

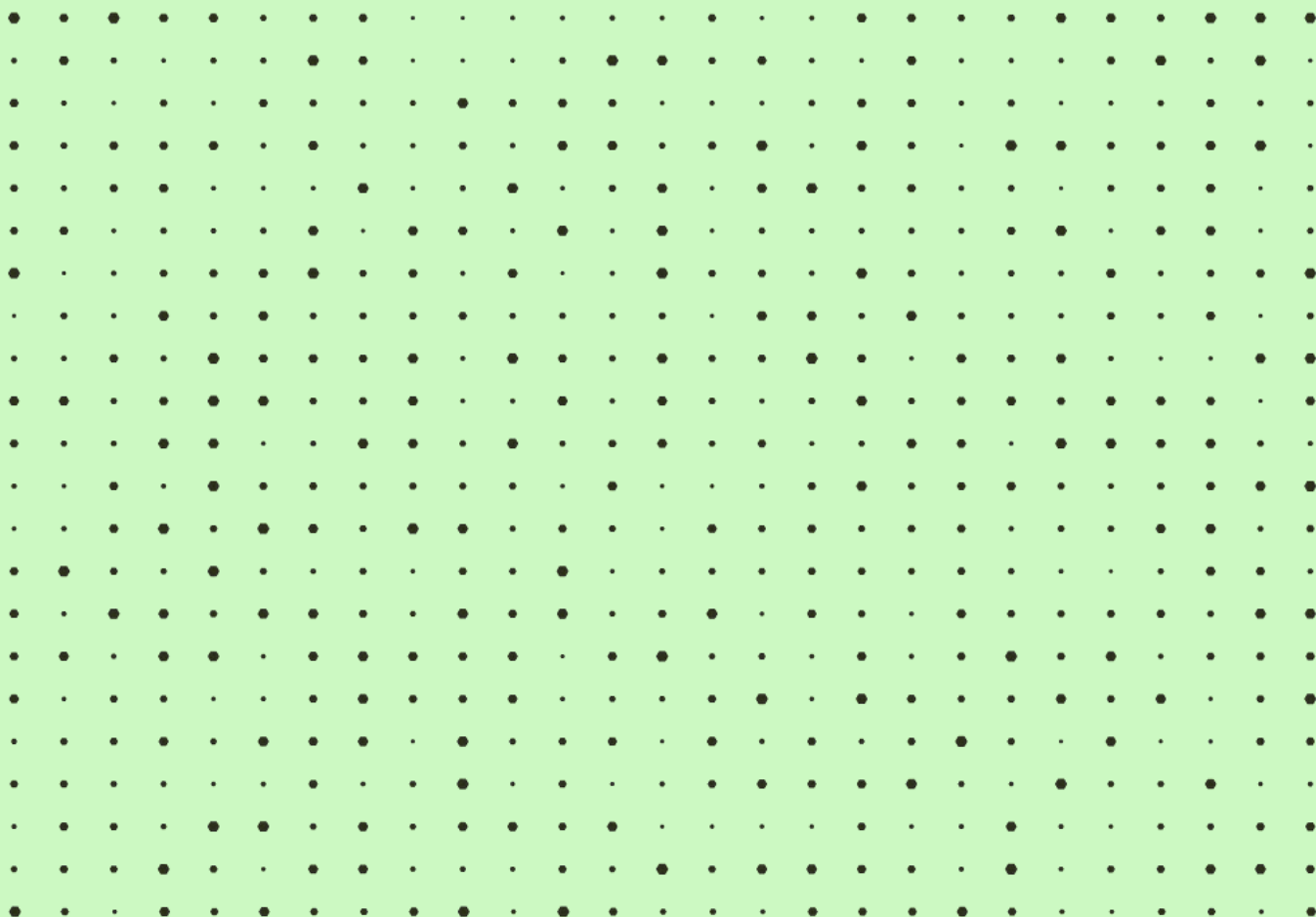
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Ibrutinib (Imbruvica)

I kombinasjon med rituksimab, syklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (ibrutinib + R-CHOP) alternerende med R-DHAP (eller R-DHAOx) uten ibrutinib, etterfulgt av ibrutinib som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom (MCL) som vil være kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

ID2025 035

02.02.2026



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Imbruvica (ibrutinib). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ibrutinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av J&J Innovative Medicines. De regionale helseforetakene har oppnevnt en medisinsk fagekspert til oppdraget om metodevurdering. Vedkommende har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen																			
Bestilling	ID2025_035: Ibrutinib i kombinasjon med rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (brutinib + R CHOP) alternerende med R-DHAP (eller R-DHAox) uten ibrutinib, etterfulgt av ibrutinib som monoterapi til behandling av voksne med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom (MCL) som vil være kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).																		
Legemiddelfirma	J&J Innovative Medicines																		
Preparat	Imbruvica																		
Virkestoff	Ibrutinib																		
ATC-kode	L01EL01																		
Aktuell indikasjon	IMBRUVICA i kombinasjon med rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (IMBRUVICA + R-CHOP) alternerende med R-DHAP (eller R-DHAox) uten IMBRUVICA, etterfulgt av IMBRUVICA som monoterapi, er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom (MCL) som vil være kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).																		
Virkningsmekanisme	Ibrutinib er en kovalent hemmer av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK er et signalmolekyl i signalveien til B-celle antigenreseptorer (BCR) og cytokinreseptorer. BTK-signalerer er viktig for vekst av B-celler, herunder mantelceller. Ibrutinib vil, ved å hemme BTK, redusere veksten av kreftcellene og med det utvikling av sykdommen.																		
Dosering	Anbefalt dose av ibrutinib er 560 mg (fire kapsler) én gang daglig: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Behandling</th><th>Syklusnummer</th><th>Behandling</th><th>Ibrutinib</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Del I*</td><td>1, 3, 5</td><td>Ibrutinib i kombinasjon med R-CHOP</td><td>560 mg på dag 1-19</td></tr> <tr> <td></td><td>2, 4, 6</td><td>R-DHAP[#]</td><td>Uten ibrutinib</td></tr> <tr> <td>Del II</td><td></td><td>Ibrutinib</td><td>560 mg daglig i 24 måneder</td></tr> </tbody> </table> R-CHOP = rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon R-DHAP = rituksimab, deksametason, cytarabin, cisplatin *6 sykluser; hver syklus er 21 dager. [#]Se preparatomtalen for doseringsinformasjon for hvert legemiddel. [#]Utskiftbar med R-DHAox (rituksimab, deksametason, cytarabin, oksaliplatin)[§]			Behandling	Syklusnummer	Behandling	Ibrutinib	Del I*	1, 3, 5	Ibrutinib i kombinasjon med R-CHOP	560 mg på dag 1-19		2, 4, 6	R-DHAP [#]	Uten ibrutinib	Del II		Ibrutinib	560 mg daglig i 24 måneder
Behandling	Syklusnummer	Behandling	Ibrutinib																
Del I*	1, 3, 5	Ibrutinib i kombinasjon med R-CHOP	560 mg på dag 1-19																
	2, 4, 6	R-DHAP [#]	Uten ibrutinib																
Del II		Ibrutinib	560 mg daglig i 24 måneder																

Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY og budsjettanalyse Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Mantelcellelymfom (MCL)	
Om sykdommen	Mantelcellelymfom (MCL) er en distinkt undergruppe av non-Hodgkins lymfomer og karakteriseres av diffus eller vagt knutet vekst bestående av relativt små centrocyttliknende celler. Gjennomsnittsalder ved diagnose er 71,2 år og tre av fire pasienter er menn. MCL har hatt en relativt stabil insidens over tid, men prognosen har bedret seg betraktelig de senere år med en dobling i relativ overlevelse. 10 års relativ overlevelse var i perioden 2020-2024 51,7 %.
Pasientgrunnlag i Norge	For perioden 2015-2024 ble det årlig diagnostisert i gjennomsnitt 63 pasienter med MCL i Norge. Basert på innspill fra den rekrutterte medisinske fageksperten, legger DMP til grunn at 35 pasienter årlig kan være aktuelle for metoden.
Behandling i norsk klinisk praksis	Pasienter med ubehandlet MCL egnet for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) behandles i dag med et induksjonsregime bestående av kjemoimmunterapi. Deretter følger høydosebehandling med kjemoterapi som en del av ASCT. Rituksimab vedlikeholdsbehandling gis hver 2. måned i 3 år dersom pasienten har god toleranse/effekt av behandlingen.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom (MCL) som vil være kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).
Intervensjon	Ibrutinib i kombinasjon med alternerende R-CHOP/R-DHAP etterfulgt av ibrutinib monoterapi
Komparator	Alternerende R-CHOP/R-DHAP etterfulgt av ASCT
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	TRIANGLE, en randomisert, kontrollert, åpen, fase 3 studie.
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 43 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Janssen og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi	Kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 532 523	1 105 500	1 427 023
Totale QALYs Totale leveår	11,65 13,57	9,31 10,79	2,34 2,78
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			608 979 513 600

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi i to år (ibrutinib-armen; intervensjon) er sammenlignet med kjemoimmunterapi etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) (ASCT-armen; komparator) til behandling av pasienter med ubehandlet MCL som er egnet for å motta ASCT i den randomiserte, kontrollerte, åpne, fase 3 studien TRIANGLE. Studien inkluderte tre armer og det er sammenligningen av ibrutinib-armen med ASCT-armen som er relevant for denne metodevurderingen. I den tredje armen ble ibrutinib lagt til dagens standardregime med ASCT, men dette førte ikke til en bedre effekt enn det som er observert for ibrutinib-regimet uten ASCT. Viktige effektutfallsmål målt i studien var overlevelse uten behandlingssvikt (failure-free survival; FFS) og totaloverlevelse (OS). Den rekrutterte medisinske fageksperten vurderer både komparator og studiepopulasjon som relevant for norsk klinisk praksis.

Ved median oppfølgingstid på 54,9 måneder var hasard ratio 0,639 (98,3 % KI: 0,428 – 0,953). 61 (22,8 %) pasienter i ibrutinib-armen og 87 (32,3 %) pasienter i ASCT-armen hadde en rapportert hendelse. Median FFS var ikke nådd i noen av armene og ved 48 måneder var den hendelsesfrie FFS raten 0,818 (95 % KI: 0,765 – 0,860) for ibrutinib-armen og 0,703 (95 % KI: 0,643 – 0,755) for ASCT-armen. Hasard ratio for totaloverlevelse var 0,522 (95 % KI: 0,341 – 0,799). 33 (12,3 %) pasienter i ibrutinib-armen og 60 (22,3 %) pasienter i ASCT-armen hadde en hendelse (død). Median OS var ikke nådd i noen av armene.

Pasientrapporterte utfallsmål ble ikke samlet inn i TRIANGLE-studien og nyttevekter fra to andre studier som undersøkte effekt og sikkerhet av ibrutinib til behandling av MCL ble benyttet i Janssen sin grunnanalyse.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib vedlikeholdsbehandling i gjennomsnitt får 2,34 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT. Ibrutinib gjør at pasienter forblir uten behandlingssvikt lengre og sannsynligvis har bedre overlevelse.

Ingen nye sikkerhetssignaler for ibrutinib ble identifisert i TRIANGLE studien og sikkerhetsprofilen er i tråd med det som allerede er rapportert og etablert for ibrutinib. EMA argumenterer for at det totalt sett er en mer gunstig sikkerhetsprofil for ibrutinibregimet sammenlignet med ASCT-regimet, som er assosiert med mye toksisitet og behandlingsrelatert død. Dette støttes av den medisinske fageksperten som bekrefter at

overlevelsesdataene fra TRIANGLE studien er solide. Ifølge fageksperten er det et stort klinisk behov for metoden, noe som også skyldes at det er mindre uønskede hendelser forbundet med ibrutinib kjemoimmunterapi regimet. Handlingsprogrammet løfter også denne fordelene. Fagmiljøene ved norske sykehus søker i dag unntaksordningen for å få behandle alle nye MCL-pasienter som er tidligere ubehandlet og kandidater for ASCT med ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib («TRIANGLE- regimet»). I tillegg knytter nylig publiserte data også tvil til hvorvidt tillegg av ASCT til dagens behandlingsregime, som består av mer effektiv induksjonsbehandling og vedlikeholdsbehandling (rituksimab) enn det som ble benyttet tidligere, faktisk fører til en økt overlevelsesgevinst.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med ibrutinib er om lag 51 034 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med kjemoimmunterapi, administrasjon av intravenøse og subkutane legemidler, monitorering og oppfølging, uønskede hendelser, livets slutfase, og pasientens transport. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib vedlikeholdsbehandling er ca. 2,5 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 1,4 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT.

DMP har estimert at merkostnad for ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib vedlikeholdsbehandling sammenliknet med kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

609 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

514 000 NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at ubehandlet mantelcellelymfom for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi etterfulgt av ASCT har et absolutt prognosetap (APT) på 10,7 QALY når studiealder på 56 år legges til grunn.

DMP presenterer også en analyse som legger til grunn alder 63 år, som er en mer representativ alder for norsk pasientpopulasjon og dermed en mer relevant APT for beslutning om innføring. APT er da 6,6 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk ibrutinib ved behandling av ubehandlet mantelcellelymfom vil være om lag 67 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at omtrent 100 pasienter vil behandles med ibrutinib i det femte budsjettåret (35 nye pasienter per år), og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:

TRIANGLE studien er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Intervensjonen er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og forskjellene mellom armene er signifikant for både FFS og OS for nåværende datakutt. Den relative effektstørrelsen er robust og i favør av ibrutinib-armen innenfor den rapporterte studieperioden. Selv om overlevelsesdataene er

umodne er det sannsynlig, basert på framskriving av studiedata, at det vil være overlevelsesgevinst også i et livstidsperspektiv selv om det er knyttet noe usikkerhet til størrelsen på denne.

Den rekrutterte medisinske fageksperten kommenterer at behandlingslandskapet for MCL er i stor endring. BTK-hemmere er i dag innført til behandling av residiverende eller refraktær MCL og fageksperten bekrefter at hovedandelen av pasientene får dette i 2. linje i norsk klinisk praksis med dagens behandlingsalgoritme. Utfordringen med å flytte ibrutinib (BTK-hemmer) frem til første linje som i aktuell metode er at det er få eller ingen regimer som da er åpenbare for 2. linjebehandling ved tidlig progresjon. Fageksperten er klar på at man ikke vil rebehandle med BTK-hemmer i denne situasjonen, det vil kun være aktuelt ved sent residiv. CAR-T (Brexdu-cel) er innført i 3. linje til denne pasientgruppen. BR gis ikke til pasienter som er aktuelle for CAR-T (dvs. yngre og friske pasienter) i en senere line, da man med denne behandlingen risikerer å redusere kvaliteten på T-celler som høstes til CAR-T. Fageksperten mener at CAR-T vil være et av få gode behandlingsalternativ for yngre pasienter som progredier på ibrutinib, men påpeker samtidig at det er en utfordring at denne ikke har MT i denne indikasjonen (linjen) og ikke er innført i 2. linje. BR er et alternativ for pasienter som ikke tåler CAR-T. Allo-SCT kan være aktuelt etter CAR-T i norsk klinisk praksis, men for ganske få pasienter. Pirobutinib er indisert til behandling av residiverende eller refraktært MCL for pasienter som tidligere har blitt behandlet med en BTK-hemmer. Metoden er per i dag ikke innført, men kan være aktuell behandling i andre linje om den blir innført. DMP vurderer at det derfor er knyttet stor usikkerhet til hvilken påfølgende behandling pasienter som blir behandlet med ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib vil motta dersom metoden blir innført. Basert på dette mener DMP at en pragmatisk tilnærming i denne metodevurderingen vil være å ikke inkludere påfølgende behandling i DMPs hovedanalyse. Dette er til fordel for intervensjonen. For å belyse påvirkningen (kostnader) av påfølgende behandling presenterer DMP et scenario hvor hovedandelen (~80 %) som progredierer i ibrutinib-armen mottar CAR-T mens hovedandelen (~80 %) i komparator-armen mottar BTK-hemmer etter progresjon. Dette øker IKER. Samtidig presiserer DMP at dette ikke er et scenario som bør veie for tungt i en beslutning, både fordi den kliniske effekten av slik etterfølgende behandling ikke er tatt høyde for i analysen, og fordi CAR-T hverken er innført eller godkjent i 2. linje. Scenarioet er hovedsakelig ment for å illustrere hvordan tilgjengelige påfølgende behandlinger påvirker IKER.

Nyttevektene er hentet fra to andre studier og det er knyttet usikkerhet til hvorvidt disse er representative for helsetilstandene i aktuell pasientpopulasjon. DMP har undersøkt betydningen av nyttevekter på resultatet, hvor en endring på ± 20 % påvirker IKER i svært liten grad. DMP vurderer at QALY-gevinsten er høy, noe som delvis kan skyldes usikkerhet knyttet til valg av framskrivningskurve og med det overlevelsesgevinst. Valg av kurve påvirker resultatet noe, men i denne saken er det ikke forventet at dette vil påvirke beslutning. DMP har testet konservative scenarioer og vurderer at det samlet sett er liten beslutningsusikkerhet i denne saken med dagens RHF-priser.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
Innholdsfortegnelse	9
Liste over tabeller	11
Liste over figurer	13
Logg	14
Forkortelser	16
1. Bakgrunn	17
1.1 Oversikt over oppdraget	17
1.1.1 Intervensjon	17
1.1.2 Oppdragsramme	17
1.2 Mantelcellelymfom	18
1.3 Behandling av ubehandlet mantelcellelymfom i norsk klinisk praksis	18
1.4 Forventet plassering av ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi i behandlingsalgoritmen ...	19
2. Klinisk evidensgrunnlag	19
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	19
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	20
3. Analysemetode og PICO	22
3.1 Problemstilling	22
3.2 Helseøkonomisk modell	22
3.3 Pasientpopulasjon	24
3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon	24
3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell	25
3.3.3 Norsk klinisk praksis	25
3.3.4 DMPs vurdering	25
3.4 Intervensjon	27
3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	27
3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	28
3.4.3 DMPs vurdering	29
3.5 Komparator	30
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	30

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen	32
3.5.3 DMPs vurdering	32
3.6 Kliniske utfallsmål	33
3.6.1 Relativ effekt	33
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser	46
3.6.3 Livskvalitet	48
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	51
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	51
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader	54
3.7.3 Administrasjonskostnader	56
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser	56
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomisk modell	57
3.7.6 Øvrige kostnader	58
4. Analyseresultater	60
4.1 Kostnad-per-QALY analyse	60
4.1.1 Firmaets grunnanalyse	60
4.1.2 DMPs hovedanalyse	60
4.1.3 Analyser av usikkerhet	62
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap	63
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater	64
5. Budsjettberegninger	65
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med kjemoimmunterapi i kombinasjon med ibrutinib ved MCL i Norge	65
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient	65
5.3 Budsjettkonsekvenser	66
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	66
Referanser	67
Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning	68
Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet	75
Appendiks 3: Kostnader	77
Vedlegg 5: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	78
Vedlegg 6: Kommentarer fra produsent	79

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	17
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen	18
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen	20
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	23
Tabell 5. Pasientkarakteristika ved baseline for ibrutinib- og ASCT-armen i TRIANGLE (FAS populasjon) (innsendt dokumentasjon og (4)).	24
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	25
Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: Janssen, (4, 6))	27
Tabell 8. Karakteristikker ved komparator(er) (Kilde: Janssen, (4, 6))	30
Tabell 9. Effekresultater hos pasienter med tidligere ubehandlet MCL (TRIANGLE; FAS populasjon)	34
Tabell 10. Framskrivning av FFS i Janssen sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	36
Tabell 11. Framskrivning av OS i Janssen sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	40
Tabell 12. Uønskede hendelser ($\geq$ grad 3) som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: Janssen) .	47
Tabell 13. Nyttvektene brukt i Janssens grunnanalyse (kilde: Janssen)	49
Tabell 14. Gjennomsnittlige varigheten og nyttetapet knyttet til bivirkninger av alvorlighetsgrad ≥ 3 inkludert i Janssens grunnanalyse (kilde: Janssen)	50
Tabell 15. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	52
Tabell 16. Fordeling av type påfølgende behandling brukt i Janssens grunnanalyse.	54
Tabell 17. Kostnader relatert til påfølgende behandling. Priser med maksimal AUP uten mva.	55
Tabell 18. Fordeling av type påfølgende behandling brukt i DMPs scenarioanalyse	56
Tabell 19. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell)	57
Tabell 20. Oversikt over medisinske ressurser knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene sykdom uten behandlingssvikt (FFD) og progrediert sykdom (PD) benyttet i grunnanalysen til Janssen (Kilde: Janssen)	58
Tabell 21. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i Janssens grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	60
Tabell 22. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Janssen sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	61
Tabell 23. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	61
Tabell 24. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	63
Tabell 25. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	64
Tabell 26. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.	65
Tabell 27. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for ibrutinibi kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi og kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT. Maksimal AUP. inkludert mva. Udiskontert.	66
Tabell 28. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett for ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi til behandling av MCL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	66
Tabell 29. Dokumentasjon levert av Janssen for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer	68
Tabell 30. AIC- og BIC-verdier for FFS i begge armer (kilde: Janssen)	70
Tabell 31. AIC- og BIC-verdier for OS i begge armer (kilde: Janssen)	73
Tabell 32. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet	75

Tabell 33. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i

helseøkonomisk modell..... 75

..... 76

Tabell 35. Kostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i Janssens grunnanalyse 77

Liste over figurer

Figur 1. Illustrasjon av modellstrukturen («partitioned survival model») i den helseøkonomiske analysen.	
Kilde: Janssen.	22
Figur 2. Kaplan-Meier kurve for FFS (FAS populasjonen) i TRIANGLE studien (6).	35
Figur 3. FFS observert i TRIANGLE og parametrisert for intervensjonsarmen, og OS parametrisering i Janssens grunnanalyse	37
Figur 4. FFS observert i TRIANGLE og parametrisert for komparatorarmen, og OS parametrisering i Janssens grunnanalyse	37
Figur 5. Observerte FFS KM-kurver sammenstilt med Janssens og DMPs valg av framskrivningskurver ..	39
Figur 6. Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse (FAS populasjon) (presenterte data er avledet fra deskriptiv analyse) (6).	40
Figur 7. OS observert i TRIANGLE og parametrisert for ibrutinib-armen, og bakgrunnsdødelighet	42
Figur 8. OS observert i TRIANGLE og parametrisert for komparatorarmen, og bakgrunnsdødelighet	42
Figur 9. Observerte OS KM-kurver sammenstilt med Janssens og DMPs valg av framskrivningskurver	43
Figur 10. Balansediagram («forest plot») av subgruppe analyse for primærendepunktet FFS (4)	45
Figur 11. Tornado diagram basert på DMPs hovedanalyse (viser hvordan de ulike parameterne påvirker resultatene)	62
.....	68
.....	69
.....	69
.....	
.....	70
.....	
.....	71
.....	71
.....	72
.....	72
.....	
.....	74
.....	
.....	73

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	18-07-2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	25-08-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	02-10-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	15-09-2025 og 11-11-2025*
Saken tildelt saksutredere	08-10-2025
Medisinsk fagekspert involvert i saken fra og med	29-10-2025
Rapport ferdigstilt	02-02-2026
Total tid hos DMP ¹	123 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	10 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	113 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	40 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	6 dager

*Fageksperten ble rekruttert 15-09-2025, men rekrutteringsprosessen for denne saken ble først avsluttet 11-11-2025; da det ble gitt aksept fra fagdirektørene om kun en fagekspert i denne saken.

