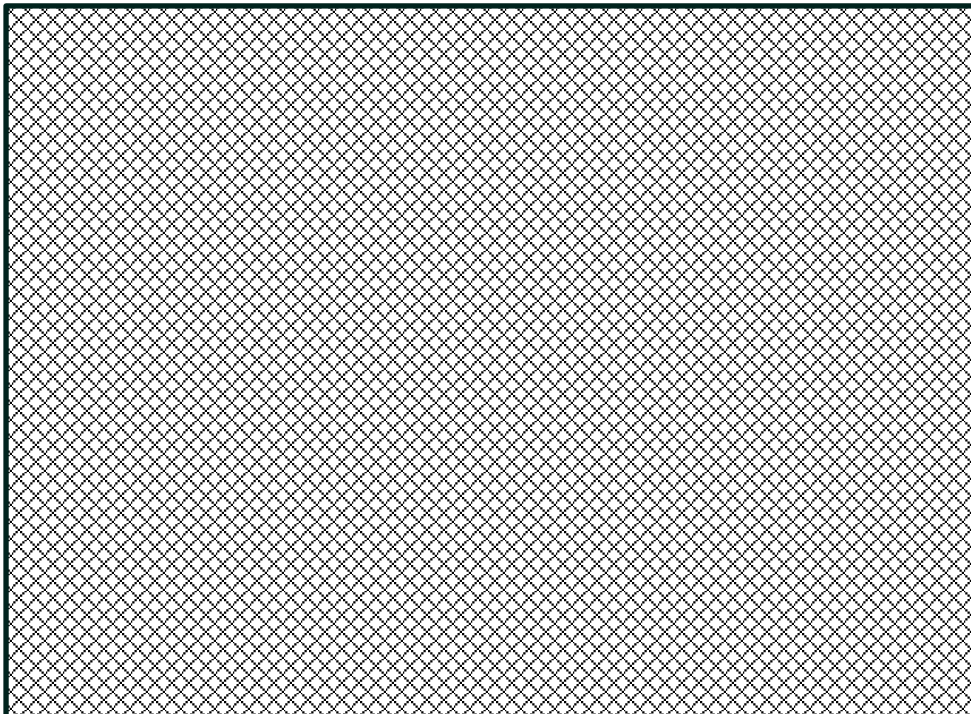
Figur 4. KM-kurve af OS – FAS (n=74), ZUMA-2. DCO 1. april 2024 (kilde: data on file, Kite Pharma)

KM-kurven for SCHOLAR-2 ses af Figur 5.



Figur 5. KM-kurve fra SCHOLAR-2 vedr. OS, n=59 (kilde: Data on file, Kite Pharma)

Af Figur 6 ses de to OS-kurver lagt sammen i samme KM-plot.



Figur 6. KM-kurve for OS i SCHOLAR og ZUMA-2 (kilde: Kite Pharma)



Medicinrådets vurdering af OS

Data for OS er modne i begge studier og indikerer, at behandling med brexu-cel øger OS ift. SoC. Sammenligningen er dog forbundet med usikkerheder pga. forskelle i studiedesigns og studiepopulationer. Det er derfor usikkert hvor stor den reelle effektforskel er. Der er for nyligt publiceret real world data (Ahmed et al. 2025) fra en opfølgning af 476 patienter behandlet med brexu-cel i Canada og USA. Disse resultater viste tilsvarende resultater som ZUMA-2 med 12 måneders OS på 75 % [5].

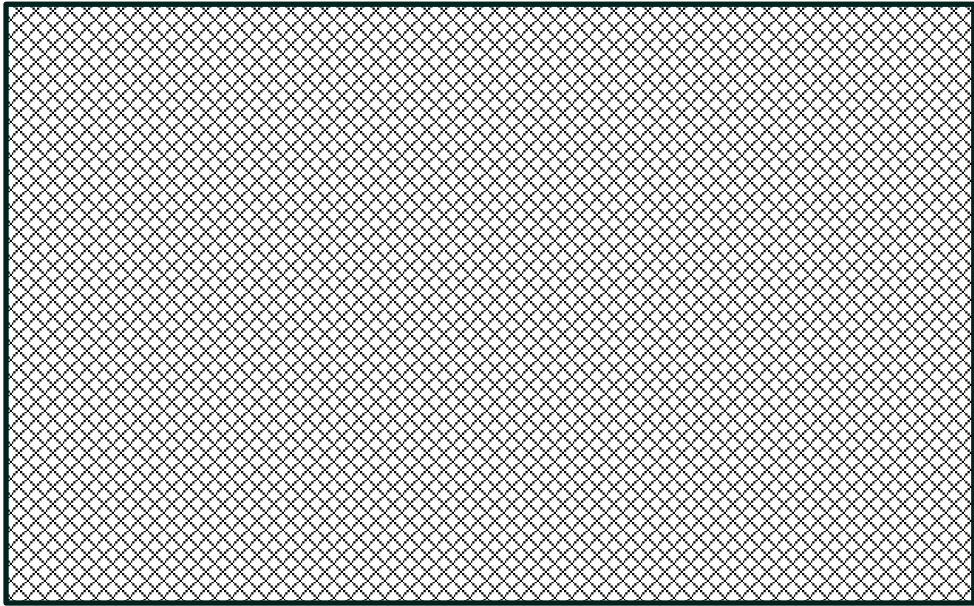
I SCHOLAR-2 studiet observeredes en median OS på ca. 16 mdr. hvilket ift. dansk klinisk praksis kan virke højt. RWE-data fra danske patienter (Trab et al. 2025) angiver en median OS fra 2L på 12 mdr. [6] Data er dog baseret på et langt mere heterogent patientgrundlag med ældre og mere syge patienter.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

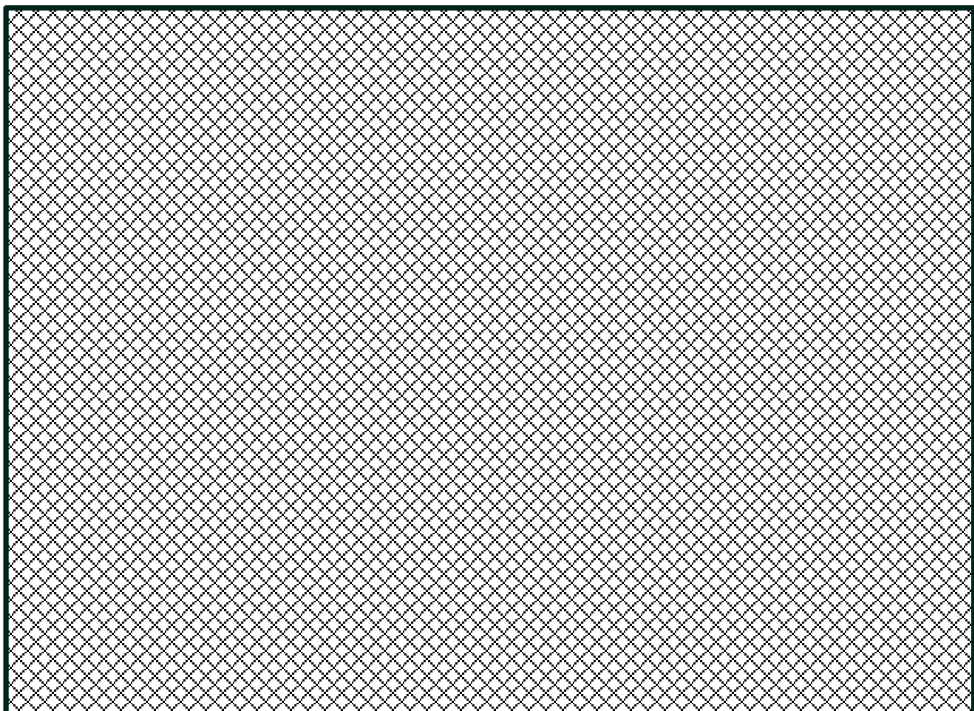
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster forbundet med at anvende brexu-cel sammenlignet med SoC er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data fra ZUMA-2-studiet, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ansøger vurderer, at der ikke er proportionale hazards mellem behandlingsarmene, og anvender derfor separate modeller for OS for at sikre fleksibilitet i den sundhedsøkonomiske model. For at ekstrapolere det observerede OS-data har ansøger testet syv standard parametriske modeller: eksponentiel, Weibull, Gompertz, loglogistic, lognormal, gamma og generaliseret gamma.

På baggrund af statistisk fit (AIC og BIC), visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver, samt klinisk plausibilitet i forhold til hazardfunktionens form og OS højere end PFS, vælger ansøger at anvende en lognormal fordeling til at ekstrapolere OS-data for brexu-cel-armen. For SoC-armen (SCHOLAR-2) anvendes en Weibull-fordeling. Ansøger estimerer på baggrund af valget af ekstrapoleringskurverne, at patienter i gennemsnit har en OS (justeret for baggrunds dødelighed) på hhv. [REDACTED] måneder i brexu-cel-armen og [REDACTED] måneder i SoC-armen.



Figur 7. Parametriske fremskrivninger for samlet overlevelse i brexu-cel (ikke justeret for baggrunds dødelighed)



Figur 8. Parametriske fremskrivninger for samlet overlevelse i SoC (ikke justeret for baggrunds dødelighed)

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinrådet vurderer, at ekstrapoleringen af både brexu-cel og SoC-armen i ansøgers base-case overestimerer samlet overlevelse.

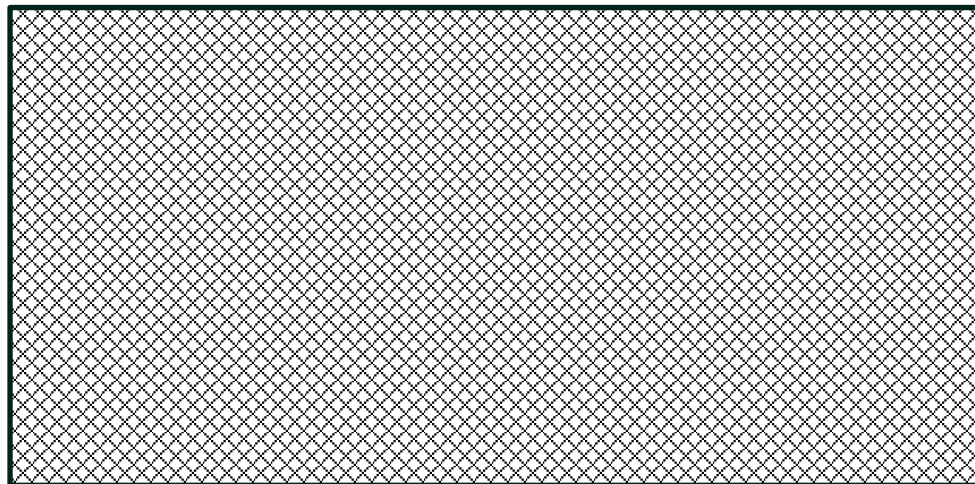


For brexu-cel-armen vurderer Medicinrådet, at Weibull-fordelingen er den mest klinisk plausible fordeling til fremskrivning af samlet overlevelse. Valget er dog forbundet med betydelig usikkerhed, da der hverken foreligger klinisk erfaring med brexu-cel i dansk praksis eller observationsdata med længere opfølgning end den, der er tilgængelig fra ZUMA-2-studiet. Dermed mangler der et solidt grundlag for at understøtte valget af en specifik parametrisk fordeling til ekstrapolering.

På den baggrund har Medicinrådet gennemført to følsomhedsanalyser, hvor brexu-cel fremskrives ved brug af henholdsvis en eksponentiel fordeling og en log-normal fordeling for både OS og PFS.

For SoC-armen vurderer Medicinrådet, at fremskrivning med den eksponentielle fordeling er den klinisk mest plausible, selvom plausibiliteten af hazardfunktion for eksponentielfordelingen er ringere end ansøgers valgte Weibull-fordeling. Vurderingen er hovedsageligt taget på baggrund af klinisk erfaring, hvor det er tvivlsomt om patienter vil være i live efter 10 år.

