

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Breyanzi (lisokabtagen- maraleucel)

Infusion av autolog chimär antigenreceptor T-cellsterapi.

Utvärderade indikationer

För behandling av vuxna, med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), höggradigt B-cellslymfom (HGBCL), primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) och follikulärt lymfom grad 3B (FL3B), som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktär till, första linjens kemoimmunterapi.

För behandling av vuxna med recidiverande eller refraktär DLBCL, PMBCL och FL3B efter två eller flera linjer systemisk behandling.

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Företag	Bristol-Myers Squibb AB
Produkt	Breyanzi (lisokabtagen maraleucel), infusionsvätska, dispersion ATC L01X
Utvärderad patientgrupp	Vuxna med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktär till, första linjens kemoimmunterapi. Vuxna med recidiverande eller refraktär DLBCL efter två eller flera linjer systemisk behandling.
Företagets prognostiserade försäljning	I Sverige får cirka 600 individer diagnosen DLBCL årligen. Med nuvarande tillgängliga behandlingar botas cirka 60 procent av patienterna. 10 procent av patienter får återfall tidigt (≤ 12 månader) eller har refraktär sjukdom. Företaget har inte tillhandahållit uppskattningar om patientantal eller prognostiserad försäljning för Breyanzi.
Datum för expediering av underlag	2024-03-14

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Oskar Hellquist (hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist).

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR

<p>Relevant jämförelsealternativ</p>	<p>TLV anser att Breyanzi är ett behandlingsalternativ för patienter med recidiverande eller refraktär (R/R) DLBCL som bedöms aktuella för CAR-T-cellsbehandling. TLV har tidigare utvärderat kostnadseffektivitet av CAR-T-cellsbehandlingen Yescarta (axicabtagen ciloleucel) i aktuella patientgrupper (dnr 0051/2018 och 3287/2022). Det finns ett nationellt förhandlat avtal mellan företaget och regionerna som innebär återbäring av en del av kostnaden för Yescarta till regionerna. Enligt NT-rådets sammanvägda bedömning kan Yescarta betraktas som kostnadseffektivt vid behandling av R/R DLBCL. TLV bedömer att Yescarta utgör det relevanta jämförelsealternativet till Breyanzi för samtliga patientgrupper som omfattas av utvärderingen.</p>
<p>Relativ effekt och säkerhet</p>	<p>Relativ effekt, Breyanzi jämfört med Yescarta, för behandling av DLBCL i andra linjen och i tredje eller senare linje ($\geq 3L$) har utvärderats av företaget genom matchade indirekta jämförelser (MAIC) av studierna TRANSFORM (Breyanzi) och ZUMA-7 (Yescarta) samt TRANSCEND (Breyanzi) och ZUMA-1 (Yescarta). För de undersökta effektmåtten (EFS, ORR, CR, PFS och OS) ses inga statistiskt signifikanta skillnader. Med hänvisning till resultaten från de indirekta jämförelserna anför företaget att Breyanzi har jämförbar effekt med Yescarta. Företaget refererar till tidigare yttrande från EMA om åtminstone jämförbar effekt mellan Breyanzi och Yescarta vid behandling i $\geq 3L$. Vidare framförs att de indirekta jämförelserna av säkerhetsprofiler visar på resultat till fördel för Breyanzi, exempelvis minskad förekomst av cytokinfrisättningsyndrom.</p> <p>Utifrån befintligt underlag bedöms det inte finnas evidens för att någon av behandlingarna är överlägsen den andra avseende effekt. TLV betraktar effekten av Breyanzi och Yescarta som jämförbar vid behandling av R/R DLBCL.</p> <p>Resultat från indirekta jämförelser är generellt förknippade med stor osäkerhet. I ovan nämnda matchade indirekta jämförelser finns skillnad i studiedesign som kan vara svåra att justera för i analyserna, såsom tillgänglighet till bryggbehandling.</p> <p>Nämnda skillnader i säkerhetsprofil bygger på resultat från indirekta jämförelser. Direkt jämförande studier är önskvärda för att uttala sig om skillnader i biverkningsprofil mellan behandlingarna. TLV:s bedömning är att det i nuläget inte är möjligt att dra slutsatser om skillnader i säkerhetsprofilen, varför TLV utgår från att säkerhetsprofilerna är jämförbara.</p>
<p>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</p>	<p>Mot bakgrund av att effekten bedöms vara jämförbar mellan Breyanzi och relevant jämförelsealternativ Yescarta, i andra linjen och i tredje eller senare linje, baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse. Det är endast läkemedelskostnaderna som skiljer mellan Breyanzi och Yescarta. Övriga behandlingskostnader, såsom kostnader för så kallad överbryggande behandling, antas vara samma för båda behandlingarna.</p>
<p>Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen</p>	<p>Osäkerheten kring eventuella skillnader i produktions- och leveranstid av CAR-T-celler kan få en inverkan på faktiska kostnader för bryggbehandling. Kostnaden för bryggbehandling är dock liten i relation till den totala behandlingskostnaden.</p>
<p>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</p>	<p>TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Breyanzi är högre än läkemedelskostnaden för Yescarta. Yescarta har ett avtalat pris som omfattas av sekretess. Detta innebär att den faktiska skillnaden i kostnad mellan behandlingarna är större än vad som anges i TLV:s kostnadsjämförelse.</p>

Innehåll

1	Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)	1
2	Läkemedlet	1
2.1	Indikation.....	2
2.2	Verkningsmekanism.....	2
2.3	Dosering/administrering	2
3	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
4	Jämförelsealternativ	4
5	Relativ klinisk effekt och säkerhet	5
5.1	Kliniska studier	5
5.2	Övrigt underlag för skattning av relativ effekt.....	12
6	Hälsoekonomi	18
6.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	18
6.2	Kostnader.....	18
7	Resultat av hälsoekonomisk analys	21
7.1	Företagets grundscenario.....	21
7.2	TLV:s kostnadsjämförelse	22
7.3	Samlad bedömning av resultaten	23
8	Referenser	24
	Bilagor	26
	Bilaga 1 - Baslinjekarakteristika i TRANSFORM och TRANSCEND	26

1 Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)

Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) är en högmalign, snabbväxande aggressiv tumörsjukdom som utgår från immunsystemets B-lymfocyter [1]. Benämningen DLBCL beskriver den histologiska bilden och karaktäriseras av att cellerna är stora, växer diffust och vanligen uttrycker B-cellsmarkörer såsom CD19 och CD20. DLBCL kan delas in i flera undergrupper utifrån bland annat lokalisation, histologi och molekylära karakteristika.

DLBCL utgör omkring 20–25 procent av alla lymfom bland vuxna i västvärlden [1]. I Sverige får cirka 600 individer diagnosen DLBCL varje år [1, 2]. Majoriteten av patienterna insjuknar efter 60 års ålder, men sjukdomen förekommer också hos barn och unga vuxna. Medianåldern för insjuknande för patienter i svenska lymfomregistret är omkring 70 år. Vanliga debutsymtom är förstörade lymfkörtlar, trötthet, viktnedgång, nattsvettningar och feber. Majoriteten av patienter är i avancerat stadium IV² vid diagnos. Vid tidpunkt för diagnos fastställs riskgrupp enligt Internationellt Prognostiskt Index (IPI) som ger en prognos om överlevnad. Ålder är en viktig prognostisk faktor [3].

Med nuvarande tillgängliga behandlingar som immunkemoterapi är prognosen ofta god och cirka 60 procent av patienterna botas. Risken för återfall är som störst under de två första åren [1]. Bland patienter ≤70 år med återfall rapporteras strax över 60 procent påbörja intensiv kemoterapi och ungefär 30 procent genomgå stamcellstransplantation (SCT) [4]. För de patienter som återfaller tidigt (≤12 månader) eller med refraktär³ sjukdom saknas i nuläget effektiva behandlingsalternativ och patienterna har en dålig prognos [3-5]. I en svensk registerstudie innefattande patienter med recidiverande och refraktär (R/R) DLBCL behandlade mellan 2007–2018 rapporteras progressionsfri- och total överlevnad i median vara 3,9 respektive 6,6 månader [3-5]. Tvåårsöverlevnaden för patienter med refraktär sjukdom var 14 procent.

Patienter med aggressiva B-cellslymfom kan bli aktuella för CAR T-cellsbehandling. I Sverige har CAR T-cellsbehandling hittills främst använts från tredje behandlingslinjen, vid refraktär sjukdom eller tidiga återfall [1, 6].⁴ Ålder i median för patienter med aggressiva B-cellslymfom som i Sverige behandlade med CAR-T är 64 år (intervall 17–78 år) med en rapporterad överlevnad vid 24 månader på strax under 70 procent [6].

2 Läkemedlet

Breyanzi (lisokabtagen maraleucel) är ett genterapiläkemedel och framställs med hjälp av patientens egna T-lymfocyter [7]. Breyanzi innehåller en definierad sammansättning av två typer av vita blodkroppar från patienten, CD4-positiva T-celler och CD8-positiva T-celler. Tillverkningsprocessen av CAR-T-celler börjar med att patienten genomgår en så kallad leukaferes, då det från blodet sorteras fram ett koncentrat av leukocyter. Från renade CD8-positiva respektive CD4-positiva T-celler tillverkas sedan CAR-T-celler. Celler har modifierats med hjälp av en lentivirusvektor⁵ som kodar för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR). Antigenreceptorn består av ett variabelt fragment med enkel kedja (scFv) från en murin CD19-specifik monoklonal antikropp, en del av den 4-1BB co-stimulatoriska endodomänen, CD3-zeta-kedjans signaleringsdomäner och en icke-funktionell trunkerad epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFRt).

¹ Cluster of Differentiation.

² Stadium IV innebär diffust eller disseminerat engagemang av ett eller flera extranodala organ/vävnader, med eller utan lymfkörtelengagemang.

³ Definitionen av primärt refraktär DLBCL i svensk klinisk praxis är progressiv sjukdom under primärbehandlingen eller kvarvarande lymfom efter avslutad behandling som inte försvunnit efter 6 månader.

⁴ 67 patienter med aggressiva B-cellslymfom rapporteras hittills ha erhållit CAR-T-cellsbehandling i Sverige (54 procent av patienterna var primärt refraktära). Patienter med DLBCL utgjorde majoriteten av patienter behandlade med CAR-T (n=48).

⁵ En virusvektor som fungerar som en transportör av DNA in i levande celler.

Breyanzi erhöjll centralt godkännande från Europeiska kommissionen i april 2022.

2.1 Indikation

Breyanzi har följande indikationer:

För behandling av vuxna, med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), höggradigt B-cellslymfom (HGBCL), primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) och follikulärt lymfomgrad 3B (FL3B), som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktär till, första linjens kemoimmunterapi.

För behandling av vuxna med recidiverande eller refraktär DLBCL, PMBCL och FL3B efter två eller flera linjer systemisk behandling.

2.2 Verkningsmekanism

Patientens egna T-lymfocyter har genetiskt modifierats för att känna igen och angripa B-celler som på cellytan uttrycker CD19[7, 8]. När CAR-T-celler känner igen och binder till CD19, ett protein som uttrycks på cellytan av tumörcellerna och normala B-celler, leder det till T-cells aktivering. CAR T-cellerna förökar sig i antal inuti kroppen och T-cellsmedierad cytotoxicitet samt frisättning av pro-inflammatoriska cytokiner orsakar död av målceller.

2.3 Dosering/administrering

Breyanzi ska administreras på en kvalificerad behandlingsenhet.

Breyanzi, dispersion av anti-CD19 CAR-T-celler, administreras via en engångsinfusion av CAR-positiva T-celler i en eller flera injektionsflaskor[7]. Varje injektionsflaska innehåller en tillverkningsattsberoende koncentration av CAR-T-celler. Måldosen är 100×10^6 CAR-positiva viabla T-celler (med målförhållandet 1:1 av CD4-positiva och CD8-positiva celler), inom intervallet $44\text{--}120 \times 10^6$ CAR-positiva viabla T-celler. Injektion av CD4-positiva och CD8-positiva celler ges sekventiellt vid samma tillfälle.⁶

Före infusion av CAR-T-celler ges lymfocytreducerande kemoterapiregim bestående av 300 mg/m^2 intravenös cyklofosfamid och 30 mg/m^2 intravenös fludarabin, i tre dagar. Tillgängligheten av CAR-T-celler måste bekräftas innan lymfocytreducerande regim påbörjas då Breyanzi ska administreras två till sju dagar efter avslutad lymfocytreducerande kemoterapi.

