

# Underlag för beslut i landstingen

## **Yescarta (axicabtagene ciloleucel)**

Infusion av autolog chimär antigenreceptor T-cellsterapi.

### **Utvärderad indikation**

Yescarta är avsedd för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi.

Datum för expediering av underlag: 2018-11-07

# Klinikläkemedelsuppdraget

---

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

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till landstingen baserat på TLV:s underlag.

TLV:s underlag är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström  
Generaldirektör

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Charlotte Anderberg (medicinsk utredare), Christoffer Knutsson (hälsoekonom)

Kliniska experter: Martin Höglund, docent och överläkare Hematologisektionen Uppsala akademiska sjukhus och Ingemar Lagerlöf, överläkare Hematologiska klinken Universitetssjukhuset i Linköping. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

Företag: Gilead

Diarienummer: 51/2018

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Lymfom är det övergripande namnet för en grupp elakartade tumörsjukdomar som utgår från det lymfatiska systemets celler.
- Yescarta består av patientens egna T-celler med en genetiskt förändrad antigenreceptor som är anpassad för att känna igen och eliminera celler som uttrycker CD19.
- Yescarta är avsedd för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög. Patienter med recidiverande eller refraktär DLBCL och PMBCL efter två eller fler tidigare linjers behandling har en mycket dålig prognos.
- TLV bedömer att behandling med cytostatikakombinationer, R-DHAP, R-GDP eller R-IKE, är de kliniskt relevanta jämförelsealternativen till Yescarta.
- Yescarta har studerats i en enarmad och öppen fas I/II-studie, ZUMA-1.
- Studien SCHOLAR-1 har designats av företaget för att beskriva behandlingsutfall vid dagens standardbehandling av patienter med DLBCL och PMBCL.
- TLV bedömer att uppföljningstiden i ZUMA-1 är kort och att det därför finns osäkerheter gällande varaktigheten av svaret på behandlingen och eventuell långtidsöverlevnad.
- TLV bedömer att den relativa effekten mellan Yescarta och jämförande behandling är numerärt mycket svårbedömd.
- Priset för Yescarta inklusive förberedande behandling, som används i den hälsoekonomiska modellen är cirka 3 500 000 kronor. [-----]
- Osäkerheten i resultaten är mycket hög och ligger främst i osäkerheten kring andelen potentiellt botade patienter och deras ökade mortalitetsrisk jämfört med normalpopulationen.
- Enligt TLV:s bedömning förväntas patienter i genomsnitt vinna mellan 4,5 till 5,9 levnadsår efter behandling.
- TLV bedömer att kostnaden per vunnet QALY för Yescarta ligger i ett spann mellan ungefär 1 000 000 och 1 400 000 kronor.

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

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>5</b>
1.1	Aggressiva B-cellslymfom .....	5
1.2	Läkemedlet.....	5
1.3	Behandling och svårighetsgrad.....	7
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	9
<b>2</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>24</b>
2.1	Effektmått .....	25
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	33
<b>3</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>35</b>
3.1	Företagets grundscenario.....	35
3.2	Budgetpåverkan.....	40
<b>4</b>	<b>Utvärdering från myndigheter i andra länder .....</b>	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>Den etiska plattformen.....</b>	<b>41</b>

# 1 Medicinskt underlag

---

## 1.1 Aggressiva B-cellslymfom<sup>1</sup>

Lymfom är det övergripande namnet för en grupp elakartade tumörsjukdomar som utgår från det lymfatiska systemets celler (lymfocyterna)<sup>2</sup>. I Sverige insjuknar cirka 600 personer årligen i aggressiva B-cellslymfom. Huvuddelen av dessa lymfom är av typen diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), medan andra grupper är mer ovanliga och utgörs av primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), Burkittlymfom och primära CNS-lymfom. Utan behandling har dessa sjukdomar i allmänhet ett snabbt förlopp, men med dagens behandling är prognosen i många fall god, och syftet med behandlingen är i de flesta fall att bota sjukdomen.

Benämningen DLBCL beskriver den histologiska bilden. Cellerna är stora, växer diffust och uttrycker B-cellsmarkörer som CD20 och CD19. I den senaste WHO-klassifikationen från 2016 av tumörer i lymfatisk och hematopoetisk vävnad delas DLBCL upp i flera undergrupper. Den allra vanligaste gruppen är den ospecificerade. Därutöver skiljer man ut flera grupper utifrån lokalisering (mediastinum<sup>3</sup>, hud och CNS) och histologi (T-cellsrikt, ALK-positivt med flera).

Incidensen av DLBCL ökar med åldern. Majoriteten av patienterna insjuknar efter 60 års ålder och medianåldern för insjuknande är cirka 70 år, men sjukdomen förekommer också bland barn och unga vuxna.

PMBCL utgör en specifik undergrupp av aggressiva B-cellslymfom. Medianåldern är betydligt lägre jämfört med DLBCL, cirka 35 år, och majoriteten av patienterna är kvinnor. Cirka 10 patienter per år diagnostiseras med denna typ av lymfom i Sverige.

Symtomen vid aggressiva B-cellslymfom uppkommer vanligen under en kort tidsperiod på några veckor upp till några månader. Sjukdomen kan uppträda som tumörer, vanligast i lymfkörtlar, men även i andra organ. Vanliga debutsymtom är förstörade lymfkörtlar, trötthet, sjukdomskänsla, ofrivillig och oförklarad viktneđgång, nattsvettningar och feber.

Follikulärt lymfom<sup>4</sup> kan transformera eller progrediera till annat lymfom, vanligen till DLBCL eller till oklassificerbart storcelligt lymfom intermediärt mellan DLBCL och Burkittlymfom<sup>5</sup>. Transformation av follikulärt lymfom (TFL) är en diagnos baserad på att DLBCL hittas hos en patient som har blivit diagnostiserad med follikulärt lymfom, antingen tidigare eller samtidigt<sup>6</sup>.

## 1.2 Läkemedlet

Yescarta är en autolog<sup>7</sup> chimär antigenreceptor (CAR) T-cellsterapi med substansnamnet axicabtagene ciloleucel. CAR-T-cellsterapi är en process där patientens egna T-celler extraheras och modifieras genetiskt för att känna igen och styras mot ett specifikt antigen på cancercellernas yta. Yescarta består av autologa T-celler med en genetiskt förändrad antigenreceptor som är anpassad för att känna igen och eliminera celler som uttrycker CD19.

---

<sup>1</sup> Nedanstående medicinska sammanfattning baseras på det nationella vårdprogrammet för Aggressiva B-cellslymfom, delar av texten är hämtad i sin helhet. Regionala Cancercentrum i Samverkan, Aggressiva B-cellslymfom Nationellt vårdprogram, 2018.

<sup>2</sup> Internetmedicin, <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=587> 2018-07-12

<sup>3</sup> Mediastinum är det utrymme mellan lungorna där man kan hitta till exempel luftstrupen, matstrupen, hjärtat, brässen (thymus) de stora blodkärlen (aorta, nedre och övre hålvenen, lungartären och lungvenerna) och lymfkörtlar.

<sup>4</sup> Follikulärt lymfom är en malign tumörsjukdom som utgår från immunsystemets B-lymfocyter. Follikulära lymfom tillhör gruppen "lågmaligna lymfom".

<sup>5</sup> Regionala Cancercentrum i Samverkan, Follikulärt lymfom Nationellt vårdprogram, 2017.

<sup>6</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, "Assessment report Yescarta", 2018.

<sup>7</sup> Organ eller vävnad från patienten själv

Yescarta erhöjll centralt godkännande från europeiska kommissionen den i augusti 2018. Yescarta är ett avancerat terapiläkemedel<sup>8</sup>.

### 1.2.1 Indikation

Yescarta är avsedd för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi.

Patienter med TFL nämns inte specifikt i indikationen med anledning av att det ansågs som överflödigt då dessa enligt uppdaterad WHO-klassificering betraktas som DLBCL<sup>9</sup>.

### 1.2.2 Verkningsmekanism

Yescarta består av patientens egna T-celler som modifieras med en viral vektor innehållande CAR. CAR består av en extracellulär del som känner igen CD19 och en intracellulär signaleringsdel. När CAR-T-cellen binder till CD19 stimuleras T-cellsaktivering, proliferation, sekretion av inflammatoriska cytokiner och kemokiner. Denna sekvens av händelser leder till celledöd av CD-19 uttryckande målceller som kan vara både cancerceller och normala B-celler.

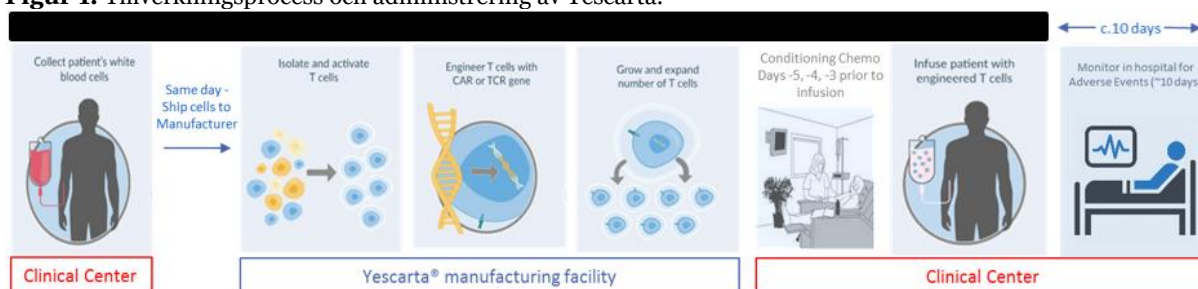
### 1.2.3 Dosering/administrering

Yescarta administreras som en engångsinfusion där patientens egna modifierade celler förs tillbaka. Måldosen är  $2 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-T-celler/kg kroppsvikt med maximal dos av  $2 \times 10^8$  celler/patient och minimal dos om  $1 \times 10^6$  celler/kg.

Tillverkningsprocessen börjar med att patienten genomgår så kallad leukaferes, då det från blodet sorteras fram en viss typ av T-celler. Denna åtgärd utförs endast på större hematolog-kliniker. T-cellerna skickas till tillverkningsenheten i Los Angeles efter en kvalitetskontroll i Nederländerna. Vid tillverkningsenheten isoleras T-celler som infekteras med den virala vektorn följt av expansion<sup>10</sup> av cellerna. Inför transport tillbaka till behandlingsenheten fryses cellerna som sedan ska tinas innan de återförs till patient via en central eller perifer venkateter.

Fem, fyra och tre dagar innan återförandet av cellerna ska patienten behandlas med konditionerande kemoterapi<sup>11</sup> bestående av fludarabin ( $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$ ) och cyklofosamid ( $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$ ).

Figur 1. Tillverkningsprocess och administrering av Yescarta.<sup>12</sup>



Hela processen från att patienten genomgår leukaferes tills att denna får tillbaka de modifierade T-cellerna uppskattas av företaget till [-----] dagar. Efter infusion ska patienten vara inlagd på sjukhus och övervakas under tio dagar. Patienten ska befinna sig inom två timmars resa från ett certifierat sjukhus under minst fyra veckor efter infusionen.

<sup>8</sup> Ett läkemedel som baseras på celler, vävnader eller gener. På engelska: Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP.

<sup>9</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, "Assessment report Yescarta", 2018.

<sup>10</sup> Odling av cellerna i syfte att få tillräckliga mängder av celler.

<sup>11</sup> Målet med den konditionerande kemoterapin är att avlägsna de regulatoriska T-cellerna som skyddar tumörcellerna från angreppet av CAR-T-cellerna.

<sup>12</sup> Bilden är från företagets underlag.

För att minimera riskerna associerade med behandling med Yescarta måste företaget försäkra att behandlingscentra som behandlar patienter med Yescarta har genomgått föreskriven utbildning samt att det på varje centrum finns omedelbar tillgång till fyra doser RoActemra (tocilizumab) för varje behandlad patient för att hantera eventuellt cytokinfrisättningsyndrom (även kallat cytokinstorm).

## 1.3 Behandling och svårighetsgrad

### 1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer<sup>13</sup>

Denna del fokuserar på behandling av DLBCL och PMBCL som indikationen för Yescarta omfattar.

Primärbehandlingen vid DLBCL består av immunkemoterapi i form av kombinationen R-CHOP<sup>14</sup>. För yngre högriskpatienter läggs etoposid till R-CHOP. Tillägg av högdos metotrexat och cytarabin bör övervägas till patienter upp till cirka 80 år med tillräcklig njurfunktion och med hänsyn till samsjuklighet. Detta tillägg antas bidra till både ett lägre antal CNS-recidiv och till ett lägre antal recidiv totalt.

Primärbehandling vid PMBCL består av immunkemoterapikombination R-CHOP eventuellt med tillägg av etoposid (R-CHOEP) alternativt R-DA-EPOCH<sup>15</sup>. Inför behandlingsstart bör det alltid övervägas om patienten kan inkluderas i en klinisk studie.

Behandling vid återfall skiljer inte mellan diagnoserna DLBCL, PMBCL eller TFL. Vid återfallsbehandling med kurativ intention bör andra linjens cytostatikabehandling ges med R-GDP<sup>16</sup>, R-DHAP<sup>17</sup> eller R-IKE<sup>18</sup> om patienten förväntas tolerera högdosbehandling med stamcellsstöd. De patienter som förväntas tolerera detta är 70 år eller yngre, men hänsyn tas också till funktionsstatus och förekomst av komplicerade sjukdomar. Om patienten fått rituximab inom 6 månader före recidiv kan detta uteslutas ur regimen. Alla patienter som vid utvärdering efter två cykler uppvisar cytostatikakänslig sjukdom och bedöms tolerera autolog transplantation med BEAM<sup>19</sup> konditionering bör övervägas för detta. Totalt ges 3-4 cykler före högdosbehandling.

Patienter som inte är aktuella för autolog stamcellstransplantation men som är i gott allmäntillstånd rekommenderas R-GEMOX<sup>20</sup>, R-bendamustin<sup>21</sup> och R-IME/IMVP-16<sup>22</sup>. Inför behandlingsstart bör alltid övervägas om patienten kan inkluderas i en klinisk studie.

För patienter med primärt refraktär sjukdom rekommenderas experimentell behandling inom klinisk prövning.

Allogen stamcellstransplantation kan övervägas om patienten är yngre än 65-70 år med recidiv efter autolog stamcellstransplantation, och har cytostatikakänslig sjukdom. Reducerad konditionering rekommenderas. Resultaten är sämre vid primärt refraktär sjukdom. Patienter som ej lämpar sig för allogen benmärgstransplantation rekommenderas best supportive care eller

---

<sup>13</sup> Baseras på nationella vårdprogrammet för Aggressiva B-cellslymfom.

Regionala Cancercentrum i Samverkan, Aggressiva B-cellslymfom Nationellt vårdprogram, 2018.

<sup>14</sup> R-CHOP består av rituximab (Mabthera), cyklofosfamid (Sendoxan), doxorubicin (Doxorubicin), vinkristin (Oncovin, Vincristine) och prednison (Deltison).

<sup>15</sup> rituximab, prednison, etoposidfosfat, doxorubicin, vincristin, cyklofosfamid och filgrastim. Etoposidfosfat, doxorubicin och vincristin administreras som kontinuerlig infusion under flera dygn och efterföljande behandlingsdoser justeras i enlighet med påverkan av benmärgen (dose adjusted, DA).

<sup>16</sup> rituximab, gemcitabin, prednison och cisplatin

<sup>17</sup> rituximab, betametason, cisplatin och cytarabin

<sup>18</sup> rituximab, isofosfamid, karboplatin och etoposid

<sup>19</sup> carmustine, etoposid, cytarabin och melfalan (Alkeran).

<sup>20</sup> rituximab, gemcitabin och oxaliplatin.

<sup>21</sup> rituximab och bendamustin.

<sup>22</sup> rituximab, isofosfamid, metotrexat och etoposid

lågtoxisk cytostatikabehandling, exempelvis cyklofosamid, klorambucil, trofosamid och steroider, som i utvalda fall kan ge symptomlindring. Ett annat alternativ är radioterapi.

### 1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget jämför Yescarta med standardbehandling definierat som tre olika kemoterapikombinationer, R-DHAP, R-GDP och R-IKE. Detta baseras på de svenska behandlingsrekommendationerna samt uttalanden från två kliniska experter som företaget varit i kontakt med. Vidare är detta också huvudbehandlingarna som patienterna fick i SCHOLAR-1-studien.

För patienter med DLBCL och PMBCL är behandling efter andra linjens behandling individanpassad och deltagande i kliniska studier uppmuntras. För att vara aktuell för behandling med Yescarta behöver patienten uppfylla liknande hälsokriterier som för behandling med autolog stamcellstransplantation.

För patienter som redan genomgått autolog stamcellstransplantation är det i Sverige ovanligt att genomföra ytterligare en sådan behandling. För dessa patienter, förutsatt gott allmäntillstånd och cytostatikakänslig sjukdom, genomförs ibland en allogen stamcellstransplantation. Detta är dock ovanligt enligt TLV:s kliniska experter. För patienter som inte genomgår allogen stamcellstransplantation är behandlingen i första hand experimentell inom ramen för en klinisk studie alternativt palliativ enligt TLV:s experter.

För patienter med DLBCL och PMBCL som är aktuella för autolog stamcellstransplantation görs försök med ytterligare alternativ av cytostatikakombinationer som R-DHAP, R-GDP och R-IKE i de fall patienten inte uppnår tillräckligt bra behandlingsresultat så att en autolog stamcellstransplantation kan genomföras efter behandling med det första prövade alternativet. Enligt TLV:s experter prövas ibland ytterligare kombinationer av kemoterapi med syfte att få en sådan sjukdomskontroll att autolog stamcellstransplantation (och därmed förlängd överlevnad) blir möjlig.

#### **TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att behandling med cytostatikakombinationer, R-DHAP, R-GDP eller R-IKE, är de kliniskt relevanta jämförelsealternativen till Yescarta.

TLV bedömer att allogen stamcellstransplantation inte är det mest relevanta jämförelsealternativet då detta är en ovanlig klinisk åtgärd.

TLV bedömer att de patienter som kommer att behandlas med Yescarta i huvudsak är de patienter som hälsomässigt även också skulle kunna vara aktuella för stamcellstransplantation.

### 1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

#### **TLV:s bedömning:**

TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög<sup>23</sup>. Patienter med recidiverande eller refraktär DLBCL och PMBCL efter två eller fler tidigare linjers behandling har en mycket dålig prognos.

<sup>23</sup> På skalan låg - medelhög- hög - mycket hög



## 1.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 1.4.1 Kliniska studier

En fas II-studie, ZUMA-1<sup>24</sup> har genomförts för att studera effekt och säkerhet av axicabtagene ciloleucel vid behandling av DLBCL, PMBCL och transformerat follikulärt lymfom (TFL). Detta är huvudstudien som låg till grund för marknadsgodkännandet. Det finns även en mindre fas I-del av ZUMA-1<sup>25</sup>. Fas II-studien är öppen, icke randomiserad och saknar kontrollarm. För att kunna jämföra resultaten i ZUMA-1 med dagens standardbehandling utformade företaget studien SCHOLAR-1. SCHOLAR-1 är en retrospektiv analys med patienter från fyra olika datakällor. SCHOLAR-1 studien beskrivs närmare under 1.4.2.

#### Metod

Patienterna som inkluderades i studien var vuxna patienter med en histologiskt bekräftad diagnos av DLBCL, PMBCL eller TFL. Patienter med DLBCL inkluderades i kohort 1 och patienter med PMBCL eller TFL inkluderades i kohort 2. Patienterna skulle tidigare ha behandlats med en anti-CD20 monoklonal antikropp och en antracyclinnehållande kemoterapikombination. Patienterna med TFL skulle även ha behandlats med kemoterapi för follikulärt lymfom och senare uppvisa kemoterapirefraktär sjukdom efter transformation till DLBCL. Vidare skulle de inkluderade patienterna vara kemoterapirefraktära definierat som inget svar på första linjens behandling<sup>26</sup> eller inget svar på andra linjens behandling<sup>27</sup> eller refraktär efter autolog stamcellstransplantation<sup>28</sup>. Endast patienter med ECOG-status<sup>29</sup> 0-1 fick delta i studien. Exklusionskriterier innefattade tidigare behandling med anti-CD-19 läkemedel eller en tidigare genomförd allogen stamcellstransplantation samt patienter med CNS-lymfom. Patienten fick inte ha genomgått en autolog stamcellstransplantation inom sex veckor från planerad axicabtagene ciloleucelinfusion. Upprepning av behandling med axicabtagene ciloleucel tilläts om patienterna uppnått komplett eller partiellt svar vid tremånadersutvärderingen och senare progredierade. Progress skulle bekräftas med biopsi samt att patienten inte fick ha behandlats med någon annan behandling mot lymfom innan upprepningen av behandlingen med axicabtagene ciloleucel. Maximalt en upprepad behandling tilläts. Patienter inkluderades från november 2015 till och med september 2016 från tjugofyra center, tjugotre av dessa låg i USA och ett i Israel.

Behandlingen inleddes med leukaferes som utfördes lokalt. Axicabtagene ciloleucel förbereddes genom att patientens egna T-celler isolerades och modifierades genetiskt *ex vivo* genom retroviral transduktion för att uttrycka CAR. T-cellerna expanderades varefter de tvättades och frystes ner. Inför återförandet av de genetiskt modifierade T-cellerna behandlades patienterna med cyklofosamid (500mg/m<sup>2</sup>) och fludarabin (30mg/m<sup>2</sup>) under tre på varandra följande dagar med början fem dagar innan återförandet.

---

<sup>24</sup> Denna rapport avser kohort 1 och 2 från ZUMA-1 fas II om inte annat definieras. En tredje kohort inkluderande patienter som återfallit men som inte bedömdes som aktuella för stamcellstransplantation finns också. Sekundärt effektmått var här att undersöka profylaxbehandlingens effekt på cytokinstorm och neurotoxicitet samt EQ-5D från baslinjen till och med månad sex.

<sup>25</sup> Patienterna (ITT n=8, mITT n=7) i ZUMA-1 fas I behandlades med samma konditioneringsbehandling som patienterna i fas II-delen följt av en dos om 2 x 10<sup>8</sup> CAR-T-celler. Primärt utfallsmått i fas I-studien var incidensen av biverkningar som definierades som dosbegränsande toxicitet (DLT).

<sup>26</sup> Definierat som progressiv sjukdom alternativt stabil sjukdom som bästa behandlingssvar efter minst fyra behandlingsomgångar med R-CHOP där stabil sjukdom varade i mindre än sex månader från sista behandlingsomgången.

<sup>27</sup> Definierat som progressiv sjukdom alternativt stabil sjukdom som bästa behandlingssvar efter minst två behandlingsomgångar där stabil sjukdom varade i mindre än sex månader från sista behandlingsomgången.

<sup>28</sup> Definierats som sjukdomsprogression eller återfall inom 12 månader från autolog stamcellstransplantation

<sup>29</sup> Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) poäng är en skala som går från 0-5. 0 motsvarar en asymtomatisk person som kan vara fullt aktiv, 1 motsvarar en person med symptom som är begränsad vid ansträngande aktivitet men är rörlig och klarar av lättare eller stillasittande aktivitet. 2-5 motsvarar personer med en sjunkande förmåga till daglig aktivitet där man är mindre än 50 procent vilande samt arbetsoförmögen men med förmåga att ta hand om sig själv (2), till mer än 50 procent vilande med begränsad förmåga att ta hand om sig själv (3), till sängbunden (4) och som sista steg död (5).

Tumörstatus utvärderades 30 dagar efter återförandet av CAR-T-cellerna. Långtidsuppföljning för sjukdomsstatus och överlevnad fortsatte var tredje månad fram till månad 18, därefter var sjätte månad till år fem följt av en årlig uppföljning i maximalt 15 år.

Primärt utfallsmått var objektiv responsfrekvens (ORR)<sup>30</sup> bedömt av prövaren. Sekundära effektmått inkluderade objektiv responsfrekvens bedömt av central kommitté, behandlingssvarets varaktighet (DoR, duration of response) bedömt av både prövare och central kommitté, progressionsfri överlevnad (PFS) bedömt av både prövare och central kommitté och total överlevnad (OS).

111 patienter inkluderades, 81 patienter i kohort 1 (DLBCL) och 30 patienter i kohort 2 (PMBCL och TFL). Av dessa behandlades 101 patienter (91 %) med axicabtagene ciloleucel varav 77 (95 %) patienter från kohort 1 och 24 (80 %) patienter från kohort 2. Av patienterna i kohort 2 som behandlades hade 8 PMBCL och 16 hade TFL. Nio patienter<sup>31</sup> erhöll upprepad behandling med axicabtagene ciloleucel.

Baslinjekarakteristika för patienter inkluderade i ZUMA-1 redovisas i tabell 1.

---

<sup>30</sup> Definierat som komplett svar eller partiellt svar enligt International Working Group (IWG) svarkriterium för malignt lymfom (Cheson 2007). Patienter som inte mötte kriterium för objektiv responsfrekvens vid analysens cut-off datum betraktades som att de inte svarade på behandlingen.

<sup>31</sup> Från fas II.

**Tabell 1.** Baslinjekaraktistika för patienter i ZUMA-1.<sup>32</sup>

Table 1. Treatment Disposition and Baseline Characteristics of the Patients.*			
Variable	Patients with DLBCL	Patients with PMBCL or TFL	All Patients
<b>Treatment disposition</b>			
No. of patients enrolled	81	30	111
Treatment with axi-cel — no. (%)			
Yes	77 (95)	24 (80)	101 (91)
No	4 (5)	6 (20)	10 (9)
Death before treatment†	1 (1)	2 (7)	3 (3)
Adverse event‡	3 (4)	2 (7)	5 (5)
Other§	0	2 (7)	2 (2)
<b>Characteristics at baseline</b>			
No. of patients	77	24	101
Disease type — no. (%)			
DLBCL	77 (100)	0	77 (76)
PMBCL	0	8 (33)	8 (8)
TFL	0	16 (67)	16 (16)
Age			
Median (range) — yr	58 (25–76)	57 (23–76)	58 (23–76)
≥65 yr — no. (%)	17 (22)	7 (29)	24 (24)
Male sex — no. (%)	50 (65)	18 (75)	68 (67)
ECOG performance-status score of 1 — no. (%)	49 (64)	10 (42)	59 (58)
Disease stage — no. (%)			
I or II	10 (13)	5 (21)	15 (15)
III or IV	67 (87)	19 (79)	86 (85)
International Prognostic Index score — no. (%)¶			
0–2	40 (52)	13 (54)	53 (52)
3 or 4	37 (48)	11 (46)	48 (48)
CD-19 status — no./total no. (%)			
Negative	7/63 (11)	1/19 (5)	8/82 (10)
Positive	56/63 (89)	18/19 (95)	74/82 (90)
Prior therapies — no. (%)			
≥Three prior lines of therapy	49 (64)	21 (88)	70 (69)
History of primary refractory disease**	23 (30)	3 (12)	26 (26)
History of resistance to two consecutive lines	39 (51)	15 (62)	54 (53)

Table 1. (Continued.)			
Variable	Patients with DLBCL	Patients with PMBCL or TFL	All Patients
<b>Refractory subgroup at study entry — no. (%)</b>			
Primary refractory	2 (3)	0	2 (2)
Refractory to second-line or subsequent therapy	59 (77)	19 (79)	78 (77)
Relapse after autologous stem-cell transplantation	16 (21)	5 (21)	21 (21)

\* The abbreviation axi-cel denotes axicabtagene ciloleucel, DLBCL diffuse large B-cell lymphoma, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, PMBCL primary mediastinal large B-cell lymphoma, and TFL transformed follicular lymphoma.  
† Two patients died from disease progression (one after unsuccessful manufacture of the CAR T-cell product) and one from the tumor lysis syndrome.  
‡ The adverse events in the four patients who had undergone leukapheresis but had not received conditioning therapy or axi-cel were small intestine obstruction, hypoxia and pleural effusion, spinal column stenosis, and deep-vein thrombosis. The remaining patient received conditioning therapy but had a skin and wound infection that led to ecthyma and sepsis before axi-cel treatment.  
§ The two patients in this category had nonmeasurable disease after leukapheresis.  
¶ Scores on the International Prognostic Index include low risk (0 or 1 point), low-intermediate risk (2 points), high-intermediate risk (3 points), and high risk (4 or 5 points).  
|| The CD19 histologic score was assessed in the 82 patients with available samples.  
\*\* Patients may have had other therapies after primary refractory disease.

<sup>32</sup> SS. Neelapu, FL. Locke, NL. Bartlett, LJ. Lekakis, DB. Miklos, CA. Jacobson, *et al.* "Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma", *N Engl J Med.*, vol. 377(26), pp. 2531-2544, Dec 28 2017.

## Resultat<sup>33</sup>

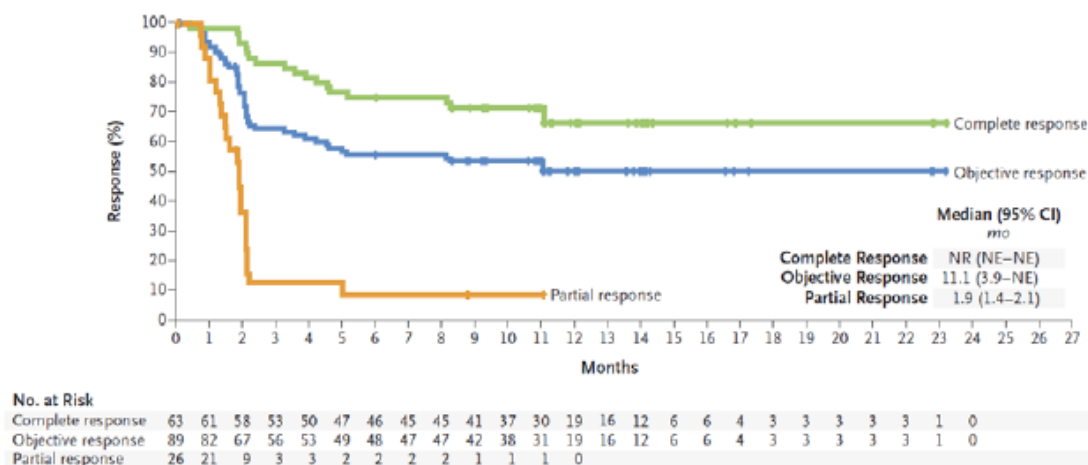
Av 111 inkluderade patienter (ITT<sup>34</sup>-population) behandlades 101 med axicabtagene ciloleucel (modifierad ITT-population, mITT), varav 77 patienter med DLBCL och 24 patienter med PMBCL eller TFL. Av de tio patienter som inte behandlades handlade det i ett fall om produktionsfel och i övriga fall om progression av sjukdomen (n=2), allvarliga biverkningar efter kemoterapi eller leukaferes (n=5) eller icke detekterbar sjukdom efter leukaferes (n=2) (tabell 1)<sup>35</sup>.

Mediantid från leukaferes till produktleverans var 17 dagar (14-51 dagar) och mediantid från leukaferes till infusion var 23 dagar (15-72 dagar). Mediandosen var  $2,0 \times 10^6$  CAR-T-positiva celler per kg.

Cut-off för primäranalysen var 27:e januari 2017 med uppföljningsdata till och med 11:e augusti 2017. Medianuppföljningen var 15,4 månader vid cut-off 11 augusti 2017. Mediantiden till behandlingssvar var 1,0 månad (0,8-6,0).<sup>36</sup>

Objektiv responsfrekvens i ZUMA-1 var 77 procent (95% KI: 69%, 85%) med komplett svar för 55 procent när detta bedömdes av prövare i ITT-populationen<sup>37</sup>. Objektiv responsfrekvens bedömt av central kommitté var 66 procent (95% KI: 56%, 75%) med komplett svar för 47 procent för ITT-populationen. Behandlingssvarets varaktighet bedömt av central kommitté var 14,0 månader (95% KI: 8,3, NE). Median för behandlingssvarets varaktighet för patienter som uppnådde komplett svar hade inte uppnåtts. Uppföljningstiden var i median 11,3 månader för denna grupp. Behandlingssvarets varaktighet bedömt av prövare för patienter som uppnådde komplett eller partiellt svar på axicabtagene ciloleucel visas visuellt i figur 2. Grafen inkluderar patienter från både fas I och fas II av ZUMA-1. Tre patienter genomgick allogen stamcellstransplantation efter svar på behandling med axicabtagene ciloleucel. Antal patienter med ett pågående svar vid data cut-off<sup>38</sup> var 38 stycken (fas II, central kommitté).

**Figur 2.** Kaplan-Meierdiagram över behandlingssvarets varaktighet i ZUMA-1, fas I och II för patienter behandlade med axicabtagene ciloleucel som uppnådde komplett eller partiellt svar bedömt av prövare<sup>39</sup>.



<sup>33</sup> Baseras på uppgifter i EPAR om inte annan källa noteras. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, "Assessment report Yescarta", 2018

<sup>34</sup> ITT=intension to treat

<sup>35</sup> SS. Neelapu, FL. Locke, NL. Bartlett, LJ. Lekakis, DB. Miklos, CA. Jacobson, et al. "Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma", N Engl J Med., vol. 377(26), pp. 2531-2544, Dec 28 2017.

<sup>36</sup> SS. Neelapu, FL. Locke, NL. Bartlett, LJ. Lekakis, DB. Miklos, CA. Jacobson, et al. "Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma", N Engl J Med., vol. 377(26), pp. 2531-2544, Dec 28 2017.

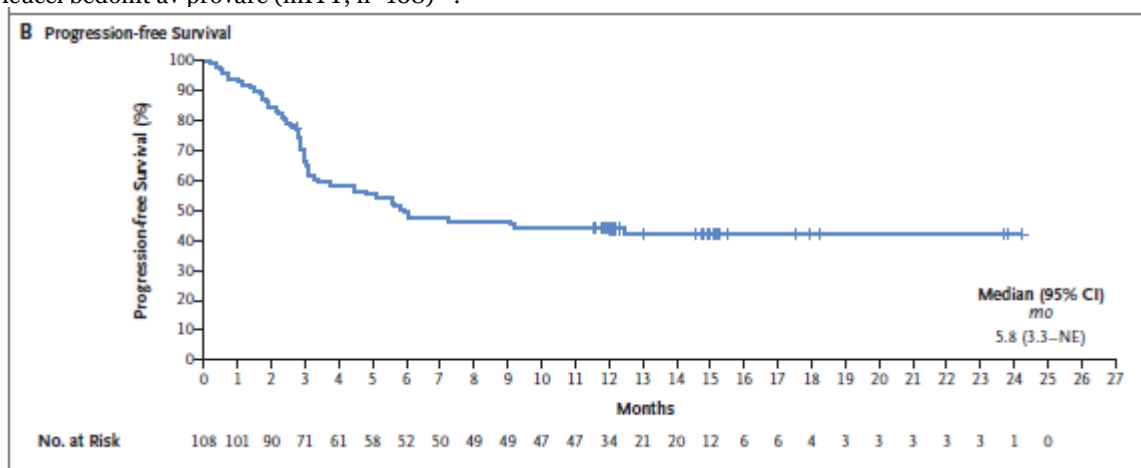
<sup>37</sup> Alla inkluderade patienter där leukaferes utfördes, n=111.

<sup>38</sup> 11 Aug 2017.

<sup>39</sup> SS. Neelapu, FL. Locke, NL. Bartlett, LJ. Lekakis, DB. Miklos, CA. Jacobson, et al. "Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma", N Engl J Med., vol. 377(26), pp. 2531-2544, Dec 28 2017.

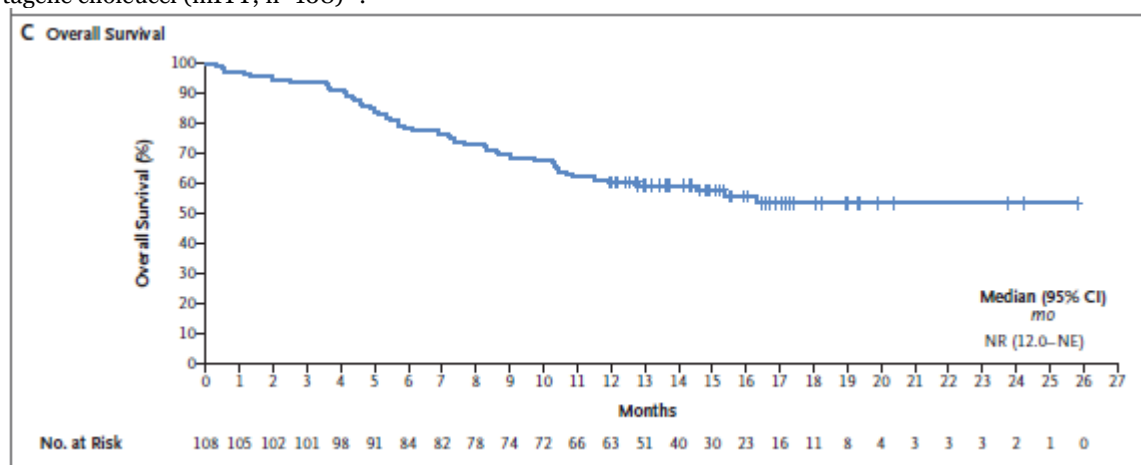
Progressionsfri överlevnad i fas II var i median 9,5 månader (95% KI: 6,1, 12,9) i ITT-populationen bedömt av central kommitté. Kaplan-Meier uppskattningar av progressionsfri överlevnad vid 6, 9 och 12 månader var 60,8 procent, 51,1 procent respektive 43,1 procent bedömt av central kommitté. Progressionsfri överlevnad bedömt av prövare för patienter behandlade med axicabtagene ciloleucel från både fas I och II från ZUMA-1 visas visuellt i figur 3.

**Figur 3.** Kaplan-Meierdiagram över PFS i ZUMA-1, fas I och II för patienter behandlade med axicabtagene ciloleucel bedömt av prövare (mITT; n=108)<sup>40</sup>.



Medianöverlevnaden var 17,4 månader (95% KI: 11,6, NE) i ITT-populationen vid en tidpunkt då 53 procent av patienterna var censurerade vid analysen. Kaplan-Meier uppskattningar av överlevnaden vid 6, 9, 12 och 18 månader var 81,1 procent, 69,4 procent, 59,3 procent respektive 48,8 procent i ITT-populationen. Total överlevnad för patienter behandlade med axicabtagene ciloleucel från både fas I och II från ZUMA-1 visas visuellt i figur 4. Patienter som uppnått komplett svar har inte uppnått median för överlevnad. För patienter med partiellt svar var medianöverlevnaden 7,7 månader och för patienter som inte svarat var medianöverlevnaden 4,9 månader (baserat på mITT-populationen).

**Figur 4.** Kaplan Meier diagram över total överlevnad i ZUMA-1, fas I och II för patienter behandlade med axicabtagene ciloleucel (mITT; n=108)<sup>41</sup>.



<sup>40</sup> SS. Neelapu, FL. Locke, NL. Bartlett, LJ. Lekakis, DB. Miklos, CA. Jacobson, *et al.* "Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma", N Engl J Med., vol. 377(26), pp. 2531-2544, Dec 28 2017.

<sup>41</sup> SS. Neelapu, FL. Locke, NL. Bartlett, LJ. Lekakis, DB. Miklos, CA. Jacobson, *et al.* "Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma", N Engl J Med., vol. 377(26), pp. 2531-2544, Dec 28 2017.

Svarsfrekvensen på behandling med axicabtagene ciloleucel, baserat på patienterna som behandlades med axicabtagene ciloleucel, skilde sig inte signifikant mellan olika typer av subgrupper som ålder (under 65 år respektive 65 år eller äldre), sjukdomstyp (DLBCL, PMBCL eller TFL) eller typ av refraktär subgrupp (refraktär till primär eller senare linjers behandling eller återfall inom 12 månader efter autolog stamcellstransplantation). Inte heller för patienter vars tumörer i efterhand bedömdes vara CD19 positiva respektive negativa skilde svarsfrekvensen signifikant. Dock begränsas analysen av CD19 uttryck av det begränsade antalet patienter som inte bedömdes uttrycka CD19.

Totalt nio patienter behandlades med axicabtagene ciloleucel två gånger med celler från tidigare produktion. Enligt provarens bedömning svarade fem av patienterna på den upprepade behandlingen. Två av dessa uppnådde komplett svar och tre partiellt svar. En av dessa patienter genomgick autolog stamcellstransplantation och tre patienter fick allogena stamcellstransplantation. Två av patienterna hade inte progredierat vid cut-off. En av dessa hade genomgått allogena stamcellstransplantation. Ingen av patienterna som erhöll upprepade behandling konverterade från stabil sjukdom eller partiellt svar till partiellt svar eller komplett svar, det vill säga ingen av dessa uppnådde bättre behandlings svar vid upprepade behandling.

Tabell 2 sammanfattar de kliniska utfallsmåtten från ZUMA-1 fas II för cut-off 11 augusti 2017.

**Tabell 2.** Primära och sekundära utfallsmått från ZUMA-1 för ITT-populationen.

Cut-off 11 aug 2017				
ITT		Kohort 1	Kohort 2	Totalt
		DLBCL (n=81)	PMBCL+TFL (n=30)	(n=111)
INV	ORR ((n), 95% KI)	79% (n=64) (69%, 87%)	73% (n=22) (54%, 88%)	77% (n=86) (69%, 85%)
CRC		64% (n=52) (53%, 75%)	70% (n=21) (51%, 85%)	66% (n=73) (56%, 75%)
INV	CR (n)	51% (n=41)	67% (n=20)	55% (n=61)
CRC		46% (n=37)	50% (n=15)	47% (n=52)
INV	PR (n)	28% (n=23)	7% (n=2)	23% (n=25)
CRC		19% (n=15)	20% (n=6)	19% (n=21)
INV	PFS (mån) (median, 95% KI)	6,0 (3,9, 8,1)	13,7 (3,0, NE)	6,3 (4,0, 12,7)
CRC		7,3 (5,2, 12,4)	12,9 (4,5, NE)	9,5 (6,1, 12,9)
INV	DoR (mån) (median, 95% KI)	5,0 (2,1, NE)	NE (11,1, NE)	11,1 (4,2, NE)
CRC		10,9 (5,4, NE)	NE (11,1, NE)	14,0 (8,3, NE)
INV	OS (mån) (median, 95% KI)	15,4 (11,1, NE)	NE (10,9, NE)	17,4 (11,6, NE)

INV: bedömt av provaren, CRC: bedömt av central kommitté

### Oönskade händelser i de kliniska studierna<sup>42</sup>

Alla patienter upplevde oönskade händelser och dödsfall har inträffat. I ZUMA-1 fas I och II inträffade fyra dödsfall på grund av biverkningar. Två av dessa bedömdes vara relaterade till behandling med axicabtagene ciloleucel. I ett fall bedömdes den initierande händelsen vara cytokinfrisättningssyndrom av grad 4 med hjärtstopp och i det andra utvecklade patienten hemofagocytisk lymfocytos. Det är ett ovanligt tillstånd som karakteriseras av aktivering och proliferation av makrofager och histiocyter som primärt orsakas av föregående aktivering och proliferation av T-celler. Allvarliga oönskade händelser listas i tabell 3.

**Tabell 3.** Sammanställning av allvarliga (SAE) oönskade händelser från ZUMA-1 fas I och II för patienter som behandlades med axicabtagene ciloleucel listade efter frekvens.<sup>43</sup>

MedDRA Preferred Term	Phase 1 and 2 Combined (N = 108) n (%)
Subjects with any Serious TE Adverse Event	59 (55)
Encephalopathy	19 (18)
Lung infection	8 (7)
Pyrexia	8 (7)
Pneumonia	6 (6)
Confusional state	5 (5)
Febrile neutropenia	5 (5)
Aphasia	4 (4)
Atrial fibrillation	4 (4)
B-cell lymphoma	4 (4)
Cardiac arrest	4 (4)
Urinary tract infection	4 (4)
Acute kidney injury	3 (3)
Agitation	3 (3)
Ejection fraction decreased	3 (3)
Hypotension	3 (3)
Hypoxia	3 (3)
Neutropenia	3 (3)
Somnolence	3 (3)
Atrial flutter	2 (2)
Delirium	2 (2)

Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency count.

Adverse events are coded using MedDRA Version 19.0 and graded per CTCAE 4.03.

Percentages are calculated using N in each column as the denominator.

Cytokinfrisättningssyndrom inträffade hos 93 procent av patienterna. Tolv procent drabbades av allvarligt, livshotande eller fatalt cytokinfrisättningssyndrom. Mediantiden till start för cytokinfrisättningssyndrom var två dagar (1-12 dagar) och det varade sju dagar i median (2-29 dagar). 98 procent av patienterna återhämtade sig från cytokinfrisättningssyndrom. De vanligaste symptomen associerade med cytokinfrisättningssyndrom inkluderade feber (76%), lågt blodtryck (41%), hypoxi (21%), hjärtrusning (21%) och frossa (19%). En behandlingsalgoritm för gradering och behandling av cytokinfrisättningssyndrom vid behandling med axicabtagene ciloleucel har utvecklats där behandling med tocilizumab rekommenderas, eventuellt i kombination med kortikosteroider beroende på reaktionens svårighetsgrad.

Neurologiska biverkningar inträffade hos 65 procent av patienterna. 31 procent av patienterna fick allvarliga eller livshotande neurologiska biverkningar. Mediantiden till start för neurologiska biverkningar var fem dagar (1-17 dagar) och mediandurationen var 13 dagar (1-191 dagar). 98 procent av alla patienterna återhämtade sig från de neurologiska biverkningarna. De vanligaste tecknen eller symptomen associerade med neurologiska biverkningar var encefalopati<sup>44</sup> (58%), tremor<sup>45</sup> (31%), afasi<sup>46</sup> (18%) och delirium<sup>47</sup> (17%). En behandlingsalgoritm för

<sup>42</sup> Baseras i första hand på de patienter som behandlades med axicabtagene ciloleucel i ZUMA-1 fas I och II. Ytterligare kohorter med behandlade patienter finns.

<sup>43</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, "Assessment report Yescarta", 2018

<sup>44</sup> Hjärnsjukdom

<sup>45</sup> Darrningar eller skakningar

<sup>46</sup> Förlust av talförmågan

<sup>47</sup> Förvirringstillstånd med hallucinationer



att hantera de neurologiska biverkningarna beroende på om patienten samtidigt drabbats av cytokinfrisättningsyndrom eller inte har utvecklats.

Neutropeni, anemi och trombocytopeni av grad 3 eller högre inträffade hos 93 procent, 64 procent respektive 56 procent av patienterna. Detta kvarstod hos 31 procent, 27 procent respektive 17 procent av patienterna efter dag 30. Febril neutropeni observerades hos 35 procent av patienterna som behandlades med axicabtagene ciloleucel och infektioner inträffade hos 38 procent av patienterna. Det vanligaste var att patienterna drabbades av luftvägsinfektioner. Hypogammaglobulinemi inträffade hos 17 procent av patienterna.

Hos patienter äldre än 65 år verkar neurologiska biverkningar vara vanligare jämfört med yngre patienter. Patienter med ECOG-status 1 drabbades oftare av cytokinfrisättningsyndrom av grad 3 eller högre. Kvinnor drabbades i numeriskt högre utsträckning av allvarliga biverkningar, neurologiska biverkningar av grad 3 eller högre och infektioner av grad 3 eller högre.

### **EMA:s kommentarer**

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) kommenterar skillnader i utfall beroende på om detta bedöms av central kommitté eller prövaren. EMA anser att för objektiv responsfrekvens ska huvudanalysen baseras på utfall bedömt av central kommitté då de bedömer att det prövarbedömda utfallet riskerar att vara biased då det systematiskt visar bättre resultat. Vidare kommenterar de att alla inkluderade patienter i studien (det vill säga ITT-populationen) bör bedömas vid utvärderingen. Detta eftersom hela behandlingen inkluderar leukaferes, kemoterapi och återförande av CAR-T celler.

### **TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att avsaknaden av kontrollarm i ZUMA-1 gör bedömningen av den relativa effekten jämfört med aktuella behandlingsalternativ mycket svår.

TLV bedömer att resultaten gällande patienter med PMBCL är ytterst osäkra då endast åtta patienter med denna diagnos ingick i ZUMA-1.

TLV bedömer att patienterna som behandlades med axicabtagene ciloleucel i ZUMA-1 är representativa för de patienter som skulle vara aktuella för behandling i Sverige.

Tid mellan leukaferes och återförande i ZUMA-1 var i median 23 dagar. I praktiken i Sverige uppskattas maximal tid till återförande av celler kunna uppgå till [--] dagar. Hur detta skulle kunna komma att påverka resultatet är okänt, men för patienter med aggressiv sjukdom bedömer TLV att det finns en risk att utfallet blir sämre än vad som observerats i ZUMA-1.

Resultaten för utfallsmåtten objektiv responsfrekvens, komplett svar, partiellt svar, svarsduration och progressionsfri överlevnad varierar beroende på om bedömningen gjorts av prövaren eller central kommitté. TLV bedömer att detta bidrar ytterligare till osäkerheten kring effekten av behandling med axicabtagene ciloleucel.

Med anledning av att uppföljningstiden i ZUMA-1 är kort bedömer TLV att det finns osäkerheter gällande behandlingssvarets varaktighet och långtidsöverlevnaden.

Behandling med axicabtagene ciloleucel är förknippat med allvarliga biverkningar. TLV bedömer att med ökad vana att hantera dessa samt ökad användning av tocilizumab jämfört med i ZUMA-1 finns potential till lindrigare förlopp och något minskad risk för patienterna med behandling.



## 1.4.2 SCHOLAR-1<sup>4849</sup>

SCHOLAR-1 designades för att öka förståelsen för vilka svarsfrekvenser och förväntad överlevnad som kan uppnås med nuvarande behandling hos patienter med återfall och/eller refraktär DLBCL. Studien är en retrospektiv analys där patienterna har hämtats från fyra olika datakällor där resultatet ska jämföras med utfallet i ZUMA-1.

### Metod

Patienterna har hämtats från fyra källor:

- LYSARC-CORAL (fas III-studie; jämförde två olika rituximabinnehållande behandlingskombinationer inför autolog stamcellstransplantation)
- Canadian Cancer Trials Group LY.12 (fas III-studie; jämförde två olika behandlingskombinationer inför autolog stamcellstransplantation)
- MD Anderson Cancer Center (observationsdatabas)
- Mayo Clinic/University of Iowa Specialized Program of Research Excellence (SPORE) (observationsdatabas)

Patienter med refraktär<sup>50</sup> DLBCL, PMBCL och TFL identifierades i de fyra datakällorna. Patienterna skulle tidigare ha erhållit behandling med en CD20-antikropp och en antracyclin. Patienterna skulle ha påbörjat efterföljande linje av systemisk kemoterapibehandling för att inkluderas i analyserna. Patienter med diagnos innan år 2000 exkluderades. Patienterna erhöLL standardbehandling.

Effektmått som samlades in var svar på behandling (återfallsfrekvens, komplett svar) samt överlevnad. Svar på behandling bedömdes enligt International Working Group (IWG) Response Criteria for malignant Lymphoma (IWG 1999) bedömt av prövaren från fas-III-studierna och baserat på behandlande läkare utan definierade kriterier i observationsdatabaserna. Överlevnad definierades som tid från påbörjad behandling för refraktär sjukdom till död eller senast kända datum då patienten levde.

### Resultat

Utav 861 patienter inkluderades 636 i SCHOLAR-1 utifrån kriteriet på refraktär sjukdom. 88 procent av patienterna hade DLBCL och medianåldern var 55 år. 58 procent var primärt refraktära, 20 procent behandlades för primär refraktär sjukdom, 62 procent var refraktära till minst två tidigare behandlingslinjer och 18 procent hade återfallit inom 12 månader efter autolog stamcellsbehandling. Baslinjekarakteristika för patienter i SCHOLAR-1 redovisas i tabell 4. Den primära analysen av behandlingssvar och överlevnad bestod av 523 respektive 603 patienter.

---

<sup>48</sup> M. Crump, SS. Neelapu, U. Farooq, E. Van Den Neste, J. Kuruvilla, J. Westin, *et al.* "Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study", *Blood.*, vol. 130(16), pp. 1800-1808, Oct 19 2017.

<sup>49</sup> Data hämtad ur EPAR om inte annat noteras.

<sup>50</sup> Refraktär definierades som progressiv sjukdom eller stabil sjukdom under mindre än 6 månader som bästa svar efter senaste behandlingsomgången med kemoterapi (minst 4 eller fler cykler av första linjens behandling eller 2 cykler av andra linjens behandling) eller återfall mindre än 12 månader efter autolog stamcellstransplantation.

**Tabell 4.** Baslinjekarakteristika för patienter i SCHOLAR-1.<sup>51</sup>

Characteristic	MDACC (n = 165)	IA/MC (n = 82)	LY.12 (CCTG) (n = 219)	CORAL (LYSARC) (n = 170)	Pooled (N = 636)
Median age, y (range)	56 (20-81)	60 (20-80)	54 (24-70)	54 (19-65)	55 (19-81)
Male sex, %	64	62	61	69	64
<b>Primary diagnosis, %</b>					
DLBCL*	76	89	84	100	87
PMBCL	1	0	5	0	2
TFL	3	0	10	0	4
Indeterminate/missing	0	8	0	0	1
<b>ECOG PS, %</b>					
0-1	42	72	89	84	73
2-4	10	24	11	15	14
Missing	49	4	0	1	13
<b>Disease stage, %</b>					
I-II	18	20	33	32	27
III-IV	82	79	67	67	72
Missing	0	1	0	1	<1
<b>IPI risk classification, %†</b>					
Low risk	5	22	36	32	25
Low-intermediate risk	7	31	30	29	24
High-intermediate to high risk	23	48	35	34	33
Missing or incompletely assessed	65	0	0	5	18
<b>Refractory category, %</b>					
Primary refractory	0	24	51	28	28
Refractory to ≥ second-line therapy	90	51	21	46	50
Relapsed ≤12 mo post-ASCT	10	24	28	26	22
<b>Total no. of lines of chemotherapy and ASCT received, %</b>					
1	0	24	51	28	28
2	90	50	21	46	49
3	0	1	0	0	<1
≥4	—	—	—	5	—

CCTG, Canadian Cancer Trials Group; LYSARC, Lymphoma Academic Research Organization.

\*In the CORAL (LYSARC) study, the disease subtype for 96 patients was not available; per the study inclusion criteria, patients were to have DLBCL.

†IPI was determined at diagnosis for MDACC and IA/MC and at randomization for LY.12 and CORAL study patients; low risk, 0-1 point; low-intermediate risk, 2 points; high-intermediate to high risk, ≥3 points.

Medianöverlevnaden i SCHOLAR-1 var 6,3 månader. Överlevnaden vid sex månader, ett och två år var 53 procent, 28 procent respektive 20 procent. I samstämmighet med en litteratursökning var medianöverlevnaden efter att patienterna bedömts vara refraktära kortare än tio månader i alla subgrupper utom för de som genomgick stamcellstransplantation.

Antalet patienter i SCHOLAR-1 som genomgick stamcellstransplantation (autolog eller alllogen) efter att de bedömts vara refraktära uppgick till 180 patienter (29 procent). De 31 patienter som genomgick autolog stamcellstransplantation efter att ha uppnått komplett svar hade en medianöverlevnad på över sex år vid tidpunkten för analys. De 54 patienter som uppnådde partiellt svar innan autolog stamcellstransplantation uppvisade en medianöverlevnad på 17,8 månader. De 89 patienter som inte uppnådde komplett eller partiellt svar men som genomgick autolog stamcellstransplantation efter ytterligare behandling uppvisade en median överlevnad på 8,7 månader.<sup>52</sup>

<sup>51</sup> M. Crump, SS. Neelapu, U. Farooq, E. Van Den Neste, J. Kuruvilla, J. Westin, *et al.* "Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study", *Blood.*, vol. 130(16), pp. 1800-1808, Oct 19 2017.

<sup>52</sup> M. Crump, SS. Neelapu, U. Farooq, E. Van Den Neste, J. Kuruvilla, J. Westin, *et al.* "Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study", *Blood.*, vol. 130(16), pp. 1800-1808, Oct 19 2017.

**Tabell 5.** Svarefrekvenser efter behandling i ZUMA-1 och SCHOLAR-1 med specificering av resultat per ingående källa<sup>53</sup>.

	ZUMA-1 (N = 101)	CORAL (N = 170)	LY12 (N = 219)	MAYO (N = 82)	MDACC (N = 165)	Overall (N = 636)
<b>Response Rate to subsequent therapy [a]</b>						
n	101	170	106	82	165	523
Responders, n (%)	83 (82)	53 (31.2)	28 (26.4)	21 (25.6)	33 (20.0)	135 (25.8)
95% Exact CI	(73, 89)	(24.3, 38.7)	(18.3, 35.9)	(16.6, 36.4)	(14.2, 26.9)	(22.1, 29.8)
DerSimonian-Laird Estimator	NA	NA	NA	NA	NA	25.7 (20.9, 31.3)
<b>Complete Response Rate to subsequent therapy [a]</b>						
n	101	170	106	82	165	523
Responders, n (%)	55 (54)	26 (15.3)	2 (1.9)	6 (7.3)	11 (6.7)	45 (8.6)
95% Exact CI	(44, 64)	(10.2, 21.6)	(0.2, 6.6)	(2.7, 15.2)	(3.4, 11.6)	(6.3, 11.3)
DerSimonian-Laird Estimator	NA	NA	NA	NA	NA	7.0 (3.2, 14.5)
<b>Partial Response Rate to subsequent therapy [a]</b>						
n	101	170	106	82	165	523
Responders, n (%)	28 (28)	27 (15.9)	26 (24.5)	15 (18.3)	22 (13.3)	90 (17.2)
95% Exact CI	(19, 38)	(10.7, 22.3)	(16.7, 33.8)	(10.6, 28.4)	(8.5, 19.5)	(14.1, 20.7)
DerSimonian-Laird Estimator	NA	NA	NA	NA	NA	17.5 (13.3, 22.7)

### TLV:s diskussion kring studien SCHOLAR-1 samt kring den naiva indirekta jämförelsen mellan studierna SCHOLAR-1 och ZUMA-1

En viktig skillnad mellan ZUMA-1 och SCHOLAR-1 är att SCHOLAR-1-studien inkluderar patienter oavsett ECOG-status.

I tabell 6 listas baslinjekarakteristika för patienterna i ZUMA-1 och de två populationerna av patienter som ingår i dels responsanalysen, dels överlevnadsanalysen i SCHOLAR-1. I SCHOLAR-1 uppvisas en hög frekvens av patienter där uppgifter saknas för ECOG-status, IPI-status<sup>54</sup>, sjukdomsstadium och antal tidigare behandlingar.

Gällande ECOG-status hade 20 procent av patienterna i SCHOLAR-1, hos vilka ECOG-status rapporterats, ECOG 2-4. Sämre ECOG-status är förknippat med sämre prognos. Patienterna i ZUMA-1 hade i högre grad högre IPI-status poäng (av de patienter där detta rapporterats) jämfört med patienterna i SCHOLAR-1 vilket är förknippat med en sämre prognos. Att vara primärt refraktär är en negativ prognostisk faktor och fler patienter bedömdes vara primärt refraktära i SCHOLAR-1 jämfört med i ZUMA-1. Patienterna i ZUMA-1 hade genomgått fler tidigare behandlingar jämfört med patienterna i SCHOLAR-1. Antal tidigare behandlingar är också en negativ prognostisk faktor. Patienterna i SCHOLAR-1 uppvisade också i högre grad sjukdomsstadie I-II jämfört med patienterna i ZUMA-1 vilket är en positiv prognostisk faktor. Sammanfattningsvis skiljer ingående patientkarakteristika mellan ZUMA-1 och SCHOLAR-1.

<sup>53</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, "Assessment report Yescarta", 2018

<sup>54</sup> IPI-status: Internationellt prognostiskt index, en sammanvägning av fem faktorer som resulterar i olika poäng. Dessa fem faktorer baseras på ålder, ECOG-status, sjukdomsstadium, extranodala manifestationer och förhöjt S-LD.

För olika prognostiska markörer varierar det mellan studierna vilka patienter som har sämre prognos. Att göra en samlad bedömning om man kan förvänta sig bättre eller sämre utfall hos patienterna som ingår i respektive studier kan inte göras med någon större precision varför dessa skillnader bidrar till osäkerheten gällande storleken av den relativa effekten.

Enligt tabell 5 varierar andelen patienter med komplett respons förhållandevis mycket mellan det fyra ingående studierna. Framförallt är det patienterna i CORAL som i högre grad uppnår komplett respons jämfört med de andra studierna. Vid analys av objektiv responsfrekvens är skillnaderna mellan studierna mindre men fortfarande är andelen med objektiv responsfrekvens högre i CORAL än de andra. Det är inte oväntat att svarsfrekvensen är högst i de kliniska studierna då kliniska studier tenderar att begränsa urvalet av patienter till de med gott allmäntillstånd. En skillnad mellan CORAL och LY12 är att 51 procent av patienterna i LY12 bedömdes vara primärt refraktära medan denna andel var 28 procent i CORAL. Att vara primärt refraktär är en negativ prognostisk faktor. Detta kan förklara varför svarsfrekvensen var högre i CORAL.

Andelen patienter som genomgick allogen eller autolog stamcellstransplantation efter behandling var låg (n=3) i ZUMA-1. 29 procent av patienterna i SCHOLAR-1 genomgick stamcellstransplantation. Skillnaden mellan studierna är förväntad. Detta på grund av det goda behandlingsresultatet av CAR-T-behandlingen och att det är sannolikt att patienter innan behandling med axicabtagene ciloleucel blir aktuell åtminstone har utvärderats för autolog stamcellstransplantation och behandlingsförsök med denna intention inletts varför ytterligare försök har liten chans att lyckas. Ungefär hälften av de som genomgick autolog stamcellstransplantation efter inklusion i SCHOLAR-1 gjorde det efter första behandlingen Andra hälften genomgick autolog stamcellstransplantation efter ytterligare behandling. Medianöverlevnaden för patienter som genomgått autolog stamcellstransplantation var bäst för patienter som genomgick denna vid uppnådd komplett respons efter första behandlingen i SCHOLAR-1-studien. Den var kortare för de som endast uppnådde partiellt svar och allra kortast för de som transplanterades efter ytterligare behandling. Även detta är förväntat. Likaså i ZUMA-1 är det tydligt att de med bäst behandlingsresultat i högre grad behåller sitt behandlings svar under längre tid. Andelen patienter som genomgår autolog stamcellstransplantation kan tyckas något hög, särskilt med tanke på att indikationen som axicabtagene ciloleucel ska jämföras med är efter att minst två tidigare systemiska behandlingslinjer använts. Om patienten inte svarar på första behandlingsförsöket inför autolog stamcellstransplantation är chansen än lägre att patienten svarar på efterföljande försök. Samtidigt genomgick omkring hälften av patienterna autolog stamcellstransplantation i SCHOLAR-1 efter minst två systemiska terapier. Vidare är det troligt att om inte alternativet axicabtagene ciloleucel fanns är bästa möjligheten till långtidsöverlevnad stamcellstransplantation varför detta kommer att försöka uppnås för så många patienter som möjligt. I tillägg uppger TLV:s expert att det även finns vissa patienter som uppnår långtidsöverlevnad också utan att befästa ett komplett svar på remissionssyftande behandling med en stamcellstransplantation vid behandling i andra linjen. Exakt hur dessa faktorer påverkar den totala överlevnaden i SCHOLAR-1 är mycket svårt att uppskatta varför detta bidrar till osäkerheter kring den relativa effekten i jämförelsen med axicabtagene ciloleucel.

Patienter som redan genomgått en autolog stamcellstransplantation finns i både SCHOLAR-1 (22%) och ZUMA-1(n=21 (21%), mITT fas II). Att patienter i Sverige som behandlats med autolog stamcellstransplantation men återfallit kan komma att behandlas med axicabtagene ciloleucel om de bedöms tolerera behandlingen är troligt. Att upprepa autolog stamcellstransplantation i Sverige är ovanligt eftersom utfallet av sådan behandling ofta inte är tillfredställande. Det är därför inte troligt att patienter med upprepad behandling av autolog stamcellstransplantation bidrar till eventuell långtidsöverlevnad bland patienterna i SCHOLAR-1 i någon större utsträckning. Men detta bidrar till osäkerheten kring den relativa effekten som kan förväntas för den svenska patientpopulationen.

Sammantaget innebär de beskrivna skillnaderna mellan studierna att den numerära relativa effektskillnaden är mycket svårutvärderad och innehåller en mycket hög grad av osäkerhet.

**Tabell 6.** Baslinjekarakteristika för patienter i SCHOLAR-1 för respektive analysgrupp i jämförelse med ZUMA-1.<sup>55</sup>

	SCHOLAR-1		
	ZUMA-1 mITT (N = 101)	Response (N = 508)	Survival (N = 497)
Male	68 (67)	327 (64)	321 (65)
Age (years)			
N	101	508	497
Median (Min, Max)	58.0 (23, 76)	55.0 (19, 81)	55.0 (19, 81)
<65 Years	77 (76)	434 (85)	428 (86)
>=65 Years	24 (24)	74 (15)	69 (14)
ECOG [a]			
N	101	288	281
0-1, n (%)	101 (100)	230 (80)	226 (80)
2-4, n (%)	0	58 (20)	55 (20)
Not Assessed	0	220	216
IPI Score [a]			
N	101	215	215
0-1, n (%)	27 (27)	73 (34)	73 (34)
2, n (%)	26 (26)	66 (31)	66 (31)
>= 3, n (%)	48 (48)	76 (35)	76 (35)
Not Assessed	0	293	282
Disease Stage [a]			
N	101	224	224
I-II, n (%)	15 (15)	75 (33)	75 (33)
III-IV, n (%)	86 (85)	149 (67)	149 (67)
Not Assessed	0	284	273
Disease Type			
N	101	508	497

<sup>55</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, "Assessment report Yescarta", 2018

	SCHOLAR-1		
	ZUMA-1 mITT (N = 101)	Response (N = 508)	Survival (N = 497)
DLBCL, n (%)	77 (76)	447 (88)	436 (88)
TFL / PMBCL, n (%)	24 (24)	20 (4)	20 (4)
Other, n (%)	0	35 (7)	35 (7)
Missing, Indeterminate, or Unknown, n (%)	0	6 (1)	6 (1)
<b>Region</b>			
N	101	508	497
Europe/Israel, n (%)	1 (1)	170 (33)	170 (34)
North America, n (%)	100 (99)	338 (67)	327 (66)
<b>Data Source</b>			
N	101	508	497
Clinical Trial, n (%)	101 (100)	262 (52)	262 (53)
Retrospective Database, n (%)	0	246 (48)	235 (47)
<b>Total Number of Lines of Chemotherapy &amp; ASCT Received [b]</b>			
N	101	417	410
1, n (%)	2 (2)	101 (24)	100 (24)
2, n (%)	29 (29)	206 (49)	204 (50)
3, n (%)	30 (30)	94 (23)	91 (22)
4, n (%)	28 (28)	12 (3)	11 (3)
5, n (%)	6 (6)	1 (0)	1 (0)
>5, n (%)	6 (6)	3 (1)	3 (1)
Not Assessed	0	91	87
<b>Refractory Subgroup</b>			
N	101	508	497
Primary refractory, n (%)	2 (2)	101 (20)	100 (20)
Refractory to 2nd or Later Line, n (%)	78 (77)	316 (62)	310 (62)

	SCHOLAR-1		
	ZUMA-1 mITT (N = 101)	Response (N = 508)	Survival (N = 497)
Relapse within 12 Months of ASCT, n (%)	21 (21)	91 (18)	87 (18)
Ever Primary Refractory			
N	101	508	497
No, n (%)	75 (74)	277 (55)	267 (54)
Yes, n (%)	26 (26)	231 (45)	230 (46)
Refractory to at least 2 consecutive lines of therapy			
N	101	508	497
No, n (%)	47 (47)	193 (38)	187 (38)
Yes, n (%)	54 (53)	315 (62)	310 (62)
Autologous or allogeneic transplant at any time after determination of refractory status			
N	101	508	497
No, n (%)	90 (89)	347 (68)	336 (68)
Yes, n (%)	11 (11)	161 (32)	161 (32)

Abbreviations: IPI, international prognostic index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ASCT, autologous stem cell transplant; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; PMBCL, primary mediastinal B cell lymphoma; TFL, transformed follicular lymphoma

### TLV:s bedömning:

TLV bedömer att den relativa effekten mellan axicabtagene ciloleucel och jämförande behandling är numerärt mycket svårbedömd.

TLV bedömer att heterogenitet föreligger mellan ingående patienter i ZUMA-1 och SCHOLAR-1 samt att uppgifter om patientkaraktistika för många patienter saknas i SCHOLAR-1. Detta medför svårigheter vid tolkningen av utfallsresultatet och ökar osäkerheten i bedömningen av den relativa effekten.

TLV bedömer att endast patienter med ECOG-status 0-1 bör inkluderas vid analys av relativ effekt av axicabtagene ciloleucel jämfört med standardbehandling då patienter med ECOG-2 eller högre var exkluderade ur ZUMA-1.

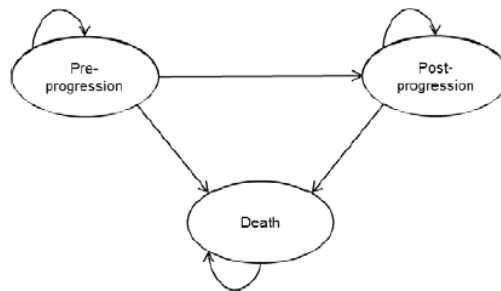
TLV bedömer att patienter som genomgick autolog stamcellstransplantation i SCHOLAR-1 bör inkluderas i analysen av den relativa effekten av axicabtagene ciloleucel jämfört med standardbehandling.

## 2 Hälsoekonomi

För att uppskatta kostnadseffektiviteten vid behandling med Yescarta har företaget inkommit med en partitioned-survival-modell<sup>56</sup>. Företagets modell har tre stadier: progressionsfri överlevnad, progredierad överlevnad och död. Alla patienter går in i modellen vid det progressionsfria stadiet efter att tidigare progredierat under initial behandling för DLBCL, PMBCL eller TFL. DLBCL är den klart vanligaste av dessa sjukdomar med 90 procent av sjukdomsfallen. Under varje period kan en patient antingen stanna i samma stadie eller förflyttas till ett efterföljande stadie. Efter progression kvarstår patienten i det stadiet tills död.

En illustration över hur patienter kan förflytta sig mellan olika stadier presenteras i figur 5.

**Figur 5.** Modellstruktur över patienternas rörlighet i den hälsoekonomiska modellen.



I analysen jämför företaget Yescarta med standardbehandling, vilket i Sverige består av kemo-terapi-behandlingarna R-DHAP, R-GDP och R-IKE. Företaget har använt sig av en mixture cure-modell för att ta hänsyn till sannolikheten att en del patienter kommer uppnå långtidsöverlevnad i Yescarta-armen. Data och patientkarakteristika är främst hämtade från den enarmade studien ZUMA-1 (fas I och II) med en median uppföljningstid på 15,4 månader. Effekten av standardbehandling är baserad på studien SCHOLAR-1.

Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittsålder 56 år. Medianåldern vid diagnos av DLBCL och PMBCL i Sverige är 70 respektive 35 år. PMBCL utgör endast knappt tio procent av alla patienter i ZUMA-1 och cirka två procent i SCHOLAR-1. Tidshorisonten innebär i praktiken en livstidsmodellering. Kostnader och hälsovinster har diskonterats med tre procent årligen.

### **TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att modellens genomsnittsålder (vid start) på 56 år är rimlig, trots att denna är betydligt lägre än genomsnittsåldern vid diagnos i Sverige av DLBCL och betydligt högre än genomsnittsåldern vid PMBCL. Det är väldigt få patienter med PMBCL. På grund av detta utgår TLV från patienter med DLBCL vid bedömning av rimlig ålder. Dessa patienter ska vara i god hälsa för att klara av behandlingen, vilket gör att TLV bedömer att modellens genomsnittsålder är rimlig.

TLV bedömer att det föreligger stor osäkerhet i modellen då denna är baserad på en enarmad icke-randomiserad studie och en ojusterad indirekt jämförelse där uppföljningstiden är mycket kort i förhållande till extrapoleringen.

<sup>56</sup> Påminner om en Markovmodell, fördelen är att denna modelltyp kan använda överlevnadsdata direkt.



## 2.1 Effektmått

### 2.1.1 Klinisk effekt

De kliniska effektmått som används i den hälsoekonomiska modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Överlevnadsdata för behandlingsarmen med Yescarta analyserades utifrån en modifierad intention to treat (mITT)-population som är begränsad till de 108 patienter som behandlats med Yescarta i fas I och II i ZUMA-1. Dessa patienter har sedan följts i minst ett år (median uppföljningstid 15,4 månader) efter behandlingen. ITT-populationen bestod av 119 patienter varav 8 inte fick Yescarta på grund av dödsfall eller biverkningar och 3 behandlades inte av andra anledningar. Överlevnadsdata för jämförelsearmen har inkluderats från studien SCHOLAR-1.

För mITT-populationen finner man att vid data cut-off hade 40 procent komplett svar. Företaget menar att de långa plana kurvorna som observeras i figur 2 är en indikation på att Yescarta kan ses som en botande behandling, speciellt för patienter som uppnår komplett svar.

#### **TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att ITT-populationen ska användas i den hälsoekonomiska modellen. Behandlingen med Yescarta involverar flera steg och inleds med leukaferes. Därför är det resultatet i denna grupp som ska analyseras för utfallet av behandling med Yescarta. Att använda mITT-populationen leder sannolikt till en överskattning av effekten då patienter som genomgått leukaferes, men har dött eller lämnat studien av annan anledning innan administrering av Yescarta, inte inkluderas. De patienter som på så sätt utgår ur analysen kan förmodas ha sämre prognos, t.ex. i form av sämre allmäntillstånd eller snabbare sjukdomsprogress än de som blir kvar i mITT-populationen. Dessa patienter har då eventuellt stått över annan behandling under en tid i väntan på Yescarta.

TLV delar företagets syn att Yescarta är en potentiellt botande behandling. TLV finner det sannolikt att det är bland de patienter som uppnår komplett svar som dessa potentiellt botade patienter kommer att finnas. På grund av en hög grad av censurering råder det dock stor osäkerhet kring platåfaserna (total överlevnad och progressionsfri överlevnad), som ligger till grund för företagets extrapoleringar. Vid partiell respons är patientantalet så pass lågt att det inte går att dra några slutsatser om bot.

Modellering av total överlevnad och progressionsfri överlevnad för Yescarta och standardbehandling har skett på något olika sätt. Gemensamt för dessa är att den statistiska passformen, det vill säga hur pass väl de olika skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat har utvärderats med måtten AIC och BIC, visuell passform samt genom kliniska argument. De olika modelleringarna beskrivs nedan.

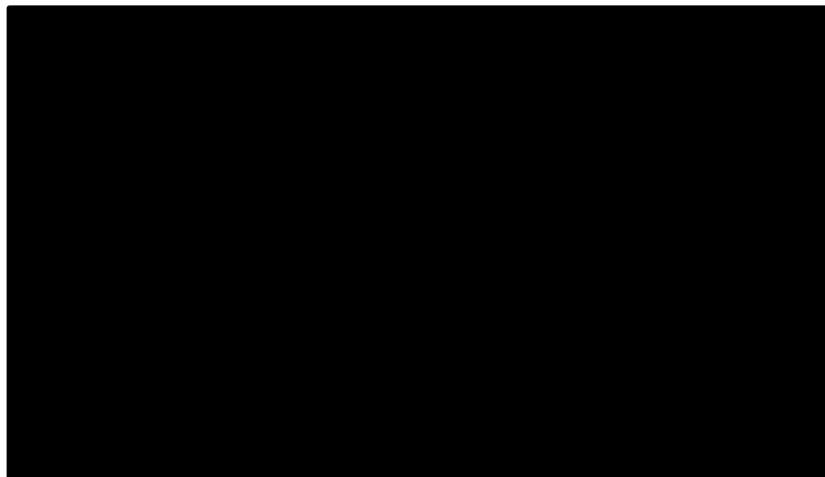
#### **Total överlevnad vid behandling med Yescarta**

Efter tionde månaden sker få händelser, vilket företaget ser som stöd för att patienter som uppnår och bibehåller komplett svar kan anses botade. Företaget identifierar två grupper av patienter vid Yescarta-behandling; en grupp består av de som uppnår komplett svar och har större chans att uppnå långtidsöverlevnad. Den andra gruppen består av de som inte uppnår komplett svar. Patienter som inte uppnår komplett svar återfaller relativt snabbt och har endast liten möjlighet till att uppnå långtidsöverlevnad. I företagets modell antas patienter efter två år utan återfall vara botade och därmed ha en mortalitet i linje med den ålders- och köns-viktade befolkningen.

För att modellera den totala överlevnaden för patienter behandlade med Yescarta testar företaget ett antal olika statistiska fördelningar baserat på mixture-cure modellen, där en viss andel patienter beräknas bli botade. På grund av en bra statistisk passform använder sig företaget av en Weibullfördelning för att estimerar överlevnaden för de som progredierat i sin sjukdom.

Utifrån denna fördelning använder företaget sedan en logistisk regression<sup>57</sup> för att estimerade andelen botade patienter ([--] procent). För att sedan beräkna total överlevnad används ett viktat genomsnitt för överlevnaden hos den andel som beräknas vara botade samt den estimerade överlevnaden hos de som progredierat i sin sjukdom. I figur 6 presenteras företagets estimerade mixture-cure-modell och hur väl den passar den underliggande Kaplan-Meier kurvan.

**Figur 6.** Total överlevnad Yescarta, Mixture-cure modell med [--]% bot.



### **Progressionsfri överlevnad vid behandling med Yescarta**

Efter sex månader är det bara ett fåtal patienter som progredierar, vilket enligt företaget är en indikation att behandlingen är potentiellt botande.

Företaget presenterar ett antal olika statistiska fördelningar för att modellera progressionsfri överlevnad i den hälsoekonomiska modellen. Av dessa används Gompertz-fördelningen då det är den enda som illustrerar en patientgrupp som uppvisar bot. Företaget antar sedan att PFS-kurvan fortsätter tills den möter OS-kurvan. När kurvorna möts efter cirka [--] år antas patienter som är progressionsfria övergå till en mortalitet i linje med normalpopulationen. Företagets extrapolering presenteras i figur 7.

**Figur 7.** Progressionsfri överlevnad, parametriska standardfördelningar



### **Total överlevnad vid standardbehandling**

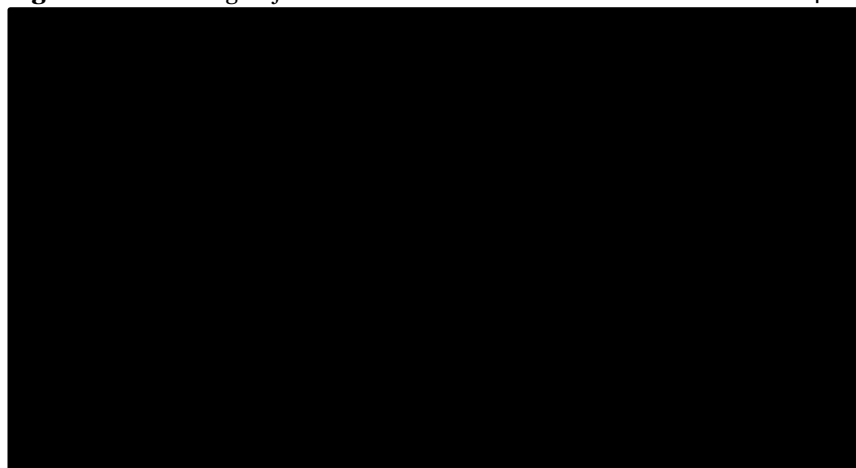
Företaget har justerat data från SCHOLAR-1 för att bättre motsvara de patienter som rekryterades för ZUMA-1 studien. I sitt grundscenario har man tagit bort patienter med ett värde för

<sup>57</sup> Den logistiska regressionen estimerar sannolikheten att en patient är botad. Regressionen tar ett värde mellan 1 = botad och 0 = inte botad) givet den valda fördelningen (i det här fallet Weibull).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mellan 2-4 då enbart de med värde 0-1 inkluderades i ZUMA-1. Vidare exkluderar företaget patienter som genomgått stamcellsbehandling. Detta baseras på utlåtanden från kliniska experter som företaget konsulterat som menar att endast ett fåtal patienter i Sverige kommer att behandlas med stamceller. Att inkludera dessa vore således inte representativt för den tänkta patientgruppen. I sin känslighetsanalys presenterar företaget tre ytterligare justeringar av data från SCHOLAR-1; enbart exkludering av ECOG 2-4, propensity score justerat<sup>58</sup> och slutligen ett alternativ som är helt ojusterat. Företaget menar att den lägre överlevnad som observeras, med exkludering av ECOG 2-4 och stamcellsbehandling, sannolikt beror på exkludering av patienter med långtidsöverlevnad efter stamcellsbehandling. En betydligt högre andel patienter får stamcellsbehandling under SCHOLAR-1 (29%) jämfört med ZUMA-1 (3%). Enligt företaget leder detta till bias på grund av den förbättrade överlevnadschansen för stamcellsbehandlade patienter.

Företaget observerar att även med standardbehandling uppnår en liten andel patienter långtidsremission. Företagets extrapolering över långtidsöverlevnad för patienter efter standardbehandling presenteras i figur 8.

**Figur 8.** Modellering av justerad total överlevnad som exkluderar ECOG 2-4 och stamcellsbehandlingar



### **Progressionsfri överlevnad vid standardbehandling**

Data över progressionsfri överlevnad samlades inte in under SCHOLAR-1. För att uppskatta progressionsfri överlevnad använder företaget istället samma kvot som mellan den modellerade totala överlevnaden och den progressionsfria överlevnaden för Yescarta. Företagets experter anser att denna metod är den mest rimliga för att modellera PFS för jämförelsealternativet trots att det medför osäkerhet. För att testa denna osäkerhet har de i sin känslighetsanalys testat att från modellens start anta att antingen 100 procent av patienterna i jämförelsearmen är progressionsfria eller att 100 procent av patienterna progredierar direkt. Att anta att 100 procent av patienterna är progressionsfria under standardbehandling, vilket är det mest konservativa antagandet, hade marginell påverkan på kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Antagandet om 100 procent progression hade större påverkan till fördel för Yescarta.

### **Biverkningar**

Företaget har räknat med biverkningar observerade i ZUMA-1 som är av grad 3 eller högre och har inträffat för fler än 10 procent av patienterna behandlade med Yescarta. Man har även räknat med grad 3 eller högre av cytokinfrisättningsyndrom. Inga biverkningar mättes under SCHOLAR-1. Företaget har antagit att det inte var några biverkningar kopplade till standardbehandling.

<sup>58</sup> Propensity score justering är en statistisk metod som används för att få observationsstudier att likna randomiserade studier.

## TLV:s diskussion

### Uppföljningstiden i ZUMA-1 är kort

Uppföljningen av patienterna i ZUMA-1 studien är mycket kort om man sätter det i perspektiv till att det är en potentiellt botande behandling och de potentiellt många års överlevnad som botade patienter har att vinna. För att en mixture-cure modell ska vara tillförlitlig krävs lång uppföljningstid samt ett tillräckligt stort patientantal vid slutet av uppföljningen eller att det finns historiska källor som styrker långtidsöverlevnaden vid liknande behandling av samma sjukdom. Utan detta kan det ske sena återfall som modellen inte lyckas fånga upp. Båda dessa kriterier saknas i företagets analys, vilket leder till hög osäkerhet. Det är fortfarande rimligt att anta att en mixture-cure-modell är relevant vid modellering av Yescarta, dock med vissa justeringar av företagets antagande om bot (se nedan).

### Andelen potentiellt botade patienter är osäker vid behandling med Yescarta

Det är sannolikt att företagets modell överskattar andelen patienter som beräknas bli botade med Yescarta. Ett relevant alternativ är att justera andel botade till samma nivå som andelen patienter i komplett respons vid 24 månader. Tidsangivelsen 24 månader baseras på att det är kring denna tidpunkt som man för DLBCL brukar betrakta patienten som botad i klinisk praxis, om än med en viss kvarstående risk för sent återfall. Detta innebär osäkerhet kring ett mycket viktigt antagande i den hälsoekonomiska modellen som spelar stor roll för utfallet. TLV presenterar därför utfallet som ett spann vars ena variabel utgörs av andelen potentiellt botade patienter. Andelen potentiellt botade patienter uppskattas utifrån uppgiften att vid cut-off i ZUMA-1 med median uppföljningstid på 15,4 månader befanns 42 procent av patienterna ha ett pågående behandlingssvar och totalt 40 procent hade ett komplett behandlingssvar av mITT-populationen.

Det omnämns att 23 patienter i studien uppnådde komplett respons så sent som upp till 15 månader efter behandling. Vid cut-off för studien uppvisar 36 procent (motsvarar 43 patienter av ITT-populationen) av patienterna ett komplett svar. För att inkludera eventuella sena behandlingssvar hos patienter uppskattar TLV en övre nivå för antalet potentiellt botade patienter efter 24 månader på 39 procent (motsvarar 46-47 patienter av ITT-populationen). För att uppskatta en undre nivå för antalet potentiellt botade patienter utgår TLV från antalet patienter som vid cut-off uppvisade komplett svar och antar sedan att 3-4 av dessa patienter återfaller innan 24 månader uppnås. Den undre nivån för potentiellt botade patienter blir då 33 procent (motsvarar 39-40 patienter av ITT-populationen). I dessa antaganden tas inte hänsyn till de två patienter som inte återfick CAR-T celler i studien eftersom de vid tidpunkten för återförande av cellerna inte hade detekterbar sjukdom. Det kan därför ifrågasättas om dessa två patienter verkligen uppfyllde studiens inklusionskrav. Enligt TLV:s antaganden möts OS- och PFS-kurvorna vid 24 månader, vilket är tidigare än i företaget modell. Detta bedöms vara mer troligt då patienter som progredierar i sin sjukdom förväntas dö relativt snabbt.

### Mortalitetsrisken, i förhållande till normalbefolkningen, efter 24 månader är osäker

Vid användning av en ny typ av läkemedel, för vilket det saknas både data och klinisk erfarenhet, är det svårt att bedöma återfallsrisk. Det finns inga publicerade studier av patientpopulationen angående vad man kan förvänta sig på längre sikt efter behandling med Yescarta. Uppföljningstiden är inte heller tillräcklig för att identifiera risk för till exempel sekundära maligniteter och sena biverkningar. Risk för återfall efter behandling med Yescarta på lång sikt är okänd även om sjukdomens karakteristika kan sägas tala mot detta efter två år. Detta är något som bekräftas av både företagets och TLV:s kliniska experter. I det nationella vårdprogrammet hänvisar man till en studie<sup>59</sup> av nydiagnostiserade patienter med DLBCL behandlade med immunkemoterapi där risken för återfall efter två år är cirka åtta procent och överlevnaden för patienter utan återfall efter två år är densamma som för normalbefolkningen. Att direkt översätta resultatet av denna studie till risk för återfall efter behandling med Yescarta skulle

<sup>59</sup> MJ. Maurer, et al. "Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy." *Journal of Clinical Oncology* 32.10 (2014): 1066.

dock medföra mycket stora osäkerheter då den ovan refererade studien baseras på nydiagnostiserade patienter. Nydiagnostiserade patienter utgör en annan patientpopulation än de som kommer att behandlas med Yescarta.

Patienterna som sannolikt kommer att behandlas med Yescarta har behandlats med flera omgångar kemoterapi. En betydande andel har troligtvis också genomgått autolog stamcellstransplantation. Att förvänta sig att alla patienter som överlever två år utan återfall kommer att uppvisa samma mortalitet som normalbefolkningen utan att detta har visats, och baserat på så korta uppföljningsdata som presenteras, är mycket optimistiskt. Potentiellt botande behandlingar för aktuell patientgrupp är allogena eller autologa stamcellstransplantationer. Detta är etablerade behandlingar där det finns ett fåtal långtidsuppföljningar.

För att uppskatta total överlevnad efter två år i modellen för jämförelsearmen använder sig TLV av studien av Smeland<sup>60</sup> *et al.* där villkorad överlevnad, förhöjd dödlighet och sekundär cancer har studerats efter behandling med autolog stamcellstransplantation vid non-Hodgkins lymfom. Detta är en nationell norsk registerstudie som inkluderar alla patienter över 18 år behandlade med autolog stamcellstransplantation vid non-Hodgkins lymfom i Norge mellan 1987 och 2008. Studien rapporterar också patientkaraktäristika och resultat specifikt för DLBCL (n=187). Majoriteten av patienterna hade behandlats med två linjers behandling innan autolog stamcellsbehandling och medianåldern var 49 år. Andelen patienter som tidigare behandlats med rituximab, som en del av tidigare behandlingslinje eller som en del av induktionsbehandlingen, inför autolog stamcellstransplantation är lägre än vad som kan förväntas hos svenska patienter i nutid. Delvis kan detta bero på att läkemedlet inte funnits tillgängligt under hela studieperioden. Vidare behandlades en mindre andel med TBI (strålning av hela kroppen) som en del av induktionsbehandlingen inför den autologa stamcellstransplantationen. Detta är inte längre praxis. Överlag är dock patienterna rimligt lika patienter som kan komma att vara aktuella för behandling med Yescarta med undantag för att det var få patienter som behandlades i tredje eller senare linje. Medianuppföljningen i hela studien var 6,7 år och för de patienter som levde vid cut-off var medianuppföljningen 10,4 år. Det påpekas att denna tid kan vara för kort för att uppskatta den sanna risken av sena biverkningar. Den ökade dödligheten relativt normalpopulationen minskar över tid. Totalt sett för patienter med DLBCL uppskattas de standardiserade mortalitetskvoterna (SMRs<sup>61</sup>) till 14,2 (95% KI 11,7-17,3). För patienter som överlevt efter två år var SMR 4,3 (95% KI 3,0-6,1), efter fem år beräknades den vara 1,7 (95% KI 0,9-3,1) och efter 10 år 0,2 (95% KI 0,03-1,7).

Smeland *et al.* citerar även andra källor som visar likande resultat som deras studie samt även ytterligare en källa där det rapporteras att mortaliteten för de behandlade patienterna inte närmade sig den för normalbefolkningen efter tio år.

TLV har, efter analys av Smeland *et al.* samt samråd med sina experter och Läkemedelsverket, kommit fram till att ett rimligt antagande är en mortalitet på 1,5-2,0 gånger normalpopulationens vid uppskattning av långtidsöverlevnad efter två år i den hälsoekonomiska modellen. Detta antagande är behäftat med en hög grad av osäkerhet varför TLV presenterar resultat där denna mortalitet varierar.

### **Justering av SHOLAR-1 för att efterlikna patienter i klinisk praxis**

Det är inte möjligt att exkludera patienter med okänd ECOG-status i modellen. Företaget antar att patienter med okänd ECOG-status tillhör ECOG 0-1 då de flesta av observationerna tillhörde denna grupp. Risken finns att detta är ett optimistiskt scenario. Givet beskrivna skillnader för patientkaraktäristika mellan studierna är detta en av flera osäkerheter i denna jämförelse.

<sup>60</sup> KB. Smeland, CE. Kiserud, GF. Lauritzen, AK. Blystad, UM. Fagerli, RS. Falk, *et al.* "A national study on conditional survival, excess mortality and second cancer after high dose therapy with autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma", *Br J Haematol.*, vol 173(3), pp. 432-43, May 2016.

<sup>61</sup> Standardized mortality ratios. Beräkning: SMR=observerad dödlighet/förväntad dödlighet

De patienter som behandlas med stamcellsterapi bör inkluderas i modellen eftersom det är huvudmålet med behandlingen för patienter som förväntas tolerera denna behandling och delvis är det dessa patienter som istället för att i det längsta eftersträva en stamcellstransplantation istället skulle behandlas med Yescarta. Undantaget är den andel patienter som redan genomgått stamcellstransplantation som i klinisk praxis i Sverige inte upprepas. Det rör sig dessutom om förhållandevis få patienter i ZUMA-1 som genomgått autolog stamcellstransplantation innan behandling med Yescarta varför resultatet blir osäkert. Därför inkluderas denna grupp i den totala analysen. Detta är sannolikt ett konservativt antagande.

### **Företagets proxy för progressionsfri överlevnad kan inte leda till någon större effekt-fördel för Yescarta**

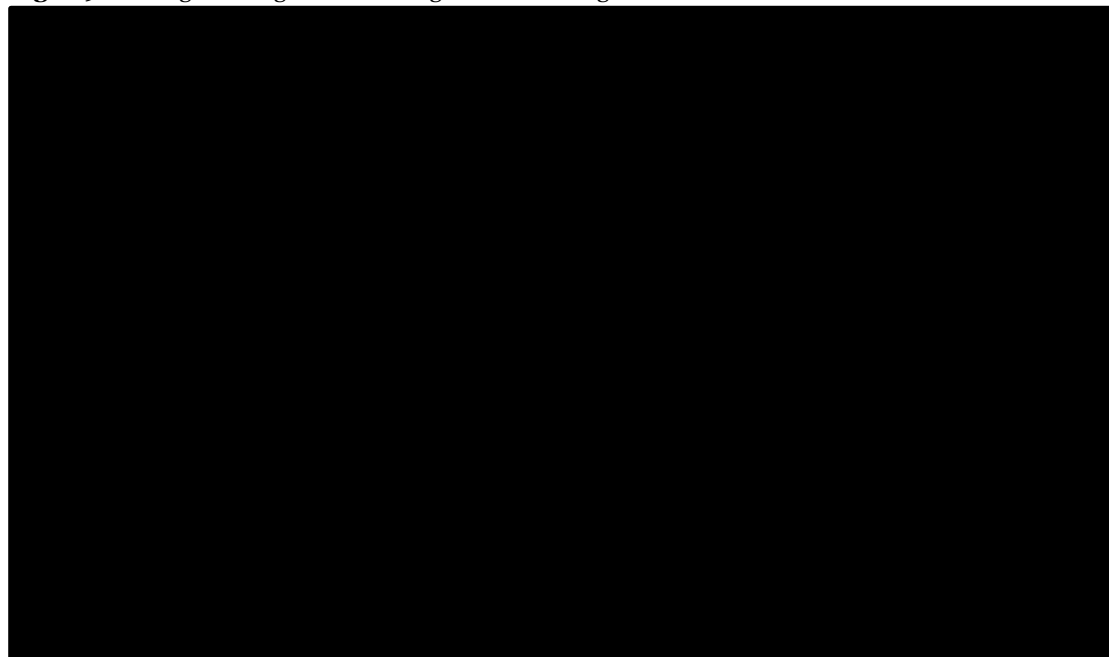
Det medför osäkerhet att progressionsfri överlevnad inte har uppmätts i SCHOLAR-1. TLV observerar dock att företagets proxy för progressionsfri överlevnad (kvoten mellan total överlevnad och progressionsfri överlevnad för Yescarta) inte har någon betydande positiv påverkan till fördel för Yescarta utan kan eventuellt ses som ett konservativt antagande med marginell effekt på det slutliga resultatet.

### **Visuell jämförelse av företagets grundscenario och TLV:s spann**

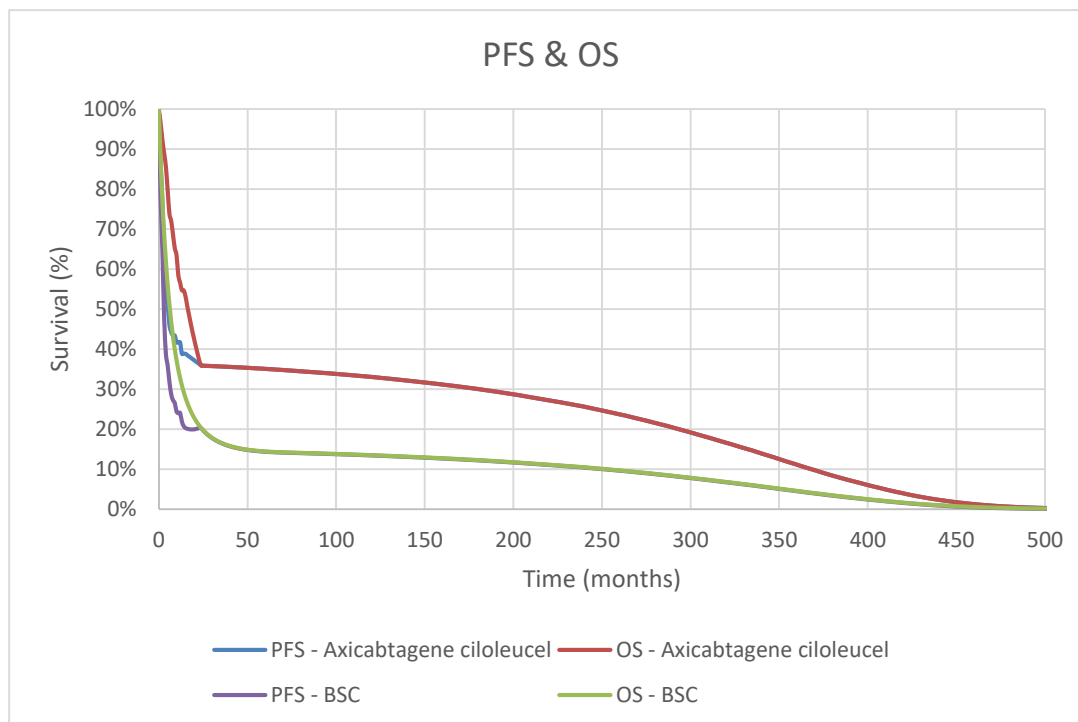
På grund av den stora osäkerheten i resultaten presenterar inte TLV ett grundscenario utan flera scenarion där andelen potentiellt botade patienter faller inom ett spann på 33-39 procent. I figur 9 presenteras företagets modellering av total överlevnad och progressionsfri överlevnad för Yescarta och standardbehandling. I figur 10 presenteras ett scenario i mitten på TLV:s spann där den antagna andelen botade patienter är 36 procent och mortaliteten för botade patienter är 1,5 gånger mortaliteten för normalpopulationen. TLV:s övriga scenarion slår 3 procent uppåt och nedåt för överlevnadskurvan och att öka mortaliteten till 2 gånger normalpopulationen ökar lutning på kurvan något.

Skillnaden i figurerna beror främst på TLV:s antagande om andelen botade patienter, inkludering av stamcellsbehandlade patienter i jämförelsearmen samt den uppskatade förhöjda mortalitet jämfört med normalbefolkningen för patienter efter två år. TLV använder Kaplan-Meier kurvorna för total överlevnad och progressionsfri överlevnad under 15 månader för att sedan låta dessa gå mot den antagna andelen botade patienter vid 24 månader. Flera av TLV:s scenarion presenteras i resultatstycket.

**Figur 9.** Företagets antaganden vid långtidsmodellering



**Figur 10.** TLV:s antaganden vid långtidsmodellering



### **TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att:

- en mixture-cure-modell är rimlig för att modellera överlevnad för patienter behandlade med Yescarta då behandlingen troligtvis är botande för en andel av patienterna. Dock är det relevant att göra vissa justeringar av den beräknade andelen botade patienter.
- det kan vara rimligt att anta att patienter är botade efter 24 månader, men risk för sekundära maligniteter, sena biverkningar och sena återfall leder till att dessa patienter har en högre mortalitet jämfört med normalbefolkningen.
- företagets modell överskattar sannolikt andelen patienter som beräknas bli botade med Yescarta. TVL bedömer att det är mer relevant att anta att andelen botade patienter överensstämmer med andelen patienter i komplett svar vid 24 månader, vilket uppskattas till 33-39 procent.
- det är lämpligt att exkludera patienter med ECOG 2-4 från SCHOLAR-1. Det är en grund för osäkerheter att patienter som saknar ECOG-status är inkluderade i modellen. Vidare är det relevant att inkludera stamcellsbehandlade patienter.
- företagets proxy för progressionsfri överlevnad (kvoten mellan total överlevnad och progressionsfri överlevnad för Yescarta) har inte någon betydande positiv påverkan till fördel för Yescarta utan kan eventuellt ses som ett konservativt antagande med marginell effekt på det slutliga resultatet.
- företaget har varit alltför sparsamt då enbart biverkningar som inträffat hos fler än tio procent av patienter behandlade med YESCARTA har inkluderats. Samtidigt är det konservativt att inte räkna med några biverkningar efter standardbehandling. Det går inte att tyda vilket håll osäkerheten går åt. Biverkningar har dock en marginell påverkan på resultatet och diskuteras därför inte vidare.

## 2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvalitet som inkluderats i modellen uppmättes från 34 patienter från en tredje kohort i den kliniska studien ZUMA-1, med EQ-5D som mäter livskvalitet i fem dimensioner.

I en känslighetsanalys har företaget använt nyttovikter från NICE:s multiple technology appraisal vid avancerad/metastaserad njurcellscancer som användes vid deras utvärdering av pixantrone. Nyttovikterna vid företagets grundscenario samt känslighetsanalysen presenteras i tabell 7. Livskvalitetsförlusten vid olika typer av biverkningar är tagna från utvärderingen av pixantrone och presenteras i tabell 8. Livskvalitetsförlusten har beräknats som ett genomsnitt på 0,03 där hela förlusten appliceras på patientens livskvalitet under den första månaden efter behandling.

I modellen antas att patienter som befinner sig i PFS i två år övergår till en fem procent lägre livskvalitet än den ålders- och könsjusterade svenska populationen<sup>62</sup>. Detta för att ta hänsyn till att patienter kan uppleva långvariga negativa hälsoeffekter från cancerbehandling även efter potentiell bot.

Tabell 7. Livskvalitetsvikter

State	Mean utility value	Standard error

Tabell 8. Livskvalitetsförlust vid biverkningar

Adverse event	Proportion	Utility decrement	Duration (days)
Anaemia	41%	0,12	14
Cytokine release syndrome	13%	0,72	4
Encephalopathy	21%	0,15	9
Febrile neutropenia	46%	0,15	6
Hypophosphataemia	11%	0,15	16
Hypotension	11%	0,15	5
Leukopenia	15%	0,15	21
Lymphocyte count decreased	19%	0,15	64
Neutropenia	48%	0,09	47
Neutrophil count decreased	28%	0,15	17
Platelet count decreased	13%	0,11	50
Pyrexia	12%	0,11	2
Thrombocytopenia	23%	0,11	63
White blood cell count decreased	27%	0,15	40

<sup>62</sup> Burstrom, K., Johannesson, M. & Diderichsen, F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Qual Life Res* 10, 621-635 (2001).



**TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att företagets användning av nyttovikter är rimlig. EQ-5D hämtades från endast 34 patienter i ZUMA-1, men då livskvalitetsvikterna även valideras i företagets scenarioanalys minskar osäkerheten något. Dessa nyttovikter appliceras bara under 24 månader. Sedan är det rimligt att anta att patienterna, likt företagets antagande, har en livskvalitet som är något lägre än normalpopulationen.

TLV bedömer att livskvalitetsvikter kopplade till biverkningar inte är drivande i modellen då dess påverkan sker under en väldigt begränsad tid i relation till tidshorisonten.

TLV bedömer att det är konservativt av företaget att exkludera biverkningar för standardbehandling.

## 2.2 Kostnader och resursutnyttjande

### 2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Behandling med Yescarta inkluderar, utöver läkemedelskostnad, kostnader för leukaferes, kemoterapi, cell infusion samt övervakning/uppföljning. I sin modell inkluderar företaget inte patienter som avbryter behandling innan insättning av Yescarta. Istället används en behandlingsspecifik multiplikator för att ta hänsyn till kostnaden för den förberedande behandlingen dessa patienter får innan avhoppet. Kostnaden för leukaferes är cirka 7 000 kronor och är hämtad från Östergötlands läns landstings regionala prislista. Denna kostnad är multiplicerad med 1,102 för att ta hänsyn till att av 119 patienter som genomgick leukaferes, behandlades 108 med Yescarta. Kostnaden i modellen blir således cirka 8 000 kronor.

Den totala kostnaden för kemoterapi (inklusive administrationskostnader) som ges dagarna innan infusion av Yescarta uppgår till cirka 37 000 kronor. Priserna är hämtade från den regionala prislistan för Region Skåne. Även denna kostnad tar hänsyn till de patienter som genomgår kemoterapi, men inte får Yescarta. Kostnaden för ytterligare kemoterapi för de som får upprepad behandling med Yescarta har inkluderats.

Yescarta har i nuläget inget upphandlat pris. Företagets har angivit att priset för Yescarta är cirka 3 500 000 kronor. Detta inkluderar kostnader associerade med CAR T-cellbehandling till exempel, transport, tillverkning, kvalitetskontroller och administrering. [-----  
-----  
-----]

Företaget inkluderar en tio dagars sjukhusvistelse för cell-infusion (Yescarta) och efterföljande kontroller. Kostnaden för cell-infusionen är cirka 3 000 kronor och kostnaden för sjukhusvistelsen är cirka 8 500 kronor per dag, vilket leder till en kostnad på cirka 90 000 kronor för tio dagar. Priserna är hämtade från den regionala prislistan för Region Skåne.

Den totala kostnaden för behandling med Yescarta uppgår till cirka 4 200 000 kronor.

Den totala kostnaden för standardbehandling med kemoterapibehandlingarna DHAP (50%), GDP (25%) och ICE (25%) uppgår till 340 000 kronor.

### 2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företagets kliniska experter har uppskattat patienters resursutnyttjande i form av diverse läkarbesök och prover per månad. För progressionsfria patienter uppgår den genomsnittliga kostnaden för dessa till cirka 1 000 kronor per månad medan för patienter under progression antas den genomsnittliga kostnaden vara cirka 37 000 kronor per månad. Priser är baserade på Södra regionsvårdsnämndens prislista. För patienter som dör beräknas kostnaden vara 74 000 kronor, vilket är i linje med TLV:s utvärdering av Yervoy.

Den enda biverkning som uppfyllde företagets krav om mer än tio procents prevalens samt svårighetsgrad 3+ eller högre är cytokinfrisättningssyndrom, vilket inträffade hos 13 procent av patienterna. Kostnaden inkluderades för cytokinfrisättningssyndrom under ett dygn, vilket uppgick till cirka 45 000 kronor. Övriga kostnader för biverkningar antas vara inkluderade i kostnaden för de sju inläggningsdagar efter infusion av Yescarta. Företaget har inte räknat med några biverkningar för standardbehandling.

**TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att ITT-populationen bör användas i modellen. [-----  
-----]. [-----  
-----]

TLV bedömer att företaget har underskattat inläggningstiden vid svårt cytokinfrisättningssyndrom. TLV justerar inläggningstiden på intensivvårdsavdelning från en till fyra dagar.

TLV bedömer att kostnaden för biverkningar har en marginell påverkan på resultatet. Vidare har företaget antagit att patienter inte får några biverkningar under standardbehandling, vilket TLV bedömer vara ett konservativt antagande, om än med marginell påverkan.

### 2.2.3 Övriga direkta kostnader

Kostnaden i modellen för allogen stamcellstransplantation är cirka 670 000 kronor (denna kostnad är högre om sökning av registergivare inkluderas) och kostnaden för autolog stamcellstransplantation är cirka 270 000 kronor. Kostnaden för uppföljning är 2 500 kronor per tillfälle och enligt företagets kliniska experter sker 12 uppföljningar under ett år. Två patienter i ZUMA-1 behandlades med allogen stamcellstransplantation medan en behandlades med autolog stamcellstransplantation. I företagets grundscenario inkluderas inte några patienter som genomgår stamcellstransplantationer i jämförelsearmen. I sin scenarioanalys antas att 29 procent av patienterna i jämförelsearmen behandlas med autologa stamceller. Då typen av stamceller i SCHOOLAR-1 är okänd används autologa stamceller som ett konservativt antagande då kostnaden är lägre än för allogena stamceller.

**TLV:s bedömning:**

TLV inkluderar patienter som får stamcellsbehandling i jämförelsearmen. TLV bedömer att kostnaden för stamcellsbehandling är rimligt uppskattad av företaget.

### 2.2.4 Indirekta kostnader

Företaget har inte räknat med indirekta kostnader i sitt grundscenario. Däremot inkluderas dessa kostnader i en scenarioanalys. Produktionsbortfallet baseras på antaganden från företagets experter. Sysselsättningsgraden innan progression antas vara 80 procent av normalpopulationen och efter progression antas patienter inte arbeta längre. För alla under 65 års ålder multipliceras sysselsättningsgraden sedan med ungefär 43 000 kronor, vilket är den genomsnittliga månadslönen inklusive arbetsgivaravgifter.<sup>63 64</sup> Efter 24 månader utan återfall antas patienter återgå till normal sysselsättningsgrad.

**TLV:s bedömning:**

TLV inkluderar inte indirekta kostnader i sitt grundscenario utan, likt företaget, enbart i en scenarioanalys. TLV bedömer att det är optimistiskt att anta att patienter återgår till samma sysselsättningsgrad som normalpopulationen efter 24 månader. Detta fångas till viss del av TLV:s antagande om ökad mortalitet för patienter även efter 24 månader. TLV undersöker inte effekten av indirekta kostnader vidare.

<sup>63</sup> Skatteverket. Arbetsgivaravgifter. (2018).

<sup>64</sup> Statistiska centralbyrån (SCB)

## 3 Resultat

På grund av en mycket hög osäkerhet kring andelen botade patienter och hur hög den ökade mortalitetsrisken är efter 24 månader presenterar TLV flera scenarion där kostnaden per QALY varierar mellan ungefär 1 000 000 - 1 400 000 kronor. Företaget beräknar att kostnaden per QALY uppgår till ungefär 650 000 kronor.

### 3.1 Företagets grundscenario

#### 3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Standardbehandling antas bestå av DHAP (50%), GDP (25%) och ICE (25%)
- Medelåldern är 56 år vid behandling.
- Matchning av SCHOLAR-1 till ZUMA-1 med exkludering av patienter med ECOG 2-4 och patienter med ytterligare stamcellsbehandling.
- En mixture cure-modell, där [--] procent av patienter beräknas bli botade, används för att modellera OS för Yescarta.
- PFS för standardbehandling estimeras från OS genom att anta samma kvot mellan OS och PFS för standardbehandling som för Yescarta.
- Efter 24 månader i PFS antas överlevnaden vara densamma som den ålders- och köns-matchade normalpopulationen.
- Patienter i långsiktig remission antas ha 5 procent lägre livskvalitet än den övriga populationen

#### 3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I tabell 9 redovisas kostnader företagets grundscenario. Yescarta är betydligt dyrare än standardbehandling, men den är även mer effektiv med den största delen av QALY-vinsten i det progressionsfria stadiet. Den stora kostnadsskillnaden ligger i läkemedelskostnaden. Det som är drivande i övriga läkemedelskostnader är en större andel patienter som överlever under de första 24 månaderna, vilket leder till ökat resursbehov. Den beräknade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är 652 000 kronor, med en QALY-vinst på 5,87.

**Tabell 9.** Resultat i företagets grundscenario

	Yescarta	Standardbehandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	3 381 046 kr	128 399 kr	3 252 647 kr
Övriga sjukvårdskostnader	811 333 kr	208 234 kr	603 099 kr
Kostnader, totalt	4 192 379 kr	336 634 kr	3 855 745 kr
Levnadsår (odiskonterat)	14,9	2,59	12,31
QALYs (diskonterat)	7,28	1,42	5,87
Kostnad per vunnet levnadsår			505 619 kr *
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>657 112 kr</b>

\* Baserat på diskonterade levnadsår = 7,63

En svaghet i företagets modell är att PFS inte var tillgängligt från SCHOLAR-1. Företagets känslighetsanalys visar att även ett orealistiskt antagande om 100 procent progressionsfrihet vid standardbehandling endast har en liten påverkan på kostnaden per QALY, cirka 26 000 kronor. Vid 100 procents progression är påverkan större, cirka 130 000 kronor sänkning av kostnaden per QALY.