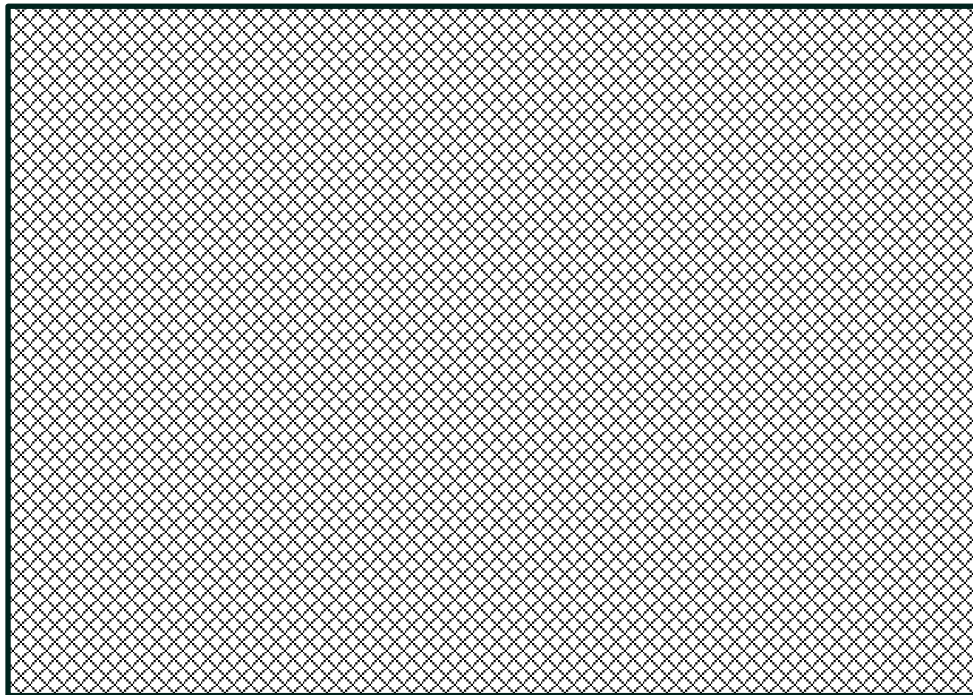
En visualisering af OS kurverne for SoC og brexu-cel, som anvendes i Medicinrådets hovedanalyse, er vist i Figur 9.



Figur 9: Ekstrapolering OS for både brexu-cel og SoC

2.3.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Der findes kun data vedr. PFS fra ZUMA-2. PFS-data er opgjort ved DCO 1. april 2024. Median PFS var [REDACTED] i ITT-populationen, heraf havde 49 haft et PFS-event ([REDACTED] var progredieret, [REDACTED] var censureret). PFS-raten var ved 12 mdr. [REDACTED] ved 36 mdr. [REDACTED] og ved 60 mdr. [REDACTED].



Figur 10. KM-plot af PFS i ZUMA-2

Medicinrådets vurdering af PFS

Data for PFS i ZUMA-2 er modne med en median PFS på 24 mdr. (2 år). Det er tvivlsomt om brexu-cel har et kurativt potentiale, da PFS-kurven ikke flader ud og der er få tilbage i risiko fra måned 64. Der er dog patienter som i ZUMA-2 oplever en lang progressionsfri tid.

Da der ikke er PFS-data for SoC, kan der ikke foretages en sammenligning for PFS. Med nuværende standardbehandling er erfaringen dog, at median PFS er kortere end 24 måneder. Det bedste data fra klinisk praksis er igen Trab et al. 2025 [6] som fandt en median PFS på 6 mdr. Resultatet fra Trab et al. forventes dog at være underestimeret, da de 6 måneder er baseret på en population af patienter med dårligere almen status end patienter, der vil kandidere til brexu-cel.

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster forbundet med at anvende brexu-cel sammenlignet med SoC er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede PFS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Da SCHOLAR-2-studiet ikke rapporterede PFS-data, har ansøger anvendt en indirekte metode til at estimere PFS for SoC. Konkret er der anvendt en konstant HR på 0,727, som er udledt fra en litteraturbaseret metaanalyse af patienter med R/R MCL efter BTKi-behandling, som ansøger har udført, men ikke offentliggjort (data on file). Meta-analysen inkluderede både OS og PFS, og begge endepunkter blev modelleret med eksponentielle fordelinger, hvilket indebærer en stærk antagelse om konstant hazard over tid for både PFS og OS. Under denne antagelse beregnes HR som forholdet mellem hazardraterne for PFS og OS:



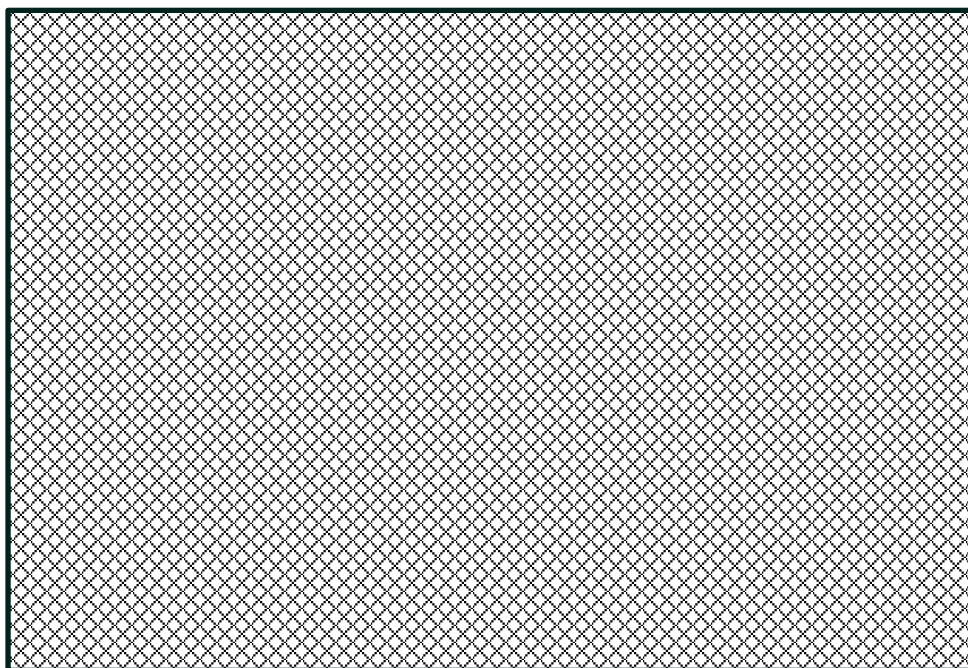
$$HR = \frac{h_{PFS}}{h_{OS}}$$

Den estimerede HR på 0,727 blev derefter anvendt til at justere OS-kurven for SoC-armen og dermed udlede en PFS-kurve.

For brexu-cel-armen har ansøger ekstrapoleret det observerede PFS-data ved de syv standard parametriske modeller: eksponentiel, Weibull, Gompertz, loglogistic, lognormal, gamma og generaliseret gamma.

På baggrund af statistisk fit (AIC og BIC), visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver, samt klinisk plausibilitet i forhold til hazardfunktionens form og at PFS skal være lavere end OS, vælger ansøger at anvende en lognormal fordeling til at ekstrapolere PFS-data for brexu-cel-armen.

Ansøger estimerer på baggrund af valget af ekstrapoleringskurverne, at patienter i gennemsnit har en PFS på 60 måneder og en median PFS på 21,5 måneder for brexu-cel-armen (justeret for baggrunds dødelighed). For SoC-armen er den gennemsnitlige PFS 19,3 måneder og median PFS 11,5 måneder.



Figur 11. Parametriske fremskrivninger for PFS i brexu-cel

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

For brexu-cel vurderer Medicinrådet, at Weibull-fordelingen er den mest klinisk plausible parametriske fordeling til brug for fremskrivning af progressionsfri overlevelse. Valget er, ligesom for OS, forbundet med betydelig usikkerhed, da der hverken foreligger klinisk erfaring med brexu-cel i dansk praksis eller observationsdata med længere opfølgning end den, der er tilgængelig fra ZUMA-2-studiet. Da der mangler et solidt grundlag for at understøtte valget af en specifik parametriske fordeling til ekstrapolering gennemfører



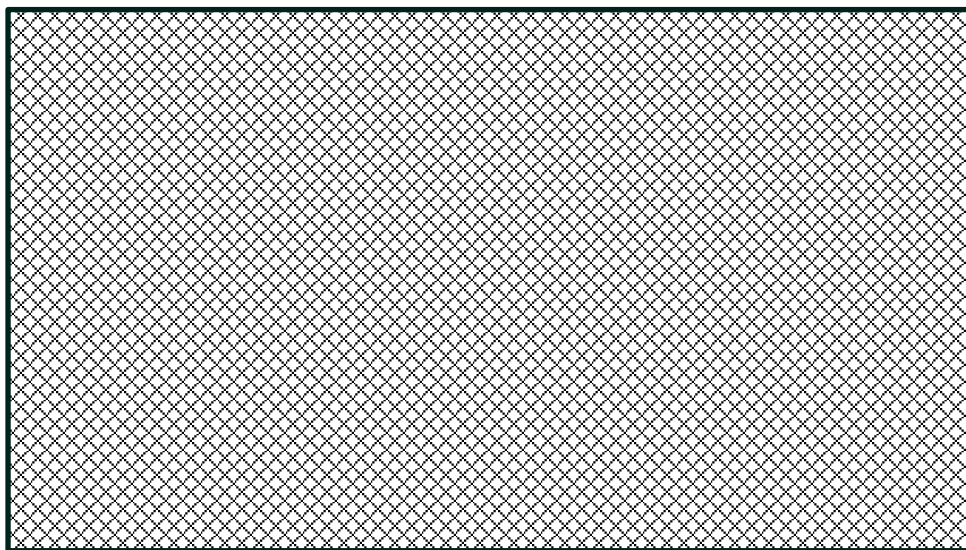
Medicinerådet to følsomhedsanalyser, hvor brexu-cel fremskrives ved brug af henholdsvis en eksponentiel fordeling og en log-normal fordeling for både OS og PFS.

Medicinerådet vurderer derudover, at der er betydelige usikkerheder forbundet med brugen af en konstant HR på 0,727 til at estimere PFS for SoC-armen. Der er væsentlig usikkerhed knyttet til overførbareheden af den anvendte HR fra den bagvedliggende meta-analyse til både SCHOLAR-2-populationen og til dansk klinisk praksis. Patientpopulationer, behandlingsmønstre og opfølgingsforhold kan variere betydeligt, hvilket kan påvirke relevansen og validiteten af den estimerede HR. Derudover bygger HR estimatet på en antagelse om, at forholdet mellem PFS og OS er konstant over tid og dermed kan udtrykkes som en fast HR samt at hazards for både PFS og OS er konstante. Det er en antagelse, som sjældent afspejler det kliniske forløb, hvor risikoen for progression og død typisk varierer over tid.

Medicinerådet vurderer, at ansøgers estimerede tid i det progressionsfri stadie (ca. 18 måneder) i SoC-armen er overestimeret. I stedet vurderer Medicinerådet, at patienter i gennemsnit vil være progressionsfrie i omkring 12 måneder.

På den baggrund justerer Medicinerådet HR for standardbehandlingen, så den svarer til en gennemsnitlig PFS på 12 måneder, hvilket giver en HR på 0,5. Da Medicinerådet antagelse også er forbundet med usikkerhed, udføres en følsomhedsanalyse, hvor HR sættes til ansøgers antagelse (0,727)

En visualisering af PFS kurverne for SoC og brexu-cel er vist i Figur 12.



Figur 12. Ekstrapolering PFS for brexu-cel og SoC

2.4 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har indsendt sikkerhedsdata fra ZUMA-2, hvor der tages udgangspunkt i sikkerhedspopulationen (SAS), hvilket vil sige alle der fik mindst én dosis brexu-cel, $n=68$. Opgørelsen blev foretaget d. 5. oktober 2023, og opgøres som *treatment emergent*



adverse events (TEAE). Ansøger har ikke indsendt data for sikkerhed af komparator. Af Tabel 6 ses overblik over sikkerhedsdata fra ZUMA-2. Alle patienter (100 %) oplevede mindst én uønsket hændelse, og alvorlige uønskede hændelser (SAEs) forekom hos 72 % af patienterne, mens 99 % oplevede mindst én uønsket hændelse af minimum grad 3.

Tabel 7. overblik over uønskede hændelser i ZUMA-2, SAS-population.