3 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtad från det nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom, version 6.0[1].

Behandling inom kliniska studier bör övervägas om sådan finns tillgänglig.

Första linjens behandling

Primärbehandlingen för DLBCL delas in enligt åldersjusterat Internationellt Prognostiskt Index (aaIPI).⁷ Behandling utgörs vanligen av R-CHOP⁸ eller varianter därav.

⁶ Administration av de CD8-positiva cellerna sker först och CD4-positiva celler administreras därefter. Infusionstiden är vanligtvis mindre än 15 minuter per celltyp.

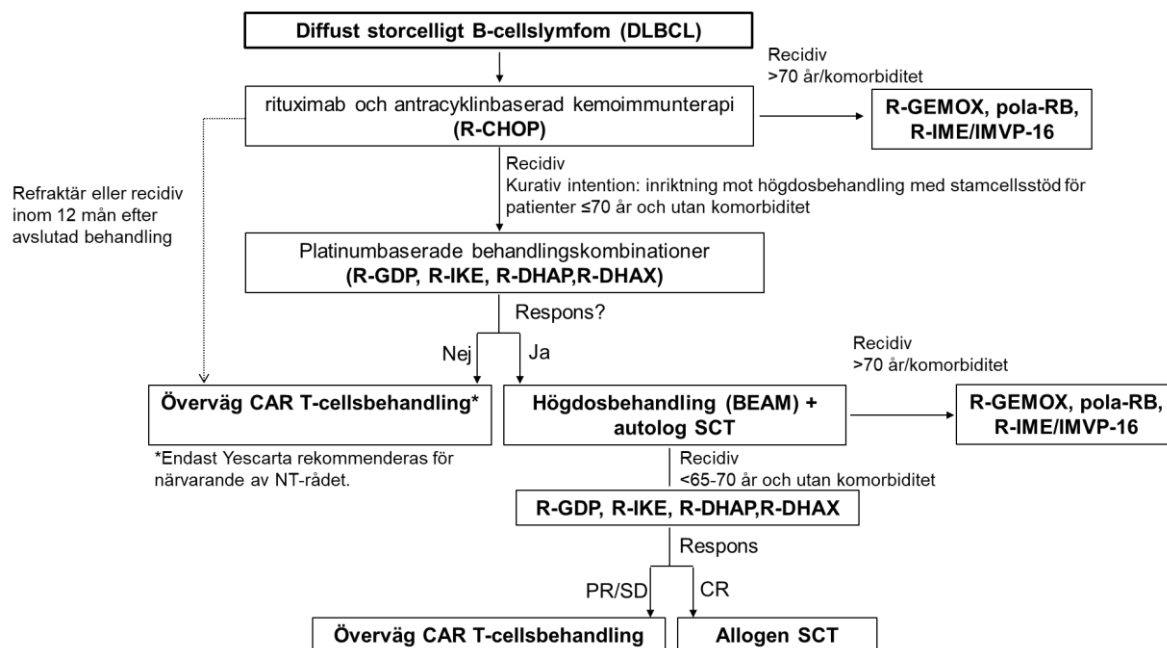
⁷ Åldersjusterat prognostiskt index är ett prognostiskt instrument omfattande tre oberoende faktorer (sjukdomsstadium III/IV, förhöjt värde av laktatdehydrogenas och funktionsstatus enligt ECOG/WHO 2–4).

⁸ Förkortning av behandlingskombination innefattande rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison. Cyklofosfamid, doxorubicin och vinkristin är cytostatika och prednison är ett kortisonpreparat som förstärker effekten av dessa. Rituximab är en antikropp riktad mot CD20.

Behandling vid återfall och refraktär sjukdom

Vid refraktär sjukdom eller vid återfall efter första linjens behandling styrs val av behandling bland annat av ålder, samsjuklighet, funktionsstatus och tidigare behandlings svar. Behandlingsregim väljs utifrån om patienten förväntas tolerera konsolidering med högdosbehandling med stamcellsstöd. Vid kurativ intention är rekommenderade behandlingsregimer i andra linjen: R-GDP⁹, R-DHAP¹⁰, R-DHAX¹¹ eller R-IKE¹². Totalt ges 3–4 behandlingscykler kemoimmunoterapi. Effektmässigt anses behandlingskombinationerna vara likvärdiga. Patienter ≤70 år och som vid utvärdering efter två behandlingscykler uppvisar cytostatikakänslig sjukdom bör övervägas för högdosbehandling och autolog SCT.¹³ Se figur 1 för översikt av nationella rekommendationer om behandlingsalgoritm. Högdoskemoterapi med regimen BEAM¹⁴ rekommenderas. Stamceller skördas innan högdosbehandling och ges tillbaka till patienten efter cytostatikabehandlingen.

Behandlingsrekommendationerna för patienter som får återfall efter högdosbehandling är i huvudsak desamma för patienter som får sitt första recidiv. Skillnaderna består främst av att autolog SCT rekommenderas vid första recidiv medan allogen SCT¹⁵ rekommenderas vid recidiv efter högdosbehandling. Allogen SCT kan också övervägas när högdosbehandling inte är möjligt på grund av utebliven mobilisering/skörd av autologa stamceller. Allogen SCT kan övervägas till patienter <65–70 år där hänsyn också tas till funktionsstatus och eventuell samsjuklighet.



*Endast Yescarta rekommenderas för närvarande av NT-rådet [9, 10].

Förkortningar: R-CHOP= rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison, R-GDP =rituximab, gemcitabin, prednison och cisplatin, R-IKE=rituximab, ifosfamid, karboplatin och etoposid, R-DHAP=rituximab, dexametason, cytarabin och cisplatin, R-DHAX=rituximab, dexametason, cytarabin och oxaliplatin, R-GEMOX=rituximab, gemcitabin, oxaliplatin, pola-RB=polatuzumab vedotin, rituximab, bendamustin, R-IME= rituximab, ifosfamid, mitoxantron and etoposid, BEAM= cytarabin, etoposid, karmustin, melfalan, SCT = stamcellstransplantation, PR = partiellt svar, SD = stabil sjukdom, CR = komplett svar. CAR = chimmär antigenreceptor

Figur 1. Nationella rekommendationer om behandling av DLBCL [1, 10].

⁹ Rituximab, gemcitabin, prednison och cisplatin

¹⁰ Rituximab, dexametason, cytarabin och cisplatin

¹¹ Rituximab, dexametason, cytarabin och oxaliplatin

¹² Rituximab, ifosfamid, karboplatin och etoposid

¹³ Vid autolog stamcellstransplantation används patientens egna friska blodstamceller.

¹⁴ Cytarabin, etoposid, karmustin, melfalan

¹⁵ Vid allogen stamcellstransplantation används celler från annan givare.

För patienter med refraktär sjukdom rekommenderas CAR-T-cellsbehandling. Utifrån inklusionskriterier i kliniska studier med CAR-T-cellsbehandling och internationella erfarenheter har den svenska RCC-CAR-gruppen¹⁶ utarbetat riktlinjer för behandling av DLBCL med CAR-T. Ingen övre åldersgräns uppges i riktlinjerna för CAR-T-cellsbehandling men allmäntillstånd och organfunktion bör sammantaget motsvara det man normalt kräver för autolog SCT.

I januari 2024 utfärdade NT-rådet en rekommendation om att Yescarta också kan användas för behandling av vuxna patienter med aggressiva B-cellslymfom som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktär till, första linjens kemoimmunoterapi.

I väntan på CAR-T-cellsbehandling kan patienter få så kallad överbryggande behandling. Bryggbehandlingen (bridging terapi) väljs utifrån vad patienten tidigare behandlats med och visat behandlingsrespons. Det uppges vara fördelaktigt att minska tumörbördan så mycket som möjligt före CAR T-cellterapi.

Patienter som inte anses aktuella för högdosbehandling och SCT, men som är i gott allmäntillstånd rekommenderas remissionssyftande behandling med någon av följande behandlingsregimer: R-GEMOX¹⁷, pola-RB¹⁸ eller R-IME.¹⁹ Någon inbördes prioritering mellan behandlingsregimerna görs inte i vårdprogrammet, utan de bedöms vara jämförbara med avseende på effekt. För patienter som inte är kvalificerade för SCT är målet med behandling att uppnå remission så länge som möjligt och att förlänga överlevnaden.

4 Jämförelsealternativ

Företaget uppger platinumbaserade behandlingsregimer, följt av högdoskemoterapi och autolog SCT för patienter som svarat på behandlingen, som relevanta jämförelsealternativ till Breyanzi i andra linjen (2L). Vid behandling i tredje eller senare linje ($\geq 3L$) anger företaget CAR-T-cellsbehandlingen Yescarta (axicabtagen ciloleucel) som relevant jämförelsealternativ till Breyanzi.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2003:2 bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet.

Patienter med DLBCL utgör en heterogen behandlingsgrupp. Behandlingsval för patienter som drabbas av återfall eller har refraktär sjukdom styrs bland annat av ålder, samsjuklighet, funktionsstatus och tidigare behandlingssvar. TLV anser att Breyanzi är ett behandlingsalternativ för patienter med R/R DLBCL som bedöms aktuella för CAR-T-cellsbehandling. Det finns ingen övre åldersgräns för CAR-T-cellsbehandling. Inför CAR-T-cellsbehandling bör patienter vara i ett gott allmäntillstånd och ha en hälsostatus där SCT är genomförbar.

CAR-T-cellsbehandlingarna Yescarta (axicabtagene ciloleucel), Kymriah (tisagenlecleucel) och Breyanzi (lisokabtagen maraleucel) är godkända för behandling av R/R DLBCL i Europa. Nämnade CAR-T-cellsbehandlingar är alla riktade mot proteinet CD19. TLV har tidigare utvärderat kostnadseffektiviteten av Yescarta och Kymriah vid behandling av R/R DLBCL (dnr 0051/2018, 839/2019 och 3287/2022). Endast Yescarta rekommenderas vid behandling av R/R DLBCL av rådet för nya terapier (NT-rådet, september 2019 och januari 2024).²⁰ I Sverige startade behandling med Yescarta i december 2019. Strax under 70 patienter med aggressivt

¹⁶ Nationella arbetsgruppen stödande till NT-rådet för handläggning av ärenden med avseende på CAR-T-cellsbehandling.

¹⁷ Rituximab, gemcitabin, oxaliplatin.

¹⁸ Polatuzumab vedotin, rituximab, bendamustin.

¹⁹ Rituximab, ifosfamid, mitoxantron and etoposid.

²⁰ NT-rådet utfärdade september 2019 en rekommendation om att Yescarta kan användas för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt DLBCL efter två eller flera linjer systemisk terapi. Januari 2024 utfärdade NT-rådet en rekommendation om att Yescarta kan användas för behandling av DLBCL som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktära till, första linjens kemoimmunoterapi.

B-cellslymfom har hittills rapporterats få behandling med CAR-T [6]. För Yescarta finns avtal inom regionernas samverkansmodell. Enligt NT-rådet kan Yescarta betraktas som kostnads-effektivt vid behandling av R/R DLBCL [9, 10].

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att Yescarta utgör relevant jämförelsealternativ till Breyanzi vid behandling av recidiverande eller refraktär (R/R) DLBCL efter två eller flera linjers systemisk behandling.

Yescarta bedöms även vara ett relevant jämförelsealternativ till Breyanzi för patienter med DLBCL som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktär till, första linjens kemoimmunoterapi.

5 Relativ klinisk effekt och säkerhet

5.1 Kliniska studier

Europeiskt marknadsgodkännande för Breyanzi, med den aktiva substansen lisokabtagemaraleucel (liso-cel, JCAR017), baseras på effekt- och säkerhetsdata från en fas I-studie (TRANSCEND NHL 001, NCT02631044) och en fas II-studie (TRANSCEND WORLD, NCT03484702).²¹ Utökad marknadsgodkännande till behandling av storcelligt B-cellslymfom (LBCL) och FL3B som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktär till, första linjens kemoimmunoterapi, baseras på effekt- och säkerhetsdata från en randomiserad fas III-studie (TRANSFORM, NCT03575351).

Det kliniska underlaget för liso-cel vid hälsoekonomisk utvärdering av behandling av R/R DLBCL, omfattar primärt resultat från studierna TRANSCEND och TRANSFORM.

Tabell 1. Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
TRANSFORM M Kamdar <i>et al.</i> 2022 och J.S. Abramson <i>et al.</i> 2023 [11].	Randomiserad öppen multicenter-fas III-studie. Uppföljningstid vid databrytpunkt maj 2022: 17,5 mån (median)	Kemoimmunoterapi (R-DHAP, R-IKE eller R-GDP) följt av högdoskemoterapi med autolog SCT för patienter som svarat på behandlingen.	Patienter (18–75 år) med återfall inom 12 mån efter avslutad behandling, eller refraktära mot tidigare behandling. liso-cel n= 92 SOC n= 92	Liso-cel visar bättre effekt än jämförelsealternativet avseende det primära effektmåttet händelsefri överlevnad (EFS). EFS liso-cel: NR SOC: 2,4 mån HR: 0,36 95%KI: 0,24, 0,52 p<0,0001
TRANSCEND J. S. Abramson 2020 <i>et al.</i> [12].	Multi-center multi-kohort enkelarmad fas I-studie. Uppföljningstid vid databrytpunkt jan 2021: 20,3 mån (median)	-	Patienter (≥18 år) med R/R LBCL. Patienter som genomgick leukaferes (ITT) n= 298	Leukaferes set total svarsfrekvens (ORR):60% 95%KI: 54,3, 65,7 Komplett remission: 43% 95%KI: 37,3, 48,8

NR= not reached, ITT= Intention-to-treat, HR= Hasardkvot, LBCL= storcelligt B-cellslymfom, KI=konfidensintervall.

²¹ TRANSCEND studien inkluderar enbart patienter behandlade vid kliniker i USA. TRANSCEND WORLD inkluderar patienter rekryterade vid kliniker i Europa och Japan.

Metod

TRANSFORM (2L)

I TRANSFORM, en öppen internationell fas III-studie, utvärderas effekt och säkerhet av liso-cel hos patienter med R/R LBCL²² [11, 13]. Tidigare erhållen behandling har för samtliga patienter inkluderat en anti-CD20 antikropp och antracykliner. Till studien rekryterades patienter (18–75 år) med refraktär²³ sjukdom eller med återfall inom 12 månader efter att ha uppnått komplett remission. Övriga tillämplade inklusionskriterier för studien är adekvat organfunktion, prestationsförmåga och funktionsstatus 0–1 enligt skalan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Exkluderade från att ingå i studien är patienter som inte kvalificerar för autolog SCT. Patienter med sekundärt CNS-lymfom eller som tidigare behandlats med genterapi /CD19 riktad behandling fick inte heller ingå i studien.

Mellan december 2018 och december 2020 randomiserades totalt 184 patienter i förhållandet 1:1 till att få liso-cel eller tre cykler kemoimmunterapi (R-GDP, R-DHAP, eller R-IKE) enligt läkarens val²⁴ följt av högdoskemoterapi (HDT) och autolog SCT (Standardbehandling, SOC). Samtliga patienter genomgick leukaferes innan randomisering. Randomisering stratifierades utifrån svar på första linjens behandling (refraktär vs. återfall) och aaIPI (0–1 vs. 2–3).

I Liso-cel-gruppen var överbryggande kemoimmunterapi tillåten mellan leukaferes och starten av lymfocytreducerande kemoterapi. Patienter med behov av bryggbehandling erhöll en cykel R-GDP, R-DHAP, eller R-IKE.

Effektmått

Effektanalyserna baserades på ITT-populationen (n=184), som definierades som alla patienter som randomiserades till en behandling. Det primära effektmåttet i TRANSFORM är händelsefri överlevnad (event-free survival, EFS) fastställt av central granskningskommitté (IRC) utifrån 2014 års Lugano-kriterier. Sekundära effektmått i studien är: frekvens av komplett remission (CRR), progressionsfri överlevnad (PFS), responsduration (duration of response, DOR) och total överlevnad (OS). I övrigt omfattar studien incidentrapportering av biverkningar och patientrapporterad hälsorelaterad livskvalitet (EORTC QLQ-C301, FACT-Lym2 och EQ-5D-5L). Positronemissionstomografi (PET) och datortomografi (DT)-undersökning genomförs innan behandlingsstart. Första utvärdering av behandlingsrespons sker efter tre behandlingscykler kemoimmunterapi (nio veckor post-randomisering) respektive fem veckor efter CAR-T-cellsinfusion, se även figur 2. Patienter där ingen händelse observerats censureras på dagen för deras sista uppföljningstillfälle.

För patienter randomiserade till SOC-gruppen tilläts överkorsning ("cross-over"), dvs. i de fall prövar ansåg det lämpligt erbjöds patienter i SOC-gruppen behandling med liso-cel.²⁵

TRANSCEND (≥3L)

TRANSCEND är en pågående enarmad fas I multicenterstudie av liso-cel i USA. I studien enrollerades patienter (≥18 år) med PET-positiva lesioner och histologiskt bekräftad R/R aggressivt B-cells lymfom.²⁶ Patienterna har fått minst två tidigare behandlingslinjer eller har genomgått autolog SCT. Patienter kunde inkluderas i studien om de enligt prövarens bedömning hade tillräcklig benmärgsfunktion för att kunna få lymfocytreducerande kemoterapi.

²² TRANSFORM inkluderade patienter med DLBCL (not otherwise specified, NOS), de novo eller transformerat indolent non-Hodgkins lymfom, högradigt B-cellslymfom med MYC och BCL2 och/eller BCL6-rearrangemang med DLBCL histologi, PMBCL, T-cells-/histiocytrikt storcelligt B-cellslymfom (THRLBCL) eller FL3B.

²³ Definition av refraktär sjukdom i studien är stabil sjukdom (SD) eller är progressiv sjukdom (PD) under primärbehandlingen eller komplett remission (CR) med återfall inom 3 månader.

²⁴ Byta av kemoimmunterapi (R-GDP, R-DHAP, eller R-IKE) var tillåtet vid biverkningar eller begränsat behandlingssvar (t.ex. enbart uppvisat stabil sjukdom efter 1–2 behandlingscykler).

²⁵ Överkorsning tilläts i de fall patienter: 1) uppvisat progressiv sjukdom

2) inte uppvisat CR/PR vid utvärdering av behandlingsrespons nio veckor post-randomisering

3) Bedöms vara i behov av behandling 18 veckor post-randomisering/efter auto-SCT.

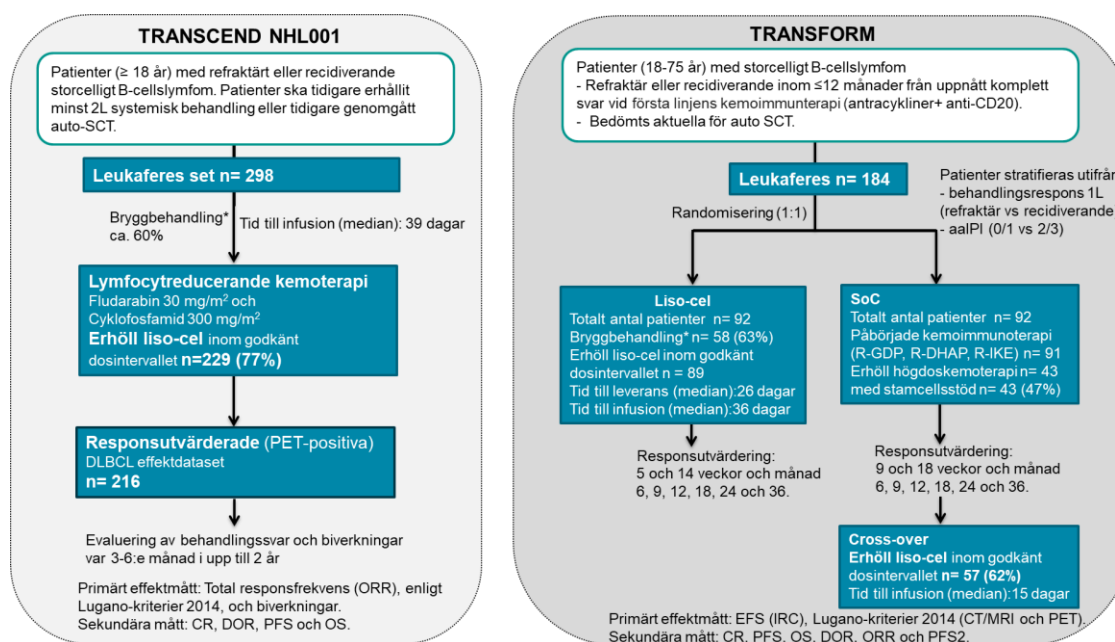
²⁶ Innefattande R/R DLBCL (de novo eller som härrör från indolent lymfom, exempelvis FL), högradigt B-cellslymfom med MYC och BCL2 och/eller BCL6-rearrangemang med DLBCL-histologi, primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) och follikulärt lymfom av grad 3B (FL3B).

Exkluderade från att ingå i studien var patienter med ECOG >2, kreatininclearance mindre än 30 ml/minut, alaninaminotransferas >5 gånger den övre gränsen för normalvärdet eller vänster ventrikulär ejektionsfraktion <40 procent.

I väntan på CAR-T-cellsbehandling tilläts överbyggande terapi (enligt läkarens val) mellan leukaferes och lymfocytreducering.

Effektmått

Primära effektmått i TRANSCEND är biverkningar och dosbegränsande toxicitet samt total svarsfrekvens (ORR) fastställt av IRC utifrån 2014 års Lugano-kriterier. Sekundära effektmått i studien är: CRR, DOR, PFS och OS. PET/CT-undersökning utförs innan CAR-T-cellsbehandling/efter eventuell överbyggande behandling. Patienter där ingen händelse observerats censureras på dagen för deras sista uppföljningstillfälle.



*Tillåten bryggbehandling i TRANSCEND respektive TRANSFORM var läkarens val av behandling och en behandlingscykel kemoimmunoterapi (R-GDP, R-DHAP, R-IKE). IRC=oberoende central granskningskommitté/ Independent Review Committee. SOC = standardbehandling, PET= positronemissionstomografi, ORR= Total svarsfrekvens, CR= komplett respons DOR = varaktighet av respons, PFS= progressionsfri överlevnad, EFS=Händelsefri överlevnad/event free survival och OS= Total överlevnad/overall survival.

Figur 2. Studieöversikt TRANSFORM (2L) och TRANSCEND (≥3L) [11, 12].

Resultat

TRANSFORM (2L)

Baslinjekarakteristika

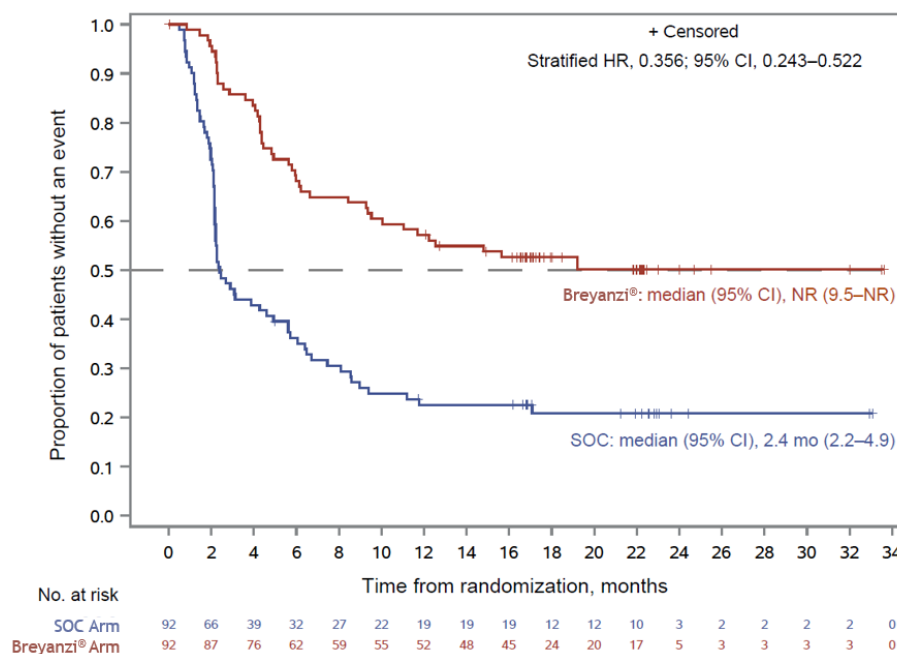
DLBCL var den vanligaste lymfomtypen i studien (64 %). Ålder i genomsnitt var 56 år och i median 59 år. Majoriteten av patienter rekryterade till studien var refraktära (75 %). Andel patienter som ej uppnått CR vid tidigare behandlingslinje var för liso-cel 67 procent och för SOC 70 procent [14]. Av de patienterna som randomiserats till liso-cel erhöll 64 procent överbyggande behandling. Av de patienter som randomiserats till att få SOC fullföljde 43 patienter (47 %) kemoimmunoterapi och genomgick högdosbehandling och autolog SCT, se även figur 2.

Händelsefri överlevnad (EFS)

Det primära effektmåttet i TRANSFORM var EFS, definierat som tid från randomisering till död (oavsett orsak), progressiv sjukdom, start av ny behandlingslinje på grund av sviktande

effekt eller avsaknad av CR/PR vid första utvärdering av behandlingsrespons.²⁷ Vid primär analys av EFS var uppföljningstiden i median 17,5 månad. Fram till brytpunkt för datainsamling i maj 2022 hade totalt 115 händelser observerats (liso-cel n=44 och SoC n=71). Median EFS för patienter som behandlats med SOC var 2,4 månader (95%KI: 2,2, 4, 9 månader) och ej uppnådd för liso-cel-gruppen (95% KI: 9,5, NR månader), se figur 3. Hasarkvot (HR), sannolikheten för att en viss händelse skall inträffa vid en viss tidpunkt, var 0,36 (95%KI: 0,24, 0,52) och visade signifikans ($p < 0,0001$). Se tabell 2 för mer detaljerade studieresultat.

I SOC-gruppen var det 57 patienter²⁸ med EFS-händelser som erhöll liso-cel (dosintervall: 44–120 × 10⁶ CAR-positiva viabla T-celler) som efterföljande behandling (cross-over). 34 procent fick liso-cel efter auto-SCT.



Figur 3. Kaplan-Meier-kurva för händelsefri överlevnad (EFS) hos ITT population.

Progressionsfri överlevnad (PFS)

PFS definierades som tid från randomisering fram till progression (enligt Lugano-kriterier) eller död, oavsett orsak. Median PFS för patienter som behandlats med SOC var 6,2 månader (95%KI: 4,3, 8,6 månader) och ej uppnådd för liso-cel-gruppen (95%KI:12,6, NR månader). Beräknad hasardkvot för prövarbedömd (INV) PFS var 0,4 (95% KI: 0,261, 0,615, $p < 0,0001$).

Behandlingsrespons

Svarsfrekvens (Objective response rate, ORR) definierades som andel patienter med ett partiellt svar eller bättre. Baserat på bedömning av IRC var ORR hos patienter som behandlats med liso-cel 86 procent och för patienter behandlade med SOC 48 procent, se tabell 2. Ett komplett svar dokumenterades hos 74 procent av patienterna som behandlats med liso-cel och 44 procent av patienterna behandlade med SOC.

²⁷ Första utvärdering av behandlingsrespons i SOC-gruppen sker nio veckor efter randomisering/efter tre cykler av kemoimmunterapi / fem veckor efter liso-cel-infusion.

²⁸ 61 patienter bedömdes vara lämpliga för cross-over behandling, varav 58 erhöll liso-cel. En patient erhöll CAR-T-produkt utanför den godkända dosintervall.

Tabell 2. Översikt av resultat från TRANSFORM, databrytpunkt maj 2022 [11, 14].

Effektmått	Liso-cel n=92	Standardbehandling (SOC) n=92
Primärt effektmått		
EFS händelser, n (%)	44 (48%)	71 (77%)
median	NR (95%KI: 9,5, NR)	2,4 mån (95%KI: 2,2, 4,9)
Typ av event, n		
Progression	33	47
Ny behandling	3	5
Ej uppnått CR/PR 9 v post-randomisering	4	17
Död	4	2
censurerade, n (%)	48 (52%)	21 (23%)
KM-estimerad EFS, %		
6 mån	68	36
12 mån	57	23
24 mån	50	21
EFS HR		0,356 95% KI:0,243, 0,522 p<0,0001
Sekundära effektmått		
Total svarsfrekvens (ORR) %	86%	48%
Antal som uppvisat CR %	74%, 95%KI:63,7, 82,5	44%, 95%KI:33,2, 54,2: p<0,0001
DOR, median	NR	9 mån (95%CI 5,1, N)
PFS händelser, n (%)	37 (40,2%)	52 (56,5%)
median	NR (95%KI:12,6, NR)	6,2 mån (95%KI: 4,3, 8,6)
KM-estimerad PFS, %		
6 mån	73,7	51,7
12 mån	63,1	31,2
24 mån	55,6	28,8
PFS HR		0,400 95% KI:0,261, 0,615 p<0,0001
OS, n händelser (%)	28 (30%)	38 (41%)
Censurerade, n (%)	64 (70%)	54 (59%)
median	NR (95%KI:29,5, NR)	29,9 mån (95%KI: 17,9, NR)
KM-estimerad OS, %		
12 mån	83	72
24 mån	65	55
36 mån	NR	46
OS HR		0,724 95%KI:0,443, 1,183 P=0,0987

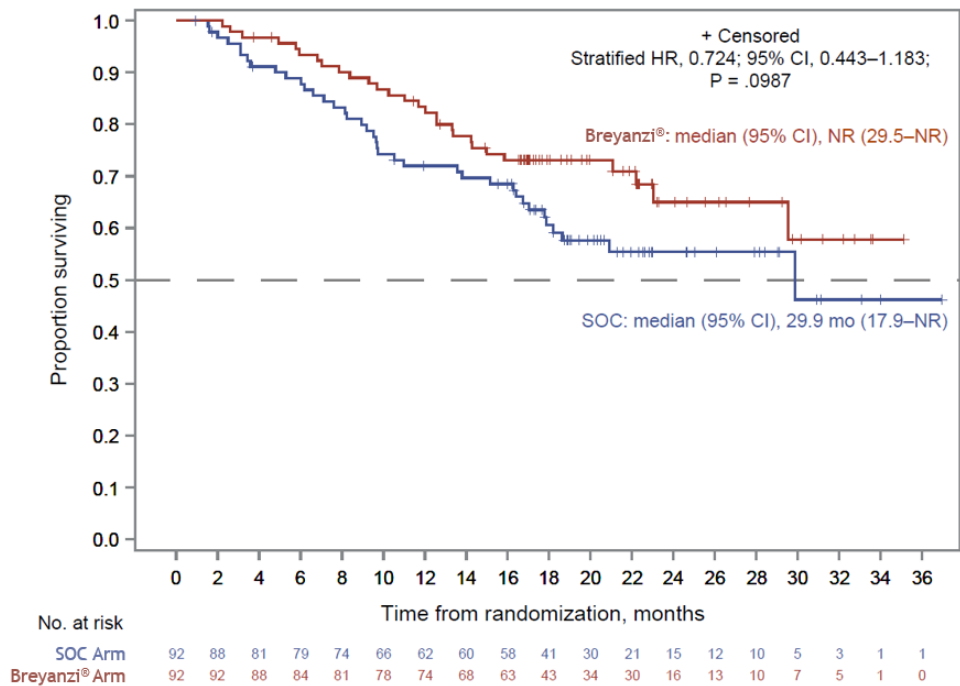
KI= konfidensintervall, KM = Kaplan-Meier, n = antal EFS = Händelsefri överlevnad, DOR = Responduration, PFS = progressionsfri överlevnad, OS= Total överlevnad, ORR = total svarsfrekvens (komplett- respektive partiellt svar), NR =ej uppnådd (not reached)/ not evaluable, CR= komplett svar, PR= partiell respons, HR=hasardkvot.

Total överlevnad (OS)

OS definierades som tid från randomisering till död, oavsett orsak. Antal rapporterade händelser i Liso-cel-gruppen var 28 och i SOC 38. OS för patienter som behandlats med SOC var i median 29,9 månader. Median för OS i liso-cel-gruppen var inte uppnådd (databrytpunkt maj 2022). Totalöverlevnad är till numerisk fördel för liso-cel med en hasardkvot på 0,724 (95%KI: 0,443, 1,183), men resultatet uppnådde inte gränsen för statistisk signifikans (p= 0,0987), se även figur 4. Vid analyser som tar hänsyn till "cross-over" i SOC-armen var estimerad hasardkvot 0,415 (95%KI: 0,251, 0,686) vid justering enligt 2-steps AFTM²⁹ och 0,279 (95%KI: 0,145, 0,537), vid justering enligt RPSFTM [11].³⁰

²⁹ Two-stage accelerated failure time (ATF) model.

³⁰ Rank-preserving structural failure time (RPSFT) model.



Figur 4. Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad (OS) för Liso-cel respektive SOC vid en uppföljningstid på i median 17,5 månader.

Subgruppsanalyser utifrån åldersintervall, behandlingssvar vid tidigare behandling och histologisk subtyp, visar samstämmiga resultat med hela studiematerialet. Subgruppsanalyser ska tolkas med försiktighet på grund av lågt patientantal. Analyser i sällsynta undergrupper (PMBCL, FL3B) var inte möjligt.

Effektdata från cross-over patienter

Liso-cel visar sämre effekt hos cross-over gruppen jämfört med de patienter som erhållit liso-cel i 2L. Prövarbedömd EFS/PFS, DOR samt OS för patienter i SOC-gruppen som fått liso-cel som efterföljande behandling (n=57) var i median 5,9 månader, 13,7 månader respektive 15,8 månader. ORR var 61,4 procent. Tid från cross-over till infusion av liso-cel var i median 15 dagar.

[-----]
 [-----]
 -----].

TRANSCEND (≥3L)

Baslinjekarakteristika

298 patienter genomgick leukaferes, varav 229 fick liso-cel (77 %) inom godkänt dosintervall (44–120 × 10⁶ CAR-positiva viabla T-celler). Majoriteten av patienterna (n=209) fick också liso-cel inom rekommenderat CD4:CD8 förhållande (0,8 till 1,2). Vanligaste orsaken till att patienter inte fick behandling med liso-cel var att de hann avlida innan infusions-tillfället. Vanligaste dödsorsak var sjukdomsprogression. Tillverkningsfel uppgavs som den näst vanligaste orsaken till att behandlingen inte erhöles. Patienter fick i vissa fall studieläkemedel som inte uppfyllde specifikation för frisläppning.³¹

³¹ En produkt som endast består av CD4-positiva eller CD8-positiva celler.

Totalt 216 patienter utvärderades avseende effekt (IRC).³² Ålder i median för patienter som genomgått leukaferes var 62 år (intervall: 18–82). DLBCL (NOS) var den vanligaste lymfomtypen i studien (50 %). Andel patienter ≥65 år var 39 procent. Andel 75 år eller äldre var 8 procent. Antal tidigare behandlingar var i median 3 (intervall: 1–12). Andel patienter som tidigare genomgått SCT (auto eller allo) var 36 procent. Majoriteten av patienter var refraktära (70 %).³³ Uppföljningstid i median vid databrytpunkt i januari 2021 var 20 månader (intervall: 0,2–60,9 månader).

Baslinjekarakteristika hos ITT (patienter som genomgått leukaferes) skiljer sig inte signifikant från baslinjekarakteristika för liso-cel behandlade.

Behandlingsrespons

ORR, utvärderat av IRC enligt gängse kriterier, var 73 procent, varav CR observerats hos 53 procent. Subgruppsanalyser utifrån om patienten erhållit bryggbehandling för sjukdomskontroll eller ej visar något lägre ORR/CR (67/44 %) för de patienterna som fått bryggbehandling [8]. Tiden till CR eller PR från infusion av liso-cel var i median en månad (intervall: 0,7–8,9 månader). Vid tidpunkt för datainsamling var DOR i median 20 månader. Uppföljningstiden för patienter som svarat på behandlingen var i median 23 månader.

Progressionsfri överlevnad (PFS)

PFS definierades som tid från leukaferes alternativt, från infusionstillfälle med CAR T-celler till tid för första dokumenterade sjukdomshändelse, progression eller död, oavsett orsak. Fram till och med brytpunkt för datainsamling hade totalt 109 händelser observerats (effektdataset, n=216) och Kaplan-Meier (KM) estimerad PFS var i median 6,7 månader.

Total överlevnad (OS)

OS definierades som tid från leukaferes alternativt, från infusionstillfälle med liso-cel, till död. Fram till brytpunkten för datainsamling hade 116 händelser observerats (effektdataset) och OS var i median 27 månader. Median OS för samtliga som genomgått leukaferes var 13 månader.

Tabell 3. Översikt av resultat från TRANSCEND, databrytpunkt januari 2021 [8, 12].

Effektåtgärd	Leukaferes set (ITT) n= 298	Liso-cel behandlade och effektutvärderade n= 216
Primärt		
Antal som uppvisat ORR (CR+PR)	179 (60%) (95%KI 54, 66)	157 (73%) (95%KI: 66, 79)
Respons, n (%)		
CR	128 (43%)	115 (53%)
PR	51 (17%)	42 (19%)
Sekundära		
DOR ORR, median	16,8 mån (n= 179)	20,2 mån (n=157)
DOR CR, median	26,1 mån (n= 128)	26,1 mån (n=115)
PFS (IRC) händelser, n		109 (50,5%)
median	4,9 mån	6,7 mån (95%KI 3,5, 10,1)
PFS INV		
median	-	9 mån
OS, n händelser (%)		116 (53,7%)
median	13,3 mån (95%KI: 10,2, 22,6)	27,3 mån (95%KI: 13,3, 45,6)
KM-estimerad OS, %		
6 mån		73
12 mån	53	58
24 mån	43	50

KI= konfidensintervall, n= antal, KM = Kaplan-Meier, EFS = händelsefri överlevnad, DOR = responsduration, PFS = progressionsfri överlevnad, OS= Total överlevnad, ORR = behandlingsrespons (komplett- respektive partiell respons), CR= komplett svar, PR= partiell respons, ITT= Intention-to-treat,

³² Patienter i DLBCL kohort med bekräftad PET/CT-positiv sjukdom innan infusion av Liso-cel.

³³ Cytostatikarefraktär definieras som patienter som enbart uppnått stabil sjukdom (SD) eller progressiv sjukdom (PD) vid senaste cytostatikainnehållande behandlingsregim eller återfall mindre än 12 månader efter auto-SCT.

Biverkningar

Biverkningsbilden i fas III-studien TRANSFORM (2L) var liknande den som visats tidigare för liso-cel i TRANSCEND ($\geq 3L$) [8, 14].

Hos majoriteten av patienter behandlade med liso-cel respektive SOC i TRANSFORM rapporterades minst en trolig behandlingsrelaterad biverkan av grad 3–4 (92 respektive 89 %) [11, 14]. Rapporterad frekvens av sjukhusvistelse på grund av biverkningar var likvärdig mellan liso-cel (47 %) och SOC (46 %). I SOC-gruppen rapporteras sjukhusvistelse till följd av biverkningar oberoende av cross-over hos 20 patienter. Cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och neurologisk toxicitet (oavsett svårighetsgrad) inträffades hos 49 respektive 12 procent av patienterna i liso-cel-gruppen i TRANSFORM. Mediantiden till debut av CRS var fem dagar och duration var i median fyra dagar. CRS definierades enligt kriterier i Lee DW. *et al.* 2014 [15]. Vanliga manifestationerna av CRS inkluderar feber, högt blodtryck, oregelbunden hjärtrytm och frossa. Mediantiden till debut av den första händelsen av neurologisk toxicitet var 11 dagar.

5.2 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt

Det saknas kliniska studier som direkt jämför effekten av liso-cel med axi-cel. Relativ effekt och säkerhet har därför utvärderats genom indirekta jämförelser (indirect treatment comparison, ITC). Företaget har utfört matchade justerade indirekta jämförelser (matching adjusted indirect comparison, MAIC)³⁴ där liso-cel jämförts med axi-cel i respektive behandlingslinje.

ITC: TRANSFORM (liso-cel) vs. ZUMA-7 (axi-cel)(2L)

Företaget har genomfört systematiska litteratursökningar för att identifiera studier där jämförelsealternativet ingått. Företaget har vid litteratursökning identifierat fas III-studien ZUMA-7 (NCT03391466) och bedömt den som främst lämpad för en indirekt jämförelse [16].³⁵ Då fas III-studierna TRANSFORM och ZUMA-7 innefattar en gemensam komparator har företaget låtit göra en förankrad MAIC. Databrytpunkter för TRANSFORM var maj 2022 och för ZUMA-7 mars 2021.

ZUMA-7

Till ZUMA-7 rekryterades patienter med refraktär sjukdom eller med återfall inom 12 månader efter avslutad behandling. 359 patienter (≥ 18 år) randomiserades i förhållandet 1:1 till att få standardbehandling eller axi-cel. Standardbehandling (SOC) definieras som kemoimmunterapi (R-GDP, R-DHAP, R-DHAX eller R-IKE och R-ESHAP³⁶) följt av HDT och autolog SCT hos de med behandlingsvar. I väntan på CAR-T-cellsbehandling tilläts behandling med dexametason/kortikosteroider för patienter med hög sjukdomsburda. Cross-over är inte en del av studieprotokollet i ZUMA-7. I SOC-gruppen rapporteras 56 procent av patienterna fått CAR-T-cellsbehandling som efterföljande behandling.

Utfallsmått från studierna TRANSFORM och ZUMA-7 som analyserats i den indirekta jämförelsen är EFS (primärt effektmått i båda studier), ORR, CRR, PFS, OS samt frekvens och grad av biverkningar. Skillnader i studiepopulationer (sjukdomsspecifika baslinjekarakteristik) justeras för i TRANSFORM där företaget har tillgång till individnivådata. Vid jämförelser av effekt matchas och viktas patienter avseende tio faktorer.³⁷ Faktorer rangordnades enligt: sekundärt CNS-lymfom, absoluta lymfocytantal, ålder, kön, region, aaIPI, SPD³⁸ vid baslinje, R/R status,

³⁴Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) innebär att det görs en justering (en typ av propensity score-viktning) för att minska eller ta bort skillnader i baslinjekarakteristika mellan de ingående studierna. Matchning syftar till att utfallen av behandlingarna ska kunna jämföras hos mer likvärdiga studiepopulationer.

³⁵För axi-cel finns en senare databrytpunkt, jan 2023, för analys av total överlevnad. Median OS efter behandling med axi-cel är ännu inte uppnådd, HR 0,73 (95%KI 0,54, 0,98), vid en uppföljningstid på 47 månader i median. Källa: M.B. Nierengarten *et al.* 2023 Cancer, doi:10.1002/encr.34994.

³⁶Förkortning av behandlingskombination innefattande rituximab, etoposid, prednison, cytarabin och cisplatin (R-ESHAP). Endast ett fåtal (n=5) i ZUMA-7 behandlades med R-ESHAP.

³⁷På uppdrag från företaget har faktorer rangordnats av kliniska experter.

³⁸Tumörburda mått på basis av summan av produkten av två perpendikulära diametrar (SPD)

dubbel/trippelhit³⁹ samt histologi. Vid indirekt jämförelse av säkerhetsdata skedde matchning och viktning för fyra faktorer: LVEF⁴⁰, bilirubin, ålder och aaIPI.

Patienter i studien TRANSFORM som inte uppfyller inklusions- och exklusionskriterier i ZUMA-7 inkluderades inte i analyserna. Efter matchning (n=158) och viktning (enligt propensity score-metod) minskade totalt antal patienter i TRANSFORM till 79 respektive 68 (ESS, effective sample size) i analys av relativ effekt och säkerhet. De matchade indirekta jämförelserna (2L) har inte kunnat utjämnas för nämnda skillnader i bryggbehandling. Resultat från den indirekta jämförelsen av studierna TRANSFORM och ZUMA-7 redovisas i tabell 4 och figur 5.

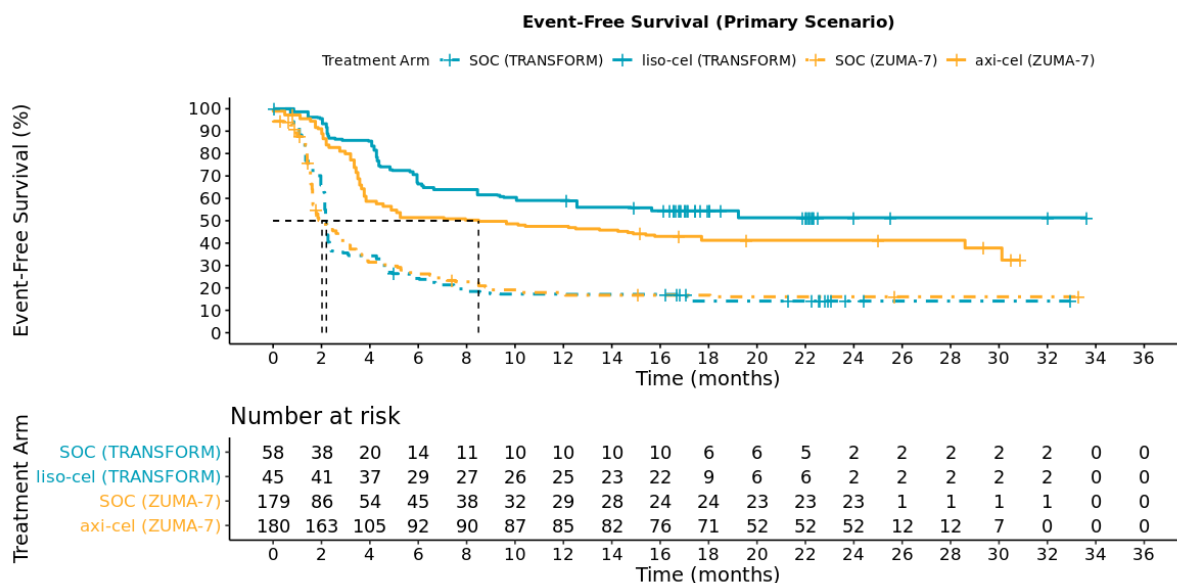
Tabell 4. Respons av CAR-T-cellsbehandling rapporterad från TRANSFORM och ZUMA-7 samt resultat från förankrad (anchored) MAIC av aktuella studier.

Effekt och säkerhet		ZUMA-7 (ITT) Uppföljningstid (median):24,9 mån			TRANSFORM (ITT) Uppföljningstid (median):17,5 mån			MAIC Liso-cel vs. axi-cel	
		n	Axi-cel (%)	SOC (%)	n/ESS	Liso-cel (%)	SOC (%)	OR (95%KI)	p-värde
CRR	Naiv jämförelse	359	65	32	184	73,9	43,5	0,95 (0,44, 2,03)	0,90
	Justerad analys				79	68,4	37,3	0,94 (0,33, 2,65)	0,90
ORR	Naiv jämförelse		83	50	184	87	49	1,41 (0,58, 3,4)	0,46
	Justerad analys				79	85	79	1,65 (0,49, 5,53)	0,42
Tid-till-händelse		n	median (mån)		n/ESS	median (mån)		HR (95%KI)	p-värde
EFS	Naiv jämförelse	359	8,3	2,0	184	NR	2,4	0,93 (0,59, 1,46)	0,74
	Justerad analys				79	NR	2,2	0,72 (0,41, 1,27)	0,26
PFS INV	Naiv jämförelse		14,7	3,7	184	NR	5,6	0,88 (0,54, 1,43)	0,60
	Justerad analys				79	NR	2,8	0,67 (0,37, 1,22)	0,19
OS	Naiv jämförelse	NR	35,1	184	NR	29,9	0,9 (0,50, 1,62)	0,72	
	Justerad analys			79	NR	20,9	0,52 (0,24, 1,11)	0,09	
Biverkningsfrekvens		n	Axi-cel (%)		n/ESS	Liso-cel (%)		OR (95%KI)	p-värde
TEAE grad ≥3	Naiv jämförelse	170	91		92	92	1,18 (0,46, 2,99)	0,74	
	Justerad analys				68	96	2,05 (0,74, 5,64)	0,165	
CRS	Naiv jämförelse		92		92	49	0,08 (0,04, 0,16)	<0,001	
	Justerad analys				68	51	0,09 (0,04, 0,18)	<0,001	
NT	Naiv jämförelse	60		92	11	0,08 (0,04, 0,17)	<0,001		
	Justerad analys			68	11	0,08 (0,03, 0,18)	<0,001		

SOC= standardbehandling, n= antal, ESS = effektiv provstorlek, TEAEs= behandlingsrelaterade biverkningar, INV= prövarbedömd CRS= cytokinfrisättningssyndrom, NT= neurotoxicitet, ITT= Intention-to-treat, EFS = Händelsefri överlevnad, PFS = progressionsfri överlevnad, OS= Total överlevnad, ORR = Total svarsfrekvens (komplett- respektive partiell respons), NR =ej uppnådd (not reached)/ not evaluable, CRR= komplett svarsfrekvens, HR = hasardkvot, OR= oddskvot.

³⁹ Rearrangemang av MYC-genen med samtidig translokation av BCL2- och/eller BCL6-gen.

⁴⁰ Ejektionsfraktion vänster kammare



Figur 5. Kaplan-Meier-kurva för EFS över tid (månader) för liso-cel (efter matchning och viktning av data från TRANSFORM studien) och för axi-cel (ZUMA-7 studien). Kaplan-Meier-kurva av EFS för SOC (streckade linjer) visar patienter behandlade med kemoimmunterapi, följt av högdosbehandling och autolog SCT hos de med behandlings svar.

Resultat från företagets indirekta jämförelser visar inte på någon effektskillnad mellan liso-cel och axi-cel.

Resultat av jämförelser av säkerhetsprofil är till fördel för Liso-cel avseende biverkningar såsom CRS och neurotoxicitet.

ITC: TRANSCEND (liso-cel) vs. ZUMA-1 (axi-cel) ($\geq 3L$)

Företaget har vid litteratursökning identifierat fas I/II-studien ZUMA-1 (NCT02348216) och bedömt den som främst lämpad för ITC [17-19]. För utvärdering av relativ effekt (OS, PFS, ORR och CRR), liso-cel jämfört med axi-cel, görs en oförankrad (unachored) MAIC med individnivådata från TRANSCEND och aggregerade data från ZUMA-1. Baslinjedata från studier redovisas i bilaga 1, figur 2.

ZUMA-1

I ZUMA-1, en öppen enkelarmad multicenterstudie (utförd i USA och Israel), studerades effekt och säkerhet av axi-cel (pivotal studie) vid behandling av R/R DLBCL, PMBCL och transformerat follikulärt lymfom. Exkluderade från att ingå studien var patienter som tidigare genomgått alloge SCT och med ECOG >1. Överbryggande behandling mellan leukaferes och start av lymfocytreducerande kemoterapi var inte tillåtet i ZUMA-1. Primärt effektmått i ZUMA-1 var ORR bedömt av prövare (INV). Viktiga sekundära effektmått var ORR bedömt av IRC, PFS (INV/IRC), DOR (INV/IRC) och OS. Indirekta jämförelser baseras på databrytpunkter från augusti 2018 och augusti 2020. Uppföljningstid i ZUMA-1 vid databrytpunkt i augusti 2020 var i median 51 månader.

Patienter i studien TRANSCEND (n=216) som inte uppfyllt inklusions- och exkluderingskriterierna i ZUMA-1 omfattades inte av ITC. Patienter i TRANSCEND har viktats för att matcha baslinjekarakteristika som rapporterats för patienter i ZUMA-1 som erhållit behandling med CAR-T (mITT). I den primära analysen avseende relativ effekt som redovisas i tabell 5 sker matchning⁴¹ och viktning (enligt propensity score-metod) för elva faktorer. Variabler har

⁴¹ Vid indirekta jämförelser av behandlingseffekt exkluderades patienter från TRANSCEND studien: diagnostiserade med FL3B, som tidigare genomgått allo-SCT, med ECOG 2 och/eller sekundärt CNS engagemang. Även patienter som fått överbryggande behandling i väntan på CAR-T exkluderas. Patienter viktades sedan för faktorer såsom ålder och IPI score.

rangordnats av kliniska experter. I känslighetsanalyser har effekten av färre matchade variabler undersökts. I tabell 5 presenteras även resultat från känslighetsanalys där matchning för bryggbehandling exkluderats.

Jämförelse av säkerhetsprofiler baseras på 229 patienter från TRANSCEND och 108 patienter från ZUMA-1 (aggregerade data). Resultat från analysen med matchning och viktning för elva faktorer (primär analys) redovisas i tabell 5.

Tabell 5. Respons av CAR-T-cellsbehandling ($\geq 3L$) rapporterad från TRANSCEND och ZUMA-1 samt resultat från MAIC, utan ankare (unanchored), av aktuella studier.

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

**Median baseras på pseudo-individnivå data från digitaliserade KM-kurvor.*

ESS= effektiv provstorlek /effective sample size, indikerar grad av överlapp mellan studier som jämförs, ITT= Intention-to-treat, mITT= modified ITT är patienter i ZUMA-1 som erhållit infusion av CAR-T-celler, SOC= standardbehandling, n= antal, TEAEs= behandlingsrelaterade biverkningar, INV= prövarbedömd CRS= cytokinfrisättningssyndrom, NT= neurotoxicitet, EFS = Händelsefri överlevnad, PFS = progressionsfri överlevnad, OS= Total överlevnad, ORR = overall respons rate/behandlingsrespons (komplett- respektive partiell respons), NR =ej uppnådd (not reached), CRR= komplett svarsfrekvens, HR = hasardkvot, OR=oddskvot.

Resultat från företagets indirekta jämförelser visar inte på någon effektskillnad mellan liso-cel och axi-cel. Resultat av den indirekta jämförelsen med ITT-populationer presenteras inte i underlaget. Resultat av jämförelser av frekvens och grad av biverkningar är till fördel för Liso-cel avseende biverkningar såsom CRS och neurotoxicitet.

TLV:s diskussion

Effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet av liso-cel vid behandling av storcelligt B-cellslymfom utvärderas i flera kliniska studier. Enligt EMA:s Kommittén för humanläkemedels (CHMP) utvärdering är resultat av behandling med liso-cel i studierna TRANSCEND och TRANSCEND World ($\geq 3L$) av klinisk relevans. TRANSCEND och TRANSCEND World är öppna, enkelarmade studier. Den öppna studiedesignen och avsaknad av kontrollgrupp medför risk för bias gällande effektmått såsom PFS och OS.

I CHMP:s utvärdering av liso-cel vid R/R DLBCL som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktär till, första linjens kemoimmunoterapi, bedöms observerad effektfördel (primärt effektmått EFS och PFS) av liso-cel jämfört med standardbehandlingen (SOC) också som kliniskt relevant. I liso-cel-gruppen observeras en numerisk förbättring av OS. Data avseende OS är fortfarande omogna och studien är inte heller designad för att statistiskt påvisa en skillnad i överlevnad mellan liso-cel och SOC. [-----]. I TRANSFORM var cross-over tillåtet för patienter randomiserade till SOC och en stor andel av patienterna i SOC-gruppen fick liso-cel som efterföljande behandling.

Uppföljningsdata⁴² för liso-cel är fortfarande relativt begränsad sett utifrån förväntad livslängd hos långtidsöverlevare.

I vissa fall har patienter som ingått i nämnda studier behandlats med CAR-T-celler utanför det rekommenderade CD4:CD8-förhållande. I CHMP:s rapport påtalas att det är oklart hur de enskilda batcherna av cellkomponent påverkar effekten.

CAR T-cellbehandling är förknippad med en hög förekomst av biverkningar. Biverkansprofil för liso-cel överensstämmer med produktklassens säkerhetsprofil (anti-CD19 CAR T-cellsprodukter) och EMA anser att biverkansprofilen i allmänhet är hanterbar vid premedicinering och övervakning enligt produktresumé.

Relativ effekt

Det saknas kliniska studier som direkt jämför effekt och säkerhet av liso-cel med axi-cel. Företaget har i stället kommit in med indirekta jämförelser där effekt samt biverkningsprofiler, liso-cel vs. axi-cel, utvärderats vid behandling av DLBCL i andra linjen (2L) respektive tredje eller senare linje ($\geq 3L$).

För R/R DLBCL $\geq 3L$ presenteras resultat från jämförelser av två enkelarmade studier (TRANSCEND och ZUMA-1). Vid MAIC utan gemensam komparator bör samtliga variabler av prognostiska betydelse samt effektmodifierare vara kända och justerade för vid analys för att minska risken för bias. En icke-förankrad MAIC är generellt förknippade med mycket hög osäkerhet.

För behandling av R/R DLBCL i 2L har företaget gjort en förankrad MAIC då behandling i jämförelsegrupper i båda TRANSFORM och ZUMA-7 utgjorts av kemoimmunoterapi med efterföljande autolog SCT för de som svarat på behandling.

Ingen av företagets indirekta jämförelser (2L och $\geq 3L$) visar på några statistiskt signifikanta skillnader avseende effekt mellan Breyanzi och Yescarta. Utifrån resultat från indirekta jämförelser (TRANSCEND vs. ZUMA-1) uppges i CHMP:s utvärdering att liso-cel har åtminstone jämförbar effekt med axi-cel vid behandling av R/R DLBCL efter två eller flera linjer systemisk behandling ($\geq 3L$).

⁴² Uppföljningstid för TRANSCEND var vid senaste databrytpunkt i median 20 månader.

Resultat från indirekta jämförelser är generellt förknippade med stor osäkerhet. Studierna som använts i de indirekta jämförelserna skiljer sig i studiedesign, bland annat med avseende på tillgång till bryggbehandling (bridging terapi) och definition av vissa effektmått. I ZUMA-7 erhöll 36 procent av patienterna i Axi-cel-armen bryggbehandling med kortikosteroider. Annan bryggbehandling, såsom kemoimmunoterapi, tilläts inte i ZUMA-7 på grund av dess potentiellt sjukdomsmodifierande effekt. I TRANSFORM erhöll 63 procent av patienterna i liso-cel-armen bryggbehandling med kemoimmunoterapi. Betydelsen av skillnader i tillgång till bryggbehandling vid rekrytering av patienter till aktuella studier är svårvärderat. Bryggbehandling ges vanligen i syfte att minska tumörbördan och förhindra sjukdomsprogression. Utdragna väntetider på behandling innebär att fler patienter behöver få överbryggande behandling. Samtidigt uppges i nationellt vårdprogram och europeiska riktlinjer att det är fördelaktigt att minska tumörbördan så mycket som möjligt före CAR T-cellsbehandling [1, 20].

Behandling med liso-cel är förknippad med en numerisk lägre biverkningsfrekvens av exempelvis cytokinfrisättningssyndrom jämfört med axi-cel. CHMP påtalar dock att utan direkt jämförande randomiserade studier eller tillgång till individnivådata från aktuella kliniska studier, går det inte att dra slutsatser om skillnad i säkerhetsprofil.

TLV:s bedömning: Utifrån befintligt underlag bedömer TLV att det saknas evidens för att någon av CAR-T-cellsbehandlingarna, Breyanzi och Yescarta, är överlägsen den andra avseende effekt (EFS, PFS, ORR, CRR och OS). TLV betraktar effekten av Breyanzi och Yescarta som jämförbar vid behandling av R/R DLBCL. Då uppföljningstiden i studier är relativt kort samt att effekten för Breyanzi och Yescarta jämförts genom indirekta jämförelser bedöms osäkerheten vara hög.

Direkt jämförande studier är önskvärda för att uttala sig om skillnader i biverkningsprofil mellan behandlingarna. TLV:s bedömning är att det inte är möjligt att dra slutsatser om skillnader i säkerhetsprofilen, varför TLV utgår från att säkerhetsprofilerna är jämförbara.