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Magnus Wilberg Rebnord	Helse Vest
Medisinsk fagekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (ba avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, etterfølgende behandling, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinsk fagekspert har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Marwan Al-Azawi	Prosessansvarlig	Rådgiver
Beatriz Luis	Saksutreder	Seniorrådgiver
Anne Jorunn Stokka	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AIC	Akaike information criterion
APT	Absolutt prognosetap
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
BTK	Brutons tyrosinkinase
EMA	European Medicines Agency
FAS	Fullt analysesett
FFS	Overlevelse uten behandlingssvikt (failure-free survival; FFS)
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention-to-treat populasjon
MCL	Mantelcellelymfom
MT	Maarkedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
R-CHOP	Rituksimab, cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon
R-DHAP	Ritoksimab, deksametason, cytarabine, cisplatin
R-Ara-C	Rituksimab, cytarabin

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen/J&J Innovative Medicine, heretter kalt Janssen.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi																		
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Ibrutinib i kombinasjon med rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (ibrutinib + R-CHOP) alternerende med R-DHAP (eller R-DHAOx) uten ibrutinib, etterfulgt av ibrutinib som monoterapi, er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom (MCL) som vil være kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).																	
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder	Ibrutinib monoterapi og ibrutinib i kombinasjon med andre legemidler har en rekke indikasjoner og beslutninger i Nye metoder med følgende indikasjon relevant for denne metoden: ID2014_001: Ibrutinib som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom. Indikasjoner i kombinasjon med R-CHOP (og alternerende med R-DHAP) finnes ikke fra før.																	
Virkningsmekanisme	Ibrutinib er en kovalenet hemmer av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK er et signalmolekyl i signalveien til B-celle antigenreseptorer (BCR) og cytokinreseptorer. BTK-signalering er viktig for vekst av B-celler, herunder mantelceller. Ibrutinib vil, ved å hemme BTK, redusere veksten av kreftcellene og med det utvikling av sykdommen.																	
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dose av ibrutinib er 560 mg (fire kapsler) én gang daglig: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Behandling</th><th>Syklusnummer</th><th>Behandling</th><th>Ibrutinib</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Del I*</td><td>1, 3, 5</td><td>Ibrutinib i kombinasjon med R-CHOP</td><td>560 mg på dag 1-19</td></tr> <tr> <td>2, 4, 6</td><td>R-DHAP^{#§}</td><td>Uten ibrutinib</td></tr> <tr> <td>Del II</td><td></td><td>Ibrutinib</td><td>560 mg daglig i 24 måneder</td></tr> </tbody> </table> R-CHOP = rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon R-DHAP = rituksimab, deksametason, cytarabine, cisplatin *totalt seks sykluser, hver syklus er 21 dager. §Se preparatomtalen for doseringsinformasjon for hvert legemiddel. #Utskiftbar med R-DHAOx (rituksimab, deksametason, cytarabin, oksaliplatin) [§]			Behandling	Syklusnummer	Behandling	Ibrutinib	Del I*	1, 3, 5	Ibrutinib i kombinasjon med R-CHOP	560 mg på dag 1-19	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	Uten ibrutinib	Del II		Ibrutinib	560 mg daglig i 24 måneder
Behandling	Syklusnummer	Behandling	Ibrutinib															
Del I*	1, 3, 5	Ibrutinib i kombinasjon med R-CHOP	560 mg på dag 1-19															
	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	Uten ibrutinib															
Del II		Ibrutinib	560 mg daglig i 24 måneder															

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 18-07-2025. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2025_035: Ibrutinib i kombinasjon med rituksimab, syklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (brutinib + R CHOP) alternerende med R-DHAP (eller R-DHAOx) uten ibrutinib, etterfulgt av ibrutinib som monoterapi til behandling av voksne med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom (MCL) som vil være kvalifisert for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).	
Analysetyper	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	Kapittel 3.3
Intervensjon	Ibrutinib i kombinasjon med R-CHOP*# alternerende med R-DHAP*# (eller R-DHAOx) uten ibrutinib, etterfulgt av ibrutinib som monoterapi	Kapittel 3.4
Komparator	R-CHOP*# alternerende med R-DHAP*# (eller R-DHAOx)*# etterfulgt av ASCT	Kapittel 3.5
Utfallsmål	Totaloverlevelse (OS), overlevelse uten behandlingssvikt (failure-free survival; FFS), EQ-5D (QALYs), ressursbruk	Kapittel 3.6

*Se kapittel 3.4.1 og 3.5.1 for detaljer om regimene
#I norsk klinisk praksis brukes en litt annen sammensetning av kjemoterapiregimene

Studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen og som metodevurderingen baserer seg på er TRIANGLE, som er en utprøverinitiert, randomisert, kontrollert, åpen, fase 3 studie.

1.2 Mantelcellelymfom

Mantelcellelymfom (MCL) er en distinkt undergruppe av non-Hodgkins lymfomer (NHL) og utgjør om lag 6 % av alle NHL. MCL karakteriseres av diffus eller vagt knutet vekst bestående av relativt små centrocyttliknende celler. Viktige undergrupper består av større eller blastiske celler, og kalles henholdsvis polymorf eller blastisk variant av MCL. Sykdommen er som regel utbredt med hyppig affeksjon av benmarg, milt og gastrointestinaltraktus (1). «Mantlecell lymphoma international prognostic index» (MIPI) klassifiserer pasienter i tre risikogrupper; lav risiko, intermediær risiko og høy risiko basert på alder, WHO-status, LDH (laktatdehydrogenase) og leukocyttall. Tall fra Kreftregisteret viser at godt over halvparten av pasientene tilhører høyrisiko-gruppen. ((2); perioden 2020-2024).

Kreftregisteret oppgir median og gjennomsnittsalder ved diagnose for MCL-pasienter (fra perioden 2018-2022) som hhv. 73 og 71,2 år (2). Tre av fire pasienter er menn. MCL har hatt en relativt stabil insidens over tid, men prognosen har bedret seg betraktelig de senere år med en dobling i relativ overlevelse. Dette skyldes at man har intensivert kjemoterapibehandlingen og introdusert rituksimab, både sammen med kjemoterapi og som vedlikeholdsbehandling for å utsette tilbakefall. 10 års relativ overlevelse var i perioden 2020-2024 51,7 % (2).

For perioden 2015-2024 ble det årlig diagnostisert i gjennomsnitt 63 pasienter med MCL i Norge. Av disse anslår den rekrutterte fageksperten at omtrent halvparten er omfattet av aktuell metode.

1.3 Behandling av ubehandlet mantelcellelymfom i norsk klinisk praksis

Behandling og oppfølging av pasienter med MCL i norsk klinisk praksis er beskrevet i Handlingsprogrammet for Lymfekreft, nasjon faglig retningslinje (1). For pasienter med utbredt sykdom som

er < 65–70 år har standard behandling frem til nylig vært alternerende R-maxi-CHOP og R-Ara-C⁴ etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon (ASCT; HMAS) for de som er egnet til å gjennomgå denne behandlingen. Rituksimab vedlikeholdsbehandling gis hver 2. måned i 3 år etter ASCT. Dette bekreftes av den medisinske fageksperten rekruttert til å gi innspill på metodevurderingen. Samtidig forteller fageksperten at overbevisende data fra TRIANGLE studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen, har ført til at man nå søker unntaksordningen i Nye metoder (3) for å kunne behandle alle nye pasienter med «TRIANGLE regimet», dvs. ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi.

1.4 Forventet plassering av ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi i behandlingsalgoritmen

Ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi er indisert som førstelinjebehandling av tidligere ubehandlet MCL. Den rekrutterte medisinske fageksperten mener at metoden, hvis den innføres, vil erstatte dagens standardbehandling som er induksjonsbehandling etterfulgt av ASCT.

DMPs konklusjon om komparator

Basert på gjeldene behandlingsretningslinjer (1) og innspill fra den medisinske fageksperten mener DMP at R-maxi-CHOP alternerende med R-Ara-C etterfulgt av ASCT er relevant komparator. Rituksimab vedlikeholdsbehandling gis hver 2. måned i 3 år etter ASCT.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Janssen har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Det opprinnelige søket var gjennomført i september 2024 og oppdatert mai 2025. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Søket identifiserte kun den pivotale studien som ligger til grunn for MT for indikasjonsutvidelsen. Studien beskrives i kapittelet under.

Livskvalitetsdata ble ikke målt i TRIANGLE-studien. Janssen har gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante kilder til nyttevekter for aktuell pasientpopulasjon, men har ikke benyttet disse kildene i sin grunnanalyse.

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk

Selv om Janssen gjennomførte et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante kilder til nyttevekter for den aktuelle pasientpopulasjonen, mangler det en tydelig begrunnelse for det endelige valget om å benytte nyttevekter fra to forskjellige studier, SHINE og RAY. Se kapittel 3.6.3 for vurdering av nyttevekter.

⁴ R-CHOP: Rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon, R-Ara-C: Rituksimab og cytarabin

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

TRIANGLE																
Studie ID	NCT02858258															
Design	Randomisert, kontrollert, åpen, 3-arm, multisenter fase 3 studie															
Studielokasjon	Studien er utført i Europa og Israel på vegne av det Europeiske MCL-nettverket.															
Populasjon	Voksne pasienter med tidligere ubehandlet MCL som er kandidater for ASCT. Studien inkluderte pasienter med Ann Arbor stadium II-IV, ECOG status ≤ 2 og pasienter med alder ≥ 18 år og ≤ 65 år. Pasienter med kjent CNS involvering ble ekskludert. Pasientene ble stratifisert etter MIP1⁵ risikogruppe og rituksimab vedlikeholdsbehandling (ja/nei). Studien besto av tre armer med <u>totalt 870 pasienter (ITT)</u>. I <u>FAS-populasjon (som ligger til grunn for metodevurderingen)</u> var det <u>totalt 809 pasienter</u>. - Intervensjonsarmen (Arm I; ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi), n = <u>268 pasienter (FAS)</u>. - Komparatorarmen (Arm A; kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT) n = <u>269 pasienter (FAS)</u>. - Behandlingsregimet i den tredje armen (Arm A + I; ibrutinib + kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT) n = 272 (FAS) <u>har ikke fått MT</u>.															
Intervensjon	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Behandling</th><th>Syklusnummer</th><th>Behandling</th><th>Ibrutinib</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Del I*</td><td>1, 3, 5</td><td>Ibrutinib i kombinasjon med R-CHOP[§]</td><td>560 mg på dag 1-19</td></tr> <tr> <td>2, 4, 6</td><td>R-DHAP^{#§}</td><td>Uten ibrutinib</td></tr> <tr> <td>Del II</td><td></td><td>Ibrutinib</td><td>560 mg daglig i 24 måneder</td></tr> </tbody> </table> R-CHOP = rituksimab, cyklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon R-DHAP = rituksimab, deksametason, cytarabine, cisplatin *6 sykluser; hver syklus er 21 dager. [§]Se kapittel 3.4 og 3.5 for doseringsinformasjon for hvert legemiddel. [#]Utskiftbar med R-DHAox (rituksimab, deksametason, cytarabin, oksaliplatin)[§]	Behandling	Syklusnummer	Behandling	Ibrutinib	Del I*	1, 3, 5	Ibrutinib i kombinasjon med R-CHOP [§]	560 mg på dag 1-19	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	Uten ibrutinib	Del II		Ibrutinib	560 mg daglig i 24 måneder
Behandling	Syklusnummer	Behandling	Ibrutinib													
Del I*	1, 3, 5	Ibrutinib i kombinasjon med R-CHOP [§]	560 mg på dag 1-19													
	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	Uten ibrutinib													
Del II		Ibrutinib	560 mg daglig i 24 måneder													
Komparator	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Behandling</th><th>Syklusnummer</th><th>Behandling</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Del I*</td><td>1, 3, 5</td><td>R-CHOP[§]</td></tr> <tr> <td>2, 4, 6</td><td>R-DHAP^{#§}</td></tr> <tr> <td>Del II</td><td></td><td>ASCT</td></tr> </tbody> </table> Se fotnoter til tabellen over	Behandling	Syklusnummer	Behandling	Del I*	1, 3, 5	R-CHOP [§]	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	Del II		ASCT				
Behandling	Syklusnummer	Behandling														
Del I*	1, 3, 5	R-CHOP [§]														
	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}														
Del II		ASCT														

⁵ Mantlecell lymphoma international prognostic index (MIPI)

Primært utfallsmål	Overlevelse uten behandlingssvikt (failure-free survival; FFS), definert som tid fra randomisering til stabil sykdom på slutten av induksjonskjemoimmunterapi, progressiv sykdom eller død av hvilken som helst årsak, avhengig av hva som inntraff først.
Viktige sekundære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv respons rate (ORR), uønskede hendelser
Observasjonstid	Median oppfølgingstid 54,9 måneder (ved datakutt mai 2024)
Datakutt	Primæranalysen var i mai 2024. Studien er pågående, men Janssen vil ikke ha tilgang til fremtidige datakutt.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Relevante pågående studier

Ingen relevante pågående studier identifisert.

DMPs vurdering

TRIANGLE ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi til behandling av ubehandlet MCL, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant.

Følgende parvise énsidige tester var planlagt i studieprotokollen: ASCT + ibrutinib armen er bedre enn ASCT-armen; ASCT-armen er bedre enn ibrutinib-armen; ASCT + ibrutinib-armen er bedre enn ibrutinib-armen. Ettersom hypotesetestingene var énsidige var det ikke mulig å konkludere med at ibrutinib-armen er bedre enn ASCT-armen. Analysen som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for å dokumentere dette er derfor gjort post-hoc.

Forskjellen i pasienttall mellom ITT populasjonen (n=870) og FAS-populasjonen (n=809) skyldes at for sistnevnte hadde pasientene gitt eksplisitt tillatelse til at dataene deres kunne inkluderes i henhold til EUs personvernforordning, eller de var avdøde. FAS populasjonen består av 93 % av ITT populasjonen og EMA har sammenlignet baseline karakteristikk og vurderer at bruk av FAS populasjonen ikke har medført nevneverdig grad av skjevhet i analysen. I publikasjonen som rapporterer på effekt og sikkerhetsdata fra TRIANGLE er hele ITT populasjonen inkludert (4) og det vil derfor være noen mindre forskjeller i tallverdier mellom det som rapporteres her for PICO og det som beskrives i artikkelen som rapporterer fra studien (5).

DMP vurderer at data fra TRIANGLE kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Livskvalitet ble ikke målt i TRIANGLE studien og nyttevekter er hentet fra to andre studier, se kapittel 3.6.3.

Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

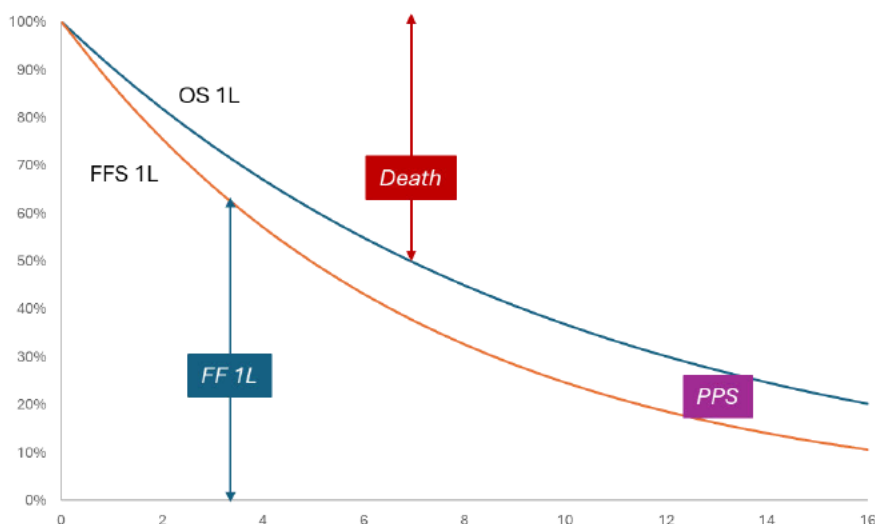
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib vedlikeholdsbehandling (heretter omtalt som ibrutinib-armen), har Janssen levert en kostnad-per-QALY analyse hvor ibrutinib-kombinasjonen sammenlignes med kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT (heretter omtalt som ASCT-armen) for behandling av pasienter med tidligere ubehandlet MCL som vil være kvalifisert for ASCT. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av tidligere ubehandlet MCL som vil være kvalifisert for ASCT.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen *partitioned survival model*. Modellen (se Figur 1) består av tre helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved MCL:

- **Overlevelse uten behandlingssvikt (Failure-Free Disease; FFD):** Alle pasientene er i denne tilstanden ved modellstart. I dette stadiet har pasienten stabil sykdom og får behandling med enten ibrutinib i kombinasjon med R-CHOP alternerende med R-DHAP (eller R-DHAOx) uten ibrutinib, etterfulgt av ibrutinib som monoterapi (intervensjon) eller R-CHOP alternerende med R-DHAP (eller R-DHAOx) etterfulgt av ASCT (komparator). Andelen pasienter over tid i denne tilstanden informeres av *Failure-free survival* (FFS) kurven.
- **Progressed Disease (PD):** I dette stadiet har pasientene opplevd en *failure* hendelse, og har avsluttet den opprinnelige behandlingen. Andelen pasienter over tid i PD informeres av forskjellen mellom OS- og FFS-kurven.
- **Død:** I dette stadiet er pasienten død. Pasientene kan forflyttes til denne absorberende tilstanden fra de to helsetilstandene over. Denne helsetilstanden er bestemt av totaloverlevelseskurven for pasienter som har dødd av MCL eller andre årsaker. For å ta hensyn til dødsfall av andre årsaker, er OS-estimaterne korrigert for bakgrunnsdødelighet (siden dødelighetsrisikoen for MCL-pasienter ikke kan være lavere enn dødelighetsrisikoen for den generelle befolkningen).



Figur 1. Illustrasjon av modellstrukturen («partitioned survival model») i den helseøkonomiske analysen. Kilde: Janssen.

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	21 dager (3 uker)
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år, og 3 % fra 40 til 43 år
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	43 år (livstid)

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata, både FFS og OS, fra TRIANGLE-studien. Behandlingsvarighet og de kliniske dataene for FFS og OS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver uavhengig av hverandre, for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene FFD, PD og død gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: eksponentiell, Weibull, gamma, generalisert gamma, lognormal, loglogistisk, og Gompertz.

Janssen sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra TRIANGLE-studien, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 1.

DMPs vurdering

Modellstrukturen er beskrevet i innlevert dokumentasjon fra Janssen. Modellen i Excel er transparent og fleksibel, og DMP har mulighet til å utforske viktige parametere og validere majoriteten av inputdata som inngår. Modellen er av en type som ofte er brukt for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger for kreftsykdom. DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib vedlikeholdsbehandling sammenlignet med kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT til behandling av MCL.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi, for pasienter med MCL.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigerings er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde på 21 dager er rimelig. Tidshorisont er akseptabel. Janssen har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Tabell 5 viser oversikt over pasientkarakteristika ved baseline for ibrutinib-armen og ASCT-armen i TRIANGLE studien. Generelt var demografi og sykdomskarakteristika godt balansert mellom armene.

Tabell 5. Pasientkarakteristika ved baseline for ibrutinib- og ASCT-armen i TRIANGLE (FAS populasjon) (innsendt dokumentasjon og (4)).

Karakteristika		Ibrutinib-armen (N=268)	ASCT-armen (N=269)	TOTAL (N=537)
Kjønn	Mann	214 (79,9 %)	205 (76,2 %)	419 (78 %)
	Kvinne	54 (20,1 %)	64 (23,8 %)	118 (22 %)
Etnisitet	Hvit	268 (100 %)	264 (98,1 %)	532 (99,1 %)
	Annen	0	5 (1,9 %)	5 (0,9 %)
Alder	Gjennomsnitt (SD)	55,47 (7,5)	56,03 (6,)	55,75 (7,2)
	Median (min, maks)	57 (27 - 65)	57 (31 - 65)	57 (27 - 65)
Cytologi (MCL)	Blastoid/polyform	29 (10,82 %)	27 (10 %)	56 (10,4 %)
	Klassisk/små celler	217 (80,97 %)	211 (78,4 %)	428 (79,7 %)
	Ikke utført/mangler	22 (8,2 %)	31 (11,5 %)	51 (9,9 %)
ECOG	0	187 (69,8 %)	191 (71 %)	378 (70,4 %)
	1	75 (28 %)	71 (26,4 %)	146 (27,2 %)
	2	5 (1,9 %)	4 (1,5 %)	9 (1,7 %)
	Mangler	1 (0,4 %)	3 (1,1 %)	4 (0,7 %)
KI67 indeks	< 30%	161 (60,1 %)	157 (56,9 %)	318 (59,2 %)
	≥ 30%	78 (29,1 %)	78 (29 %)	156 (29,1 %)
	Mangler	29 (10,8 %)	34 (12,6 %)	63 (11,7 %)
MIPI risikogruppe	Høy	40 (14,9 %)	41 (15,2 %)	81 (15,1 %)
	Intermediær	76 (28,4 %)	75 (27,9 %)	151 (28,1 %)
	Lav	152 (56,7 %)	153 (56,9 %)	305 (56,8 %)
P53 uttrykk	≤ 50%	149 (55,6 %)	149 (55,4 %)	298 (55,5 %)
	> 50%	28 (10,5 %)	21 (7,8 %)	49 (9,1 %)
	Mangler	91 (34 %)	99 (36,8 %)	190 (35,4 %)
Rituksimab vedlikeholdsbehandling	Ja	160 (59,7 %)	168 (62,5 %)	328 (61,1 %)
	Nei	108 (40,3 %)	101 (37,6 %)	209 (38,9 %)
Ann Arbor stadium	I	0	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
	II	16 (6 %)	8 (3 %)	24 (4,5 %)
	III	26 (9,7 %)	22 (8,2 %)	48 (8,9 %)
	IV	226 (84,3 %)	236 (87,7 %)	462 (86 %)

	Mangler	0	2 (0,7 %)	2 (0,4 %)
B symptomer	Ja	66 (24,6 %)	58 (21,6 %)	124 (23,09 %)
	Nei	197 (73,5 %)	208 (77,32 %)	405 (75,42 %)
	Mangler	5 (1,9 %)	3 (1,2 %)	8 (1,5 %)
LDH > øvre normalgrense	Ja	93 (34,7 %)	114 (42,38 %)	207 (38,6 %)
	Nei	174 (64,9 %)	154 (57,3 %)	328 (61,1 %)
	Mangler	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	2 (0,4 %)
Leukocytter (G/L), median (min, maks)		7,8 (6-12,6)	7,4 (5,7-12,1)	-

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i TRIANGLE-studien. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	56	Gjennomsnitt i klinisk studie TRIANGLE
Andel kvinner (%)	21,97	Fordeling i klinisk studie TRIANGLE
Kroppsvekt (kg)	80	Median i klinisk studie TRIANGLE
Kroppsareal (m ²)	1,98	Gjennomsnitt i klinisk studie TRIANGLE

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Hovedandelen som blir diagnostisert med MCL i norsk klinisk praksis er menn, og median alder for debut for pasienter som er aktuelle for behandling med ASCT er omtrent 63 år ifølge den rekrutterte medisinske fageksperten. I norsk klinisk praksis er pasienter til og med 70 år aktuelle for ASCT.

De viktigste prognostiske faktorene som definerer høyrisiko pasienter er p53 mutasjoner, høy Ki67 og cytologi blastoid.

3.3.4 DMPs vurdering

Ifølge den rekrutterte medisinske fageksperten er studiepopulasjonen i TRIANGLE i all hovedsak representativ for norsk klinisk praksis, men med noen mindre ulikheter. Fageksperten påpeker at dette er en heterogen populasjon, noe som også gjenspeiler norsk klinisk praksis. P53 mutasjoner, høy Ki67 og cytologi blastoid trekkes frem som de viktigste prognostiske faktorene for en mer aggressiv sykdom som har dårligere prognose med dagens standardbehandling. I TRIANGLE var disse parameterne godt balansert mellom de to studiearmene. I studien var det kun omtrent 15 % av pasientene som tilhørte MIPI risikogruppen høy, mens andelen i norsk klinisk praksis er forventet å være høyere, basert på innrapporterte tall fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter som i 2023 var 63,9 % (64,5 % dekningsgrad) (2). Den lave andelen med MIPI høy i studiepopulasjonen kan sannsynligvis forklares med en stor andel yngre pasienter og omtrent 55 % av pasientene i TRIANGLE tilhører gruppen MIPI lav. Fageksperten understreker at dagens standardbehandling gis til alle yngre pasienter som tåler stamcelletransplantasjon, uavhengig av MIPI skår. Pasienter med høyt p53 uttrykk har dårlig prognose og i

studien hadde omtrent 10 % av pasientene høyt p53 uttrykk, og denne var balansert mellom de to studiearmene. Publiserte resultater fra TRIANGLE (5) viser at gruppen med høyt p53 uttrykk responderer dårlig på ASCT, men har bedre effekt av ibrutinib-regimet (FFS-utfallsmål). Subgruppeanalyser på primærutfallsmålet FFS er present i kapittel 3.6.1.3. DMP vurderer at det er knyttet en viss usikkerhet til i hvilken grad MIPI risikogruppe og p53 avvik/mutasjoner samt andre prognostiske og eventuelt effektmodifiserende faktorene påvirker overlevelse ulikt i de to armene og i hvilken retning og hvordan dette igjen påvirker overførbarheten av effektstørrelsen til norsk populasjon som kan ha en annen fordeling av disse faktorene sammenlignet med studiepopulasjonen.

Det er godt dokumentert og etablert at rituksimab vedlikeholdsbehandling fører til lengre overlevelse for denne pasientgruppen. Disse resultatene ble tilgjengelige etter oppstart av TRIANGLE og derfor har ikke alle pasientene i studien fått vedlikeholdsbehandling med rituksimab. Fageksperten bekrefter at i norsk klinisk praksis gis rituksimab som vedlikeholdsbehandling etter ASCT til alle pasienter som tåler det. I studien fikk om lag 60 % vedlikeholdsbehandling, og andelen som fikk rituksimab er godt balansert mellom de to armene og forventes derfor ikke å påvirke den relative effektstørrelsen.

Den medisinske fageksperten mener at gjennomsnittsalder i studien (56 år) er lavere enn i norsk klinisk praksis, og angir en median debutalder på 63 år for pasienter som er aktuelle for behandling med kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT. Årsrapporten fra Kreftregisteret (2) rapporterer en gjennomsnittsalder ved diagnose på 71 år for denne pasientgruppen, men dette inkluderer også pasienter som ikke er egnet for ASCT behandling. Studiepopulasjonen definerte pasienter < 65 år som egnet for ASCT, men i norsk klinisk praksis vil man ofte gi ASCT behandling til egnede pasienter opp til 70 år. Alder er en av parameterne som klassifiserer pasientene i MIPI risikogruppe og høyere alder er forbundet med høyere MIPI risikogruppe, noe som igjen kan påvirke effektdata (overlevelse). DMP mener derfor at det i denne metoden er riktig å beholde alder fra TRIANGLE studien i hovedanalysen for å ivareta den interne validiteten, men presenterer et scenario med en alder som bedre gjenspeiler norsk klinisk praksis (median 63 år) og med tilhørende alvorlighetsberegning (APT). DMP mener denne analysen gir en mer relevant APT for beslutning om innføring.