Brexu-cel, N=68	
Antal af patienter med ≥ 1 AE, n (%)	68 (100 %)
Antal af patienter med ≥ 1 SAE, n (%)	49 (72 %)
Antal af patienter med ≥ 1 CTCAE grad 3 AE, n (%)	67 (99 %)
TEAEs af særlig interesse, n(%) [1]	
CRS, alle grader	62 (91)
Grad ≥ 3	10 (15)
Neurologisk event, alle grader	43 (63)
Grad ≥ 3	21 (31)
Trombocytopeni, alle grader	50 (74)
Grad ≥ 3	36 (53)
Neutropeni, alle grader	59 (87)
Grad ≥ 3	58 (85)
Anæmi, alle grader	47 (69)
Grad ≥ 3	36 (53)
Infektion, alle grader	37 (54)
Grad ≥ 3	26 (38)
Hypogammaglobulinæmi, alle grader	14 (21)
Grad ≥ 3	1(1)
SAEs som forekom i $\geq 5\%$ af patienterne	
Anæmi	4 (6 %)
Feber	14 (21 %)
Lungebetændelse	12 (18 %)
Sepsis	4 (6 %)



Brexu-cel, N=68	
Encefalopati	12 (18 %)
Konfusionstilstand	5 (7 %)
Akut nyreskade	5 (7 %)
Hypoksi	7 (10 %)
Respirationssvigt	4 (6 %)
Hypertension	11 (16 %)

Forkortelser: AE: Adverse event, SAE: Serious adverse event, CTCAE: Common terminology criteria for adverse events, TEAE: Treatment emergent adverse events, CRS: Cytokine release syndrome.

Hændelser af særlig interesse ved CAR-T-behandlinger omfatter bl.a. CRS og neurologiske hændelser (hvori 'Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome'/ICANS er inkluderet).

CRS er et inflammatorisk respons udløst af cytokin-frigivelse, hvilket hyppigt opstår i forlængelse af behandling med CAR-T. CRS forekom hos 15 % i grad ≥ 3 . CRS opstod 2 dage (interval 1-13 dage) efter brexu-cel infusion og fortog sig inden for 10 dage (median). De typiske CRS-symptomer var feber, hypotension og hypoxi (alle grader). Neurologiske hændelser, heriblandt ICANS, er velkendte hændelser efter et CAR-T forløb, og er formentlig inflammatorisk udløst grundet T-celle ekspansionen og forekommer ofte i forlængelse eller under CRS. Hændelserne kan være langvarige og debutere sent i forløbet. Neurologiske hændelser forekom hos 31 % i grad ≥ 3 . De mest almindelige hændelser (alle grader) var tremor, encefalopati og konfusion. De opstod efter median 7 dage (interval 1-32 dage efter brexu-cel infusion og fortog sig efter 15 dage (median).

Derudover var de hyppigste grad ≥ 3 uønskede hændelser (forekommende hos minimum 5% af populationen) reduceret antal neutrofile (53 %), anæmi (51 %), reduceret hvide blodlegemer (41 %), reduceret antal blodplader (38 %), neutropeni (34 %). Se hele listen i Tabel 30 i bilag C (afsnit 9.3).

Der var to patienter som døde som følge af uønskede hændelser: 1) en patient døde som følge af pneumoni 37 dage efter brexu-cel infusion. Patienten havde fra dag 21 til dødstidspunktet haft grad 4 respiratorisk svigt og respiratorisk distress syndrom. Hændelsen blev relateret til konditioneringen med kemoterapi. 2) en patient døde som følge af bakteræmi med stafylokok (methicilin-resistent *staphylococcus aureus*) på dag 134 efter brexu-cel infusion. Dødsfaldet blev relateret til både konditionering og brexu-cel.

I ZUMA-2 blev der anvendt flere forskellige typer understøttende behandling til håndtering af uønskede hændelser. Understøttende behandling vil sige lægemidler som blev administreret på dagen eller efter infusion af brexu-cel. 59% blev behandlet med kortikosteroider (med eller uden tocilizumab), 71% blev behandlet med tocilizumab



(med eller uden kortikosteroider), 56 % fik både kortikosteroider og tocilizumab, 22% modtog vasopressorer, 35% fik immunglobulin [7]. Behandlingerne blev især anvendt til behandling af CRS og neurologiske hændelser.

Der er endnu ikke rapporteret nogen sekundære maligniteter relateret til brexu-cel, men Komitéen for Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) i EMA har identificeret en risiko for sekundære T-celle maligniteter og anbefaler, at patienter, der behandles med CAR-T, skal monitoreres livslangt for sekundære maligniteter [8].

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

En kvantitativ sammenligning af resultater for sikkerhed mellem brexu-cel og SoC er ikke mulig pga. manglende data for SoC. Medicinrådet vurderer dog, baseret på klinisk erfaring, at profilerne vil være forskellige som følge af forskellige behandlingsmodaliteter, men med væsentlig hæmatologisk toksicitet til fælles som følge af konditioneringsbehandling og både tidligere og nuværende kemoterapi for SoC-armen. Derudover vil brexu-cel være associeret med betydelige og mange uønskede hændelser i starten, mens SoC (kemoterapi/targeterede behandlinger) er forbundet med et længere behandlingsforløb, som også vil have et mere langstrakt forløb med uønskede hændelser ift. brexu-cel.

Sikkerhedsprofilen ved brexu-cel synes sammenlignelig med allerede ibrugtagne CAR-T-behandlinger, som man i klinisk praksis har opnået god erfaring med. Medicinrådet vurderer i lighed med andre CAR-T behandlinger, at brexu-cel er en krævende behandling at gennemgå for patienten og med potentielt alvorlige bivirkninger, hvilket betyder, at det kun vil være patienter i god almen tilstand og med tilstrækkelig organfunktion som vil være kandidater til behandlingen.

Ved CAR-T behandlinger er der særlig opmærksomhed på CRS og ICANS. Særligt ICANS af grad ≥ 3 er alvorlige og medfører indlæggelse, ofte behandling på intensiv afdeling og sommetider irreversible, livstruende skader. Hyppigheden og varigheden af hændelserne observeret i ZUMA-2 er sammenlignelige med CAR-T erfaringer fra klinisk praksis. Derudover stemmer data vedr. CRS og ICANS og sikkerhed generelt overens med data fra patienter behandlet med brexu-cel i klinisk praksis fra Canada og USA mellem 2020 – 2022, også selvom mange af patienterne ikke ville kunne indgå i ZUMA-2 qua inklusionskriterierne [5].

Hypogammaglobulinæmi, er der også særlig opmærksomhed ved, da det gør patienterne sårbare for infektioner. Det behandles med immunglobulinsubstitution i henhold til gældende standarder. Der var 21 % der oplevede hypogammaglobulinæmi i alle grader, mens 35 % modtog immunglobulinsubstitution.

Der er usikkerheder vedr. langtidsbivirkninger og senfølger efter behandling med brexu-cel, trods en relativt lang opfølgning (67 mdr) ift. prognosen. Det lille patientgrundlag i ZUMA-2 kan medføre, at der kan være langtidsbivirkninger ved behandlingen som endnu ikke er kendt, fx sekundær malignitet, som det anbefales at behandlede patienter monitoreres livslangt for. I dansk klinisk praksis vil man følge den nationale retningslinje for CAR-T behandling af voksne som bl.a. beskriver opfølgning og behandling af fx CRS og ICANS [9].



2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Brexu-cel er alene undersøgt i et ukontrolleret fase II studie (ZUMA-2). Komparator (SoC) er baseret på real world data fra det retrospektive SCHOLAR-2-studie. En sammenligning af så forskellige studiedesigns medfører væsentlige usikkerheder i vurderingen af effekt og sikkerhed, da populationerne, omstændighederne osv. ikke kan antages at have været identiske. Derudover er det en uforankret sammenligning som forudsætter, at der ikke er forskel nogen faktorer af prognostisk betydning, hvilket ikke kan verificeres. En sammenligning mellem ZUMA-2 og SCHOLAR-2 vil derfor medføre risiko for en systematisk skævhed, som giver usikkerhed om den reelle effektforskel. Derudover er datagrundlaget baseret på få patienter, som ikke har været blændet til behandlingen, hvilket øger usikkerheden ift. fortolkning af effekt og sikkerhed.

3. Helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger anvender livskvalitetsdata fra ZUMA-2 studiet. Da ZUMA-2 ikke indeholder en komparatorarm antager ansøger, at den helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL) mellem brexu-cel-armen og SoC-armen er sammenlignelig.

Ansøger har afrapporteret HRQoL for EQ-5D-5L og EQ-VAS fra ZUMA-2, se Tabel 7. Instrumentet EQ-5D-5L anvendes til beregning af nytteværdier, se afsnit 3.2

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	Median opfølgningstid: 6 måneder. DCO: 24. juli 2024	Klinisk effekt og Nytt eværdier	ZUMA-2	Afsnit 3.1
EQ-VAS	Median opfølgningstid: 6 måneder. DCO: 24. juli 2024	Klinisk effekt	ZUMA-2	Afsnit 3.1

Forkortelser: DCO: Dansk Cut Off HRQoL: Health Related Quality of Life.



3.1.1 EQ-5D-5L og EQ-VAS

3.1.1.1 Studiedesign

EQ-5D-5L og EQ-VAS blev indsamlet i ZUMA-2 blandt de patienter, som modtog behandlingen med brexu-cel, dvs. mITT (n = 68). Da HRQoL-data udelukkende er baseret på mITT og ikke ITT-populationen (n = 74), er der en risiko for selektionsbias. Patienter, som blev inkluderet i studiet, men ikke modtog infusion, er ekskluderet fra HRQoL-analysen, og deres helbredstilstand kan have afvejet fra dem, der blev behandlet med brexu-cel.

3.1.1.2 Dataindsamling

Målingerne for EQ-5D-5L og EQ-VAS blev foretaget på fire tidspunkter; ved screening kort før konditionering (baseline), uge 4, måned 3 og måned 6 efter baseline. Målingerne blev udført før andre procedurer eller vurderinger. DCO er foretaget d. 24. juli 2024 vedr. HRQoL.

Tabel 8 og Tabel 9 indeholder et overblik over antal besvarelser og besvarelsesandele ved de forskellige opfølgningstidspunkter for hhv. EQ-5D-5L. Besvarelsesandele på EQ-VAS var tilnærmelsesvis identisk med besvarelsesandele i EQ-5D-5L. Tabel 9 indeholder overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier for EQ-5D-5L:

Tabel 9. Overblik over besvarelser – EQ-5D-5L

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	tal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
Baseline	68	62	91,2 % (dvs. 62/68)	91,2 % (dvs. 62/68)
Uge 4	68	51	75 % (dvs. 51/68)	75 % (dvs. 51/68)
Måned 3	64	55	85,9 % (dvs. 55/64)	81 % (dvs. 55/68)
Måned 6	58	43	74,1 % (dvs. 43/58)	63 % (dvs. 43/68)

*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.



Tabel 10. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier i ZUMA-2 – EQ-5D-5L

Helbredsstadie	Antal besvarelser i helbredsstadiet N	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse i helbredsstadiet N
PF	■	■
PD	Ikke oplyst	Ikke oplyst

Forkortelser: PF: Progression free, PD: Progressed disease

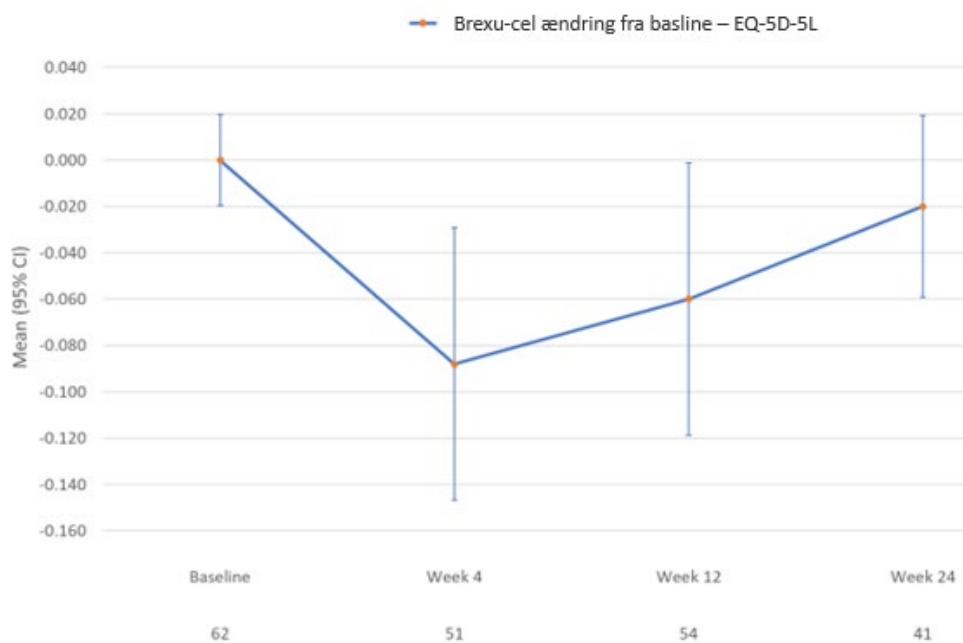
3.1.1.3 Resultater vedr. EQ-5D-5L og EQ-VAS

Livskvalitetsdata målt ved EQ-5D-5L og EQ-VAS er opsummeret i Tabel 10 og Tabel 11, samt Figur 13 og Figur 14. Besøg efter sygdomsprogression blev ekskluderet fra analysen og EQ-5D-5L baserer sig derfor udelukkende for besvarelser fra progressionsfrie patienter.