6 Hälsoekonomi

6.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en Partitioned Survival Modell för Breyanzi som andra linjens behandling. I modellen jämförs Breyanzi mot standardbehandling (SOC). SOC i andra linjen består av en korg av platinumbaserade kemoterapier (R-IKE, R-DHAP och R-GDP) följt av högdoskemoterapi samt autolog SCT för patienter som svarar på behandling.

Företaget har även kommit in med en hälsoekonomisk analys där Breyanzi som tredje linjens behandling jämförs mot Yescarta. Analysen bygger på att företaget jämför sina resultat för Breyanzi mot SOC⁴³ med resultaten från utredningen av Yescarta i tredje linjen (dnr 51/2018). Även i den utredningen var jämförelsealternativet SOC. Enligt företaget kan man utifrån den här jämförelsen mellan Breyanzi och Yescarta i tredje linjen identifiera likheter och skillnader av betydelse för kostnaden per vunnet QALY i analyserna. Enligt företaget resulterar liknande antaganden i snarlika resultat, men det som kan påverka den högre QALY-vinsten i jämförelsen mellan Breyanzi och SOC menar företaget är metod för extrapolering av kontrollarmen.

TLV:s diskussion

Efter att underlaget kom in till TLV har det av NT-rådet publicerats en rekommendation att vuxna patienter med aggressiva B-cellslymfom som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi kan behandlas med Yescarta även i andra linjen.

I TLV:s hälsoekonomiska analys antas att effekten av Breyanzi och Yescarta är jämförbar (se avsnitt 5.2). TLV antar att samtliga behandlingarkostnader bortsett från läkemedelskostnaderna för Breyanzi och Yescarta är desamma. Med anledning av detta presenterar TLV endast en kostnadsjämförelse baserat på läkemedelskostnaderna för de båda behandlingalternativen. Yescarta har ett avtalat pris som omfattas av sekretess. Då Yescartas avtalade pris inte är känt av TLV utgår kostnadsjämförelsen från angivna priser.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att effekten bedöms vara jämförbar mellan Breyanzi och relevant jämförelsealternativ Yescarta, i både andra och tredje behandlingslinjen, baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse. Denna kan anses representativ oavsett om behandling sker i andra eller tredje linjen.

6.2 Kostnader

6.2.1 Läkemedelskostnader

Breyanzi

Företagets angivna pris för Breyanzi är 3 591 131 kronor per behandling. Behandlingen med Breyanzi utgör en engångsbehandling där företagets pris endast inkluderar läkemedelskostnaden. Utöver detta tillkommer kostnader för administrering i enlighet med tabell 6 nedan.

Yescarta

Företaget antar att priset för Yescarta är 3 381 046 kronor per patient och behandling.

TLV:s diskussion

Baserat på tidigare utredning (dnr 3287/2022) utgår TLV från att läkemedelskostnaden för Yescarta uppgår till 3 380 000 kronor per patient och behandling. För Yescarta finns ett avtal

⁴³ I tredje linjen består SOC av platinumbaserade kemoterapier (R-IKE, R-DHAP och R-GDP).

som omfattas av sekretess, vilket innebär att det faktiska priset är lägre. Med anledning av detta presenterar TLV resultatet i kostnadsjämförelsen vid olika prisnivåer av Yescarta.

6.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjanden

Övriga behandlingskostnader

Breyanzi

Breyanzi ges som en engångsbehandling utvecklad från patientens egna celler. Det första steget vid tillverkningsprocessen av CAR-T-celler börjar med att patienten genomgår en så kallad leukaferes. Därefter modifieras och framställs T-cellerna på ett laboratorium under ett flertal veckor. I väntan på CAR-T-cellsbehandling kan patienterna få överbryggande behandling. Före infusion av CAR-T-celler ges konditionerande kemoterapi i tre dagar. Infusion av Breyanzi administreras 2–7 dagar efter avslutad konditionerande kemoterapi. Den förväntade infusions-tiden för Breyanzi uppges av företaget vara högst 15 minuter per celltyp. Detta beskrivs ytterligare i avsnitt 2.3.

I TRANSFORM (2L) var mediantiden mellan leukaferes och infusion 36 dagar. Under den tiden var det 63 procent av patienterna i studien som fick bryggbehandling. 98 procent av patienterna fullföljde planerad CAR-T-behandling och alla dessa fick konditionerande behandling.

Yescarta

Yescarta ges som en engångsbehandling på samma sätt som Breyanzi. Den förväntade infusions-tiden för Yescarta uppges av företaget vara högst i 30 minuter. Patienten genomgår leukaferes, potentiell bryggbehandling och sedan konditionerande kemoterapi.

Sjukhusinläggning i samband med infusion

Företaget antar att patienter befinner sig på sjukhus under 14 dagar i samband med infusionen av Breyanzi. Efter sjukhusvistelsen antar företaget ytterligare åtta uppföljningsbesök under de följande fyra veckorna.

Övriga behandlingskostnader är tagna från Södra Regionvårdsnämndens prislista från 2023 och från apoteket.se.

Samtliga behandlingskostnader presenteras i tabell 6.

Tabell 6. Behandlingskostnader för Breyanzi

Behandling	Kostnad
Leukaferes	15 631 kr
Bryggbehandling (läkemedelskostnad)	13 531 kr
Bryggbehandling (administrering)	10 163 kr
Konditionering (läkemedelskostnad)	10 085 kr
Konditionering (administrering)	19 344 kr
Administreringskostnad för CAR-T	10 343 kr
Sjukhus- och uppföljningskostnader efter infusion	162 939 kr

TLV:s diskussion

Både Breyanzi och Yescarta ges som engångsbehandlingar med liknande tillvägagångssätt. Patienten genomgår leukaferes, eventuell bryggbehandling och sedan konditionerande kemoterapi. I TLV:s utredning av Yescarta i andra linjen (dnr 3287/2022) antogs snarlika andelar och kostnader. Däremot finns det några skillnader. Andelen som antogs få bryggbehandling i utredningen av Yescarta skiljer sig från vad som uppmättes i TRANSFORM. Kostnader i utredningen av Yescarta var även hämtade ur Södra regionvårdsnämndens prislista från 2022.

Eftersom det är patienter ur samma patientgrupp som får behandling med Breyanzi och Yescarta ter det sig rimligt att anta att kostnaderna för förberedande behandling och administreringskostnader för dessa är desamma. Däremot noterar TLV att rekommenderad koncentration av cyklofosamid (läkemedel vid konditionerande kemoterapi) skiljer sig åt i produktresumé för respektive produkt. Skillnaden i kostnaden för läkemedel vid konditionerande kemoterapi vid de olika koncentrationerna är marginellt högre för Yescarta. Det har därmed endast en liten påverkan på resultatet. TLV väljer att anta samma kostnad för båda behandlingsalternativen.

Rapporterad produktions- och leveranstid skiljer sig mellan produkterna. Andel patienter som får överbyggande behandling kan påverkas av produktions- och leveranstid för CAR-T vilket innebär en osäkerhet gällande kostnader för bryggbehandling. I TLV:s tidigare utredning av Yescarta (dnr 3287/2022) antog TLV att det tog omkring två veckor mellan leukaferes och infusion, medan mediantiden i TRANSFORM-studien var 36 dagar. Om detta utgör en skillnad även i svensk klinisk praxis, eller om det enbart var skillnader i studiedesign mellan TRANSFORM och ZUMA-7, som låg till grund för TLV:s tidigare hälsoekonomiska bedömning av Yescarta, är osäkert. Kostnaden för bryggbehandling är väldigt liten i relation till den totala behandlingskostnaden och en eventuell skillnad skulle därför inte påverka resultatet nämnvärt.

TLV:s bedömning: TLV antar att samtliga behandlingskostnader är samma för båda behandlingarna och att det endast är läkemedelskostnaderna som skiljer dem åt.

Osäkerheten kring eventuella skillnader i produktions- och leveranstid av CAR-T-celler mellan leukaferes och infusion får en inverkan på kostnad för bryggbehandling. Kostnaden för bryggbehandling är däremot liten i relation till den totala behandlingskostnaden.

6.2.3 Övriga kostnader

Kostnader för biverkningar

I företagets analys inkluderas kostnader för oönskade händelser med Breyanzi, så som cytokinfrisättningssyndrom, neurologiska händelser, trombocytbrist och febril neutropeni. Kostnaderna är tagna från Södra regionvårdsnämndens prislista för 2023 och antalet vård dagar är framtagna med hjälp av företagets kliniska expert.

TLV:s bedömning: TLV bedömer utifrån nuvarande underlag att det inte är möjligt att dra slutsatser om skillnader i säkerhetsprofil mellan Breyanzi och Yescarta, varför TLV utgår från att säkerhetsprofilen är jämförbar. Kostnader för hantering av biverkningar inkluderas inte i TLV:s kostnadsjämförelse.

7 Resultat av hälsoekonomisk analys

7.1 Företagets grundscenario

7.1.1 Resultatet i företagets grundscenario

I tabell 7 redovisas företagets grundscenario för andra linjens behandling.

Tabell 7. Resultat i företagets grundscenario för andra linjen, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Breyanzi	SOC	Skillnad (ökning/ minskning)
Kostnader i samband med behandling*	3 571 518 kr	352 505 kr	3 219 013 kr
Efterföljande behandlingarkostnader	95 270 kr	1 933 905 kr	-1 838 635 kr
Kostnader för hantering av biverkningar	69 151 kr	35 271 kr	33 880 kr
Övriga resursutnyttjanden	378 669 kr	337 746 kr	40 923 kr
Kostnader, totalt	4 114 608 kr	2 659 427 kr	1 455 180 kr
Levnadsår (odiskonterade)	17,27	13,73	3,54
QALYs (diskonterat)	9,05	7,12	1,93
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			755 379 kr

*För Breyanzi inkluderas kostnader för Leukaferes, konditionering, läkemedel samt administrering, för SOC inkluderas administrerings- och läkemedelskostnader för Platinumbaserad kemoterapi och autolog stamcellstransplantation.

I tabell 8 redovisas företagets analyser mellan Breyanzi och Yescarta i tredje behandlingslinjen.

Tabell 8. Resultat i företagets analys, diskonterat om inget annat anges.

	Breyanzi mot SOC (kostnaden i Breyanzi-armen utgår från AUP)		
	Breyanzi	SoC	Skillnad
QALYs	5,07	2,56	2,51
Kostnader, totalt	3 461 590 kr	234 788 kr	3 226 801 kr
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 286 171 kr		
	Yescarta mot SOC (totalkostnaden i Yescarta-armen baseras på TLV:s grundscenario)		
	Yescarta	SOC	Skillnad
QALYs	5,48	2,35	3,14
Kostnader, totalt	3 440 519 kr	374 189 kr	3 066 330 kr
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	977 908 kr		
	Yescarta mot SOC (totalkostnaden i Yescarta-armen baseras på företagets grundscenario)		
	Yescarta	SOC	Skillnad
QALYs	5,48	2,35	3,14
Kostnader, totalt	4 192 379 kr	374 189 kr	3 818 190 kr
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår	1 215 984 kr		

7.2 TLV:s kostnadsjämförelse

7.2.1 Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse

I tabell 9 redovisas resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse.

Mot bakgrund av att kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Breyanzi och relevant jämförelsealternativ Yescarta baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse. Den hälsoekonomiska analysen avser behandling som sker i andra eller tredje linjen.

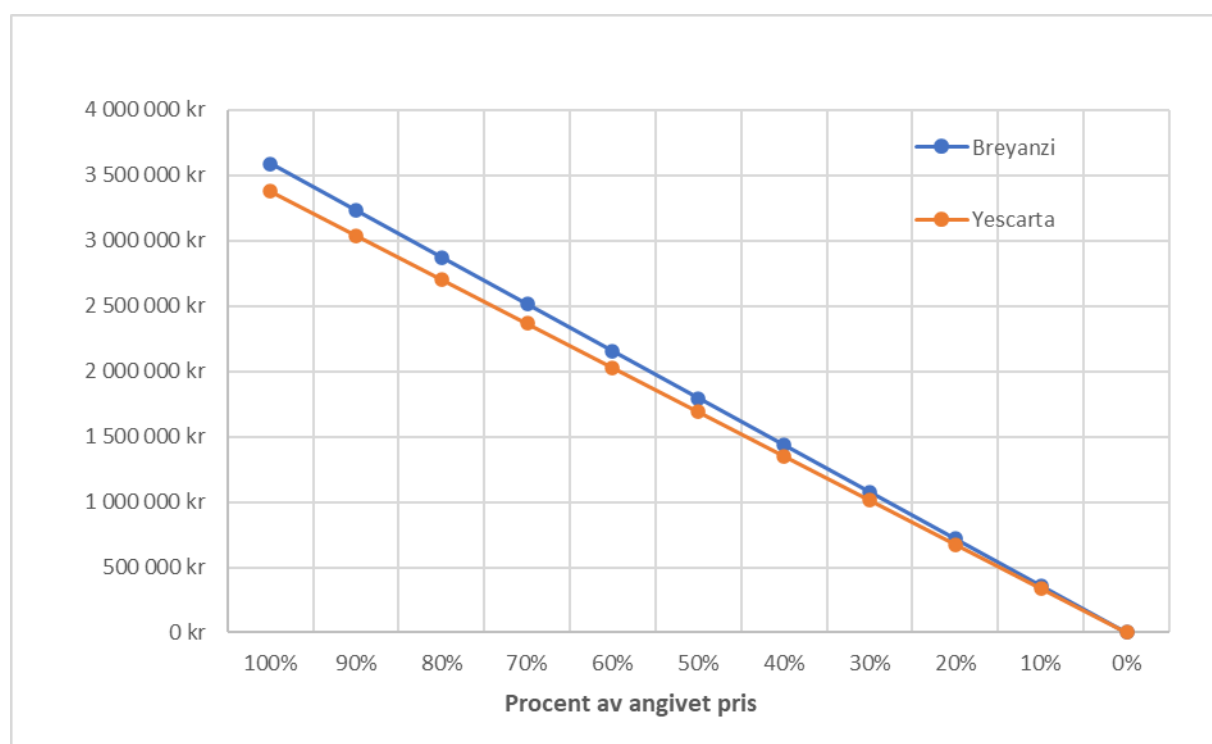
I TLV:s kostnadsjämförelse inkluderas endast läkemedelskostnaderna för behandling med Breyanzi och behandling med Yescarta. TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden per patient och behandlingstillfälle för Breyanzi är högre än läkemedelskostnaden för patient och behandlingstillfälle Yescarta med cirka 211 000 kronor.

Tabell 9. Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse mellan engångsbehandling med Breyanzi jämfört med engångsbehandling med Yescarta

	Breyanzi	Yescarta	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	3 591 131 kr	3 380 000 kr	211 131 kr

7.2.2 Kostnad vid olika prisnivåer

Yescarta har ett avtalat pris som omfattas av sekretess. Detta innebär att den faktiska skillnaden i kostnad mellan behandling är större än vad som anges i tabellen ovan. Figur 6 visar läkemedelskostnader för Breyanzi och Yescarta vid antaganden om olika prisnivåer.



Figur 6. Kostnad för Breyanzi och Yescarta vid olika prisnivåer

7.2.3 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultatet bedöms som hög och beror främst på att effektdata för Breyanzi och Yescarta jämförts indirekt. Indirekta jämförelserna är behäftade med osäkerhet. I de jämförda studierna förekommer skillnader i studiedesign, såsom tillgänglighet till bryggbehandling.

Osäkerheten kring eventuella skillnader i produktions- och leveranstid av CAR-T-celler kan få en inverkan på faktiska kostnader för bryggbehandling.

7.3 Samlad bedömning av resultaten

Den kliniska effekten mellan Breyanzi och Yescarta antas vara jämförbar. Eftersom både Breyanzi och jämförelsealternativet ges som engångsbehandlingar behöver inte behandlingens längd tas hänsyn till. Vidare är både Breyanzi och jämförelsealternativet liknande behandlingar. Mot bakgrund av att effekten bedöms vara jämförbar mellan Breyanzi och relevant jämförelsealternativ Yescarta baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse. I TLV:s kostnadsjämförelse antas att samtliga behandlingarkostnader utöver läkemedelskostnader är desamma för båda behandlingsarmarna.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Breyanzi är högre än läkemedelskostnaden för Yescarta med cirka 211 000 kronor. Yescarta har ett avtalat pris som omfattas av sekretess. Detta innebär att den faktiska skillnaden i kostnad mellan behandling är större än vad som anges ovan.

8 Referenser

- [1] RCC, "Nationellt vårdprogram Aggressiva B-cellslymfom version: 6.0," 2023-01-25 2023.
- [2] RCC syd, "Nationella kvalitetsregistret för lymfom Årsrapport nationellt kvalitetsregister, diagnosår: 2000 - 2020.," 2021.
- [3] K. E. Ekstroem Smedby *et al.*, "Treatment Intensity, Timing of Relapse and Outcome of 713 Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in a Population-Based Setting in Sweden," *Blood*, vol. 134, no. Supplement_1, pp. 4111-4111, 2019, doi: 10.1182/blood-2019-123785.
- [4] S. Harrysson *et al.*, "Outcomes of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and influence of chimaeric antigen receptor T trial eligibility criteria in second line-A population-based study of 736 patients," *Br J Haematol*, vol. 198, no. 2, pp. 267-277, Jul 2022, doi: 10.1111/bjh.18197.
- [5] K. Sonnevi, T. Wasterlid, C. M. Melen, S. Harrysson, K. E. Smedby, and B. E. Wahlin, "Survival of very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma according to treatment intensity in the immunochemotherapy era: a Swedish Lymphoma Register study," *Br J Haematol*, vol. 192, no. 1, pp. 75-81, Jan 2021, doi: 10.1111/bjh.16737.
- [6] Apotekarsocieteten. "Webbinarium 1: Avancerade terapier, cell- och genterapier CAR-T behandling av cancerpatienter. Föreläsare Mats Jerkeman." <https://www.apotekarsocieteten.se/utbildning-och-aktiviteter/inspelade-aktiviteter/>
- [7] EMA, "Breyanzi: EPAR - Product Information (produktresumé) " 20 December 2023, doi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_en.pdf.
- [8] EMA, "Assessment Report: Breyanzi EPAR. Procedure No. EMEA/H/C/004731/0000.," 4 April 2022 2022, doi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/breyanzi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [9] NT-rådet, "Yttrande till regionerna 2019-09-06. Yescarta (axikabtagenciloleucel) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL)." 2019, doi: [https://janusinfo.se/download/18.2e2250bc16d03ce47629547/1567756961040/Axikabtagenciloleucel-\(Yescarta\)-190906.pdf](https://janusinfo.se/download/18.2e2250bc16d03ce47629547/1567756961040/Axikabtagenciloleucel-(Yescarta)-190906.pdf).
- [10] NT-rådet, "Yttrande till regionerna 2024-01-12. Yescarta (axicabtagen ciloleucel) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), 2:a linjens behandling. ," <https://janusinfo.se/download/18.6dc8258018ce570cce88e318/1705051242144/Yes%20carta%202L%20DLBCL%202024-01-12.pdf> 2024.
- [11] J. S. Abramson *et al.*, "Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study," *Blood*, vol. 141, no. 14, pp. 1675-1684, Apr 6 2023, doi: 10.1182/blood.2022018730.
- [12] J. S. Abramson *et al.*, "Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study," *Lancet (London, England)*, vol. 396, no. 10254, pp. 839-852, Sep 19 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0.
- [13] M. Kamdar *et al.*, "Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial," *Lancet (London, England)*, vol. 399, no. 10343, pp. 2294-2308, Jun 18 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6.
- [14] EMA, "Assessment report: Breyanzi EPAR. Procedure No. EMEA/H/C/004731/II/0005," 25 May 2023 2023, doi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/breyanzi-h-c-4731-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

- [15] D. W. Lee *et al.*, "Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome," *Blood*, vol. 124, no. 2, pp. 188-95, Jul 10 2014, doi: 10.1182/blood-2014-05-552729.
- [16] F. L. Locke *et al.*, "Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma," *The New England journal of medicine*, vol. 386, no. 7, pp. 640-654, Feb 17 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2116133.
- [17] F. L. Locke *et al.*, "Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial," *The Lancet. Oncology*, vol. 20, no. 1, pp. 31-42, Jan 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
- [18] C. Jacobson *et al.*, "Long-Term Survival and Gradual Recovery of B Cells in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma Treated with Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel)," *Blood*, vol. 136, no. Supplement 1, pp. 40-42, 2020, doi: 10.1182/blood-2020-134362.
- [19] S. S. Neelapu *et al.*, "Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma," *Blood*, vol. 141, no. 19, pp. 2307-2315, May 11 2023, doi: 10.1182/blood.2022018893.
- [20] P. J. Hayden *et al.*, "Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA)," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 33, no. 3, pp. 259-275, Mar 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.

Bilagor

Bilaga 1 - Baslinjekarakteristika i TRANSFORM och TRANSCEND

Parameter	Liso-cel (n = 92)	SOC Non-crossover (n = 31)	SOC Crossover (n = 61)	SOC Total (n = 92)	Total ^a (N = 184)
NHL type, n (%)^b					
DLBCL	60 (65.2)	19 (61.3)	39 (63.9)	58 (63.0)	118 (64.1)
DHL/THL	22 (23.9)	6 (19.4)	14 (23.0)	20 (21.7)	42 (22.8)
FL3B	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.5)
HGBL	22 (23.9)	6 (19.4)	15 (24.6)	21 (22.8)	43 (23.4)
PMBCL	8 (8.7)	3 (9.7)	6 (9.8)	9 (9.8)	17 (9.2)
THRBCL	1 (1.1)	3 (9.7)	1 (1.6)	4 (4.3)	5 (2.7)
Time from confirmation of CR during 1L treatment to relapse, months^c					
n	30	9	19	28	58
Median	5.91	6.01	3.61	5.08	5.68
Min, Max	1.8, 12.0	3.7, 10.0	0.5, 11.4	0.5, 11.4	0.5, 12.0
Prior response status, n (%)^d					
Refractory	67 (72.8)	22 (71.0)	48 (78.7)	70 (76.1)	137 (74.5)
Relapse	25 (27.2)	9 (29.0)	13 (21.3)	22 (23.9)	47 (25.5)
Ann Arbor stage, n (%)					
Stage I	8 (8.7)	6 (19.4)	8 (13.1)	14 (15.2)	22 (12.0)
Stage II	16 (17.4)	6 (19.4)	9 (14.8)	15 (16.3)	31 (16.8)
Stage III	18 (19.6)	5 (16.1)	8 (13.1)	13 (14.1)	31 (16.8)
Stage IV	50 (54.3)	14 (45.2)	36 (59.0)	50 (54.3)	100 (54.3)
Best response to previous systemic regimen, n (%)					
CR	30 (32.6)	9 (29.0)	19 (31.1)	28 (30.4)	58 (31.5)
PR	36 (39.1)	16 (51.6)	30 (49.2)	46 (50.0)	82 (44.6)
SD	7 (7.6)	3 (9.7)	2 (3.3)	5 (5.4)	12 (6.5)
PD	19 (20.7)	3 (9.7)	10 (16.4)	13 (14.1)	32 (17.4)

^a Contains all patients in the SOC arm or the liso-cel arm.

^b Largest integer not greater than (date of randomization – date of birth + 1)/365.25.

^c Results are from the central laboratory.

Note: Baseline values were defined as the last value on the randomization date (+3 days) or before the date/time of randomization (date if date/time not collected).

Abbreviations: CR, Complete response; DHL, Double hit lymphoma; DLBCL, Diffuse large B-cell lymphoma; FL3B, Follicular lymphoma grade 3B; HGBL, High-grade B-cell lymphoma; PMBCL, primary mediastinal B-cell lymphoma; PR, Partial Response; SD, Stable Disease; PD, Progressive Disease; SOC, standard of care; THL, Triple hit lymphoma; THRBCL, T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma;

References: (2, 5, 6).

Figur 1. Sjukdomsrelaterade baslinjekarakteristika för studiepopulationen i TRANSFORM studien.

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

Figur 2. Jämförelse av sjukdomsrelaterade baslinjekarakteristika för studiepopulationen i TRANSCEND (effektdataset) och ZUMA-1 (patienter som erhållit infusion med axi-cel, MITT).