Studiedata viser at kjemoimmunterapi i kombinasjon med ibrutinib etterfulgt av ibrutinib vedlikeholdbehandling tolereres bedre enn ASCT-regimet og DMP vurderer at det ikke kan utelukkes at det kan forekomme en utglidning av indikasjonen til også å inkludere pasienter som i dag ikke er egnet for ASCT pga. høy alder, men allikevel godt kan vurderes å være egnet for behandling med ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi. Den medisinske fageksperten antar også at noen selekterte pasienter over 70 år vil kunne være aktuelle for behandling med ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi. Dette diskuteres i kapittel 5, budsjettberegninger.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Janssen, men inkluderer et scenario (inkludert alvorlighetsberegninger) med en alder som bedre gjenspeiler forventet alder i norsk klinisk praksis.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: Janssen, (4, 6))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	560 mg ibrutinib daglig (dag 1-19) i kombinasjon med R-CHOP i tre 21-dagers sykluser (syklus 1, 3, 5): Rituksimab 375 mg/m² på dag 1 eller 0 Cyklofosfamid 750 mg/m² på dag 1 Doksorubicin 50 mg/m² på dag 1 Vinkristin 1,4 mg/m² på dag 1 Prednisolon 100 mg på dag 1-5 Alternierende med tre 21-dagers sykluser med R-DHAP (alt. R-DHAox) (syklus 2, 4, 6): Rituksimab 375 mg/m² på dag 1 eller 0 Deksametason 40 mg på dag 1-4 Cytarabin 2x2 g/m² i 3 timer hver 12 time på dag 2 Cisplatin 100 mg/m² på dag 1 (alternativt oksiplatin 130 mg/m² på dag 1) Etterfulgt av 2 år med ibrutinib 560 mg daglig (Rituksimab vedlikeholdsbehandling i studien ble gitt iht. nasjonale retningslinjer og er ikke en del av studiebehandlingen)	560 mg ibrutinib daglig (dag 1-19) i kombinasjon med R-CHOP i tre 21-dagers sykluser (syklus 1, 3, 5): Rituksimab 375 mg/m² Syklofosfamid 750 mg/m² Doksorubicin 50 mg/m² Vinkristin 1,4 mg/m² Prednisolon 100 mg (20 mg fem ganger) Alternierende med tre 21-dagers sykluser med R-DHAP: Rituksimab 375 mg/m² Deksametason 40 mg (4 mg ti ganger) på dag 1-4 i modellsyklus 2, 4 og 6 Cytarabin 2000 mg/m² Cisplatin 100 mg/m² Ibrutinib hver dag i to år (vedlikeholdsbehandling, mellom modellsyklus 6 / uke 18 og modellsyklus 41): 560 mg Rituksimab annen hver måned i opptil 3 år (vedlikeholdsbehandling, mellom modellsyklus 6 / uke 18 og modellsyklus 52): 375 mg/m²	Fageksperten bekrefter at ibrutinib vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 560 mg ibrutinib daglig (dag 1-19) i kombinasjon med R-CHOP i tre 21-dagers sykluser: Rituksimab 375 mg/m² på dag 1 eller 0 Cyklofosfamid 750 mg/m² på dag 1 Doksorubicin 50 mg/m² på dag 1 Vinkristin 1,4 mg/m² på dag 1 Prednisolon 100 mg på dag 1-5 Alternierende med tre 21-dagers sykluser med R-DHAP (syklus 2, 4, 6): Rituksimab 375 mg/m² på dag 1 eller 0 Deksametason 40 mg på dag 1-4 Cytarabin 2x2 g/m² i 3 timer hver 12 time på dag 2 Cisplatin 100 mg/m² på dag 1 (alternativt oksiplatin 130 mg/m² på dag 1) Etterfulgt av 2 år med ibrutinib 560 mg daglig Rituksimab gis som vedlikeholdsbehandling hver 2. måned i 3 år.
Administrasjonsform	Ibrutinib og prednisolon administreres peroralt. Deksametason administreres peroralt eller intravenøst. De resterende legemidlene administreres intravenøst.	Ibrutinib, prednisolon, deksametason administreres peroralt. De resterende legemidlene administreres intravenøst.	Ibrutinib, prednisolon administreres peroralt. De resterende legemidlene administreres intravenøst.

Behandlingsvarighet	Seks behandlingssykluser for induksjonsregime Median behandlingsvarighet i studien var 28,45 måneder	Seks behandlingssykluser for induksjonsregime, 2 år for ibrutinib vedlikeholdsbehandling, 3 år for rituksimab vedlikeholdsbehandling. Behandlingsvarighet begrenset av FFS-kurven	Seks behandlingssykluser for induksjonsregime 24 måneder for ibrutinib vedlikeholdsbehandling
Relativ doseintensitet (%)	Ibrutinib: induksjon 95,3 % vedlikehold: 92,9 % Ikke oppgitt for R-CHOP og R-DHAP	Ibrutinib induksjon: 95,3 % R-CHOP: 100 % R-DHAP: 100 % Ibrutinib vedlikeholdsbehandling: 93,1 % Rituksimab vedlikeholdsbehandling: 106 %	Ukjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Pegfilgrastim kunne inkluderes en gang i syklus seks for R-CHOP	Pegfilgrastim 6 mg gis sammen med R-DHAP i hver syklus, totalt 3 ganger. Subkutant	Pegfilgrastim kan gis sammen med R-CHOP og sammen med R-DHAP ved slutten av kurene.
Påfølgende behandling	48 pasienter (17,9 %) mottok påfølgende behandling ved datakutt mai 2024. De mest vanlige var BTK hemmer 33,3 % (ibrutinib 27,1 %) ASCT 23 % Bendamustin, cytarabin og rituksimab 19 % CAR-T 16,7 % (Brexucabtagen autoleucel 6,3 %) Rituksimab 16,7 % Cytarabin 10,4 % Bendamustin og rituksimab 8,3 % Cyclofosfamid og fludarabin 6,3 % Venetoklaks 6,3 % Allo-SCT 6,3 %	100 % av pasienter som progredierer mottar påfølgende behandling i modellen. Fordeling i intervensjonsarmen: Akalabrutinib: 62,5 % Bendamustin + rituksimab (BR): 20,8 % Brexucabtagene autoleucel: 16,7 %	Påfølgende behandling fra studien og i modellen antas ikke å være representativ. Den medisinske fageksperten rekruttert til oppdraget angir at alle pasientene som progredierer mottar påfølgende behandling, men basert på dagens behandlingslandskap er det per nå uklart hva som vil etablere seg som påfølgende behandling om metoden innføres.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 09-05-2024 hadde alle pasientene avsluttet behandling med ibrutinib. 67,2 % fullførte studiebehandlingen.

Behandlingsvarighet er begrenset av FFS-kurven, framskrevet med en eksponentiell funksjon, som benyttes til å estimere andel pasienter som antas å være i behandling per syklus i intervensjonsarmen. FFS framskrivning og vurdering er presentert i kapittel 3.6.1.1.

Janssen legger til grunn at 92,5 % og 59,7 % av pasientene i FFS mottar vedlikeholdsbehandling med henholdsvis ibrutinib og rituksimab, basert på data fra TRIANGLE.

3.4.3 DMPs vurdering

Den rekrutterte medisinske fageksperten bekrefter at ibrutinib og kjemoimmunterapiet doseres som angitt i preparatomtale og bruker, som Janssen, relativ doseintensitet fra TRIANGLE studien i egen hovedanalyse.

Ved oppstart av TRIANGLE var ikke rituksimab etablert som vedlikeholdsbehandling etter induksjon for MCL og er derfor ikke en del av den predefinerte studiebehandlingen. Etter hvert ble det rapportert fra en randomisert studie som viste forlenget PFS og OS hos pasienter som fikk vedlikeholdsbehandling med rituksimab hver 2. måned i 3 år etter ASCT, der kontrollgruppen kun ble observert uten videre terapi (7). I TRIANGLE studien fikk omtrent 60 % av studiepopulasjonen vedlikeholdsbehandling med rituksimab. Rituksimab har ikke indikasjon for vedlikeholdsbehandling av pasienter med MCL som har respondert på induksjonsbehandling etterfulgt av ASCT og er heller ikke metodevurdert, men Handlingsprogrammet (1) anbefaler allikevel vedlikeholdsbehandling med rituksimab hver 2. måned i 3 år etter ASCT. Janssen har i egen grunnanalyse lagt til grunn studiedata for andelen av pasienter som mottok rituksimab vedlikeholdsbehandling, dvs. 59,7 %. Den rekrutterte medisinske fageksperten bekrefter at 3 år vedlikeholdsbehandling med rituksimab i dag er standard for denne pasientgruppen og vil også bli inkludert som vedlikeholdsbehandling i behandlingsregime for ibrutinib immunkjemoterapi, hvis metoden innføres, for de aller fleste pasientene i norsk klinisk praksis. DMP mener det derfor er rimelig å inkludere kostnader knyttet til rituksimab vedlikeholdsbehandling selv om denne ikke er metodevurdert siden kostnadene er relativt lave, men endrer andelen som får rituksimab vedlikeholdsbehandling til 100 % i egen hovedanalyse for å bedre reflektere norsk klinisk praksis. Janssen kan ikke sikkert forklare hvorfor RDI for rituksimab er 106 %, men mener en mulig forklaring kan være at noen pasienter har fått en høyere dose.

I TRIANGLE studien var det mange ulike regimer som ble gitt i påfølgende linje(r) etter progresjon under eller etter ibrutinib-behandling. De mest vanlige er listet i Tabell 7. Janssen har i sin grunnanalyse antatt en annen fordeling av påfølgende behandling enn i studien, og har lagt til grunn at 62,5 % av pasientene som progredierer får akalabrutinib, 20,8 % får BR og 16,7 % får CAR-T som påfølgende behandling. I Nye metoder er BTK-hemmere besluttet innført til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær MCL og fageksperten bekrefter at hovedandelen av pasientene får dette i 2. linje i dag i norsk klinisk praksis. Den medisinske fageksperten er samtidig klar på at det ikke er aktuelt å rebehandle med kovalent BTK-hemmer ved progresjon under eller rett etter avsluttet behandling med ibrutinib. For pasienter som har residiv 1-2 år etter avsluttet ibrutinib-behandling vurderer fageksperten at rebehandling kan være aktuelt. Utfordringen med å flytte ibrutinib frem til første linje som i aktuell metode er at det er få eller ingen regimer som er åpenbare for 2. linjebehandling ved tidlig progresjon. CAR-T (Brexcu-cel) er innført i 3. linje til denne pasientgruppen. BR gis ikke til pasienter som er aktuelle for CAR-T (dvs. yngre og friske pasienter) i en senere line, da man med denne behandlingen risikerer å redusere kvaliteten på T-celler som høstes til CAR-T. Fageksperten mener at CAR-T vil være et av få gode behandlingsalternativ for yngre pasienter som progredierer på ibrutinib, men påpeker samtidig at det er en utfordring at denne ikke har MT i denne indikasjonen og ikke er innført i 2. linje. BR er et alternativ for pasienter som ikke tåler CAR-T. I studien fikk 6,3 % i ibrutinib-armen allo-SCT som påfølgende behandling og fageksperten mener at dette regimet hovedsaklig vil være aktuelt etter CAR-T i norsk klinisk praksis, og for færre pasienter. 23 % fikk ASCT i studien, men fageksperten er klar på at dette ikke vil gjenspeile norsk klinisk praksis hvor man ikke kommer til å behandle pasienter med ASCT etter ibrutinib kjemoimmunterapi regimet. De pasientene som ikke kan få CAR-T eller BR pga. toksisitet vil få palliativ kjemoterapi, og generelt er det kort respons på all tilgjengelig behandling i 2. linje. Videre påpeker fageksperten at dette er et behandlingslandskap i stor endring. Pirtobrutinib er indisert til behandling av residiverende og refraktær MCL som tidligere har blitt behandlet med en BTK-hemmer, men er per i dag ikke innført. Hvis pirtobrutinib blir innført vil den være aktuell som behandling i 2. linje, etter ibrutinib kjemoimmunterapi regimet. Betraktningene over gjør det

vanskelig å komme med gode innspill og estimater for påfølgende behandling. DMP anerkjenner utfordringen og mener derfor det vil være krevende å skulle inkludere pålitelige anslag for påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen og at en pragmatisk og fornuftig tilnærming for denne metoden derfor vil være å sammenligne ibrutinibregimet (ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib vedlikeholdsbehandling) med ASCT regimet (kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT), uten å inkludere kostnader forbundet med påfølgende behandling i hovedanalysen. Samtidig understreker DMP at denne tilnærmingen beror på en konkret vurdering i denne saken, og ikke nødvendigvis kan ekstrapoleres til andre, fremtidige metodevurderinger.

For å belyse påvirkningen (kostnader) av påfølgende behandling på IKER presenterer DMP et scenario hvor 20,8 % får BR som påfølgende behandling (likt Janssen sin grunnanalyse) og 79,2 % får CAR-T, basert på innspill fra den medisinske fageksperten som mener at CAR-T i praksis er det eneste gode behandlingsalternativet for yngre, friske pasienter som tåler denne og pasienter med høyrisiko sykdom (spesielt p53 mutasjon). For pasienter som ikke har høyrisiko sykdom kan BR være et greit valg ifølge fageksperten. Samtidig presiserer DMP at dette ikke er et scenario som bør veie for tungt i en beslutning siden CAR-T ikke er godkjent eller innført i 2. linje, men er hovedsakelig ment for å illustrere hvordan tilgjengelige påfølgende behandlinger påvirker IKER. I tillegg påpeker fageksperten at MCL er en ganske heterogen sykdom som også påvirker valg av behandling.

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP godtar ikke Janssen sin grunnanalyse og endrer følgende:

- Inkluderer ikke kostnader til påfølgende behandling i hovedanalysen. Endringen er i favør intervensjonen. DMP presenterer et utforskende scenario hvor kostnader til påfølgende behandling er inkludert, men understreker at dette er et svært usikkert scenario.
- Sammensetting av kjemoterapi for induksjonsbehandling for å bedre reflektere norsk klinisk praksis. Dette påvirker kostnader marginalt.
- Andelen som får rituksimab endres fra 59,7% til 100 %.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 8. Karakteristikk ved komparator(er) (Kilde: Janssen, (4, 6))

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	R-CHOP i tre 21-dagers sykluser (syklus 1, 3, 5): Rituksimab 375 mg/m ² på dag 1 eller 0 Syklofosamid 750 mg/m ² på dag 1 Doksorubicin 50 mg/m ² på dag 1 Vinkristin 1,4 mg/m ² på dag 1 Prednisolon 100 mg på dag 1-5 Alternierende med tre 21-dagers sykluser med	R-CHOP i tre 21-dagers sykluser (syklus 1, 3, 5): Rituksimab 375 mg/m ² Syklofosamid 750 mg/m ² Doxorubicin 50 mg/m ² Vinkristin 1,4 mg/m ² i Prednisolon 100 mg (20 mg fem ganger) Alternierende med tre 21-dagers sykluser med R-DHAP: Rituksimab 375 mg/m ² Deksametason 40 mg (4 mg ti ganger) på dag 1-4 i modellsyklus 2, 4 og 6	R-maxi CHOP i tre 21-dagers sykluser (syklus 1, 3, 5): Rituksimab 375 mg/m ² på dag 1 eller 0 Syklofosamid 1200 mg/m ² på dag 1 Doksorubicin 75 mg/m ² på dag 1 Vinkristin 1,4 mg/m ² på dag 1 Prednisolon 100 mg på dag 1-5 Alternierende med tre 21-dagers sykluser med R-Ara-C: Rituksimab 375 mg/m ²

	R-DHAP (alt. R-DHAox) (syklus 2, 4, 6): Rituksimab 375 mg/m² på dag 1 eller 0 Deksametason 40 mg på dag 1-4 Cytarabin 2x2 g/m² hver 12 time på dag 2 Cisplatin 100 mg/m² på dag 1 (alternativt oksiplatin 130 mg/m² på dag 1) Etterfulgt av ASCT med høydoseregime THAM eller BEAM* (Rituksimab vedlikeholdsbehandling i studien ble gitt iht. nasjonale retningslinjer og er derfor ikke en del av studiebehandlingen)	Cytarabin 2000 mg/m² Cisplatin 100 mg/m² BEAM høydosebehandling i modellsyklus 6: Karmustin 300 mg/m² intravenøst Etoposid 100 mg/m² intravenøst Cytarabin 200 mg/m² intravenøst Melfalan 140 mg/m² intravenøst ASCT i modellsyklus 7 (uke 19) Rituksimab annen hver måned i opptil 3 år (vedlikeholdsbehandling, mellom modellsyklus 7 / uke 19 og modellsyklus 52): 375 mg/m²	Cytarabin 3 g/m² hver 12 time, totalt fire doser. For pasineter 60-65 år eller >65 år kan det være aktuelt å dosereduser til 2g/m². Høydoseregime som benyttes for ASCT er BEAM: Karmustin 300 mg/m² intravenøst Etoposid 150 mg/m² intravenøst Cytarabin 200 mg/m² intravenøst Melfalan 140 mg/m² intravenøst Rituksimab gis som vedlikeholdsbehandling hver 2. måned i 3 år.
Administrasjonsform	Prednisolon administreres peroralt Deksametason administreres oralt eller intravenøst	Prednisolon, deksametason, peroralt De resterende legemidlene administreres intravenøst	Prednisolon administreres peroralt De resterende legemidlene administreres intravenøst
Behandlingsvarighet	Median 5,16 (gjennomsnitt 5,22)	Seks behandlingssykluser for induksjonsregime, 3 år for rituksimab vedlikeholdsbehandling. Behandlingsvarighet begrenset av FFS-kurven.	Ikke kjent
Relativ doseintensitet (%)	Ikke oppgitt for R-CHOP og R-DHAP.	R-CHOP: 100 % R-DHAP: 100 % BEAM: 100 % Rituksimab vedlikeholdsbehandling: 103 %	Ikke kjent
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Pegfilgrastim kunne inkluderes en gang i syklus seks for R-CHOP	Pegfilgrastim 6 mg gis sammen med R-DHAP i hver syklus, totalt 3 ganger. subkutant	Pegfilgrastim gis en gang sammen med R-maxi-CHOP og en gang sammen med R-Ara-C ved slutten av kurene.
Påfølgende behandling	59 pasienter (21,3 %) mottok påfølgende behandling ved datakutt mai 2024. De mest vanlige var BTK hemmer 83 % (ibrutinib 76,3 %) Allo-SCT 13,6 % Bendamustin, cytarabin og rituximab 10,2 % R-CHOP 8,5 %	100 % av pasienter som progredierer mottar påfølgende behandling i modellen. Fordeling i intervensjonsarmen: Akalabrutinib: 62,5% Bendamustin + rituksimab (BR): 20,8% Brexucabtagene autoleucel: 16,7%	Ifølge den rekrutterte medisinske fageksperten er type og fordeling som i den helseøkonomiske modellen antatt tilstrekkelig representativ for norsk klinisk praksis: Akalabrutinib: 62,5% Bendamustin + rituksimab (BR): 20,8% Brexucabtagene autoleucel: 16,7%

	CAR-T 8,5 % (Brexucabtagen autoleucel 1,7 %) Rituximab 6,8 % Venetoklaks 6,8 %		
--	--	--	--

*Høydose kondisjonering er en del av ASCT. I studien ble enten BEAM eller THAM regime benyttet. BEAM består av BCNU 300 mg/m² intravenøst på dag -7, etoposid 2 x 200 mg/m² intravenøst hver 12. time på dag -6 til -3, cytarabin 2 x 200 mg/m² intravenøst hver 12. time på dag -6 til -3 og melfalan 140 mg/m² intravenøst på dag -2. THAM består av helkroppsbestråling (TBI) 10 Gy på dag -7 til -5, cytarabin 2 x 1,5 g/m² intravenøst hver 12. time på dag -4 til -3 og melfalan 140 mg/m² intravenøst på dag -2.

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Behandling med induksjonsregime er tidsbegrenset og ASCT er en engangsbehandling slik at ved datakutt 09-05-2024 var ingen av pasientene fortsatt på behandling med kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT.

Behandlingsvarighet er begrenset av FFS-kurven, framskrevet med en Weibull funksjon, som benyttes til å estimere andel pasienter som antas å være i behandling per syklus i komparatorarmen. FFS framskrivning og vurdering er presentert i kapittel 3.6.1.1.

Janssen legger til grunn at 62,5 % mottar rituksimab vedlikeholdsbehandling og at 87 % av pasientene i FFS mottar høydose kjemoterapi og ASCT, basert på data fra TRIANGLE.

3.5.3 DMPs vurdering

I norsk klinisk praksis består induksjonsregime med kjemoimmunterapi av R-maxi-CHOP alternerende med R-Ara-C (1). Detaljert beskrivelse og sammensetning av disse er inkludert i tabellen over. De to regimene avviker noe fra det som er benyttet i studien. R-maxi-CHOP består av en høyere dose av syklofosamid (1200 mg/m²) og doksorubicin (75 mg/m²) sammenlignet med TRIANGLE studien og hva Janssen har benyttet i den helseøkonomiske modellen (750 mg/m² syklofosamid og 50 mg/m² doksorubicin). R-Ara-C består av en høyere dose cytarabin (3 g/m² totalt fire ganger) sammenlignet med R-DHAP regime (2x2 g/m² to ganger), sistnevnte inkluderte i tillegg deksametason og cisplatin. Den rekrutterte medisinske fageksperten mener disse regimene kan sidestilles og understreker at det viktigste er at pasienten behandles med et R-CHOP regime alternerende med et regime som inneholder cytarabin. Basert på dette endrer DMP til et komparatorregime som samsvarer med norsk klinisk praksis (dvs R-maxi-CHOP og R-Ara-C) i hovedanalysen for bedre å reflektere kostnader, men vurderer at disse forskjellene utgjør en marginal usikkerhet knyttet til overførbarehetene av det relative effektestimater til norsk klinisk praksis, spesielt siden regimene gis i både intervensjon- og komparatorarmen. Fageksperten bekrefter videre at høydoseregimet som benyttes i norsk klinisk praksis er BEAM og hovedanalysen endres tilsvarende for å gjenspeile norsk klinisk praksis.

I studien ble 87 % av pasientene som fullførte induksjonsbehandling behandlet med ASCT (HMAS). Den rekrutterte fageksperten mener at dette er tilstrekkelig representativt også for norsk klinisk praksis ettersom det alltid vil være noen pasienter som faller fra etter induksjonsbehandling, hovedsakelig pga. toksisitet eller at de ikke oppnår dyp remisjon. Sistnevnte vil være helt avgjørende for å kunne gjennomgå høydosebehandling i forbindelse med stamcelletransplantasjon.

Som beskrevet under DMPs vurdering av intervensjonen (se kapittel 3.4.3) har ikke rituksimab indikasjon eller er metodevurdert for vedlikeholdsbehandling etter induksjonsbehandling/ASCT i MCL. Behandlingen er imidlertid forbundet med relativt lave kostnader og fageksperten bekrefter at denne behandlingen er etablert i norsk klinisk praksis og at alle som tåler det vil få vedlikeholdsbehandling med rituksimab etter ASCT. DMP har undersøkt hvordan dette påvirker kostnader i resultatet, og siden rituksimab gis i begge armene og behandlingen er tidsbegrenset vil det å inkludere rituksimab påvirke IKER i liten grad. DMP

velger, som for intervensjonen, å endre andelen som behandles med rituksimab til 100 % i hovedanalysen for bedre å reflektere norsk klinisk praksis. Dette tallet er nok litt høyt siden noen pasienter ikke vil få rituksimab vedlikeholdsbehandling pga. toksisitet, men da legemidlet gis i begge armene, har det mindre å si for resultatet. Janssen kan ikke sikkert forklare hvorfor RDI for rituksimab er 103 %, men mener en mulig forklaring kan være at noen pasienter har fått en høyere dose.

Som for intervensjonen var det i TRIANGLE studien mange ulike regimer som ble gitt i påfølgende linje(r) etter progresjon på ASCT. De mest vanlige er listet i Tabell 8. For vurdering av disse regimene, se DMPs vurdering under intervensjon. I Nye metoder er BTK-hemmere nylig besluttet innført til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær MCL og hovedandelen av pasientene får BTK-hemmer i 2. linje i norsk klinisk praksis i dag etter ASCT. Janssen har i sin grunnanalyse lagt til grunn en annen fordeling av påfølgende behandling enn observert i studien, og antar at 62,5 % av pasientene som progredierer får akalabrutinib, 20,8 % får BR og 16,7 % får CAR-T som påfølgende behandling. Basert på innspill fra den medisinske fageksperten vurderer DMP at type og fordeling av påfølgende behandling som inkludert i Janssen sin grunnanalyse for komparator er tilstrekkelig representativ for norsk kliniske praksis i dag. Samtidig påpeker fagekspertene (se intervensjon, kapittel 3.4.3) at dette er et behandlingslandskap i stor endring og det er knyttet en del usikkerhet til disse anslagene.

For intervensjonen er det svært usikkert hva som vil være påfølgende behandling i norsk klinisk praksis basert på hva som er innført i dag (se kapittel 3.4.3). DMP har vurdert at det i denne konkrete saken vil være hensiktsmessig å ikke inkludere kostnader for påfølgende behandling i hovedanalysen. Et scenario hvor påfølgende behandling som beskrevet her inkluderes for komparatorarmen vil belyses sammen med et høyst usikkert anslag og kombinasjon for påfølgende behandling i intervensjonsarmen.