Tabel 11. Deskriptiv statistik for EQ-5D-5L fra ZUMA-2

Tidspunkt	Intervention	Komparator	Forskel
	Gennemsnit (SD)	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI)
Baseline	0,930 (0,114)	N/A	N/A
Uge 4	0,842 (0,227)	N/A	N/A
Måned 3	0,871 (0,191)	N/A	N/A
Måned 6	0,904 (0,158)	N/A	N/A

Forkortelser: SD: Standard deviation, SE: Standard error, CI: Konfidence interval, N/A: ikke rapporteret/tilgængelig.

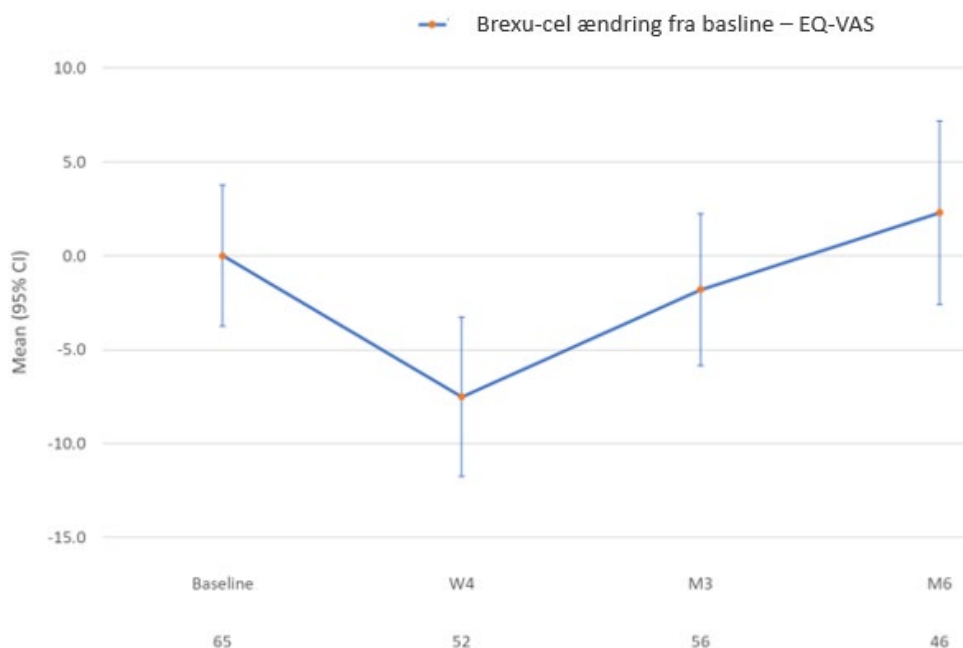


Figur 13: Gennemsnitlig ændring i EQ-5D-5L-indeksscore fra baseline på tværs af de forskellige tidspunkter for dataindsamling for brexu-cel i ZUMA-2

Tabel 12. Deskriptiv statistik for EQ-VAS fra ZUMA-2

Tidspunkt	Intervention	Komparator	Forskel
	Gennemsnit (SD)	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI)
Baseline	82,0 (15,4)	N/A	N/A
Uge 4	74,5 (15,6)	N/A	N/A
Måned 3	80,2 (15,5)	N/A	N/A
Måned 6	84,3 (16,9)	N/A	N/A

Forkortelser: SD: Standard deviation, SE: Standard error, CI: Konfidence interval, N/A: ikke rapporteret/tilgængelig.



Figur 14. Gennemsnitlig ændring i EQ-VAS-indeksscore fra baseline på tværs af de forskellige tidspunkter for dataindsamling for brexu-cel i ZUMA-2

3.1.2 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Overordnet viser data fra EQ-5D-5L og EQ-VAS, at behandling med brexu-cel medfører et mindre fald i HRQoL i tiden umiddelbart efter behandling, men at patienternes HRQoL gradvist vender tilbage til niveauet ved baseline fra uge 4 frem mod måned 6 efter infusion, og at dette i øvrigt er ligesom tidligere observeret med andre CAR-T [10]. Opfølgningsperioden er dog meget kort og består af få målepunkter med langt i mellem, hvormed målingen ikke kan bruges til at vurdere den gennemsnitlige HRQoL efter 6 mdr.[10].

Ved sygdomsprogression ophørte besvarelser af HRQoL-måleredskaber, og HRQoL-data er derfor kun rapporteret for patienter, der endnu ikke er progredieret og det er uklart, hvordan HRQoL udvikler sig for patienter, der progredierer efter brexu-cel i studiet. Derudover er der høj risiko for bias som følge af, at ZUMA-2 er et ublindt studie.

Det er heller ikke muligt at foretage en direkte sammenligning med SoC, da ZUMA-2 er et enkeltarmet studie, og ansøger ikke har inkluderet eksterne data vedr. HRQoL for komparator (SoC). Dette bevirker at den relative HRQoL-effekt af brexu-cel ikke kan vurderes.

Besvarelsesandelene varierede over tid, og det kan ikke udelukkes, at patienter med dårligere helbredstilstand i højere grad undlod at besvare spørgeskemaet, hvilket kan introducere bias og dermed en overestimering i nytteværdisætningen.

Derudover er den maksimale opfølgningstid på 6 måneder kort, hvormed der mangler information om patienternes livskvalitet efter 6 måneder. Det er relevant, da behandling med brexu-cel kan have langvarig påvirkning af patienternes HRQoL.



3.2 Nytteværdier

3.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdi for progressionsfrie patienter anvendes besvarelser fra EQ-5D-5L indsamlet i ZUMA-2. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte.

Der er ikke indsamlet helbredsrelateret livskvalitet for progredierede patienter i ZUMA-2-studiet. I mangel på evidens anvender ansøger forholdet mellem PF og PD i NICE-ansøgningen til ibrutinib (2016) for R/R MCL (TA502) [11] og antager at faldet mellem PF og PD er overførbart til faldet i livskvalitet som følge af progression fra 3L MCL.

Nytteværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Tabel 13. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	ZUMA-2	Nytteværdi i PF. Fra samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed.
EQ-5L-5L	UK	NICE TA502 [11]	Nytteværdi i PD. NICE vurdering af ibrutinib (2016) for R/R MCL [11]

Forkortelser: PF: Progression free, PD: Progressed disease, R/R : Relaps/refraktær, MCL: Mantle celle lymfom.

3.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger har i mangel på data for komparator antaget, at nytteværdierne er uafhængige af behandling. Ansøger inkluderer ikke fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser.

For PF-stadiet anvender ansøger en linear mixed model, hvor ansøger – uden begrundelse - antager, at manglende data er missing-at-random (MAR).

I regressionsmodellen tages der højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange. Besøg efter sygdomsprogression blev ekskluderet fra modellen. Regressionsmodellen inkluderede *fixed effects* for alder (kontinuerlig), køn og besøg samt en *random effect* for individer, som vist i ligningen nedenfor:

$$U_{it} = \alpha + \beta_1 * alder_i + \beta_2 * køn_i + \beta_3 * besøg_{2i} + \beta_4 * besøg_{3i} + \beta_5 * besøg_{4i} + u_i + \varepsilon_{it}$$

På baggrund af regressionen finder ansøger en nytteværdi for PF på 0,882.



For PD stadiet anvender ansøger forholdet mellem PF og PD i NICE-ansøgningen til ibrutinib (2016) for R/R MCL [11] og antager at faldet mellem PF og PD er overførbart til faldet i livskvalitet som følge af progression fra 3L MCL, dvs. $0,680/0,780 = 0,872$

For PD-stadiet anvender ansøger forholdet mellem PF og PD i NICE-ansøgningen til ibrutinib (2016) for R/R MCL [11]. I NICE-ansøgningen bruges en pooled analyse af RAY- og SPARK-studierne, som er fase III og fase II forsøg med ibrutinib hos patienter med 2L MCL. RAY sammenlignede ibrutinib med temsirolimus, mens SPARK var et single-arm studie med ibrutinib. EQ-5D-data indsamlet i begge studier. Disse data blev anvendt til at estimere livskvalitetsnytte før og efter progression ved hjælp af en mixed model-analyse. Resultaterne viser en gennemsnitlig nytteværdi på 0,78 (CI 95%: 0,76 – 0,80) for PF (N = 234) og 0,68 CI 95%: 0,63 – 0,73) for PD (N=36).

Ansøger antager så, at dette fald er overførbart til faldet i livskvalitet som følge af progression fra 3L MCL, dvs. $0,680/0,780 = 0,872$ svarende til ca. 12,8 % reduktion. Dette er anvendt direkte på den danske PF-værdi målt i ZUMA-2 svarende til $0,882 \cdot 0,872 = 0,7691$.

3.2.3 Resultater for nytteværdier

Resultaterne for nytteværdierne anvendt af ansøger er opsummeret i Tabel 13.

Tabel 14. Anvendte nytteværdier

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Progressionsfri	0,882 [0,858- 0,908]	EQ-5D-5L, DK	ZUMA-2 Afsnit (3.1.1)
Progredieret	0,769 [0,718-0,812]	EQ-5D-5L, UK	Antagelse på grundlag fra NICE vurdering af ibrutinib (2016) for R/R MCL [11] Afsnit (3.1.1)

Forkortelser: CL: Konfidensinterval, R/R: Relaps/refraktær, MCL: Mantle celle lymfom.

3.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at der er betydelig usikkerhed forbundet med validiteten af nytteværdierne, herunder bl.a.:

- Nytteværdien af PF kommer fra et ukontrolleret studie, hvormed der er høj risiko for bias i besvarelsene af helbredsrelateret livskvalitet
- Der er ikke rapporteret livskvalitet fra patienter som er progredieret i ZUMA-2.



- Forskellen fra PF til PD er baseret på eksterne data for patienter, der progredierer på ibrutinib fra anden til tredje behandlingslinje, mens populationen i den aktuelle ansøgning omfatter patienter, der progredierer fra tredje til fjerde linje med et andet behandlingsregime.
- Ansøger har ikke redegjort tilstrækkeligt for håndteringen af manglende data og hvilke patienter, der ikke besvarer EQ-5D-5L spørgeskemaet.

Medicinerådet vurderer, at der ikke er andre eksterne data, der kan inddrages til at validere nytteværdierne, men tester i følsomhedsanalyser, hvor følsom QALY-gevinsten er overfor ændringer i nytteværdien for PD.

4. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet QALY ved behandling med brexu-cel sammenlignet med SoC. Analysen er baseret på ZUMA-2 og SCHOLAR-2. Medicinerådet præsenterer én hovedanalyse, der udgør det mest plausible sygdoms- og behandlingsforløb. Der er derudover flere betydelige usikkerheder, som er testet ved følsomhedsanalyser (afsnit 4.5.2).

4.1 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv

I analysen inkluderes lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling samt patientomkostninger.

Modellen har en tidshorisont på 40 år, og patienterne antages at være 64 år ved indtrædelse i modellen. Ansøger anvender en cykluslængde på 1 måned, og der anvendes halvcyklus-korrektion. Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, jf. Medicinerådets metodevejledning.

