

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Jaypirca (pirtobrutinib)

Utvärderad indikation

Jaypirca som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) som tidigare har behandlats med en hämmare av Brutons tyrosinkinase (BTK-hämmare).

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

Förslag till begränsning

Subventioneras endast i monoterapi för patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom som tidigare har behandlats med en BTK-hämmare.

Förslag till villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Produkt	Jaypirca (pirtobrutinib), filmdragerad tablett 100 mg, ATC-kod L01EL05
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom som tidigare har behandlats med en hämmare av Brutons tyrosinkinasa.
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget bedömer att cirka [---] patienter per år blir aktuella för behandling med Jaypirca. Företagets försäljningsprognos per år vid fullskalig försäljning uppgår till cirka [-----] kronor
Trepartsöverläggning	Ja.
Sista beslutsdag	2025-12-02

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR				
Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Jaypirca	100 mg	56 st	94 672 kr	95 972 kr

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Mirjana Poljakovic (senior medicinsk utredare), Oskar Hellquist (hälsoekonom) och Patricia Isakson Rivas (jurist).

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Kliniska experter: Martin Höglund, docent, överläkare, Hematologisektionen, Akademiska Sjukhuset, Uppsala. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Mantelcellslymfom är en tumörform som utgår från immunsystemets B-lymfocyter. Tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.</p> <p>TLV har i tidigare ärenden (dnr 2522/2019 och 2011/2022) bedömt svårighetsgraden för patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) som mycket hög. TLV finner inte anledning att frångå denna bedömning.</p>
Relevant jämförelsealternativ	<p>TLV bedömer, liksom företaget, att relevant jämförelsealternativ till Jaypirca (pirtobrutinib) är standardbehandling som består av en korg av olika rituximabbaserade behandlingsregimer (såsom R-CHOP, R-BENDA, R-BAC, R-GEMOX, VR-CAP och R-lenalidomid). Läkemedlen som ingår i jämförelsekorgen är läkemedel som ingår i läkemedelsförmånen med generell subvention eller rekvisitionsläkemedel som är upphandlade av regionerna. Därutöver ingår läkemedel i korgen tillgänglig som generikapreparat eller med en låg kostnad för användning.</p> <p>Till skillnad från företaget anser TLV att venetoklax inte ska vara en del av korgen som är relevant jämförelsealternativ till Jaypirca. TLV:s kliniska expert menar att venetoklax har använts kliniskt vid R/R mantelcellslymfom, men att behandlingen inte utgör standardbehandling. Behandling av R/R MCL med venetoklax har inte utvärderats av TLV med avseende på kostnadseffektivitet och det saknas generiska produkter för venetoklax. TLV inkluderar inte venetoklax som ett behandlingsalternativ i korgen. Detta eftersom det saknas förutsättningar för TLV att anta att behandlingen är kostnadseffektiv.</p>
Relativ effekt och säkerhet	<p>Effekt och säkerhet av pirtobrutinib har utvärderats hos patienter med recidiverande eller refraktärt (R/R) mantelcellslymfom i en öppen, enarmad, klinisk fas I/II-multicenterstudie, BRUIN 18001 (NCT03740529). Till studien rekryterades och behandlades 166 patienter med diagnosen MCL. Primäranalys för bedömning av effekten baserades på de första 90 patienterna med MCL som rekryterades till studien. Samtliga patienter hade tidigare behandlats med Brutons tyrosinkinasa (BTK)-hämmare. Primärt effektmått i studien var total responsfrekvens (ORR) och var på 56,7 procent. Effektmåtten progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) ingick i studien som sekundära effektmått och var i median 7,4 månader respektive 23,5 månader.</p> <p>Då det saknas direkt jämförande studier mellan Jaypirca och standardbehandling har effekten av Jaypirca i förhållande till standardbehandling analyserats genom indirekta jämförelser. Data för standardbehandling utgår från en retrospektiv analys av amerikanska journaldata från patienter med R/R mantelcellslymfom, ConcertAI Oncology Dataset. Företagets indirekta jämförelse visar en effektfördel för pirtobrutinib avseende OS jämfört med standardbehandling. TLV utgår från att Jaypirca har en effektfördel i den hälsoekonomiska analysen. Hur stor effektfördel Jaypirca har i förhållande till standardbehandling är dock osäkert då den relativa effekten baseras på indirekta jämförelser som inkluderar heterogena patientpopulationer och omogna data för OS.</p>
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har inkommit med en kostnadsnyttoanalys där Jaypirca jämförs med en korg av standardbehandlingar. TLV utgår i likhet med företaget från en kostnadsnyttoanalys?
Modellering av klinisk effekt	Effektmått i den hälsoekonomiska analysen är progressionsfri överlevnad och total överlevnad. Effektdata för Jaypirca är hämtade från studien BRUIN. Effektdata för jämförelsearmen utgår från amerikanska journaldata från ConcertAI databasen.
Hälsorelaterad livskvalitet	I studien BRUIN inhämtades inga data över livskvalitet. I företagets hälsoekonomiska analys antas i stället samma nyttovikter för hälsorelaterad livskvalitet som antogs av NICE i utvärderingen av Imbruvica (ibrutinib) vid MCL.
Viktigaste kostnaderna	<p>De viktigaste kostnaderna i analysen är läkemedelskostnaderna, framför allt läkemedelskostnaderna för Jaypirca.</p> <p>Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användningen av Jaypirca minskar.</p>

Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	Hur stor effektfördel Jaypirca har i förhållande till standardbehandling är behäftad med mycket hög osäkerhet då den relativa effekten baseras på indirekta jämförelser som inkluderar heterogena patientpopulationer och omogna data för OS.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 998 000 kronor när hänsyn tas till sidoöverenskommelsen.
Sammanvägd bedömning	Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor: Subventioneras endast för patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom som tidigare har behandlats med en BTK-hämmare.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Mantelcellslymfom	1
2.1	Svårighetsgrad för tillståndet	2
3	Läkemedlet	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism	2
3.3	Dosering/administrering.....	3
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	3
	Primär behandling	3
	Recidiverande eller refraktär sjukdom (R/R MCL)	4
5	Jämförelsealternativ	4
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	6
6.1	BRUIN 18001	6
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	9
7	Hälsoekonomi	18
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	18
7.2	Effektmått	19
7.2.1	Klinisk effekt	19
7.2.2	Hälsorelaterad livskvalitet	22
7.3	Kostnader	23
7.3.1	Kostnader för läkemedlet	23
7.3.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	24
7.3.3	Övriga direkta kostnader.....	25
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	27
8.1	Företagets grundscenario	27
8.1.1	Antaganden i företagets grundscenario	27
8.1.2	Resultatet i företagets grundscenario	27
8.1.3	Företagets känslighetsanalyser	27
8.2	TLV:s grundscenario	28
8.2.1	Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario.....	28
8.2.2	Resultat i TLV:s grundscenario.....	28
8.2.3	TLV:s känslighetsanalyser	29
8.2.4	Osäkerhet i resultaten	29
8.3	Samlad bedömning av resultaten	30
9	Regler och praxis	31
9.1	Den etiska plattformen	31
9.2	Författningstext m.m.	31
10	Referenser	32
Bilagor	34	
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.		34

Bilaga 2. Överlevnadsdata för MCL-patienter med behandling efter BTK-hämmare i svensk klinisk praxis.....	35
--	-----------

1 Företagets ansökan

Eli Lilly Sweden AB, företaget, ansöker om begränsad subvention för Jaypirca. Ansökan gäller endast patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom som tidigare har behandlats med en hämmare av Brutons tyrosinkinasa.

Läkemedel som motsvarar Jaypirca har sedan tidigare skrivits ut på licens. I oktober 2023 beviljades Jaypirca villkorligt marknadsgodkännande i Europa. Läkemedlet kan då ersätta de licensläkemedel som används idag.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att kostnaderna för användning av Jaypirca minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

2 Mantelcellslymfom

Varje år drabbas ungefär 100 personer i Sverige av mantelcellslymfom, vilket motsvarar cirka sju procent av alla elakartade lymfom [1]. Mantelcellslymfom är en typ av cancer som börjar i en grupp av vita blodkroppar som kallas B-lymfocyter. De här cellerna finns normalt i lymfkörtlarna [2]. Namnet "mantelcellslymfom" kommer från att de förändrade B-lymfocyterna bildar en slags "mantel" runt de områden i lymfkörtlarna där cellerna normalt växer (germinalcentrum) [1]. En av de största riskfaktorerna för att utveckla mantelcellslymfom är hög ålder [2]. Antalet fall av MCL har ökat något under de senaste åren, särskilt bland äldre personer [3, 4]. De flesta som får diagnosen är i genomsnitt 68 år gamla och män drabbas oftare än kvinnor (ratio 2,6:1) [1].

MCL kan uppträda som tumörer, vanligast i lymfkörtlar men även i andra organ, mjälteförstoring eller genom förhöjt antal vita blodkroppar (lymfocyter) i blod. Vanligt förekommande symtom vid diagnos är förstörade lymfkörtlar, trötthet, gastrointestinal påverkan, feber, nattsvettningar och viktnedgång [1]. MCL debuterar ofta som spridd sjukdom [1, 3, 5].

Obehandlad har MCL i allmänhet ett snabbt förlopp men det förekommer viss heterogenitet. Det finns en undergrupp patienter som har ett mer stillsamt sjukdomsförlopp och där behandling inte alltid behövs initialt [1, 5]. Majoriteten av patienterna behandlad dock vid diagnos med kemoterapi i kombination med målinriktat läkemedel [2]. Enligt det nationella kvalitetsregistret för lymfom påbörjas aktiv behandling för i snitt 87 procent av patienterna (91% för patienter 70 år och yngre, 83% för patienter över 70 år) [3]. Även om vissa patienter uppnår långvarig period utan symtom efter den första behandlingen, behöver de flesta patienterna fler behandlingsomgångar. Behandlingen vid MCL är ofta förenad med biverkningar som påverkar livskvaliteten negativt.

MCL är en sjukdom som idag inte kan botas med de behandlingsalternativ som finns tillgängliga. Tidigare har MCL ofta förknippats med en genomsnittlig överlevnad på tre till fem år. Även om nya behandlingar har utvecklats och förbättrat överlevnaden något [4] är långtidsprognosen för patienter med MCL begränsad. Återfall kan inträffa, även så sent som tio år efter behandling. För patienter vars sjukdom förvärras tidigt, inom 24 månader, är överlevnaden oftast sämre än för de vars sjukdom förvärras senare, särskilt för äldre patienter [6] [7] [4]. Patienter som får återfall eller har en sjukdom som inte svarar på behandling, särskilt de patienter som faller på behandling med Brutons tyrosinkinasa (BTK)-hämmare har ofta en dålig prognos [5].

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Obehandlad har MCL i allmänhet ett snabbt förlopp och MCL anses i regel vara en obotbar sjukdom med dagens behandlingsalternativ. Även om vissa patienter uppnår långvarig remission efter första linjens kemo-immunoterapi, kommer de flesta patienterna att behöva flera behandlingslinjer. Enligt en svensk registerstudie med 1367 MCL patienter (diagnostiserade mellan 2006 och 2018) fick 46 procent av patienterna i studien återfall efter första behandlingen och 27,9 procent fick två eller flera återfall, med kortare tid utan symtom för varje ny behandling.

Traditionellt associeras MCL med en median överlevnad på tre till fem år. Trots utveckling av nya behandlingar som lett till att överlevnaden hos MCL patienter har förbättrats något är långtidsprognosen för patienter med MCL begränsad. Återfall kan inträffa, även så sent som tio år efter behandling. Total överlevnad för patienter i den svenska retrospektiva studien var i median 4,7 år [6]. För patienter vars sjukdom förvärras tidigt, inom 24 månader, är överlevnaden oftast sämre, särskilt för äldre patienter [6] [7] [4]. I den italienska retrospektiva studien var den relativa femårsöverlevnaden 55 procent för patienter över 75 år och 82 procent för patienter under 65 år [4]. För patienter med tidig sjukdomsprogression (<24 månader) samt för patienter med återfall eller refraktär sjukdom, särskilt de patienter som fallerat på behandling med BTK-hämmare är prognosen i regel sämre [5, 6]. Enligt en retrospektiv studie på europeiska MCL patienter har patienter som får en första behandling efter BTK-hämmare en median överlevnad på 9,7 månader räknat från det att behandlingen påbörjades [8].