DMPs konklusjon om komparator

DMP godtar ikke Janssen sin grunnanalyse og endrer følgende:

- Inkluderer ikke påfølgende behandling i hovedanalysen, men presenterer et scenario som legger til grunn samme påfølgende behandling i komparatorarmen som i Janssens grunnanalyse (i kombinasjon med egne antakelser for påfølgende behandling i intervensjonsarmen).
- Sammensetting av kjemoterapi for induksjonsbehandling for å bedre reflektere norsk klinisk praksis. Dette påvirker kostnader marginalt.
- Andelen som får rituksimab fra 59,7% til 100 %.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt og sikkerhet i den helseøkonomiske modellen for ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi sammenlignet med kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT er basert på resultater for FAS populasjon fra TRIANGLE. Studien er en randomisert, åpen, fase 3 studie, presentert i Kapittel 2. Data for helserelatert livskvalitet var ikke samlet inn i studien og eksterne kilder er benyttet (se 3.6.3 for beskrivelse).

FAS (full analysis set) populasjonen inkluderte pasienter som enten hadde gitt eksplisitt tillatelse til at dataene deres kunne inkluderes i henhold til EUs personvernforordning, eller som var døde.

3.6.1 Relativ effekt

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: Overlevelse uten behandlingssvikt (failure-free survival; FFS, primært utfallsmål) og totaloverlevelse (OS, sekundært

utfallsmål). Data for utfallsmålet objektiv respons rate (ORR) presenteres også. FFS og OS presenteres i mer detalj i egne avsnitt under.

Datakutt for analysen av effektdata var 09.05.2024 (primæranalysen). Median oppfølgingstid var da 54,9 måneder.

Tabell 9. Effekresultater hos pasienter med tidligere ubehandlet MCL (TRIANGLE; FAS populasjon)

Utfallsmål	Ibrutinib-armen N = 268	ASCT-armen N = 269
Overlevelse uten behandlingssvikt		
Antall hendelser (%)	61 (22,8 %)	87 (32,3 %)
Stabil sykdom på slutten av induksjon	1 (0,4 %)	5 (1,9 %)
Sykdomsprogresjon	49 (18,3 %)	60 (22,3 %)
Hendelser med dødsfall	11 (4,1 %)	22 (8,2 %)
Median (95 % KI), måneder	Ikke nådd	Ikke nådd
Ibrutinib- vs ASCT-gruppe HR (98,33 % KI) (p-verdi) ^a	0,639 (0,428 – 0,953) (0,0068)	
Totaloverlevelse^b		
Antall dødsfall (%)	33 (12,3 %)	60 (22,3 %)
Ibrutinib- vs ASCT-gruppe HR (95 % KI) ^c (p-verdi) ^a	0,522 (0,341, 0,799) (0,0023)	
Totalrespons (ORR) (%)^b (95 % KI)	258 (96,3 %) (93,3 % – 98,2 %)	248 (92,2 %) (88,3 % – 95,1 %)
CR rate (%)^b (95 % KI)	180 (67,2 %) (61,2 % – 72,8 %)	174 (64,7 %) (58,7 % – 70,4 %)

^aTosidige p-verdier er fra ikke-stratifisert log-rank-test, p-verdier ble testet basert på $p < 0,0167$

^bPresenterte resultater er avledet fra deskriptiv analyse

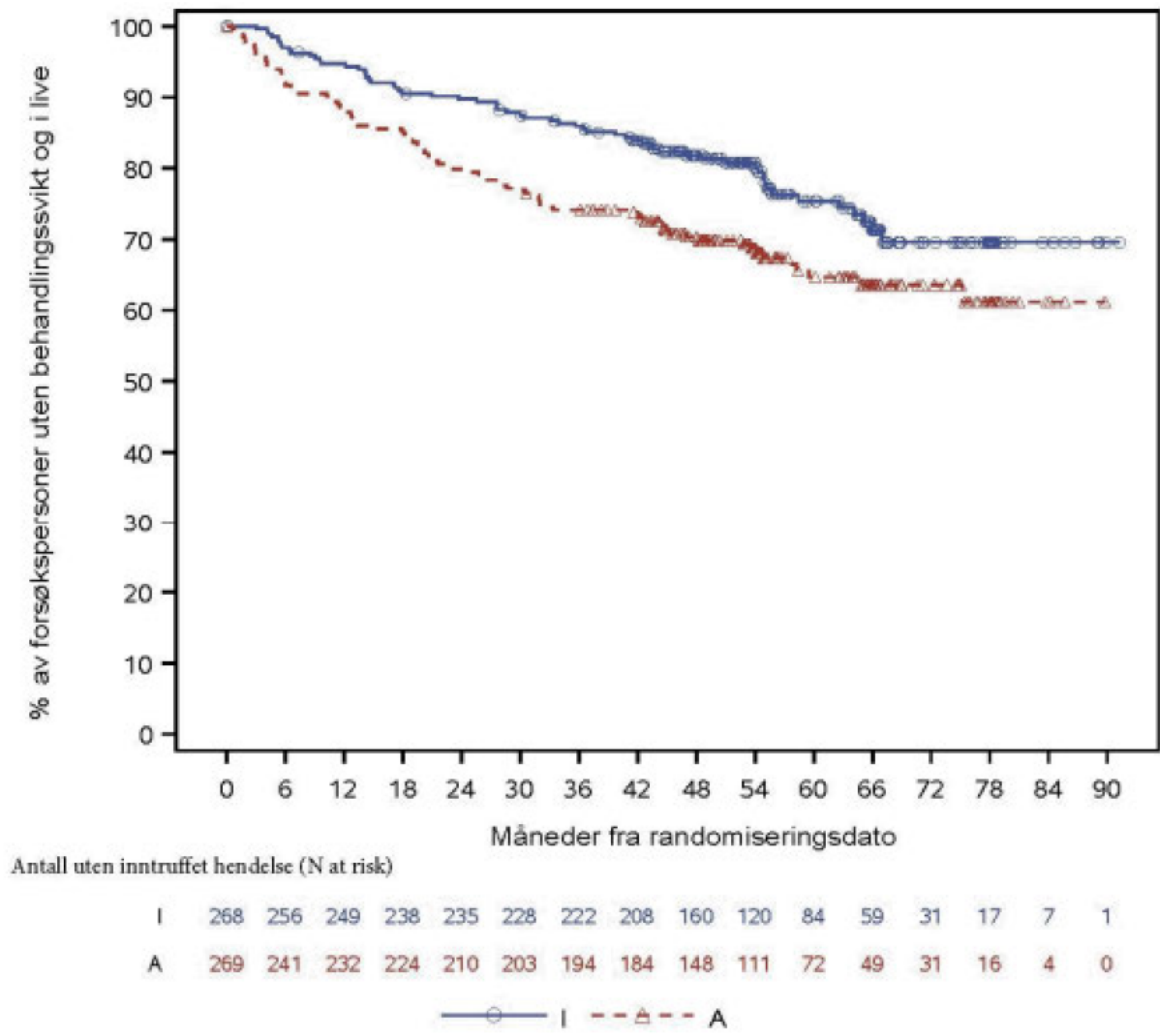
^ccox HR (2-sidig 98,33 % KI)

3.6.1.1 Primært utfallsmål: Overlevelse uten behandlingssvikt (failure-free survival; FFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Overlevelse uten behandlingssvikt (FFS) er definert som tid fra randomisering til stabil sykdom på slutten av induksjonskjemoterapi, progressiv sykdom eller død av hvilken som helst årsak, avhengig av hva som inntraff først. FFS er utprøvd. Utfallsmålet skiller seg fra det mer utbredte endepunktet progresjonsfri overlevelse (PFS) ved å inkludere stabil sykdom på slutten av induksjonskjemoterapi-perioden som en hendelse.

Ved median oppfølgingstid på 54,9 måneder var hasard ratio 0,639 (98,3 % KI: 0,428 – 0,953). 61 (22,8 %) pasienter i ibrutinib-armen og 87 (32,3 %) pasienter i ASCT-armen hadde en rapportert hendelse. Median FFS var ikke nådd i noen av armene og ved 48 måneder var den hendelsesfrie FFS raten 0,818 (95 % KI: 0,765 – 0,860) for ibrutinib-armen og 0,703 (95 % KI: 0,643 – 0,755) for ASCT-armen. Andelen pasienter som var sensurert ved tidspunkt for primæranalysen var 77,2 % i ibrutinib-armen og 67,7 % i ASCT-armen.



Figur 2. Kaplan-Meier kurve for FFS (FAS populasjonen) i TRIANGLE studien (6).

Implementering av FFS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt hadde 22,8 % og 32,3 % av pasientene i henholdsvis ibrutinib- og ASCT-armen opplevd behandlingssvikt. Tabell 10 viser hvilke undersøkelser Janssen har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av FFS utover den observerte studieperioden:

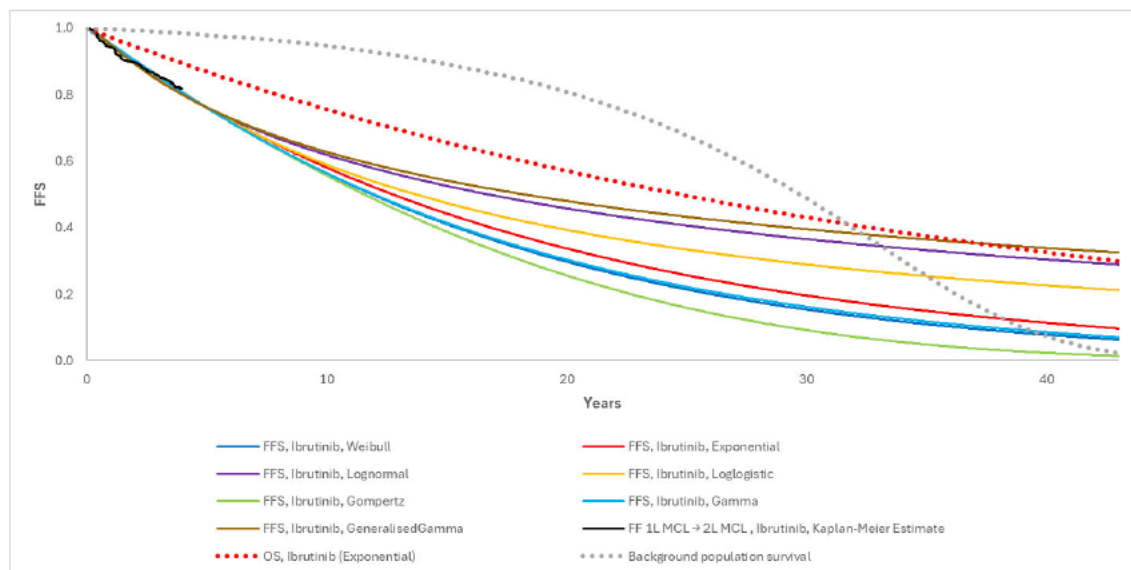
Tabell 10. Framskrivning av FFS i Janssen sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Janssen sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av eksponentiell funksjon for intervensjonsarmen og Weibull funksjon for komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1. Linjene i log-kumulativt plott konvergerer, Schoenfeld residualplott viser en synkende trend og Grambsch-Therneau test var signifikant (p-verdi = 0,027), noe som indikerer at PH-antakelse ikke holder.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1. Quantilene følger ikke en rett linje, noe som indikerer at AFT-antakelse ikke holder.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (krysning tidspunkt med bakgrunns mortalitet) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1

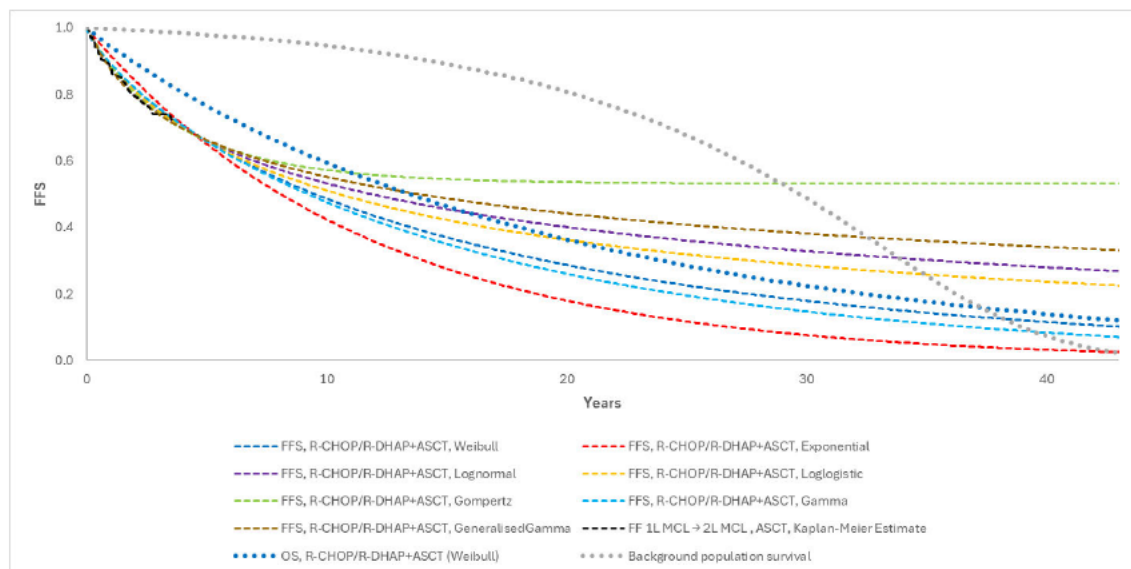
For ibrutinib-armen valgte Janssen eksponentiell funksjonen, da den hadde de laveste AIC- og BIC-verdiene og ga en stabil visuell tilpasning til KM-dataene. Janssen mente at den eksponentielle funksjonen var den beste fordi den produserte moderate estimater i et langtidsperspektiv (ikke den mest pessimistiske eller optimistiske). Janssen mente også at den eksponentielle funksjonen var den mest passende fordi den antok konstant hasard over tid, som var i tråd med den usikre hasardtrenden (glattet hasardplott) observert i studien (se Figur 15 i Appendiks 1).

For ASCT-armen vurderte Janssen modellvalget som mer utfordrende. Selv om log-normal-funksjonen hadde de laveste AIC- og BIC-verdiene og viste god visuell tilpasning til både KM-dataene og glattet hasardsfunksjon, anså Janssen til slutt Weibull-funksjonen som det mest passende alternativet. Janssen mente at Weibull-funksjonen produserte mer klinisk plausible langtidspregninger, selv om den statistiske passformen (AIC- og BIC-verdier) var svakere. Janssen avviste log-normal-funksjonen fordi den ga estimater som antydte at pasienter behandlet med komparator ville forbli behandlingssviktfrie i større grad enn de som ble behandlet med intervensjonen etter år 14. Janssen mente også at Weibull-funksjonen ga en akseptabel tilpasning til den glatte (synkende) hasardsfunksjonen fra TRIANGLE.

Janssen antar en maksimumsgrense for hasardsratene i intervensjonsarmen, slik at de ikke blir høyere enn hasardsratene for komparatorarmen. FFS hasardsratene i begge armer er også begrenset slik at de ikke blir høyere enn OS hasardsratene i hver arm.



Figur 3. FFS observert i TRIANGLE og parametrisert for intervensjonsarmen, og OS parametrisering i Janssens grunnanalyse



Figur 4. FFS observert i TRIANGLE og parametrisert for komparatorarmen, og OS parametrisering i Janssens grunnanalyse

DMPs vurdering

Endepunktet FFS (overlevelse uten behandlingssvikt; failure free survival) skiller seg fra PFS (progresjonsfri overlevelse) ved at stabil sykdom etter ferdig induksjonsbehandling defineres som en hendelse. Årsaken til dette er at for MCL så er oppnådd stabil sykdom etter induksjon forbundet med dårlig prognose og pasienten anses som regel å ikke være kandidat for ASCT, noe som også bekreftes av den rekrutterte medisinske fageksperten. Basert på dette konkluderer EMA med at FFS er et passende primært endepunkt, men diskuterer ikke hvorvidt FFS kan anses som et passende surrogatendepunkt for totaloverlevelse i rapporten (EPAR). DMP har ikke klart å finne ytterligere informasjon på hvorvidt FFS er et passende surrogatendepunkt til OS. Kun seks pasienter totalt (en i ibrutinib armen og 5 i ASCT-armen) oppnådde stabil sykdom i TRIANGLE studien og resultatene for PFS og FFS er dermed tilnærmet like. DMP vurderer derfor at FFS, for denne metoden, kan være et egnet endepunkt for den helseøkonomiske analysen på lik linje med PFS, som er mer vanlig i helseøkonomiske modeller som omhandler kreft.

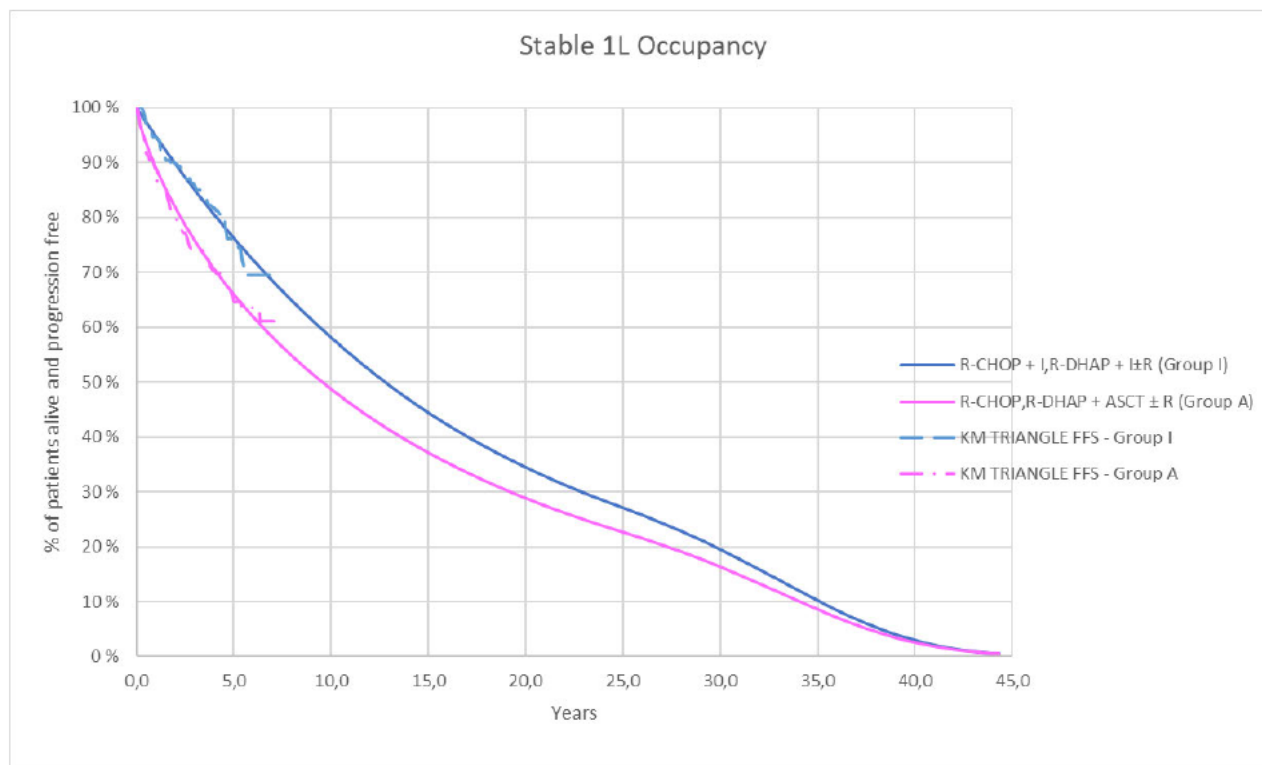
Ved median oppfølging på 54,9 måneder er FFS data umodne og median FFS er ikke nådd. 72,5 % av pasientene i FAS populasjonen var sensurert ved tidspunkt for primæranalysen, hvor hovedårsaken til sensurering (totalt ~96 %) var datakutt for studien.

Basert på et tosidig signifikansnivå på 1,67 % viste ibrutinib-armen en statistisk signifikant forbedret FFS sammenlignet med ASCT-armen (0,639 [98,3 % KI: 0,428 – 0,953], p-verdi 0,0068). Den medisinske fageksperten rekruttert til oppdraget er tydelig på at dette er solide effektdata for FFS og understreker også at det er et klinisk behov for metoden, både med tanke på den observerte effekten og at det er mindre toksisitet forbundet med ibrutinib kjemoimmunterapi regimet sammenlignet kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT (se kapittel 3.6.2 om uønskede hendelser og kapittel 3.6.1.2 om DMPs vurdering av utfallsmålet totaloverlevelse).

Den medisinske fageksperten understreker at MCL ikke kan kureres, selv med stamcelletransplantasjon (ASCT). Pasienter kan være sykdomsfrie i 15 år for så å få residiv. Ifølge den medisinske fageksperten ser man ikke platå for KM-kurver i kliniske studier for denne sykdommen. Basert på dette, støtter DMP vurderingene gjort av Janssen om at det ikke er grunnlag for å anta at intervensjonsarmen skal ha en høyere hasardrate enn komparatorarmen over tid. DMP aksepterer bruk av en "cap" for å begrense prediksjonene fra de parametriske funksjonene. Dette innebærer at flere funksjonskombinasjoner med lave AIC- og BIC-verdier resulterer i en større FFS-gevinst for intervensjonsarmen på lang sikt (etter 10 år), noe som ikke samsvarer med KM-dataene, hvor FFS KM-kurvene viser tendenser mot konvergens.

Den eksponentielle funksjonen for intervensjonsarmen har de laveste AIC- og BIC-verdiene (Tabell 30 i Appendix 1), og DMP er enig med Janssen i at den gir en god visuell tilpasning til KM-dataene og det glatte hasardplottet. For komparatorarmen vurderer DMP at ingen av funksjonene med lavest AIC- og BIC-verdier gir en akseptabel tilpasning når den eksponentielle funksjonen benyttes for intervensjonsarmen, da kurvene divergerer. Weibull-funksjonen er den første som gir en rimelig tilpasning for komparatorarmen dersom AIC- og BIC-rangeringen følges. Weibull-funksjon og gamma er de kurvene som passer best med innspill fra den medisinske fageksperten (basert på MCL2 studien) om at PFS for pasienter som starter dagens standardbehandling er ca. 50 % etter 10 år og 30 % etter 15 år, samtidig som de passer godt visuelt med KM-data (8).

DMP legger til grunn den samme ekstrapoleringen av FFS-data som Janssen, dvs. eksponentiell-funksjon for intervensjonsarmen og Weibull-funksjon for komparatorarmen (se Figur 5), selv om den valgte framskrivningen er litt optimistisk sammenlignet med innspillene fra fageksperten.



Figur 5. Observerte FFS KM-kurver sammenstilt med Janssens og DMPs valg av framskrivningskurver

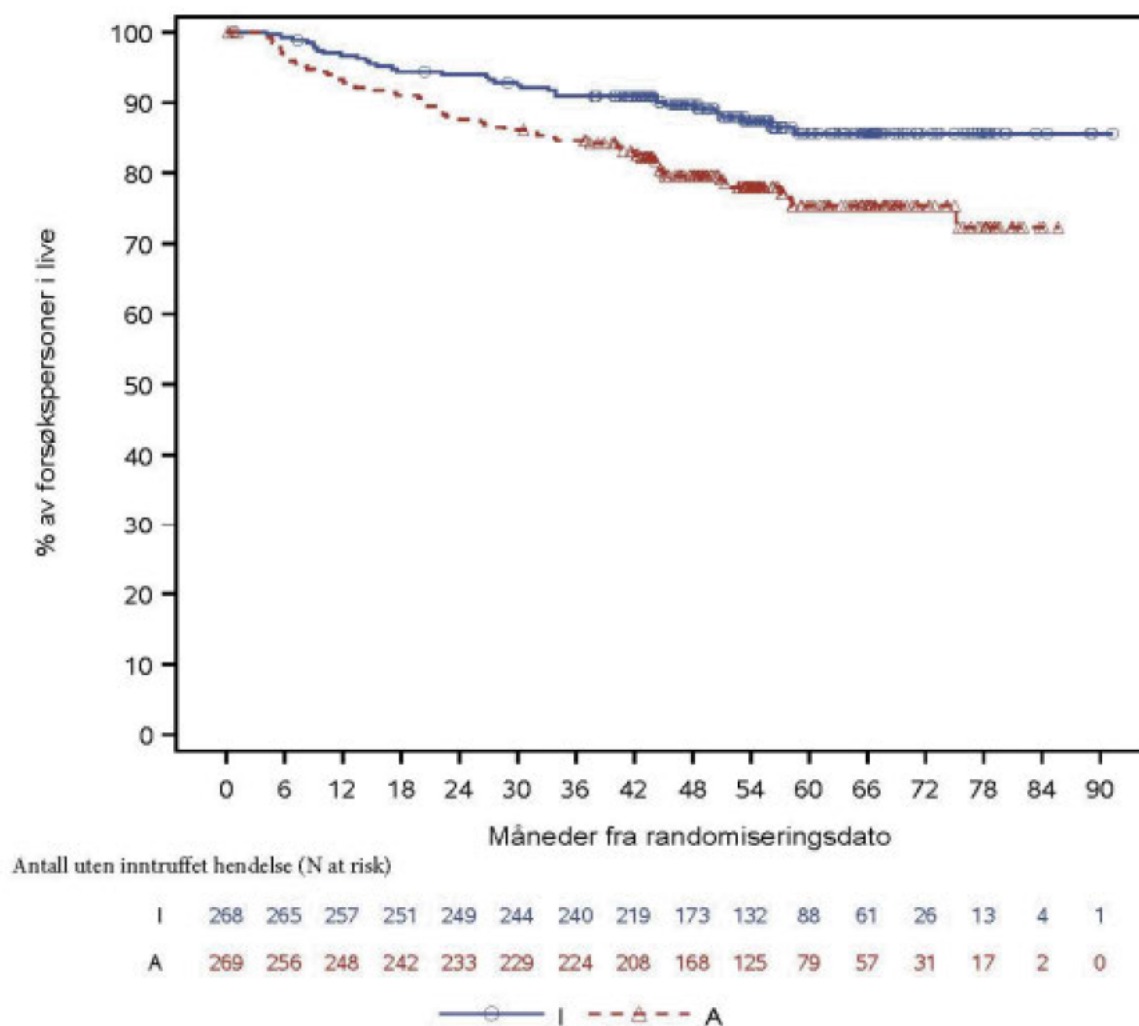
DMPs konklusjon om framskrivning av FFS

DMP legger til grunn det samme som Janssen, dvs. eksponentiell i intervensjonsarmen og Weibull i komparatorarmen.