Medicinerådets vurdering af grundantagelser

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedr. alder og tidshorisont.

4.2 Model

4.2.1 Datagrundlag

Analysens effektdata er baseret på ZUMA-2 for brexu-cel armen og SCHOLAR-2 for SoC-armen. Der anvendes OS- og PFS-data som beskrevet i afsnit 2.3.3 og 2.3.4.



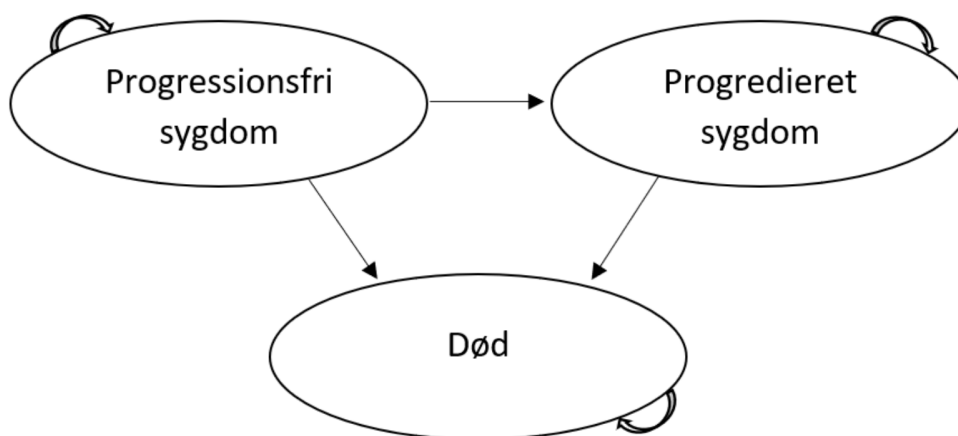
4.2.2 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en partitioned survival-model med tre helbredsstadier til at afspejle sygdomsforløbet for patienter med 3L R/R MCL. De tre helbredsstadier, som kohorten kan bevæge sig mellem i modellen, er:

- Progressionsfri sygdom (PF): Patienter i dette helbredsstadium modtager behandling med brexu-cel eller SoC og er ikke progredierede.
- Progredieret sygdom (PD): Når progression er observeret, bevæger patienterne i modellen til dette helbredsstadium.
- Død.

Modelstrukturen er præsenteret i Figur 15. I modellen starter alle patienterne i det progressionsfri stadium, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes på baggrund af ekstrapoleret OS- og PFS-data, se hhv. afsnit 2.3.3 og 2.3.4.

Patienternes tid i PF-stadiet bestemmes ud fra den modellerede kurve for PFS. Den samlede tid patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra de modellerede PFS- og OS-kurver, som den andel af patienter, der hverken befinder sig i PF-stadiet eller i stadiet død. Fra PD-stadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadium død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af den modellerede OS-kurve.



Figur 15. Modelstruktur

Tabel 14 opsummerer den modelleret gennemsnitlige PFS og OS som er yderligere beskrevet i afsnit 2.3.3 og 2.3.4.

Tabel 15. Ansøgers modelleret gennemsnitlig varighed af PFS og OS i

Behandling	PFS [Måneder]	OS [Måneder]
Brexu-cel	60,0	83,1
SoC	19,3	28,4

Forkortelser: PFS: Progression free survival, OS: Overall survival, Soc: Standard of care.



Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til modeltype og modelstruktur. På baggrund af Medicinrådets vurdering af OS (se afsnit 2.3.3) og PFS (se afsnit 2.3.4), er den modelleret gennemsnitlige varighed af OS og PFS opsummeret i Tabel 15.

Tabel 16. Medicinrådets modelleret gennemsnitlige varighed af PFS og OS

Behandling	PFS [Måneder]	OS [Måneder]
Brexu-cel	47,8	65,4
SoC	12,4	24,9

Forkortelser: PFS: Progression free survival, OS: Overall survival, SoC: Standard of care.

4.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, omkostninger til sygdomshåndtering, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger baseret på ZUMA-2 studiet.

Det er særligt omkostninger relateret til lægemiddelomkostninger og monitoreringsomkostninger som har betydning for analysens resultat.

4.3.1 Lægemiddelomkostninger

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

Ansøger har anvendt doser for brexu-cel som beskrevet i afsnit 2.2.2. Baseret på observationer fra ZUMA-2 antager ansøger, at 91,9 % af de patienter, der modtager forbehandling, også gennemfører infusionen med brexu-cel. Derudover indgår: 1) bridging-terapi, som gives til 37,8% af patienterne og koster 4.156 kr, 2) aferese som koster 25.006 kr. (DRG-takster 2025, 16MP05) samt 3) konditionerende kemoterapi, som gives til 93,2 % af patienterne og beløber sig til 1.533 kr.

I SoC-armen blev behandlingsvarigheden fastlagt ud fra det enkelte lægemiddels behandlingsregime og afbrudt ved sygdomsprogression eller efter maksimalt seks behandlingscykler. De anvendte behandlinger i SoC-armen blev udvalgt på baggrund af data fra SCHOLAR-2 (postBTKi-behandlinger) og tilpasset dansk klinisk praksis. Kun de regimer, der anvendes i Danmark – R-BAC, R-CHOP, CHOP, BR, R-lenalidomid, bendamustin og lenalidomid monoterapi – blev inkluderet, mens øvrige blev udeladt. De resterende regimer blev omfordelt, så de tilsammen udgjorde 100 % af patientpopulationen.

I den sundhedsøkonomiske model blev disse regimer repræsenteret som enkeltstående lægemidler, og hvert lægemiddel blev tildelt en andel baseret på, hvor ofte det indgår i de forskellige regimer. For eksempel blev rituximab tildelt andele fra R-BAC, BR, R-CHOP og R-lenalidomid, hvilket betyder, at den samlede anvendelse overstiger 100%. Alle



behandlinger, bortset fra rituximab, blev givet i enten 21- eller 28-dages cyklusser. For rituximab blev administrationsfrekvensen vægtet, så den afspejler både 21-dages cyklusser (R-CHOP, 39,5%) og 28-dages cyklusser (R-BAC, 61,5%). Ansøger inkluderer lægemiddelspild forbundet med administration af SoC.

Det vil sige, at ansøger ikke antager, at det vil være muligt at dele eventuelle rester af hætteglassene mellem patienterne, og den fulde omkostning for hætteglassene er derfor medregnet i analysen. Ansøger antager en RDI på 100 % for alle behandlingsregimer i SoC-armen. Behandlingsregimerne og andele er opsummeret i Tabel 16 og Tabel 17.

Tabel 17. Lægemidler anvendt i modellen

Lægemiddel	Dosis	RDI	Frekvens	Deling af hætteglas
Brexu-cel	N/A	N/A	Én gang	Nej
Rituximab	375 mg/m ²	100%	SoC: Hver 3. uge (R-BAC, 39,5 %), dag 1 i 21-dages cyklus eller hver 4. uge i seks cyklusser (R-CHOP, 61,5 %), dag 1 i 28-dages cyklus Bridging: Hver 4. uge i seks cyklusser, dag 1 i 28-dages cyklus	Nej
Cyclophosphamid	750 mg	100%	SoC: Hver 3. uge, dag 1 i 21-dages cyklus	Nej
	1.000 mg	100%	Konditionering: Éngangsbehandling	
Fludarabin	30 mg/m ²	100%	Konditionering: Éngangsbehandling	Nej
Doxorubicin	50 mg/m ²	100%	Hver 3. uge, dag 1 i 21-dages cyklus	Nej
Vincristin	1,4 mg/m ²	100%	Hver 3. uge, dag 1 i 21-dages cyklus	Nej
Prednison	50mg/m ² svarende til 100 mg/dag	100%	Dag 1-5 hver 3. uge, 21-dages cyklus	Nej
Bendamustin	70 mg/m ²	100%	SoC: Hver 4. uge i seks cyklusser, dag 1 og 2 i 28-dages cyklus	Nej



Lægemiddel	Dosis	RDI	Frekvens	Deling af hætteglas
			Bridging: Hver 4. uge i én cyklus, dag 1 og 2 i 28-dages cyklus	
Cytarabin	800 mg/m ²	100%	SoC: Hver 4. uge i seks cyklusser, dag 1-3 i 28-dages cyklus	Nej
			Bridging: Hver 4. uge i én cyklus, dag 1-3 i 28-dages cyklus	
Lenalidomid	25 mg	100%	Hver 4. uge, dag 1-21 i 28-dages cyklus	Nej

Forkortelser: SoC: Standard of care, RDI: Relative dose intensity.

Tabel 18. Fordeling af behandlinger for SoC

Behandling	Fordeling	Kommentar/Reference
Rituximab	72 %	Inkluderet i R-CHOP, R-BAC, BR og R-lenalidomid. Genvægtet baseret på SCHOLAR-2
Bendamustin	59 %	Inkluderet i R-CHOP, R-BAC, BR og bendamustin monoterapi. Genvægtet baseret på SCHOLAR-2
Lenalidomid	33 %	Inkluderet i R-lenalidomid og lenalidomid monoterapi. Genvægtet baseret på SCHOLAR-2
Cytarabin	16 %	Inkluderet i R-BAC, genvægtet baseret på SCHOLAR-2
Vincristin	7 %	Inkluderet i R-CHOP, genvægtet baseret på SCHOLAR-2
Prednison	7 %	Inkluderet i R-CHOP, genvægtet baseret på SCHOLAR-2
Doxorubicin	7 %	Inkluderet i R-CHOP, genvægtet baseret på SCHOLAR-2
Cyclophosphamid	7 %	Inkluderet i R-CHOP, genvægtet baseret på SCHOLAR-2

Forkortelser: SoC: Standard of care.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet vurderer, at langt de fleste patienter der er kandidater til behandling med brexu-cel, vil modtage bridging-terapi forud for infusion. I den sundhedsøkonomiske analyse antages det derfor 100 % modtager bridging. Det forventes, at 50 % af patienterne vil modtage daglig behandling med 560 mg ibrutinib, mens de resterende 50 % vil modtage kemoterapi (antaget R-BAC, men kan i praksis også være anden



kemoterapi evt. med stråling i tillæg). Varighed af bridging tilpasses i forhold til leukaferesen og hvornår patienten modtager brexu-cel.

Medicinrådet vurderer desuden, at den nuværende danske kliniske praksis adskiller sig fra ansøgers oprindelige estimat vedr. behandlingstyper. På den baggrund har Medicinrådet justeret fordelingen af behandlingstyper, som fremgår af Tabel 18. Medicinrådet har tilføjet ibrutinib til standardbehandlingsarmen og vurderer i den forbindelse en median behandlingsvarighed på 6–7 måneder. Det anses derfor realistisk, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed for ibrutinib følger PFS-kurven. Medicinrådet bemærker derudover, at dansk klinisk praksis i få tilfælde kan indebære off-label brug af venetoclax, som dog ikke inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om en RDI på 100 % for SoC-armen, hvilket kan medføre en mindre overvurdering af lægemiddelomkostningerne. Det samlede resultat vurderes dog som robust over for ændringer i RDI, og der foreligger ikke tilstrækkelig evidens til at fravige denne antagelse.

Tabel 19. Medicinrådets fordeling af behandlinger for SoC

Behandling	Fordeling	Frekvens	Kommentar/Reference
Ibrutinib	40 %	Dagligt indtil progression	Medicinrådets vurdering
Rituximab	75 %	Hver 4. uge i seks cyklusser, dag 1 og 2 i 28-dages cyklus	Medicinrådets vurdering
Bendamustin	40 %	Hver 4. uge i seks cyklusser, dag 1 og 2 i 28-dages cyklus	Medicinrådets vurdering
Lenalidomid	20 %	Hver 4. uge, dag 1-21 i 28-dages cyklus	Medicinrådets vurdering

Forkortelser: SoC: Standard of care.

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

Tabel 20. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (oktober, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Brexu-cel	N/A	1	■	Amgros
Ibrutinib	560 mg	28	■	Amgros
Rituximab	100 mg	2	■	Amgros
Rituximab	500 mg	1	■	Amgros
Bendamustin	25 mg	5	■	Amgros
Bendamustin	100 mg	5	■	Amgros



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Lenalidomid	25 mg	21		Amgros
Fludarabin	50,0 mg	5		Amgros

Forkortelser: SAIP: Sygehusapotekernes indkøbspris.