### 3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget presenterar flera känslighetsanalyser varav ett antal av dessa visas i tabell 10.

**Tabell 10.** Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Kostnad/ QALY (kr)
Grundscenario		652 374
Tidshorisont	10 år	1 408 094
	20 år	841 137
SCHOLAR-1	Ojusterad	752 803
	Ojusterad, exklusive ECOG 2-4	755 183
	Propensity score justerad	754 797
Ålder	65 (tidshorisont 35år)	809 437
	70 (tidshorisont 30år)	964 373
Standardbehandling	Mixture cure-modell	827 930
	100% progressionsfrihet efter SoC	678 836
	100% progression efter SoC	520 198
Inkludera produktivitetsvinster		496 564
Diskonteringsränta	kostnader=0%, effekt=0%	443 093
	kostnader=0%, effekt=3%	674 865
	kostnader=3%, effekt=0%	428 326

### 3.1.4 TLV:s analys

TLV presenterar två scenarion (se tabell 11 och 12) där andelen botade patienter antas vara 33 och 39 procent. På grund av den höga osäkerheten i andel botade patienter och osäkerhet kring den ökade mortalitetsrisken, jämfört med normalpopulationen, som botade patienter kan tänkas ha, presenteras ytterligare scenarion i figur 14. Dessa inkluderar en andel om 36 procent botade patienter samt mortalitetsriskerna 1,5 och 2 gånger normalpopulationen för samtliga scenarion.

#### Viktiga antaganden i TLV:s analys:

- ITT-populationen istället för mITT-populationen
- Matchning av SCHOLAR-1 till ZUMA-1; exkluderar ECOG 2-4, men till skillnad från företagets antagande inkluderas patienter som genomgått stamcellsbehandling i SCHOLAR-1
- För att modellera OS och PFS för Yescarta använder sig TLV av Kaplan-Meier-kurvorna fram till 15 månader. Efter 15 månader går OS och PFS-kurvorna mot andelen patienter med komplett svar vid 24 månader. Efter 24 månader antas patienter med komplett svar vara botade.
- Andelen botade patienter antas vara mellan 33-39 procent

- PFS för standardbehandling kan estimeras från OS genom att anta samma kvot som mellan OS och PFS för Yescarta.
- Efter 24 månader antas mortaliteten i modellen övergå till att vara 1,5-2 gånger högre än den ålders- och könsmatchade övriga populationen. I tabell 11 och 13 används en mortalitet 1,5 gånger normalpopulationen. Scenarion med en mortalitet 2 gånger högre än normalpopulationen presenteras i figur 14.

### 3.1.5 Resultatet i TLV:s analys

TLV:s antagande om 39 procent botade patienter med en mortalitet 1,5 gånger normalpopulationen redovisas i tabell 11. I tabell 12 redovisas känslighetsanalyser för detta scenario.

**Tabell 11.** TLV resultat med antagande om 39 procent bot.

<b>Antagande: 39% bot &amp; 1,5 gånger mortalitet</b>	<b>Yescarta</b>	<b>Standard-behandling</b>	<b>Ökning/ minskning</b>
Läkemedelskostnad	3 381 046 kr	135 704 kr	3 245 342 kr
Övriga sjukvårdskostnader	372 007 kr	238 485 kr	133 522 kr
<b>Totalt, kostnader</b>	<b>3 440 519 kr *</b>	<b>374 189 kr</b>	<b>3 066 330 kr *</b>
Levnadsår (odiskonterat)	10,01	4,16	5,85
QALYs (diskonterat)	5,48	2,35	3,14
Kostnad per vunnet levnadsår	767 578 kr **		
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>	<b>977 908 kr</b>		

\* [-----]

\*\* Baserat på diskonterade levnadsår = 3,99

**Tabell 12.** Känslighetsanalyser med antagande om 39 procent bot.

<b>Känslighetsanalyser</b>		<b>Kostnad/ QALY (kr)</b>
Grundscenario 39 % bot		977 908
Mortalitetsrisk efter 24 månader	2 gånger normalpopulation	1 049 477
SCHOLAR-1	Exkludera stamcellsbehandling	771 983
Tidshorisont	35	982 974
	25	1 064 506
	15	1 451 023
Standardbehandling	Mixture cure-modell	1 085 923
	100% progressionsfrihet efter SoC	1 007 507
	100% progression efter SoC	526 038
Inkludera produktivitetsvinster		779 839
Diskonteringsränta	kostnader=0%, effekt=0%	668 993
	kostnader=3%, effekt=0%	665 963
	kostnader=0%, effekt=3%	982 357

TLV:s antagande om 33 procent botade patienter med en mortalitet 1,5 gånger normalpopulationen redovisas i tabell 13. I tabell 14 redovisas känslighetsanalyser för detta scenario.

**Tabell 13.** TLV:s resultat med antagande om 33 procent bot.

<b>Antagande: 33% bot &amp; 1,5 gånger mortalitet</b>	<b>Yescarta</b>	<b>Standard-behandling</b>	<b>Ökning/ minskning</b>
Läkemedelskostnad	3 381 046 kr	135 704 kr	3 245 342 kr
Övriga sjukvårdskostnader	371 326 kr	237 794 kr	133 532 kr
Totalt, kostnader	3 439 838 kr *	373 498 kr	3 066 340 kr *
Totalt, levnadsår (odiskonterat)	8,62	4,16	4,46
Totalt, QALYs (diskonterat)	4,74	2,35	2,39
Kostnad per vunnet levnadsår	999 782 kr **		
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>	<b>1 281 575 kr</b>		

\* [-----]

\*\* Baserat på diskonterade levnadsår = 3,07

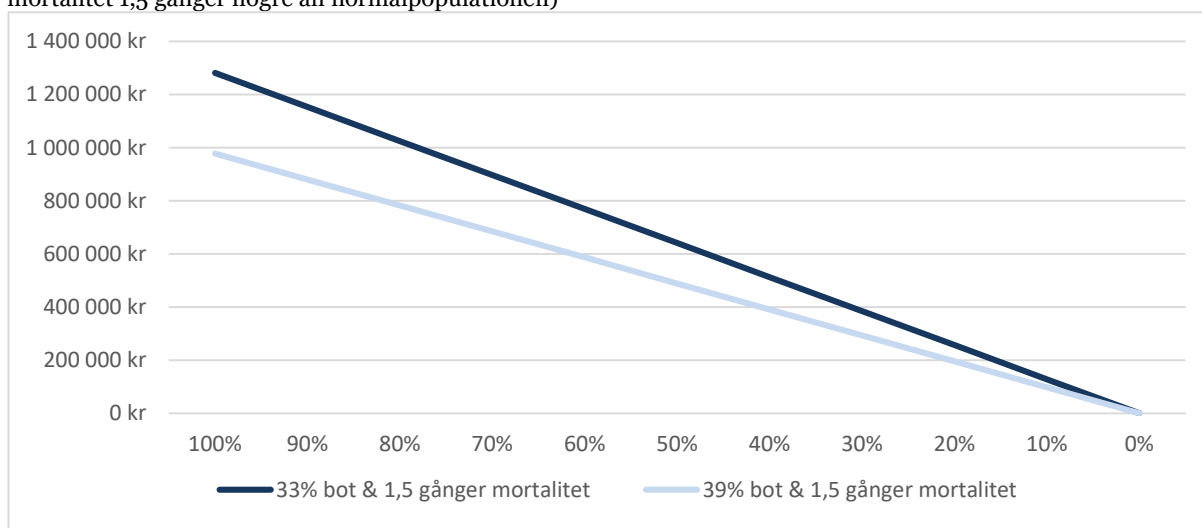
**Tabell 14.** Känslighetsanalyser med antagande om 33 procent bot.

<b>Känslighetsanalyser</b>		<b>Kostnad/ QALY (kr)</b>
Grundscenario 33 % bot		1 281 575
Mortalitetsrisk efter 24 månader	2 gånger normalpopulation	1 376 220
SCHOLAR-1	Exkludera stamcellsbehandling	942 169
Tidshorisont	35	1 287 942
	25	1 393 246
	15	1 887 616
Standardbehandling	Mixture cure-modell	1 473 913
	100% progressionsfrihet efter SoC	1 323 653
	100% progression efter SoC	663 348
Inkludera produktivitets vinster		1 081 204
Diskonteringsränta	kostnader=0%, effekt=0%	880 700
	kostnader=3%, effekt=0%	877 319
	kostnader=0%, effekt=3%	1 286 514

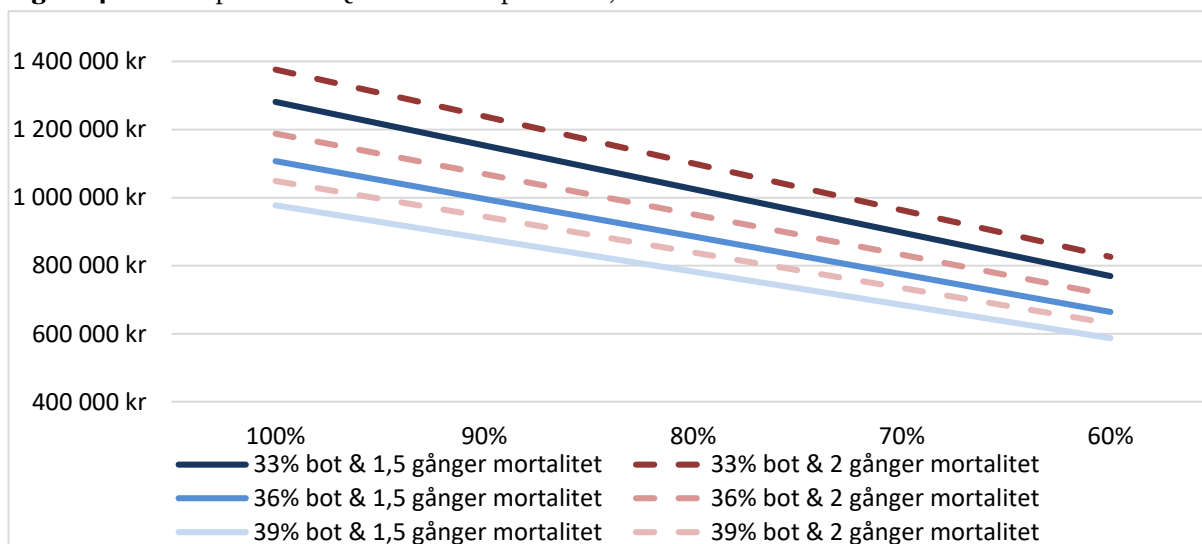
### 3.1.6 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I figur 13 och 14 presenteras kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer av Yescarta. Figur 13 presenterar kostnaden baserat på tabell 11 och 13. På grund av den stora osäkerheten kring andel botade patienter och mortalitetsrisken efter 24 månader presenterar TLV i figur 14 flera tänkbara scenarion där dessa variabler varierar.

**Figur 13.** Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer baserat på tabell 11 och 13 (33% och 39% bot givet en mortalitet 1,5 gånger högre än normalpopulationen)



**Figur 14.** Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer, fler scenarion.



### 3.1.7 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultatet är mycket hög och ligger främst i antaganden om andel botade patienter samt mortalitetsrisken.

I Sverige är det inte praxis att patienter som återfallit efter autolog stamcellstransplantation genomgår ytterligare en autolog stamcellstransplantation. Behandlingsalternativen för dessa patienter är antingen allogena stamcellstransplantation (ovanligt), inklusion i klinisk studie eller palliativ behandling. TLV har inte utvärderat den relativa effekten för dessa patienter. Dessa utgör en mindre grupp i ZUMA-1 studien, 21 patienter. Känslighetsanalysen av patient-subgrupper som redovisas i EPAR för objektiv responsfrekvens skiljer inte ut denna subgrupp från huvudanalysen som vare sig bättre eller sämre. På grund av litet patientantal är dock konfidensintervallet brett. För komparatorn är det sannolikt att utfallet för patienter som redan genomgått en autolog stamcellstransplantation men återfallit är sämre än för patienterna i SCHOLAR-1 varför det kan ses som konservativt att inkludera dessa patienter i den övergripande bedömningen av relativ effekt och jämförelsen mot cytostatika kombinationerna R-DHAP, R-GDP och R-IKE. Kostnaden för dessa experimentella behandlingar är okänd, men



utifrån modellen har kostnaden för jämförande behandling en förhållandevis liten påverkan på kostnadseffektiviteten.

Patienter med PMBCL utgör en mycket liten andel av patienterna i ZUMA-1 (n=8). I SCHOLAR-1 utgör dessa cirka två procent av patienterna. TLV har inte analyserat dessa patienter som en enskild grupp då de är för få. I subgruppsanalysen som ingår i EPAR är punkttestimatet för dessa patienter något bättre än för de andra sjukdomstyperna men konfidentiellsintervallet är mycket brett och ingen av sjukdomstyperna kan bedömas uppvisa bättre behandlingssvar vid behandling med Yescarta. För SCHOLAR-1 redovisas inga subgruppsresultat från denna grupp. Baserat på att insjuknandeålder för dessa patienter är betydligt lägre i median jämfört med patienterna med DLBCL finns det potential för dessa patienter att de vid gott utfall av behandling med Yescarta som grupp kan uppvisa fler vunna kvalitetsjusterade levnadsår. Därför är det sannolikt att kostnadseffektiviteten i denna patientgrupp åtminstone inte är sämre än för den utvärderade patientpopulationen som helhet.

Behandling med Yescarta är potentiellt botande varför en förhållandevis kort uppföljningstid i studien efterföljs av en extrapolering av långtidseffekten som sträcker sig under medparten av modellens tidshorisont. Detta innebär att de faktiska effekterna som har visats utgör en liten del av hälsovinsten i den hälsoekonomiska modellen och större delen av hälsovinsten är extrapolerad. Med tanke på att detta är en helt ny mekanism som vi inte vet hur patienterna på lång sikt kan komma att påverkas av i form av till exempel sena biverkningar, sekundära maligniteter och eventuella sena återfall medför detta att osäkerheten gällande hälsovinsterna med denna behandling är mycket hög.

Givet de stora osäkerheterna, men även den stora potential avancerade genterapier har, är det viktigt att behandlingsresultat kan följas upp. Uppföljningen bör vara ordnad så att det finns möjlighet att löpande dra slutsatser kring användning och behandlingsresultat både inom såväl respektive sjukdom som respektive sjukdomsundergrupp samt den samlade användningen av avancerade genterapier som behandlingsprincip.

Behandling med Yescarta sker genom en engångsbehandling där kostnaden enligt föreliggande modell tillkommer [-----]. Den ekonomiska risken samhället tar vid denna behandling är därför högre i jämförelse med andra typer av cancerbehandlingar där kostnaden tillkommer succesivt och behandling, och därmed behandlingkostnaderna, kan avbrytas för patienter som inte bedöms ha nytta av behandlingen.

### 3.2 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att efter 5 år kommer maximalt [--] patienter vara aktuella för behandling med CAR-T och antalet patienter som då beräknas vara aktuella för behandling med Yescarta är [--] stycken. Detta motsvarar en försäljning på ungefär [-----] kronor.

#### **TLV:s bedömning:**

Utifrån den kliniska kunskap som TLV:s experter bidragit med bedömer TLV att antalet patienter aktuella för CAR-T behandling är ungefär 20-40 stycken per år. Eftersom detta är ett helt nytt läkemedel är dessa uppskattningar mycket osäkra.



## 4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

---

NICE i Storbritannien ansåg i en preliminär bedömning i augusti att Yescarta inte är en kostnadseffektiv behandling. I oktober skrevs ett konfidentiellt avtal som gör att Yescarta nu bedöms vara kostnadseffektivt.

## 5 Den etiska plattformen

---

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

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