Behandlingen vid MCL är ofta förenad med biverkningar som påverkar livskvaliteten negativt [1].

TLV har i tidigare utredningar (dnr 2522/2019 och 2011/2022) bedömt svårighetsgraden för patienter med recidiverande eller refraktärt (R/R) MCL som mycket hög¹. TLV finner inte anledning att frångå tidigare bedömning.

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög då tillståndet är fortskridande, saknar bot och leder till kort förväntad återstående livslängd med kraftigt försämrad livskvalitet.

3 Läkemedlet

Läkemedlet Jaypirca är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen pirtobrutinib. Jayirca erhöll villkorligt marknadsgodkännande från Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) den 30 oktober 2023 [9, 10]. Villkorligt godkännande från EMA innebär att ett läkemedel kan godkännas för försäljning trots att fullständiga kliniska data ännu inte finns tillgänglig. Företaget måste fortsätta att samla in data för att bekräfta läkemedlets effekt och säkerhet.

3.1 Indikation

Jaypirca som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom som tidigare har behandlats med en BTK-hämmare [9].

3.2 Verkningsmekanism

Läkemedlet Jaypirca innehåller ett aktivt ämne (substans) som heter pirtobrutinib. Ämnet fungerar som en reversibel, icke-kovalent hämmare av ett enzym som kallas Brutons tyrosinki-

¹ Vid bedömning av svårighetsgrad använder TLV en fyrgradig skala; låg, medelhög, hög och mycket hög. TLV använde tidigare en tregradig skala vid bedömning av svårighetsgrad.

nas, eller BTK. BTK är ett signalprotein som spelar en viktig roll i signalvägarna för B-cellsantigenreceptorer och cytokinreceptorer. Dessa signalvägar är viktiga för B-cellernas funktioner, såsom deras tillväxt, förflyttning, kemotaxi (rörelse mot kemiska signaler) och förmåga att fästa vid andra celler. Pirtobrutinib binder till både den normala formen av BTK och BTK som har en specifik mutation, kallad C481-mutation. Genom att binda till dessa former av BTK, hämmar pirtobrutinib enzymets aktivitet, vilket leder till hämning av kinasaktiviteten hos BTK [9].

3.3 Dosering/administrering

Rekommenderad daglig dos av pirtobrutinib är 200 mg, per oralt. Vid särskilda biverkningar ska doseringen av Jaypirca avbrytas tills återhämtning skett till grad 1 eller baslinjevärdet. Behandlingen ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet [9].

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående information är hämtad från den nationella vårdprogrammet för mantelcellslymfom version 4.0, fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2023-06-27 [1].

Primär behandling

Indolent MCL

Patienter utan symtom, i synnerhet med enbart leukemisk presentation, kan tillhöra gruppen med indolent MCL. De ska dock genomgå sedvanlig utredning. Dessa patienter kan hanteras som patienter med andra indolenta lymfom, och man kan avstå från behandling till dess att symtom uppstår. De ska följas med regelbundna intervall.

Systemisk behandling

Vid MCL rekommenderas om möjligt behandling inom ramen för klinisk prövning om sådan finns tillgänglig.

Systemisk behandling av yngre patienter

Som första linjens behandling vid MCL till patienter med en biologisk ålder ≤ 70 år som bedöms kunna tolerera högdos kemoterapi med autolog stamcellstransplantation, rekommenderas rituximab (R), en monoklonal anti-CD20 antikropp, och antracyclinbaserad behandling i kombination med cytarabin och konsoliderande högdosbehandling. Behandlingen avslutas med BEAM (cytarabin-etoposid-karmustin-melfalan) samt autolog stamcellstransplantation (auto-SCT). Efter högdoskemoterapi rekommenderas underhållsbehandling med rituximab var 8:e vecka under 3 års tid. Behandlingen påbörjas då patienten har acceptabel benmärgsfunktion efter auto-SCT.

Allogen stamcellstransplantation kan övervägas i tidigt skede för högriskpatienter (enligt internationellt prognostiskt index MIPI²) med TP53-mutation eller blastoid variant av MCL eftersom dessa har dålig prognos även efter intensiv cytostatikabehandling och högdosbehandling.

Systemisk behandling av äldre patienter där ingen klinisk prövning finns tillgänglig

För äldre patienter med utbredd och symptomgivande sjukdom, stadium II-IV, rekommenderas en mindre intensiv systemisk behandling så som R-bendamustin med rituximab som underhållsbehandling. Äldre patienter aktuella för mer intensiv behandling, och särskilt de med

² MIPI är en förkortning för "The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index" som är en beräkningsmodell. Index baseras på ålder, allmäntillstånd, laktatdehydrogenas (LD) värde, antal vita blodkroppar i blodet och antal lymfoceller som delar sig (Ki67). Denna beräkning kan urskilja en högriskgrupp [2].

högriskfaktorer, rekommenderas behandling med VR-CAP³ med rituximab som underhållsbehandling i 2 år.

Recidiverande eller refraktär sjukdom (R/R MCL)

I de fall man inte kan inkludera patienter med återfall eller refraktär sjukdom i kliniska studier rekommenderas behandling med BTK-hämmare (ibrutinib). Imbruvica (ibrutinib) ingår sedan september 2022 i högkostnadsskyddet för patienter med MCL som inte svarar tillfredsställande på rituximab-baserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi [11].

För patienter med återfall efter BTK-hämmare är för nuvarande den mest effektiva behandling en med CAR-T i form av brexucabtagene autoleucel. Det finns dock strikta kriterier som patienten behöver uppfylla så som ej för hög ålder, gott allmäntillstånd och inte för snabbt progresserande sjukdom [2]. Bryggbehandling i väntan på CAR-T rekommenderas och väljs utifrån vad patienten tidigare behandlats med och responderat på.

Allogen-STC ger möjlighet till långtidsremission hos patienter med återfall av MCL. Yngre patienter som tidigare genomgått högdosbehandling med autologt stamcellsstöd och i förekommande fall CAR-T bör enligt det nationella vårdprogrammet därför värderas för allogen-SCT. Allo-SCT är dock förknippad med en betydande morbiditet och mortalitet [12]. Avgörande vid val av behandling är patients biologiska ålder och eventuell samsjuklighet. För att uppnå tillräckligt stabil remission inför SCT bör patienten få så kallad induktionsbehandling. Val av induktionsbehandling beror av vilken primärbehandling som patienten erhållit.

För övriga patienter som exempelvis bedöms som inte lämpliga för CAR-T eller allogen-SCT eller som redan behandlats med CAR-T, avgörs behandlingsvalet av vilka cytostatikakombinationer som har givits vid primärbehandlingen. Om mer än sex månader har förflutit sedan senaste dosen rituximab, bör rituximab övervägas som tillägg till kemoterapi. Regummerade behandlingsalternativ är R-bendamustin, R-cytarabin, R-BAC⁴, VR-CAP, R-CHOP⁵ och R-GEMOX⁶. Lenalidomid i monoterapi eller i kombination med rituximab rekommenderas i det nationella vårdprogrammet vid återfall av MCL.

5 Jämförelsealternativ

Företaget har motiverat val av jämförelsealternativ utifrån de riktlinjer som beskrivs i svenskt vårdprogram, utlåtanden från två kliniska experter verksamma i Sverige samt TLV:s praxis.

Företaget framför att dagens behandlingar vid R/R MCL är förknippade med toxicitet och att patienterna kan utveckla resistens mot behandlingen de får. Företaget framhåller att patienter som inte längre svarar på behandling med BTK-hämmare eller som har återfallit i sjukdom utgör en utmaning i dagens behandling av MCL eftersom det råder brist på behandlingsalternativ. Enligt företaget utgör Jaypirca ett nytt steg i behandlingskedjan för R/R MCL. Företaget menar att det inte finns entydig standardbehandling eftersom behandling av MCL består av en individuellt anpassad behandlingsstrategi baserat på bland annat patientens tidigare behandling, svarsduration, samsjuklighet, ålder och förekomst av genetiska förändringar. Företaget har i sin hälsoekonomiska modell därför antagit en behandlingsmix som komparator. Jaypirca jämförs därför med en korg av olika behandlingsalternativ som kan vara aktuella i de behandlingssteg Jaypirca kan tänkas användas. Företgets behandlingsmix utgörs av R-CHOP, R-bendamustin, R-BAC, R-GEMOX, VR-CAP, R-lenalidomid och venetoklax. Kliniska experter som

³ VR-CAP är en förkortning för behandlingskombinationen bortezomib-rituximab-cyklofosfamid-doxorubicin. Bortezomib är proteasom hämmare.

⁴ R-BAC är en förkortning för behandlingskombinationen rituximab-bendamustin-cytarabin.

⁵ R-CHOP är en förkortning för behandlingskombinationen cyklofosfamid-vinkristin-doxorubicin-prednisolon

⁶ R-GEMOX är en förkortning för behandlingskombinationen rituximab-gemcitabin-oxaliplatin

kontaktats på uppdrag av företaget har verifierat hur ingående behandlingar används och uppskattat hur stor andel av patienterna som förväntas erhålla respektive behandling.

Företaget anser att allo-SCT inte är ett relevant jämförelsealternativ till Jaypirca. Företaget motiverar detta baserat på TLV:s tidigare bedömning om att allo-SCT inte utgjorde ett relevant jämförelsealternativ till Imbruvica då majoriteten av patienterna med R/R MCL inte förväntas uppfylla de villkor som krävs för att komma i fråga för SCT (dnr 2522/2019). På grund av de strikta kraven inför CAR-T behandling, anser företaget att CAR-T på samma sätt inte utgör ett relevant jämförelsealternativ till Jaypirca.

TLV:s diskussion

Baserat på det nationella vårdprogrammet och utlåtande från TLV:s kliniska expert delar TLV företagets bild om att det för närvarande inte finns någon enskild rekommenderad behandling för patienter med R/R MCL efter tidigare behandling med BTK-hämmare. Behandlingen vid R/R MCL är individuellt anpassad och flera kliniskt relevanta behandlingsalternativ finns. Mot bakgrund av det anser TLV att det är rimligt att relevant jämförelsealternativ i detta fall utgörs av en korg av flera behandlingsregimer. Det är dock osäkert hur stor andel av patienterna som får respektive behandling. TLV saknar också underlag för att kunna avgöra vilka kombinationer av läkemedel som är mest kostnadseffektiva. Korgen som utgör standardbehandling i den hälsoekonomiska analysen innehåller rituximab, bendamustin, bortezomib, cyklofosfamid, cytarabin, doxorubicin, gemcitabin, oxaliplatin och vinkristin. Rituximab, bendamustin, doxorubicin, gemcitabin och oxaliplatin finns tillgängliga som generika och är rekvisitionsläkemedel och upphandlas regionalt. Bortezomib i form av originalläkemedlet Velcade omfattas av generell subvention. Bortezomibgenerika finns också tillgängligt som rekvisitionsläkemedel och upphandlas regionalt. Cytarabin finns tillgänglig som generika och ingår i periodens vara systemet. Vinkristin finns som generika, medan cyklofosfamid (Sendoxan) finns tillgänglig till en kostnad som är i linje eller längre än ovan nämnda generikaprodukter. Utöver nämnda läkemedel anser TLV det rimligt att i korgen även inkludera lenalidomid (Revlimid). Lenalidomid har godkänd indikation vid MCL, används kliniskt enligt TLV:s expert, omfattas av generell subvention, finns som generika och ingår i periodens vara systemet. Venetoklax omnämns i det nationella vårdprogrammet som ett annat lovande läkemedel under utveckling för patienter med återfall av MCL. TLV:s kliniska expert menar att venetoklax har använts kliniskt vid R/R MCL, men att behandlingen inte utgör standardbehandling. Behandling av R/R MCL med venetoklax har inte utvärderats av TLV med avseende på kostnadseffektivitet och det saknas generiska produkter för venetoklax. TLV inkluderar inte venetoklax som ett behandlingsalternativ i korgen. Detta eftersom det saknas förutsättningar för TLV att anta att behandlingen är kostnadseffektiv. Liksom företaget och tidigare utvärderingar (dnr 2522/2019, 1408/2020 och 2011/2022) anser TLV att allo-SCT och CAR-T inte är relevanta jämförelsealternativ till Jaypirca. I gruppen patienter som i svensk klinisk praxis kan bli aktuella för Jaypirca förväntas majoriteten av patienter inte uppfylla satta kriterier för allo-SCT respektive CAR-T.

TLV:s bedömning: TLV delar företagets bild om att behandling vid R/R MCL individanpassas. Behandlingsval påverkas av ålder, tidigare erhållen behandling, tid från senaste behandling till progression/återfall och av eventuell samsjuklighet. TLV bedömer i likhet med företaget att det finns flera kliniskt relevanta behandlingsalternativ till Jaypirca. Jämförelsealternativ i den hälsoekonomiska analysen representeras därför av en korg/behandlingsmix innefattande flera behandlingar. Andelen av respektive behandlingskombination/regim ger en uppskattad kostnad för jämförelsealternativet. Läkemedlen som ingår i jämförelsekorgen subventioneras, förekommer i periodens vara systemet, är rekvisitionsläkemedel som är upphandlade av regionerna eller finns som generika med en relativt låg kostnad för användning.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

Företagets kliniska underlag består av en global, enarmad, öppen, multicenter fas I/II-studie, BRUIN 18001 (NCT03740529) [13]. Marknadsgodkännande och aktuell subventionsansökan baseras på primäranalysen som inkluderar de första 90 patienterna med MCL som rekryterades till studiens fas I- eller fas II-del.

Det saknas kliniska studier som direkt jämför effekten av pirtobrutinib med relevant jämförelsealternativ. Relativ effekt mellan Jaypirca och standardbehandling utvärderas av företaget genom indirekta jämförelser initialt i form av en systematisk litteraturgenomgång (systemic literature review, SLR) och sedan i form av indirekta jämförelser.

6.1 BRUIN 18001

BRUIN 18001 (NCT03740529) [13] är en enkelarmad, öppen, multicenter fas I/II-studie som undersöker effekt och säkerhet av pirtobrutinib [13] hos vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), smålymfocytiskt lymfom (SLL), och R/R MCL. Aktuellt för denna studie är resultaten för patienter med R/R MCL med databrytpunkten 29 juli 2022 (tabell 1).

Tabell 1 Sammanfattning av BRUIN 18001 avseende patienter med MCL (databrytpunkt 29 juli 2022).

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall (PAS; n=90)
BRUIN 18001 (NCT03740529) [13]	Öppen, enkelarmad, multicenter fas I/II studie. FAS I: Dosupptrappning av pirtobrutinib inom dosintervallet 25 mg till 300 mg en gång dagligen. Fas II: 200 mg pirtobrutinib en gång dagligen.	Inte relevant	Vuxna patienter (≥18 år) med R/R MCL som tidigare behandlats med BTK-hämmare (n=166)	ORR: 56,7 % (CR: 18,9%, PR 37,8%) Median DOR: 17,6 månader Median PFS: 7,4 månader Median OS: 23,5 månader

Förkortningar: ORR: Objektiv responsfrekvens; CR: komplett respons; PR: partiell respons; DOR: responsduration; PFS: progressionsfri överlevnad; OS: total överlevnad; n: antal; MCL: mantelcellslymfom; PAS: primär analysgrupp.

Metod

BRUIN 18001-studien omfattade två delar: fas 1 med dosupptrappning, då man studerade monoterapi med pirtobrutinib inom dosintervallet 25 mg till 300 mg en gång dagligen, och fas II som var en dosexpansion. Det primära syftet med fas I-delen var att fastställa rekommenderad dos av pirtobrutinib för fas II, vilken befanns vara 200 mg en gång dagligen. Dock fastställdes inte någon maximal tolererad dos. I fas II-delen av studien fördelades de inkluderade patienterna i sju olika kohorter, baserat på vilken typ av B-cells sjukdom de hade. För att inkluderas i MCL-kohorten skulle patienterna ha histologiskt bekräftad R/R MCL med dokumenterat överuttryck av cyklin-D1 eller med kromosomal t(11;14) translokation⁷. För att inkluderas i studien skulle patienten bland annat vara minst 18 år, ha histologiskt bekräftad sjukdom och en funktionsstatus (ECOG⁸) mellan 0 eller 1. Sjukdomen skulle vara recidiverande eller behandlingsrefraktär och patienterna skulle ha erhållit minst två tidigare behandlingar, antingen i kombination eller efter varandra, eller ha erhållit en tidigare BTK-hämmare. Exklusionskriterierna inkluderar bland annat behandling med antikoagulantia, (warfarin), samtidig systemisk antitumoral behandling, kliniskt signifikant hjärtsjukdom, allogent eller autolog SCT eller CAR T-behandling inom de senaste 60 dagarna, tidigare behandling med pirtobrutinib och aktiv sekundär malignitet om inte i remission med förväntad överlevnad i

⁷ MCL karakteriseras ofta av Cyklin-D1-translokation t(11;14) (q13;q32) CCND1/IGH, där den del av kromosom 11 som innehåller genen för det cellcykelreglerande proteinet cyclin-D1, i stället hamnar på kromosom 14. Det resulterar i överuttryck av cyklin-D1

⁸ ECOG är en förkortning för Eastern Cooperative Oncology Group vilket anger en patients funktionsstatus på en skala 0 till 5, där 0 står för full aktivitet och 5 för död.

över två år. Patienterna behandlades peroralt med pirtobrutinib som monoterapi en gång dagligen i cykler om 28 dagar. Behandlingen fortsatte till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienter med sjukdomsprogression kunde fortsätta behandlingen ifall prövaren bedömde att patienterna fick fortsatt klinisk nytta. Tumörutvärderingar utfördes var 8:e vecka under det första året, var 12:e vecka under det andra året och därefter var 6:e månad.

Effektmått

Det primära effektmåttet i studien var total responsfrekvens (ORR) definierad som andel patienter med bästa totala responsfrekvens av konfirmerad komplett respons (CR) eller partiell respons (PR) bedömt av en oberoende granskningskommitté (IRC: independent review committee) enligt Lugano-kriterierna 2014⁹ [14]. Sekundära effektmått var bland annat ORR per provare, bästa totala responsfrekvens (best overall response, BOR), responsduration (duration of response, DOR), progressionsfri överlevnad (PFS), total överlevnad (OS) och säkerhet. Patientrelaterade effektmått såsom fysisk funktion, livskvalitet, MCL relaterade symptom samt trötthet samlades in i studien med relevanta frågeformulär.

Resultat

Till studiekohorten rekryterades och behandlades 166 patienter med diagnosen MCL från 37 olika centra och åtta länder mellan mars 2019 och januari 2022. Det hälsoekonomiska underlaget i aktuell subventionsansökan baseras på primäranalysen som inkluderar de första 90 patienterna med MCL som rekryterades till studiens fas I- eller fas II-del. Patienterna inkluderade i primäranalysen hade inte några kända metastaser i centrala nervsystemet (CNS), hade tidigare behandlats med annan BTK-hämmare, hade fått en eller flera doser Jaypirca och hade radiografiskt utvärderingsbar sjukdom på minst en lokalisering. Av de 90 patienterna i primäranalysgruppen fick 79 minst en dos om 200 mg en gång dagligen¹⁰. Mediantiden för behandling var 5,24 månader (intervall: 0,2 till 39,6 månader). Bland de 51 patienter som svarade på behandling var mediantiden till respons 1,84 månader (intervall: 1,0 till 7,5 månader). Effekresultaten från BRUIN 18001-studien sammanfattas i tabell 3, nedan.

Baslinjekarakteristika

Medianåldern i studien var 70 år (intervall: 46 till 87 år), 80 procent var män, 67,8 procent hade vid baslinje funktionsstatus 0 enligt ECOG och 31,1 procent hade ECOG-funktionsstatus 1. Patienterna hade i median fått tre tidigare behandlingslinjer (intervall: 1 till 8). Orsaken till att den senaste behandlingen med BTK-hämmare avbröts var progression hos 81,1 procent av patienterna (tabell 2).

Tabell 2. Patientkarakteristika vid baslinje för BRUIN 18001.

	PAS MCL (n = 90)
Ålder, median (spann)	70 (46–87)
Kön, n (%)	
Kvinna	18 (20)
Man	72 (80)
ECOG PS vid baslinjen, n (%)	
0	61 (67,8)
1	28 (31,1)
2	1 (1,1)
Förenklat internationellt prognostiskt index för MCL (sMIPI) poäng	
Låg risk	20 (22,2)
Medelhög risk	50 (55,6)
Hög risk	20 (22,2)
Extranodalt engagemang, n (%)	35 (38,9)
Benmärgsengagemang, n (%)	46 (51,1)
MCL-histologi, n (%)	

⁹ Lugano-kriterierna är en uppsättning riktlinjer som används för att bedöma behandlingseffekten och stadiindelningen av lymfom, inklusive både Hodgkins och icke-Hodgkins lymfom. Dessa kriterier uppdaterades senast 2014. Lugano-kriterierna hjälper läkare att fatta välgrundade beslut om behandling och uppföljning av patienter med lymfom.

¹⁰ Tre patienter fick 20 mg pirtobrutinib, två fick 100 mg, en fick 150 mg, 77 fick 200 mg, två fick 250 mg och tre fick 300 mg.

Klassisk/leukemisk	70 (77,8)
Blastoid	8 (8,9)
Pleomorf	12 (13,3)
Antal tidigare systemiska behandlingslinjer, median (spann)	3 (1–8)
Föregående behandling, n (%)	
BTK-hämmare	90 (100,0)
Anti-CD20-antikropp	86 (95,6)
Kemoterapi	79 (87,8)
Stamcellstransplantation	19 (21,1)
Immunmodulator	19 (21,1)
BCL2-hämmare	14 (15,6)
CAR T	4 (4,4)
PI3K-hämmare	3 (3,3)
Annan systemisk behandling*	22 (24,4)
Anledning till behandlingsavslut från senaste BTK-hämmaren, n (%)	
Sjukdomsprogression	73 (81,1)
Toxicitet	12 (13,3)
Annan	5 (5,6)
Saknas	0

* mTOR-hämmare, annan immunterapi exkl. Anti-CD20, PD/PD-L1, proteasomhämmare, hämmare av molekyllär signalväg/småmolekyllär hämmare; PAS: primär analysgrupp.

Objektiv responsfrekvens (ORR) och responsduration (DOR)

För patienter som ingick i primäranalysgruppen var ORR 56,7 procent (51 av 90; 95% KI 45,8–67,1), varav 17 patienter (18,9%) hade komplett respons och 34 patienter (37,8%) hade partiell respons (tabell 3).

För de 59 patienter som hade erhållit ≤ 3 tidigare behandlingslinjer var ORR 49,2 procent, medan hos de 31 patienter som erhållit > 3 tidigare behandlingslinjer var ORR 71,0 procent. För patienter som avslutade den senaste behandlingen med BTK-hämmare på grund av sjukdomsprogression (n=73) var ORR enligt IRC 48,6 procent jämfört med ORR om 91,7 procent för de patienter som avslutade behandlingen på grund av toxicitet.

Responsdurationen av behandling med pirtobrutinib beräknades för patienter som uppnådde partiell respons eller bättre (n=51 vid databrytpunkt 29 juli 2022) vilket definierades som tiden från första tecken på respons till progression eller död oavsett orsak. Median responsduration i primäranalysen var enligt IRC 17,6 månader (95% KI, 7,3–27,2) med en median uppföljningstid på 12,7 månader. Enligt Kaplan-Meier-metoden uppskattades 58,0 procent av patienterna (95% KI 41,0–71,7) ha varaktig respons vid 12 månader. Omkring 40 procent av patienterna visade fortfarande svar på behandling med pirtobrutinib efter 24 månader (tabell 3).

Progressionsfri överlevnad

Vid databrytpunkten juli 2022 var median PFS per oberoende granskning 7,4 månader (95% KI 5,3–13,3) vid en median uppföljningstid på 13,8 månader. Enligt Kaplan-Meier punktskattning var 12 månaders PFS 39 procent (tabell 3).

Total överlevnad

Vid databrytpunkten juli 2022 var median OS 23,49 månader (95% KI 15,9–ej estimerbar) vid en median uppföljningstid på 23,5 månader. Enligt Kaplan-Meier punktskattning var 12 månaders OS 69 procent (tabell 3).

Tabell 3. Sammanfattning av effektresultat från för BRUIN 18001.

	PAS per oberoende granskning (n=90)	PAS per prövare (n=90)
Primärt effektmått		
ORR, % (95% KI)	56,7 (45,8, 67,1)	52,2 (41,4, 62,9)
CR, n (%)	17 (18,9)	25 (27,8)
PR, n (%)	34 (37,8)	22 (24,4)
SD, n (%)	16 (17,8)	

Sekundära effektmått		
DOR, median månader (95% KI)	17,61 (7,29–27,24)	11,93 (5,55, NE)
Median tid till respons, månader	1,84	1,87
PFS, median månader (95% KI)	7,36 (5,32–13,34)	5,32 (3,71, 7,62)
Punktsstaktning vid 12 månader	39,4 (27,5–51,0)	
Punktsstaktning vid 18 månader	34,6 (22,6–46,8)	
OS, median månader (95% KI)	23,49 (15,90, NE)	
Punktsstaktning vid 12 månader	69,1 (57,7–78,0)	
Punktsstaktning vid 18 månader	59,0 (47,0–69,1)	

Förkortningar: ORR: objektiv responfrekvens; CR: komplett respons; PR: partiell respons; SD: stabil sjukdom; DOR: responsduration; PFS: progressionsfri överlevnad; OS: objektiv responfrekvens; n: antal; NE: ej estimerbar; KI: konfidensintervall; PAS: primär analysgrupp.

Biverkningar

Biverkningar förknippade med pirtobrutinib baseras på poolade data från 690 patienter från två kliniska studier (BRUIN 18001 och en fas III studie BRUIN-MCL-321¹¹). Patienterna behandlades med en startdos av pirtobrutinib som monoterapi på 200 mg en gång dagligen utan dosupptrappning. Patienterna behandlades för MCL, kronisk lymfatisk leukemi/småcelligt lymfocytisk lymfom (KLL/SLL) och andra non-Hodgkins lymfom (NHL). Patienterna exponeras för pirtobrutinib under i median tolv månader.

De vanligaste biverkningarna oavsett grad är neutropeni (27,7 %), trötthet (26,2 %), diarré (23,8 %), anemi (20,7 %), hudutslag (18,4 %) och blåmärken (17,8 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna (grad \geq 3) är neutropeni (23,9 %), anemi (11,2 %), trombocytopeni (9,7 %) och pneumoni (9,0 %).

Frekvensen av behandlingsavbrott på grund av biverkningar är 4,2 procent och frekvensen av dosminskningar på grund av biverkningar är 4,8 procent [9].

Biverkningar i BRUIN 18001 baseras på resultat från databrytpunkten 31 januari 2022 (n=164). De vanligaste biverkningarna oavsett grad var trötthet (29,9%), diarré (21,3%) och blåmärken (16,5%). De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller högre var trötthet (2,4%), dyspné (1,8%) och ryggsmärta (1,2%).

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

I avsaknad av en direkt jämförande studie mellan pirtobrutinib och standardbehandling har företaget gjort en systematisk genomgång (systematic literature review, SLR) av klinisk litteratur för att identifiera möjliga jämförelsealternativ samt utvärdera möjligheter till en nätverksmeta analys (NMA) eller andra indirekta jämförelser (naiv jämförelse eller matchad justerad indirekt jämförelse [MAIC]).

Justerade jämförande analyser av patienter med pirtobrutinib i BRUIN 18001 jämfört med kliniska individnivådata (RWD) från ConcertAI databasen.

I den hälsoekonomiska analysen baseras det externa jämförelsealternativet på data från amerikanska elektroniska journaldata, ConcertAI Oncology Dataset. Eftersom patienter med MCL som tidigare har behandlats med kovalent BTK-hämmare utgör en heterogen grupp, valde företaget ingen individuell behandlingsregim som ett jämförelsealternativ.

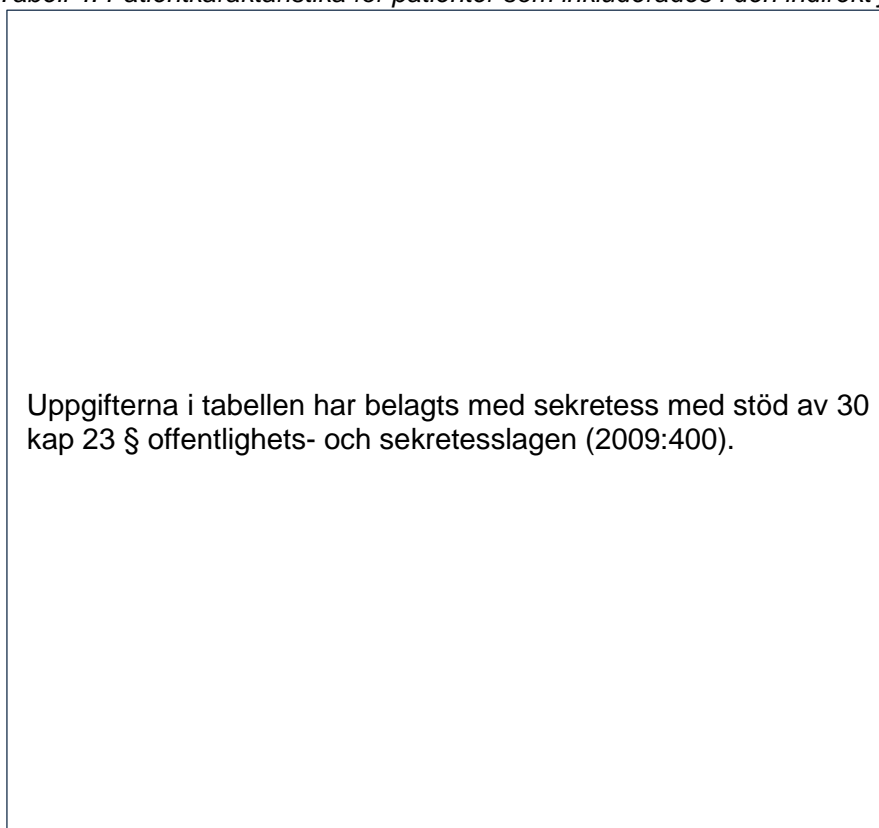
¹¹ BRUIN-MCL-321 studie, på tidigare behandlade men BTK-naiva patienter med MCL. Patienterna i studien erhåller antingen Jaypirca eller provarens val av kovalent bindande BTK-hämmare.

ConcertAI Oncology Dataset består av ett retrospektivt dataunderlag utav patienter med R/R MCL. Efter identifikation av lämpliga patienter extraherades data från varje enskild patient med hjälp av antingen programmeringsvertyget *Structured Query Language* (SQL), eller genom manuell genomgång av journaldata. Patienterna valdes ut baserat på BRUIN 18001-studiens inklusionskriterier:

- Bekräftad diagnos av MCL
- Exponering för kovalent BTK-hämmare vid någon tidpunkt
- Har mottagit minst en anti-cancerbehandling efter behandling med kovalent BTK-hämmare mer än 28 dagar efter behandlingsstart med BTK-hämmaren
- Ålder ≥ 18 år vid diagnos av MCL.

Kriterier för exklusion var förekomst av andra aktiva primära maligniteter exklusive icke-melanom hudcancer och/eller livmoderhalscancer *in situ*, vid eller efter diagnos av MCL. Patienter som fick stamcellstransplantation och CAR-T behandling direkt efter BTK behandling exkluderades. Totalt inkluderades 128 patienter i analysen. Baslinjekarakteristika för patienter inkluderade i analysen redovisas i tabell 4.

Tabell 4. Patientkarakteristika för patienter som inkluderades i den indirekt jämförelsen.



Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Förkortningar: cBTKi; kovalent Bruton tyrosin kinas hämmare; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group funktionsstatus; PAS: primärt analys set. Databrytpunkt januari 2022.

Data som användes i analysen inkluderar demografisk information (t.ex. ålder, kön), andra baslinjekarakteristika (t.ex. klinisk och sjukdomskaraktistika), intravenösa och orala behandlingar samt tid för död.

Matchningen av patientgrupper inför justerad jämförande analys baserades på kovariaterna patientens ålder, kön, Ann Arbor-sjukdomsstadium¹², benmärgsengagemang, gastrointestinalt

¹² Ann Arbor-sjukdomsstadium är ett klassificeringssystem som används för att bedöma och beskriva spridningen av lymfom. Systemet delar in sjukdomen i fyra huvudstadier (stadium I till IV) baserat på hur omfattande spridningen är.

engagemang, LDH¹³, tumörhistologi, den senaste anledningen till avslutad tidigare behandling med BTK-hämmare och antal tidigare behandlingslinjer.

Primärt effektmått som analyserades var total överlevnad. Företaget menar att ORR, DOR och PFS som registreras i elektroniska journaler inte pålitligt kan jämföras mellan kliniska prövningar och journaldata eftersom dessa inte samlas in på samma sätt. Däremot kan OS, enligt företaget, jämföras på ett tillförlitligt sätt.

I analysen jämför företaget pirtobrutinib med en blandning av behandlingar som är kliniskt relevanta. Jämförelsebehandlingarna utgjordes av:

- Anti-CD20-terapi ([----] i den icke-justerade kohorten med 128 patienter och [----] i den justerade kohorten med [--] patienter baserat på [-----]).
- Andra kemoterapibaserade behandlingar ([----] i den icke-justerade kohorten och [----] i den justerade kohorten).
- Ombehandling med en annan BTK-hämmare ([----] i den icke-justerade kohorten och [----] i den justerade kohorten).
- Venetoklax ([----] i den icke-justerade kohorten och [----] i den justerade kohorten).
- Enbart lenalidomid observerades hos [---] patienter ([----] i den icke-justerade analysen och hos [----] patienter ([----] i den justerade analysen).

Olika matchnings- och omviktningsmetoder (entropibalansering (EB), generaliserad boostad modell, genetisk matchning med ersättning och 1:1-matchningskvot (GM), omvänd sannolikhetsviktning (IPW), optimal matchning med 1:1-matchningskvot, propensity score-matchning med kaliper 0,2 baserat på logiten av propensity score-skalan och 1:1-matchningskvot (PSML) samt propensity score-viktning) tillämpades för att balansera pirtobrutinib- och Concert AI patientgrupperna och för att säkerställa att ingen bias introducerades genom metodval. Baserat på vald metod varierade den ConcertAI:s effektiva urvalsstorlek. Effektiv urvalsstorlek var [--] med den genetiska matchningsmetoden, [--] med PSML, [--] med entropibalanseringen och [---] med propensity score-viktningsmetoden). I den hälsoekonomiska analysen baseras företagets base case på [-----] den effektiva patientstorleken var större än för de flesta andra metoder och den matchade BRUIN 18001-kohorten var representativ för den ursprungliga BRUIN 18001-kohorten eftersom de observerade fördelningar av kovariater före och efter matchning var likartade. [-----]. Effektergebnaten som användes i de indirekta jämförelserna redovisas i tabell 4.

Tabell 5. Effektergebnat som användes i analyserna.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

¹³ LDH, eller laktatdehydrogenas används som en biomarkör inom medicin för att upptäcka vävnadsskador.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Förkortningar: OS: total överlevnad; INV PFS: progressionsfri överlevnad per provare; rwPFS: Real world progressionsfri överlevnad; IRC PFS: progressionsfri överlevnad bedömd av oberoende granskningskommitte; CAI: ConcertAI; KI: konfidensintervall; PSML: propensity score matchning baserat på logit; GM: genetisk matchning; IPW: omvänd sannolikhetsviktning; EB: entropy balansering.

Hasardkvoten (HR), det vill säga sannolikheten för att en viss händelse skall inträffa vid en viss tidpunkt, för de olika indirekta jämförelserna redovisas i tabell 6.

Tabell 6. Hasardkvoter för analyserna (BRUIN 18001 jämfört med ConcertAI).

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Förkortningar: OS: total överlevnad; INV PFS: progressionsfri överlevnad per provare; rwPFS: Real world progressionsfri överlevnad; IRC PFS: progressionsfri överlevnad bedömd av oberoende granskningskommitte; CAI: ConcertAI; KI: konfidensintervall; PSML: propensity score matchning baserat på logit; GM: genetisk matchning; IPW: omvänd sannolikhetsviktning; EB: entropy balansering.

Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i PFS mellan BRUIN 18001 och Concert AI oavsett analysmetod (tabell 6 och figurerna 1 och 2). I den hälsoekonomiska analysen användes resultaten för PFS per provare från BRUIN 18001 jämfört med Concert AI (figur 2). Företaget anser att data för PFS per provare från BRUIN 18001 efterliknar mer en verklig bedömning av sjukdomsprogressen och därmed mer motsvarar PFS i Concert AI.

Figur 1. PFS per prövare för pirtobrutinib jämfört med ConcertAI (ojusterad jämförelse)

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 2. PFS per prövare för pirtobrutinib jämfört med ConcertAI (justerad jämförelse)

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

OS data för BRUIN 18001 var omogna vid tiden för de indirekta analyserna (32,6 % med händelser). Median OS för BRUIN 18001 var inte uppnådd. Median OS för ConcertAI var [-----] månader i den ojusterade indirekta jämförelsen och varierade mellan median [----] till [----] månader i de justerade analyserna (tabell 5). I den ojusterade analysen var OS statistiskt signifikant längre för pirtobrutinibgruppen jämfört med ConcertAI-gruppen (HR [-----]; 95% KI, [-----]; p [-----], figur 3, tabell 6). Alla justerade analyser gav statistiskt signifikanta HR under [-----] (figur 4, tabell 6).

Figur 3. OS för pirtobrutinib jämfört med ConcertAI (ojusterad jämförelse)

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Förkortningar: CI: konfidensintervall; HR: hasardkvot; OS: total överlevnad; PSML: propensity score matchning med kaliper 0,2 baserat på logit av propensity score skalan och 1:1 matchningsförhållande.

Figur 4. OS för pirtobrutinib jämfört med ConcertAI (justerad jämförelse)

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Förkortningar: CI: konfidensintervall; HR: hasardkvot; OS: total överlevnad; PSML: propensity score matchning med kaliper 0,2 baserat på logit av propensity score skalan och 1:1 matchningsförhållande.

I den ojusterade analysen var mediantid till behandlingsavbrott (TTD) [----] månader i BRUIN 18001 och [-----] månader för ConcertAI (HR [----]; 95% KI [-----]; p-värde [---]; tabell 5). I de justerade analyserna var TTD för BRUIN 18001 antingen median [----] eller [----] månader beroende på analysmetod (tabell 5). För ConcertAI varierade median TTD mellan [-----] och [----] månader, beroende på analysmetod. HR för den ojusterade analysen var [----] och mellan [-----] och [-----] för de justerade analyserna (tabell 6).

MAIC av patienter med pirtobrutinib i BRUIN 18001 jämfört med Europeiska RWD från SCHOLAR-2

En oförankrad MAIC användes för att ytterligare verifiera effekten av pirtobrutinib i BRUIN 18001 jämfört med standardbehandling. Patientnivådata från BRUIN 18001 jämfördes med data från SCHOLAR-2 [8], en publicerad retrospektiv observationsstudie på europeiska patienter med R/R MCL som tidigare erhållit BTK-hämmare, men inte behandlats med CAR-T eller annan genetiskt modifierad T-cellsbehandling mellan juli 2012 och juli 2018. Individuella patientdata för pirtobrutinib från BRUIN 18001 viktades för att matcha den aggregerade baslinjekarakteristikan för SCHOLAR-2. Matchningen baserades på kovariaterna tidigare behandlingslinjer, tidigare autolog stamcells-transplantation, ORR med tidigare BTK-hämmare, sjukdomsstadium, kön, extranodal sjukdom och benmärgsengagemang (tabell 7). Totala överlevnadsdata extraherades från Kaplan-Meier kurvan i SCHOLAR-2. 149 patienter från SCHOLAR-2 som tidigare fått BTK-hämmare inkluderades i analysen.

Tabell 7. Baslinjekarakteristika för patienter som inkluderades i MAIC.

Uppgifterna i tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Förkortningar: BTKi: Brutons tyrosin kinase hämmare; PAS: primär analys set; sMIPI; förenklad MCL internationell prognostiskt Index.

^a Pirtobrutinib data baseras på den senast erhållna BTK-hämmaren.

^b Kalkylerat inkluderande okända patienter i dominatorn.

Enligt företaget visar jämförelsen av pirtobrutinib och data från SCHOLAR-2 samma resultat som jämförelsen av pirtobrutinib och ConcertAI. Enligt företaget visar både de ojusterade och justerade analyserna statistiskt signifikant längre OS för pirtobrutinib jämfört med SCHOLAR-

2 (ojusterad HR: [-----]; 95% KI, [-----]; P [-----]; justerad HR, [-----]; 95% KI, [-----]; P [-----]; figur 3).

Figur 3. Total överlevnad av pirtobrutinib jämfört med SCHOLAR-2 (justerad och ojusterad jämförelse).

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Pirtobrutinibs effekt hos patienter som anses vara olämpliga för CAR-T-behandling

För att utvärdera effekten av pirtobrutinib hos patienter som anses vara olämpliga för behandling med CAR-T i BRUIN 18001 har företaget selekterat ut patienter från studien utifrån inklusionskriterierna för ZUMA-2-studien [15]. Baserat på selektionskriterierna identifierades i BRUIN 18001 40 patienter totalt och 16 patienter inom PAS som olämpliga för behandling med CAR-T. Pirtobrutinibs effekt hos dessa patienter redovisas i tabell 7.

Tabell 7. Effekresultat av pirtobrutinib hos patienter som är olämpliga för behandling med CAR-T.

	PAS (n = 16/90)	Totalt (n = 40/152)	PAS (n=90)
ORR, %	[-----]	[-----]	[-----]
95% KI	[-----]	[-----]	[-----]
DOR, median månader	[-----]	[-----]	[-----]
95% KI	[-----]	[-----]	[-----]
PFS, median månader	[-----]	[-----]	[-----]
95 % KI	[-----]	[-----]	[-----]
OS, median månader	[-----]	[-----]	[-----]
95 % KI	[-----]	[-----]	[-----]
Punktestimat OS vid 12 månader (%)	[-----]	[-----]	[-----]
95% KI	[-----]	[-----]	[-----]

Förkortningar: n: antal; KI: konfidensintervall; ORR: objektiv responsfrekvens; DOR: responsduration; PFS: progressionsfri överlevnad; OS: total överlevnad; CAR-T: chimerisk antigen receptor T cell; NE: ej estimerbar; PAS: primärt analysgrupp.

EMA¹⁴:s kommentarer om den kliniska effekten

Trots att PAS populationen består av patienter poolade från både fas I och fas II av BRUIN 18001 samt att inkluderade patienter har fått olika startdoser av pirtobrutinib anser EMA att resultaten som presenteras för pirtobrutinib är lovande, med kliniskt relevant ORR och meningsfull DOR, särskilt då läkemedlet är avsett för en patientgrupp med dålig prognos. Att en femtedel av patienterna erhåll komplett respons med pirtobrutinib anses av EMA vara meningsfullt för patienter med en aggressiv form av cancer. I sin utvärdering av Jaypirca noterar EMA att responsfrekvensen är något bättre för patienter med bättre prognos (ECOG <2), för patienter som fått fler än tre tidigare behandlingslinjer samt för patienter som avslutat föregå-

¹⁴ EMA Europeiska läkemedelsmyndigheten

ende BTK-behandling på grund av toxicitet och inte progression. Vidare anser EMA att säkerhetsprofilen för pirtobrutinib är lik andra tillgängliga BTK-hämmare. Sammanfattningsvis anser EMA att nytto-risk balansen för pirtobrutinib är positiv.

TLV:s diskussion

Eftersom det inte finns någon direkt jämförande studie mellan pirtobrutinib och standardbehandling har företaget utvärderat den relativa behandlingseffekten med indirekta jämförelser. Företaget baserar sin hälsoekonomiska analys på indirekt jämförelse mellan BRUIN 18001 och amerikanska RWD, ConcertAI. Som en känslighetsanalys avseende relativ effekt har företaget gjort en MAIC på resultat från BRUIN 18001 och europeiska patientdata från SCHOLAR-2. Enligt företaget visar båda analyserna statistiskt signifikanta skillnader mellan Jaypirca och Concert AI avseende total överlevnad. Ingen statistiskt signifikant skillnad mellan Jaypirca och Concert AI noterades i analyserna avseende PFS. Den främsta anledningen till att företaget valde att basera sin hälsoekonomiska analys på ConcertAI var att ConcertAI erbjöd bättre möjligheter till att matcha data. Dessutom rapporterade Concert AI, till skillnad från SCHOLAR-2, bland annat tillräcklig patientkaraktäristika och progressionsfria överlevnadsdata. Överlevnadsdata för motsvarande svenska patienter från Svenska Lymfomregistret (bilaga 2) visar att överlevnaden hos patienter som behandlas i Sverige inte är bättre än överlevnaden hos amerikanska patienter. TLV anser därför att det är rimligt att anta att Jaypirca har en effektfördel jämfört med standardbehandlingen. Dock är storleken på den relativa effekten förknippad med osäkerheter. OS data för Jaypirca var omogna vid tiden för analys vilket gör att för Jaypirca OS bör tolkas med en viss försiktighet. Vidare påpekade företaget i sitt underlag att PFS i verkligheten inte bedöms på samma sätt som i kliniska studier. För att bättre matcha PFS i Concert AI har företaget använt sig av PFS per provare från BRUIN 18001 i sina analyser.

Företagets indirekta jämförelser baseras på en patientpopulation från BRUIN 18001 som inkluderar både patienter som är lämpliga och inte är lämpliga för behandling med CAR-T. TLV anser att detta leder till ökad osäkerhet avseende resultaten från indirekta jämförelser då CAR-T bedöms som ett icke-relevant jämförelsealternativ. Patienter lämpliga för CAR-T uppfyller ofta mycket strikta kriterier, vilket gör att dessa patienter i teorin skulle kunna ha en lägre risk för både progression och död. Då företaget endast redovisar resultat för patienter som inte är lämpliga för CAR-T (n=16) är den progressionsfria överlevnaden i linje med hela PAS medan överlevnaden för dessa patienter är betydligt kortare än för hela PAS (se tabell 7). Företaget framför att andelen som faktiskt får CAR-T i praktiken är låg och anser därför att det inte är relevant att basera den hälsoekonomiska analysen på bara patienter som inte är lämpliga för CAR-T. TLV:s kliniska expert menar att tillgängligheten och erfarenheten av CAR-T-behandling i Sverige har ökat och att antalet patienter som får CAR-T-behandling, givet att de är lämpliga för den, är fler än vad som tidigare uppskattats. Då det inte heller är känt hur många av patienterna i kontrollarmen som kan anses vara lämpliga för CAR-T ökar osäkerheten kring den relativa effekten mellan Jaypirca och standardbehandling.

Indirekta jämförelser är generellt förknippade med höga osäkerheter och kan inte uppnå samma evidensgrad som direkt jämförande studier. Grad av osäkerhet varierar bland annat beroende på typ av indirekta jämförelser, definition av utfallsmått och om jämförelsen görs mellan studier eller RWD. TLV bedömer att det råder mycket hög osäkerhet kring skattningen av Jaypircas effekt på överlevnaden i förhållande till standardbehandlingen. Den relativa effekten av pirtobrutinib jämfört med standardbehandlingen baseras på indirekta jämförelser där jämförelsen av OS baseras på heterogena patientpopulationer och omogna OS data i BRUIN 18001.

TLV:s bedömning: Den relativa effekten mellan pirtobrutinib och standardbehandling baseras på indirekta jämförelser. Jämförelserna visar att pirtobrutinib minskar risken för död. Hur stor effektfördel pirtobrutinib har är dock svår att värdera utifrån befintligt underlag då indirekta jämförelser och omogna OS data innebär en hög osäkerhet.

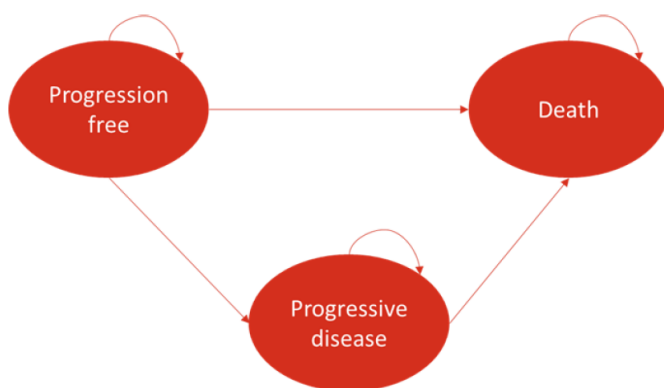
7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell där behandling med Jaypirca jämförs med standardbehandling (SOC) vid recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) som tidigare har behandlats med en hämmare av Brutons tyrosinkinase (BTK-hämmare). SOC antas bestå av en korg med olika standardbehandlingar. Andelarna för vardera behandlingen i korgen baserar företaget på utlåtande från en klinisk expert.

Den hälsoekonomiska modellen är en partitionerad survival modell med tre hälsostadier: progressionsfri överlevnad (PFS, progression free i figur 4), progredierad sjukdom (PD, progressive disease i figur 4) och död (death i figur 4). Samtliga patienter startar i det progressionsfria hälsostadiet. I figur 4 nedan ges en illustration över modellen samt hur patienter kan förflytta sig mellan de olika hälsostadierna. Behandling med Jaypirca ska ske till progression eller oacceptabel toxicitet [16].

Figur 4. Företagets hälsoekonomiska modell



Överlevnad för Jaypirca-armen (progressionsfri och total) samt tid på behandling är modellerade efter Kaplan Meier-estimat från fas I/II studien BRUIN och för jämförelsearmen är överlevnaden modellerad utifrån real world data (RWD) från ConcertAI Oncology Database (se avsnitt 6.2).

Modellens tidshorisont uppgår till [---] år och en modellcykel är en vecka under de första 28 veckorna, och därefter övergår modellen till fyraveckorscykler. De kortare modellcyklerna som tillämpas under de första 28 veckorna syftar till att fånga de kostnader och hälsoeffekter som uppstår när en stor andel patienter i båda armarna progredierar eller dör under de första månaderna. Patientkaraktäristika baseras på studiepopulationen i BRUIN och ålder vid modelleringsstart är 69,4 år. Kostnader och effekter diskonteras med tre procent årligen.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara bättre för Jaypirca än för SOC baseras även TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsnyttoanalys.

TLV bedömer att modellstrukturen representerar sjukdomsförloppet genom att rimliga hälsotillstånd inkluderas i modellen.

Mot bakgrund av utlåtande från klinisk expert bedömer TLV även att patientkaraktäristika från BRUIN, såsom genomsnittsålder vid behandlingsstart, är representativa för svenska patienter aktuella för behandling med Jaypirca

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

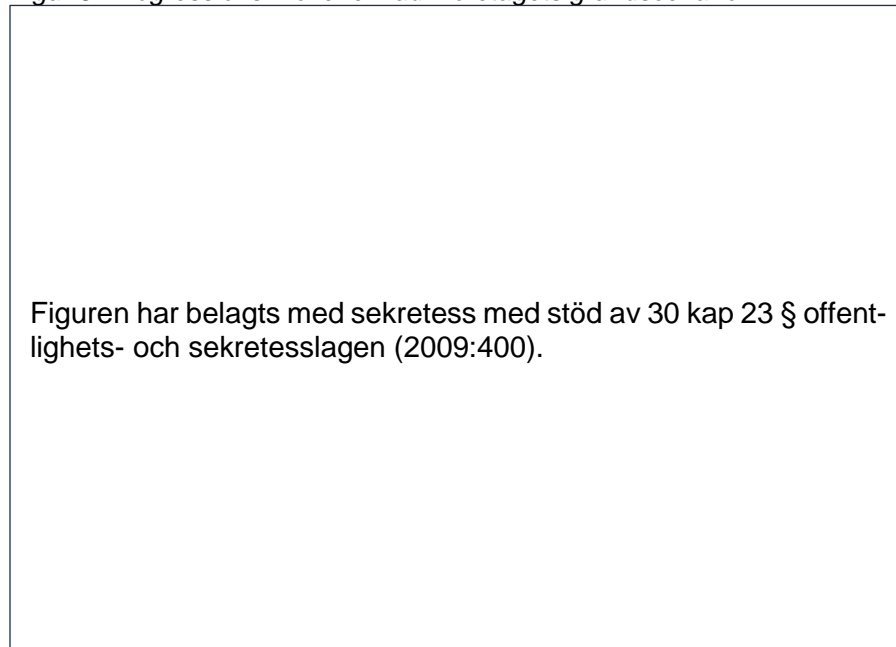
De kliniska effektmått som används i modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Företaget använder Kaplan-Meier-data (KM-data) från studien BRUIN (databrytpunkt juli 2022) och RWD från ConcertAI oncology database för att extrapolera överlevnaden över tid. Kurvorna i företagets grundscenario illustreras i figur 5 och 6 nedan.

Progressionsfri överlevnad (PFS)

Företaget har extrapolerat PFS med en spline-modell med en knut i båda armarna. Det är en av de tillgängliga fördelningarna med bättre passform. Log-normal fördelning och generaliserad gamma är de två med bäst statistisk passform utifrån AIC- och BIC-poäng¹⁵, men företaget menar att spline ($k=1$) är det bästa valet utifrån ett kliniskt rimlighetsperspektiv.

KM-data i respektive arm ligger väldigt nära varandra men börjar separera efter runt [-----]. Detta resulterar i extrapolerade armar som följer samma mönster. En vinst i progressionsfri överlevnad kvarstår sedan under hela tidshorisonten.

Figur 5. Progressionsfri överlevnad i företagets grundscenario



Total överlevnad (OS)

Företaget har modellerat OS med en log-logistisk fördelning i båda armarna. Utifrån statistisk passform är den det näst bästa alternativet. Bäst statistisk passform utifrån AIC och BIC-poäng har gompertzfördelningen, men den valdes bort eftersom log-logistisk fördelning ansåg mer rimlig utifrån ett kliniskt perspektiv.

¹⁵ AIC (Akaike Information Criterion) och BIC (Bayesian Information Criterion) är mått för modellutvärdering som balanserar hur väl en statistisk modell passar data och dess komplexitet

Figur 6. Total överlevnad i företagets grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s diskussion

Progressionsfri överlevnad (PFS)

I företagets grundscenario modelleras båda armarnas PFS väldigt likt under de första två åren. Det är inte förrän efter två år som det syns en tydlig skillnad mellan armarna. Detsamma gäller för KM-data där armarna följer varandra väl fram till cirka [---]. Under delar av uppföljningstiden har jämförelsearmen bättre PFS jämfört med Jaypirca. Vid [---] är det endast cirka [---] procent av patienterna kvar "at risk". Dessa få patienter får därmed en väldigt stor påverkan på extrapoleringen under modellens resterande tidshorisont. Detta bedömer TLV som en mycket stor osäkerhet. Utöver det uppvisar företagets indirekta jämförelse ingen statistiskt signifikant fördel för Jaypirca i PFS (se avsnitt 6.2). I TLV:s grundscenario justeras därför PFS för Jaypirca ner och likställs med PFS för jämförelsearmen. TLV:s modellerade PFS visas i figur 7 nedan.

Figur 7. Progressionsfri överlevnad i TLV:s grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Total överlevnad (OS)

TLV:s kliniska expert uppskattar att andelen långtidsöverlevare i företagets modellering är överskattad. I företagets grundscenario är fortfarande cirka [---] procent av patienterna i Jaypirca-armen vid liv efter [---] år.

Företagets indirekta jämförelser och hälsoekonomiska modell baseras på en patientpopulation från BRUIN-studien som inkluderar både patienter som är lämpliga och inte är lämpliga för CAR-T. TLV bedömer att modelleringen av OS är förknippad med stora osäkerheter, då CAR-T bedöms som ett icke-relevant jämförelsealternativ (se avsnitt 6). Patienter lämpliga för CAR-T uppfyller ofta mycket strikta kriterier, vilket gör att dessa patienter i teorin skulle kunna ha lägre risk för både progression och död. Därmed finns det risk att modelleringen är överskattad i företagets grundscenario. Även RWD från ConcertAI database inkluderar patienter som är lämpliga för CAR-T. Hur stor andel det är råder det osäkerhet om, men detta innebär att även jämförelsearmen potentiellt är överskattad. Detta innebär att skattningar av OS är förknippade med stora osäkerheter.

Företaget har bemött detta med att påstå att i praktiken är andelen patienter som får CAR-T låg, oavsett hur många av patienterna som är olämpliga för behandlingen. TLV:s kliniska expert menar att tillgängligheten och erfarenheten av CAR-T-behandling i Sverige har ökat och att antalet patienter som får CAR-T-behandling, givet att de är lämpliga för den, är fler än vad som tidigare uppskattats.

Under utredningen har TLV inhämtat registerdata från det svenska kvalitetsregistret för lymfom. Inhämtade data är över svenska patienter som tidigare progredierat på minst en BTK-hämmare. Total överlevnad över dessa patienter visas i bilaga 1. Jämfört med patienterna i ConcertAI-databasen har dessa svenska patienter sämre överlevnad, vilket indikerar att företagets skattning av SOC-armens överlevnad kan ses som överskattad. Däremot visar det också att spannet av möjliga utfall är större än väntat, vilket i sin tur ytterligare pekar på att osäkerheterna kring den relativa effekten är mycket hög.

För att justera ner andelen långtidsöverlevare, ta höjd för osäkerheterna kring andelen patienter som är lämpliga för CAR-T-behandling och den generella osäkerheten kring den relativa effekten extrapolerar TLV total överlevnad med en Weibullfördelning för Jaypirca-armen och en generaliserad gamma-fördelning för SOC-armen. Detta resulterar i att risken att dö efter ungefär fyra år är högre för patienter som behandlas med Jaypirca jämfört med patienter som behandlas med SOC. TLV bedömer att detta inte är en rimlig modellering och TLV justerar därför risken att avlida till att vara densamma i båda armarna efter uppföljningsdatas slut (cirka 40 månader). Dessa justeringar resulterar i att den totala överlevnaden i armarna är nästan lika från cirka 10 år och framåt. Alla patienter antas vara döda efter cirka 20 år. TLV:s modellering av total överlevnad presenteras i figur 8 nedan.

Figur 8. Total överlevnad i TLV:s grundscenario

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att KM-data för PFS inte ger tillräckligt stöd för att anta den vinst som företaget uppskattar. TLV antar därför att PFS för Jaypirca inte skiljer sig från den för SOC.

Mot bakgrund av stora osäkerheter i data för total överlevnad modellerar TLV OS med fördelningar där överlevnaden är ungefär densamma i båda armar efter cirka [---]. TLV antar även att effektfördelen för Jaypirca upphör vid uppföljningstidens slut. TLV:s modellering av OS resulterar även i en lägre andel långtidsöverlevare jämfört med företagets grundscenario, vilket är i linje med TLV:s kliniska experts uppskattning.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I studien BRUIN hämtades inga data över livskvalitet. I företagets hälsoekonomiska analys antas istället samma nyttovikter för hälsorelaterad livskvalitet som antogs av NICE:s i utvärderingen av Imbruvica (ibrutinib) vid MCL [17].

Antagna nyttovikter för livskvalitet skiljer sig mellan progressionsfri sjukdom och progredierad sjukdom, men antas vara samma för båda behandlingsarmarna. I progressionsfritt stadie antas en nyttoväkt på [---] och i progredierat stadie antas den uppgå till [---].

Livskvalitetsvikterna åldersjusteras men inget avdrag görs för biverkningar. Företaget menar att detta redan är inkluderat i de tillståndsspecifika nyttovikterna.

TLV:s diskussion

Att livskvalitetsvikterna inte uppmättes i BRUIN-studien bedömer TLV som en osäkerhet. Däremot är de antagna livskvalitetsvikterna i linje med TLV:s tidigare utvärderingar vid MCL i första och i tredje linjens behandling (dnr 2011/2022; dnr 1408/2020). TLV utgår därmed från samma livskvalitetsvikter som företaget och visar känslighetsanalyser av hur resultatet påverkas när nyttovikterna ändras.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i enlighet med företaget att det är rimligt att utgå från livskvalitetsvikterna hämtade från NICE:s utredning av Imbruvica. TLV varierar livskvalitetsvikter i känslighetsanalyser för att undersöka påverkan på de hälsoekonomiska resultaten.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Enligt produktresumén för Jaypirca uppgår den rekommenderade dosen till 200 mg per dag och behandling ska försätta fram till progression eller oacceptabel toxicitet. Vid rekommenderad dos och ansökt AUP uppgår läkemedelskostnaden för Jaypirca till cirka 96 000 kronor per 28-dagars behandlingscykel. Företaget antar att alla patienter erhåller rekommenderad dos och antar ingen kassation då Jaypirca ges i tablettform för oral administrering. För SOC antas kassation för alla läkemedel som ges intravenöst eller subkutant.

Läkemedelskostnader för SOC är hämtade från Apoteket.se, apotea.se och från TLV:s prisdatbas. Doseringen för de olika läkemedlen i SOC-korgen är hämtade från bland annat publicerad litteratur, Kunskapsbanken för cancervård och olika produktresuméer. Andelen för varje behandling i SOC-korgen baserar företaget på expertutlåtanden. Tabell 8 nedan presenterar andelarna för behandling i SOC-korgen i företagens grundscenario. De olika behandlingarna i SOC-korgen ges antingen oralt, intravenöst eller subkutant. Kostnader för intravenös och subkutan administrering är hämtade från Södra sjukvårdsregions prislista från 2024.

Tabell 8. Fördelning av behandlingar i SOC-korgen i företagens grundscenario

Behandling	Andel cykel 1 - 6	Andel cykel 7+ och vid efterföljande behandling
Bendamustin	[---]	[---]
Bortezomib	[---]	[---]
Cyclophosphamid	[---]	[---]
Cytarabin	[---]	[---]
Doxorubicin	[---]	[---]
Lenalidomid	[---]	[---]
Rituximab	[---]	[---]
Venetoclax	[---]	[---]
Gemcitabin	[---]	[---]
Oxaliplatin	[---]	[---]
Vincristin	[---]	[---]

Behandlingsduration över hela tidshorisonten är extrapolerad, likt PFS och OS, utifrån KM-data från BRUIN-studien och ConcertAI oncology dataset. I företagens grundscenario är båda armarna extrapolerade med en spline-modell med en knut. KM-data mellan armarna följer varandra nära, och därmed gör även de extrapolerade kurvorna det under resten av tidshorisonten. Behandlingsduration i företagens grundscenario presenteras i figur 9 nedan.

Figur 9. Företagets modellering av behandlingstid

Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Resursutnyttjanden

Kostnader för resursutnyttjanden har företaget hämtat från Södra sjukvårdsregionens prislista från 2024 och frekvensen av resursutnyttjanden är baserade på utlåtanden från en klinisk expert.

Företaget antar att antalet vårdbesök skiljer sig beroende på om patienten står på behandling eller inte. Detta korrelerar med om patienten är progressionsfri eller inte. Frekvensen av resursutnyttjande på och av behandling presenteras i tabell 9 nedan.

Tabell 9. Resursutnyttjande på och av behandling

Resource	På behandling	Ej på behandling
Blodprov	[---]	[---]
Röntgen	[---]	[---]
Benmärgsprov	[---]	[---]
Besök hos hematolog	[---]	[---]
Besök slutenvård	[---]	[---]
Biopsi	[---]	[---]
Blodtransfusion	[---]	[---]
Platelet transfusion	[---]	[---]

Efterföljande behandling

Företaget antar att efterföljande behandling består antingen av bästa understödande vård (BSC) eller en mix av aktiv behandling bestående av en del av behandlingarna i SOC-korgen. Andelarna av standardbehandlingarna som patienten antas få som efterföljande behandling utgörs av samma andelar som patienter i jämförelsearmen från cykel 7 och framåt (se tabell 8 i avsnitt 7.3.1). I företagets grundscenario antas det att [---] procent av patienterna med progression får BSC och resten får aktiv behandling. Samma andel gäller för båda armarna. Patienterna som får BSC antas inte ha några läkemedels- eller administrationskostnader. Patienterna som får aktiv behandling antas fortsätta behandlingen till progression eller oacceptabel toxicitet.

7.3.3 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar kostnader för vård kopplad till biverkningar efter behandling med Jaypirca. Modellen inkluderar inga kostnader för vård kopplad till biverkningar efter standardbehandling utan endast minskning av livskvalitet till följd av biverkningarna. Resultatet påverkas marginellt av justeringar i kostnader för biverkningar varpå TLV inte presenterar någon information gällande dessa.

[-----]

TLV:s diskussion

Läkemedelskostnader

Läkemedelskostnaden för Jaypirca står för de största kostnaderna i analysen och ändringar av den får därmed stor påverkan på resultatet. Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att läkemedelskostnaderna för användning minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Rituximab, bendamustin och bortezomib, som alla tre ingår i jämförelsearmens korg, upphandlas regionalt. TLV utgår från genomsnittspriser baserade på faktisk försäljning under år 2024. Priserna för rituximab är 557,87 kronor (2 x 100 mg) respektive 1515,40 kronor (1 x 500 mg). Priset för bendamustin är 231,98 kronor (1 x 100 mg). Priset för bortezomib är 628,69 kronor (1 x 1,4 mg) respektive 360,30 kronor (1 x 3,5 mg). Detta innebär att totala kostnaderna för jämförelsealternativet sjunker och därmed att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) stiger.

TLV exkluderar Venclxyto (venetoklax) ur behandlingskorgen för jämförelsealternativet (se avsnitt 5). Andelen som i företagets grundscenario antas få Venclxyto antas i TLV:s grundscenario i stället få bortezomib, i enlighet med TLV:s utvärdering av Tecartus vid MCL (Dnr 1408/2020).

Den extrapolerade behandlingstiden (TTD) i företagets grundscenario följer KM-data väl. TLV instämmer därför med företagets val av extrapoleringsfördelning.

Vårdkostnader och resursutnyttjande

TLV:s kliniska expert bedömer att företagets antaganden gällande vårdbesök, både vilka åtgärder och antalet av dessa, är rimliga. Experten påpekar dock att en del kliniker kan lägga till en benmärgsundersökning även hos de som inte progredierar kliniskt. I TLV:s grundscenario justeras detta, vilket ökar kostnaden per vunnet QALY marginellt.

Företaget har utgått från Södra sjukvårdsregionens prislista från 2024. TLV justerar kostnaderna för resursutnyttjanden utifrån 2025 års prislista.

Efterföljande behandling

Det är en relativt låg andel ([---]) som antas få aktiv behandling i efterföljande linje. TLV:s kliniska expert påpekar dock att de patientgrupperna ofta består av äldre patienter, med progredierad sjukdom och kan ha kvarstående komplikationer efter tidigare behandlingar. Detta innebär att det är ett rimligt antagande att en större del av patienterna erhåller BSC jämfört med aktiv behandling. Att justera denna andel har marginell påverkan på resultatet. TLV visar detta i en känslighetsanalys.

TLV:s kliniska expert bedömer även företagets antagna andelar för vardera behandlingen i efterföljande behandling som rimliga över lag. För kontrollarmen påpekar experten dock att det

beror på vilken behandling patienten fått i tidigare linje. Experten menar att det är möjligt att återbehandlas med rituximab efter progression, men att det är mindre sannolikt att bendamustin återanvänds i direkt efterföljande behandlingslinje. För patienter som progredierar på Jaypirca är det möjligt att dessa behandlas med rituximab i efterföljande behandlingslinje. Bendamustin är ett alternativ för yngre patienter, men osannolikt för äldre patienter. Även justeringar i efterföljande behandling har relativt liten påverkan på resultatet. TLV utgår från företagets antagna andelar och visar känslighetsanalyser där patienter kan behandlas med bendamustin och rituximab även i efterföljande behandlingslinje.

TLV:s bedömning: TLV justerar kostnader för administrering och vårdkostnader i enlighet med Södra sjukvårdsregionens prislista från 2025.

TLV bedömer att Venclxyto ska uteslutas ur behandlingskorgen som utgör jämförelsealternativ till Jaypirca (se avsnitt 5). I TLV:s grundscenario justeras i stället andelen patienter som erhåller bortezomib upp något. Detta har begränsad påverkan på resultatet.

TLV instämmer med företagets antaganden om efterföljande behandling och extrapolering av behandlingsduration.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I följande avsnitt presenteras resultaten av både företagets och TLV:s analyser när Jaypirca jämförs med standardbehandling (SOC) för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) som tidigare har behandlats med en hämmare av Brutons tyrosinkinasa (BTK-hämmare).

Enligt resultatet från företagets grundscenari, som presenteras i avsnitt 8.1.2, uppgår kostnaden per vunnen QALY till cirka 1,2 miljon kronor. Företaget har även inkommit med känslighetsanalyser vilka sammanfattas i avsnitt 8.1.3. I TLV:s grundscenari uppgår kostnaden per vunnen QALY till [---] kronor respektive 1 miljon kronor, beroende på om sidoöverenskommelsen som tecknats mellan regionerna och företaget inkluderas i analysen eller inte. Detta presenteras i avsnitt 8.2.2. Utöver grundscenariot presenterar TLV även känslighetsanalyser, vilka redovisas i avsnitt 8.2.3.

8.1 Företagets grundscenari

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

- PFS modelleras med en spline-modell med en knut för båda armarna.
- OS modelleras med en log-logistisk fördelning i båda armarna.
- Företaget inkluderar Venclxyto i behandlingskorgen för jämförelsealternativet.
- Företaget utgår från Södra Sjukvårdsregionens prislista från 2024.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenari

I tabell 10 nedan redovisas företagets grundscenari. Läkemedelskostnaden för Jaypirca är betydligt högre än den för SOC. Övriga kostnader skiljer sig relativt lite mellan de två patientgrupperna. Den beräknade kostnaden per QALY är cirka 1,25 miljoner kronor, med en QALY-vinst på 0,98.

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenari, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Jaypirca	SOC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[---]	[---]	[---]
Administreringskostnader	[---]	[---]	[---]
Övriga sjukvårdskostnader	[---]	[---]	[---]
Efterföljande behandling	[---]	[---]	[---]
Kostnader, totalt	[---]	[---]	1 311 547 kr
Levnadsår (odiskonterade)	[---]	[---]	[---]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[---]	[---]	0,98
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 263 190 kr

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 11. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenari		1 311 547 kr	0,98	1 263 190 kr
Halvcykelkorrigering (inklusive)	Ingen halvcykelkorrigering	[---]	[---]	1 264 404 kr
Kassation för IV (inklusive)	Ingen kassation för IV	[---]	[---]	1 281 864 kr

PFS extrapolering båda armarna (Spline, k=1)	Log-normal	[---]	[---]	1 544 798 kr
OS extrapolering båda armarna (log-logistisk)	Gompertz	[---]	[---]	1 021 416 kr
	Bayesian	[---]	[---]	993 630 kr
TTD extrapolering båda armarna (Spline, k=1)	Log-normal	[---]	[---]	1 020 736 kr
	TTD=PFS	[---]	[---]	2 479 356 kr
Nyttovikter (PFS=[---]; PD=[---])	PFS=[---]; PD=[---]	[---]	[---]	1 170 837 kr
Negativa nyttovikter från biverkningar (exkluderas)	Inkluderas	[---]	[---]	1 268 927 kr

8.2 TLV:s grundscenario

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- PFS för SOC modelleras med en spline-modell med en knut.
- PFS för Jaypirca antas vara samma som för SOC.
- OS modelleras med en Weibullfördelning för Jaypirca och med generaliserad gamma för SOC.
- Venclyxto ingår inte i behandlingskorgen för SOC. Dessa patienter antas i stället erhålla behandling med bortezomib.
- Priser hämtas från Södra Sjukvårdsregionens prislista från 2025.
- TLV räknar med regionalt upphandlade priser för rituximab, bendamustin och bortezomib.

8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att läkemedelskostnaderna för användning minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget. TLV presenterar därför två resultat, ett inklusive och ett exklusive sidoöverenskommelsen.

Resultatet exklusive sidoöverenskommelsen presenteras i tabell 12 nedan. Likt företagets grundscenario är läkemedelskostnaden för Jaypirca är betydligt högre än för SOC. Den beräknade kostnaden per QALY är nästan [---] kronor, med en QALY-vinst på 0,70.

Tabell 12. Resultat i TLV:s grundscenario, exklusive sidoöverenskommelse, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Jaypirca	SOC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[---]	[---]	[---]
Administreringskostnader	[---]	[---]	[---]
Övriga sjukvårdskostnader	[---]	[---]	[---]
Efterföljande behandling	[---]	[---]	[---]
Kostnader, totalt			
Levnadsår (odiskonterade)	3,38	2,31	1,07
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,21	1,51	0,70
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			[---]

Resultatet inklusive sidoöverenskommelsen presenteras i tabell 13 nedan.

Tabell 13. Resultat i TLV:s grundscenario, inklusive sidoöverenskommelse, diskonterat där inte annat uppges, SEK

	Jaypirca	SOC	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	[---]	[---]	[---]
Administreringskostnader	[---]	[---]	[---]
Övriga sjukvårdskostnader	[---]	[---]	[---]
Efterföljande behandling	[---]	[---]	[---]
Kostnader, totalt	[---]	[---]	701 077 kr
Levnadsår (odiskonterade)	3,38	2,31	1,07
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,21	1,51	0,70
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			998 005 kr

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Tabell 14. TLV:s känslighetsanalyser, inkl. sidoöverenskommelse, diskonterat där inte annat uppges, SEK

Känslighetsanalyser (grundscenario inom parentes)	Skillnad kostnader	Skillnad QALYs	Kostnad/ QALY
Grundscenario	701 007 kr	0,70	998 005 kr
Diskonteringsränta (3% kostnader och effekt)	0% kostnader och effekt	[---]	974 190 kr
	5% kostnader och effekt	[---]	1 013 023 kr
Startålder (69,4 år)	60 år	[---]	992 316 kr
	75 år	[---]	1 009 048 kr
Tidshorisont ([---])	[---] år	[---]	998 005 kr
	[---] år	[---]	1 023 732 kr
OS extrapoleringsfördelning (Jaypirca = weibull, SOC = generaliserad gamma)	Log-logistisk för båda armarna	[---]	827 489 kr
	Weibull för båda armarna	[---]	1 040 221 kr
HR = 1 (vid KM-datas slut)	HR justeras inte	[---]	1 085 406 kr
TTD extrapoleringsfördelning (spline, k=1)	TTD = PFS	[---]	1 079 666 kr
Livskvalitetsvikter (PFS = [---], PD = [---])	+ 10%	[---]	913 607 kr
	- 10%	[---]	1 099 583 kr
Efterföljande behandling ([---] får BSC)	100% BSC	[---]	998 202 kr
	0% BSC	[---]	1 016 210 kr
Efterföljande behandling ([---])	Efterföljande behandling [---]	[---]	1 069 613 kr

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Låg	Modellens struktur fångar tillståndet på ett korrekt sätt genom att förväntade hälsotillstånd finns med och speglar förväntad användning i svensk klinisk praxis. Patientkaraktäristika bedöms överensstämna med den svenska patientpopulationen.

2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Relativ effekt	<i>Mycket hög</i>	TLV utgår från att Jaypirca har en effektfördel i den hälsoekonomiska analysen. Hur stor effektfördelen Jaypirca har i förhållande till standardbehandling är behäftad med mycket hög osäkerhet då den relativa effekten baseras på indirekta jämförelser som inkluderar heterogena patientpopulationer.
ii) Andel patienter lämpliga för CAR T.	<i>Hög</i>	Båda behandlingsarmar innehåller patienter som är lämpliga för behandling med CAR-T. Dessa patienter har sannolikt bättre prognos jämfört med de som inte är lämpliga. I jämförelsearmen är det inte identifierat hur många av patienterna som bedöms lämpliga för CAR-T-behandling. Hur detta påverkar den relativa effekten är förknippad med hög osäkerhet.
iii) Progressionsfri överlevnad saknar statistisk signifikans	<i>Hög</i>	Företagets indirekta jämförelse visar inte någon statistiskt signifikant fördel för Jaypirca gällande PFS. TLV antar därför att progressionsfri överlevnad mellan armarna är densamma. Detta antagande bidrar med osäkerheter i analysen.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Medelhög</i>	Osäkerheten i precisionen i TLV:s skattning kostnad per vunnet QALY bedöms vara hög.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Jaypirca vid behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) som tidigare har behandlats med en hämmare av Brutons tyrosinkinas (BTK-hämmare). TLV bedömer att det relevanta jämförelselalternativet utgörs av en standardbehandlingskorg bestående av olika kemoterapier (SOC). Jaypirca bedöms ha en bättre klinisk effekt jämfört med SOC. Därmed baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsnyttoanalys.

Det råder stora osäkerheter kring den relativa effekten då den är baserad på indirekta jämförelser med heterogena patientpopulationer. Den analyserade patientpopulationen innehåller patienter som är lämpliga för behandling med CAR-T men av någon anledning inte får det. Dessa patienter har sannolikt bättre prognos och överlevnad jämfört med patienter som inte är lämpliga. Andelen CAR-T-lämpliga patienter i jämförelsearmen är inte identifierad, vilket innebär att skattningen av överlevnaden är förknippad med osäkerheter. TLV modellerar PFS utan någon fördel för Jaypirca. För OS modellerar TLV båda armarna med lägre överlevnad jämfört med företaget.

Läkemedelskostnaden för Jaypirca är den största kostnaden i både företagets och TLV:s analys. Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och regionerna kommit överens om att teckna en sidoöverenskommelse. Sidoöverenskommelsen innebär att läkemedelskostnaderna för användning minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget. TLV visar resultat både inklusive och exklusive sidoöverenskommelsen.

I TLV:s kostnadsnyttoanalys skattas kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår, exklusive sidoöverenskommelsen, till cirka [---] kronor och patienterna som behandlas vinner 0,70 fler kvalitetsjusterade levnadsår än jämförelsealternativet. I TLV:s kostnadsnyttoanalys skattas kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår, inklusive sidoöverenskommelsen, till nästan 1 miljon kronor.

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

10 Referenser

- [1] Regionala cancercentrum i samverkan (RCC), "Nationellt vårdprogram Mantelcellslymfom. 2023-06-27. Version 4.0.," [Online]. Available: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/mantelcellslymfom/vardprogram/>
- [2] I. Glimelius. "Mantelcellslymfom." <https://www.internetmedicin.se/hematologi/mantelcellslymfom>
- [3] Regionala cancercentrum i samverkan (RCC), "Nationella kvalitetsregistret för lymfom Årsrapport nationellt kvalitetsregister. Diagnosår: 2000-2023," Accessed: 2025-02-17. [Online]. Available: <https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/rapporter/lymfom-nationell-kvalitetsrapport-2000-2023.pdf>
- [4] E. Cencini *et al.*, "Survival Outcomes of Patients with Mantle Cell Lymphoma: A Retrospective, 15-Year, Real-Life Study," *Hematol Rep*, vol. 16, no. 1, pp. 50-62, Jan 18 2024, doi: 10.3390/hematolrep16010006.
- [5] E. Silkenstedt and M. Dreyling, "Mantle cell lymphoma-Update on molecular biology, prognostication and treatment approaches," *Hematol Oncol*, vol. 41 Suppl 1, pp. 36-42, Jun 2023, doi: 10.1002/hon.3149.
- [6] M. Jerkeman *et al.*, "Nationwide Assessment of Patient Trajectories in Mantle Cell Lymphoma: The Swedish MCLcomplete Project," *Hemasphere*, vol. 7, no. 8, p. e928, Aug 2023, doi: 10.1097/HS9.0000000000000928.
- [7] J. F. Wang *et al.*, "A National Cancer Database Study of Survival Trends in Patients with Mantle Cell Lymphoma Stratified By Age Group," *Blood*, vol. 142, Supplement 1, p. 1663, 2023, doi: 10.1182/blood-2023-179611.
- [8] G. Hess *et al.*, "Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study," *Br J Haematol*, vol. 202, no. 4, pp. 749-759, Aug 2023, doi: 10.1111/bjh.18519.
- [9] FASS. "Jaypirca." <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20220530000026&docType=6#pharmacological>
- [10] EMA, "Jaypirca : EPAR - Public assessment report." <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jaypirca#authorisation-details> .
- [11] TLV. "Imbruvica ingår i högkostnadsskyddet med begränsning för ytterligare en patientgrupp." <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-09-23-imbruvica-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning-for-ytterligare-en-patientgrupp.html>
- [12] S. Rule *et al.*, "Allogeneic stem cell transplantation as part of front line therapy for Mantle cell lymphoma," *British Journal of Haematology*, vol. 184, no. 6, pp. 999-1005, 2019, doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.15723>.
- [13] A. R. Mato *et al.*, "Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study," *Lancet*, vol. 397, no. 10277, pp. 892-901, Mar 6 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00224-5.
- [14] B. D. Cheson *et al.*, "Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification," *J Clin Oncol*, vol. 32, no. 27, pp. 3059-68, Sep 20 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [15] M. Wang *et al.*, "Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study," *J Clin Oncol*, vol. 41, no. 3, pp. 555-567, Jan 20 2023, doi: 10.1200/JCO.21.02370.

- [16] EMA, "Jaypirca - Produktresumé." [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/sv/documents/product-information/jaypirca-epar-product-information_sv.pdf.
- [17] NICE, "Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma Technology appraisal guidance TA502," 2018. [Online]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502>.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

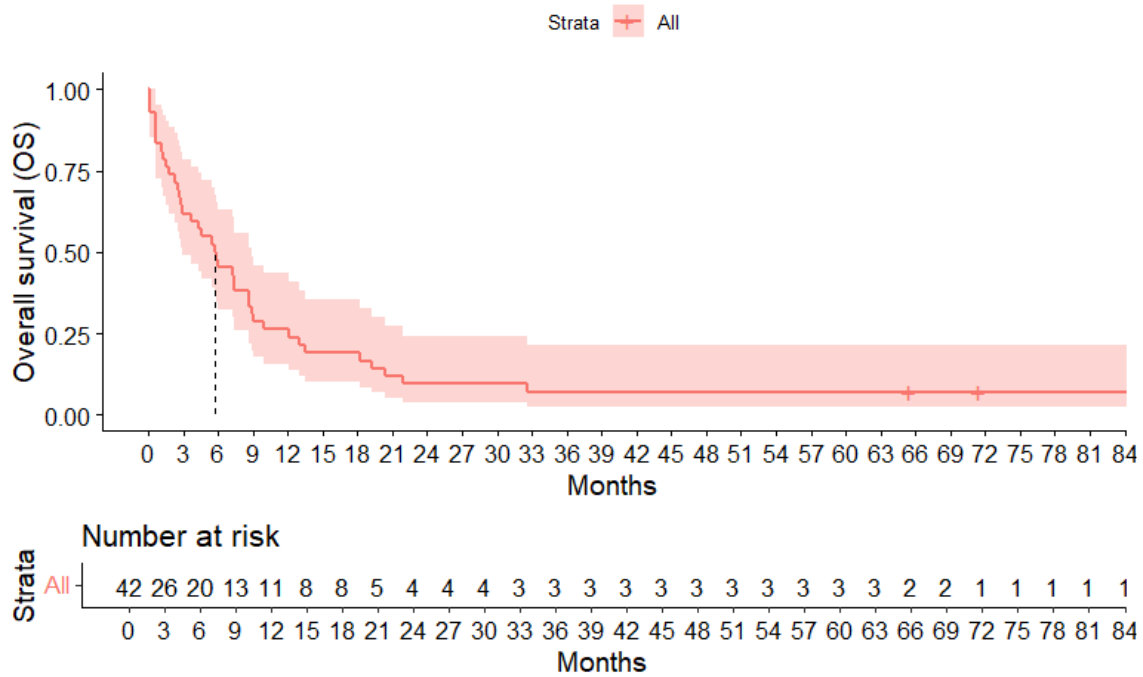
10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Bilaga 2. Överlevnadsdata för MCL-patienter med behandling efter BTK-hämmare i svensk klinisk praxis.



Överlevnadsdata från Svenska Lymfomregistret för patienter med refraktär MCL som påbörjat en efterföljande behandling efter progression på tidigare BTK-hämmare (n=42). Den första patienten började sin post-BTK-behandling 2013, den sista 2023. Datauttag: mars 2025.