4.3.1.1 Forslag til risikodelingsaftale

Ansøger har indsendt et forslag til en effektbaseret risikodelingsaftale, som har til hensigt at reducere usikkerhed forbundet med forventninger til brexu-cels effekt i MCL-indikationen. Overlevelse anvendes som effektmål.

[Redacted text block]

Medicinrådets vurdering af risikodelingsaftalen

Medicinrådet vurderer, at ansøgers forslag til effektbaseret aftale kan reducere usikkerheden forbundet med brexu-cel's effekt. Resultatet af den effektbaserede aftale ses i afsnit 4.5.1..

[Redacted text block]

4.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af brexu-cel og SoC på hospitalet.

Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med en IV-administration anvender ansøger en DRG-takst på 2.136 DKK (DRG 2025: 17MA98 MDC17 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år). Ansøger antager, at patienter der får flere lægemidler samtidig, kun pådrager sig én samlet administrationsomkostning pr. dag.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

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

4.3.3 Sygdomshåndtering

Ansøger inkluderer omkostninger for en række diagnostiske tests mv. (se Tabel 20). Frekvenserne til sygdomshåndtering er antaget uafhængig af, hvilken behandling patienterne modtager, men afhænger af, hvilket sygdomsstadie patienten befinder sig i. Ansøger anvender de frekvenser, som blev vurderet i [11]: Ibrutinib til R/R MCL og knytter disse til DRG-takster. Ansøger anvender de frekvenser, som blev vurderet i NICE-



ansøgningen TA502 for Ibrutinib til R/R MCL og knytter disse til DRG-takster [11]. Derudover inkluderer ansøger omkostning forbundet med initial indlæggelse på 7 dage efter infusion af brexu-cel. Omkostninger forbundet med sygdomshåndtering er opsummeret i Tabel 20.

Tabel 21. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i ansøgers hovedanalyse

Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning (DKK)	DRG-kode	Reference
Indlæggelse: Sengedag (ikke intensiv afdeling)	Engangs, antaget 7 dages hospitalsophold for brexu-cel armen	51697	17MA01	DRG 2025, NICE TA502 og SmPC
Besøg hos lægen	Før progression: hver 5.-6. uge. Efter progression: hver 3. uge.	2136	17MA98	DRG 2025 og NICE TA502
Røntgen	Før progression: To gange årligt. Efter progression: To gange årligt.	1731	30PR18	DRG 2025 og NICE TA502
knoglemarvsundersøgelse	Før progression: To gange årligt. Efter progression: Hver 3. måned.	16156	17PR01	DRG 2025 og NICE TA502
Indlæggelse	Før progression: Hvert halvandet år. Efter progression: hver 3. måned	3802	17MA02	DRG 2025 og NICE TA502
Biopsi	Før progression: Én gang årligt Efter progression: Ingen	5879	09PR04	DRG 2025 og NICE TA502
Blodtransfusion	Før progression: To gange årligt Efter progression: Hver halvanden måned	4218	16PR02	DRG 2025 og NICE TA502

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ansøgers estimering af monitoreringsomkostninger for brexu-cel er undervurderet, da behandlingen medfører et tæt og omkostningstungt monitoreringsforløb den første måned efter infusion.



De tætte monitorering inkluderer 10 - 14 dages indlæggelse. Ansøger vurderer, at patienterne vil være indlagt 7 dage efter infusion af brexu-cel. Medicinrådet vurderer, at man i dansk klinisk praksis vil forvente 10 – 14 dages indlæggelse. Medicinrådet har tidligere anvendt en dagstakst på 4.257 i sagen vedr. axicabtagene ciloleucel til andenlinje-behandling af patienter med DLBCL [12]. Anvendelse af denne dagstaks giver en samlet omkostning til indlæggelse efter infusion på 42.570 DKK - 59.598 DKK, hvorfor ansøgers anvendt DRG-takst på 51.697 DKK synes rimelig.

Efter indlæggelse følges patienterne tæt ved ambulante kontroller med blodprøvetagning, blodtransfusioner (DRG 16PR02: 4.218 DKK) og transfusion med blodplader (DRG 16PR02: 4.218 DKK) initialt 3 gange ugentligt med aftagende hyppighed over de følgende 1-2 måneder, 1 knoglemarvsundersøgelse (DRG 17PR01: 16.156 DKK), og 1 PET-CT scanning (DRG 27MP15: 8.128 DKK). Disse omkostninger inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse. Derudover vil der i løbet af det første år være 4 ambulante kontroller (DRG 17MA98: 2.136 DKK), 2 PET-CT (DRG 27MP15: 8.128 DKK) og 1 knoglemarvsundersøgelse (DRG 17PR01: 16.156 DKK). Disse inkluderes ligeledes i den sundhedsøkonomiske analyse for brexu-cel armen.

Foruden de ekstra omkostninger som tillægges brexu-cel armen, tilpasser Medicinrådet monitoreringsomkostningerne for progressionsfrie patienter og progredierede patienter i begge arme, hvilket er opsummeret i Tabel 21.

Tabel 22. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Aktivitet	Frekvens		DRG	Enhedsomkostning
	Progressionsfri	Post-progression		
Ambulant besøg	4 gange årligt	12 gange årligt	17MA98	2136 DKK
CT-PET scanning	1 gange årligt.	2 gange årligt	27MP15	8.128 DKK
Knoglemarvsundersøgelse	1 gange årligt.	1 gang årligt	17PR01	16.156 DKK
Indlæggelse	1 gang årligt	3 gange årligt	16MA10	28.342 DKK
Blodtransfusion	2 gange årligt	4 gange årligt	16PR02	4.218 DKK

Forkortelser: CT: computed tomography, PET: positron emission tomography.

4.3.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med brexu-cel. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for bivirkninger af grad 3-4 fra ZUMA-2, med incidens $\geq 5\%$ blandt patienter i SAS-populationen (n = 68).



Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster fra Sundhedsdatastyrelsen, hvor MCL er anvendt som hoveddiagnose og relevante ICD-10-koder som procedurekode/sekundær diagnose. Alle bivirkninger er antaget at være akutte og håndteres enten som dagsbesøg (<12 timer) eller som indlæggelse (>12 timer).

For CRS er omkostningen baseret på anskaffelsesprisen for tocilizumab, som antages givet til patienter med CRS. En dosis på 8 mg/kg koster 7.143,11 DKK, beregnet ud fra en gennemsnitsvægt på 82,7 kg.

For komparatoren (SoC) er der ikke inkluderet bivirkninger i base case, da der ikke foreligger bivirkningsfrekvenser fra SCHOLAR-2, og ansøger ikke har inkluderet andet litteratur til at belyse dette.

Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster.



Tabel 23. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Brexu-cel	Soc	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Nedsat neutrofilantal	53 %	0 %	2.136.00 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DD709) Neutropeni UNS Varighed: <12 hours DRG: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Anæmi	51 %	0 %	2.136.00 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DD649) Anæmi UNS Varighed: <12 hours DRG: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Nedsat antal hvide blodlegemer	41 %	0 %	2.136 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DD729) Sygdom i hvide blodlegemer UNS, Varighed: <12 hours DRG takster 2025: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Nedsat antal blodplader	38 %	0 %	2.136 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DD696) Trombocytopeni UNS Varighed: <12 hours DRG: 17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år
Neutropeni	34 %	0 %	2.136 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DD709) Neutropeni UNS Varighed: <12 hours DRG: 17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år
Hypofosfatæmi	22 %	0 %	2.136 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DE833A) Hypofosfatæmi Varighed: <12 hours DRG: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Hypotension	22 %	0 %	0 DKK	Hypotension er et CRS-symptom og antages at være dækket af CRS-relateret overvågning ved infusion.
Hypoksi	21 %	0 %	0 DKK	Hypoxia er et CRS-symptom og antages at være dækket af CRS-relateret overvågning ved infusion.



	Brexu-cel	Soc	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Encefalopati	18 %	0 %	2.136 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DG934) Encefalopati UNS Varighed: <12 hours DRG: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Lungebetændelse	16 %	0 %	2.136 DKK	Diagnosekode: Mantle celle lymfom (MCL) (DC831) and (DJ189) Pneumoni UNS Varighed: <12 hours DRG: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Trombocytopeni	16 %	0 %	2.136 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DD696) Trombocytopeni UNS Varighed: <12 hours DRG: 17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år
Enhver form for CRS	■	0 %	7.143 DKK	Medicinpriser.dk. 1 dosis tocilizumab, 162 mg til infusion, 4 stk, RoActemra injektionsvæske, opløsning, pen, 577505, Roche Pharmaceuticals A/S. Baseret på Tecartus® INN er den anbefalede dosis 8 mg/kg, og den gennemsnitlige kropsvægt i ZUMA-2 er 82 kg → 8 mg82 kg = 656 mg nødvendig = cirka fire penne à 162 mg
Leukopeni	15 %	0 %	2.136 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DD728H) Leukopeni Varighed: <12 hours DRG: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Hypertension	13 %	0 %	2.136 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle cell lymphoma (MCL) and (DI109) Essentiel hypertension Varighed: < 12 hours DRG: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Feber	13 %	0 %	0 DKK	Feber is a CRS symptom and assumed to be covered within the CRS-related monitoring at infusion
Konfusionstilstand	12 %	0 %	0 DKK	Konfusionstilstand er et CRS-symptom og antages at være dækket af CRS-relateret overvågning ved infusion
Øget aspartataminotransferase	10 %	0 %	0 DKK	Antages ikke at medføre ekstra omkostninger i dansk klinisk praksis.



	Brexu-cel	Soc	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Hyponatriæmi	10 %	0 %	2.136 DKK	Diagnosekode: (DC831) and (DE871A) Hyponatriæmi Varighed: <12 hours DRG: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Øget alaninaminotransferase	9 %	0 %	0 DKK	Antages ikke at medføre ekstra omkostninger i dansk klinisk praksis.
Febril neutropeni	9 %	0 %	2.136 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DD709) Neutropeni UNS Varighed: <12 hours DRG: 17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år
Nedsat antal lymfocytter	9 %	0 %	2.136 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DD729) Sygdom i hvide blodlegemer UNS, Varighed: <12 hours DRG takster 2025: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Akut nyreskade	7 %	0 %	51.697 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DN179) Akut nyreinsufficiens UNS. Varighed: >12 hours DRG: 17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år
Hypokaliæmi	7 %	0 %	2.136 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DE876) Hypokaliæmi Varighed: <12 hours DRG takster 2025: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Hypokalkæmi	6 %	0 %	2.136 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DE835D) Hypokalcæmi UNS Varighed: <12 hours DRG takster 2025: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Lymfopeni	6 %	0 %	2.136 DKK	Diagnosekode: Mantle celle lymfom (MCL) and (DD728D) Lymfopeni Varighed: <12 hours DRG takster 2025: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år



	Brexu-cel	Soc	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Respirationssvigt	6 %	0 %	51.697 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DJ960) Akut respirationsinsufficiens Varighed: >12 hours DRG: 17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år
Sepsis	6 %	0 %	51.697 DKK	Diagnosekode: (DC831) Mantle celle lymfom (MCL) and (DA419) Sepsis UNS Varighed: >12 hours DRG: 17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år

Forkortelser: SoC: Standard of care, MCL: Mantle celle lymfom, CRS: Cytokine release syndrome.



Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet tager hovedsageligt udgangspunkt i ansøgers metode og antagelser ved estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.

Medicinrådet bemærker, at ansøger kun har medtaget omkostninger relateret til grad ≥ 3 CRS. Ifølge EBMT-EHA guidelines kræver grad 2 CRS, behandling med tocilizumab for at forhindre yderligere udvikling af syndromet, hvilket betyder, at omkostningerne til bivirkninger er undervurderet. Samtidig anbefales det, at intensivafdelingen informeres ved grad 2 CRS, hvis tilstanden forværres. Da patienten forventes at være indlagt ved en CRS-hændelse i dansk klinisk praksis, vil den ekstra omkostning primært være administration af tocilizumab, hvilket er i tråd med ansøgers tilgang. Medicinrådet ændrer dog formuleringen af tocilizumab fra koncentrat til infusionsvæske frem for penne og inkluderer og en tilhørende DRG-takst på 2.136 DKK (DRG 2025: 17MA98 MDC17 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år). Yderligere vil patienter, der oplever alvorlige neurologisk bivirkning af grad ≥ 3 , skulle behandles med tocilizumab. Ifølge EPAR'en forekommer sådanne alvorlige neurologiske bivirkninger hos ca. 26 % af patienterne, der modtager brexu-cel. For disse patienter tilskriver Medicinrådet samme omkostning som ved CRS-behandling. For at undgå dobbelttælling fratrækker Medicinrådet omkostningen til encefalopati fra ansøgers beregning, da denne antages at være et neurotoksisk symptom.