3.6.1.2 Sekundært utfallsmål: Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved median oppfølgingstid på 54,9 måneder var hasard ratio for totaloverlevelse 0,522 (95 % KI: 0,341 – 0,799). 33 (12,3 %) pasienter i ibrutinib-armen og 60 (22,3 %) pasienter i ASCT-armen hadde en hendelse (død). Median OS var ikke nådd i noen av armene. Ved 48 måneder var den hendelsesfrie OS-raten 0,896 (95 % KI: 0,852 – 0,928) for ibrutinib-armen og 0,796 (95 % KI: 0,741 – 0,840) for ASCT-armen.



Figur 6. Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse (FAS populasjon) (presenterte data er avledet fra deskriptiv analyse) (6).

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt var andelen døde 12,3 % i ibrutinib-armen og 22,3 % i ASCT-armen.

Tabell 11 viser hvilke undersøkelser Janssen har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden:

Tabell 11. Framskrivning av OS i Janssen sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

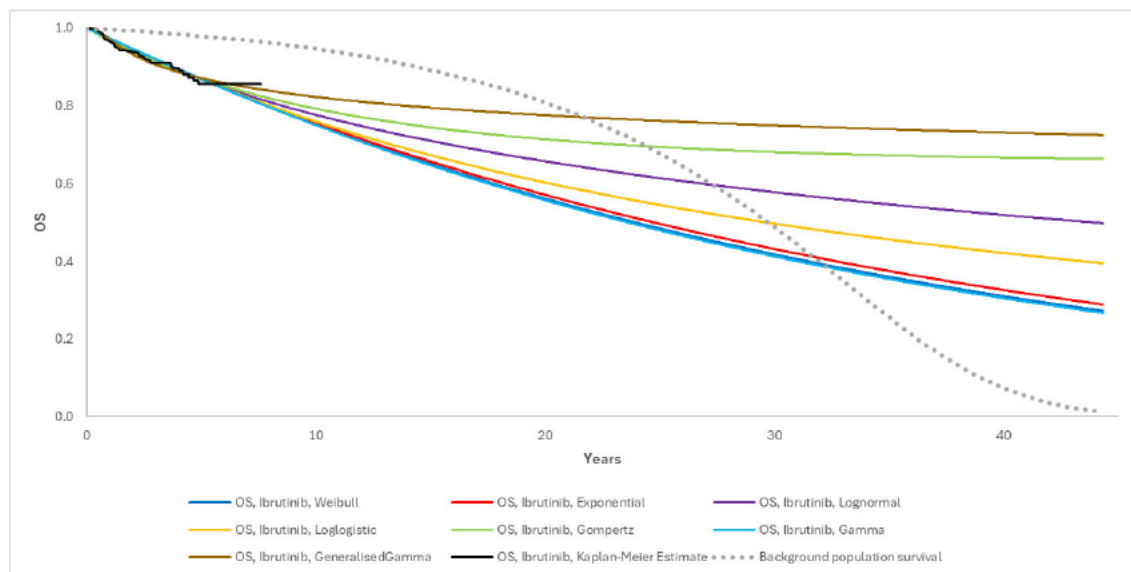
Janssen sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av eksponentiell funksjon for intervensjonsarmen og Weibull funksjon for komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1. Log-kumulativt plott viser parallelle linjer, Schoenfeld residualplott viser ikke en tydelig trend over tid og

	Grambsch-Therneau test var ikke signifikant (p -verdi = 0,4), noe som indikerer at PH-antakelse ikke er brutt.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1. Quantilene følger en relativt rett linje, noe som indikerer at AFT-antakelse kan holde.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet (krysning tidspunkt med bakgrunns mortalitet) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1

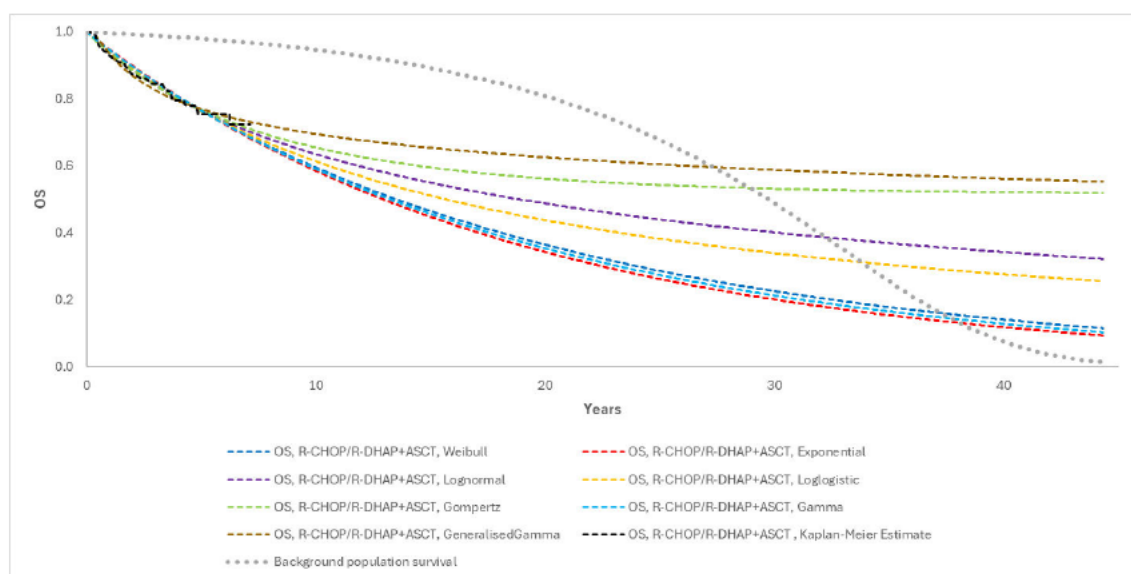
Selv om testingen av PH- og AFT-antakelsene indikerer at avhengig modellering kunne vært aktuelt [REDACTED] har Janssen valgt å ekstrapolere OS-data ved hjelp av uavhengig modellering. Janssen begrunner valget med at denne tilnærmingen gir større fleksibilitet i modelleringen.

For ibrutinib-armen, valgte Janssen å modellere OS-dataene med en eksponentiell-funksjon. Janssen identifiserte generalisert gamma som den beste funksjonen basert på AIC, mens den eksponentielle funksjonen ble vurdert som best basert på BIC. Janssen mente at generalisert gamma-funksjonen, til tross for sin statistiske tilpasning, ga urealistisk optimistiske langtidsprognoser, med estimer som oversteg bakgrunnspopulasjonen for opptil 75–80 % av pasientene. Den eksponentielle funksjonen produserte mer konservative prognoser og var i tråd med KM-dataene, selv om den antok en konstant hasard over tid, som ikke fullt ut fanget den observerte nedgangen i hasard etter 30 måneder. Janssen vurderte at andre funksjoner (for eksempel, Weibull- og gamma-funksjonene ikke var egnede alternativer, da de projiserte økende hasard over tid, noe som var i strid med den observerte trenden (flat i starten og synkende på slutten). Basert på disse vurderingene valgte Janssen den eksponentielle funksjonen som den mest passende for OS i intervensjonsarmen.

For ASCT-armen, valgte Janssen å modellere OS med en Weibull-funksjon. Janssen identifiserte generalisert gamma som den beste funksjonen basert på AIC, mens den eksponentielle funksjonen ble vurdert som best basert på BIC. Selv om generalisert gamma ga den beste statistiske tilpasningen, mente Janssen at dens langtidsprognoser var for optimistiske. Den eksponentielle funksjonen ble også avvist, da den antok en konstant hasard over tid, som ikke samsvarte med den observerte nedgangen i det glatte hasardplottet [REDACTED]. Til slutt valgte Janssen Weibull-funksjonen for komparatorarmen. Selv om Weibulls AIC- og BIC-verdier ikke var de laveste, vurderte Janssen at Weibull-funksjonen ga den mest klinisk plausible langtidsprognosen og var bedre tilpasset den observerte trenden med synkende hasard over tid.



Figur 7. OS observert i TRIANGLE og parametrisert for ibrutinib-armen, og bakgrunnsdødelighet



Figur 8. OS observert i TRIANGLE og parametrisert for komparatorarmen, og bakgrunnsdødelighet

DMPs vurdering

Overlevelsesdata er umodne med få hendelser i begge armene ved datakutt. De to armene separeres tidlig og forskjellen i dødsfall i favør av ibrutinib-armen er statistisk signifikant. Omtrent dobbelt så mange pasienter dør i de første 12 månedene i ASCT-armen sammenlignet med ibrutinib-armen. Dødsfallene er mest sannsynlig direkte relatert til oppstart med høydose kjemoterapi (ASCT), en behandling som er forbundet med økt risiko for død.

Det er svært få sensureringer i KM-plottene for overlevelse frem til omtrent måned 36 og den relative effektstørrelsen er robust og i favør av ibrutinib-armen. Selv om overlevelsesgevinsten i ibrutinib-armen sammenlignet med ASCT-armen er stabil også etter 36 måneder er det en økende andel sensureringer etter dette tidspunktet, og størrelsen på det relative effektestimater er mer usikkert. DMP vurderer likevel at effektgevinsten er robust og vedvarende også etter måned 36. Den rekrutterte medisinske fageksperten bekrefter at overlevelsesdataene fra TRIANGLE studien er solide, og ifølge fageksperten er det et stort

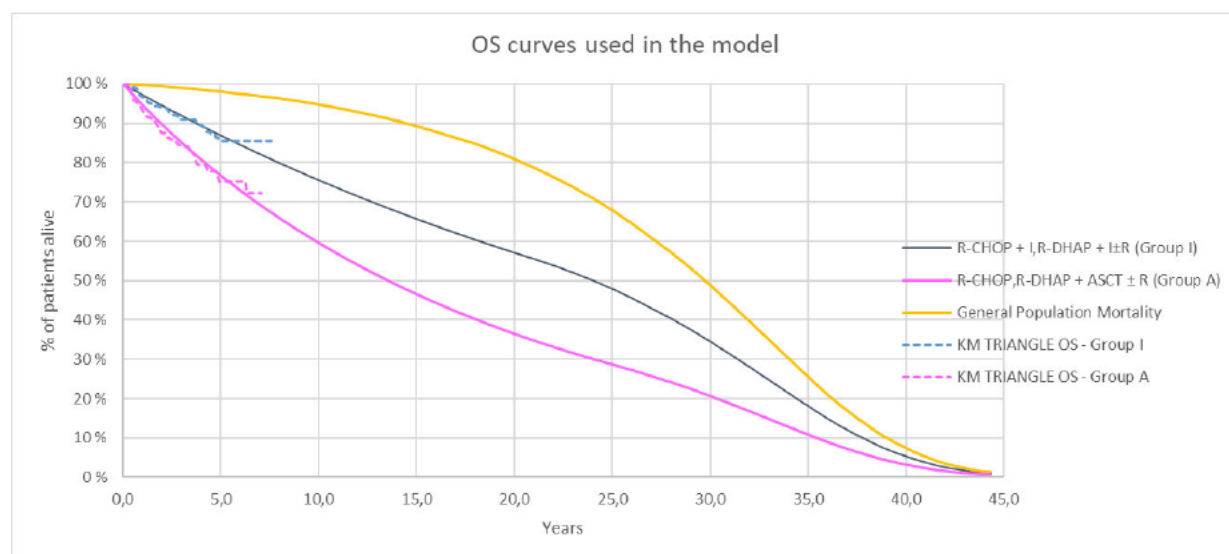
klinisk behov for metoden, noe som også skyldes at det er mindre uønskede hendelser forbundet med ibrutinib kjemoimmunterapi regimet sammenlignet med dagens standardbehandling (komparator).

En randomisert studie viste forlenget PFS og OS hos pasienter som fikk vedlikeholdsbehandling med rituksimab hver 2. måned i 3 år etter ASCT, der kontrollgruppen kun ble observert uten videre terapi (7). Andelen som fikk rituksimab vedlikeholdsbehandling i studien var omtrent 60 % og godt balansert mellom de to armene. DMP vurderer det som lite sannsynlig at den relative effektstørrelsen i studien er påvirket i nevneverdig grad av at ikke alle fikk rituksimab.

Den medisinske fageksperten understreker at MCL ikke kan kureres, selv med ASCT. Pasienter kan være sykdomsfri i 15 år for så å få residiv. Ifølge fageksperten ser man ikke platå for KM-kurver i kliniske studier for denne sykdommen. Basert på dette, støtter DMP vurderingene gjort av Janssen om at det ikke er grunnlag for å anta at intervensjonsarmen skal ha en høyere hasardrate enn komparatorarmen over tid. DMP aksepterer bruk av en "cap" for å begrense prediksjonene fra de parametriske funksjonene.

For intervensjonsarmen er Janssens kurvevalg, dvs. eksponentiell-funksjon, en av de meste konservative funksjonene, samtidig som den er passende visuelt med KM-data og med glattet hasardplott ().

Den medisinske fageksperten har påpekt at det er rimelig å anta en overlevelse på ca. 55 % etter 10 år og 50 % etter 15 år, basert på langtidsoppfølging fra MCL2-studien med samme behandling som i komparatorarmen (8). Janssens valg av framskrivning for komparatorarmen, ved bruk av Weibull-funksjonen, estimerer derimot en overlevelse (OS) på 60 % etter 10 år og 46 % etter 15 år, noe som ikke fullt ut samsvarer med langtidsoverlevelsedata fra MCL2-studien. DMP har undersøkt alternative framskrivningsmodeller for komparatorarmen, men ingen av disse gir bedre samsvar med overlevelsedataene etter 10 og 15 år. På grunn av manglende datagrunnlag for å støtte bruk av andre modeller, har DMP valgt å beholde Janssens framskrivning med Weibull-funksjonen i denne saken (se Figur 9). Det understrekes imidlertid at dette valget er usikkert og langtidsdataene bør ikke brukes som referanse i fremtidige metodevurderinger. Valg av kurve påvirker resultatet noe, men ikke i så stor grad (i analysen med RHF-priser) at det forventes å ha betydning for beslutning om innføring.



Figur 9. Observerte OS KM-kurver sammenstilt med Janssens og DMPs valg av framskrivningskurver

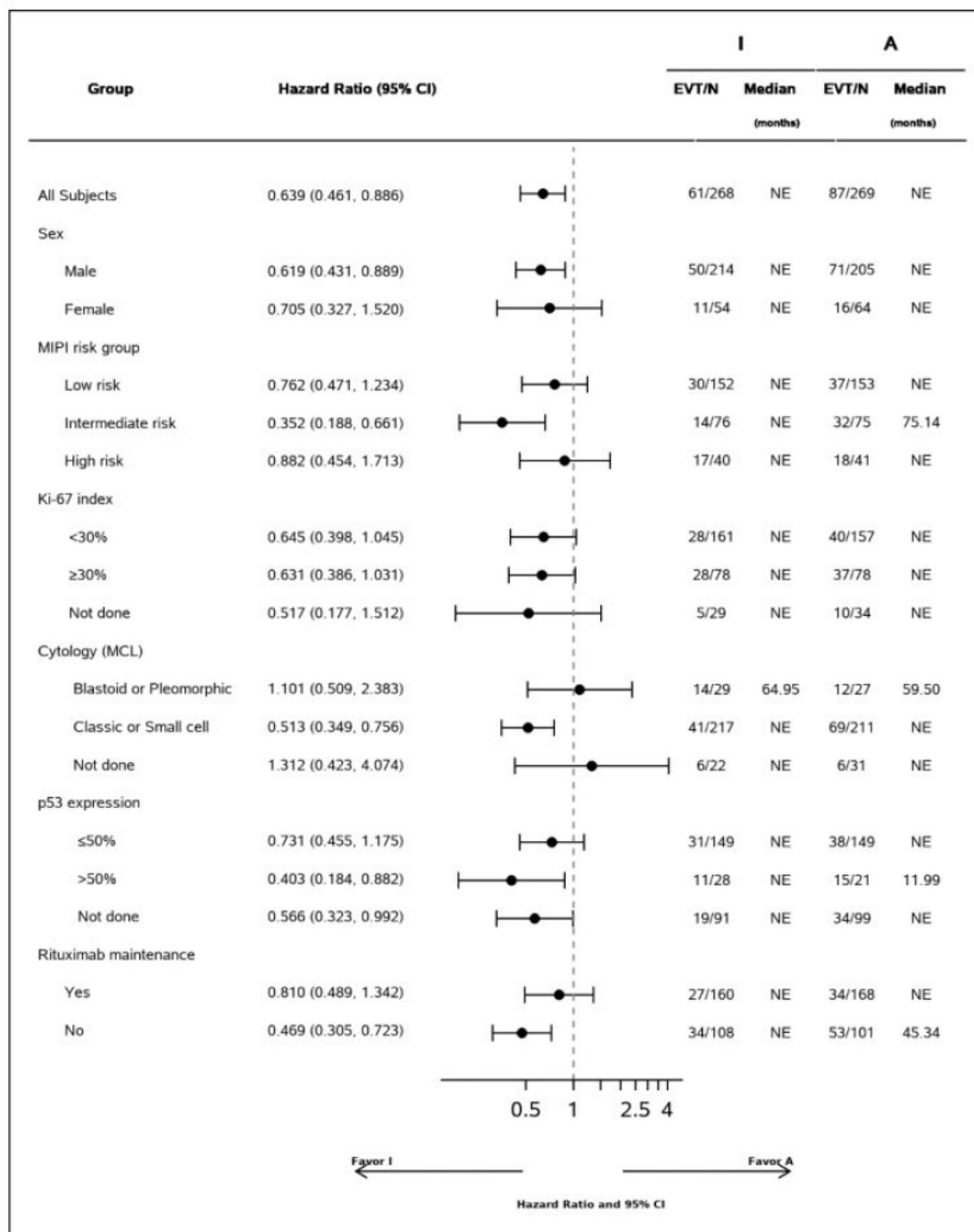
DMPs konklusjon om framskrivning av OS

DMP legger til grunn det samme som Janssen, dvs. eksponentiell i intervensjonsarmen og Weibull i komparatorarmen.

3.6.1.3 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

Klinisk dokumentasjon



Figur 10. Balansediagram («forest plot») av subgruppe analyse for primærendepunktet FFS (4)

DMPs vurdering

Det finnes kun subgruppeanalyser av primærutfallsmålet FFS. Disse analysene viser relativt konsistente resultater i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i TRIANGLE studien, se Figur 10. DMP har spurt den rekrutterte medisinske fageksperten om det finnes relevante subgrupper av pasienter hvor det kan antas at prioriteringskriteriene nytte og/eller alvorlighet skiller seg vesentlig fra totalpopulasjonen. Fageksperten trekker frem p53 mutasjon, høy Ki67 og cytologi blastoid som de viktigste prognostiske faktorene for en høyrisikogruppe med dårlig prognose. Spesielt understreker fageksperten at pasienter

med p53 mutasjon har veldig mye dårligere prognose og responderer dårlig på ASCT. I TRIANGLE studien var det mindre forskjeller mellom subgrupper med og uten disse faktorene, men ingen av disse forskjellene var statistisk signifikante. At forskjellene mellom gruppene ikke er større kan kanskje delvis skyldes at noen av subgruppene er små. Det er også en svakhet at det ikke finnes subgruppeanalyser for totaloverlevelse.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

De vanligste behandlingsrelaterte uønskede hendelsene for ibrutinib ved tidligere ubehandlet MCL ($\geq 20\%$) i TRIANGLE studien var diaré, nøyttropeni, trombocytopeni, perifer nevropati, feber, utslett og kvalme (6).

Det var liten forskjell i totalt antall behandlingsrelaterte uønskede hendelser mellom ibrutinib-armen (99,2 %) og ASCT-armen (99,6 %). De mest vanlige ($\geq 10\%$, uavhengig av arm) grad 3 eller grad 4 behandlingsrelaterte uønskede hendelsene var neutropeni (39,2 % i ibrutinib-armen vs. 38,8 % i ASCT-armen), anemi (21,5 % i ibrutinib-armen vs. 34,3 % i ASCT-armen), trombocytopeni (34,7 % i ibrutinib-armen vs. 42,5 % i ASCT-armen), febril neutropeni (14 % i ibrutinib-armen vs. 26,5 % i ASCT-armen), leukopeni (9,4 % i ibrutinib-armen vs. 11,2 % i ASCT-armen).

I TRIANGLE-studien ble det observert seponering av behandling som følge av bivirkninger hos 13 % i ibrutinib-armen. Disse inkluderte nøyttropeni, pneumoni, atrieflimmer, akutt nyreskade, diaré, utslett og interstitiell lungesykdom. Bivirkninger som medførte dosereduksjon forekom hos 12 % i ibrutinib-armen.

Ved datakutt var det registrert totalt 127 dødsfall, med 22,4 % i ASCT-armen og 12,5 % i ibrutinib-armen.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser av en alvorlighetsgrad 3 eller høyere, og bare uønskede hendelser som fant sted hos minst 5 % av pasientene i én av behandlingsarmene, se tabellen under. Janssen har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. Janssen har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.5.

Tabell 12. Uønskede hendelser ($\geq$ grad 3) som inngår i den helseøkonomiske modellen (kilde: Janssen)

Uønskede hendelser	Ibrutinib-armen	ASCT-armen
Neutropeni	39,2%	38,8%
Anemi	21,5%	34,3%
Trombocytopeni	34,7%	42,5%
Febril neutropeni	14,0%	26,5%
Leukopeni	9,4%	11,2%
Redusert blodplatetall	29,4%	33,2%
Redusert nøytrofittall	24,2%	23,1%
Redusert antall hvite blodceller	6,4%	13,4%
Redusert lymfocytall	4,5%	5,6%
Pneumoni	5,3%	4,1%
Stomatitt	1,5%	7,8%
Kvalme	4,2%	7,8%
Diaré	5,3%	6,0%
Slimhinnebetennelse	1,9%	13,1%
Hypokalemi	6,4%	4,5%

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til ibrutinib (i kombinasjon med kjemoimmunterapi) er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

Ingen nye sikkerhetssignaler for ibrutinib ble identifisert i TRIANGLE studien og sikkerhetsprofilen er i tråd med det som allerede er rapportert og etablert for ibrutinib.

EMA argumenterer for at det totalt sett er en mer gunstig sikkerhetsprofil for ibrutinib regimet sammenlignet med ASCT regimet, som er assosiert med mye toksisitet og behandlingsrelatert død. Dette støttes av den medisinske fageksperten som i tillegg påpeker at noen pasienter som har fått høydosebehandling sliter med å komme seg etter behandling.

DMP vurderer at relevante hendelser og nytte tap er tilstrekkelig inkludert i den helseøkonomiske modellen.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som Janssen i hovedanalysen.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 2.

Livskvalitetsdata ble ikke målt i TRIANGLE-studien. Janssen har gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante kilder til nyttevekter for aktuell pasientpopulasjon, men har ikke benyttet disse kildene i sin grunnanalyse. I stedet benytter Janssen livskvalitetsdata fra SHINE- og RAY-studiene (egne studier), samlet inn ved bruk av det generiske instrumentet EQ-5D-5L, for å beregne nyttevektene brukt i den helseøkonomiske modellen. SHINE og RAY er studier som undersøker behandlinger for mantelcellelymfom, og som er sponset av Janssen. SHINE-studien var en fase 3 randomisert kontrollert studie som sammenlignet ibrutinib i kombinasjon med bendamustin og rituximab (BR) med placebo + BR hos pasienter ≥ 65 år med tidligere ubehandlet stadium II-IV mantelcellelymfom som ikke var kvalifisert for ASCT. RAY-studien var en fase 3 randomisert kontrollert studie som sammenlignet ibrutinib med temsirolimus hos pasienter med R/R MCL som hadde mottatt minst én tidligere rituksimab-basert behandling. Janssen har tilgang til pasientnivådata fra disse studiene.

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 2.

Modellen har to stadier hvor det er benyttet nyttevekter:

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden behandlingssviktfrisk sykdom (FFD), uavhengig av behandling.
2. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progrediert sykdom (PD), uavhengig av hvilken behandling som ble gitt i helsetilstanden FFD.

Janssen har hentet FFD nyttevekt fra SHINE-studien og PD nyttevekt fra RAY-studien. Janssen har benyttet norsk tariff. Nyttevektene er presentert i Tabell 13.

For SHINE studien har Janssen brukt en Mixed-Model Repeated Measures (MMRM)-analyse med autoregressiv kovariansstruktur på EQ-5D-5L-data fra progresjonsfrie pasienter i ibrutinib-armen. Analysen tok hensyn til ulike kovariater, inkludert kjønn, bivirkninger, ECOG-performance status, sykdomsstadium, B-symptomer, kreatininclearance og benmargsinvolvering. Når koeffisientene var beregnet, ble pasientkarakteristika til TRIANGLE-studiens pasientpopulasjon anvendt på nyttefunksjonen. Janssen argumenterer for at tilnærmingen tar hensyn til forskjeller i pasientpopulasjoner og endepunkter mellom SHINE- og TRIANGLE-studiene, slik at nyttevekten reflekterer TRIANGLE-populasjonens karakteristika for variablene inkludert i MMRM.

Janssen påpeker imidlertid at PFS-endepunktet i SHINE-studien skiller seg fra FFS-endepunktet i TRIANGLE-studien. Videre inkluderte SHINE-studien eldre pasienter (≥ 65 år) som ikke var kvalifisert for ASCT, mens TRIANGLE-studien fokuserte på yngre pasienter (≤ 65 år) som var kvalifisert for ASCT. Janssen mener at disse forskjellene kan føre til at den estimerte nyttevekten undervurderes, ettersom FFS er et strengere endepunkt enn PFS, og yngre personer generelt rapporterer høyere livskvalitet enn eldre.

EQ-5D-5L-data fra ibrutinib-armen i RAY-studien ble brukt til å estimere nyttevekten for PD-helsetilstanden. Janssen ekskluderte data fra temsirolimus-armen og begrunner det med at dette ikke er relevant i norsk kontekst. Analysen benyttet en Mixed-Model Repeated Measures (MMRM)-tilnærming med autoregressiv kovariansstruktur, som ga bedre statistisk tilpasning sammenlignet med andre kovariansstrukturer.

Nytteverdien ble ikke re-estimert basert på TRIANGLE-populasjonen grunnet begrenset tilgang til pasientkarakteristika utover baseline.

Tabell 13. Nyttevektene brukt i Janssens grunnanalyse (kilde: Janssen)

Health state	HSUV (SE)	Source
FFD	0.88 (0.03)	SHINE
PD	0.83 (0.01)	RAY

Nyttevektene er aldersjustert ved bruk av en multiplikativ metode og aldersspesifikke livskvalitetsvekter basert på Garratt et al. (2025) (9).

Uønskede hendelser

Janssen inkluderte nyttetap som følge av uønskede hendelser i sin grunnanalyse. Janssen anvender QALY-tapet som en engangshendelse i modellens første syklus. For å beregne tapte QALYs per behandlingsarm har Janssen multiplisert forekomsten av bivirkninger i hver behandlingsarm (se Kapittel 3.6.2 for en nærmere beskrivelse) med den gjennomsnittlige varigheten av bivirkninger og nyttetapet fra bivirkninger av alvorlighetsgrad ≥ 3 . Verdier for varighet og nyttetap som følge av uønskede hendelser er hentet fra litteraturen.

Tabell 14. Gjennomsnittlige varigheten og nyttetapet knyttet til bivirkninger av alvorlighetsgrad ≥ 3 inkludert i Janssens grunnanalyse (kilde: Janssen)

Adverse events	Duration of AEs (days)	Disutility	Reference	AE-related utility decrement
Neutropenia	15.09	-0.16	NICE TA 487	-0.0066
Anaemia	23.21	-0.09	NICE TA 487	-0.0057
Thrombocytopenia	23.21	-0.11	NICE TA 487	-0.0070
Febrile neutropenia	15.09	-0.16	Assumed to be the same as Neutropenia	-0.0066
Leukopenia	15.09	-0.16	Assumed to be the same as Neutropenia	-0.0066
Platelet count decreased	23.21	-0.11	Assumed to be the same as Thrombocytopenia	-0.0070
Neutrophil count decreased	15.09	-0.16	Assumed to be the same as Thrombocytopenia	-0.0066
White blood cell count decreased	15.09	-0.16	Assumed to be the same as Thrombocytopenia	-0.0066
Lymphocyte count decreased	15.09	-0.16	Assumed to be the same as Thrombocytopenia	-0.0066
Pneumonia	18.21	-0.195	Tolley K et al; Used in NICE TA 891; Duration derived from NICE TA487	-0.0097
Stomatitis	14	-0.22	No data, assumed the same as the AE with the highest decrement (infection)	-0.0084
Nausea	14	-0.22	No data, assumed the same as the AE with the highest decrement (infection)	-0.0084
Diarrhoea	3	-0.2	NICE TA359; Duration derived from NICE TA403	-0.0016
Mucosal inflammation	14	-0.22	No data, assumed the same as the AE with the highest decrement (infection)	-0.0084
Hypokalaemia	15.09	-0.16	Assumed to be the same as Neutropenia	-0.0066

Det totale antall tapte QALYs som engangshendelse per behandlingsarm er 0,0138 i intervensjonsarmen og 0,0183 i komparatorarmen.

DMPs vurdering

Som hovedregel foretrekker DMP at data på livskvalitet er basert på samme kilde som relativ effekt. Det er da en svakhet at nyttevektene ble basert på data fra andre studier. Selv om Janssen gjennomførte et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante kilder til nyttevekter for den aktuelle pasientpopulasjonen, mangler det en tydelig begrunnelse for det endelige valget om å benytte nyttevekter fra to forskjellige studier, SHINE og RAY.

DMP etterspurte FFD- og PD-nyttevekt estimert fra samme studie, dvs. kun basert på data fra SHINE-studien. Janssen har kun levert gjennomsnittlige nytteverdier etter progresjon per visitt og arm. Det vektete

gjennomsnittet av nytteverdiene er 0,828 i ibrutinib-armen og 0,836 i placebo+BR-armen, noe som ligger nær PD-nyttevekten brukt i Janssens grunnanalyse (0,834). Til tross for forskjeller i pasientpopulasjon og utfallsmål (FFS vs. PFS), hadde DMP foretrukket at både FFD- og PD-nyttevektene var estimert utelukkende på data fra SHINE-studien, ved hjelp av en metode som tar hensyn til gjentatte målinger. DMP legger likevel til grunn SHINE- og RAY-studiene som kilder for FFD- og PD-nyttevekter, som benyttet i Janssen sin grunnanalyse.

Nyttevekten for FFD på 0,881 er høyere enn nyttevekten målt hos den generelle befolkningen (0,870) av Garatt et al. ved alderen 56 år. Den medisinske fageksperten påpeker at det er urimelig at disse pasientene skal ha en livskvalitet som er høyere eller lik den generelle befolkningen, uavhengig av behandlingsarm. Induksjonsbehandling og ASCT er krevende behandlinger, og mange pasienter opplever vedvarende utfordringer etter behandling. I tillegg lever pasientene med en konstant uro eller frykt for tilbakefall. På denne bakgrunn velger DMP å justere FFD-nyttevekten ned til 0,87, som samsvarer med nyttevekten for normalbefolkningen. En ytterligere reduksjon i nyttevekten kunne også ha vært rimelig, gitt de utfordringene og belastningene pasientene står overfor. Imidlertid har DMP ikke tilstrekkelige holdepunkter for å fastsette en spesifikk lavere verdi enn 0,87.

Det anses imidlertid ikke som rimelig å nedjustere PD-nyttevekten, ettersom denne er hentet fra en annen studie. Bruk av en multiplikativ metode for å nedjustere nyttevekter fra to ulike kilder kan være problematisk, da det er usikkert hvordan verdiene fra ulike kilder forholder seg til hverandre, og om det finnes tilsvarende skjevheter i data fra RAY-studien som i data fra SHINE-studien.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Janssen, men justerer FFD-nyttevekt ned til verdien for generell befolkning, dvs. 0,87.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Janssen sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabellen under oppsummerer forutsetningene Janssen har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av ibrutinib + kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi (intervensjon) og kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT (komparator). DMP har oppdatert pakningspriser for ibrutinib og rituksimab til korrekt nivå.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil framkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 15. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Paknings- størrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose- intensitet (RDI)	Fordeling i behandlings- arm	Kostnad pr. syklus (NOK)
Ibrutinib	560 mg 28 tabletter	560	75 208	95,3 % (induksjon) 93,1 % (vedlikeholds- behandling)	100 % (induksjon) 92,5 % (vedlikeholds- behandling)	46 814 (induksjon) 46 794 (vedlikeholds- behandling)
	420 mg 28 tabletter		54 659			
	280 mg 28 tabletter		36 214			
	140 mg 28 tabletter		18 330			
Rituksimab	500 mg Hetteglass 1x50 ml	742,5	8 028	100 % (R- CHOP) 106 % (vedlikeholds- behandling ibrutinib- armen) 103 % (vedlikeholds- behandling ASCT-armen) 100 % (R- DHAP)	100 % (R- CHOP) 59,7 % (vedlikeholds- behandling ibrutinib- armen) 62,5 % (vedlikeholds- behandling ASCT-armen) 100 % (R- DHAP)	14 485 (R- CHOP) 8 648 (vedlikeholds- behandling ibrutinib- armen) 9 053 (vedlikeholds- behandling ASCT-armen) 14 485 (R- DHAP)
	100 mg Hetteglass 2x10 ml		3 229			
Syklofosamid	1 000 mg Hetteglass	1485	172,32	100 %	100 %	273
	500 mg Hetteglass		100,64			
Doksorubicin	2 mg/ ml Hetteglass 100 ml	99	1 770,48	100 %	100 %	1 770
Vinkristin	1 mg/ ml Hetteglass 5x2 ml	2,8	1 914,24	100 %	100 %	1 914
Prednisolon	20 mg 25 tabletter	100	82,56	100 %	100 %	83
R-DHAP						
Deksametason	4 mg Endose 100x1 stk	40	705,44	100 %	100 %	282
Cytarabin	100 mg/ ml Hetteglass 20 ml	2800	383,36	100 %	100 %	1 533
Cisplatin	1 mg/ ml Hetteglass 50 ml	140	197,28	100 %	100%	789
Pegfilgrastim	6 mg Ferdigfylt sprøyte 0,6 ml	6	7 150,24	100 %	100 %	7 150

Kondisjonering						
BCNU (karmustin)	100 mg Hetteglass 3 ml	594	12 277,84	100 %	87 %	64 082
Etoposid	20 mg/ ml Hetteglass 1x5 ml	198	145,04	100 %	87 %	252
Cytarabin	100 mg/ ml Hetteglass 20 ml	396	383,36	100 %	87 %	334
Melfalan	50 mg Hetteglass 10 ml	277,2	4 109,04	100 %	87 %	21 446

Janssen har tatt hensyn til svinn av legemidler som administreres intravenøst, men ikke for legemidler som tas peroralt. For tabletter ligger den laveste prisen per mg til grunn for kostnadsberegning.

For ASCT har Janssen antatt at kostnadene per pasient ligger på 750 274 NOK, basert på et gjennomsnitt av kostnader brukt i andre metodevurderinger for multippel sklerose og diffus systemisk sklerose og justert for inflasjon.

DMPs vurdering

DMP har oppdatert pakningspriser for ibrutinib og rituksimab til korrekt nivå.

DMP endrer dosering av flere legemidler til å samsvare med behandling som administreres i norsk klinisk praksis (se Tabell 7 i kapittel 0 og Tabell 8 i kapittel 3.5), basert på innspill fra den medisinske fageksperten og Handlingsprogrammet (1). Det betyr at R-CHOP er endret til R-maxi-CHOP, R-DHAP er endret til R-Ara-C, og pegfilgrastim administreres én gang sammen med R-maxi-CHOP og en gang sammen med R-Ara-C ved slutten av kurene istedenfor sammen med R-DHAP i hver syklus. Dette gjelder komparatorarmen og har en marginal påvirkning på resultater.

Janssen har tatt hensyn til svinn ved modellering av hetteglass, det vil si at prisen for hele hetteglass er inkludert i kostnadene. For legemidler som administreres peroralt har Janssen basert beregningene på antall administrerte mg per dose (gitt RDI) og valgt pakningen med den laveste prisen per mg. Mens svinn automatisk er tatt hensyn til for prednisolon, siden én pakning benyttes per syklus, er det ikke hensyntatt for ibrutinib. For ibrutinib er kostnadene per dose basert på 533 mg i induksjonsbehandling og 521 mg i vedlikeholdsbehandling, gitt RDI, og prisen per mg for pakningen à 280 mg (den med laveste pris per mg). DMP endrer beregningen av kostnader slik at disse baseres på antatt antall ibrutinib-tabletter (à 560 mg) i stedet for den laveste prisen per mg.

Likevel er svinn av pakninger ikke tatt hensyn til for ibrutinib. Dette vil medføre en underestimering av legemiddelkostnadene for ibrutinib. DMP har ikke mulighet til å inkludere svinn knyttet til pakninger for legemidler som administreres peroralt i sin hovedanalyse. DMP anser at det er stor usikkerhet knyttet til hva som vil være faktisk svinn for ibrutinib ettersom behandlingsformen er tabletter, og det vil variere hvor mange pakninger en pasient vil komme til å bruke gjennom behandlingsforløpet.

Andel som får rituksimab vedlikeholdsbehandling er endret fra 59,7 % i intervensjonsarmen og 62,5 % i komparatorarmen til 100 % i begge armer (se kapittel 3.4.3 og 3.5.3).

Enhetskostnaden for ASCT brukt i Janssens grunnanalyse var basert på to metodevurderinger; en for multipel sklerose og en for systemisk sklerose. DMP vurderer at kostnadene til ASCT fra disse metodevurderingene ikke kan overføres til de aktuelle pasientene i denne metodevurderingen. Det finnes imidlertid en relevant DRG-kode (481A – Annen stamcelletransplantasjon), med en gjennomsnittlig kostnad på 289 852,7 NOK på tvers av ulike sykdommer, men det er litt uklart om hele prosedyren og alle kostnader for ASCT er inkludert i denne DRG-koden. Den medisinske fageksperten har informert DMP om at kostnaden for ASCT, alt inkludert, for en MCL-pasient ved OUS er anslått til cirka 500 000 NOK. På bakgrunn av dette vurderer DMP at enhetskostnaden for ASCT, slik den er brukt i Janssens grunnanalyse, er satt for høyt. DMP velger derfor, basert på innspill fra fageksperten å legge til grunn en kostnad på 500 000 NOK for ASCT.

DMP fjerner kostnaden knyttet til kondisjonering/høydosebehandling (karmustin, etoposid, cytarabin og melfalan) fra hovedanalysen siden dette er inkludert i kostnaden for ASCT.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Janssen, men endrer følgende:

- pakningspriser for ibrutinib og rituksimab er oppdatert
- R-CHOP er endret til R-maxi-CHOP i komparatorarmen
- R-DHAP er endret til R-Ara-C i komparatorarmen
- pegfilgrastim administreres én gang sammen med R-maxi-CHOP og én gang sammen med R-Ara-C ved slutten av kurene istedenfor sammen med R-DHAP i hver syklus for komparatorarmen
- kostnadsberegning av legemidler som administreres peroralt baseres på antall tabletter istedenfor den laveste prisen per mg.
- enhetskostnad for ASCT er endret til 500 000 NOK (og kostnaden knyttet til kondisjonering er fjernet)

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Janssen tar i sin modell utgangspunkt i uttalelser fra en klinisk ekspert de har konferert med og egne antagelser, uten å gi konkrete kilder, og antar at 100 % i begge armer vil motta påfølgende behandling. Kostnader relatert til påfølgende behandling er modellert basert på fordeling av type behandling (se Tabell 16), behandlingsvarighet, og andelen pasienter som progredierer per syklus t. Denne andelen er beregnet slik: $FFS_t - FFS_{t-1} - \text{Incidence dead}_t$.

Tabell 16. Fordeling av type påfølgende behandling brukt i Janssens grunnanalyse.

	Ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi	Kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT
Akalabrutinib	62,5 %	62,5 %
BR	20,8 %	20,8 %
Brexu-cel (CAR-T)	16,7 %	16,7 %

Brexucabtagene autoleucel (CAR-T) administreres som en engangsbehandling, med en engangskostnad. For BR og akalabrutinib er behandlingsvarigheten modellert basert på pasientenes overlevelse (med en maksimal behandlingstid på seks modellsykluser for BR). Dette innebærer at kostnadene for disse behandlingene beregnes ut fra hvor lenge pasientene forblir i live etter sykdomsprogresjon i hver

modellsyklus. Tabellen under oppsummerer kostnadene for andre relevante legemidler som inngår i analysen. DMP har oppdatert pakningspriser for rituksimab og brexucabtagene autoleucel.

Tabell 17. Kostnader relatert til påfølgende behandling. Priser med maksimal AUP uten mva.

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)
Akalabrutinib (Calquence)	100 mg Tablett 60 stk	100	55 873,76
Bendamustine (Bendamustine Fresenius Kabi)	Hetteglass 5x25 mg	178,2	3 154,88
Rituksimab (Rixathon)	500 mg Hetteglass 1x50 ml	742,5	8 027,84
	100 mg Hetteglass 2x10 ml		3 228,56
Brexucabtagene autoleucel (Tecartus)	Infusjonsvæske, dispersjon Pose 1 stk	–	3 617 765,04

Janssen har antatt en kostnad på 3 856 748 NOK for behandling med CAR-T per pasient, som inkluderer legemiddelkostnaden presentert i Tabell 17, samt kostnad for aferese (74 490 NOK) og administrasjonskostnad (164 493 NOK). Janssen har ikke oppgitt kilde for kostnad knyttet til aferese. Administrasjonskostnad er basert på sykehusopphold i én uke etter infusjon (NOK 21,528 per dag i 7 dager), og tre ukers opphold på sykehotell (NOK 900 per natt i 21 netter for 73 % av pasientene). Kostnadene er basert på enhetspriser fra NoMA's enhetskostnadsdatabase (Liggedøgn – Generelt) og Ullevål sykehushotell.

DMPs vurdering

Fordeling av type påfølgende behandling er veldig usikker. DMP ekskluderer kostnader knyttet til påfølgende behandling i hovedanalysen (se kapittel 3.4.3 og 3.5.3 for en forklaring).

DMP presenterer et scenario med fordeling som vist i tabellen under. I scenarioanalysen er behandlingsvarighet for akalabrutinib endret fra «til død» til maksimalt 65,3 måneder, som er maksimal behandlingsvarighet registrert i studien som vurderte effekt og sikkerhet av akalabrutinib til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær MCL som ikke tidligere har fått behandling med en BTK-hemmer (10). DMP legger til grunn den samme enhetskostnaden knyttet til behandling med CAR-T som Janssen siden den er noe sammenlignbar med kostnader brukt i tidligere metodevurderinger (ID2022_020 (11), ID2021_114 (12)).

Tabell 18. Fordeling av type påfølgende behandling brukt i DMPs scenarioanalyse

	Ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi	Kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT
Akalabrutinib	-	62,5 %
BR	20,8 %	20,8 %
Brexu-cel	79,2 %	16,7 %

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP ekskluderer kostnader knyttet til påfølgende behandling i hovedanalysen, men inkluderer disse i en scenarioanalyse med følgende fordeling:

- 20,8 % BR og 79,2 % CAR-T i intervensjonsarmen
- 62,5 % akalabrutinib (med maksimal behandlingsvarighet på 65,3 måneder), 20,8 % BR og 16,7 % CAR-T i komparatorarmen.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Janssen har lagt inn administrasjonskostnader for legemidlene som administreres intravenøst og subkutant i modellen. Her benytter Janssen en kostnad på 3 757,39 NOK for hver administrasjon av rituksimab, syklofosamid, doksorubicin, vinkristin, cytarabin (også av cisplatin, karmustin, etoposid, melfalan og bendamustin), og en kostnad på 277 NOK for hver administrasjon av pegfilgrastim. Enhetsprisen er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabasen og inflasjonsjustert til 2025. Ingen administrasjonskostnader er antatt for legemidlene som administreres peroralt.

DMPs vurdering

DMP vurderer at kostnadene som er beskrevet i innsendt dokumentasjon enger seg til å beregne administrasjonskostnader for intervensjon og komparator. Disse kostnadene avviker marginalt fra oppdaterte tall i DMPs enhetskostnadsdatabase som er 3 665 NOK og 270 NOK, men å oppdatere dette i modellen har minimale konsekvenser for resultatet. DMP legger til grunn det samme som Janssen.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger til grunn det samme som Janssen.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Janssen har inkludert kostnader forbundet med håndtering av de uønskede hendelsene som rammet minst 5 % av pasientene. Det er kun kostnadene knyttet til grad ≥ 3 av den uønskede hendelsen som er inkludert i modellen. Janssen har brukt DRG-kodeverket for kostnadene per uønskede medisinsk hendelse (se Tabell 35 i Appendiks 3).

Kostnad for uønskede hendelser modelleres som et vektet kostnadsestimat som tar hensyn til andelen av pasienter som opplevde uønskede hendelser for de respektive behandlingsarmene (se

Tabell 12). I modellen er kostnader knyttet til uønskede hendelser akkumulert som en engangskostnad ved behandlingsstart (Tabell 19).

Tabell 19. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell)

	Total kostnad (NOK)
Ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib vedlikeholdsbehandling	12 189
Kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT	19 178

DMPs vurdering

DMP vurderer at kostnadene som er beskrevet i innsendt dokumentasjon egner seg til å beregne kostnader ved uønskede hendelser. Rimelige endringer i kostnader ved uønskede hendelser har liten betydning for det totale resultatet, og DMP legger til grunn estimatene uten å ha vurdert kostnadene inngående.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som Janssen.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomisk modell

Innsendt dokumentasjon

Janssen har inkludert kostnader knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene sykdom uten behandlingssvikt (FFD) og progrediert sykdom (PD) i grunnanalyse. Type medisinsk ressurs og frekvensen er basert på Janssens antagelser for norsk klinisk praksis. Enhetskostnadene er multiplisert med antatt frekvens per syklus. Janssen antar også at det ikke er forskjell i ressursbruk mellom induksjons- og vedlikeholdsfaser av behandlingen.

Tabell 20. Oversikt over medisinske ressurser knyttet til monitorering og oppfølging i helsestadiene sykdom uten behandlingssvikt (FFD) og progredierte sykdom (PD) benyttet i grunnanalysen til Janssen (Kilde: Janssen)

	Frekvens per syklus (frekvens per år)		Enhetskostnad (NOK)	Kilde
	FFD	PD		
Hematolog	0.23 (4 per år)	0.23 (4 per år)	1,049	Enhetskostnader v1.5 Lege (spesialist), inflasjonsjustert til april 2025 ved bruk av KPI fra Statistisk sentralbyrå
Full blodtelling	0.23 (4 per år)	0.23 (4 per år)	148	Enhetskostnader v1.5 Blodprøve, inflasjonsjustert til april 2025 ved bruk av KPI fra Statistisk sentralbyrå
CT-undersøkelse	0.06 (1 per år)	0.06 (1 per år)	4,400	Oslo Universitetssykehus Klinikk for radiologi og nukleærmedisin, CT 2 (CT thorax, ENT, CT spine)
Infeksjonsprofylakse	0.13 (2 per år)	0.13 (2 per år)	2,196	Enhetskostnader v1.5 Lege (spesialist), inflasjonsjustert til april 2025 ved bruk av KPI fra Statistisk sentralbyrå
Sykluskostnad per helsestadie (NOK)	1 011	1 011		

DMPs vurdering

DMP har fått innspill fra den medisinske fageksperten om at frekvensen etter progresjon, som brukt i Janssens grunnanalyse, er for lav, men at det imidlertid er vanskelig å anslå eksakte tall. Pasienter som får påfølgende behandling, spesielt CAR-T, vil generelt ha behov for hyppigere oppfølging, inkludert flere PET/CT-undersøkelser, daglige blodprøver under innleggelse, ukentlige blodprøver etter behandling, samt håndtering av langvarige cytopenier med økt risiko for infeksjoner og behov for transfusjoner. Siden flere pasienter i intervensjonsarmen sannsynligvis vil motta behandling med CAR-T etter progresjon, vurderer DMP at kostnadene i intervensjonsarmen sannsynligvis er undervurdert, da frekvensen for oppfølging blir vesentlig høyere med slike behandlinger. Det er imidlertid ikke mulig å inkludere behandlingsarmsspesifikke PD monitorerings- og oppfølgingskostnader (eller basert på type påfølgende behandling) i modellen, og DMP gjør ikke endringer i hovedanalysen. DMP øker frekvensen etter progresjon i en scenarioanalyse til 10 ganger per år for full blodtelling, 3 ganger per år for CT-scan og 3 ganger per år for infeksjonsprofylakse, hvor kostnader knyttet til påfølgende behandling også inkluderes.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP legger til grunn det samme som Janssen i hovedanalysen, men endrer frekvensen for full blodtelling, CT-scan og infeksjonsprofylakse etter progresjon i en scenarioanalyse.

3.7.6 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

Janssen har inkludert en engangskostnad på 73 777 ved livets slutt i sin grunnanalyse, basert på DMPs Enhetskostnadsdatabase v1.5 og inflasjonsjustert til 2025.

I den helseøkonomiske modellen har Janssen lagt til transportkostnader som skal dekke pasientenes kostnader forbundet med å reise til og fra sykehuset for administrasjon av behandling med R-CHOP, R-DHAP og vedlikeholdsbehandling med rituksimab. Transportkostnaden per tur er 864 NOK i Janssens grunnanalyse, hentet fra DMPs Enhetskostnadsdatabase.

DMPs vurdering

DMP vurderer engangskostnad ved livets slutt brukt i Janssens grunnanalyse som rimelig.

Transportkostnaden presentert i DMPs enhetskostnadsdatabase (864 NOK) er beregning av snittkostnad besøk per pasient en vei. For en behandling vil kostnaden være det dobbelte, da det er tur og retur. En endring av transportkostnaden til 1 728 NOK for hver reise til sykehuset i modellen har minimal påvirkning på resultatet. DMP legger derfor til grunn det samme som Janssen.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger til grunn det samme som Janssen.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 21. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i Janssens grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi	Kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 567 286	2 180 933	1 386 353
Totale QALYs	11,76	9,41	2,36
Totale leveår	13,57	10,79	2,78
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			587 905
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			498 963

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Janssen sin analyse bortsett fra følgende:

- Sammensetting av kjemoterapi for induksjonsbehandling i komparatorarmen er endret for å bedre reflektere norsk klinisk praksis (R-CHOP og R-DHAP er endret til R-maxi-CHOP og R-Ara-C, og pegfilgrastim administreres én gang ved slutten av kurene)
- Andelen som får rituksimab vedlikeholdsbehandling er endret til 100 % i begge armer
- Kostnader knyttet til påfølgende behandling er fjernet i begge armer
- Nedjustere FFD-nyttevekt til samme nivå som generell befolkning (0,87)
- Pakningspriser for ibrutinib og rituksimab er oppdatert
- Kostnadsberegning av legemidler som administreres peroralt baseres på antall tabletter istedenfor den laveste prisen per mg
- Kostnader knyttet til ASCT er endret til 500 000 NOK (inkludert kondisjonering/høydosebehandling)

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Janssen sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 22. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Janssen sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Janssen sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i Janssen sin grunnanalyse				587 905
Kjemoterapi for induksjonsbehandling i komparatorarm	R-CHOP og R-DHAP	R-maxi CHOP og R-Ara-C, og pegfilgrastim administreres én gang ved slutten av kurene	0 og 3.5	586 731 (- 1 174)
Andelen som får rituksimab vedlikeholdsbehandling	59,7 % i intervensjonsarmen 62,5 % i komparatorarmen	100 % i begge armer	0 og 3.5	595 425 (+ 7 521)
Kostnader knyttet til påfølgende behandling	Inkludert	Ekskludert	0 og 3.5	302 696 (- 285 208)
FFD-nyttevekter	0,88	0,87	3.6.3	591 623 (+ 3 719)
Pakningspriser for ibrutinib og rituksimab	62 558 NOK 46 926 NOK 31 294 NOK 15 647 NOK 10 510 NOK 4 210 NOK	75 208 NOK 54 659 NOK 36 214 NOK 18 330 NOK 8 028 NOK 3 229 NOK	3.7.1	679 440 (+ 91 535)
Kostnadsberegning av legemidler som administreres peroralt	Den laveste prisen per mg	Antall tabletter	3.7.1	630 215 (+ 42 311)
Kostnader knyttet til ASCT	750 274 NOK + 104 600 NOK (høydosebehandling)	500 000 NOK	3.7.1	717 311 (+ 129 407)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 23. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi	Kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 532 523	1 105 500	1 427 023
Totale QALYs Totale leveår	11,65 13,57	9,31 10,79	2,34 2,78
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			608 979 513 600

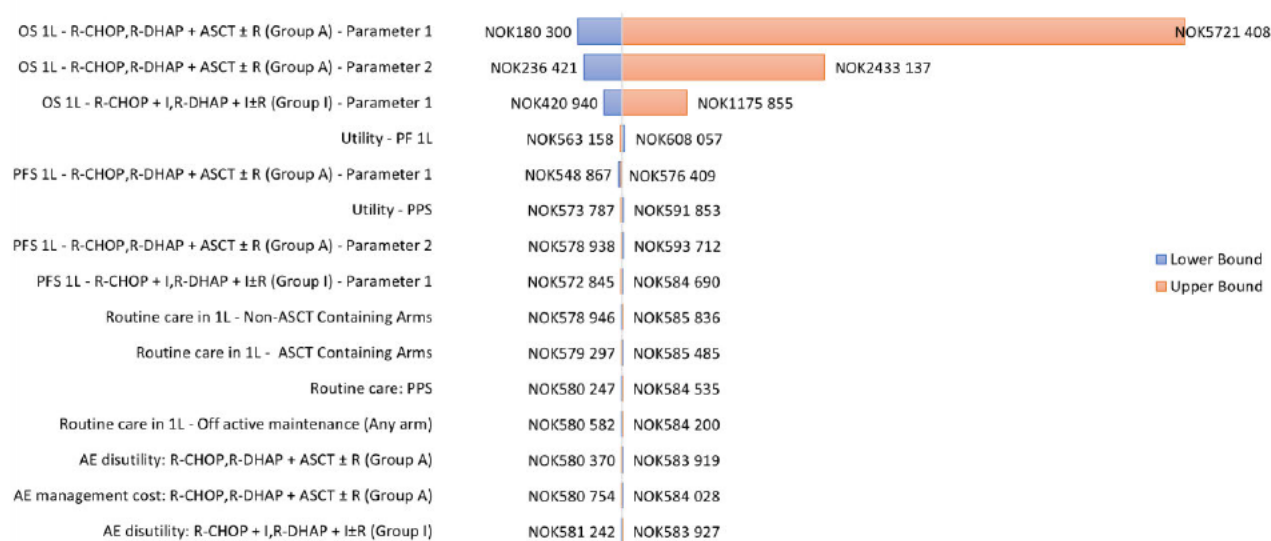
4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

I figuren under presenteres resultatene fra utførte enveis sensitivitetsanalyser. For parametere uten observerte standardfeil (SE) ble parameterne testet med et intervall på $\pm 20\%$.

I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- OS parametrisering



Figur 11. Tornado diagram basert på DMPs hovedanalyse (viser hvordan de ulike parameterne påvirker resultatene)

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om ibrutinib skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 24. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)
Resultat i DMPs hovedanalyse				608 979	10,7
1	Startalder	56 år (43 år tidshorisont)	63 år (36 år tidshorisont)	766 043 (+ 157 064)	6,6 (- 4,1)
2	Kostnader knyttet til påfølgende behandling	Ikke inkludert	Intervensjonsarmen: 20,8 % får BR og 79,2 % får CAR-T Komparatorarmen: 62,5 % får akalabrutinib (maksimal behandlingsvarighet på 65,3 måneder), 20,8 % får BR og 16,7 % får CAR-T	770 428 (+ 161 448)	10,7 (0)
3	Kostnader knyttet til bruk av helsetjenester etter progresjon	4 ganger per år for full blodtelling, 1 ganger per år for CT-scan og 2 ganger per år for infeksjonsprofylakse	10 ganger per år for full blodtelling, 3 ganger per år for CT- scan og 3 ganger per år for infeksjonsprofylakse	615 891 (+ 6 911)	10,7 (0)
2 + 3	Kostnader knyttet til påfølgende behandling og til bruk av helsetjenester			777 339 (+ 168 360)	10,7 (0)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. **Startalder.** Når alder ved behandlingsstart justeres opp i den helseøkonomiske modellen, reduseres de totale QALYs i begge armer. Reduksjonen er imidlertid større i intervensjonsarmen, ettersom bakgrunns mortaliteten inntreffer tidligere. Dette fører til lavere inkrementelle QALYs sammenlignet med hovedanalysen, noe som resulterer i en høyere IKER.
2. **Kostnader knyttet til påfølgende behandling.** I dette scenarioet øker IKER, men kun kostnadene er justert. Kostnadene i intervensjonsarmen blir høyere enn i komparatorarmen, primært fordi CAR-T er en kostbar behandling som krever flere dager med sykehusinnleggelse. Det antas også at en større andel pasienter mottar denne behandlingen i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen. Det er imidlertid stor usikkerhet knyttet til fordelingen av påfølgende behandling.
3. **Kostnader knyttet til bruk av helsetjenester etter progresjon.** I dette scenarioet øker kostnadene for oppfølging og monitorering etter progresjon i begge armer, men i større grad i intervensjonsarmen. Dette skyldes at pasientene sannsynligvis lever lengre etter progresjon i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen. Som følge av dette øker de inkrementelle kostnadene, noe som fører til en høyere IKER.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden.

Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med alternerende kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT. Nærmere omtale finnes i Appendiks 4.

Tabell 25. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	56
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	24,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	14,1
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	10,7

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 11 QALY. DMP presenterer også en analyse som legger til grunn alder 63 år, som er en mer representativ alder for norsk pasientpopulasjon og dermed en mer relevant APT for beslutning om innføring. APT er da omtrent 7 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for Ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi sammenlignet med kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

609 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

514 000 NOK per vunnet leveår

DMP har utført enveis sensitivitetsanalyser og scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse.

Parametere som har stor innvirkning på IKER er OS ekstrapolering, alder ved behandlingsstart og påfølgende behandling. Et alternativ plausibelt scenario for startalder der alder ved behandlingsstart ble endret fra 56 år til 63 år økte IKER med om lag 157 000 NOK. Et alternativ plausibelt scenario for startalder der kostnader knyttet til påfølgende behandling ble inkludert og endret for intervensjonsarmen fra 62,5 % akalabrutinib, 20,8 % BR og 16,7 % CAR-T til 20,8 % BR og 79,2 % CAR-T økte IKER med om lag 161 000 NOK.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med kjemoimmunterapi i kombinasjon med ibrutinib ved MCL i Norge

For perioden 2015-2024 ble det årlig diagnostisert i gjennomsnitt 63 pasienter med MCL i Norge. Den medisinske fageksperten synes det er vanskelig å oppgi et eksakt tall, men mener det er rimelig å legge til grunn at omtrent halvparten av disse er aktuelle for behandling med dagens regime. Videre vurderer fageksperten at kjemoimmunterapi i kombinasjon med ibrutinib også kan være aktuelt for noen selekterte pasienter over 70 år, dvs. pasienter som i dag ikke kvalifiserer for ASCT. Dette indikerer en mulig utglidning av indikasjonen, som kun omfatter pasienter aktuelle for ASCT. Fageksperten mener et rimelig anslag er rundt 35 nye pasienter årlig. Basert på dette har DMP lagt til grunn at 35 nye pasienter årlig vil få behandling med kjemoimmunterapi i kombinasjon med ibrutinib etterfulgt av ibrutinib monoterapi i to år dersom intervensjonen innføres, se Tabell 26. Dette er et noe høyere anslag enn Janssen sitt anslag på 29 pasienter årlig.

Tabell 26. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med kjemoimmunterapi i kombinasjon med ibrutinib etterfulgt av ibrutinib monoterapi, dersom intervensjon blir innført	35	35	35	35	35
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT dersom ibrutinib blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT, dersom ibrutinib IKKE blir innført	35	35	35	35	35

DMP anslår at totalt omtrent 100 pasienter vil få behandling med Imbruvica i det femte budsjettåret (ca. 33 pasienter fortsetter behandling i det andre behandlingsåret og ca. 32 pasienter fortsetter behandling i det tredje behandlingsåret ifølge FFS-kurven fra den helseøkonomiske modellen).

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 27. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for ibrutinibi kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi og kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT. Maksimal AUP. inkludert mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi	1 165 898	1 133 100	498 746	15 393	0
Kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT	698 566	100 378	92 598	6 861	0

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Imbruvica i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av Imbruvica monoterapi og kjemoimmunterapi etterfulgt av ASCT i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 26, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 27.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 28.

Tabell 28. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett for ibrutinib i kombinasjon med kjemoimmunterapi etterfulgt av ibrutinib monoterapi til behandling av MCL (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ibrutinib blir innført	40 806 431	80 464 938	97 921 048	98 459 817	98 459 817
Ibrutinib blir ikke innført	24 449 797	27 963 030	31 203 947	31 444 073	31 444 073
Budsjettvirkning av anbefaling	16 356 635	52 501 908	66 717 101	67 015 744	67 015 744

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 67 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

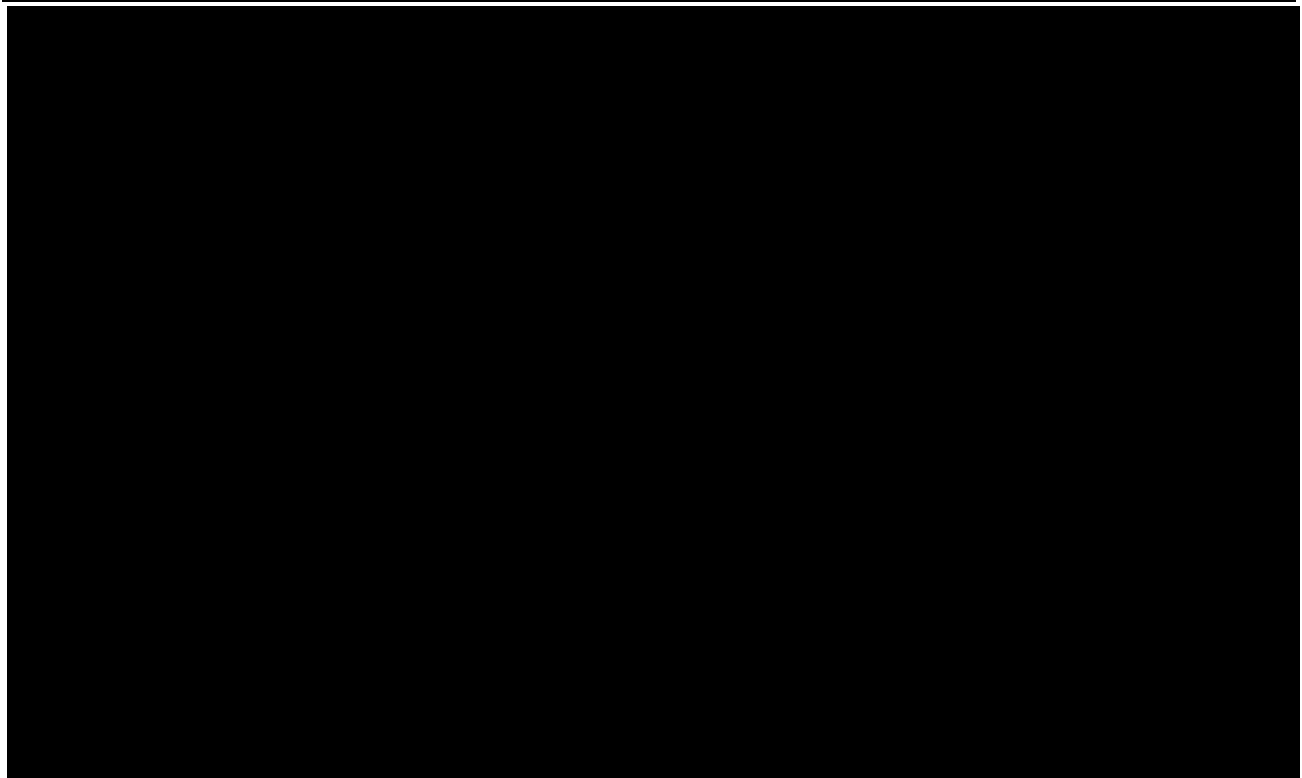
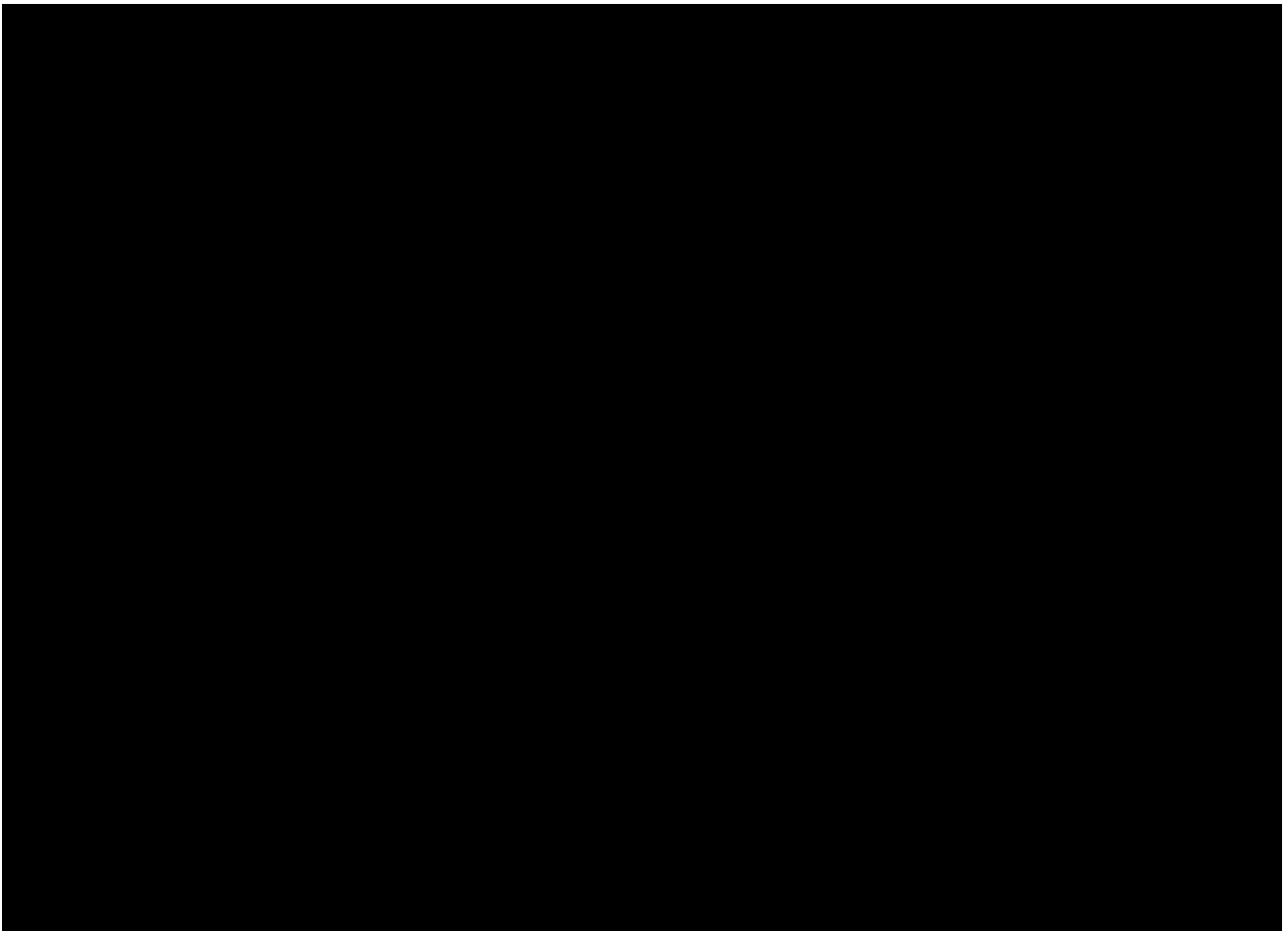
1. Helsedirektoratet. Lymfekreft - handlingsprogram [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>.
2. Kreftregisteret. Årsrapport. Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter 2024 [Available from: <https://www.fhi.no/contentassets/1183577a081740f7b0e032809630d975/arsrapport-2024-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lymfoide-maligniteter.pdf>.
3. Nye Metoder. Unntaksordning [Available from: <https://www.nyemetoder.no/om-systemet/unntaksordning/>.
4. European Medicines Agency. Assessment report Imbruvica [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-003791-ii-0092-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
5. Dreyling M, Doorduijn J, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2024;403(10441):2293-306.
6. Legemiddelverket. Preparatomtale Imbruvica [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_no.pdf.
7. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1250-60.
8. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman Mea. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2). *British Journal of Haematology*. 2016;175:410-8.
9. Garratt ASKS, JW et al. EQ-5D-5L value set for Norway: a hybrid model using cTTO and DCE data. *Qual Life Res* 2025;34:417-27.
10. European Medicines Agency. Extension of indication variation assessment report. Calquence [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/calquence-h-c-005299-ii-0026-epar-assessment-report-extension-indication_en.pdf.
11. Direktoratet for medisinske produkter. ID2022_020 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for the treatment of adult patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and high-grade B-cell lymphoma (HGBL) that relapses within 12 months from completion of, or is refractory to, first-line chemoimmunotherapy 2023 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4a2634/siteassets/documents/rapporter/id2022_020_axicabtagene-ciloleucel_yescarta_beh.-av-voksne-med-dlbcl-og-hgbl_subgruppe---hurtig-metodevurdering-kun-offentlig-versjon.pdf.
12. Direktoratet for medisinske produkter. ID2021_114 Aksikabtagenciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL), etter tre eller flere linjer med systemisk behandling. 2025 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4a8a24/contentassets/4347ddf590214d7bba945a6dc92f7394/id2021_114_aksikabtagenciloleucel_yescarta_follikulart-lymfom-fl---metodevurdering---offentlig-versjon.pdf.
13. Helsedirektoratet. DRG_Masterliste 2025. Undated.
14. Helsedirektoratet. DRG-systemet - Definisjonstabeller samt informasjon om hvordan DRG-systemet er bygget opp og hvilke kriterier som kreves for å endre systemet. 2025 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tilskudd-og-finansiering/finansiering/innsatsstyrte-finansiering-og-drg-systemet/drg-systemet>.

Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

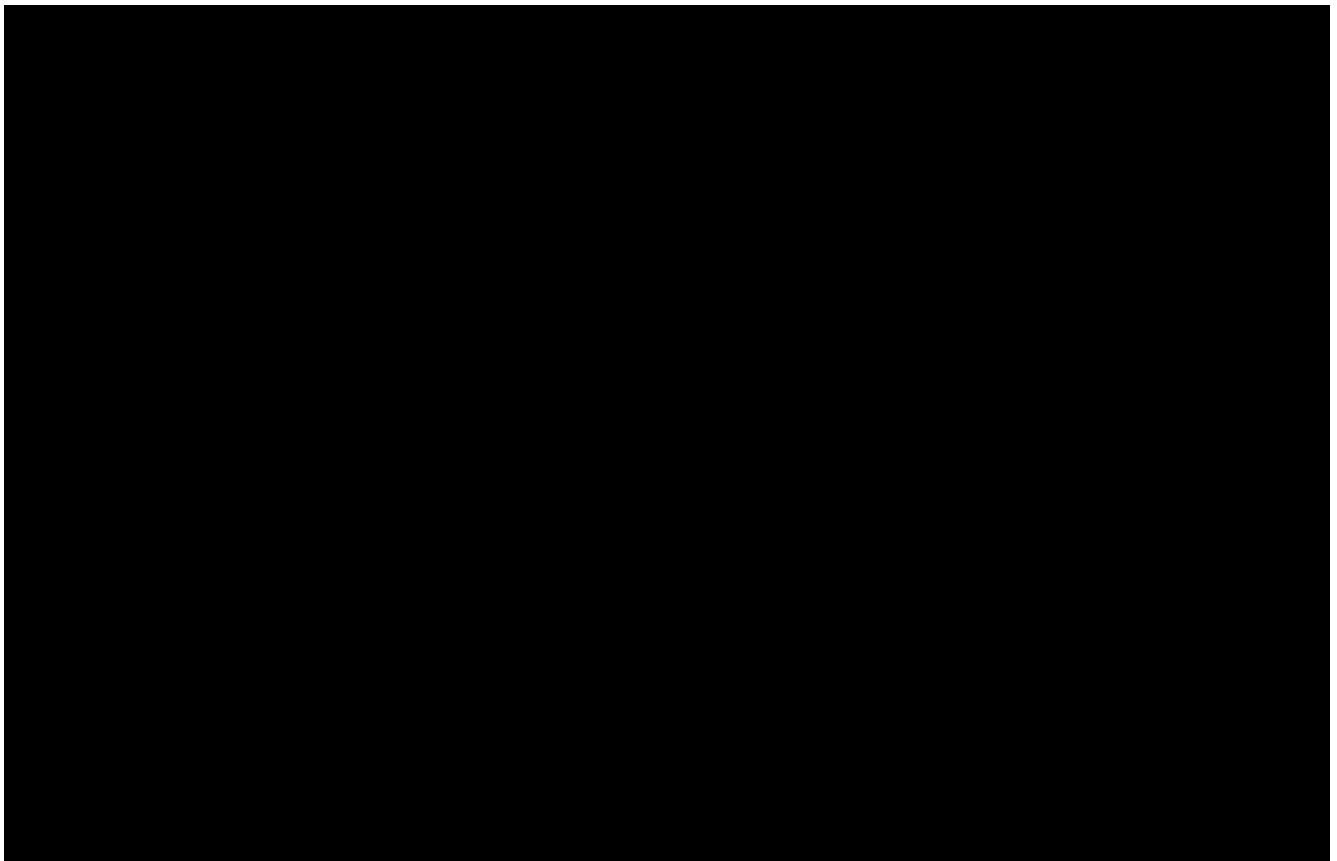
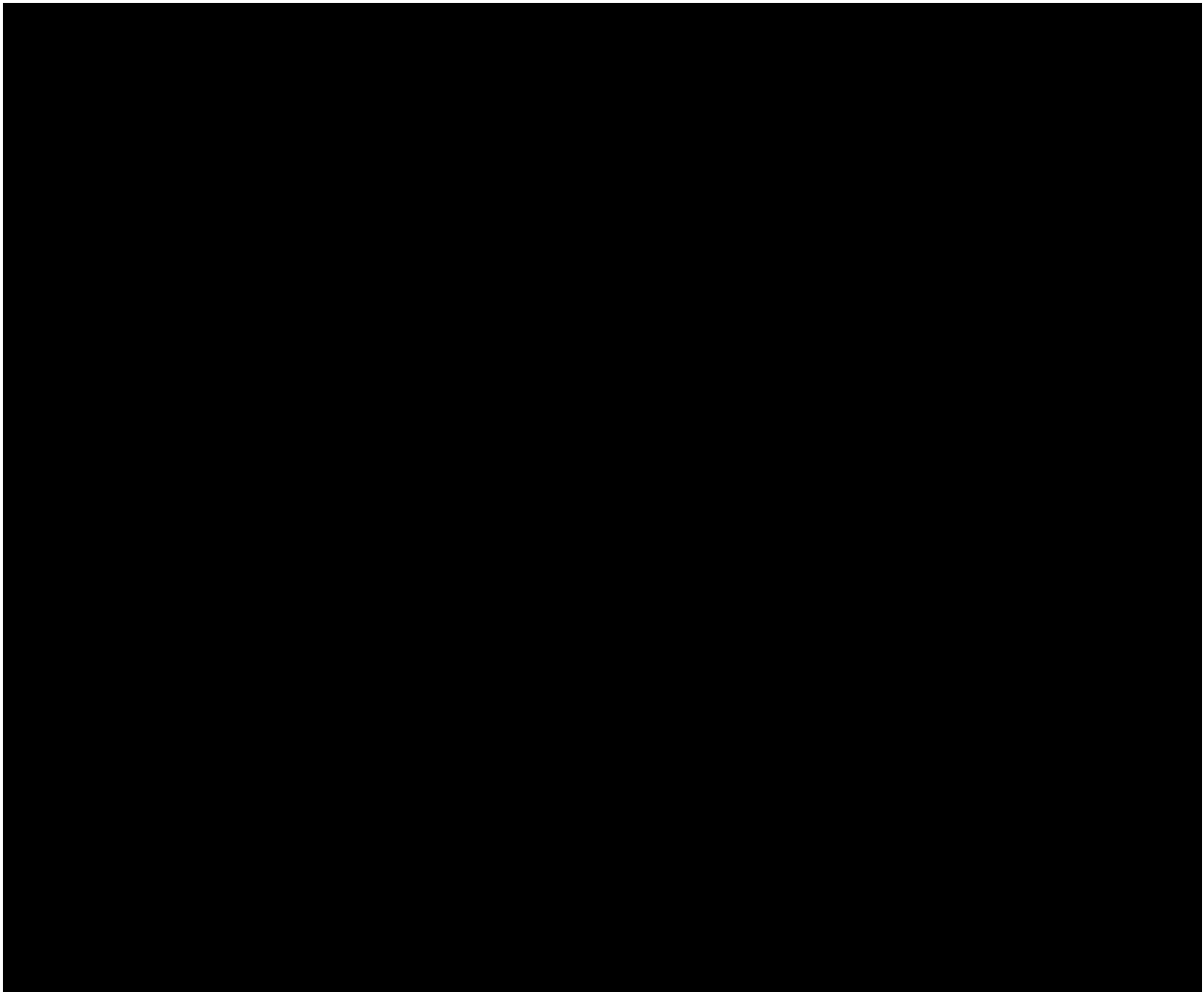
Tabell 29. Dokumentasjon levert av Janssen for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

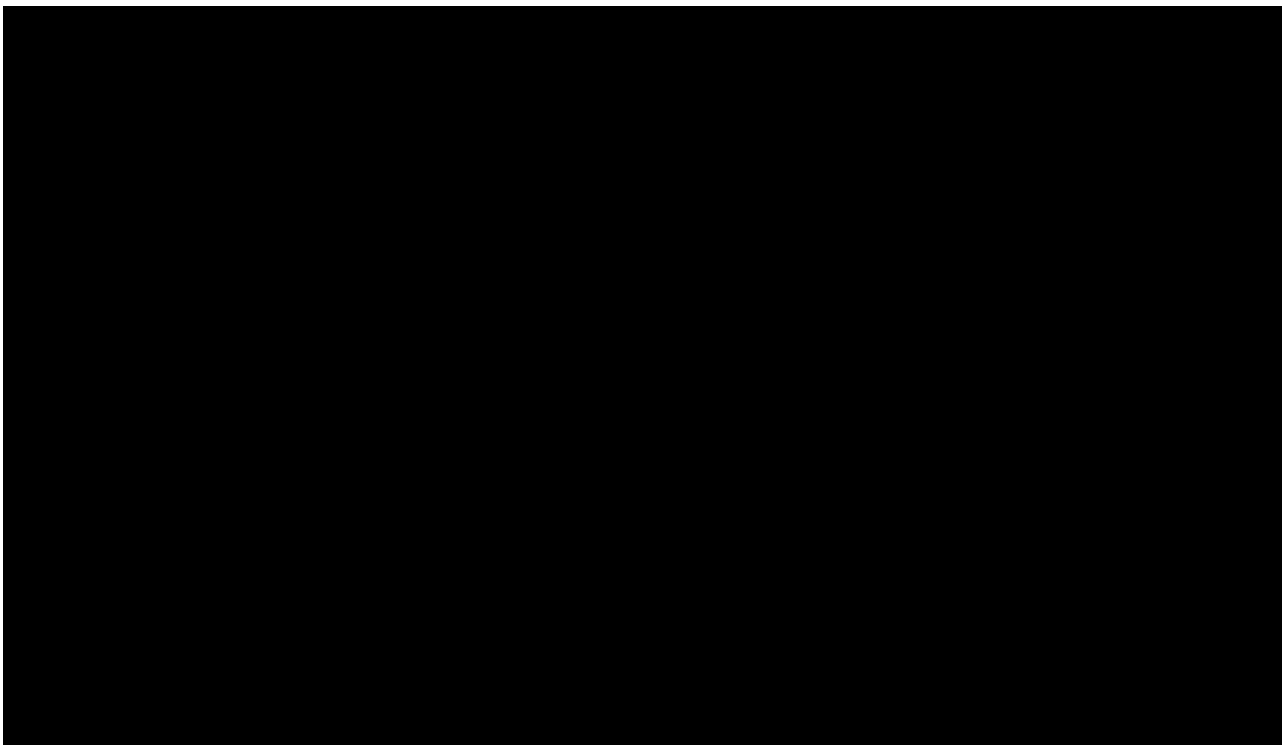
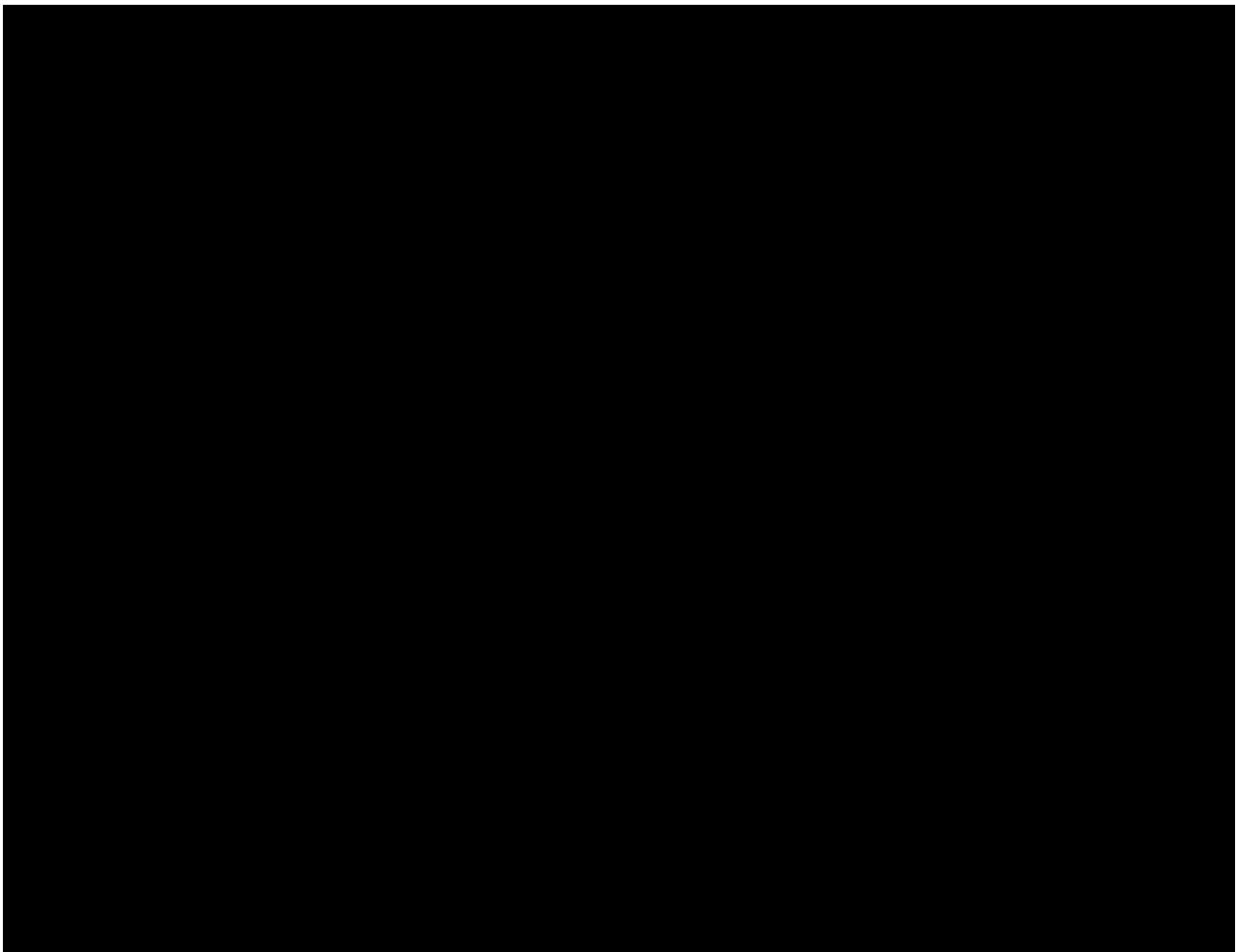
Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Janssen
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Ja
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra TRIANGLE og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra TRIANGLE (for alle parametriserte endepunkter)	Ja
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)</i> <i>Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Nei



Tabell 30. AIC- og BIC-verdier for FFS i begge armer (kilde: Janssen)

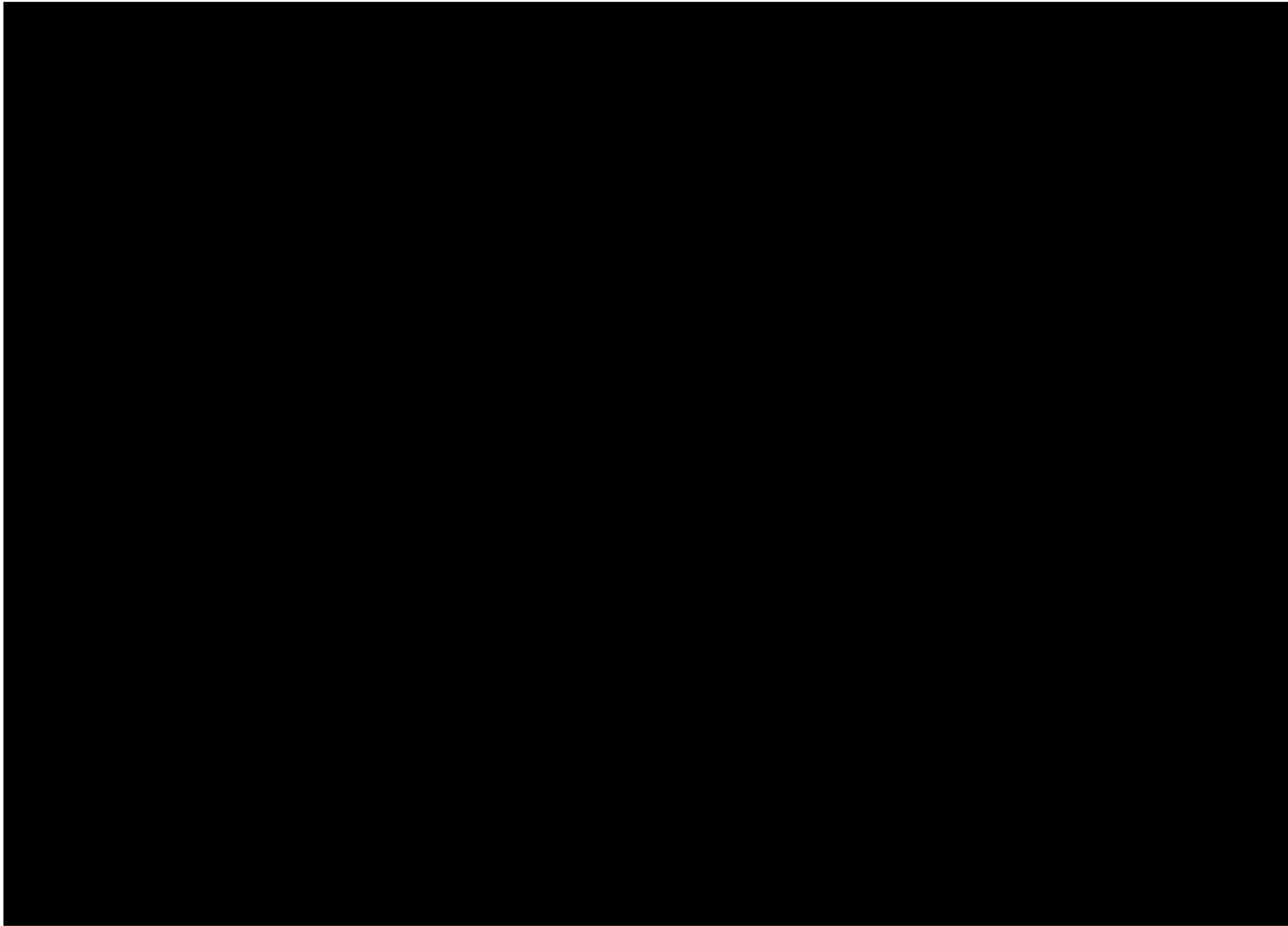
Model	R-CHOP/R-DHAP+ASCT		Ibrutinib		Total	
	ΔAIC	ΔBIC	ΔAIC	ΔBIC	ΔAIC	ΔBIC
Exponential	8.9	5.3	0.0	0.0	8.9	5.3
Weibull	4.9	4.9	1.7	5.2	6.6	10.1
Gompertz	2.2	2.2	1.9	5.5	4.1	7.7
Log-logistic	3.2	3.2	1.6	5.2	4.8	8.4
Log-normal	0.0	0.0	0.2	3.8	0.2	3.8
Gamma	5.6	5.6	1.6	5.2	7.2	10.8
Generalized Gamma	1.4	5.0	2.2	9.3	3.6	14.3

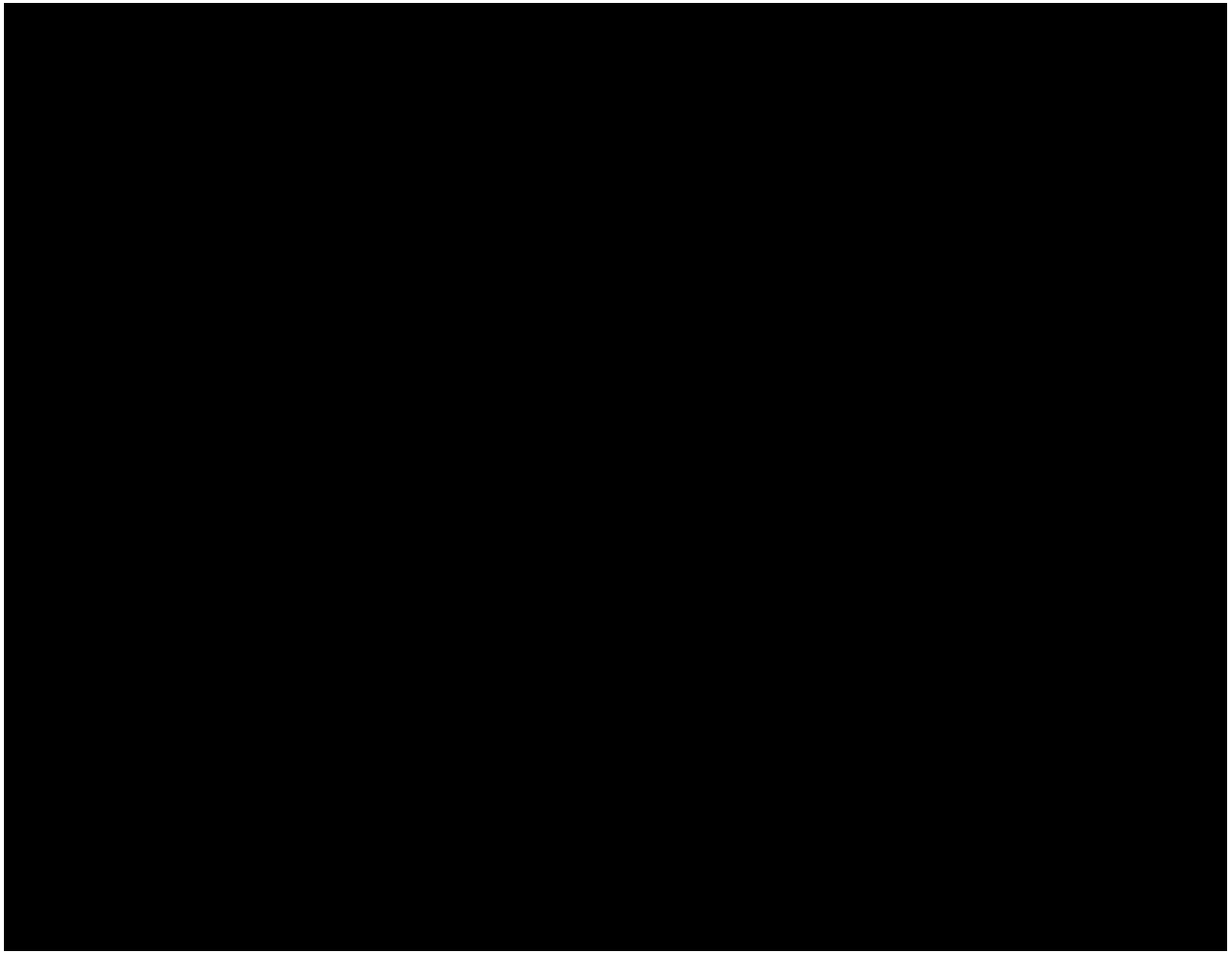




Tabell 31. AIC- og BIC-verdier for OS i begge armer (kilde: Janssen)

Model	R-CHOP/R-DHAP+ASCT		Ibrutinib		Total	
	ΔAIC	ΔBIC	ΔAIC	ΔBIC	ΔAIC	ΔBIC
Exponential	4.6	0.0	1.7	0.0	6.3	0.0
Weibull	6.5	5.5	3.7	5.6	10.1	11.1
Gompertz	5.1	4.2	3.2	5.1	8.3	9.3
Log-logistic	5.4	4.4	3.3	5.2	8.7	9.6
Log-normal	1.8	0.8	1.1	3.0	2.9	3.9
Gamma	6.5	5.6	3.6	5.6	10.2	11.1
Generalized Gamma	0.0	2.6	0.0	5.5	0.0	8.1





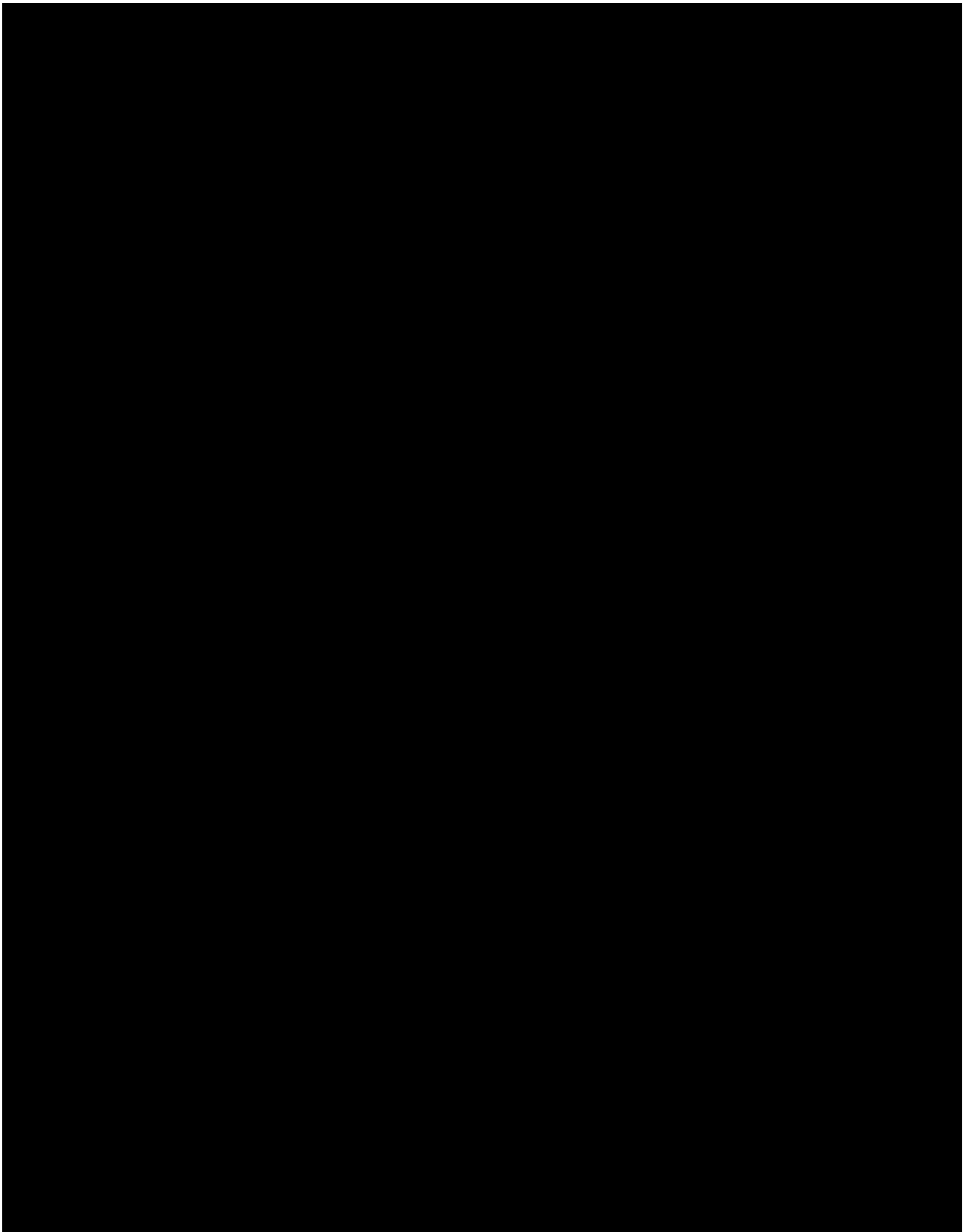
Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 32. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Leveret av Janssen?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesrater ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Delvis
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Nei

Tabell 33. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Janssen, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Leveret av Janssen?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Nei



Appendiks 3: Kostnader

Tabell 35. Kostnader forbundet med håndtering av bivirkninger brukt i Janssens grunnanalyse

Adverse events	Cost per event (NOK)	Source/Comment
Neutropenia	2,938	DRG 2025 917A: Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Anaemia	3,972	DRG 2025 916O: Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Thrombocytopenia	2,938	DRG 2025 917A: Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer (13, 14)
Febrile neutropenia	43,802	DRG 2025 420: Feber av ukjent årsak >17 år u/bk
Leukopenia	2,938	DRG 2025 917A: Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Platelet count decreased	2,938	DRG 2025 917A: Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Neutrophil count decreased	2,938	DRG 2025 917A: Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
White blood cell count decreased	2,938	DRG 2025 917A: Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Lymphocyte count decreased	2,938	DRG 2025 917A: Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Pneumonia	5,768	DRG 2025 904D: Poliklinisk konsultasjon vedr infeksjon i nedre luftveier
Stomatitis	2,176	DRG 2025 903B: Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer og skader i kjeve, tenner eller munnhule
Nausea	2,231	DRG 2025 906O: Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer
Diarrhoea	2,231	DRG 2025 906O: Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre fordøyelsessykdommer
Mucosal inflammation	2,938	DRG 2025 917A: Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Hypokalaemia	3,972	DRG 2025 916O: Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet

Vedlegg 5: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt en medisinske fagekspert til oppdraget om metodevurdering. Fageksperten har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, etterfølgende behandling, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

Den medisinske fageksperten har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Dersom slike innspill foreligger, angis de nedenfor.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 6: Kommentarer fra produsent

Janssen har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken. Janssen har imidlertid valgt å avstå fra å gi en slik kommentar i denne saken.