

Hälsoekonomisk bedömning av Tecartus (brexukabtagen- autoleucel)

Infusionsvätska med $0,4-2 \times 10^8$ celler, dispersion.

Utvärderad indikation

Behandling av vuxna patienter 26 år och äldre med recidiverande eller refraktär B-cellsprekursor akut lymfatisk leukemi (B-ALL).

Datum för beslut av underlag: 2024-04-25

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Mirjana Poljakovic (medicinsk utredare), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom) och Mattias Ahlstedt (jurist)

Kliniska experter: Helene Hallböök, docent och överläkare, Sektionen för hematologi på Akademiska sjukhuset, har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bunden av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Gilead Sciences

Diarienummer: 3286/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Akut lymfatisk leukemi (ALL) är en cancersjukdom som utgår från omogna lymfatiska celler i benmärgen och leder till en kraftig ökning av antalet av dessa celler.
- Den aktuella utvärderingen avser Tecartus (brexukabtagen autoleucel) för behandling av vuxna patienter 26 år och äldre med recidiverande eller refraktär (R/R) B-cellsprekursor ALL.
- Tecartus är ett genterapiläkemedel. Patientens egna T-lymfocyter har genetiskt modifierats med hjälp av en retroviral vektor som kodar för en anti-CD19-specifik chimär antigenreceptor (CAR). Tumörceller som på ytan uttrycker antigenet CD19 känns igen av de genetiskt modifierade cellerna och dör via T-cellsmedierad cytotoxicitet.
- TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Tecartus utgörs av kemoterapi som för en del följs av bryggbehandling (antikroppsbehandling med exempelvis inotuzumab ozogamicin eller blinatumomab) och allogen hematopoetisk stamcells-transplantation med tillägg av tyrosinkinashämmare för de som är Philadelphiakromosom positiva, då dessa behandlingar, liksom Tecartus, tillsammans syftar till bot för en andel patienter. För den grupp patienter som enbart kan erbjudas palliativ behandling är bästa understödjande behandling relevant jämförelsealternativ.
- Effekt och säkerhet av Tecartus hos patienter med R/R B-cellsprekursor ALL har utvärderats i en enkelarmad fas I/II-studie (ZUMA-3). Totala fullständiga remissionsfrekvensen, OCR var 58 procent för patienter som var 26 år eller äldre. Median återfallsfri överlevnad var [-] månader och total överlevnad var [--] månader. Effekten av Tecartus bedöms av EMA vara relevant för aktuell patientgrupp.
- Företaget utvärderar effekten av Tecartus i förhållande till relevant jämförelsealternativ genom indirekta jämförelser. De indirekta jämförelserna visar en fördel för Tecartus avseende både total överlevnad och händelsefri överlevnad. Indirekta jämförelser är dock förknippade med stora osäkerheter baserat på skillnader i de jämförande studierna, lågt patientantal, samt att alla prognostiska faktorer inte kunde justeras för i alla analyser. I avsaknad av en direkt jämförande studie är storleken på den relativa effekten mellan brexukabtagen autoleucel och aktuella behandlingsalternativ svårvärderad.
- Det pris som företaget använder i den hälsoekonomiska modellen för Tecartus är 3 781 500 kronor. Kostnad uppkommer dock bara för 78 procent av de som genomgick leukaferes. Det motsvarar andelen som fick infusion av Tecartus efter leukaferes.
- Om andelen patienter som så småningom botas bland de som genomgår leukaferes inför behandling med Tecartus är 23 procent är kostnad per vunnet QALY enligt modellering cirka 890 000 kronor. Motsvarande för en botandel om 18 procent är enligt modelleringen cirka 970 000 kronor. TLV bedömer att botandelar i denna omfattning är rimlig. Högre botandelar ger lägre kostnad per vunnet QALY. I modelleringarna är det endast om bot efter behandling med Tecartus inte förekommer som kostnad per vunnet QALY stiger påtagligt. Dock baseras modelleringen på en indirekt jämförelse. Om relativeffekten skulle vara exempelvis hälften så stor som den som är använd i modellen skulle kostnad per vunnet QALY fördubblas.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Akut lymfatisk leukemi (ALL).....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet brexukabtagen autoleucel.....	6
3	Hälsoekonomi.....	23
3.1	Effektåått.....	24
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	27
4	Resultat.....	28
4.1	Företagets grundscenario.....	28
4.2	TLV:s scenario.....	29
4.3	Budgetpåverkan.....	30
5	Referenser.....	31
	Bilagor.....	33
	Bilaga 1 Baslinjekarakteristika för patienter i fas II och I+II i ZUMA-3.....	33
	Bilaga 2 OCR subgruppsanalys.....	34
	Bilaga 3 Jämförelse av OS och RFS i ZUMA-3.....	35
	Bilaga 4 Baslinjekarakteristika för patienter i fas I av ZUMA-3.....	36
	Bilaga 5 Indirekta jämförelser.....	37
	Bilaga 6 SCHOLAR-3.....	40

1 Bakgrund

TLV har tidigare genomfört en hälsoekonomisk bedömning av Tecartus (dnr 1408/2020) vid behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) efter två eller fler linjers systemisk behandling med bland annat en typ av cancerläkemedel kallade brutons tyrosinkinashämmare (BTK-hämmare).

2 Medicinskt underlag

2.1 Akut lymfatisk leukemi (ALL)

Ordet leukemi härstammar från grekiskan och betyder vitt blod. Namnet förklaras av att blodet hos den sjuke innehåller onormalt många vita blodkroppar [1]. Akut lymfatisk leukemi (ALL) är en cancersjukdom som utgår från omogna lymfatiska celler, lymfoblaster, i benmärgen och leder till en kraftig ökning av dessa celler [2] genom okontrollerad celledelning. Lymfoblasterna kan inte utvecklas till mogna lymfocyter som vanligtvis utgör en viktig del i immunförsvaret. Lymfoblasterna kan dessutom tränga undan produktionen av normala blodkroppar [3].

Akut lymfatisk leukemi är en ovanlig sjukdom med cirka 50 nya fall per år hos vuxna i Sverige. Incidensen är något högre hos män. Medianålder vid insjuknande är runt 50 år [2, 3]. Symptomen på sjukdomen kan antingen vara vaga, med trötthet och infektionsbenägenhet, eller dramatiska och direkt livshotande. Obehandlad har sjukdomen vanligen ett snabbt förlopp. Beroende på cellinje, B- eller T-lymfoblastlinje, och mognadsgrad delas sjukdomen in i olika undergrupper, B-ALL och T-ALL. B-ALL är vanligast och är jämnt fördelad över åldrarna. B-ALL kännetecknas av att blasterna uttrycker bland annat proteinet CD19 på cellytan. Ungefär hälften av patienterna med B-ALL har recidiverande¹ eller refraktär² (R/R) sjukdom [2, 4].

Genetisk analys av tumörceller rekommenderas inför val av behandling. Den så kallade Philadelphia-kromosomen³ (Ph), är den vanligast förekommande genetiska förändringen hos patienter med B-ALL. 26 procent av vuxna patienter har Ph-positiv ALL och förekomsten av Philadelphia-kromosom ökar med stigande ålder [2].

Huvudsyftet med behandlingen är att uppnå komplett remission och bot av sjukdomen [3]. Nära 90 procent av patienter med ALL får kurativ syftande behandling. Icke kurativ behandling ges nästan enbart till patienter i ålder över 70 år [3]. Nästan alla patienter under 65 år uppnår komplett remission inom en till två månaders intensiv induktionsbehandling med kombinationskemoterapi. Hos äldre patienter uppnås komplett remission i två tredjedelar av fallen [5]. Återfall ses hos drygt en tredjedel av patienterna och är starkt relaterad till ålder där ökande frekvens ses med stigande ålder. Prognosen vid återfall är dålig och blir sämre för varje återfall som fås [6]. Även om ny remission uppnås är durationen som regel kort och överlevnaden för dessa patienter begränsad. Ålder, immunfenotyp (T-ALL eller B-ALL) eller Ph-positiv sjukdom har en avgörande betydelse för överlevnaden [3].

2.2 Läkemedlet

Tecartus är ett genterapiläkemedel där aktiv substans, brexukabtagen autoleucel (KTE-X19), består av patientens egna genetiskt modifierade T-lymfocyter [7, 8]. Celler har modifierats med

¹ Recidiverande sjukdom innebär att ett behandlings svar observerats vid senaste behandlingsregim men att återfall dokumenterats därefter

² Refraktär sjukdom innebär att senaste behandlingsregim inte resulterat i ett komplett eller partiellt svar.

³ Philadelphia-kromosom (Ph) är resultatet av ett utbyte av genetiskt material mellan kromosom 9 och kromosom 22. En ny onormal kromosom 22 bildas innehållandes en liten del av kromosom 9. Detta leder till en ny genprodukt som kallas BCR-ABL1. BCR-ABL1 bildar ett tyrosinkinase som hela tiden är aktivt och stimulerar celledelning.

hjälp av en retroviral vektor⁴ som uttrycker en anti-CD19⁵-specifik chimär antigenreceptor (CAR). Antigenreceptorn består av ett murint anti-CD19-specifikt antikroppfragment kopplat till samstimulerande CD28-domän och CD3-zetasignaldomän.

Tillverkningsprocess av CAR-T-celler börjar med att patienten genomgår så kallad leukaferes, då det från blodet sorteras fram ett koncentrat av leukocyter. Primära T-celler som finns i leukocytkoncentrat anrikas⁶ i flera steg. Därefter sker aktivering och genetisk modifiering av celler. Modifierade T-celler kultiveras sedan för att generera fler celler.

Den 14 december 2020 godkände den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) Tecartus för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellsymfom (MCL). Sedan september 2022 är produkten även godkänd för behandling av ALL i enlighet med den utvärderade indikation till föremål för detta hälsoekonomiska underlag.

Tecartus är klassificerat som ett säräkemedel sedan 13 november 2019 vid behandling av MCL och sedan 19 oktober 2020 vid behandling av ALL.

Tecartus har ett villkorat godkännande, vilket innebär att företaget ska inkomma med uppföljningsdata från ZUMA-3 i oktober 2024 samt genomföra och redovisa resultat av en prospektiv observationsstudie baserad på registerdata i december 2027. Syftet är att bekräfta att effekten av Tecartus håller i sig vid längre uppföljning.

2.2.1 Indikation

Tecartus är avsett för behandling av:

- vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellsymfom efter två eller fler linjers systemisk behandling med bland annat en Brutons tyrosinkinashämmare (BTK-hämmare).
- vuxna patienter 26 år och äldre med recidiverande eller refraktär B-cellsprekursor akut lymfatisk leukemi (B-ALL).

Det hälsoekonomiska underlaget i denna utvärdering rör enbart Tecartus vid behandling av ALL.

2.2.2 Verkningsmekanism

Patientens egna T-lymfocyter har modifierats för att känna igen och angripa B-celler som på cellytan uttrycker CD19 [7-9]. CAR T-cellerna uttrycker ett enkelkedjat antikroppsfragment riktat mot CD19. När CAR T-celler känner igen CD19-uttryckande celler förökar sig CAR T-cellerna snabbt i antal inuti kroppen och T-cellsmedierad cytotoxicitet samt cytokinfrisättning orsakar död av tumörceller som uttrycker CD19.

2.2.3 Dosering/administrering

Tecartus måste administreras på en kvalificerad behandlingsenhet. Tecartus är endast avsett för autolog⁷ användning och ges som en engångsdos för infusion innehållande en dispersion för infusion av CAR-positiva viabla T-celler i en behållare. Måldosen är 1×10^6 CAR-positiva levande T-celler per kg kroppsvikt, eller högst 1×10^8 CAR-positiva viabla T-celler för patienter som väger 100 kg eller mer, i cirka 68 ml dispersion i en infusionspåse.

Det rekommenderas att Tecartus infunderas 2–14 dagar efter slutförd lymfocytreducerande kemoterapi. Lymfocytreducerande kemoterapiregim består av intravenös administrering av cyklofosamid 900 mg/m² två dagar innan infusion av Tecartus samt fludarabin 25 mg/m²

⁴ En virusvektor som fungera som en transportör av DNA in i levande celler

⁵ CD19 är förkortning för Cluster of Differentiation 19, ett B-lymfocytantigen.

⁶ Vid anrikning selekteras CD4- och CD8-positiva T-celler fram med hjälp av magnetiska beads täckta med antikroppar som känner igen CD4 och CD8.

⁷ Patientens egna celler används för att framställa behandlingen och återförs sedan till patienten.

fjärde, tredje och andra dagen innan infusion av Tecartus. Tillgänglighet av CAR T-celler måste bekräftas innan lymfocytreducerande regim påbörjas.

För att minimera risken för akuta infusionsreaktioner rekommenderas att patienten premedicineras med paracetamol och antihistamin (till exempel difenhydramin) intravenöst eller oralt innan infusionen. Läkemedel innehållande tocilizumab⁸ och akututrustning måste finnas till hands ifall patienten får en potentiellt allvarlig biverkning kallad cytokinfrisättningssyndrom (CRS). Patienter bör övervakas dagligen under de första tio dagarna efter infusion, för tecken och symtom på potentiellt CRS, neurologiska biverkningar och annan toxicitet. Enligt produktresumén bör läkaren överväga inläggning på sjukhus under de första tio dagarna efter infusionen. Patienterna rekommenderas även att stanna i närheten av en kvalificerad behandlingsenhet i minst fyra veckor efter infusionen.

2.3 Behandling

Målsättningen med behandlingen vid ALL är att uppnå komplett remission och bot av sjukdomen [3]. Behandlingen av ALL kan delas in i tre olika faser; induktion, konsolidering och underhållning. Målet med induktionsbehandlingen är att reducera antalet cancerceller i benmärgen och uppnå komplett remission. Vid konsolideringen är målsättningen att bli av med de cancerceller som finns kvar efter den aggressiva induktionen. Patienter med dålig prognos och med mycket hög risk för återfall kan genomgå allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-HSCT)⁹ under denna fas. Syftet med underhållsbehandlingen är att förhindra återfall [10, 11] och kan pågå vanligtvis i två till tre år och för vissa undergrupper kan det vara en tillsvidarebehandling [10, 12].

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer vid B-ALL

Sammanfattande information om aktuella behandlingsrekommendationer vid B-ALL är hämtad från det nationella vårdprogrammet för akut lymfatisk leukemi, 2023-08-22, version 2.0 [2].

Behandling av B-ALL är uppdelad efter genetisk undergrupp samt ålder och består av kombinationer av multipla läkemedel som ges enligt noggrant utarbetade protokoll och under lång tid. Flera läkemedel tolereras sämre och ger mer biverkningar vid stigande ålder och samsjuklighet. Åldersgränserna är dock inte absoluta och hänsyn måste tas till biologisk ålder och samsjuklighet. Genetiska förändringar, som uppkommit i de sjuka cellerna, är viktiga att kartlägga. Den så kallade Philadelphiakromosomen (Ph), *BCR::ABL1*, är den vanligast förekommande vid B-ALL och påverkar val av behandling.

Primärbehandling

Valet av primärt behandlingsprotokoll beror på patientens ålder, samsjuklighet, typ av ALL, leukocyttal vid diagnos, cytogenetiska avvikelser och mätbar/minimal resterande sjukdom (MRD¹⁰). Patienter med Ph-negativ B-ALL behandlas vanligast enligt ALLTogether⁰¹ och NOPHO ALL 2008-protokollen. Patienter med Ph-positiv B-ALL behandlas enligt ABCDV¹¹, SWALL/EWALL¹² eller steroider, samtliga i kombination med tyrosinkinashämmare (TKI).

För samtliga patienter utvärderas behandlingsresultat med upprepade benmärgsprov och analys av MRD. Efter avslutad induktionsbehandling ges underhållsbehandling.

Allo-HSCT rekommenderas till patienter upp till cirka 65 år med Ph-negativ B-ALL som behandlas i kategorin högrisk allo-HSCT enligt riskstratifieringen i NOPHO ALL 2008-

⁸ Tocilizumab är en monoklonal (IgG1) antikropp specifikt riktad mot lösliga och membranbundna interleukin (IL) 6 receptorer.

⁹ Allo-HSCT, vid allogen hematopoetisk stamcellstransplantation kommer de blodbildande stamcellerna från en donator.

¹⁰ MRD står för minimal residual disease, det vill säga minimal kvarvarande leukemisjukdom och definieras ofta som maximalt 1 leukemicell per 1000 kärnförande benmärgsceller. Kan mätas med PCR eller flödescytometri.

¹¹ Förkortning av behandlingskombination innefattande Ara C (cytosine arabinoside), betametason, cyklofosamid, daunorubicin och vinkristin.

¹² Behandling baseras på metotrexat (intratekalt leukovorin), dexametason, vinkristin, PEG Asparaginase och cytarabin

protokollet eller ALLTogether⁰¹ samt till patienter med Ph-positiv ALL som i sig innebär högrisksjukdom. Stabil remission inkluderande minst MRD under 0,01 procent eftersträvas för allo-HSCT [2].

Behandling vid återfall och refraktär sjukdom

Återfall (recidiv) definieras som MRD över 0,01 procent eller extramedullär sjukdom¹³ förtusatt att MRD under 0,01 procent tidigare uppnått. Deltagande i kliniska studier bör undersökas. Målet med kurativ intention är att uppnå MRD-negativitet och allo-HSCT bör övervägas, särskilt om patienten inte tidigare genomgått denna behandling.

Refraktär sjukdom definieras som MRD över 0,01 procent efter första konsolidering. Samma typ av behandling kan övervägas vid refraktär sjukdom som efter återfall men patienter som behandlats enligt högriskarmen i protokollen ALLTogether och NOPHO ALL 2008 har redan fått en intensiv behandling som innehåller de flesta cytostatika som ingår i rekommenderade återfallskurer. För dessa patienter bör man överväga antikroppsmedierad¹⁴ behandling om målet är att nå allo-HSCT. Förekomst av extramedullär sjukdom kräver speciella behandlingsval för att erhålla god behandlingseffekt.

Behandling vid recidiverande eller refraktär sjukdom utgörs ofta av förnyad intensivbehandling i form av en kombination av kemoterapi, steroider och eventuellt antikroppsbehandling. För patienter med Ph-positiv ALL rekommenderas byte av TKI. Cytostatikakurerna, i form av NOPHO ALL 2008 HR block B, MEA¹⁵, FLAG-Asparaginas (FLAG-ASP)¹⁶, FLAG-Idarubicin (FLAG-IDA)¹⁷ med eller utan asparaginas, innebär betydande risk för toxicitet och komplikationer. Val av behandling beror av flera faktorer, där samsjuklighet, undergrupp av ALL och tidpunkt för återfall vägas in. Behandling med Blincyto (blinatumomab¹⁸) eller Besponsa (inotuzumab ozogamicin¹⁹) rekommenderas som brygga till allo-HSCT [13, 14]. Målet med behandlingen är att uppnå remission med låg MRD för att i de fall det är möjligt genomföra allo-HSCT.

Om inte allo-HSCT, DLI²⁰ eller CAR-T-behandling är möjlig är möjligheterna till långtidssjukdomsfrihet vid återfall eller refraktär sjukdom mycket begränsade. Patienter som inte tål remissionssyftande behandling bör erbjudas palliativ behandling.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att behandlingsregimerna FLAG-IDA, FLAG-ASP, ABCDV och MEA är relevanta jämförelsealternativ till Tecartus. Företaget motiverar val av relevant jämförelsealternativ med att jämförelsealternativen överensstämmer med nationella behandlingsrekommendationer samt med utlåtande från företagets kliniska expert. Företaget uppger att de valda behandlingsregimerna omfattar både Ph-positiva och Ph-negativa patienter. Jämförelsealternativ till Tecartus i den hälsoekonomiska analysen utgörs därmed av en korg av ovan nämnda behandlingsregimer i proportioner som angivits av företagets kliniska expert. I den hälsoekonomiska analysen har företaget även jämfört Tecartus med Besponsa (inotuzumab ozogamicin) och Blincyto (blinatumomab) som känslighetsanalyser.

¹³ Extramedullär sjukdom: sjukdomen är belägen eller förekommer utanför ryggmärgen såsom i lever, mjälten eller lymfknutorna.
¹⁴ De två godkända antikropparna vid B-ALL är Besponsa och Blincyto. Blincyto har indikation från 1 års ålder medan Besponsa endast har indikation för vuxna.

¹⁵ Cytostatikakombination bestående av mitoxantron, etoposid och cytarabin.

¹⁶ Cytostatikakombination bestående av fludarabin, cytarabin, pegylerad-asparaginas och GCSF (granulocyte colony-stimulating factor).

¹⁷ Cytostatikakombination bestående av fludarabin, cytarabin, GCSF och idarubicin.

¹⁸ Blinatumomab (Blincyto) är indicerat som behandling vid ALL och kräver CD19 uttryck på lymfoblasterna. NT-rådets rekommendation är att Blincyto kan användas som bryggbehandling vid ALL till patienter inför hematopoetisk stamcellstransplantation efter att patienten har uppnått god respons.

¹⁹ Inotuzumab ozogamicin (Besponsa) är indicerat som behandling vid ALL och kräver CD22 uttryck på lymfoblasterna. NT-rådets rekommendation är att Besponsa kan användas vid akut lymfatisk leukemi (ALL) till patienter som är planerade för fortsatt behandling med transplantation av hematopoetiska stamceller. Målet med behandlingen är att patienten ska uppnå god respons inför stamcellstransplantation och 2 behandlingcykler av Besponsa rekommenderas.

²⁰ DLI: donatorlymfocytinfusion

TLV:s diskussion

Patienter med ALL utgör en heterogen behandlingsgrupp. Behandlingsval för patienter som drabbas av återfall eller har refraktär sjukdom styrs bland annat av ålder, samsjuklighet, funktionsstatus och tidigare behandlingssvar. Enligt TLV:s kliniska expert skulle Tecartus kunna utgöra ett behandlingsalternativ:

- för patienter utan stor samsjuklighet och i ålder för att kunna genomföra allo-HSCT som är antingen primärt refraktära eller har återfallit i sin sjukdom då dessa patienter har sviktat på kemoterapi (samt TKI vid Ph-positiv sjukdom) och vanligen även bryggbehandling och därmed inte nått en nog djup remission för att kunna genomföra allo-HSCT.
- vid återfall efter allo-HSCT då DLI inte är effektiv eller då en andra stamcellstransplantation inte är lämplig.
- för patienter som på grund av ålder eller samsjuklighet inte är lämpliga för allo-HSCT eller när en lämplig donator inte har kunnat identifieras dels då patienter som är primärt refraktära sviktat på kemoterapi (samt TKI vid Ph-positiv sjukdom), dels då patienter återfaller efter primärt behandlingsprotokoll för ALL.

För samtliga dessa patienter saknas det enligt TLV:s kliniska expert ytterligare kurativt syftande behandlingsalternativ.

Både det nationella vårdprogrammet och TLV:s kliniska expert menar att allo-HSCT bör eftersträvas om intentionen med behandlingen är att uppnå bot. För bästa möjliga resultat av allo-HSCT ska patienten helst uppnå MRD-negativitet innan transplantation. Samma behandling kan övervägas för refraktära patienter. Dock har en stor del av dessa patienter redan fått de flesta cytostatika som ingår i rekommenderade återfallskurer. Om målet för dessa patienter är att uppnå allo-HSCT bör man överväga antikroppsmedierad behandling innan transplantation [2].

Enligt nationella vårdprogrammet för ALL rekommenderas FLAG-idarubicin +/- asparaginase, NOPHO ALL 2008 HR block B, FLAG-asparaginase, MEA, blinatumomab, Inotuzumab ozogamicin, TKI och CAR-T (med tisagenlecleucel för patienter upp till 25 år) som remissionssyftande behandling vid återfall och refraktär sjukdom (om de inte redan har använts vid refraktär ALL enligt TLV:s kliniska expert). Enligt TLV:s kliniska expert måste uppföljande behandling ske med allo-HSCT för patienter för vilka behandlingen har ett kurativt/botande syfte, detta med undantag för CAR-T. Således anser TLV:s kliniska expert att man inte ska se dessa rekommenderade remissionssyftande kurer som ensam behandling om man syftar till bot.

Experten uppger att med kurativ intention bör de rekommenderade remissionssyftande behandlingarna FLAG-idarubicin +/- asparaginase, NOPHO ALL 2008 HR block B, FLAG-asparaginase eller MEA efterföljas av konsoliderande kemoterapi och därefter allo-HSCT eller DLI. Enligt det nationella vårdprogrammet och TLV:s kliniska expert kan ovan nämnda kurer användas som remissionssyftande behandling utan möjlighet till bot i de fall där behandling med allo-HSCT, DLI eller CAR-T inte är möjlig. Syftet med remissionsbehandlingen är att vinna en tids sjukdomsfrihet för patienten utan möjlighet till långvarig remission. I dessa fall måste toxicitet kontra vinst noggrant vägas in då de ovan nämnda kurer bland annat ger hög risk för infektionskomplikationer och lång sjukhusvård.

Blinicyto och Besponsa rekommenderas enligt vårdprogrammet som remissionssyftande behandling som brygga till allo-HSCT, det vill säga dessa behandlingar används till patienter som inte svarar tillräckligt på kemoterapi inför stamcellstransplantation för att om möjligt uppnå MRD-negativitet inför transplantation. Tidigare refraktära patienter för konventionell behandling får denna behandling direkt (efter blastreducerande terapi), medan patienter som återfallit oftast först får konventionell kemoterapi.

Tyrosinkinashämmare ges som tillägg till konventionell kemoterapi för patienter som är Ph-positiva. Enligt TLV:s kliniska expert kan TKI även ges till Ph-negativa B-ALL-patienter om dessa är ABL-klass positiva²¹. Således kan TKI efter recidiv användas både vid kurativt syftande behandling, det vill säga när målet är att nå allo-HSCT, samt som remissionssyftande behandling utan möjlighet till bot. Vid det sistnämnda behandlingsalternativet används TKI enligt TLV:s kliniska expert som avancerad palliativ vård där enstaka patienter ibland kan få längre tids svar.

Behandling med CAR-T rekommenderas enligt nationella vårdprogrammet som remissionssyftande behandling. Enligt TLV:s kliniska expert har CAR-T vid behandling samtidigt botande syfte då CAR-T, till skillnad från behandling med allo-HSCT, kan ges utan att remission har uppnåtts. Då behandling med CAR-T har en kurativ intention anser TLV:s kliniska expert att CAR-T inte rakt av kan jämföras med remissionssyftande behandling eftersom dessa i sig inte har botande potential, om man inte går vidare till allo-HSCT eller möjligen DLI. Klinisk expert anger att internationellt används CAR-T som remissionssyftande behandling i viss utsträckning, men att det är osäkert huruvida Tecartus kommer att användas på samma sätt i Sverige. Experten uppger att det i dagsläget är mest troligt att Tecartus inte i hög grad kommer att användas som remissionssyftande behandling inför stamcellstransplantation i svensk klinisk praxis.

Sammanfattningsvis, behandling med kurativ intention involverar allo-HSCT för patienter med B-ALL som är refraktära eller har fått återfall. För att uppnå tillräckligt behandlingsvar inför allo-HSCT kan olika kemoterapier med eller utan TKI samt antikroppsmedierad behandling användas. Tecartus kan för dessa behandlingar utgöra ett alternativ. För en viss andel patienter som inte har någon annan behandling att tillgå än bästa understödande vård, skulle Tecartus kunna utgöra ett behandlingsalternativ.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till Tecartus utgörs av kemoterapi och antikroppsbehandling, följt av allogen hematopoetisk stamcellstransplantation, då dessa behandlingar, liksom Tecartus, tillsammans syftar till bot för en andel patienter. Jämförelsealternativet för Tecartus vid behandling av patienter för vilka endast palliativ behandling kan erbjudas bedömer TLV är bästa stödande behandling.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet brexukabtagen autoleucel

2.4.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet för Tecartus med den aktiva substansen brexukabtagen autoleucel (KTE-X19) hos patienter med recidiverande eller refraktär (R/R) B-cellsprekursor ALL har undersökts i studien ZUMA-3 (NCT02614066), en pågående, fas I/II, enarmad, öppen, multicenterstudie.

Villkorligt europeiskt marknadsgodkännande för Tecartus baseras på fas II av ZUMA-3 med stöd från en retrospektiv studie, SCHOLAR-3, genomförd på vuxna patienter med R/R B-ALL från tidigare kliniska studier [6].

Metod

Patienter som inkluderades i studien var 18 år eller äldre, hade funktionsstatus 0–1 enligt skalan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS), adekvat njur-, lever-, lung-, och hjärtfunktion och hade R/R B-ALL med morfologisk sjukdom i benmärgen (över 5% lymfoblaster). Recidiv eller refraktär definierades som något av följande: primärt refraktär; första återfall efter remission ≤ 12 månader; återfall eller refraktär efter andra linjens eller högre behandling; återfall eller refraktär efter allo-HSCT (förutsatt att transplantationen skedde ≥ 100 dagar före

²¹ ABL-klass positiva patienter har genetisk fusion mellan flera olika gener som, liksom *BCR::ABL1* fusion, funktionellt resulterar i ständig aktivering av ABL-signalvägen.

rekrytering till studien och att inga immunsuppressiva läkemedel intogs ≤ 4 veckor före rekrytering till studien). Patienter som tidigare behandlats med blinatumomab samt inotuzumab ozogamicin tilläts i studien. Patienter med Ph-positiv sjukdom inkluderades om de var intoleranta mot TKI-behandling eller om de hade R/R B-ALL efter behandling med två olika TKI. Patienter som tidigare behandlats med annan CD-19-riktad behandling än blinatumomab, fått DLI 28 dagar innan registrering i studien eller fått behandling för transplantat-mot-värdsjukdom²² fyra veckor innan registrering i studien exkluderades från studien.

I väntan på CAR-T-cellbehandling tilläts överbryggande terapi efter leukaferes och innan påbörjad konditionerande kemoterapi för patienter med hög sjukdomsburda²³. Behandlingar tillåtna enligt studieprotokollet var VAD²⁴, hydroxyurea, merkaptopurin, DOMP²⁵, FLAG/FLAG-IDA²⁶ och mini-hyper -CVAD²⁷. Behandling med TKI tilläts med ovan nämnda cytostatika kurer för patienter med Ph-positiv B-ALL eller Ph-liknande ALL.

Innan infusion av brexukabtagen autoleucel behandlades alla patienterna med konditionerande lymfocytminskande kemoterapi bestående av fludarabin (25 mg/m² på den fjärde, tredje och andra dagen före infusion) och cyklofosamid (900 mg/m² på den andra dagen före infusion).

Brexukabtagen autoleucel administrerades dag 0 som en engångs intravenös infusion. I fas I administrerades 2×10^6 , 1×10^6 eller $0,5 \times 10^6$ CAR T-celler/kg kroppsvikt. Patienter som vägde över 100 kg fick en maximal fix dos på 2×10^8 eller $0,5 \times 10^8$ CAR T-celler. I fas II fick patienterna 1×10^6 CAR T-celler/kg kroppsvikt utom de som vägde över 100 kg som fick en fix dos på 1×10^8 CAR T-celler. Patienterna lades in på sjukhus i minst sju dagar efter infusion.

En andra infusion av brexukabtagen autoleucel tilläts om patienterna hade uppnått remission²⁸ efter första infusionen vid uppföljningen vid tre månader eller senare och därefter progredierat.

Patienterna följdes upp efter dag 14 och 28, vecka 8 och månad 3 efter infusion. Långtidsuppföljning sker var tredje månad fram till månad 18, var 6 månad från månad 18–60 och en gång per år i 15 år efter månad 72. Varje uppföljning inkluderar fysisk undersökning, undersökning av vitala tecken, livskvalitetsenkät, sjukdomsstatus (benmärgsundersökning), neurologisk undersökning, laboratorisk undersökning samt rapportering av biverkningar.

Primärt effektmått i fas I av ZUMA-3 var dosrelaterad säkerhet. Primärt effektmått i fas II var totala, fullständiga remissionsfrekvensen (OCR) (fullständiga remissioner [CR] + fullständiga remissioner med ofullständig hematologisk återhämtning [CRi]), enligt oberoende granskning. Huvudsakliga sekundära effektmått var prövarbedömd OCR, responsduration (DOR), frekvens av MRD negativitet, total överlevnad (OS) och biverkningar. Övriga sekundära effektmått var återfallsfri överlevnad (RFS²⁹), frekvens av allo-HSCT och bedömning av hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL³⁰) enligt EQ-5D (EQ-5D-5L och EQ-VAS)³¹. Estimerat slutdatum för studien är september 2035.

²² GVHD: graft versus host disease

²³ I studien definierades hög sjukdomsburda som >25 procent lymfocytblaster i benmärgen eller ≥ 1000 lymfoblaster/mm³ i perifert blod.

²⁴ VAD: vinkristin, dexametason och alternativt doxorubicin

²⁵ DOMP: dexametason, vinkristin, metotextrat och merkaptopurin

²⁶ FLAG/FLAG-IDA: fludarabin, cytarabin, granolucyt-kolonistimulerande faktor och alternativt idarubicin

²⁷ mini-hyper-CVAD: bestående av antingen cyklofosamid, dexametason och vinkristin eller metotextrat och cytarabin

²⁸ Komplet remission definierad som komplett remission, partiell remission med partiell hematologisk återhämtning eller komplett remission med ofullständig hematologisk återhämtning

²⁹ RFS: relaps-free survival; återfallsfri överlevnad definierad för mITT som tiden från brexukabtagen autoleucel-infusion till tiden för återfall eller död oavsett anledning och för ITT som tiden från leukaferes till tiden till återfall eller död oavsett orsak.

³⁰ HRQoL: Health related quality of life, hälsorelaterad livskvalitet

³¹ EQ-5D: Består av EQ-5D-5L och EQ VAS och är en standardiserad självskattningsskala för livsstatus. Livskvalitetsinstrumentet EQ-5D-5L beskriver hälsan i 5 dimensioner (rörlighet, personlig vård, vanliga aktiviteter, smärtor/besvär, oro/nedstämdhet) och 5 allvarlighetsgrader. EQ-5D-5L kan användas till att estimeras livskvalitetskomponenten i kvalitetsjusterade levnadsår

I underlaget redovisas baslinjekarakteristika, OCR och MRD-negativitet för patientgruppen som har genomgått leukaferes och erhållit infusion med brexukabtagen autoleucel samt för alla patienter som erhållit leukaferes, från databrytpunkten 21 månader (juli 2021). För de sekundära effektmåtten och för de effektmått som den hälsoekonomiska analysen baseras på (RFS respektive DOR och OS) redovisas endast resultat från databrytpunkten 33 månader (juli 2022) och 45 månader (juli 2023). Vid analys av den modifierade intention-to-treat (mITT) var startpunkt för behandling första infusionstillfället av brexukabtagen autoleucel. Vid analys av behandlingseffekt hos ITT var startpunkt för behandling tidpunkten för leukaferes. Alla patienter som erhållit leukareres och var 26 år och äldre benämns som ”ITT från 26 år” i underlaget. Patienter som genomgått leukaferes och erhållit infusion med brexukabtagen autoleucel och var 26 år och äldre benämns som ”mITT från 26 år” i underlaget.

Resultat

Mellan mars 2016 och juli 2018 inkluderades 54 patienter i fas I av ZUMA-3 från 19 olika centra i USA. Av dessa genomgick 49 patienter leukaferes och 45 fick infusion av brexukabtagen autoleucel. Av de fem patienter som inte fick leukocytminskande kemoterapi var det tre patienter som avbröt studien på grund av biverkningar efter leukaferes, en på grund av att denne inte uppfyllde inklusionskriterierna efter leukaferes och en på grund av återtaget medgivande (misslyckad produktion efter leukares). Av de fyra patienter som inte fick infusion av brexukabtagen autoleucel var det två patienter som fick sepsis efter lymfocytminskande kemoterapi, en patient erhöll annan behandling och en patient uppfyllde inte längre inklusionskriterierna.

Totalt 71 patienter inkluderades i fas II av ZUMA-3 från 25 olika centra i USA, Kanada och Europa mellan oktober 2018 och oktober 2019. Alla dessa patienter genomgick leukaferes och utgjorde ITT populationen. Av dessa fick 57 patienter leukocytminskande kemoterapi och 55 patienter fick infusion av brexukabtagen autoleucel (modifierad ITT; mITT). Sex patienter fick inte brexukabtagen autoleucel på grund av tillverkningsfel. Åtta patienter behandlades inte, främst på grund av biverkningar efter leukaferes. Två patienter som genomgick leukaferes och fick lymfocytreducerande kemoterapi behandlades inte med brexukabtagen autoleucel; en patient fick bakteriemi och neutropen feber och en uppfyllde inte inklusionskriterierna efter lymfocytreducerande kemoterapi.

EMA:s marknads godkännande baseras på resultat från fas II av ZUMA-3 på patienter som var 18 år eller äldre. Indikationen för Tecartus omfattar vuxna patienter med R/R ALL som är 26 år eller äldre. Företaget har valt att basera sin hälsoekonomiska modell på patienter som är 26 år och äldre från fas I och II av ZUMA-3. I aktuellt underlag redovisas därför studieresultat för patienter som är 26 år eller äldre från fas I och II samt fas I och II tillsammans (I+II) av ZUMA-3. Som jämförelse av effekt redovisas även resultat från den pivotala delen (fas II) av ZUMA-3 för ITT. Totalt inkluderades 81 patienter i ZUMA-3 som var 26 år eller äldre vilka samtliga genomgick leukaferes (ITT från 26 år). Denna patientpopulation är mindre än den för hela ZUMA-3 studien (n=99), då hela studien inkluderade patienter som var 18 år eller äldre. 65 (80%) av patienterna som var 26 år eller äldre och som genomgått leukaferes fick leukocytminskande kemoterapi. 63 (78%) patienter fick brexukabtagen autoleucel (mITT från 26 år). Biverkningar var den största anledningen till att patienterna inte fick leukocytminskande kemoterapi eller brexukabtagen autoleucel.

Mediantiden från leukaferes till produktleverans var 16 dagar (intervall: 11–42 dagar) och mediantiden från leukaferes till infusion av brexukabtagen autoleucel var 29 dagar (intervall: 20–60 dagar).

(QALY) där hälsostatus/hälsorelaterad livskvalitet och överlevnad kombineras. EQ-VAS är en vertikal visuell analog skala där individen anger den siffra mellan 0–100 som bäst representerar dennes hälsotillstånd. På skalan representerar 100 den bästa tänkbara hälsan och 0 representerar den sämsta tänkbara hälsan.

Baslinjekarakteristika

Baslinjekarakteristika för mITT från 26 år- och ITT från 26 år- i fas I+II av ZUMA-3 redovisas i tabell 1 i bilaga 1.

Totala, fullständiga remissionsfrekvensen, OCR (CR+CRi) enligt prövare och oberoende granskning

Det primära effektmåttet i ZUMA-3, totala fullständiga remissionsfrekvensen bedömd genom en oberoende granskning, definierades som den bästa responsen av antingen CR eller CRi enligt oberoende granskning. Prövarbedömd OCR var sekundärt effektmått. Patienter som inte uppfyllde kriterierna för CR eller CRi vid tidpunkten för analys bedömdes som icke-svarande. I tabell 1 redovisas OCR för patienter i ZUMA-3 från databrytpunkten 21 månader (juli 2021). Subgruppsanalyser av OCR per oberoende granskning för mITT från 26 år redovisas i tabell 1 i bilaga 2 från fas I+II av ZUMA-3 från databrytpunkten 21 månader (juli 2021). De lägsta OCR- och CR-frekvenserna sågs hos patienter med störst sjukdomsburda såsom sjukdom vid baslinje eller omfattande behandlingshistorik.

Tabell 1. Total responsfrekvens per oberoende granskning och bedömd av prövare hos patienter 26 år eller äldre från fas I+II av ZUMA-3 samt för ITT från fas II av ZUMA-3.

Responskategori, n (%)	mITT från 26 år fas I+II (n=63) per oberoende granskning	mITT från 26 år fas I+II (n=63) prövarbedömd	ITT från 26 år fas I+II (n=81 ^a) prövarbedömd	ITT fas II (n=71) per oberoende granskning
OCR (CR+CRi)	46 (73,0)	47 (74,6)	47 (58,0)	39 (54,9)
95% KI	60, 83	62, 85	47, 69	43,67
p-värde	<0,0001*	<0,0001*	0,0008*	0,0077*
CR	38 (60,3)	39 (61,9)	39 (48,1)	31 (43,7)
95% KI	47, 72	49, 74	37, 60	32,56
CRi	8 (12,7)	8 (12,7)	8 (9,9)	8 (11,3)
95% KI	6, 23	6, 23	4, 19	5,21
preCRh	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BFBM	5 (7,9)	3 (4,8)	3 (3,7)	4 (5,6)
PR	0 (0)	1 (1,6)	1 (1,2)	0 (0)
NR	11 (17,5)	11 (17,5)	11 (13,6)	11 (15,5)
Okänd eller ej utvärderad	1 (1,6)	1 (1,6)	19 (23,5)	17 (23,9)

Förkortningar: BFBM: blast-fri hypoplastisk eller aplastisk benmärg; KI: konfidensintervall; CR: komplett respons; CRh: komplett respons med partiell hematologisk respons; CRi: komplett respons med inkomplett hematologisk respons; ITT: intend-to-treat (hela patientpopulationen); mITT: modifierad ITT; NR: ingen respons; OCR: Totala, fullständiga remissionsfrekvensen; PR: partiell respons; ND: ej fastställd

^aProcentsatsen baserades på totala patientantalet i ITT. ITT populationen inkluderade 16 patienter som genomgick leukaferes men som inte fick brexukabtagen autoleucel. Dessa patienter räknades som okända eller definierades som ej lämpliga för utvärdering av sjukdomsrespons.

* p-värdet i förhållande till historisk kontroll frekvens på 40 procent.

Redovisade resultat är från databrytpunkt 21 månader (juli 2021).

Minimal residual sjukdom (mätbar kvarvarande sjukdom; MRD)

Mätbar kvarvarande sjukdomsfrekvens, bestämd genom oberoende granskning, definierades i studien som incidens av MRD-negativt svar där MRD-negativitet definierades som $<10^{-4}$ leukemiceller mätt med flödescytometri. Patienterna ansågs MRD-negativa om de uppnådde MRD-negativt svar efter infusion av brexukabtagen autoleucel vid något av uppföljningsbesöken. Tabell 2 sammanfattar MRD för mITT från 26 år och ITT från 26 år från fas I+II av ZUMA-3 samt för ITT från fas II av ZUMA-3 vid databrytpunkten 21 månader (juli 2021).

Tabell 2. MRD hos mITT från 26 år, ITT från 26 år från fas I+II respektive fas II av ZUMA-3.

MRD negativitet, n (%)	mITT från 26 år fas I+II (n=63)	ITT från 26 år fas I+II (n=81)	ITT fas II (n=71)
MRD negativitet total ^a , n (%)	51 (81)	51 (63)	42 (59)
95 % KI	69, 90	52, 73	47, 71
p-värde vid MRD negativitet ≤30%	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Minimal kvarvarande sjukdom (MRD) negativ frekvens bland OCR-patienter (CR eller CRi) ^b , n (%)	46 (100)	47 (100)	38 (97)
95 % KI	92, 100	92, 100	87, 100
p-värde vid MRD negativitet ≤30%	0,0001	0,0001	0,0001

Förkortningar: BFBM: blast-fri hypoplastisk eller aplastisk benmärg; KI: konfidensintervall; CR: komplett respons; CRh: komplett respons med partiell hematologisk respons; CRi: komplett respons med inkomplett hematologisk respons; ITT: intend-to-treat (hela patientpopulationen); mITT: modifierad ITT; MRD: minimal residual sjukdom; OCR: Totala, fullständiga remissionsfrekvensen.

^a MRD resultatet är från vilket efterföljande uppföljningsbesök som helst.

^b procentsatsen baseras på antal patienter med OCR (CR eller CRi).

^c procentsatsen baseras på antal patienter med korresponderande bästa OCR.

Databrytpunkt 21 månader (juli 2021).

Prövarbedömd återfallsfri överlevnad (RFS)

I den hälsoekonomiska analysen används resultat för RFS för ITT från 26 år från fas I+II av ZUMA-3 från databrytpunkten 33 månader (juli 2022). I studien definierades RFS för ITT från 26 år som tiden från leukaferes till tiden till återfall eller död oavsett orsak. Patienter där ingen händelse observerats censureras på dagen för deras sista uppföljningstillfälle. Median RFS för ITT från 26 år vid databrytpunkten 33 månader var [---] månader (95% KI [-----]); tabell 3 och figur 1) vid median uppföljningstid (omvänd Kaplan Meier; KM) för RFS på [----] månader (95% KI [-----]). RFS för ITT från fas II var [---] månader (95% KI [-----]). Resultat för RFS vid databrytpunkten 33 månader (juli 2022) redovisas i tabell 3.

Tabell 3. Prövarbedömd RFS för ITT-patienter 26 år och äldre från fas I, II och I+II av ZUMA-3 samt för ITT från fas II av ZUMA-3.

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Förkortningar: KI: konfidensintervall; CR: komplett respons; CRi: komplett respons med inkomplett hematologisk respons; KM: Kaplan-Meier; RFS: återfallsfri överlevnad; SCT: stamcellstransplantation; NE: ej estimerbar (not estimable). Procentvärden baseras på totala patientpopulationen. "+" anger censurering. a per oberoende granskning. Databrytpunkt juli 2022.

Figur 1. Kaplan-Meier kurva för RFS för ITT- från 26 år från fas I, II och I+II av ZUMA-3.

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

Total överlevnad (OS)

I den hälsoekonomiska analysen används resultat för OS från databrytpunkten 45 månader (juli 2023). I studien definieras OS för ITT som tiden från leukaferes till tiden för död oavsett orsak. Patienter där ingen händelse observerats censureras på dagen för deras sista uppföljningstillfälle. Median OS för ITT från 26 år var [----] månader (95% KI [-----]) vid median uppföljningstid (omvänd KM) för OS på [-----] månader. Vid eller strax efter tidpunkten för analys var [--] patienter ([---]%) i ITT från 26 år vid liv (tabell 4, figur 2). Bland de 47 patienter som uppnådde CR eller CRi var median OS [--] månader (95% KI [-----]) för ITT från 26 år vid databrytpunkten 45 månader. Total överlevnad för mITT från 26 år från fas I+II av ZUMA-3 samt ITT från fas II av ZUMA-3 vid databrytpunkten 45 månader redovisas i tabell 4.

Tabell 4. Total överlevnad för mITT från 26 år, ITT från 26 år och ITT från fas I+II respektive fas II av ZUMA-3.

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Förkortningar: KI: konfidensintervall; DCO: databrytpunkt; KM: Kaplan-Meier; NE: ej estimerbar (not estimable); OS: total överlevnad. Procentvärden baseras på totala patientpopulationen. "+" anger censurering. Databrytpunkt juli 2023.

Figur 2. Kaplan-Meier kurva för OS för ITT från 26 år i ZUMA-3.

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

Responsduration (DOR)

Prövarbedömd responsduration (varaktighet av respons) var ett sekundärt effektmått i ZUMA-3 (tabell 5). I studien definieras DOR som tiden mellan patientens första CR eller CRi till tiden för återfall eller död oavsett orsak och i avsaknad av dokumenterat återfall. Patienter

censurerades vid tidpunkten för sin senaste möjliga utvärdering av sjukdom innan en ny cancerbehandling inleddes (exklusive återupptagande av en tyrosinkinashämmare) eller allo-HSCT för att utesluta eventuella bidrag som den nya terapin kan ha på DOR som kan förvanska bidraget från brexukabtagen autoleucel. Vid databrytpunkten 45 månader (juli 2023) var sju patienter i ITT från 26 år i pågående remission, vilket resulterade i händelsefri frekvens på [--] procent vid 36 månader. Tabell 5 sammanfattar DOR i ZUMA-3. Bland de 47 patienter som uppnått CR eller CRi var KM estimerad DOR [---] månader (95% KI [-----]) med en median DOR (omvänd KM) uppföljningstid på [---] månader (95% KI [-----]). Resultat för ITT från fas II redovisas i tabell 5 med en uppföljningstid på [---] månader.

Tabell 5. *Prövarbedömd responsduration för mITT från 26 år, ITT från 26 år och ITT- från fas I+I respektive fas II av ZUMA-3.*

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Förkortningar: KI: konfidensintervall; CR: komplett respons; CRi: komplett respons med inkomplett hematologisk respons; KM: Kaplan-Meier; DOR: responsduration (varaktighet av respons); OCR: total responsfrekvens; SCT: stamcellstransplantation; NE: ej estimerbar (not estimable). Procentvärden baseras på totala patientpopulationen med OCR (CR+CRi). "+" anger censurering. Databrytpunkt juli 2022.

Allogen stamcellstransplantation efter Tecartus

Vid databrytpunkten 45 månader (juli 2023) hade [--] patienter ([---] %) fått allo-HSCT efter behandling med Tecartus.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Biverkningar för brexukabtagen autoleucel i ZUMA-3 vid databrytpunkten 21 månader (juli 2021) var generellt som vid andra indikationer men med något fler incidenser av cytokinfri-sättningssyndrom (CRS) av grad tre eller högre. Av de 63 patienter som var 26 år eller äldre i

fas I och II av ZUMA-3 hade alla patienter minst en behandlingsrelaterad biverkan och av dessa hade 59 patienter (94%) en biverkan relaterad till brexukabtagen autoleucel. 57 patienter (90%) hade en brexukabtagen autoleucel-relaterad biverkan av grad tre eller högre. Vanligast förekommande brexukabtagen autoleucel-relaterad biverkning av grad tre eller högre var feber (24 patienter, 38%), lågt blodtryck (20 patienter, 32%) och hypoxi (14 patienter, 22%). De vanligast förekommande allvarliga biverkningar var lågt blodtryck, feber och hjärnsjukdom (encefalopati). Frekvensen av CRS var 90 procent och 25 procent av patienterna hade CRS av grad tre eller högre. 44 procent av patienterna hade infektioner varav 27 procent hade infektionsrelaterade biverkningar av grad tre eller högre.

Vid databrytpunkten 21 månader (juli 2021) hade totalt 30 patienter (48%) avlidit. Sex patienter (10%) avled primärt på grund av biverkningar, 10 patienter (32%) av progressiv sjukdom och 4 patienter (6%) av annan orsak. Två patienter avled inom 30 dagar från behandling med brexukabtagen autoleucel, sju avled mellan 30 dagar och 3 månader från behandling med brexukabtagen autoleucel och 21 patienter efter mer än 3 månader från behandling med brexukabtagen autoleucel.

Enligt EMA:s bedömningsrapport är identifierade risker för brexukabtagen autoleucel i linje med tidigare erfarenheter av CAR-T och andra indikationer för brexukabtagen autoleucel. Viktiga biverkningar som EMA lyfter är CRS, neurotoxicitet, cytopeni, infektioner och hypogammaglobulinemi [6].

EMA:s diskussion om Tecartus

EMA:s bedömning av Tecartus baseras på den pivotala delen (fas II) av ZUMA-3, med stöd av SCHOLAR-3. Patienter som ingick i fas I av ZUMA-3 var inte en del av den pivotala analysen [6]. Avsaknad av kontrollarm i studien gör att överlevnadsdata blir svårbedömda. Patientpopulationen som inkluderades i studien är liten och heterogen, och analyser som genomförts i studien kan inte exkludera att det kan finnas patientgrupper (subgrupper) för vilka Tecartus inte har avsedd effekt. Enligt EMA erhöles den lägsta responsfrekvensen hos patienter med den högsta sjukdomsördan. Patienter som tidigare behandlats med blinatumomab, inotuzumab ozogamicin eller båda visade också en lägre respons med Tecartus jämfört med patienter som var naiva för dessa behandlingar. Även om osäkerheter kring effekten finns anser EMA att fördelaktig effekt av Tecartus är visat i ZUMA-3.

Avseende säkerhet anser EMA att ingen ny risk har identifierats för Tecartus. Biverkningarna anses vara lika de som redan har beskrivits för andra CAR-T behandlingar.

Utvärderingen av den slutliga nytta-risk balansen baseras på fas II av ZUMA-3 samt 23 patienter från fas I av ZUMA-3 som fick den pivotala behandlingsdosen. Sammanfattningsvis anser EMA att effektfördelarna med Tecartus är tillräckligt robusta och att nytta-risk balansen är positiv. Vidare identifierar EMA att det finns ett stort behov av behandling för aktuell patientpopulation. Kymriah (tisagenlecleucel) är godkänt för behandling av pediatrika och unga vuxna patienter upp till 25 års ålder med ALL som är refraktär, recidiverande efter transplantation eller vid andra eller senare recidiv. Tecartus utgör ett behandlingsalternativ för den vuxna patientpopulationen 26 år och äldre för vilka det finns ett otillfredsställt medicinskt behov.

TLV:s diskussion om Tecartus

Effekt och säkerhet av brexukabtagen autoleucel vid behandling av R/R B-ALL har utvärderats i en fas I/II-studie (ZUMA-3) innefattande patienter som är minst 18 år. Patientpopulationen som studerats är relativt begränsad och enkelarmade studier medför till exempel risk för selektionsbias och innebär större osäkerhet. Som nämnts ovan lyfts svagheter avseende studien i EMA:s bedömningsrapport av Tecartus. B-ALL är en ovanlig sjukdomsgrupp med dålig prognos vilket begränsar möjligheterna till att utföra större randomiserade kontrollerade studier. Enligt EMA:s bedömningsrapport kan den observerade effekten anses vara av klinisk relevans.

TLV:s bedömning av effekt baseras i huvudsak på EMA:s bedömning av Tecartus. Patientpopulationen som ingick i ZUMA-3 anses av TLV:s kliniska expert i stort motsvara den svenska patientpopulationen som är lämplig för behandling med Tecartus med få undantag. TLV:s förståelse, efter diskussion med klinisk expert, är att sannolikheten för att andelen patienter som är över 65 år kan bli något högre än i studien och att andelen patienter som tidigare fått blinatumomab och inotuzumab ozogamicin kommer att vara lägre. Autolog stamcellstransplantation och strålning används mycket sparsamt i Sverige, varför få patienter kommer att få den behandlingen. Fler yngre kommer att ha genomgått allo-HSCT och andelen patienter med primärt refraktär sjukdom kommer mest troligt att vara lägre för de yngre än i studien.

Företaget har baserat sin hälsoekonomiska modell på resultat på alla patienter som är 26 år och äldre i ZUMA-3. Den valda populationen skiljer sig från ITT i ZUMA-3 som var 18 år och äldre. Företaget motiverar val av patientpopulation med att den matchar den nuvarande indikationen för Tecartus. Baserat på den information som TLV har erhållit från företaget verkar det inte finnas någon större effektskillnad mellan resultaten som baseras på ITT från 18 år och ITT från 26 år avseende RFS och OS (se tabell 1 i bilaga 3). Företaget har valt att använda resultat från både fas I och fas II av ZUMA-3 i sin hälsoekonomiska modell, även då fas I enligt EMA inte var en del av den pivotala studien. Företaget anger i sitt underlag att patienterna har behandlats lika (exempelvis såsom leukaferes, bryggbehandling enligt provaren, uppföljning) i de båda faserna av studien. Baslinjekarakteristikan för fas I patienterna var ganska lik den för ITT i fas II, med något färre män, färre med Ph-kromosom mutation, färre med komplex karyotyp och färre med R/R post allo-HSCT (se tabell 1 i bilaga 4). Baserat på erhållen information verkar resultaten avseende RFS och OS vara något bättre i fas I jämfört med fas II av ZUMA-3 vilket innebär att resultaten för fas I+II kan vara något bättre än resultaten i fas II av ZUMA-3.

TLV:s bedömning: TLV:s bedömning av effekt baseras i huvudsak på EMA:s bedömning av Tecartus. Effekten bedöms som relevant för den patientpopulation som ingick i studien. TLV bedömer att avsaknad av kontrollarm samt en liten patientpopulation i studien gör bedömningen av den relativa effekten jämfört med aktuellt behandlingsalternativ mycket svår. En öppen studiedesign samt att en del livskvalitetsdata saknades gör att Tecartus effekt på livskvaliteten blir svårbedömd. Likaså är det svårt att bedöma hur stor påverkan tidigare allo-HSCT hade på överlevnaden. Att patienter genomgått annan cancerbehandling eller stamcellstransplantation ([---] % i ZUMA-3) efter behandling med Tecartus ökar osäkerheten i analysen av klinisk effekt av Tecartus.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Naiv jämförelse och MAIC-analys

Metod

Då ZUMA-3 saknar jämförelsearm har företaget inkommit med flera indirekta jämförelser för att uppskatta den relativa behandlingseffekten jämfört med andra behandlingsalternativ. Analyserna inkluderar naiva (icke-justerade) analyser och oförankrade matchade indirekta jämförelser (MAIC). Analyser som genomfördes var mellan följande:

- Brexukabtagen autoleucel jämfört med kemoterapi
- Brexukabtagen autoleucel jämfört med inotuzumab ozogamicin
- Brexukabtagen autoleucel jämfört med blinatumomab
- Brexukabtagen autoleucel jämfört med tyrosinkinashämmarna (TKI) dasatinib, imatinib respektive ponatinib för Ph-positiva ALL-patienter

Individuella patientdata för brexukabtagen autoleucel hämtades från fas I och II av ZUMA-3 med databrytpunkten 21 månader (juli 2021). Företaget har inte inkommit med uppdaterade kompletta nya MAIC-analyser, inklusive beräknade HR, för senaste databrytpunkten då dessa

inte finns tillgängliga. Enligt företaget förändras inte resultaten för Tecartus med data från senaste databrytpunkten. Den hälsoekonomiska modellen har dock uppdaterats med MAIC-justerade KM-data. Data för de explorativa analyserna baseras på data från den primära analysen, september 2020. Aggregerade data för kemoterapi och inotuzumab ozogamicin samt blinatumomab hämtades från INO-VATE (inotuzumab ozogamicin versus kemoterapi) [15] respektive TOWER (blinatumomab versus kemoterapi) [16]. Skillnader mellan studierna var:

- INO-VATE och TOWER var båda fas III, öppna, randomiserade studier med en kontrollarm av kemoterapi medan ZUMA-3 var en öppen, enkelarmad fas I/II studie.
- INO-VATE och ZUMA-3 inkluderade vuxna R/R ALL-patienter med både Ph-negativ och Ph-positiv sjukdom, medan TOWER inkluderade endast vuxna patienter med Ph-negativ ALL.
- INO-VATE inkluderade patienter som fått upp till två tidigare systemiska behandlingar medan både ZUMA-3 och TOWER inkluderade patienter som fått två eller flera systemiska behandlingar.
- INO-VATE och TOWER enrollerade patienter med ECOG-poäng på 0–2 medan ZUMA-3 enrollerade patienter med ECOG-poäng på 0–1.
- Andel patienter som tidigare fått stamcellstransplantation varierade mellan studierna. Flest patienter fanns i ZUMA-3 (40–49%), följt av TOWER (34–35%) och INO-VATE (18–20%).
- Andelen patienter med varaktighet av första remission <12 månader var lägst i ZUMA-3 (31–33%), följt av TOWER (37–40%) och INO-VATE (59–60%).
- Andelen patienter med benmärgsblaster \geq 50 procent vid baslinje varierade mellan studierna, med lägst andel i ZUMA-3 (58–63%), följt av INO-VATE (67–70%) och TOWER (74–78%).
- Patienterna inkluderades i studierna vid olika tidpunkter. Patienterna inkluderades i INO-VATE mellan åren 2012 och 2017, i TOWER mellan åren 2014 och 2016 och i ZUMA-3 mellan åren 2016 och 2018.
- I ZUMA-3 utvärderades RFS, i TOWER utvärderades EFS och i INO-VATE utvärderades PFS. Patienter utan remission vid utvärdering antogs ha händelser i RFS och EFS men inte i PFS.
- Uppföljningstiden i ZUMA-3 var median 24,1 månader, median 29,6 månader i INO-VATE och median 11,7 månader i TOWER (för blinatumomab-armen).

Företaget har utvärderat relativ effekt för utfallsmåtten OS (indexdatum från ZUMA-3 konverterades från infusionsdagen till inklusionsdagen för mITT) och RFS/händelsefri överlevnad (EFS)³² (konverterades till att matcha ZUMA-3).

Naiva analyser jämförde den absoluta observerade behandlingseffekten (medianer, Kaplan-Meier-kurvor) samt den relativa behandlingseffekten mellan jämförande interventioner för OS (Hasardkvot [HR], sannolikheten för att en viss händelse skall inträffa vid en viss tidpunkt) och EFS (HR).

I MAIC-analysen viktades (enligt propensity score-metoden) patientdata från ZUMA-3 för att matcha de baslinjekarakteristika som rapporterats i de jämförande studierna. Olika parametriska överlevnadsfunktioner testades och de bäst passande modellerna användes sedan för att uppskatta relativa behandlingseffekter med avseende på prognostiska faktorer, framtagna av kliniska experter, såsom primär refraktäritet, duration av första remission > 12 månader, tidigare erhållit stamcellstransplantation, ålder vid baslinje, prestationsförmåga och funktionsstatus vid baslinje, antal tidigare erhållna behandlingar, benmärgsblaster vid screening, komplex karyotyp och Philadelphia kromosomstatus. Extramedullär sjukdom vid baslinje kunde inte justeras för eftersom information om detta saknades i de jämförande studierna. OS och prövarbedömd EFS, båda angivna som hasardkvot, var effektmått som analyserades i

³² EFS: event free survival (händelsefri överlevnad)

MAIC. Matchningen mot INO-VATE och TOWER genomfördes mot alla prognostiska faktorer utom primär refraktäritet respektive komplex karyotyp. Jämförelsen mot kemoterapi gjordes på data från INO-VATE samt på poolade data från INO-VATE och TOWER.

Explorativa analyser i form av naiva analyser genomfördes för att jämföra brexukabtagen auto-leucel med TKI för total överlevnad. Företaget ansåg att MAIC-analyser inte var möjliga eftersom få patienter i ZUMA-3 var Ph-positiva. I analyserna jämfördes resultat från ZUMA-3 med resultat publicerade i Ottman et al, 2002 (imatinib) [17], Lilly et al, 2010 (dasatinib) [18] och Cortes et al, 2018 (ponatinib) [19].

Resultat för de indirekta jämförelserna som redovisas nedan inkluderar endast relevanta delar inom ramen för denna utredning med fokus på de resultat som den hälsoekonomiska modellen baseras på (ITT från 26 år och äldre från fas I+II av ZUMA-3 jämfört med kemoterapiarmen från INO-VATE).

Resultat

Baslinjekarakteristika

Baslinjekarakteristika och effektresultat i ZUMA-3, INO-VATE och TOWER redovisas i tabell 6 respektive tabell 7.

Tabell 6. Baslinjekarakteristika för ZUMA-3, INO-VATE och TOWER.

	ZUMA-3 Phase 1+2		ZUMA-3 Phase 2		INO-VATE		TOWER		
	mITT	ITT	mITT	ITT	Inotuzumab	Chemotherapy	Blinatumomab	Chemotherapy	
N (% treated)	63	81	43	58	164 (100)	162 (88)	271 (99)	134 (81)	
Age, median (range)	47 (26–84)	49 (26–84)	47 (27–84)	48 (26–84)	47 (18–78)	47.5 (18–79)	Mean (SD): 41 (17)	Mean (SD): 41 (17)	
Male, n (%)	30 (48)	39 (48)	22 (51)	29 (50)	91 (56)	102 (63)	162 (60)	77 (58)	
Race, n (%)	White	46 (73)	62 (77)	30 (70)	43 (74)	112 (68)	120 (74)	228 (84)	112 (84)
	Asian	4 (6)	5 (6)	2 (5)	3 (5)	31 (19)	24 (15)	19 (7)	9 (7)
	Black	1 (2)	2 (2)	1 (2)	2 (3)	4 (2)	3 (2)	5 (2)	3 (2)
	Other	8 (13)	8 (10)	7 (16)	7 (12)	–	–	19 (7)	10 (8)
	Missing	4 (6)	4 (5)	3 (7)	3 (5)	17 (10)	15 (9)	–	–
Performance status, n (%)	ECOG 0	18 (29)	22 (27)	12 (28)	14 (24)	62 (38)	61 (38)	96 (35)	52 (39)
	ECOG 1	45 (71)	59 (73)	31 (72)	44 (76)	81 (49)	80 (49)	134 (49)	61 (46)
	ECOG 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	21 (13)	20 (12)	41 (15)	20 (15)
	ECOG 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–	0 (0)	–
Karyotype, n (%)	Ph+	16 (25)	20 (25)	15 (35)	19 (33)	22 (13)	27 (17)	0 (0)	0 (0)
	Complex	12 (19)	16/80 (20)	12 (28)	15/57 (26)	28 (17)	22 (14)	–	–
	Normal	51 (81)	64/80 (80)	31 (72)	42/57 (74)	46 (28)	42 (26)	–	–
	T (4,11)	–	–	–	–	6 (4)	8 (5)	–	–
	CD19+	44/48 (92)	45/49 (92)	35/38 (92)	36/39 (92)	–	–	218 (82)	114 (85)
Bone marrow blasts ≥50%, n (%)	37 (59)	52/80 (65)	25 (58)	38/57 (67)	109 (67)	113 (70)	201 (74)	104 (78)	
Low Hypodiploidy, n (%)	0 (0)	0/80 (0)	0 (0)	0/57 (0)	–	–	6 (2)	5 (4)	
Near Triploidy, n (%)	2 (3)	2/80 (2)	1 (2)	1/57 (2)	–	–	–	–	
Peripheral-blast count 109/L, median (range)	–	–	–	–	107.6 (0–42,660) cells/uL	30 (0–43,331) cells/uL	0 (0–125)	0.1 (0–113)	
Extramedullary disease, n (%)	7 (11)	9 (11)	4 (9)	5 (9)	–	–	–	–	
Primary refractory, n (%)	17 (27)	21 (26)	11 (26)	14 (24)	–	–	46 (17)	27 (20)	
Salvage phase, n (%)	1	11 (17)	12 (15)	6 (14)	7 (12)	111 (68)	102 (63)	114 (42)	65 (49)
	2	23 (37)	30 (37)	17 (40)	22 (38)	51 (31)	59 (37)	91 (34)	43 (32)
	>2	29 (46)	39 (48)	20 (47)	29 (50)	–	–	66 (24)	26 (19)
Prior stem-cell transplant, n (%)	26 (41)	32 (40)	21 (49)	27 (47)	29 (18)	32 (20)	94 (35)	46 (34)	
Duration of first remission <12 month, n (%)	20 (32)	26 (32)	14 (33)	18 (31)	96 (59)	106 (65)	109 (40)	49 (37)	

Key: CD, cluster of differentiation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITT, Intention to treat; mITT, modified Intention to treat; N, number; Ph, Philadelphia; T, translocation; uL, microliter.

Notes: * number of prior line reported

Tabell 7. Rapporterade effektresultat i ZUMA-3, INO-VATE och TOWER.

	ZUMA-3 Phase 1+2		ZUMA-3 Phase 2		INO-VATE				TOWER	
	mITT	ITT	mITT	ITT	Interim analysis (Kantarjian et al. 2016)		Final analysis (Kantarjian et al. 2019)		Blinatumomab	Chemotherapy
					Inotuzumab	Chemotherapy	Inotuzumab	Chemotherapy		
N	63	81	43	58	109	109	164	162	271	134
Median OS (95% CI), months	26.0 (15.9-NE)	23.1 (13.5-NE)	25.4 (15.9-NE)	23.1 (9.3-NE)	7.7 (6.0-9.2)	6.7 (4.9-8.3)	7.7 (6.0-9.2)	6.2 (4.7-8.3)	7.7 (5.6-9.6)	4 (2.9-5.3)
Median PFS/RFS (95% CI), months	RFS: 11.6 (3.2-14.8)	RFS: 7.0 (2.8-12.9)	RFS: 11.6 (2.3-14.8)	RFS: 3.7 (0.0-12.9)	PFS: 5.0 (3.7-5.6)	PFS: 1.8 (1.5-2.2)	PFS: 5 (3.9-5.8)	PFS: 1.7 (1.4-2.1)	-	-

Key: CI, confidence interval; ITT, intention to treat; mITT, modified intention to treat; n, number; NE, not estimable; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RFS, relapse-free survival.

Matchning av patientdata mot INO-VATE och TOWER gjorde att patientstorleken (effektiv provstorlek; ESS³³) för ZUMA-3 som ingick i jämförelsen minskade med 57 procent för mITT från 26 år och 75 procent för ITT från 26 år vid matchning mot INO-VATE och 69 procent för mITT från 26 år och 73 procent för ITT från 26 år vid matchning mot TOWER.

Total överlevnad och händelsefri överlevnad

Tabell 8 nedan sammanfattar resultaten från KM-estimat för naiv och matchad indirekt jämförelse mellan brexukabtagen autoleucel och kemoterapi för OS och EFS. Företaget har baserat sin hälsoekonomiska utvärdering på relativ effekt mellan brexukabtagen autoleucel och kemoterapi från INO-VATE (tabell 8). Jämförelse mellan brexukabtagen autoleucel och poolad kemoterapi, inotuzumab ozogamicin (INO-VATE), blinatumomab (TOWER) och TKI redovisas i tabell 1 och 2 i bilaga 5.

Total överlevnad för brexukabtagen autoleucel i förhållande till kemoterapi

De skattade HR-värdena för mITT från 26 år och ITT från 26 år från fas I+II av ZUMA-3 för OS visade statistisk signifikant fördel för brexukabtagen autoleucel jämfört med kemoterapi från INO-VATE för samtliga ojusterade och justerade analyser (tabell 8).

mITT från 26 år i ZUMA-3 i förhållande till kemoterapi från INO-VATE

Median OS för kemoterapiarmen i INO-VATE (n=162) var 6,3 månader (95% KI 4,8–8,1; figur 3). Median OS för mITT från 26 år i ZUMA-3 (n=63) var 26,0 månader (95% KI 15,9- ej fastställd) i den naiva jämförelsen och 22 månader (95% KI 4,1- ej fastställd; ESS=20,7) i MAIC-analysen. Skattat HR var 0,3 (95% KI 0,2–0,5) för den naiva jämförelsen och 0,35 (95% KI 0,2–0,7) för MAIC-analysen (tabell 8 och figur 3).

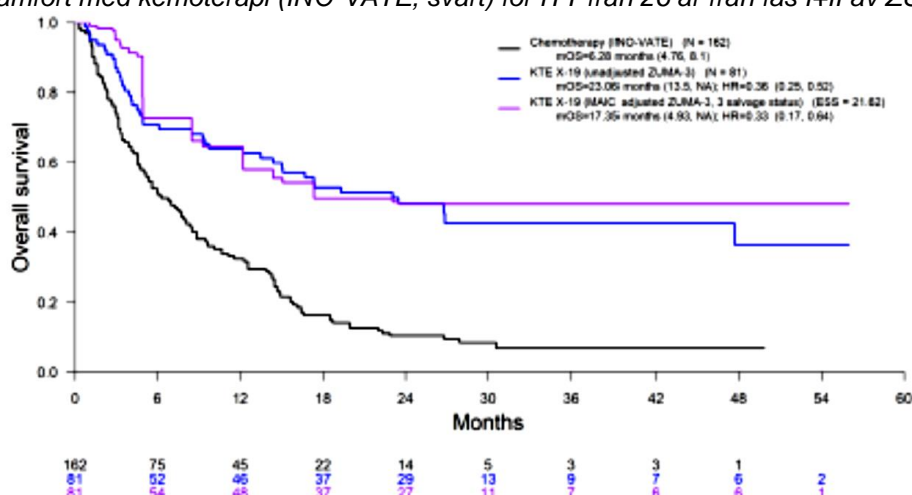
ITT från 26 år i ZUMA-3 i förhållande till kemoterapi från INO-VATE

Median OS för kemoterapiarmen i IVO-VATE var (n=162) var 6,3 månader (95% KI 4,8–8,1; figur 3). Median OS för ITT från 26 år i ZUMA-3 var 23,1 månader (95%KI 13,5- ej fastställd; n=81) i den naiva jämförelsen och 17,4 månader (4,9- ej fastställd; ESS=21,6) i MAIC-analysen. Skattat HR var 0,36 (95% KI 0,3–0,5) för den naiva jämförelsen och 0,33 (0,2–0,6) för MAIC-analysen (tabell 8 och figur 3).

Vid jämförelse av ITT från 26 år från fas II av ZUMA-3 med kemoterapi (INO-VATE) var den skattade HR 0,39 för den naiva jämförelsen och 0,2 för MAIC-analysen. Vid jämförelse av ITT från fas II av ZUMA-3 med kemoterapi (INO-VATE) var den skattade HR 0,37 för den naiva jämförelsen och 0,31 för MAIC-analysen.

³³ ESS: effective sample size (effektiv provstorlek) indikerar grad av överlapp mellan ingående studier.

Figur 3. Naiv jämförelse (blå) och MAIC-analys (lila) av total överlevnad för brexukabtagen autoleucel jämfört med kemoterapi (INO-VATE; svart) för ITT från 26 år från fas I+II av ZUMA-3



Key: ESS, effective sample size; HR, hazard ratio; ITT, Intention-to-treat; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; mOS, median overall survival; N, sample size; NA, not applicable (not estimable)

Händelsefri överlevnad för brexukabtagen autoleucel i förhållande till kemoterapi

De skattade HR-värdena för EFS för mITT från 26 år och ITT från 26 år från fas I+II av ZUMA-3 visade icke statistiskt signifikant fördel för brexukabtagen autoleucel jämfört med kemoterapi från INO-VATE samt för poolad kemoterapi (INO-VATE+TOWER) för samtliga ojusterade och justerade analyser (tabell 8).

mITT från 26 år i ZUMA-3 i förhållande till kemoterapi från INO-VATE

Median EFS var 0,01 månader (95% KI 0,01–0,01) i kemoterapiarmen i INO-VATE (n=162). Median EFS för ZUMA-3 var 11,6 månader (95% KI 3,2–14,8, n=63) i den naiva jämförelsen och 6,11 månader (95% KI 0,03–18,7, ESS=20,7) i MAIC-analysen. Skattat HR var 0,23 (95% KI 0,2–0,3) för den naiva jämförelsen och 0,27 (95% KI 0,2–0,4) för MAIC-analysen (tabell 8 och figur 4).

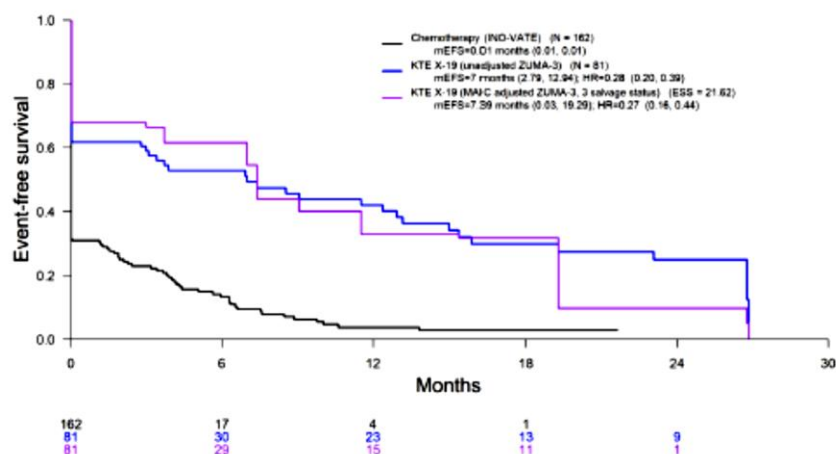
ITT från 26 år i ZUMA-3 i förhållande till kemoterapi från INO-VATE

Median EFS var 0,01 månader (95% KI 0,01–0,01) i kemoterapiarmen i INO-VATE (n=162). Median EFS för ZUMA-3 var 7 månader (95% KI 2,8–19,3) i den naiva jämförelsen och 7,39 månader (95% KI 0,03–19,3) i MAIC-analysen. Skattad HR var 0,28 (95% KI 0,2–0,4, n=81) i den naiva jämförelsen och 0,27 (95% KI 0,2–0,4; ESS=21,6) i MAIC-analysen (tabell 8 och figur 4).

Vid jämförelse av ITT från 26 år från fas II av ZUMA-3 med kemoterapi (INO-VATE) var den skattade HR 0,33 för den naiva jämförelsen och 0,23 för MAIC-analysen. Vid jämförelse av ITT från fas II av ZUMA-3 med kemoterapi (INO-VATE) var den skattade HR 0,29 för den naiva jämförelsen och 0,24 för MAIC-analysen.

Resultaten av EFS-analyser bör dock tolkas med försiktighet eftersom antagandet om proportionell hasard (HR inte var konstant över tid) överträdde. Likaså minskade antal patienter vid risk drastiskt mellan noll och sex månader.

Figur 4. Naiv jämförelse (blå) och MAIC-analys (lila) av EFS för brexukabtagen autoleucel jämfört med kemoterapi (INO-VATE; svart) för ITT från 26 år från fas I+II av ZUMA-3.



Key: EFS, event-free survival; ESS, effective sample size; HR, hazard ratio; ITT, intention to treat; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; mEFS, median event-free survival.

Tabell 8. Naiva och justerade jämförelse mellan brexukabtagen autoleucel och kemoterapi.

	ZUMA-3 vs jämförelsealternativet OS		ZUMA-3 vs jämförelsealternativet EFS	
	Naiv jämförelse	MAIC	Naiv jämförelse	MAIC
Jämförelse mot Kemoterapi (INO-VATE) n=162, uppföljningstid median 29,6 månader				
Median OS/EFS månader (95% KI)	6,28 (4,76-8,1)		0,01 (0,01-0,01)	
mITT				
n/ESS	63	20,7	63	20,7
Median OS/EFS, månader (95% KI)	26,02 (15,9-ND)	21,95 (4,11-ND)	11,6 (3,15-14,75)	6,11 (0,03-18,66)
HR (95% KI)	0,3 (0,20-0,45)	0,35 (0,18-0,69)*	0,23 (0,16-0,34)#	0,27 (0,16-0,44)*#
ITT				
n/ESS	81	21,62	81	21,62
Median OS/EFS månader (95% KI)	23,06 (13,5-ND)	17,35 (4,93-ND)	7 (2,79-12,94)	7,39 (0,03-19,29)
HR (95% KI)	0,36 (0,25-0,52)	0,33 (0,17-0,64)*	0,28 (0,20-0,39)#	0,27 (0,16-0,44)*#

Förkortningar: n: antal; ESS: effektiv provstorlek; OS: total överlevnad; EFS: händelsefri överlevnad; HR: hasardkvot; KI: konfidensintervall; ND: ej fastställt; ITT-intend-to-treat; mITT: modifierad ITT.

* indikerar statistiskt signifikans

+ indikerar att antagandet om proportionella hasarder överträdades, varför resultaten ska tolkas med försiktighet
inikerar att antal patienter vid risk minskade dramatiskt mellan 0-6 månader, varför resultaten ska tolkas med försiktighet

SCHOLAR-3

SCHOLAR-3 är en retrospektivt matchad kohortstudie som inkluderar primära och uppföljande analyser av mITT-populationen från fas II av ZUMA-3 och individuella patientdata från tidigare kliniska studier på patienter med R/R ALL. På begäran av EMA genomfördes känslighetsanalys på ITT-populationen från fas II av ZUMA-3. I avsaknad av en kontrollgrupp i ZUMA-3 bidrar SCHOLAR-3, enligt företaget, med en extern, syntetisk kontrollarm (SCA) för att validera MAIC-analyserna. En utförligare redovisning av SCHOLAR-3 samt resultat för hela ITT från ZUMA-3 redovisas i tabell 1 och figur 1 i bilaga 6.

Tabell 9 nedan sammanfattar jämförelsen av OS och RFS mellan ZUMA-3 och SCHOLAR-3 för patienter som är 26 år eller äldre. Sammanfattningsvis visade resultaten att ZUMA-3 patienter hade större chans att uppnå OCR och CR jämfört med historiska kontroller och att median OS och RFS var längre för patienter med brexukabtagen autoleucel jämfört med standardbehandlingar. Frekvensen allo-HSCT verkade inte påverka utfallen av OCR.

Tabell 9. OS och RFS för ITT från 26 år från ZUMA-3 jämfört med SCHOLAR-3.

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Förkortningar: KI: konfidensintervall; HR: hazardkvot; n: antal, NE: ej uppmätt; KM: Kaplan-Meier; OS: total överlevnad; RFS: remissionsfri överlevnad; OS: total överlevnad; ITT: intend-to-treat; mITT: modifierad ITT; SCA: syntetisk kontrollarm.

TLV:s diskussion

Eftersom ZUMA-3 är enkelarmad och därmed saknar kontrollarm blir bedömningen av den relativa effekten jämfört med relevant jämförelsealternativ mycket osäker. Företaget har gjort både naiva jämförelser och MAIC-analyser där man jämför effekten av brexukabtagen autoleucel med effekten av kemoterapi, blinatumomab eller inotuzumab ozogamicin avseende total överlevnad och händelsefri överlevnad.

Företagets indirekta jämförelser visar konsekvent fördel för brexukabtagen autoleucel i förhållande till jämförelsealternativen avseende både total överlevnad och händelsefri överlevnad. Dock behöver dessa resultat tolkas med stor försiktighet på grund av skillnader mellan studier, såsom studiedesign, definitioner av effektmått och tidigare behandling med SCT, som inte kunde justeras för i analyserna. En minskning av antal patienter (ESS) som kunde matchas för i MAIC-analyserna indikerar också att det fanns skillnader mellan ZUMA-3 och de jämförande studierna. Inte heller kunde justeringar göras för alla prognostiska faktorer i alla analyserna, vilket bidrar till osäkerheter i jämförelserna. Särskilt är resultaten avseende händelsefri överlevnad förknippade med osäkerheter då antagandet om proportionella hasarder överträdades och patientantalet i kontrollarmen minskade drastiskt mellan 0–6 månader i många av dessa analyser (exempelvis vid EFS-jämförelsen av brexukabtagen autoleucel med kemoterapi).

Företaget har även kommit in med jämförelser av brexukabtagen autoleucel från ZUMA-3 med matchade historiska populationer (extern syntetiskt kontrollarm; SCHOLAR-3). Avseende patienter som är 26 år eller äldre visar jämförelser av ZUMA-3 med SCHOLAR-3 fördelar för brexukabtagen autoleucel jämfört med patienter som erhållit standardbehandling.

Relativ effekt i företagets hälsoekonomiska analys baseras på en indirekt jämförelse av behandling med brexukabtagen autoleucel (ZUMA-3) och kemoterapi (INO-VATE) hos patienter som är 26 år eller äldre. Företaget har i den indirekta jämförelsen använt sig av studiedata från samtliga patienter i ZUMA-3 (fas I+II) äldre än 26 år. Indirekta jämförelser är generellt förknippade med stor osäkerhet varför resultaten avseende den relativa effekten behöver tolkas med stor försiktighet. Att företaget i den indirekta jämförelsen valt att inkludera patienter i ZUMA-3 tillhörande fas I samt exkluderar patienter under 26 år medför ytterligare en osäkerhet. TLV har bett företaget inkomma med indirekta jämförelser mellan brexukabtagen autoleucel och kemoterapi baserat på ITT (alla patienter) från fas II av ZUMA-3 för den senaste databrytpunkten. Företaget har meddelat att dessa analyser inte finns tillgängliga. Enligt EMA:s bedömningsrapport går det inte att utesluta att det kan finnas patientgrupper (subgrupper) för vilka Tecartus inte har avsedd effekt. Resultat som redovisas för MAIC för ITT från fas II av ZUMA-3 jämfört med kemoterapi (INO-VATE), från en tidigare databrytpunkt 21 månader, indikerar att inklusion av patienter från fas I av ZUMA-3 och exklusion av patienter under 26 år, inte har någon större påverkan på HR för OS och EFS. Resultaten som redovisas från jämförelse av ZUMA-3 och SCHOLAR-3 (se tabell 1 i bilaga 6) antyder att exklusion av patienter under 26 år inte har någon större påverkan på HR-resultat för OS och RFS. Likaså indikerar en jämförelse av effektresultat avseende RFS och OS (se tabell 1 i bilaga 3) att exklusion av de yngre patienterna inte nämnvärt påverkar resultatet av OS.

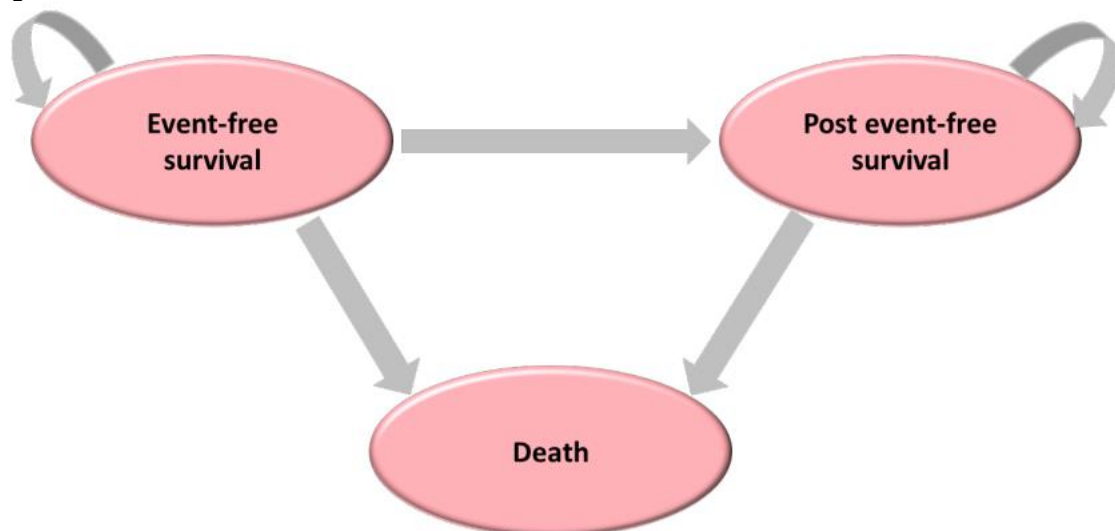
TLV:s bedömning: Indirekta jämförelser av brexukabtagen autoleucel med relevant jämförelsealternativ visar en fördel för brexukabtagen autoleucel avseende både total överlevnad och händelsefri överlevnad. Resultaten är dock förknippade med stora osäkerheter. Effektmått som används i den hälsoekonomiska modellen (OS och EFS) är explorativa i sin natur till följd av enkelarmad studiedesign och resultaten som sådana bör därför tolkas med stor försiktighet. I avsaknad av en direkt jämförande studie är storleken på den relativa effekten mellan brexukabtagen autoleucel och aktuella behandlingsalternativ svårvärderad.

3 Hälsoekonomi

Företaget har gjort en hälsoekonomisk modellanalys för patienter i tredje linjen eller senare. Jämförelsealternativet är kemoterapi som för vissa efterföljs av Besponsa (inotuzumab ozogamicin) eller Blinecyto (blinatumomab) samt stamcellstransplantation.

Den hälsoekonomiska modellen består av tre hälsotillstånd: händelsefri överlevnad, överlevnad efter händelse och död. En händelse definieras som att inte uppnå CR/CRi, att få återfall eller avlida.

Figur 5. Hälsoekonomisk modell.



Företaget använder en mixture cure-modell som estimerar andelen botade patienter. De botade patienterna antas ha en överlevnad relaterat till normalpopulationen ($HR=4$). Utfallsmåtten, EFS och OS, är vid varje tillfälle från modellstart en poolning av utfallen för de botade och de icke-botade. Separata överlevnadskurvor modelleras för patienter som är botade respektive inte botade, som sedan viktas samman. Anledningen till detta tillvägagångssätt är att företaget bedömer en över tiden påtagligt minskad risk för både EFS-händelse och mortalitet. Som alternativ väljer företaget att under de första åren av modellens tidshorisont ha en traditionell parametrisk extrapolering av utfallsmåtten för att vid en specifik tidpunkt (5 eller 10 år) låta alla överlevande få en risk för död kopplad till normalbefolkningen.

Patientpopulationens bakgrundsegenskaper är samma som hos de patienter i ZUMA-3 som är 26 år eller äldre (se bilaga 1, tabell 1). Medelåldern i modellen är 50 år.

Tidshorisonten är patienternas livstid.

TLV:s diskussion

Mixture cure-modellering på det sätt som företaget har gjort innebär att en matematisk modell skapar en beräknad andel botade utan någon klinisk bedömning. Andelen botade i modellen är påfallande hög.

TLV:s kliniska expert bedömer att bakgrundsegenskaperna i ZUMA-3 motsvarar situationen i Sverige.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

Modellens effektdata kommer från den indirekta jämförelsen (avsnitt 2.4.2) mellan studien ZUMA-3 och kemoterapiarmen i studien INO-VATE. Även studien TOWER redovisar data för patienter med B-ALL behandlade med kemoterapi. Företaget väljer att modellera utifrån INO-VATE, eftersom det är en betydligt längre studie och till skillnad från TOWER även innefattar Ph-positiva patienter.

Extrapolering av effektdata görs enligt företaget lämpligast med log-normal fördelning. Andelen patienter med bot är i företagens analys 35 procent i Tecartus-armen och 3 procent i kemoterapiarmen. I företagens alternativa scenario styrs botandelen av andel vid liv vid en specificerad tidpunkt och en modell där OS extrapoleras med generaliserad gammafördelning. Om bot antas uppnås vid fem år är andel botade cirka 36 procent. Motsvarande andel är cirka 28 procent om tidpunkten för bot sätts till 10 år.

Botade patienter antas ha en mortalitet som är fyra gånger högre än den för normalbefolkningen [20].

Figur 6. Modellering av OS i företagens grundscenario

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

Även för EFS görs modellering av företaget med mixture cure-modell med log-normal fördelning.

Figur 7. Modellering av EFS i företags grundscenari

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

TLV:s diskussion

Det drivande i modellen är hur länge patienterna som fått Tecartus lever. Eftersom patienter som fått kemoterapi lever en förhållandevis begränsad tid efter avslutad behandling är det svårt att dra några historiska paralleller om bot efter behandling med Tecartus. Andelen botade i OS-extrapoleringen i företags modell (35 procent) förefaller hög med tanke på händelседata från ZUMA-3 (se tabell 3, sidan 10–11). Vid 33-månadersuppföljningen [-----] hade [--] procent av patienterna i studien haft en händelse (återfall, död eller inte uppnått CR/CRi). Enligt TLV:s kliniska expert kan endast ett fåtal av de med händelser botas i senare linje än när Tecartus ges. Eftersom [--] procent hade haft en händelse vid 33-månadersuppföljningen var det [--] procent som censurerades [--] procent återfallsfria, [-] procent stamcellstransplanterade³⁴ och [-] procent inte analyserbara till följd av avhopp från studien och dylikt). Enligt TLV:s kliniska expert är tidsrymden vid uppföljningen tillräckligt lång för att majoriteten av återfallen har inträffat och att det finns god möjlighet att majoriteten av patienter som inte återfallit eller stamcellstransplanterats som återfallsfria kan betraktas som botade. Företagsmodellens botandel förefaller mot ovanstående beskrivna bakgrund vara mycket hög. En majoritet av patienterna som är återfallsfria [-] eller återfallsfria initierats på stamcellstransplantation [-----] tillsammans med ett fåtal av de [-----] procent som har fått en händelse och därutöver en del av patienterna som inte är analyserbara till följd av avhopp från studie och liknande [-----] summerar svårligen till så mycket som 35 procent.

Att modellera en påtagligt lägre botandel går inte när bot för alla överlevande antas vid 3 eller 5 år. Botandelen i log-normalmodellen är 18 procent när tidpunkten för bot är 10 år. Med tanke på effektdata från ZUMA-3 och bedömningarna från TLV:s kliniska expert om andelen botade vid olika tillstånd kan 18 procent möjligen underskatta andelen botade. TLV väljer att utgå från en OS-analys med bot efter 7,5 år, vilket med log-normalfördelning ger en botandel om 23 procent. Denna illustreras nedan. Även scenariot med en botandel om 18 procent beskrivs i detalj i resultatdelen.

³⁴ De som censurerades till följd av stamcellstransplantation var återfallsfria när de genomgick stamcellstransplantation. Annars hade de i uppföljningen registrerats som studieobjekt som fått en händelse. Vad som skett efter stamcellstransplantation säger uppföljningen däremot inget om.

Figur 8. Modellering av OS i TLV:s analys där botandelen är 23 procent

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

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antagande om andelen patienter som botas av behandling med Tecartus är överskattad. I TLV:s analys är botandelen lägre.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Källan till hälsorelaterad livskvalitet i företagets grundscenario är ZUMA-3. Måttet som användes i den kliniska studien var EQ-5D-3L. Efter fem år från leukaferes eller start av kemoterapi i samma behandlingslinje antar företaget att den hälsorelaterade livskvaliteten är som för normalbefolkningen.

Tabell 10. Nyttovikter i den hälsoekonomiska modellen.

	Tecartus	Kemoterapi
EFS		0,82
EFS före infusion	0,78	--
EFS efter infusion	0,82	--
Efter händelse	0,75	0,75
Efter fem års överlevnad	0,86	0,86

TLV:s diskussion

Den stora skillnaden mellan behandlingsgruppen finns i andelen som har levt över fem år. Följaktligen är det den nyttovikten som har störst inverkan på kostnadseffektivitetsresultaten. Dess påverkan är dock begränsad.

I övrigt lever patienterna kort tid i tillstånden eller med liten skillnad mellan behandlingsalternativen. Överlag förefaller nyttovikterna vara höga. En generell sänkning av nyttovikterna påverkar dock inte kostnadseffektivitetsresultaten i någon hög utsträckning.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Det pris som företaget använder i den hälsoekonomiska modellen för Tecartus är 3 781 500 kronor. Kostnad uppkommer dock bara för 78 procent av de som genomgick leukaferes, eftersom de motsvarar andelen som fick infusion.

En kostnad för leukaferes om 7 857 kronor ingår i modellen³⁵.

Därutöver tillkommer kostnad för bryggande kemoterapi mellan leukaferes och lymfocytreducerande kemoterapi (LDC). I ZUMA-3 var det stor variation på vilken bryggbehandling som förekom. Totala läkemedelskostnaden för bryggbehandlingen är 30 800 kronor per patient. Därtill kommer en administreringskostnad om 6 037 kronor.

LDC består i modellen av fludarabin och cytarabin i tre dagar. Det antas att 65 procent är inskrivna på sjukhus under perioden för LDC.

Behandlingskostnaden för jämförelsealternativet kemoterapi utgörs av ett genomsnitt av kostnaden för de fyra kombinationsbehandlingarna MEA (45 procent), FLAG-IDA (22 procent), FLAG-ASP (22 procent), ACBDV (10 procent)³⁶. Kostnaden för ett genomsnitt av dessa är i modellen 50 000 kronor per 28-dagarscykel. Antalet dagar på sjukhus uppgår till 17 av 28 dagar varje cykel. Behandling pågår som mest i fyra cykler beroende på kombination. Progression eller toxicitet dessförinnan leder också till behandlingsavslut.

TLV:s diskussion

Kemoterapipriserna baseras inte på de regionalt avtalade priserna. Den reella kostnaden är något lägre. Kostnaden för Tecartus är dock mycket hög relativt övriga kostnader. Förändringar i kostnadsposter i övrigt har liten inverkan på den totala relativa kostnadsbilden.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Klinisk expert som företaget varit i kontakt med bedömer att 75 procent av patienterna som fått antingen Tecartus eller kemoterapi kommer att få efterföljande läkemedelsbehandling. Vilken läkemedelsbehandling patienterna får utgår för Tecartus från ZUMA-3 och för kemoterapi från klinisk bedömning enligt tabell nedan.

Tabell 11. Efterföljande behandling

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Andelen som i modellen får efterföljande allogen hematopoetisk stamcellstransplantation baseras på ZUMA-3 för Tecartus [-----] och poolning av INO-VATE och TOWER för kemoterapi (22,93 procent). Företaget beräknar den initiala kostnaden för stamcellstransplantation till 800 000 per patient. Därtill kommer uppföljningskostnader.

³⁵ Region Östergötland. Prislista Klinisk immunologi och transfusionsmedicin 2021-22

³⁶ MEA = mitoxantron, etoposid och cytarabin. FLAG – IDA = fludarabin, cytarabin och idarubicin. FLAG-ASP = fludarabin, cytarabin och asparaginas. ACBDV = ara-c, betametason, cyklofosfamid, daunorubicin och vinkristin.

4 Resultat

4.1 Företagets grundscenari

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

- Andelen som får infusion av de som har gjort leukaferes är 77,78 procent.
- EFS och OS för båda behandlingarna extrapoleras med mixture cure-modell med log-normal fördelning som ger andel botade om 35 procent.
- Överlevnaden för de botade motsvarar hasardkvot = 4 gentemot normalbefolkningen.
- Hälsorelaterad livskvalitet som normalbefolkningen för de botade.
- I övrigt hälsorelaterad livskvalitet som i ZUMA-3.
- Monitoreringskostnad för botade minskar betydligt efter fem år.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenari

Tabell 12. Resultat i företagets scenari, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Tecartus	Kemoterapi	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad fram till progression	3 059 024	89 366	2 969 658
Administreringskostnader	212 891	169 586	43 305
Monitoreringskostnader efter händelse	170 134	64 712	105 421
Efterföljande behandling, läkemedelskostnad	481 208	382 874	98 334
Övriga sjukvårdskostnader	397 584	433 762	-36 179
Kostnader, totalt	4 320 841	1 140 300	3 180 540
Levnadsår (odiskonterade)	9,17	1,51	7,66
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	5,16	0,84	4,31
Kostnad per vunnet levnadsår			415 278
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			737 318

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 13. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (antagande i grundscenari inom parentes)		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenari		3 180 540	4,31	737 318
Tidshorisont (52 år)	10 år	3 171 937	2,28	1 388 617
	20 år	3 175 658	3,63	873 678
	30 år	3 179 033	4,21	754 675
Mortalitet i förhållande till normalbefolkningen för botade (HR=4)	Samma som normalbefolkningen	3 183 134	5,45	584 293

4.2 TLV:s scenarion

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarion

- Andelen botade bland patienter som genomgår leukaferes inför behandling med Tecartus är 18–23 procent, vilket grundar sig på återfallsfrihet i ZUMA-3 (se diskussion på sidan 25).

4.2.2 Resultatet i TLV:s scenarion

Tabell 14. Resultat i TLV:s scenario där botandelen är 23 procent, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Tecartus	Kemoterapi	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad fram till progression	3 059 024	89 366	2 969 658
Administreringskostnader	212 891	169 586	43 305
Monitoreringskostnader efter händelse	175 297	61 325	113 972
Efterföljande behandling, läkemedelskostnad	481 208	385 272	95 936
Övriga sjukvårdskostnader	400 296	434 570	-34 274
Kostnader, totalt	4 328 716	1 140 119	3 188 597
Levnadsår (odiskonterade)	7,31	1,15	6,16
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	4,23	0,65	3,58
Kostnad per vunnet levnadsår			710 212
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			889 823

Tabell 15. Resultat i TLV:s scenario där botandelen är 18 procent, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Tecartus	Kemoterapi	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad fram till progression	3 059 024	89 366	2 969 658
Administreringskostnader	212 891	169 586	43 305
Monitoreringskostnader efter händelse	174 695	61 325	113 370
Efterföljande behandling, läkemedelskostnad	481 208	385 888	95 320
Övriga sjukvårdskostnader	401 296	434 763	-33 468
Kostnader, totalt	4 329 113	1 140 928	3 188 185
Levnadsår (odiskonterade)	6,61	1,06	5,54
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	3,90	0,61	3,29
Kostnad per vunnet levnadsår			773 480
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			967 892

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser nedan utgår från scenariot med botandel om 23 procent. Scenariot där botandelen är 18 procent ger samma budskap men något högre kostnad per vunnet QALY.

Tabell 16. TLV:s känslighetsanalyser.

Känslighetsanalyser (utgångsantagande inom parentes)	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Utgångsscenario	3 188 597	3,58	889 823

Extrapolering av OS (log-normal; botandel 23% för Tecartus, bot vid 7,5 år)	Botandel 0%, log-normal	3 187 879	3,12	1 023 238
	Botandel 0%, Weibull	3 196 879	2,64	1 211 077
	Botandel 0%, Gamma	3 200 612	2,45	1 307 377
Nyttovikt, bot (0,86)	0,75	3 188 597	3,30	966 926
	0,82	3 188 597	3,48	916 646
Tidshorisont (52 år)	20 år	3 183 389	3,09	1 029 920
	30 år	3 187 138	3,51	907 957

Ingen av de alternativa fördelningarna ger vid antagande om bot vid 7,5 eller 10 år en OS-utveckling som är värd att modellera. Antingen får Tecartuskurvan eller kemoterapikurvan påfallande dålig passform till Kaplan-Meierestimaten (exponential, Weibull, log-logistisk, gamma) eller så blir botandelen lika hög som i företagets grundscenario (Gompertz, generaliserad gamma). Skulle ingen bot kunna förekomma är det som framgår av tabellen fler scenarier som kan vara aktuella.

Figur 9. Alternativa extrapoleringar av OS för Tecartus.

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

4.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten är mycket hög. Det finns ingen direkt jämförande studie av Tecartus med någon annan behandling, vilket gör det svårt att avgöra den relativa effekten. Effekten behöver dessutom extrapoleras relativt långt i tid, eftersom studiedata omfattar en mycket begränsad period i förhållande till hur länge patienterna förväntas leva.

4.3 Budgetpåverkan

Både företaget och TLV:s kliniska experter bedömer att antalet patienter som kommer att behandlas med Tecartus mot recidiverande eller refraktär B-cellsprekursor akut lymfatisk leukemi är färre än [--] patienter per år i Sverige.

5 Referenser

- [1] Cancerfonden. "Leukemi." <https://www.cancerfonden.se/om-cancer/cancersjukdomar/leukemi> (accessed 2023-12-06, 2023).
- [2] Regionala cancercentrum i samverkan (RCC), "Nationellt vårdprogram akut lymfatisk leukemi, ALL.," 2023-11-21 2023. [Online]. Available: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/prostatacancer/vardprogram/nvp-prostatacancer.pdf>
- [3] Regionala cancercentrum i samverkan (RCC), "Akut lymfatisk leukemi (ALL), Årsrapport nationellt kvalitetsregister diagnosår (1997) 2007-2022," 2023. [Online]. Available: <https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfomyelom/all/rapporter/all-rapport-7-2023-diagnosar-1997-2022.pdf>
- [4] Canadian Journal of Health Technologies, "CADTH Reimbursement Review Brexucabtagene Autoleucel (Tecartus)," 2023, vol. 3 (6). [Online]. Available: <https://www.cadth.ca/brexucabtagene-autoleucel-o>
- [5] H. Hallböök. "Akut lymfatisk leukemi." Internetmedicin.se. <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/hematologi/akut-lymfatisk-leukemi-all/> (accessed 2023-12-06).
- [6] EMA, "Tecartus: Assessment report, EMA/683619/2022," https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecartus-h-c-005102-ii-0008-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf, 2022.
- [7] EMA, "Tecartus ; EPAR - Medicine overview, EMA/712397/2022," 2022-12-02 2022. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus>
- [8] EMA, "Tecartus: EPAR - Product information," 2023-11-28 2023. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_en.pdf
- [9] FASS. "Tecartus - Produktresumé." (accessed 2023-12-06). [online]. Available: <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20200110000011&userType=0>
- [10] D. Hoelzer *et al.*, "Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann Oncol*, vol. 27, no. suppl 5, pp. v69-v82, Sep 2016, doi: 10.1093/annonc/mdw025.
- [11] National Comprehensive Cancer Network (NCCN), "Acute Lymphoblastic Leukemia," in "NCCN guidelines for patients," . [online]. Available: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/all-patient.pdf>, 2023.
- [12] A. Nager. "Akut lymfatisk leukemi (ALL)." [online]. Available: <https://www.netdoktorpro.se/hematologi/medicinska-oversikter/akut-lymfatisk-leukemi-all/> (accessed 2023-12-11).
- [13] Regionernas samverkansmodell för läkemedel. "Besponsa (inotuzumab ozogamicin) vid akut lymfatisk leukemi (ALL) NT-rådets yttrande till landstingen 2018-05-16 Översyn genomförd 2020-11-10." [https://janusinfo.se/download/18.5931ca5117c6cfb9c9b2c4af/1634023752252/Inotuzumab-ozogamicin-\(Besponsa\)%202018-05-16%20rev%202020-11-10.pdf](https://janusinfo.se/download/18.5931ca5117c6cfb9c9b2c4af/1634023752252/Inotuzumab-ozogamicin-(Besponsa)%202018-05-16%20rev%202020-11-10.pdf) (accessed 2024-01-17).
- [14] Regionernas samverkansmodell för läkemedel. "Blincyto (blinatumomab) vid akut lymfatisk leukemi (ALL) hos barn NT-rådets yttrande till regionerna 2022-01-18." [https://janusinfo.se/download/18.4b44d9c117e31ff4597f3c6e/1642515030568/Blincyto-\(blinatumomab\)-vid-akut-lymfatisk-leukemi-220118.pdf](https://janusinfo.se/download/18.4b44d9c117e31ff4597f3c6e/1642515030568/Blincyto-(blinatumomab)-vid-akut-lymfatisk-leukemi-220118.pdf) (accessed 2024-01-17).
- [15] H. M. Kantarjian *et al.*, "Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study," *Cancer*, vol. 125, no. 14, pp. 2474-2487, Jul 15 2019, doi: 10.1002/cncr.32116.

- [16] H. Kantarjian *et al.*, "Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia," *N Engl J Med*, vol. 376, no. 9, pp. 836-847, Mar 2 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1609783.
- [17] O. G. Ottmann *et al.*, "A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias," *Blood*, vol. 100, no. 6, pp. 1965-71, Sep 15 2002, doi: 10.1182/blood-2001-12-0181.
- [18] M. B. Lilly *et al.*, "Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study," *Am J Hematol*, vol. 85, no. 3, pp. 164-70, Mar 2010, doi: 10.1002/ajh.21615.
- [19] J. E. Cortes *et al.*, "Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial," *Blood*, vol. 132, no. 4, pp. 393-404, Jul 26 2018, doi: 10.1182/blood-2016-09-739086.
- [20] P. J. Martin *et al.*, "Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation," *J Clin Oncol*, vol. 28, no. 6, pp. 1011-6, Feb 20 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.25.6693.
- [21] B. D. Shah *et al.*, "KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results," *Blood*, vol. 138, no. 1, pp. 11-22, Jul 8 2021, doi: 10.1182/blood.202009098.
- [22] B. D. Shah *et al.*, "KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study," *Lancet*, vol. 398, no. 10299, pp. 491-502, Aug 7 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8.

Bilagor

Bilaga 1 Baslinjekarakteristika för patienter i fas II och I+II i ZUMA-3

Tabell 1. Baslinjekarakteristika för mITT 26 år, ITT från 26 år och ITT behandlade med brexukabtagen autoleucel i fas I+II respektive fas II av ZUMA-3.

Characteristics	Fas I+II		Fas II
	mITT (n = 63)	ITT (n = 81)	ITT (n = 71)
Age, median (range), y	47.0 (26, 84)	49.0 (26, 84)	44 (19, 84)
Age category, n (%)			
< 65 years	51 (81)	64 (79)	60 (85)
≥ 65 years	12 (19)	17 (21)	11 (15)
Male, n (%)	30 (48)	39 (48)	41 (58)
ECOG performance status, n (%)			
0	18 (29)	22 (27)	18 (25)
1	45 (71)	59 (73)	53 (75)
Philadelphia chromosome t(9:22) mutation, n (%)	16 (25)	20 (25)	19 (27)
MLL translocation t(4:11) or Myc translocation t(8:14), n (%)	1 (2)	3 (4)	4 (6)
Complex karyotype (≥ 5 chromosomal abnormalities), n (%)	12 (19)	16 (20)	17 (24)
Low hypodiploidy (30–39 chromosomes), n (%)	63 (100)	80 (99)	1 (1)
Near triploidy (60–78 chromosomes), n (%)	2 (3)	2 (2)	1 (1)
Number of lines of prior therapy, n (%)			
1	11 (17)	12 (15)	11 (15)
2	23 (37)	30 (37)	25 (35)
≥3	29 (46)	39 (48)	35 (49)
Prior blinatumomab, n (%)	30 (48)	39 (48)	33 (46)
Prior inotuzumab ozogamicin, n (%)	14 (22)	19 (23)	16 (23)
Prior allogeneic SCT, n (%)	24 (38)	29 (36)	28 (39)
Prior autologous SCT, n (%)	2 (3)	3 (4)	3 (4)
Prior radiotherapy, n (%)	16 (25)	19 (23)	16 (23)
Refractory, n (%)			
Primary refractory	17 (27)	21 (26)	21 (30)
R/R after ≥ 2 lines of therapy	49 (78)	61 (75)	54 (76)
R/R post-alloSCT	25 (40)	30 (37)	29 (41)
First relapse with remission ≤ 12 months	20 (32)	26 (32)	20 (28)
BM blasts at screening, median % (range)	61.0 (5, 100)	64.0 (5, 100)	70 (25–89)
BM blasts at baseline, median % (range)	58.0 (0, 98)	65.0 (0, 98)	67 (34–90)
BM blasts after bridging chemotherapy, median % (range)	65.0 (0, 98)	65.0 (0, 98)	63 (27–89)
BM blasts >25% at baseline, n (%)	42 (67)	58 (72)	54 (76)
Extramedullary disease at screening, n (%)	7 (11)	9 (11)	8 (11)
CNS disease at baseline, n (%)			
CNS-1	54 (86)	78 (96)	69 (97)
CNS-2	6 (10)	3 (4)	2 (3)

Procentsiffrorna i tabellen baseras på antalet patienter som har fått någon dos av brexukabtagen autoleucel. Förkortningar: ALL: akut lymfatisk leukemi; allo-HSCT: allogen hematopoetisk stamcellstransplantation; BM: benmärg; CNS: centrala nervsystemet; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group prestationsförmåga och funktionsstatus; ITT: intend-to-treat (total patientpopulation); mITT: modifierad ITT (endast de som fått brexukabtagen autoleucel); Ph+: Philadelphia kromosom positiv; R/R: återfall/refraktär; SCT: stamcellstransplantation; IQR: interkvartilspann; MLL: mixed lineage leukemi.

Källa: [21, 22]

Bilaga 2 OCR subgruppsanalys

Tabell 1. OCR subgruppsanalys för mITT från 26 år eller äldre från fas I+II av ZUMA-3.

Subgrupp	N	OCR, %	CR, %
mITT-population fas I+II	63	73	60
En tidigare behandling	11	82	73
Tidigare blinatumomab	30	67	50
Tidigare inotuzumab	14	57	36
Tidigare SCT	24	79	63
Tidigare blinatumomab och inotuzumab	8	50	25
Tidigare SCT och blinatumomab	11	91	64
Tidigare SCT och inotuzumab	5	80	60
Tidigare SCT, blinatumomab och inotuzumab	2	100	50
Äldre patienter ≥ 65 år	12	100	75
Extramedullär sjukdom vid baslinje	7	57	57
5–25% BM blaster vid screening	16	75	63
75–100% BM blaster vid screening	22	64	50
Ph-positiv ALL	16	81	63
Patienter enrollerade i USA	52	71	58
Patienter enrollerade i EU	11	82	73

Förkortningar: BM: benmärg; CR: komplett remission; EU: europeiska unionen; mITT: modifierad intend-to-treat; OCR: total komplett remission; Ph: philadelphia kromosom; SCT: stamcellstransplantation; US: förenade stater: n: antal.

Bilaga 3 Jämförelse av OS och RFS i ZUMA-3

Tabell 1. Jämförelse av RFS och OS för ITT/mITT för patienter som var 18 år och äldre och 26 år och äldre.

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Förkortningar: KI: konfidensintervall; n: antal, NE: ej uppmätt; KM: Kaplan-Meier; OS: total överlevnad; RFS: remissionsfri överlevnad; ITT: intend-to-treat; mITT: modifierad ITT. Databrytpunkt 23Jul2023.

Bilaga 4 Baslinjekarakteristika för patienter i fas I av ZUMA-3

Tabell 1. Baslinjekarakteristika för patienter i fas I av ZUMA-3

Characteristics	Phase I; 1×10^6 CAR T-cells/kg (N = 23)
Age, median (range), y	45 (18–77)
Age category, n (%)	
< 65 years	19 (83)
≥ 65 years	4 (17)
Male, n (%)	9 (39)
ECOG performance status, n (%)	
0	6 (26)
1	17 (74)
Philadelphia chromosome t(9:22) mutation, n (%)	2 (9)
MLL translocation t(4:11) or Myc translocation t(8:14), n (%)	0
Complex karyotype (≥ 5 chromosomal abnormalities), n (%)	0
Low hypodiploidy (30–39 chromosomes), n (%)	0
Near triploidy (60–78 chromosomes), n (%)	1 (4)
Number of lines of prior therapy, n (%)	
1	5 (22)
2	7 (30)
≥ 3	11 (48)
Prior blinatumomab, n (%)	13 (57)
Prior inotuzumab ozogamicin, n (%)	5 (22)
Prior allogeneic SCT, n (%)	6 (26)
Prior radiotherapy, n (%)	6 (26)
Refractory, n (%)	
Primary refractory	6 (26)
R/R after ≥ 2 lines of therapy	17 (74)
R/R post-allo-SCT	6 (26)
First relapse with remission ≤12 months	6 (26)
BM blasts at screening, median % (range)	61 (5–97)
BM blasts after bridging chemotherapy, median % (range)	80 (2–97)
Extramedullary disease at screening, n (%)	3 (13)
CNS disease at baseline, n (%)	
CNS-1	23 (100)
CNS-2	0

Bilaga 5 Indirekta jämförelser

Total överlevnad för brexukabtagen autoleucel jämfört med poolad kemoterapi

Då brexukabtagen autoleucel jämfördes mot poolad kemoterapi från INO-VATE och TOWER visade de skattade HR-värdena för mITT- och ITT-populationen en fördel för brexukabtagen autoleucel (tabell 1).

Händelsefri överlevnad för brexukabtagen autoleucel jämfört med kemoterapi

De skattade HR-värdena för EFS för mITT från 26 år och ITT från 26 år från fas I+II av ZUMA-3 visade icke statistiskt signifikant fördel för brexukabtagen autoleucel jämfört med poolad kemoterapi (INO-VATE+TOWER) för samtliga ojusterade och justerade analyser (tabell 1).

Tabell 1. Naiva och justerade jämförelse mellan brexukabtagen autoleucel och kemoterapi, blinatumab respektive inotuzumab ozogamicin.

	ZUMA-3 vs jämförelsealternativet OS		ZUMA-3 vs jämförelsealternativet EFS	
	Naiv jämförelse	MAIC	Naiv jämförelse	MAIC
Jämförelse mot Kemoterapi (INO-VATE) n=162, uppföljningstid median 29,6 månader				
Median OS/EFS månader (95% KI)	6,28 (4,76-8,1)		0,01 (0,01-0,01)	
mITT				
n/ESS	63	20,7	63	20,7
Median OS/EFS, månader (95% KI)	26,02 (15,9-ND)	21,95 (4,11-ND)	11,6 (3,15-14,75)	6,11 (0,03-18,66)
HR (95% KI)	0,3 (0,20-0,45)	0,35 (0,18-0,69)*	0,23 (0,16-0,34)#	0,27 (0,16-0,44)+#
ITT				
n/ESS	81	21,62	81	21,62
Median OS/EFS månader (95% KI)	23,06 (13,5-ND)	17,35 (4,93-ND)	7 (2,79-12,94)	7,39 (0,03-19,29)
HR (95% KI)	0,36 (0,25-0,52)	0,33 (0,17-0,64)*	0,28 (0,20-0,39)#	0,27 (0,16-0,44)+#
Jämförelse mot poolad kemoterapi (INO-VATE+TOWER) n=296				
Median OS/EFS månader (95% KI)	5,27 (4,48-6,28)		0,01 (0,01-0,01)	
mITT				
n/ESS	63	25,22	63	25,22
Median OS/EFS månader (95% KI)	26,02 (15,9-ND)	22,44 (7,62-ND)	11,6 (3,15-14,75)	7,72 (1,81-18,66)
HR (95% KI)	0,29 (0,20-0,43)	0,34 (0,18-0,63)	0,25 (0,17-0,36)+#	0,27 (0,17-0,43)+#
ITT				
n/ESS	81	26,5	81	26,5
Median OS/EFS månader (95% KI)	23,06 (13,5-ND)	16,69 (4,93-ND)	7 (2,79-12,94)	7,39 (0,03-19,29)
HR (95% KI)	0,35 (0,25-0,49)	0,35 (0,20-0,61)	0,3 (0,22-0,41)#	0,29 (0,18-0,45)+#
Jämförelse mot blinatumomab (TOWER) n=271, uppföljningstid median 11,7 månader				
Median OS/EFS månader (95% KI)	7,72 (5,68-9,62)		0,02 (0,02-0,03)	
mITT				
n/ESS	63	27,34	63	27,34
Median OS/EFS månader (95% KI)	26,02 (15,9-ND)	22,44 (7,62-ND)	11,6 (3,15-14,75)	7,72 (1,81-18,66)
HR (95% KI)	0,37 (0,24-0,57)	0,48 (0,27-0,86)*	0,37 (0,26-0,54)*	0,38 (0,24-0,61)*
ITT				
n/ESS	81	29,63	81	29,63
Median OS/EFS månader (95% KI)	23,06 (13,5-ND)	15,08 (4,93-ND)	7 (2,79-12,94)	9,07 (0,03-19,29)
HR	0,46	0,52	0,45	0,41

	(95% KI)	(0,31–,66)	(0,31–0,87)*	(0,33–0,62)*	(0,26–0,65)*
Jämförelse mot inotuzumab ozogamicin (INO-VATE) n=164					
Median OS/EFS månader (95% KI)		7,52 (6,1-9,27)		5,1 (3,97-5,86)	
mITT					
n/ESS		63	19,48	63	19,48
Median OS/EFS månader (95% KI)		26,02 (15,9-ND)	ND (7,62-ND)	11,6 (3,15–14,75)	6,11 (2,27–18,66)
HR (95% KI)		0,41 (0,28–0,62)	0,44 (0,22–0,89)*	0,63 (0,44–0,91)	0,67 (0,39–1,15)
ITT					
n/ESS		81	20,06	81	20,06
Median OS/EFS månader (95% KI)		23,06 (13,5-ND)	ND (4,96-ND)	7 (2,79–12,94)	7,39 (0,03–19,29)
HR (95% KI)		0,5 (0,35–0,72)	0,43 (0,22–0,83)*	0,76 (0,55–1,05)+	0,67 (0,39–1,13)

Förkortningar: n: antal; ESS: effektiv provstorlek; OS: total överlevnad; EFS: händelsefri överlevnad; HR: hasardkvot; KI: konfidensintervall; ND: ej fastställt; ITT-intend-to-treat; mITT: modifierad ITT.

* indikerar statistiskt signifikans

+ indikerar att antagandet om proportionella hasarder överträdades, varför resultaten ska tolkas med försiktighet
indikerar att antal patienter vid risk minskade dramatiskt mellan 0–6 månader, varför resultaten ska tolkas med försiktighet

Naiv jämförelse av total överlevnad av ZUMA-3 jämfört med TKI

De naiva jämförelserna visade en fördel för brexukabtagen autoleucel jämfört med imatinib, dasatinib och ponatinib för både mITT och ITT från fas II av ZUMA-3 (tabell 2).

Tabell 2. Naiva jämförelse mellan brexukabtagen autoleucel och TKI.

Jämförelse mot imatinib (Ottman 2002), n=48	
Median OS månader (95% KI)	4,88 (4,09-7,12)
mITT fas II	
n	15
Median OS månader (95% KI)	ND (14,23-ND)
HR (95% KI)	0,030 (0,00–0,22)
ITT fas II	
n	19
Median OS månader (95% KI)	ND (15,01-ND)
HR (95% KI)	0,087 (0,03–0,29)
Jämförelse mot dasatinib, 140 mg (Lilly, 2009), n=40	
Median OS månader (95% KI)	6,44 (4,42-9,7)
mITT fas II	
n	15
Median OS månader (95% KI)	ND (14,23-ND)
HR (95% KI)	0,175 (0,06–0,51)
ITT fas II	
n	19
Median OS månader (95% KI)	ND (15,01-ND)
HR (95% KI)	0,248 (0,10–0,61)
Jämförelse mot ponatinib, 45 mg (PACE), n=32	
Median OS månader (95% KI)	7,81 (4,5-15,43)
mITT fas II	
n	15
Median OS månader	ND

(95% KI)	(14,23-ND)
HR	0,238
(95% KI)	(0,06–0,69)
ITT fas II	
n	19
Median OS månader	ND
(95% KI)	(15,01-ND)
HR	0,322
(95% KI)	(0,13–0,79)

Förkortningar: n: antal; OS: total överlevnad; EFS: händelsefri överlevnad; HR: hasardkvot; KI: konfidensintervall; ND: ej fastställt; ITT-intend-to-treat; mITT: modifierad ITT.

Bilaga 6 SCHOLAR-3

SCHOLAR-3

SCHOLAR-3 är en retrospektivt matchad kohortstudie som inkluderar primära och uppföljande analyser av mITT-populationen från fas II av ZUMA-3 och individuella patientdata från tidigare kliniska studier på patienter med R/R ALL. På begäran av EMA genomfördes känslighetsanalys på ITT-populationen från fas II av ZUMA-3. I avsaknad av en kontrollgrupp i ZUMA-3 bidrar SCHOLAR-3, enligt företaget, med en extern, syntetisk kontrollarm för att validera MAIC-analyserna.

Analys för mITT-populationen från ZUMA-3 bestod av patienter från fas II av studien som behandlades med brexukabtagen autoleucel medan analysuppsättningen för ITT-populationen bestod av samtliga inskrivna patienter som genomgått leukaferes för fas II av ZUMA-3.

Metod

Första delen av SCHOLAR-3 syftade till att, genom systematisk sökning (t.ex. på clinicaltrials.gov eller i sökdata-baser som PubMed och MEDLINE) identifiera lämpliga studier (fas I/II, II eller III, multicenter, multinationella, öppna, enkelarmade eller parallellarmade och randomiserade studier). Studierna matchades efter följande kriterier:

- R/R ALL
- Vuxna patienter (≥ 18 år)
- Intervention för studien var antingen blinatumomab, inotuzumab ozogamicin eller SOC (standardbehandling definierad som HiDAC [hög-dos cytarabin], FLAG [fludarabin, cytarabin, filgrastin], mitoxantron, metotrexat eller regimer som inkluderar clofarabin)

Del II av studien syftade till att matcha respektive kohort med patienter från fas II av ZUMA-3 som inte tidigare hade erhållit behandling med blinatumomab eller inotuzumab ozogamicin (SCA1) respektive som tidigare hade erhållit behandling med blinatumomab eller inotuzumab ozogamicin (SCA2). En post-hoc analys genomfördes även där alla patienter från ZUMA-3, ITT-populationen från fas II av ZUMA-3, oberoende av om patienterna tidigare erhållit behandling med blinatumomab eller inotuzumab ozogamicin, matchades med patienter som tidigare inte behandlats med blinatumomab eller inotuzumab ozogamicin från tidigare kliniska studier (SCA3).

Inklusionskriterierna för SCHOLAR-3 var generellt konsekventa med inklusions kriterierna för ZUMA-3, med en något bredare patientpopulation enrollerades i SCHOLAR-3. Patienterna matchades med propensity score baserat på följande variabler: ålder vid baslinje, kön, ECOG PS, Ph-status, procent benmärgsblaster vid baslinje, närvaro av extramedullär sjukdom, primär refraktäritet, antal tidigare behandlingar och tidigare allo-HSCT.

Studien delades upp i tre patientmatchade kontrollkohorter enligt följande:

- SCA1: Patienter som inte tidigare hade erhållit behandling med blinatumomab eller inotuzumab ozogamicin vid tidpunkten för registrering i klinisk prövning (tidpunkt för inkludering i SCHOLAR-3-analysen). Anvisad behandling för dessa patienter var antingen blinatumomab (45 %) eller SOC i form av kemoterapi (55 %). 20 patienter från ZUMA-3 matchades med 20 patienter från historiska kliniska studier (SCA1=25 patienter).
- SCA2: Patienter som tidigare hade erhållit behandling med blinatumomab eller inotuzumab ozogamicin vid tidpunkten för registrering i klinisk prövning (tidpunkt för inkludering i SCHOLAR-3-analysen). Anvisad behandling för dessa patienter var blinatumomab (5 %), inotuzumab ozogamicin (5 %) eller SOC i form av kemoterapi (90 %). 29 patienter matchades initialt med 29 patienter från tidigare kliniska studier.

Dock fick 9 patienter från tidigare kliniska studier strykas på grund av avvikelser av protokoll (SCA2=20 patienter).

- SCA3: 53 patienter från ZUMA-3 matchades med 53 historiska patienter som inte tidigare behandlats med blinatumomab eller inotuzumab ozogamicin. Anvisad behandling för SCA 3 var 92,5 procent blinatumomab och 7,5 procent SOC.
- SCA kombination: Kombinerat data-set av SCA1 och SCA2 (SCA=40 patienter). Anvisad behandling var 28 procent blinatumomab eller inotuzumab ozogamicin, 67 procent kemoterapi och 6 procent av patienterna var inte behandlade.

Primärt effektmått för studien var CR/CRi-frekvens för SCA1. Sekundära effektmått inkluderade allogent-HSCT och RFS i SCA1-kohorten eftersom RFS saknas för SCA2. OS var ett sekundärt effektmått för samtliga kohortanalyser. Effekt för både ITT-populationen och patienter som erhållit behandling med brexukabtagen autoleucel från ZUMA-3 jämfördes med kohorter från SCHOLAR-3.

Resultat

Tabellen nedan sammanfattar jämförelsen av OS och RFS mellan ZUMA-3 fas II (mITT och ITT) och SCHOLAR-3 för patienter som är 18 år eller äldre samt 26 år eller äldre. Sammanfattningsvis visade resultaten att ZUMA-3 patienter hade större chans att uppnå OCR och CR jämfört med historiska kontroller och att median OS och RFS var längre för patienter med brexukabtagen autoleucel jämfört med standardbehandlingar. Frekvensen allo-HSCT verkade inte påverka utfallen av OCR. Kaplan-Meier av total överlevnad i ZUMA-3 jämfört med SCA patienter visas i tabell 1 och figur 1.

Tabell 1. OS och RFS för mITT och ITT från ZUMA-3 fas II för patienter 18 år samt 26 år och äldre jämfört med SCHOLAR-3.

Patienter 18 år eller äldre	mITT-2 (databrytpunkt 21 månader)		ITT (databrytpunkt 21 månader)	
	ZUMA-3 (n=20)	SCA-1 (n=20)	ZUMA-3 (n=25)	SCA-1 (n=25)
Total överlevnad				
Median (95% KI) uppföljningstid (månader)	23,9 (20,5–24,8)	18,2 (6,8–25,0)	24,7 (21,4–28,5)	18,6 (11,1–24,4)
KM median (95% KI) OS (månader)	NE (18,2-NE)	5,5 (1,9–12,1)	NE (NE-NE)	8,5 (4,2–20,3)
OS HR (95% KI); p-värde	0,15 (0,05–0,45) 0,0001		0,21 (0,08–0,55) 0,0006	
KM-estimerad OS, % (95% KI) vid: 18 månader	80,0 (55,1–92,0)	22,0 (6,0–44,3)	78,9 (56,6–90,7)	35,4 (17,7–54,6)
RFS				
Median (95% KI) RFS (månader)	20,5 (2,79-NE)	0,03 (0,03–5,13)	11,53 (2,99-NE)	0,03 (0,03–4,63)
RFS HR (95% KI) p-värde	0,18 (0,06–0,52) 0,0004		0,45 (0,21–0,95) 0,0337	
KM-estimerad RFS, % (95% KI) vid 12 månader	52,0 (22,1–75,4)	0,0 (NE-NE)	47,0 (22,8–68,0)	18,3 (3,7–41,9)
	ZUMA-3 (n=29)	SCA-2 (n=20)	ZUMA-3 (n=40)	SCA-2 (n=40)
Total överlevnad				
Median (95% KI) uppföljningstid (månader)	24,1 (23,5–29,4)	24,4 (6,1–24,4)	24,7 (23,56–24,4)	17,91(10,97–28,78)
KM median (95% KI) OS (månader)	15,9 (3,2–26,0)	4,8 (2,7–12,4)		
OS HR (95% KI)	0,55 (0,26–1,13)		0,66 (0,37–1,17)	
KM-estimerad OS, % (95% KI) vid: 18 månader	49,2 (29,7–66,1)	18,2 (4,6–38,9)	37,0 (21,6–52,5)	16,7 (6,3–31,3)
	ZUMA-3 (n=49)	SCA (n=40)	ZUMA-3 (n=65)	SCA (n=65)
Total överlevnad				
Median (95% KI) uppföljningstid (månader)	25,4 (15,9-NE)	18,8 (17,0–25,9)	24,74 (23,56–25,40)	18,60 (14,59–24,94)
KM median (95% KI) OS (månader)	25,4 (15,9-NE)	5,5 (3,3–9,2)		
OS HR (95% KI); p-värde	0,32 (0,18–0,58) 0,0001		0,47 (0,29–0,76) 0,0011	
	ZUMA-3 (n=53)	SCA-3 (n=53)		
Total överlevnad				
Median (95% KI) uppföljningstid (månader)	24,1 (23,3–24,6)	19,3 (15,5–25,1)		
KM median (95% KI) OS (månader)	25,4 (15,9-NE)	6,9 (4,6–10,8)		
OS HR (95% KI); p-värde	0,38 (0,22–0,63) 0,0001			
KM-estimerad OS, % (95% KI) vid: 18 månader	62,5 (47,7–74,2)	21,6 (11,0–34,5)		

Del av tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Förkortningar: KI: konfidensintervall; HR: hasardkvot; n: antal, NE: ej uppmätt; KM: Kaplan-Meier; OS: total överlevnad; RFS: remissionsfri överlevnad; OS: total överlevnad; ITT: intend-to-treat; mITT: modifierad ITT; SCA: syntetisk kontrollarm.

Figur 1. Kaplan-Meier kurva av total överlevnad för ZUMA-3-patienter matchade med SCA-patienter

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