Medicinrådet vurderer tilmed, at patienter der behandles CAR-T vil have behov for behandling med immunglobuliner, fx i forbindelse med hypogammaglobulinæmi. Medicinrådet forventer jf. afsnit 2.4, at 32 % af patienterne, der behandles med brexu-cel vil blive behandlet med immunglobuliner af en behandlingsvarighed svarende til 6 måneders behandling (andelen på de 32 % er i overensstemmelse med andelen i ZUMA-2). Medicinrådet inkluderer derfor omkostninger hertil i hovedanalysen. Tilføjelsen af behandling med immunglobuliner har dog minimal betydning for det samlede resultat.

Medicinrådet udskifter AIP med SAIP for tocilizumab og Hizentra.

Derudover vil patienter i SoC-armen opleve bivirkninger i praksis, hvorfor eksklusion af disse resulterer en undervurdering af bivirkningsomkostninger til SoC-armen. Bivirkningsomkostningerne for SoC-armen vurderes dog til at have minimal indflydelse på det samlede resultat. Medicinrådet udskifter AIP med SAIP for tocilizumab og Hizentra.

4.3.1 Efterfølgende behandlinger

Efter sygdomsprogression antager ansøger, at patienterne i begge behandlingsarme modtager den samme efterfølgende behandling. Det forudsættes, at 35 % af de patienter, der oplever progression, får yderligere behandling – dette er baseret på data fra ZUMA-2-studiet (26/74 får mindst én efterfølgende behandling efter progression på brexu-cel i ZUMA-2).

Ansøger tillader ikke deling af hætteglas og antager, at alle efterfølgende behandlinger gives med fuld dosisintensitet (100 %). Til disse behandlinger anvendes samme doseringer og behandlingsvarighed som i SoC beskrevet i afsnit 4.3.1 og Tabel 16.



Fordelingen af de forskellige efterfølgende behandlinger følger også mønstret fra SoC (jf. Tabel 17), og dette gælder for både brexu-cel og SoC.

Omkostningerne til efterfølgende behandling – både for lægemidler og administration – indgår i modellen som en engangsomkostning ved progression. Denne beregnes ud fra det gennemsnitlige antal administrationer pr. lægemiddel, ganget med omkostningen pr. administration, og justeret efter den modellerede behandlingsvarighed for hvert lægemiddel.

Omkostninger til monitorering og bivirkninger i forbindelse med de efterfølgende behandlinger ikke er inkluderet i modellen.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet bemærker, at der i dansk klinisk praksis vil være stor usikkerhed om hvorvidt ca. 10 % af patienterne i begge arme vil modtage ibrutinib i 4L. En inklusion af ibrutinib til efterfølgende behandling i begge behandlingsarme har dog minimal indflydelse på det samlede resultat, hvorfor Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af efterfølgende behandling.

4.3.2 Patientomkostninger

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

Patienttid er værdisat til 188 DKK pr. time, og transportomkostninger er sat til 3,79 DKK pr. km, svarende til 75,80 DKK pr. besøg ved en gennemsnitlig afstand på 20 km. Disse enhedsomkostninger er i overensstemmelse med Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Tabel 24. Patientomkostninger anvendt i ansøgers hovedanalyse

Aktivitet	Ressourceforbrug	Enhedsomkostning
Patienttid	Patienttid I PFS: 0.8 timer per cyklus	188 DKK /time
	Patienttid PD: 1,6 timer per cyklus	
	Patienttid I PFS i SoC: 4.1 timer per cyklus	
Gennemsnitlig afstand til sundhedsydelse	20 km.	3,79 DKK /km
Antal besøg	Antal besøg PFS: 0.4	75,80 DKK /besøg
	Antal besøg PD: 0.8	
	Antal besøg PFS SoC: 2.1	

Forkortelser: PFS: Progression free survival, PD: Progressed disease, SoC: Standard of care.



Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til patientomkostninger.

4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 24.

Tabel 25. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Gennemsnitsalder	63,7	69,5	Afsnit 4.1
Tidshorisont	40	31	Afsnit 4.1
Inkluderede lægemidler i SoC	Tabel 17	Tabel 18	Afsnit 4.3.1
Andel som modtager bridging	37,8 %	100 %	Afsnit 4.3.1
Bridging behandling	R-BAC	Ibrutinib eller R-BAC	Afsnit 4.3.1
Parametriske funktioner for PFS	Brexu-cel: Log-normal	Brexu-cel: Weibull	Afsnit 2.3.4
Parametriske funktioner for OS	Brexu-cel: Log-normal SoC: Weibull	Intervention: Weibull SoC: Eksponentiel	Afsnit 2.3.3
HR for PFS for SoC	0,727	0,5	
Monitoreringsomkostninger	Tabel 20	Tabel 21 + omkostninger i år 1 for brexu-cel	Afsnit 4.3.3

Forkortelser: SoC: Standard of care, PFS: Progression free survival, OS: Overall survival, HR: Hazard ratio.



4.5 Resultater

4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse med SoC som komparator estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 2,23 QALY (2,58 leveår), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger [REDACTED] DKK pr. vundet QALY (ICER). Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 2.261.399 hvilket resulterer i en ICER på ca. 1.015.699 DKK/QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 25. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til brexu-cel, mens QALY-gevinsten primært drives af, at den gennemsnitlige overlevelse som baseret på den sundhedsøkonomiske model forlænges ved behandling med brexu-cel sammenlignet med SoC.

Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Brexu-cel	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	8.399	25.632	-17.233
Uønskede hændelser	37.532	0	37.532
Sygdomshåndtering	298.478	110.647	187.830
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	13.244	15.161	-1.917
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	4,51	1,93	2,58
Totale QALY	3,82	1,59	2,23

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 876.281
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.015.699
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]

Forkortelser: SoC: Standard of care, AIP: Apotekernes indkøbspris, SAIP: Sygehusapotekernes indkøbspris, QALY: Kvalitetsjusteret leveår, ICER: Incremental Cost Effectiveness Ratio.

I analysen **med** effektbaseret aftale estimeres en QALY-gevinst pr. patient på ca. 2,23 QALY (2,58 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [REDACTED]. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED], jf. Tabel 27.



Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse med effektbaseret aftale, diskonterede tal

	Brexu-cel	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	4,98	0,94	4,04
Totale QALY	3,91	0,60	3,31
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med SAIP: ■ DKK pr. leveår		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: ■ DKK pr. QALY		

I analysen **med** effektbaseret aftale estimeres en QALY-gevinst pr. patient på ca. 2,23 QALY (2,58 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er ■. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. ■, jf. tabel A2.

Tabel A228. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse med effektbaseret aftale, diskonterede tal

	Brexu-cel	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	4,51	1,93	2,58
Totale QALY	3,82	1,59	2,23
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med SAIP: ■ DKK pr. leveår		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: ■ DKK pr. QALY		

4.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer følsomhedsanalyser, som tager udgangspunkt i hovedanalysen (se Tabel 26).

Resultatet er følsomt overfor ændringer i valg af parametrisk ekstrapolationsmodel for PFS og OS for brexu-cel.

Resultatet er omvendt forholdsvis robust overfor ændringer i niveau og forskel mellem nytteværdierne, da QALY-gevinsten hovedsageligt er påvirket af antal leveår. Derudover er resultatet relativt robust overfor ændring i HR for PFS vs. OS, der anvendes i SoC-armen, da forskellen i nytteværdi mellem brexu-cel armen og SoC-armen for PFS.



Tabel 29. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			2,23 QALY		
Fremskrivning af Brexu-cel for OS og PFS: Eksponentiel	PFS og OS fremskrives med eksponentielfordelingen	Usikkerhed om valg af fremskrivning. Undersøger konsekvensen af at en lavere andel af progressionsfrie/langtidsoverlevende	1,94 QALY		
Fremskrivning af Brexu-cel for OS og PFS: Log-normal	PFS og OS fremskrives med log-normal fordelingen	Usikkerhed om valg af fremskrivning. Undersøger konsekvensen af en større andel af progression /langtidsoverlevende	2,87 QALY		
Nytteværdi PD	Nytteværdien for PD-stadiet øges med 10 % i begge behandlingsarme	Usikkerhed om forskellen mellem nytteværdierne i PF og PD	2,24 QALY		
Nytteværdi PD	Nytteværdien for PD-stadiet reduceres med 10 % i begge behandlingsarme	Usikkerhed om forskellen mellem nytteværdierne i PF og PD	2,21QALY		
HR for PFS i SoC-armen	HR for PFS i SoC armen sættes til 0,727 frem for 0,5	For at teste robustheden overfor HR for PFS vs. OS, der anvendes i SoC-armen.	2,11 QALY		

Forkortelser: PFS: Progression free survival, OS: Overall survival, PF: Progression free, PD: Progressed disease, HR: Hazard ratio, SoC: Standard of care, ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio.



Probabilistisk følsomhedsanalyse

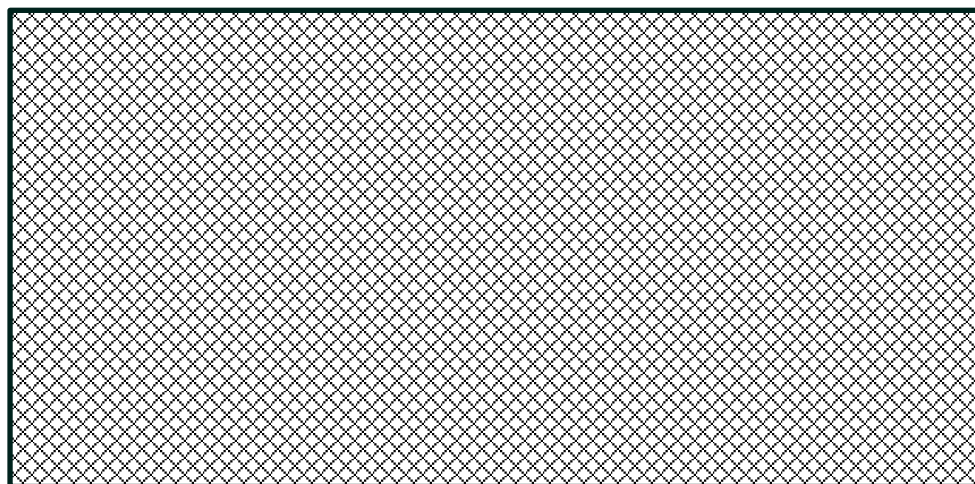
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra 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 de centrale parametre såsom shape og scale for Weibull-fordelingen, HR mellem OS og PFS for SoC-armen og livskvalitetsmål.

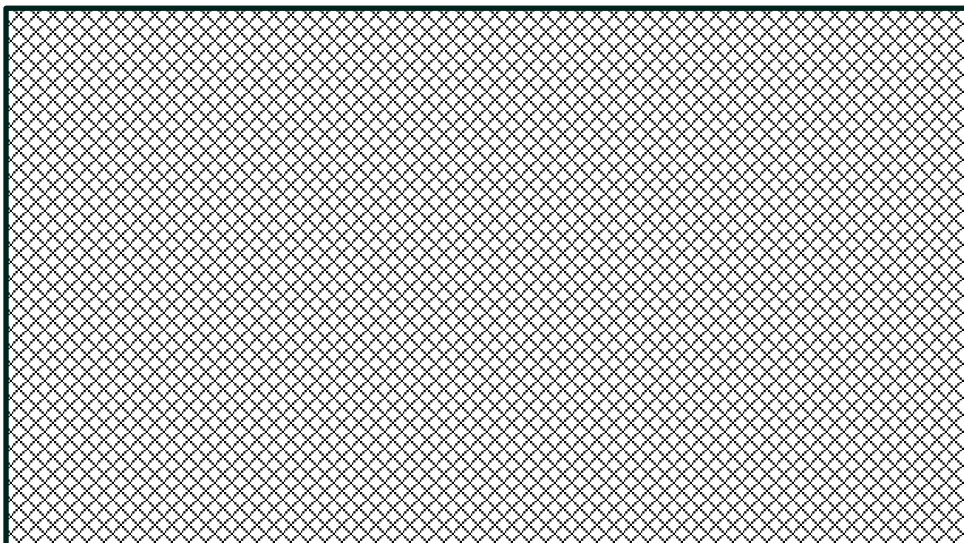
Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Figur 16. Det fremgår at hovedparten af simulationerne estimerer en QALY-gevinst mellem ca. 1 og 3 QALY, med inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK. Figur 17 præsenterer sandsynligheden for, at brexu-cel vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger per QALY) baseret på resultatet af PSA'en.

Resultatet i Figur 16 viser, at der er størst usikkerhed forbundet med parametre, som påvirker QALY-gevinsten og de inkrementelle omkostninger i mindre grad, hvilket sandsynligvis skyldes at brexu-cel er en engangsbehandling.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimererne. Analysen adresserer ikke strukturelle usikkerheder som valg af ekstrapolering for OS og PFS for brexu-cel. Da disse antagelser kan have betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrigt beskrevne usikkerheder.



Figur 16. Medicinrådets probabilistiske sensitivitetsanalyse



Figur 17. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynligheden for at brexu-cel er omkostningseffektiv

4.1 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 27 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 4.5.2.

Tabel 30. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Andel progressionsfri og langtidsoverlevende for brexu-cel	OS of PFS i brexu-cel-armen kan være underestimeret	Der er udført en deterministisk følsomhedsanalyse med en højere andel af langtidsoverlevende (se Afsnit 4.5.2) Følsomhedsanalysen reducerer ICER med ■■■ DKK/QALY
Andel progressionsfri og langtidsoverlevende for brexu-cel	OS of PFS i brexu-cel-armen kan være overestimeret	Der er udført en deterministisk følsomhedsanalyse med en mindre andel af langtidsoverlevende (se Afsnit 4.5.2) Følsomhedsanalysen øger ICER med ■■■ DKK/QALY

Forkortelser: SoC: Standard of care, PFS: Progression free survival, OS: Overall survival, ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio.



5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der ved anbefaling vil være ca. 6 patienter om året, der vil være kandidater til behandling med brexu-cel.

Ansøgers estimat bygger på en dansk populationsbaseret undersøgelse, hvor 137 patienter med R/R MCL blev behandlet med ibrutinib i 2. eller senere linjer mellem 2010 og 2022 [13]. Det svarer til ca. 15 patienter årligt siden KRIS-godkendelsen i 2014. Ifølge samme studie progredierer 74 % af patienterne, og ansøger antager, at 50 % af disse vil være kandidater til behandling med brexu-cel, hvilket giver et estimat på 4–6 patienter pr. år.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer ligeledes, at 6 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med brexu-cel til den pågældende indikation.

Tabel 31. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Brexu-cel	6	6	6	6	6
SoC	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Brexu-cel	0	0	0	0	0
[Komparator]	6	6	6	6	6

Forkortelser: SoC: Standard of care.

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af brexu-cel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■ mio. DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 29.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 12.3 mio. DKK i år 5.



Tabel 32. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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



6. Referencer

1. Wang M, Goy A, Munoz J, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. Five-Year Outcomes of Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Treated With Brexucabtagene Autoleucel in ZUMA-2 Cohorts 1 and 2.
2. Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton K, et al. Indirect treatment comparison of brexucabtagene autoleucel (ZUMA-2) versus standard of care (SCHOLAR-2) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2024;65(1):14–25.
3. 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.
4. European, Medicines Agency. Summary of product Characteristics - INN- brexucabtagene autoleucel [internet]. 2025. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_en.pdf
5. Ahmed N, Thiruvengadam SK, Hamadani M, Hu Z-H, Grover N, Shadman M, et al. Real-world outcomes of brexucabtagene autoleucel for relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a CIBMTR analysis. *Blood Advances*. 2025;9(20):5382–96.
6. 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.
7. Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report - Tecartus [internet]. 2022. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecartus-h-c-005102-ii-0008-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
8. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10-13 June 2024 | European Medicines Agency (EMA) [internet]. 2024 [citeret 20. november 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-june-2024>
9. Dansk Hæmatologisk Selskab & Dansk Selskab for Klinisk Immunologi. Nationale retningslinjer for CAR-T behandling hos voksne [internet]. 2025. Tilgængelig fra: <https://hematology.dk/wp-content/uploads/2025/02/Nationale-retningslinjer-for-CAR-T-behandling-hos-voksne-Final-Version-03-02-2025.pdf>
10. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. lisocabtagene maraleucel til andenlinjebehandling af patienter med DLBCL, HGL, PMBCL eller FL3B [internet]. 2025. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/vp0lvjte/medicinradets-anbefaling-vedr-lisocel-til-2-linjebehandling-af-dlbcl-vers-1-0-x.pdf>



11. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma | Guidance | NICE [TA502] [internet]. NICE; 2018 [citeret 20. november 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502>
12. Medicinrådet. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) - Diffust storcellet B-cellelymfom, 2. linje [internet]. 2024 [citeret 25. november 2025]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/axicabtagene-ciloleucel-yescarta-diffust-storcellet-b-cellelymfom-2-linje>
13. Trab T, Chanchiri I, Al-Mashhadi A, Dall EB, Rasch S, Johansen M, et al. Real-World Outcomes for Patients Treated with Ibrutinib for Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma in Denmark. Blood. 2024;144:6325.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lymfekræft

Forperson	Indstillet af
Ahmed Ludvigsen Al-Mashhadi <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
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 Thomsen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Boe Møller* <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Kenneth Thomsen* Læge	Dansk Dermatologisk Selskab
Jørn Søllingvraa	Danske Patienter

* Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurdering.



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	30. september 2026	Revurderet på baggrund af ny, effektbaseret prisaftale.
1.0	21. januar 2026	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Bilag A: Efterfølgende behandlinger i ZUMA-2

In ZUMA-2 there were █ patients with at least one subsequent therapy at the 48m DCO (05Oct2023). The full list of unique subsequent therapies for these █ patients is shown in the table below (n reflects unique treatment occurrences per patient). On average, there were around █ unique treatments per patient █ mITT-population

SubsTx distribution (raw)	n	% (n/N)
RADIOTHERAPY	10	15%
VENETOCLAX	9	13%
RITUXIMAB	8	12%
LENALIDOMIDE	7	10%
DEXAMETHASONE	7	10%
IBRUTINIB	6	9%
BORTEZOMIB	5	7%
CYCLOPHOSPHAMIDE	5	7%
FLUDARABINE	5	7%
CYTARABINE	4	6%
ACALABRUTINIB	4	6%
MELPHALAN	4	6%
ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANT	4	6%
METHOTREXATE	3	4%
OBINUTUZUMAB	3	4%
BENDAMUSTINE	2	3%
ANTITHYMOCYTE IMMUNOGLOBULIN	2	3%
TYROSINE KINASE INHIBITORS	1	1%
ABEMACICLIB	1	1%



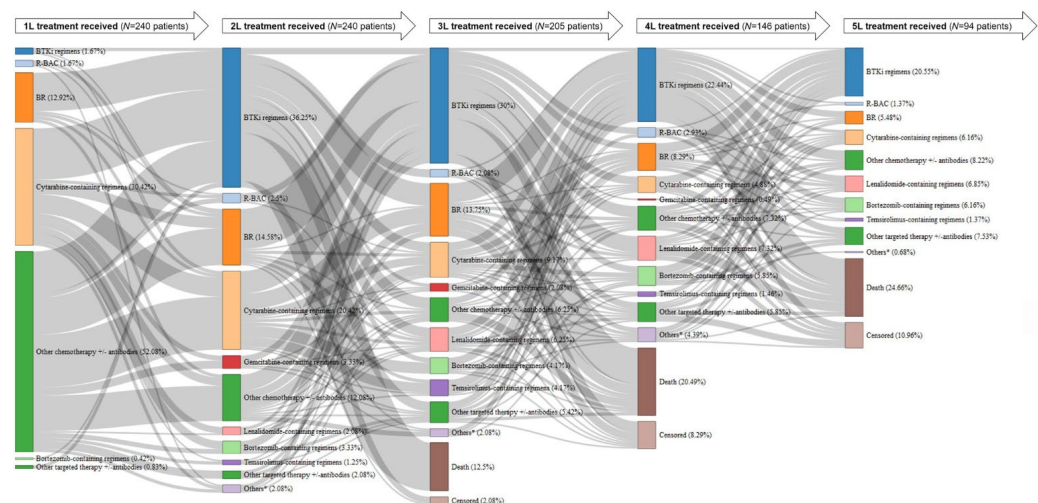
COPANLISIB	1	1%
PIRTOBRUTINIB	1	1%
GEMCITABINE	1	1%
OXALIPLATIN	1	1%
CARMUSTINE	1	1%
ETOPOSIDE	1	1%
ANTINEOPLASTIC MONOCLONAL ANTIBODIES	1	1%
DOXORUBICIN	1	1%
PREDNISONE	1	1%
VINCRISTINE	1	1%
OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS	1	1%
ZILOVERTAMAB VEDOTIN	1	1%
BUSULFAN	1	1%
STEM CELLS NOS	1	1%
DECITABINE	1	1%
<i>N=68 (mITT)</i>	105	154%



9.2 Bilag B: Efterfølgende behandlinger i SCHOLAR-2

First post-BTKi therapy (N=149)

Treatment	N (%)
Chemotherapies (± antibodies)	78 (52.3)
R-BAC	11 (7.4)
BR	25 (15.8)
Cytarabine-containing regimens	16 (10.7)
Gemcitabine-containing regimens	4 (2.7)
Other chemotherapy (± antibodies)	22 (14.8)
Targeted therapies (± antibodies)	67 (45.0)
BTKi regimens	8 (5.4)
Lenalidomide-containing regimens	26 (17.4)
Bortezomib-containing regimens	13 (8.7)
Temsilolimus-containing regimens	1 (0.7)
Other targeted therapies (± antibodies)	19 (12.8)
Others	4 (2.7)
Radiotherapy	4 (2.7)



Figur 18: behandlingsmønstre fra 1L til 5L blandt alle 240 patienter med R/R MCL i SCHOLAR-2



9.3 Bilag C: uønskede hændelser i ZUMA-2

Tabel 33: TEAEs of grade ≥ 3 in $\geq 5\%$

Uønskede hændelser	Brexu-cel (N = 68)	Komparator N/A		
Uønsket hændelse (%)*	Frekvens anvendt i den økonomiske model for intervention	Frekvens anvendt i den økonomiske model for komparator	Kilde	Begrundelse
Nedsat neutrofilital	53 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %
Anæmi	51 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %
Nedsat antal hvide blodlegemer	41 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %
Nedsat antal blodplader	38 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %
Neutropeni	34 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %
Hypofosfatæmi	22 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %
Hypotension	22 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %
Hypoksi	21 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %
Encefalopati	18 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %
Lungebetændelse	16 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %
Trombocytopeni	16 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %
Enhver CRS*		N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %
Leukopeni	15 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %
Hypertension	13 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %.
Feber	13 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %.
Konfusionstilstand	12 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥ 3 i ≥ 5 %.



Uønskede hændelser	Brexu-cel (N = 68)	Komparator N/A		
Forhøjet aspartataminotransferase	10 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥3 i ≥5 %.
Hyponatriæmi	10 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥3 i ≥5 %.
Forhøjet alaninaminotransferase	9 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥3 i ≥5 %.
Febril neutropeni	9 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥3 i ≥5 %.
Nedsat lymfocytaltal	9 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥3 i ≥5 %.
Akut nyreskade	7 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥3 i ≥5 %.
Hypokaliæmi	7 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥3 i ≥5 %.
Hypokalkæmi	6 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥3 i ≥5 %.
Lymfopeni	6 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥3 i ≥5 %.
Respirationssvigt	6 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥3 i ≥5 %.
Sepsis	6 %	N/A	ZUMA-2	TEAEs af grad ≥3 i ≥5 %.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk