Underlag för beslut i regionerna

Kymriah (tisagenlekleucel)

Infusion av autolog chimär antigenreceptor T-cellsterapi.

Utvärderad indikation

Behandling av pediatriska och unga vuxna patienter upp till 25 års ålder med akut lymfatisk B-cellsleukemi (ALL) som är refraktär, recidiverande efter transplantation eller vid andra eller senare recidiv.

Datum för expediering av underlag: 2019-04-15

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 regionerna.

NT-rådet (Nya terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas och ger rekommendationer till regionerna 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) och Åsa Carnefeldt-Levin (jurist)

Kliniska experter: Martin Höglund, docent och överläkare Hematologisektionen Uppsala akademiska sjukhus, och Gunnar Juliusson professor Lunds Universitet och överläkare Skånes Universitetssjukhus. 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: Novartis Sverige AB

Diarienummer: 50/2018
Diarienummer till rättelse enligt 36 § förvaltningslagen: 1105/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Akut lymfatisk leukemi (ALL) är en cancersjukdom som utgår från omogna lymfatiska celler i benmärgen och leder till en kraftig ökning av antalet av dessa celler.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög. Barn och unga vuxna patienter upp till 25 år med B-cells-ALL (B-ALL) som inte svarar på behandling, återfaller efter transplantation eller efter andra återfallet har en mycket dålig prognos och hög dödlighet. Vissa patienter som kan genomgå stamcellstransplantation kan uppvisa långtidsöverlevnad.
- Kymriah består av patientens egna T-celler med en genetiskt förändrad antigenreceptor som är anpassad för att känna igen och eliminera celler som uttrycker CD19.
- TLV bedömer att jämförelsealternativ till Kymriah är en individualiserad kemoterapibehandling syftande till allogen stamcellstransplantation.
- TLV bedömer att uppföljningstiden i företagets studier är kort och då det är en ny typ av behandling finns det mycket hög osäkerhet gällande varaktigheten av svaret på behandlingen och eventuell långtidsöverlevnad.
- TLV bedömer att den relativa effekten mellan Kymriah och jämförande behandling numerärt är mycket svårbedömd.
- Företagets angivna pris för Kymriah är 3 250 000 kronor. Detta är en engångskostnad. Företaget tar betalt efter att patienten har behandlats med CAR-T-cellerna.
- Osäkerheten i resultaten är mycket hög och ligger främst i osäkerheten kring andelen potentiellt botade patienter för både patienter behandlade med Kymriah och jämförelsealternativet. Ytterligare faktorer som ökar osäkerheten är bland annat hur mycket sena återfall, biverkningar och sekundära maligniteter påverkar mortaliteten för långtidsöverlevarna. Även val av livskvalitetsvikter och kostnader för långvariga biverkningar i form av reducerat antal B-celler bidrar till den höga osäkerheten i utvärderingen.
- TLV uppskattar att patienter vinner i genomsnitt mellan 2,15 till 5,01 kvalitetsjusterade levnadsår efter behandling. Detta leder till en uppskattad kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för patienter behandlade med Kymriah på mellan ungefär 500 000 och 1,1 miljoner kronor.
- Indikationen för Kymriah vid B-ALL avser en mycket liten patientgrupp med ett mycket svårt sjukdomstillstånd för vilket det är svårt att genomföra randomiserade kontrollerade studier. Kymriah kan ge stora hälsovinster för en patientgrupp för vilken det är angeläget att utöka möjligheten till potentiellt botande behandling. Därför kan den mycket höga osäkerheten i bedömningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår accepteras.

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

Innehållsförteckning

1 Medicinskt underlag 6

1.1 Akut lymfatisk B-cellsleukemi 6
1.2 Läkemedlet 6
1.3 Behandling och svårighetsgrad 8
1.4 Klinisk effekt och säkerhet 10

2 Hälsoekonomi 24

2.1 Effektmått 25
2.2 Kostnader och resursutnyttjande 36

3 Resultat 40

3.1 Företagets grundscenario 40
3.2 TLV:s övre och lägre scenario 42
3.3 Budgetpåverkan 47
3.4 Samlad bedömning av resultaten 47

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder 48

5 Den etiska plattformen 48

1 Medicinskt underlag

1.1 Akut lymfatisk B-cellsleukemi

Leukemi kommer av ett grekiskt ord som betyder vitt blod. Namnet förklaras av att blodet hos den sjuke innehåller onormalt många vita blodkroppar[1]. Akut lymfatisk leukemi (ALL) är således en cancersjukdom som utgår från omogna lymfatiska celler, lymfoblaster, i benmärgen och leder till en kraftig ökning av dessa celler[2]. I Sverige insjuknar drygt 100 patienter per år. Av dessa är ungefär hälften barn under 18 år[3]. Bland barn är ALL den vanligaste cancerformen. Medianåldern vid insjuknande är 5 år hos barn och drygt 50 år hos vuxna.[4] Orsaken till sjukdomen är inte känd för merparten av patienterna men det finns sällsynta genetiska varianter.

Symptomen på sjukdomen kan vara antingen vaga med trötthet och infektionsbenägenhet eller dramatiska och direkt livshotande. Obehandlad har sjukdomen vanligen ett snabbt förlopp. Beroende på vilken cellinje, B- eller T-lymfoblastlinje, och mognadsgrad delas sjukdomen in i tre olika undergrupper, B-ALL, T-ALL och Burkitt-leukemi. B-ALL är vanligast och är jämnt fördelad över åldrarna. Diagnos ställs via benmärgsundersökning och specifik undergrupp fastställs med flödescytometri.[5]

Nästan alla patienter under 65 år uppnår komplett remission inom en till två månaders intensiv induktionsbehandling med kombinationskemoterapi. Barn behandlade under 1990- och 2000-talen uppvisar långtidsresultat med över 80 procent långtidsöverlevande. För patienter under 30 år visar svenska nationella akutleukemiregistret för perioden 1997–2006 att två tredjedelar av patienterna under 30 år blir långtidsöverlevare.[6]

1.2 Läkemedlet

Kymriah är en autolog[7] chimär antigenreceptor (CAR)-T-cellsterapi med substansnamnet tisagenlekleucel. 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. Kymriah består av autologa T-celler med en genetiskt förändrad antigenreceptor som är anpassad för att känna igen och eliminera celler som uttrycker CD19.

Kymriah erhöll centralt godkännande från Europeiska kommissionen i augusti 2018. Kymriah är ett avancerat terapiläkemedel[8].

1.2.1 Indikation

Kymriah är avsett för behandling av:

- pediatriska och unga vuxna patienter upp till 25 års ålder med akut lymfatisk B-cellsleukemi (ALL) som är refraktär[9], recidiverande[10] efter transplantation eller vid andra eller senare recidiv.
- vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) efter två eller flera linjer av systemisk behandling.

Denna utvärdering avser endast B-ALL indikationen.

[1] Cancerfondens hemsida 2018-12-06
[2] Svenska Vuxen ALL-gruppen, Akut lymfatisk leukemi (ALL) Nationella riktlinjer, 2017
[3] En av TLV:s kliniska experter uppger att cirka 70 barn respektive cirka 50 vuxna insjuknar i ALL varje år i Sverige.
[4] Helene Hallböök (2018, 2018-12-06). Akut lymfatisk leukemi (ALL).
Avaliable: https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=694
[5] Svenska Vuxen ALL-gruppen, Akut lymfatisk leukemi (ALL) Nationella riktlinjer, 2017
[6] Helene Hallböök (2018, 2018-12-06). Akut lymfatisk leukemi (ALL).
Avaliable: https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=694
[7] Organ eller vävnad från patienten själv
[8] Ett läkemedel som baseras på celler, vävnader eller gener. På engelska: Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP.
[9] Svarar inte på behandling
[10] Återfall

1.2.2 Verkningsmekanism

Kymriah 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 och sekretion av inflammatoriska cytokiner och kemokiner. Denna sekvens av händelser leder till celldöd av CD-19-uttryckande målceller som kan vara både cancerceller och normala B-celler.

1.2.3 Dosering/administrering

Kymriah administreras som en engångsinfusion där patientens egna modifierade celler förs tillbaka.

Dosering till pediatriska och unga vuxna patienter med B-ALL:

- För patienter som väger 50 kg och under: 0,2 till 5,0 x 10^6 CAR-positiva viabla T-celler/kg kroppsvikt.
- För patienter som väger över 50 kg: 0,1 till 2,5 x 10^8 CAR-positiva viabla T-celler (ej viktbaserat).

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 sjukhus. T-cellerna skickas till tillverkningsenheten i Los Angeles efter en kvalitetskontroll i Nederländerna. Dessa celler skickas frusna och tinas när produktionskapacitet finns. Vid tillverkningsenheten isoleras T-celler som infekteras med den virala vektorn följt av expansion[11] av cellerna. Inför transport tillbaka till behandlingsenheten fryses cellerna som sedan ska tinas innan de återförs till patient via en central eller perifer venkateter.

Lymfocytreducerande kemoterapi rekommenderas före infundering av Kymriah såvida inte antalet vita blodkroppar inom en vecka före infundering är ≤1000 celler/mikroliter[12]. Infundering av Kymriah rekommenderas ske 2 till 14 dagar efter genomförd lymfocytreducerande kemoterapi. Tillgängligheten till Kymriah måste säkerställas innan lymfocytreducerande kemoterapi startas. Om en fördröjning på mer än 4 veckor skulle inträffa mellan avslutad lymfocytreducerande kemoterapi och infundering och antalet vita blodkroppar är >1000 celler/mikroliter ska patienten på nytt behandlas med lymfocytreducerande kemoterapi innan Kymriah infunderas.

Rekommenderad lymfocytreducerande kemoterapi vid B-ALL är:

- Fludarabin (30 mg/m^2 intravenöst dagligen i 4 dagar) och cyklofosfamid (500 mg/m^2 intravenöst dagligen i 2 dagar med start när den första dosen fludarabin ges).

Om patienten tidigare fått hemorragisk cystit[13] grad 4 av cyklofosfamid, eller inte svarat på cyklofosfamidinnehållande läkemedel som administrerats kort tid före den lymfocytreducerande kemoterapin, ska i stället följande användas:

- Cytarabin (500 mg/m^2 intravenöst dagligen i 2 dagar) och etoposid (150 mg/m^2 intravenöst dagligen i 3 dagar med start när den första dosen cytarabin ges).

Standardproduktionstiden beräknas av företaget nu till 23 dagar. Enligt SmPC beräknas att tillverkning och frisläppning av Kymriah vanligen tar cirka 3–4 veckor. Efter infundering ska läkaren överväga att vårda patienten på sjukhus under tio dagar eller från första tecken på cytokinfrisättningssyndrom och/eller neurologiska biverkningar. Patienten ska befinna sig i närheten av ett certifierat sjukhus under minst fyra veckor efter infusionen.

För att minimera riskerna associerade med behandling med Kymriah måste företaget försäkra att behandlingscentra som behandlar patienter med Kymriah har genomgått föreskriven

[11] Odling av cellerna i syfte att få tillräckliga mängder av celler.
[12] SI-enhet: 1x10^9 celler/L
[13] Inflammation av urinblåsan karaktäriserat av smärtsam urinering, röda blodkroppar i urinen och blödning,

utbildning samt att det på varje centrum finns omedelbar tillgång till fyra doser RoActemra (tocilizumab) för varje behandlad patient för att hantera eventuellt cytokinfrisättningssyndrom (även kallat cytokinstorm, CRS).

1.3 Behandling och svårighetsgrad

1.3.1 *Aktuella behandlingsrekommendationer B-ALL*[14]

Alla yngre patienter, definierat som under 45 år gamla, behandlas i första linjen enligt barnprotokollet NOPHO 2008 med undantag av patienter med Philadelphiakromosompositiv[15] (Ph+) ALL som behandlas med tyrosinkinashämmare i kombination med intensiv kombinationskemoterapi. Andelen patienter med Ph+ B-ALL är cirka 15 procent hos unga vuxna. NOPHO 2008 är ett komplicerat behandlingsprotokoll innefattande intensiv kombinationskemoterapi och höga doser kortison[16]. Behandlingen inleds så snart som möjligt och utvärderas vid dag 29 och dag 79 då riskstratifiering görs av patienterna med analys av minimal kvarvarande sjukdom (minimal residual disease, MRD) med flödescytometri. Patienter med standard- och intermediärrisk behandlas vecka 5–57 med kombinationskemoterapi. Från vecka 58 till vecka 130 ges peroral underhållsbehandling. Patienter med intermediärrisk får lite högre doser cytostatika vecka 5–57 men i övrigt är protokollen lika. Patienter med mätbar MRD vid dag 28/29 definieras som högrisk och får en mer intensiv cytostatikabehandling följt av underhållsbehandling enligt ovan.

Patienter som inte svarar tillfredställande under behandlingen, cirka 10 procent[17],går vidare till allogen stamcellstransplantation. Om patienter inför allogen stamcellstransplantation inte uppnår MRD-negativitet är utfallet sämre. Autolog stamcellstransplantation har ingen plats i behandlingen av yngre patienter med ALL.

För patienter som återfaller efter första linjens behandling är prognosen dålig. Bland barn och unga vuxna blir i princip alla aktuella för förnyad kurativt syftande intensivbehandling. Målet med behandlingen är att driva patienten till remission med en kombination av kemoterapi, steroider och eventuellt antikroppsbehandling[18] för att i remission behandla med allogen stamcellstransplantation. För patienter som återfaller efter allogen stamcellstransplantation kan man ibland göra förnyade behandlingsförsök, vilket ibland även inkluderar ytterligare en allogen stamcellstransplantation förutsatt att patienten har ett gott allmäntillstånd. Prognosen vid återfall efter allogen stamcellstransplantation är mycket dålig.

1.3.2 Jämförelsealternativ B-ALL

Företaget anger att behandling av B-ALL i tredje linjen för barn och unga är individuell utifrån patientens allmäntillstånd, genetiska karakteristika hos leukemicellerna, tidigare behandling och eventuella biverkningar av tidigare behandlingar. Företagets konsulterade specialist anger att allogen stamcellstransplantation, palliativ kemoterapi och Kymriah är möjliga behandlingar för patienter vid tredje eller senare linjers behandling. Allogen stamcellstransplantation kräver annan behandling innan så att patienten uppnår remission, vilket inte alltid är möjligt

[14] Baseras på vårdprogrammet samt expertsvar då vårdprogrammet endast uppges omfatta vuxna patienter över 18 år alternativt patienter från 16 år om dessa behandlas vid en vuxenklinik. Svenska Vuxen ALL-gruppen, Akut lymfatisk leukemi (ALL) Nationella riktlinjer, 2017

[15] Philadelphiakromosom (Ph) är resultatet av ett utbyte av genetiskt material mellan kromosom 9 och kromosom 22. Detta leder till en ny genprodukt som kallas BCR-ABL1. BCR-ABL1 bildar ett tyrosinkinas som hela tiden är aktivt och stimulerar celldelning. Förekomst av Philadelphiakromosomen ökar med stigande ålder och återfinns huvudsakligen hos patienter med B-ALL. Samtliga patienter med Ph-positiv ALL anses ha högrisk ALL.

[16] Metotrexat, cytarabin, asparginas, men initialt även steroider, cyklofosfamid, doxorubicin och vinkristin

[17] N. Toft, H. Birgens, J. Abrahamsson, L. Grišk evičius, H. Hallböök, M. Heyman, et al., "Toxicity profile and treatment delays in NOPHO ALL2008—comparing adults and children with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia," Eur J Haematol., vol 96(2), pp. 160-9, Feb 2016.

[18] De två godkända antikropparna vid B-ALL är Besponsa och Blincyto. Blincyto har indikation från 1 års ålder medan Besponsa endast har indikation för vuxna.

att uppnå, samt en matchande donator. Därför anger företaget att allogen stamcellstransplantation kvarstår som mål med den jämförande behandlingen för patienter som skulle vara aktuella för Kymriah men att det i sig inte är ett jämförelsealternativ. Blincyto utesluts av företaget som jämförelsealternativ baserat på ett uttalande från företagets expert att Blincyto inte är ett rekommenderat läkemedel i Sverige och därför endast används i kliniska studier. Då indikationen för klofarabin[19] överlappar med Kymriahs och denna har testats i jämförbara populationer väljer företaget kombinationskemoterapi inkluderande klofarabin som förstahandsjämförelsealternativ (CEC).

TLV:s diskussion
Enligt TLV:s kliniska experter är den enda realistiska möjligheten till bot för patienter med återfall eller otillfredsställande svar på dagens inledande behandling allogen stamcellstransplantation. För bästa möjliga resultat av allogen stamcellstransplantation ska patienten helst uppnå MRD-negativitet innan behandling. Då även patienter i denna behandlingslinje i många fall kan uppvisa gott allmäntillstånd kommer man att använda alla behandlingsmöjligheter för att uppnå ett så djupt svar som möjligt innan allogen stamcellstransplantation genomförs.

För unga vuxna (≥16–18 år) kan kemoterapikombinationen MEA[20] och ibland FLAG-Asparaginas[21] användas enligt vårdprogrammet. Enligt Oskarsson[22] et al. är ALL-REZ BFM[23] den vanligaste efterföljande behandlingen till NOPHO 2000-protokoll i NOPHO-registret som täcker de nordiska länderna i en studie av patienter mellan 1 och 14,9 år. Ytterligare ett alternativ är enligt TLV:s kliniska experter klofarabin som har indikation för behandling av akut lymfatisk leukemi (ALL) hos pediatriska patienter som fått återfall eller är behandlingsresistenta efter att ha fått minst två tidigare behandlingsregimer, och där inget annat behandlingsalternativ förväntas att ge varaktig respons. Klofarabin används i kombination med etoposid och cyklofosfamid. Besponsa skulle också kunna vara ett möjligt alternativ för vilken det finns en rekommendation från NT-rådet om användning om målet med behandlingen är stamcellstransplantation. Enligt indikationen för Besponsa är preparatet avsett för vuxna och då läkemedlet innehåller ett toxin är det troligt att användning på barn kommer att vara begränsad innan mer data finns tillgängligt enligt TLV:s kliniska expert. Blincyto används enligt en av TLV:s kliniska experter troligtvis huvudsakligen som brygga till transplantation, det vill säga för patienter som inte svarar tillräckligt på kemoterapikombination inför allogen stamcellstransplantation får Blincyto för att om möjligt uppnå MRD-negativitet innan transplantation.

Sammanfattningsvis finns det några olika alternativ för patienter som skulle kunna vara aktuella för behandling med Kymriah. Behandlingsriktlinjer vid återfall eller refraktäritet saknas dock för pediatriska patienter och behandlingen anpassas individuellt både för barn och unga vuxna utifrån en mängd olika faktorer. Behandling med kurativ intention involverar allogen stamcellstransplantation för patienter med B-ALL som är refraktära, recidiverar efter transplantation eller efter andra recidiv. För att uppnå tillräckligt svar inför allogen stamcellstransplantation kan olika typer av kemoterapikombinationer samt antikroppar användas.

TLV:s bedömning: Jämförelsealternativ till Kymriah vid behandling av B-ALL är kemoterapikombination syftande till allogen stamcellstransplantation då det är alternativet som i likhet med Kymriah kan leda till potentiell bot för en andel patienter. Behandling för att kunna uppnå

[19] Evoltra eller Clofarabine Avansor
[20] Cytostatikakombination bestående av mitoxantron, etoposid och cytarabin.
[21] Cytostatikakombination bestående av fludarabin, cytarabin, pegylerad-asparaginas och GCSF (granulocyte colony-stimulating factor)
[22] T. Oskarsson, S. Söderhäll, J. Arvidson, E. Forestier, S. Montgomery, M. Bottai, et al. "Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome" Haematologica. vol. 101(1), pp. 68-76, Jan 2016.
[23] Multidrog cyklisk kemoterapi med idarubin, cyklofosfamid, etoposid, cytarabin, högdos metotrexat, högdos kortison samt underhållsbehandling baserat på PuriNethol (merkaptopurin)

allogen stamcellstransplantation är individualiserad och kan bestå av olika kemoterapikombinationer och möjligen antikroppsbehandling som tillägg.

1.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög[24]. Barn och unga vuxna patienter upp till 25 år med B-ALL som inte svarar på behandling, återfaller efter transplantation eller efter andra återfallet har en mycket dålig prognos och hög dödlighet. Vissa patienter som kan genomgå stamcellstransplantation kan uppvisa långtidsöverlevnad.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

1.4.1 Kliniska studier B-ALL

Klinisk säkerhet och effekt av tisagenlekleucel har studerats i en huvudstudie ELIANA samt två stödjande studier, ENSIGN och B2101J. TLV betraktar ELIANA och ENSIGN som mest relevanta för denna utvärdering då dosering av tisagenlekleucel sker enligt godkänd indikation. Samtliga studier var öppna, icke randomiserade och saknade kontrollarm. B2101J har längst uppföljningstid, men skiljer sig från de två andra avseende studiedesign, patientpopulation, dosering av tisagenlekleucel och effektmått. Framförallt kommer ELIANA beskrivas i detalj.

Tabell 1 Översikt över studier av tisagenlekleucel.[25]

Studie	Studiedesign	Studiepopulation	Utfall	
ELIANA (B2202)[26]	Enkelarmad Fas II	92[27] patienter med r/r[a] B-ALL inkluderades 75 infunderades med tisagenlekleucel	ORR[b] (CR[c]+CRi[d]), n (%) CR, n (%) MRD-negativ BM[e], n (%) (av de som uppnådde CR eller CRi)	61/92 (66,3)[28] 45 (48,9) 61/61 (100)
ENSIGN (B2205J)	Enkelarmad Fas II Samma dos som i ELIANA	35 patienter med r/r B-ALL inkluderades 29 infunderades med tisagenlekleucel	ORR (CR+CRi), n (%) CR, n (%) MRD-negativ BM, n (%), (av behandlade) DOR[f] (händelser/responders) Median uppföljning (mån) EFS[g] (händelser/totala antalet behandlade), n (%) Median uppföljning (mån) OS[h] Median uppföljning (mån)	20/35 (57,1) 18/35 (51,4) 18/29 (62,1) 8/20 (40,0) 6,4 17/29 (58,6) 5,7 10/29 (34,5) 7,3
B2101J	Enkelarmad Fas I/II Total måldos: ~1,5x10^7 - 5x10^9 (~0,3x10^6 - 1,0x10^8/kg) Uppdelat på: 10% dag 0, 30% dag 1 och 60% dag 14 En studieplats	72 patienter inkluderades, 62 infunderades. Av dessa var 56 patienter med r/r B-ALL (non-CNS3) utan kurativa möjligheter som infunderades. Patienter som hade aktiv CNS leukemi (CNS3) inkluderades. Ålder: 1-24 år	ORR (CR+CRi), n (%) CR, n (%) MRD-negativ BM, n (%) DOR (händelser/responders) Median uppföljning (mån) EFS (händelser/totala antalet behandlade), n (%) Median uppföljning (mån) OS Median uppföljning (mån)	53/56 (94,6) 42/56 (75,0) 48/56 (85,7) 21/53 (39,6) 33,4 24/56 (42,9) 8,2 22/56 (39,3) 22,1

[24] På skalan låg - medelhög- hög - mycket hög
[25] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, "Assessment report Kymriah", 2018.
[26] S.L. Maude, T.W. Laetsch, J. Buechner, S. Rives, M. Boyer, H. Bittencourt et al., "Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia," N Engl J Med. Vol. 378(5), pp. 439-448, Feb 1 2018.
[27] Baserat på sista dag för datainsamling april 2017.
[28] Resultat baserat på sista dag för datainsamling april 2017.

a. r/r, refraktära eller med återfall, b. ORR, objektiv responsfrekvens, c. CR, komplett svar, d. CRi, komplett svar med inkomplett hematologisk återhämtning, e. MRD-negativ BM, MRD-negativ mätt i benmärgen, f. DOR, svarsduration, g. EFS, händelsefri överlevnad, h. OS, total överlevnad.

Metod

ELIANA (B2202)

Patienterna som inkluderades i ELIANA var barn och unga vuxna mellan 3 och 25 år[29] med B-ALL. Patienterna skulle vara refraktära[30], ha återfallit två gånger, återfallit efter allogen stamcellstransplantation eller på annat sätt inte uppfylla kraven för en allogen stamcellstransplantation. Vid återfall efter stamcellstransplantation måste det förflutit minst sex månader mellan denna och infusion av tisagenlekleucel. Primärt refraktär definierades som att inte ha uppnått komplett svar efter två cykler standardbehandling och refraktär som inte uppnått komplett svar efter en behandlingscykel med kemoterapi efter ett återfall. Patienter med Ph+ ALL inkluderades om de inte tolererade eller hade misslyckats med två behandlingslinjer med tyrosinkinashämmare. Patienter som inte uppfyllde kraven för en allogen stamcellstransplantation definierades som de med andra sjukdomar eller andra kontraindikationer relaterat till konditioneringsregim som behövs för allogen stamcellstransplantation, avsaknad av lämplig donator, tidigare stamcellstransplantation eller nekat till proceduren. Patienter med transplantat-mot-värdsjukdom[31] av grad 2–4 fick inte delta samt att behandling mot transplantat-mot-värdsjukdom skulle stoppas minst fyra veckor innan infundering med tisagenlekleucel. Vidare skulle benmärgen innehålla 5 procent eller fler lymfoblaster vid morfologisk utvärdering vid screening inför studien samt en kvarvarande förväntad livslängd överstigande 12 veckor. Slutligen krävdes en leukaferesprodukt som accepterats av produktionsenheten. Tidigare behandling med CD19-produkt var inte tillåten. Innan infusion, men efter förberedande kemoterapi inför tisagenlekleucel infundering, fick patienterna inte uppvisa accelererande sjukdom samt att eventuella biverkningar av förberedande kemoterapi hade försvunnit eller bedömdes vara av grad 1.

Behandlingen inleddes med leukaferes som utfördes lokalt. Tisagenlekleucel förbereddes genom att patientens egna T-celler isolerades och modifierades genetiskt *ex vivo* genom retroviral transduktion för att uttrycka CAR. Bryggande kemoterapi under tiden patienter väntade på att få tillbaka de modifierade cellerna tilläts efter prövarens bedömning. Inför återförandet av de genetiskt modifierade T-cellerna behandlades patienterna med förberedande kemoterapi med fludarabin (30 mg/m^2 dagligen i fyra doser) och cyklofosfamid (500 mg/m^2 dagligen under två dagar med början med första dosen fludarabin alternativt förberedande kemoterapi bestående av cyklofosfamid (500 mg/m^2 dagligen under två dagar) och etoposid (150 mg/m^2 dagligen i tre dagar med början med första dosen cyklofosfamid. Om patienter hade ≤1000 vita blodkroppar/mikroliter blod en vecka innan tisagenlekleucelinfusionen administrerades inte förberedande kemoterapi.

Måldosen var en dos mellan 2.0–5.0 x 10^6 CAR-T-celler per kilo kroppsvikt för patienter som vägde 50 kilo och under (tillåten dosering 0,2–5,0 x 10^6 celler) och 1.0–2,5 x 10^8 celler för patienter över 50 kg (tillåten dosering 0,1–2,5 x 10^8). CAR-T cellerna administrerades som en engångs intravenös infusion.

Primärt effektmått var objektiv responsfrekvens (ORR)[32] inkluderande komplett remission (CR)[33] eller komplett remission med inkomplett hematologisk återhämtning (CRi)[34] bedömt

[29] Över tre år vid screening till 21 år vid tid för första diagnos.
[30] Svarar inte på behandling. Här definierat som primärt refraktära som inte svarar på första linjens behandling eller refraktära till kemoterapi
[31] GVHD, graft versus host disease
[32] ORR definierades som patienter som uppnådde CR eller CRi och behöll det svaret i minst 28 dagar utan återfall.
[33] CR definierades som <5% blaster i benmärgen, perifert blod med neutrofiler >1x10^9/L, blodplättar >100x10^9/L och cirkulerande blaster <1%, ingen extramedullär sjukdom detekterad vid läkarundersökning och lumbalpunktion och ingen blodplätts- eller neutrofiltransfusion inom ≤7 dagar innan perifert blodprov för bedömning av CR.
[34] CRi definierades som CR med undantag för att de inte uppfyllde kriterium för CR för neutrofilantal, blodplättsantal och/eller hade erhållit en blodplätts- eller neutrofiltransfusion inom ≤7 dagar innan perifert blodprov för bedömning av CR.

av oberoende kommitté inom tre månader från tisagenlekleucelinfusion. Svaret skulle bibehållas i minst 28 dagar för att räknas som giltigt. Sekundära effektmått inkluderade bland annat utvärdering av effekt av tisagenlekleucel från den amerikanska produktionsfaciliteten definierat som ORR under tre månader efter tisagenlekleucelinfusion. Ett annat sekundärt effektmått var andelen patienter som uppnådde bästa svar (BOR) av CR eller CRi med MRD-negativt benmärgsprov vid central analys med flödescytometri för patienter behandlade med celler producerade dels vid den amerikanska produktionsfaciliteten, dels de sammantagna resultaten med celler producerade på alla produktionsenheter. Återfall definierades som att det hos patienter som tidigare uppnått CR eller CRi kunde detekteras en procent eller fler blaster i perifert blod, fem procent eller fler blaster i benmärgen eller att extramedullär sjukdom detekterades.

Total överlevnad definierades som tid från infundering till död oavsett orsak. Patienten censurerades inte vid efterföljande stamcellstransplantation eller efterföljande annan cancerbehandling utan levande patienter censureras vid sista uppföljningstillfälle vid datum för sista datainsamling[35]. Svarsduration (DOR) och återfallsfri överlevnad (RFS) definierades som tid från CR/CRi till första återfall eller död. Händelsefri överlevnad (EFS) definierades som tid från infusion till död, återfall eller behandlingsmisslyckande till följd av biverkningar, uteblivен effekt eller ny cancerbehandling. Om behandlingen misslyckas sätts datum för event till studiedag ett. Om en patient inte upplever ett event innan sista datum för datainsamling censureras DOR, RFS och EFS vid senaste undersökningsdatum innan detta. Skäl till censurering kunde vara pågående utan händelse, tillbakadraget samtycke, förlorad till uppföljning, ny cancerbehandling eller event efter två missade schemalagda undersökningar.

Efter infusion med tisagenlekleucel inträder patienterna i en primär uppföljningsfas. Denna kan avslutas av skäl så som behandlingsmisslyckande, återfall efter remission, stamcellstransplantation i remission efter tisagenlekleucelinfusion eller frivilligt avslutas. Patienter som avslutade den primära uppföljningsfasen innan månad 60 följdes upp i en sekundär uppföljning för att samla in data över sena biverkningar och överlevnad upp till 5 år efter infusion. För patienter som avslutade primära uppföljningen i remission rapporterades också återfall i den sekundära uppföljningen. Alla patienter som fullföljer fem år av primär och/eller sekundär uppföljning följs var tredje månad tills studien avslutas eller patienten inkluderas i uppföljningsprotokollet för långtidsuppföljningen som pågår fram till 15 år efter infusion. Långtidsuppföljningen sker 1-2 gånger årligen.

92 patienter inkluderades i studien varav 75 patienter (81,5 %) genomgick behandling med tisagenlekleucel. Patienter från center i USA, EU, Kanada, Australien och Japan inkluderades med start från 8 april 2015.

Vid en analys med uppföljning till och med 25 april 2017 var medianuppföljningstiden 13,1 månader (spann: 2,1–23,5 månader) från tisagenlekleucelinfusion för de 75 patienter som erhöll infusion[36]. Redovisade resultat kommer att fokusera på data från april 2017. TLV har även fått ta del av data från en senare uppföljning från 31 december 2017 där ytterligare [-] patienter har behandlats, vilket ledde till totalt [--] behandlade patienter. Totalt hade då [--] patienter inkluderats i studien. Median uppföljningstid vid sista datainsamling december 2017 var 20,8 månader. Slutligen har TLV också fått ta del av swimmer plots[37] från april 2018.

Baslinjekarakteristika för patienter som behandlades i ELIANA redovisas i tabell 2.

[35] Detta innebär att överlevnadsanalysen inkluderar patienter som fått annan behandling efter tisagenlekleucel
[36] En interimsanalys inkluderande de första 50 som infunderades med tisagenlekleucel med uppföljning till och med 17 augusti 2016 har tidigare gjorts.
[37] Graf som visar individuella patienters resultat. I detta fall svarsduration.

Tabell 2 Baslinjekarakteristika för patienter behandlade med tisagenlekleucel i ELIANA.[38]

Demographic variable Statistics	All patients N=75
Age (years)	
n	75
Mean (SD)	12.0 (5.28)
Median	11.0
Min-Max	3 - 23
Age category (years) - n (%)	
<10	31 (41.3)
≥ 10 to <18	31 (41.3)
≥ 18	13 (17.3)
Sex - n (%)	
Female	32 (42.7)
Male	43 (57.3)
Race - n (%)	
White	58 (77.3)
Asian	6 (8.0)
Other	11 (14.7)
Ethnicity - n (%)	
Hispanic or Latino	14 (18.7)
Other	61 (81.3)
Weight for tisagenlecleucel manufacturing (kg)	
n	75
Mean (SD)	42.4 (23.72)
Median	33.8
Min-Max	14.4 - 137.0
Karnofsky/Lansky performance status - n (%)	
100	26 (34.7)
90	23 (30.7)
80	13 (17.3)
70	8 (10.7)
60	2 (2.7)
50	3 (4.0)
<50	0

SD: standard deviation

[38] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, "Assessment report Kymriah", 2018.

Characteristic	All patients N=75
MRD in bone marrow by flow cytometry (%)	
n	70
Mean (SD)	51.946 (31.4675)
Median	62.740
Min-Max	0.16 - 97.37
Morphologic blast count in bone marrow (%) [1]	
n	75
Mean (SD)	63.04 (30.937)
Median	74.00
Min-Max	5.0 - 98.5
CNS status classification - n (%)	
CNS-1	63 (84.0)
CNS-2	10 (13.3)
CNS-3	1 (1.3)
Unknown [2]	1 (1.3)
Extramedullary disease presentation at physical exam - n (%)	
Yes	11 (14.7)
No	64 (85.3)

ALL: acute lymphoblastic leukemia; CNS: central nervous system; MRD: minimal residual disease; SD: standard deviation.

[1] Morphologic blasts count in bone marrow is the max from biopsy or aspirate if both are available.

[2] Lumbar puncture was performed but was unsuccessful.

Category	Subcategory	N (%)
Age at initial diagnosis (years)	Mean (SD) Median Min-Max	7.5 (4.94) 6.00. 4 - 21
Age at initial diagnosis category (years) - n (%)	<10 ≥ 10	52 (69.3) 23 (30.7)
Prior stem-cell transplantation – n (%)	0 1 2	29 (38.7) 40 (53.3) 6 (8.0)
Disease status - n (%)	Primary refractory[1] Relapsed disease[2]	6 (8.0) 69 (92.0)
Number of previous lines of therapy	Mean (SD) Median Min-Max	3.4 (1.55) 3.0 1 - 8
Time since initial diagnosis to first relapse (months) [3]	n Mean (SD) Median Min-Max	69 32.8 (16.22) 32.9 1.0 - 70.0
Time since initial diagnosis to first relapse category (months) - n (%) [3]	<18 18 to 36 >36	15 (21.7) 24 (34.8) 30 (43.5)
Time since most recent relapse to tisagenlecleucel infusion (months) [3]	n Mean (SD) Median Min-Max	69 4.2 (2.69) 3.5 1.5 - 13.8
[1]Primary refractory: Never had a morphologic complete remission (CR) prior to the study; [2]Relapsed disease: Had at least one relapse prior to the study [3]Calculated for relapsed disease patients only.		

Resultat[39]

ELIANA

Av 92 inkluderade patienter (ITT[40]-population) behandlades 75 med tisagenlekleucel (modifierad ITT-population, mITT). Av de 17 patienter som inte behandlades handlade det i 7 fall om problem relaterade till produkten tisagenlekleucel, i 3 fall om biverkningar innan tisagenlekleucelinfusion och 7 patienter dog innan de mottog infusionen. Företaget framför att den primära anledningen till det stora bortfallet under studietiden beror på produktionsproblem. Detta gjorde att tiden från inklusion i studien tills dess att patienter fick tillbaka cellerna var 54 dagar.

61 patienter svarade på behandlingen (66 % av ITT-populationen). Av dessa uppnådde 45 patienter CR och 16 CRi. Alla patienter som uppnådde CR/CRi uppvisade också MRD-negativitet. 95 procent av dessa (58 av 61) var MRD-negativa 28 dagar efter infusion med tisagenlekleucel. Median för svarsduration uppnåddes inte. Behandlingssvaret redovisas i tabell 3.

Tabell 3. Resultat från ELIANA[41]

ELIANA	mITT (n=75)	ITT (n=92)
ORR (CR+CRi) vid 3 mån, IRC[a], n (%)	61 (81,3)	61 (66,3)
95% KI	(70,9, 90,9)	
CR vid 3 mån, IRC, n (%)	45 (60,0)	45 (48,9)
Okänd status, n (%)	8 (10,7)	
CR el. CRi med MRD-negativ BM, n (%)	61 (81,3)	61 (66,3)
95% KI	(70,7, 89,4)	
DOR, n	61	
% utan händelse vid 6 månader	79,5	
95% KI	(65,1, 88,5)	
% utan händelse vid 12 månader	50,5	
95% KI	(41,1, 72,5)	
Median (månader)	ej uppnådd	
95% KI	(8,6, NE)	
Total överlevnad		
% överlevnadssannolikhet vid 6 mån	90,3	77,4
% överlevnadssannolikhet vid 12 mån	76,4	70,3
Median (mån)	19,1	19,4
95 % KI	(15,2, NE)	(14,8, NE)

a. oberoende kommitté

17 av de 61 patienter som uppnådde CR eller CRi återföll efter tisagenlekleucelbehandling enligt bedömning av oberoende kommitté. Återfallen skedde mellan dag 48 och 269 efter remission. 30 patienter censurerades vid sista datum för datainsamling då de hade pågående respons. Ytterligare 14 patienter har censurerats. 7 patienter censurerades då de behandlades med

[39] Redovisade resultat anger senaste datum för datainsamling april 2017 om inget annat anges.
[40] ITT=intension to treat
[41] Sista datum för datainsamling april 2017

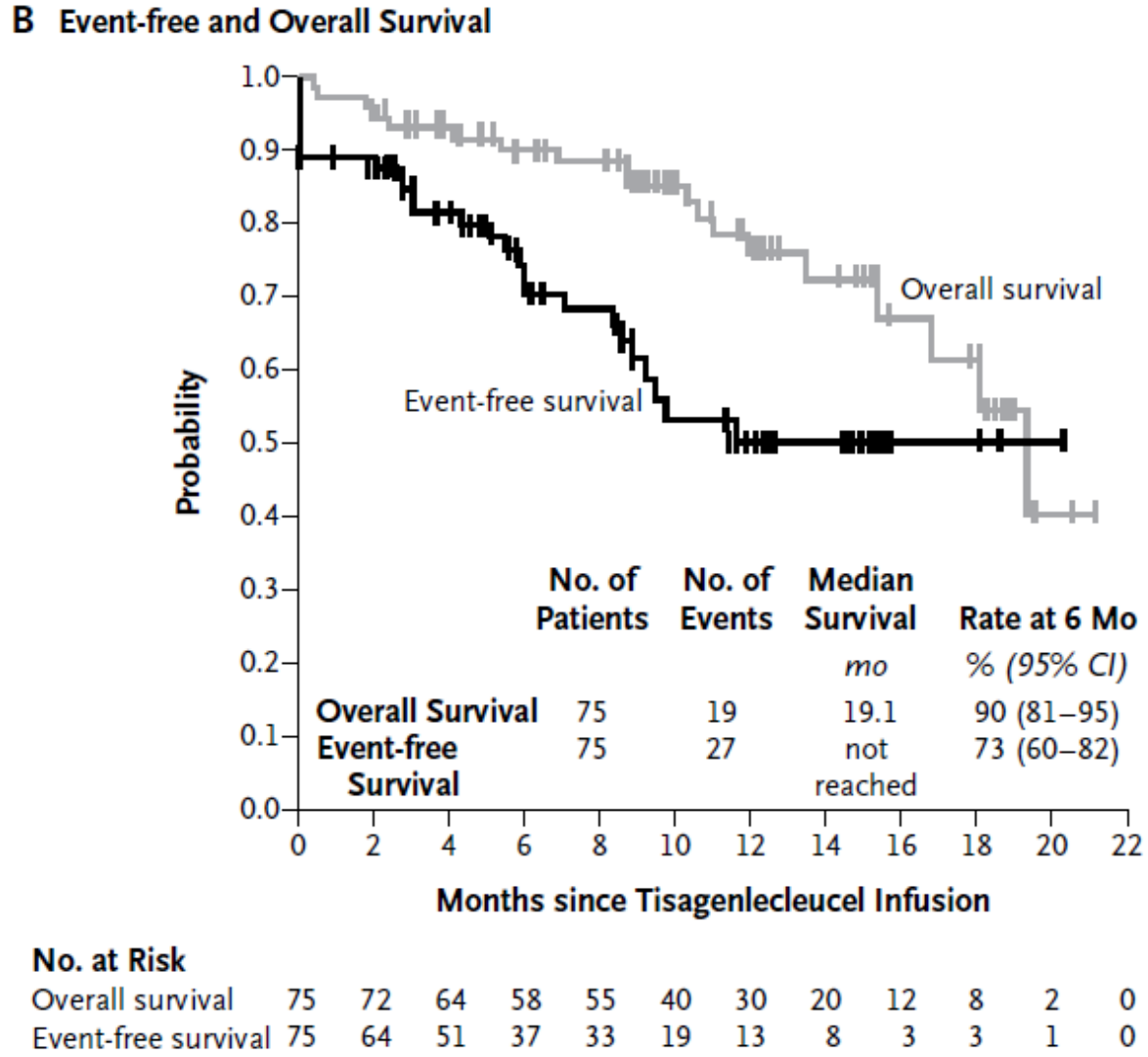
stamcellstransplantation i remission, 6 patienter censurerades då de behandlades med annan cancerbehandling i remission. Av dessa behandlades 4 patienter med humaniserade CD19 CAR-T-celler, en behandlades med vinkristin och blinatumomab och en behandlades med ponatinib. En patient hade inte längre tillräcklig utvärdering tillgänglig.

Av de patienter som svarade på behandlingen inträffade inga andra händelser än de relaterade till den underliggande sjukdomen och därför är återfallsfri överlevnad överlappande med svarsdurationen.

Av de patienter som behandlades med tisagenlekleucel hade 19 dött. Sannolikheten för överlevnad för ITT-populationen var 77,4 procent vid 6 månader och 70,3 procent vid 12 månader. Överlevnadsresultaten presenteras i tabell 3 och visas visuellt i figur 1.

Vid återfall uppvisade en patient ett CD19-positivt återfall medan femton uppvisade CD19-negativa återfall (varav tre stycken även hade CD19-positiva blaster). Sex patienter hade okänd CD19-status.

Figur 1. Händelsefri samt total överlevnad från ELIANA baserat på mITT-populationen[42].



[42] S.L. Maude, T.W. Laetsch, J. Buechner, S. Rives, M. Boyer, H. Bittencourt et al., "Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia," N Engl J Med. Vol. 378(5), pp. 439-448, Feb 1 2018.

Figur 2. Händelsefri överlevnad från ELIANA baserat på sista dag för datainsamling i december 2017 bedömt av oberoende kommitté[43](data on file).

Figur 3. Total överlevnad från ELIANA baserat på sista dag för datainsamling i december 2017 för mITT populationen (data on file).

[43] Inkluderar patienter behandlade med tisagenlekleucel med bästa svar CR eller CRi inom tre månader från infundering.

Vid senaste datum för sista datainsamling i december 2017 hade ytterligare [-] patienter inkluderats i ELIANA. [-] av dessa infunderades med tisagenlekleucel och [-] stycken uppnådde CR/CRi.
Livskvalitet uppmättes med formulären PedsQL[44] och EQ-5D[45] som fylldes i av patienter som var 8 år eller äldre (n=58). Resultat redovisas i figur 4.

Figur 4. Resultat av mätningar av hälsorelaterad livskvalitet i ELIANA (data on file)[46].

TLV har också fått ta del av swimmersplots med ett senare sista datainsamlingsdatum i april 2018 från ELIANA och oktober 2017 från ENSIGN som ännu inte publicerats i en vetenskaplig tidskrift.

[44] Instrument för att mäta hälsorelaterad livskvalitet hos barn och unga. 23 delar mäter fyra dimensioner av hälsorelaterad livskvalitet; fysisk funktion, känslomässig funktion, förmåga att fungera socialt samt i skolan.
[45] EQ-5D (EuroQol-5 Dimension) är ett standardiserat instrument för att mäta och beskriva hälsoutfall i fem olika dimensioner.
[46] Datum för sista datainsamling senare än data som visas i EPAR.

Figur 5. Swimmersplot över patienter som uppnådde CR/CRi som bästa svar i ELIANA bedömt av prövaren (data on file).[47]

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Patienter från ELIANA, ENSIGN och B2101J följdes upp avseende biverkningar var tredje dag efter tisagenlekleucelinfusion till dag 28, därefter månadsvis till månad 6, då intervallet utökades till var 3:e månad till 2 år. Efter 2 år följdes patienten var 6:e månad till månad 60. I SCS-poolen[48] ingick patienter från ELIANA och ENSIGN som behandladlats med tisagenlekleucel (n= 104, 75+29). Alla patienter upplevde oönskade händelser.

I tabell 4 samlas biverkningar av speciellt intresse rapporterade i ELIANA och ENSIGN.

[47] Sista datum för datum för datainsamling 13 april 2018.
[48] Sammanslagning av patienter från ELIANA och ENSIGN behandlade med tisagenlekleucel för utvärdering av säkerhet.

Tabell 4. Biverkningar av särskilt intresse från ELIANA och ENSIGN[49]

Table 53 Adverse events of special interest (AESI) within 8 weeks post tisagenlecleucel infusion, regardless of study drug relationship, by group term and maximum grade for SCS Pool (Safety set)

	Study B2202 N=75			Study B2205J N=29			All patients N=104		
Group term	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Cytokine release syndrome	58 (77.3)	16 (21.3)	19 (25.3)	26 (89.7)	5 (17.2)	6 (20.7)	84 (80.8)	21 (20.2)	25 (24.0)
Febrile neutropenia	26 (34.7)	24 (32.0)	2 (2.7)	10 (34.5)	10 (34.5)	0	36 (34.6)	34 (32.7)	2 (1.9)
Hematopoietic cytopenias not resolved by day 28	28 (37.3)	12 (16.0)	12 (16.0)	9 (31.0)	3 (10.3)	4 (13.8)	37 (35.6)	15 (14.4)	16 (15.4)
Infections	32 (42.7)	16 (21.3)	2 (2.7)	14 (48.3)	2 (6.9)	1 (3.4)	46 (44.2)	18 (17.3)	3 (2.9)
Neurological events	30 (40.0)	9 (12.0)	1 (1.3)	9 (31.0)	1 (3.4)	0	39 (37.5)	10 (9.6)	1 (1.0)
Tumor Lysis Syndrome	3 (4.0)	3 (4.0)	0	0	0	0	3 (2.9)	3 (2.9)	0

A patient with multiple adverse events within a group term is counted only once in the total row.
A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.
Preferred terms are presented within group term in descending frequency of all grades column, as reported in the All patients column.

Cytokinfrisättningssyndrom rapporterades hos 77 procent (47 % av grad 3 eller 4) av patienterna i ELIANA. Två dödsfall inträffade inom 30 dagar från infundering av tisagenlekleucel i ELIANA. En patient dog med cytokinfrisättningssyndrom och progredierande leukemi och en annan med uppklarande cytokinfrisättningssyndrom med abdominellt kompartmentsyndrom[50], koagulationsrubbningar och njursvikt hade primär dödsorsak intrakraniell blödning. Hos majoriteten av patienterna utvecklades cytokinfrisättningssyndrom mellan dag ett och elva (median 3, 1–22 dagar) efter tisagenlekleucelinfusion. Medianduration var åtta dagar (1–36 dagar). 35 patienter från ELIANA och ENSIGN behandlades för cytokinfrisättningssyndrom med tocilizumab, varav 19 erhöll en dos. Fem patienter behandlades med siltuximab och nitton patienter behandlades med kortikosteroider som tillägg till annan anticytokin behandling.

I ELIANA och ENSIGN drabbades 67 procent av minst en infektion. Hos 26 procent av patienterna i studien var infektionen av grad 3 eller högre. Efter infusion med tisagenlekleucel rapporterades bland patienter i ELIANA och ENSIGN bakteriella infektioner hos 25 procent, virala infektioner hos 33 procent, svampinfektioner hos 13 procent och ospecificerade infektioner hos 48 procent. De vanligaste infektionerna som rapporterades var övre luftvägsinfektioner, rhinovirusinfektioner, stafylokockinfektion och viral övre luftvägsinfektion.

Febril neutropeni av grad tre eller fyra observerades hos 36 procent av patienterna i ELIANA och ENSIGN. Cytopeni efter behandling med tisagenlekleucel är vanligt. 28 dagar efter infusion uppvisade 41 procent trombocytopeni, 28 procent lymfopeni, 24 procent neutropeni, 21 procent leukopeni och 14 procent anemi.

Majoriteten av de neurologiska biverkningarna inträffade inom åtta veckor efter infusion och var reversibla. 40 procent av patienterna uppvisade encefalopati[51] och eller delirium[52] inom åtta veckor från behandling. Incidensen av neurologiska biverkningar korrelerade med högre

[49] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency, "Assessment report Kymriah", 2018.
[50] Kompartmentsyndrom uppstår då trycket inom ett slutet anatomiskt rum (kompartment) blir så högt att kapillärperfusionen komprometteras och vävnadsischemi utvecklas.
[51] Hjärnsjukdom
[52] Förvirringstillstånd med hallucinationer

grad av cytokinfrisättningssyndrom i den poolade analysen av ELIANA och ENSIGN samt i B2205J.
44 procent av patienterna rapporterades uppvisa hjärtbiverkningar i ELIANA och ENSIGN. Det var sammanlagt elva patienter som behandlades med dialys i dessa två studier. I ELIANA var det två patienter som hade njursvikt, vilket indikerar att dialys utfördes primärt för att hantera vätskeöverskott. Blödningsepisoder inträffade hos 29 procent av patienterna i ELIANA och ENSIGN.

Baserat på data från ELIANA och ENSIGN rapporterades 37,5 procent (39 patienter) av patienterna uppvisa förlängd reducering av B-celler (hypogammaglobulinemi). De flesta fallen var av grad ett eller två. Grad tre rapporterades hos 4,8 procent och inget fall av grad fyra registrerades. Hos 35 patienter misstänktes B-cellsreduceringen vara en konsekvens av tisagenlekleucelinfusionen. B-cellsreducering är en förväntad biverkning utifrån verkningsmekanismen för tisagenlekleucel.

Fyra patienter dog inom 30 dagar från behandling med tisagenlekleucel, två stycken av sjukdomsprogression och två stycken av blödning respektive blodpropp i hjärnan. 25 patienter dog mer än 30 dagar efter tisagenlekleucelinfusionen. 20 av dessa dog av sjukdomsprogression. De andra fem dödsfallen inträffade i ELIANA-studien. Tre patienter dog av infektion (encefalit, nedre luftvägssjukdom respektive systemisk svampinfektion). En patient dog av hepatobilär sjukdom och en patient av okänd orsak.

TLV:s bedömning:
Avsaknaden av kontrollarm i studierna gör bedömningen av den relativa effekten jämfört med aktuella behandlingsalternativ mycket svår.

TLV bedömer att patienterna som behandlades med tisagenlekleucel i ELIANA och ENSIGN är representativa för de patienter som skulle vara aktuella för behandling i Sverige. Andelen som tidigare genomgått allogen stamcellstransplantation kan dock eventuellt vara högre i Sverige.

Tid mellan leukaferes och återförande i studierna var längre än vad som förväntas när behandlingen introduceras i kliniken. TLV bedömer att det inte är möjligt att uttala sig om hur detta kan komma att påverka resultatet vid användning utanför studien.

Med anledning av att uppföljningstiden i studierna av tisagenlekleucel är kort bedömer TLV att det finns stora osäkerheter gällande behandlingssvarets varaktighet och långtidsöverlevnaden.

Att patienter genomgick annan cancerbehandling eller stamcellstransplantation i remission på tisagenlekleucel ökar osäkerheten i analysen av klinisk effekt av tisagenlekleucel.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser B-ALL

Företaget har lämnat in matchade indirekta jämförelser (MAIC) och även omatchade indirekta jämförelser mellan tisagenlekleucel och flera av deras angivna möjliga jämförelsealternativ både för patienter inkluderade samt behandlade, det vill säga både för ITT-populationen respektive mITT-populationen, i de tre tisagenlekleucelstudierna. Här beskrivs endast jämförelsen mot klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid.

Jämförelsen mellan tisagenlekleucel och jämförelsealternativet klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid följt av allogen stamcellstransplantation baseras på tre studier av

klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid, Miano etal. 2012[53], Locatelli etal, 2009[54] och Hijiya etal. 2011[55]. Dessa studier är enarmade studier med liknande studiedesign. Dosen av kombinationen klofarabin, etoposid och cyklofosfamid är samma i två av studierna men avviker i den tredje. Dessa studier rekryterade patienter med återfall eller behandlingsrefraktär ALL och hade hälsokriterier som var mycket lika de i tisagenlekleucelstudierna. Patientpopulationerna i studierna var små. Företaget sammanfattar att patienturvalet förhållandevis väl matchar indikationen för tisagenlekleucel utifrån det som går att utläsa. Dock är det endast andel tidigare stamcellstransplanterade patienter som företaget justerar för i jämförelsen. Patienter med AML ingår i en av studierna men resultat kan utläsas separat för ALL. Vidare är typ av ALL inte konsekvent redovisat för utfallet.

Efter justering är det ingående patientantalet mellan [--] och [--] procent av det ursprungliga beroende på vilka studier av tisagenlekleucel som ingår i jämförelsen med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid. Generellt visar analyserna att tisagenlekleucel är bättre än klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid. Resultat för omatchad och matchad analys av jämförelsen mellan resultat från ELIANA och ENSIGN med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid från Miano etal. 2012, Locatelli etal, 2009 och Hijiya etal. 2011 visas i tabell 5.

Tabell 5. Resultat av företagets omatchade och matchade jämförelse mellan behandling med tisagenlekleucel och klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid

Inkluderade patienter	ELIANA+ ENSIGN (omatchad)	ELIANA+ ENSIGN (matchad)	CEC*
6 mån överlevnadssannolikhet, % (95% KI)	[----------]	[----------]	[----------]
12 mån överlevnadssannolikhet, % (95% KI)	[----------]	[----------]	[----------]
Total överlevnad från inklusion, HR (95% KI)	[----------]	[----------]	

* klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid

TLV:s diskussion

MAIC för klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid kan endast matchas på en variabel. Patientdata som redovisas skiljer mellan studierna och en mer detaljerad redovisning och variabler som överensstämmer i högre grad vore önskvärt för underlag för en MAIC. ALL-patienterna är vidare inte alltid specificerade utifrån B- eller T-typ. Uppföljningstiden är också mycket begränsad och resultaten redovisas inte på en detaljnivå som skulle vara önskvärd för en bättre jämförelse. Det kan därför ifrågasättas om en jämförelse ens kan göras och relevansen av utfallet av en MAIC.

EMA kommenterar i sin utvärdering att tisagenlekleucel uppvisar bättre total överlevnad och ORR jämfört med blinatumomab, klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid och klofarabin monoterapi.

TLV:s experter ser ingen uppenbar skillnad mot förväntat utfall för svenska patienter som skulle kunna vara aktuella för behandling med tisagenlekleucel. De framhåller dock att en

[53] M. Miano, A. Pistorio, M. C. Putti, C. Dufour, C. Messina, E. Barisone, et al., "Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients," Leuk Lymphoma. vol. 53(9), pp. 1693-8, Sept 2012.
[54] F. Locatelli, A. M. Testi, M. E. Bernardo, C. Rizzari, A. Bertaina, P. Merli, et al., "Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia," British journal of haematology, vol. 147(3), pp. 371-8, Nov 2009.
[55] N. Hijiya, B. Thomson, M. S. Isakoff, L. B. Silverman, P. G. Steinherz, M. J. Borowitz, et al., "Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia," Blood, vol 118(23), pp. 6043-9, Dec 1 2011.

sådan analys innehåller mycket stora osäkerheter särskilt med tanke på de begränsningar som en sådan naiv jämförelse med begränsat underlag har. En av TLV:s kliniska experter framför att det troligtvis, med dagens behandling i en svensk kontext, skulle gå att driva fler patienter till stamcellstransplantation än vad som är fallet i studierna av klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid.

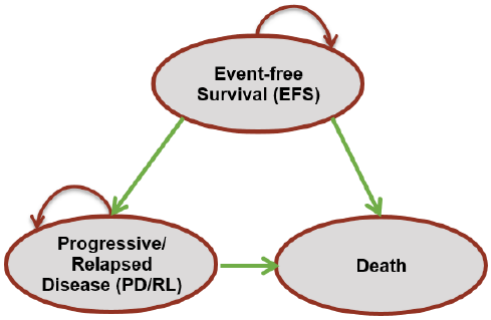
TLV:s bedömning:
Bedömningen av relativ effekt mellan tisagenlekleucel och klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid innehåller mycket hög osäkerhet på grund av att studierna som ingår för klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid innehåller mycket få patienter, icke detaljerat utfall för B-ALL samtidigt som uppföljningstiden är mycket begränsad.

2 Hälsoekonomi

För att uppskatta kostnadseffektiviteten vid behandling med Kymriah har företaget inkommit med en partitioned-survival-modell[56]. Företagets modell har tre stadier: händelsefri överlevnad, överlevnad efter progression och död. Alla patienter går in i modellen vid det första stadiet efter att tidigare progredierat efter antingen en linje kemoterapi och efterföljande allogen stamcellstransplantation eller efter två linjer av kemoterapi. 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.

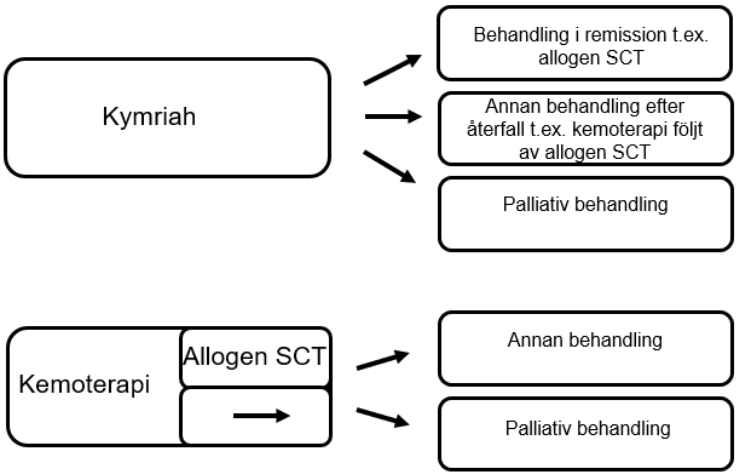
En illustration över hur patienter kan förflytta sig mellan olika stadier presenteras i figur 6.

Figur 6. Modellstruktur över hur patienter förflyttar sig i den hälsoekonomiska modellen.



Företaget framför att det inte finns något tydligt behandlingsalternativ för patienter aktuella för Kymriah. I sitt grundscenario jämför företaget Kymriah med kemoterapibehandling i form av klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid (CEC). Även effekt och kostnad för allogen stamcellstransplantation har inkluderats i modellen för patienter som är aktuella för detta, både efter behandling med Kymriah och efter behandling med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid. Patienternas behandlingsalternativ i den hälsoekonomiska modellen illustreras i figur 7.

Figur 7. TLV:s illustration av patienternas behandlingsalternativ i den hälsoekonomiska modellen.



Data och patientkarakteristika för patienter behandlade med Kymriah är hämtade från tre studier ELIANA, ENSIGN och B2101J. Effekten för jämförelsealternativet är baserad på tre

[56] Påminner om en Markovmodell, fördelen är att denna modelltyp kan använda överlevnadsdata direkt.

studier Hijiya et al. 2011, Miano et al. 2012 och Locatelli et al. 2009. Företagets MAIC-analys för att justera för skillnaderna i patientkaraktäristika i de olika studierna beskrivs i stycke 1.4.2.

Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittsålder 12 år. Tidshorisonten i modellen är 88 år, vilket motsvarar en livstidsmodellering. Kostnader och hälsovinster har diskonterats med tre procent årligen.

TLV:s diskussion
Strukturen i den hälsoekonomiska modellen är rimligt uppbyggd. Det föreligger dock mycket stor osäkerhet i modellen då denna är baserad på enarmade icke-randomiserade studier för en ny behandlingsmetod där uppföljningstiden är mycket kort i förhållande till extrapoleringen. Trots den stora osäkerheten kan den långa tidshorisonten vara kliniskt motiverad då behandlingen förväntas leda till långtidsöverlevnad för en andel patienter. Den långa tidshorisonten gör dock att små skillnader i andelen långtidsöverlevare har en stor inverkan på kostnaden per QALY. TLV presenterar resultatet som ett spann där den övre och lägre delen av spannet baseras på vad som kan tänkas vara rimligt ur ett kliniskt perspektiv. Detta beskrivs i detalj i stycke 2.1.1. Uppskattningar kring potentiell långtidsöverlevnad baseras endast på ELIANA. I den hälsoekonomiska modellen väljer TLV att inkludera även patienter från ENSIGN för att öka patientantalet under tiden då Kaplan-Meier-estimat används. Detta då ELIANA och ENSIGN använder samma dos och behandlingsschema som indikationen samt att man på så vis maximerar tillgängligt underlag för den tid då data finns.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att strukturen i den hälsoekonomiska modellen är rimlig.

TLV väljer att basera sina antaganden om långtidsöverlevnad på data från huvudstudien, ELIANA.

TLV bedömer att företagets val av jämförelsealternativ är en rimlig proxy för en kemoterapikombination syftande till allogen stamcellstransplantation. Då patientantalet och matchningen mot patienter behandlade med Kymriah är bristfällig blir osäkerheten i jämförelsealternativets effekt mycket stor. TLV validerar därför förväntat resultat från detta mot behandlingsutfall i Sverige genom våra kliniska experter.

2.1 Effektmått

2.1.1 Klinisk effekt

De kliniska effektmått som används i den hälsoekonomiska modellen är händelsefri överlevnad (EFS) och total överlevnad (OS). Antalet patienter som har haft en händelse (PD) men ännu inte avlidit beräknas som skillnaden mellan OS och EFS. Överlevnadsdata för patienter som behandlats med Kymriah analyserades utifrån en begränsad patientpopulationen bestående av de patienter som blivit behandlade med de modifierade cellerna. Detta begränsar patientpopulationen från [--] till [--] patienter i ELIANA. Företaget gör även en känslighetsanalys på hela patientpopulationen (ITT-populationen) från det att patienter inkluderas i studierna.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att eftersom behandling med Kymriah involverar flera steg och inleds med leukaferes så bör samtliga patienter inkluderas i den hälsoekonomiska modellen, inte enbart de som behandlats med CAR-T-cellerna. Att använda den begränsade 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 Kymriah, 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 den begränsade patientpopulationen.

Företagets estimerade överlevnad för patienter behandlade med Kymriah

För att modellera OS för patienter behandlade med Kymriah har företaget i den hälsoekonomiska modellen använt Kaplan-Meier-estimat under 55 månader, vilket är den längsta uppföljningstiden baserat på företagets tre studier[57]. För att extrapolera överlevnaden mellan månad 55 och 60, då patienter antas uppnå långtidsöverlevnad, har företaget testat ett antal olika statistiska fördelningar[58]. Den statistiska passformen, det vill säga hur pass väl de olika skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat har utvärderats med AIC[59] och BIC[60]. Baserat på AIC-värdena har man sedan viktat de olika fördelningarna för att skapa en genomsnittlig överlevnadskurva[61] som appliceras mellan månad 55 och 60. Efter 60 månader har företaget antagit att patienter uppnår långtidsöverlevnad. Vid denna tidpunkt antas patienter fortfarande ha en ökad mortalitet jämfört med normalpopulationen. Denna mortalitetsrisk baseras på MacArthur et al. 2007, där mortalitetsrisken efter 5 år är 9,05 gånger högre än den åldersjusterade normalpopulationen.

För att modellera EFS har företaget gjort på samma sätt som för OS fram till månad 60. Det vill säga, Kaplan-Meier-estimat har använts fram till månad 55 och en genomsnittlig överlevnadskurva, baserad på AIC, används för att extrapolera från månad 55 till månad 60. Från månad 60 har företaget gjort det förenklade antagandet att EFS-kurvan planar ut och fortsätter horisontellt fram till dess att EFS- och OS-kurvorna möts. Detta sker efter 38 år. Därefter övergår EFS-kurvan till samma lutning som OS-kurvan, vilket betyder att mortaliteten för patienter som inte har upplevt några händelser sedan behandling är samma som den totala mortalitetsrisken för patienter behandlade med Kymriah. Företagets estimerade överlevnad för patienter i OS- och EFS-stadiet presenteras i figur 8a och 8b.

Företagets estimerade överlevnad för patienter behandlade med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid

För att modellera OS för patienter behandlade med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid använder företaget återigen Kaplan-Meier-estimat så länge denna finns tillgänglig, vilket i det här fallet innebär 36 månader. För att extrapolera från månad 36 till månad 60 har företaget gjort en MAIC-analys[62] som används för att estimera en konstant hasardkvot på [----][63] mellan patienter behandlade med Kymriah och klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid. Företaget applicerar sedan denna hasardkvot på överlevnadskurvan för patienter behandlade med Kymriah, då uppföljningstiden är längre för den armen. Efter 60 månader antas patienter i jämförelsearmen uppnå långtidsöverlevnad och därmed övergå till samma mortalitetsrisk som patienter behandlade med Kymriah.

Det saknas data över EFS för klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid. För att estimera EFS-kurvan antar företaget att hasardkvoten mellan EFS och OS för patienter behandlade med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid är [----------]64.

Hasardkvoten som används är [----]. Precis som EFS för patienter behandlade med Kymriah antar företaget att EFS-kurvan för patienter behandlade med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid planar ut efter 60 månader och fortsätter horisontellt fram till dess

[57] ELIANA, ENSIGN och B2101J

[58] Exponentiell, Weibull, log-logistic, log-normal, Gompertz and generalized Gamma. För att ta hänsyn till sannolikheten för bot har man även testat ett antal flexible cubic spline modeller

[59] Akaike Information Criterion

[60] Bayesian Information Criterion

[61] Överlevnadskurva baseras på AIC-värden enligt följande ekvation: Vikt = Ak/(ΣAk), där Ak = e-(0,5*AIC)

[62] Matching adjusted indirect treatment comparison. En indirekt jämförelsemetod som kontrollerar för potentiella skillnader i patientpopulationerna.

[63] Anledningen till att hasardkvoten är >1 är för att överlevnadskurvan som företaget estimera ligger lägre än överlevnadskurvan de utgår från.

[64] [----------]

att EFS- och OS-kurvorna möts. Detta sker efter 51 år. Därefter övergår mortalitetsrisken till samma som OS-kurvan. Företagets estimerade överlevnad för patienter i OS- och EFS-stadiet presenteras i figur 8a och 8b.

Allogen stamcellstransplantation genomförs i olika uträckning för de två behandlingsalternativen

Företaget har i sin hälsoekonomiska modell inkluderat en andel patienter som får allogen stamcellstransplantation efter behandling med Kymriah eller klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid (se figur 7). Av de patienter som behandlats med Kymriah i företagets tre studier har [-----] procent genomgått en efterföljande allogen stamcellstransplantation. För klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid är andelen efterföljande stamcellstransplantationer 37,84 procent. Detta baseras på Hijiya et al. 2011, Miano et al. 2012 and Locatelli et al. 2009.

Företaget har validerat utfallet i sin hälsoekonomiska modell med hjälp av kliniska experter från Storbritannien.

Figur 8a: Företagets antaganden vid långtidsmodellering

Figur 8b: Företagets antaganden vid långtidsmodellering

** Figur 8a och 8b skiljer sig enbart i skala på x-axeln*

TLV:s diskussion

Uppföljningstiden av patienterna i ELIANA, ENSIGN och B2101J är mycket kort om man sätter det i perspektiv till att det är en potentiellt botande behandling med många levnadsår att vinna för behandlade patienter. För att en hälsoekonomisk modell med antagande om långtidsöverlevnad 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. Samtliga av dessa villkor saknas vid tidpunkten för denna utvärdering varför osäkerheterna blir stora. Nedan följer en diskussion kring hur TLV, till följd av den stora osäkerhet som finns, väljer att justera företagets modellering av OS och EFS för de två behandlingsalternativen.

Andelen potentiellt botade patienter behandlade med Kymriah är mycket osäker

Det är sannolikt att företagets modell överskattar andelen patienter som beräknas bli botade med Kymriah. På grund av det låga antalet observationer samt en hög grad av censurering råder det stor osäkerhet kring platåfaserna både för OS och EFS, som utgör utgångspunkterna i företagets antagande om långtidsöverlevnad. När TLV applicerar företagets modell på ITT-populationen i ELIANA och ENSIGN leder de parametriska funktionerna med bäst passform, enligt AIC och BIC (Gompertz och log-normal), till en andel långtidsöverlevare på mellan 35–45 procent. Då tidshorisonten är lång får små skillnader i den estimerade andelen långtidsöverlevare en markant effekt på antalet vunna QALY:s. På grund av den stora osäkerheten finner TLV det lämpligt att som tillägg till dessa statistiska estimeringar validera och komplettera dessa med estimeringar baserade på antaganden kring olika patientkategorier som har möjlighet att uppnå långtidsöverlevnad vid 60 månader. 60 månader är tidpunkten som kliniskt anges som bot vid ALL om patienten inte återfallit i sjukdom. Även om sena återfall kan inträffa är det vanligast att dessa inträffar under de första åren efter behandling.

TLV:s estimering av andelen långtidsöverlevare baseras på flera kliniska antaganden utifrån ELIANA-studien. Vid senaste datum för datainsamling i april 2018 hade [--] patienter inkluderats i ELIANA. TLV finner det sannolikt att det är bland de patienter som uppnår komplett

svar på behandlingen samt behåller detta i minst ett år som långtidsöverlevare sannolikt kommer att finnas. Uppföljningstiden efter behandling med Kymriah är förhållandevis kort och återfall har registrerats efter tolv månaders uppföljning. Det finns därför också osäkerhet kring hur många av de som befinner sig i remission efter tolv månader som kan uppskattas bibehålla detta svar till sextio månader i modellen vartefter patienter räknas som långtidsöverlevare med en ökad mortalitet jämfört med normalpopulationen. Det råder vidare osäkerhet kring huruvida flera andra grupper kan bedömas uppnå möjlig långtidsöverlevnad. TLV identifierar fem grupper ur vilka patienter potentiellt skulle kunna uppnå långtidsöverlevnad:

1. Patienter som uppnått och bibehållit komplett respons i minst 1 år efter behandling med Kymriah ([--] patienter varav [----------])
2. Patienter som uppnått komplett respons efter behandling med Kymriah men har kortare uppföljningstid än ett år ([--] patienter)
3. Patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation i remission efter behandling med Kymriah ([--] patienter)
4. Patienter som genomgår allogen stamcellstransplantation efter att behandling med Kymriah inte varit framgångsrik ([--] patienter varav [--] hade dött vid senaste datum för datainsamling)
5. Patienter som censureras vid utvärdering av DOR av andra orsaker. Flera av dessa fick annan cancerbehandling i remission efter behandling med Kymriah ([--] patienter[65])

TLV har ingen information om på vilka grunder behandlande läkare valde att ge patienter i remission annan cancerbehandling eller genomföra allogen stamcellstransplantation. Det finns risk för att detta beslut inte skedde utan anledning, vilket skulle innebära en selektionsbias för dessa patienter. Det gör det omöjligt att avgöra om dessa patienter hade bibehållit komplett svar utan tilläggsbehandlingen.

Utifrån ovanstående data, baserat på ELIANA, anser TLV att andelen patienter som uppnår långtidsöverlevnad, definierat som 60 månader efter behandling med Kymriah, är mycket osäker. TLV väljer därför att uppskatta ett möjligt spann av andelen patienter som potentiellt kan antas bli långtidsöverlevare.

Den lägre skattningen utgår ifrån antagandet att [--] av [--] patienter blir långtidsöverlevare. TLV antar att dessa patienter kommer från grupp 1 och 3. TLV tar hänsyn till förekomsten av sena återfall genom att anta att en patient av dessa återfaller per år mellan månad 12 och 60. Den lägre skattningen presenteras i tabell 9.

Den högre skattningen utgår ifrån antagandet att [--] av [--] patienter blir långtidsöverlevare. Dessa patienter består huvudsakligen av grupp 1, 3 och 4, med antagandet att ytterligare några patienter från grupp 2 och 5 blir långtidsöverlevare. TLV tar hänsyn till förekomsten av sena återfall genom att anta att en patient av dessa återfaller per år mellan månad 12 och 60. Den högre skattningen presenteras i tabell 10.

TLV:s kliniska experter kommenterar att det är sannolikt att patienter som behandlas med allogena stamceller utan att befinna sig i remission har en sämre prognos än de som fortfarande befinner sig i remission. De kliniska experterna lyfter även att tilläggsbehandling i remission på Kymriah kan grunda sig på osäkerhet kring förväntat långtidsresultat vid behandling med CAR-T.

Sammanfattningsvis uppskattar TLV att andelen potentiella långtidsöverlevar ligger mellan 31 och 42 procent. Denna uppskattning är mycket osäker och små skillnader i de beräknade andelarna har en stor effekt på kostnaden per QALY.

[65] Företagets uppdaterade uppgift, ej publicerad.

Andelen potentiellt botade patienter behandlade med individualiserad kemoterapi med syfte att uppnå stamcellstransplantation är mycket osäker

TLV baserar sina grundantaganden på att det enbart är bland de patienter i jämförelsearmen som genomgår en allogen stamcellstransplantation som det finns potentiella långtidsöverlevare. Vägen till detta är en individualiserad kemoterapibehandling. I den hälsoekonomiska modellen används klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid som en proxy för den individualiserade kemoterapibehandlingen. Uppföljningstiden för patienter behandlade med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid är kortare än för patienter behandlade med Kymriah. TLV bedömer att Kaplan-Meier-estimat endast bör användas under de första 12 månaderna, eftersom det därefter enbart kvarstår ett mindre antal patienter i studierna.

TLV:s kommentar av företagets extrapolering av effekt av komparatorn

Överlevnaden för patienter behandlade med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid baseras på färre patienter än Kymriah-studierna. Endast 74 patienter med en maximal uppföljning på 36 månader ligger till grund för företagets modellering under den första perioden. För att sedan gå från månad 36 till månad 60 då patienter förväntas uppnå långtidsöverlevnad har man applicerat en hasardkvot baserad på sin MAIC-analys. Detta har en stor inverkan på överlevnaden mellan månad 36 och 38 då företaget estimerar att överlevnaden sjunker kraftigt från cirka 23 procent till 7 procent. TLV ser det som osannolikt att en sådan kraftig minskning av andelen överlevande sker efter 3 års tid under en sådan kort tidsrymd.

TLV:s alternativa scenario till modellering baserat på företagets MAIC-analys

Ett alternativt scenario till företagets MAIC kan vara ett försök att identifiera en möjlig andel långtidsöverlevare från Miano et al 2012, Locatelli et al 2009, Hijiya et al 2011. Dessa skulle kunna utgöras av de patienter som finns dokumenterade som överlevare vid uppföljningstidens slut samt i möjliga fall sikta in sig på de som vid denna tidpunkt är sjukdomsfria, har erhållit stamcellstransplantation och har rätt sjukdom av rätt typ.

- I Miano et al. 2012 bör långtidsöverlevare identifieras ur poolen av 6/24 patienter med ALL som levde vid en medianuppföljningstid om 24 månader efter behandling. Här råder osäkerhet om typ av ALL. Resultatet anges separat för ALL och AML sedan gemensamt för alla avseende patientens aktuella status. Av de som levde vid en medianuppföljningstid om 24 månader har 9/10 fortsatt komplett svar men 1 återfallit. Det är oklart om denna patient har AML eller ALL.
- I Locatelli et al. 2009 bör långtidsöverlevare identifieras bland de 3/17 patienter som lever med komplett respons vid senaste uppföljningen. Noterbart är att för flera patienter som uppnådde komplett svar kunde inte en lämplig donator identifieras i tid (5/13) varför stamcellstransplantation inte kunde genomföras. I studien ingår patienter med både T- och B-ALL med det finns inga långtidsöverlevare bland patienterna med T-ALL och antalet patienter med B-ALL som ingick var 17.
- I Hijiya et al. 2011 bör långtidsöverlevare identifieras bland de 6 patienter som var vid liv vid senaste uppföljningen. Här råder osäkerhet kring om dessa 6 patienter är de som svarat på behandlingen med det är sannolikt de som hade bra svar på behandling som får ett bättre utfall varför ett scenario skulle vara 6/25 patienter.

En samlad bedömning av de tre studierna ger en uppskattning på ungefär 23 procent[66] som möjliga långtidsöverlevare med en spridning på mellan 18–25 procent beroende på källa. Det är vidare sannolikt att det sker några återfall innan dessa patienter går in i botandelen i den hälsoekonomiska modellen. TLV baserar sina antaganden för den lägre skattningen på samtliga tre studier med det ytterligare antagandet att en patient faller bort per år fram till månad 60 då patienter förväntas uppnå långtidsöverlevnad. Detta resulterar i en uppskattad andel långtidsöverlevare på ca 17 procent[67].

[66] (6+3+6)/(24+17+25)=23%
[67] (6+3+6-4)/(24+17+25)=17%

TLV:s kliniska expert framför att det troligtvis, med dagens behandling i en svensk kontext, skulle gå att driva fler patienter till stamcellstransplantation än vad som är fallet i studierna. På grund av den stora osäkerheten i företagets data för jämförelsealternativet ser TLV det som rimligt att justera för ett scenario med en något ökad långtidsöverlevnad. I detta scenario inkluderar TLV ytterligare 4 patienter som långtidsöverlevare. Detta resulterar i en uppskattad andel långtidsöverlevare på ca 23 procent.

TLV:s antaganden ger en möjlig uppskattning av andelen patienter som blir potentiella långtidsöverlevare i modellen på 17–23 procent. Denna uppskattning är mycket osäker. TLV ser det dock som ett rimligt alternativ till att extrapolera direkt från tillgängliga Kaplan-Meier-estimat baserat på de tre studier som företaget presenterar då dessa studier är mycket begränsade när det kommer till bland annat patientantal, detaljer om studiepopulationen och uppföljning. TLV gör i modellen det förenklade antagandet att mortaliteten är konstant mellan månad 12 och 60 då patienter förväntas uppnå långtidsöverlevnad. TLV:s högre skattning av andelen långtidsöverlevare presenteras i tabell 9. Den lägre skattningen presenteras i tabell 10.

Det saknas data över EFS för patienter behandlade med jämförelsealternativet. TLV anser att på grund av den stora osäkerheten i jämförelsealternativet, där små skillnader i andelen potentiella långtidsöverlevare har en markant inverkan på kostnaden per QALY, är det rimligt att enbart utgå från OS-kurvan i modelleringen av jämförelsealternativet. Den lilla effektskillnad som skulle uppstå genom att modellera EFS från en utomstående studie, likt Parker et.al som företaget refererar till, faller inom den mycket stora osäkerhet som föreligger för jämförelsealternativet.

Alternativ datakälla för effekt av komparatorn

Företaget hänvisar i ett av sina scenarion till Kuhlen et al. 2018[68]. Denna studie bygger på registerdata från 242 barn som återfallit i ALL efter en allogen stamcellstransplantation. Dessa identifierades ur en prospektiv studie av stamcellstransplantationer. 26 procent genomgick ytterligare en stamcellstransplantation och 25 procent erhöll det som klassificerades som palliativ behandling[69]. Vid tre år var sannolikheten för eventfri- och total överlevnad 15 respektive 20 procent. Vid 4 år baseras skattningarna på 16 patienter och 37 är censurerade varför data är osäkra vid denna tidpunkt. Viktiga skillnader i förhållande till studierna av Kymriah är att både patienter med T- och B-ALL ingår samt att alla patienter hade tidigare genomgått en allogen stamcellstransplantation och återfallit mot 60 procent i ELIANA (varav några genomgått 2). Det är dock sannolikt att patienter som behandlas med Kymriah i många fall också har genomgått en allogen stamcellstransplantation varför utfallet i denna studie utifrån den aspekten skulle kunna vara relevant att beakta för effekten för jämförelsealternativet. Enligt indikationen för Kymriah är det dock inget krav att man tidigare ska ha behandlats med allogen stamcellstransplantation. 25 procent av patienterna behandlades palliativt vilket inte kan anses motsvara den avsedda patientgruppen enligt Kymriahs förväntade användning. Detta skulle kunna riskera att underskatta effekten. TLV noterar att överlevnadsskattningen vid 3 år om 20 procent skulle kunna falla inom ramen för TLV:s spann vid 5 år med liknande antagande om dödlighet som för Kymriah.

Mortalitetsrisken, i förhållande till normalbefolkningen, efter fem år är osäker

Vid användning av en ny typ av läkemedel, för vilket det saknas både data och klinisk erfarenhet, är det svårt att bedöma ökad mortalitetsrisk jämfört med normalpopulationen. Det finns inga publicerade studier av patientpopulationen angående vad man kan förvänta sig på längre sikt efter behandling med Kymriah. Uppföljningstiden är inte heller tillräcklig för att identifiera risk för till exempel sekundära maligniteter och sena biverkningar. Risk för återfall efter behandling med Kymriah på lång sikt är okänd. Patienterna som sannolikt kommer att

[68] M. Kuhlen, A. M. Willasch, J-H. Dalle, J. Wachowiak, I. Yaniv, M. Ifversen, et al., "Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial," Br J Haematol. vol. 180(1), pp. 82-89, Jan 2018.
[69] Definieras som lågdos kemoterapi och/eller understödjande behandling.

behandlas med Kymriah har behandlats med flera omgångar kemoterapi. En betydande andel har troligtvis också genomgått allogen stamcellstransplantation.

Beskrivning av studier av mortalitetsrisken för patienter med cancer i förhållande till normalbefolkningen

MacArthur et al. 2007 har studerat mortaliteten hos barn och unga som fått en cancerdiagnos och levde 5 år efter denna diagnos. Studien baseras på data från British Columbias cancerregister. Denna populationsbaserade patientkohort bestod av 2354 individer som diagnosticerades med cancer innan 20-års ålder mellan 1970 och 1995 i British Columbia, Canada. Den standardiserade mortalitetskvoten (SMR) var 9 gånger högre relativt normalpopulationen i British Columbia. Dock noteras det att SMR var högst för de som diagnostiserades med ett återfall inom 5 år från diagnos samt för de med ALL och tumörer i centrala nervsystemet. SMR redovisas specifikt för ALL och baseras på 429 individer och resulterar i en SMR på 20,8 (95% KI 14,8–28,4). För patienter som återfallit inom 5 år från diagnos (n=191) är SMR på 61,1 och för de som återfallit mer än 5 år efter diagnos (n=48) 38,2.

Armstrong et al. 2016[70] utvärderar mortalitet i en kohort av 34 033 patienter som överlevt 5 år efter en cancerdiagnos och var under 21 år vid tidpunkt för diagnos mellan 1970–1999. Patienterna kommer från 31 institutioner i USA och Kanada. För patienter med ALL beräknas SMR vara 15,2 (14,3–16,2) baserat på 979 patienter som följts i 15 år.

Martin et al 2010[71] utvärderar mortalitet i en kohort med 2 574 patienter i USA mellan åren 1970 och 2002. Patienterna i studien hade flera olika grunddiagnoser, varav ALL var en mindre andel, och överlevde minst 5 år utan återfall efter en allogen eller autolog stamcellstransplantation. Resultaten visade att mortaliteten är mellan 4 och 9 gånger högre jämfört med en generell population minst 30 år efter transplantationen.

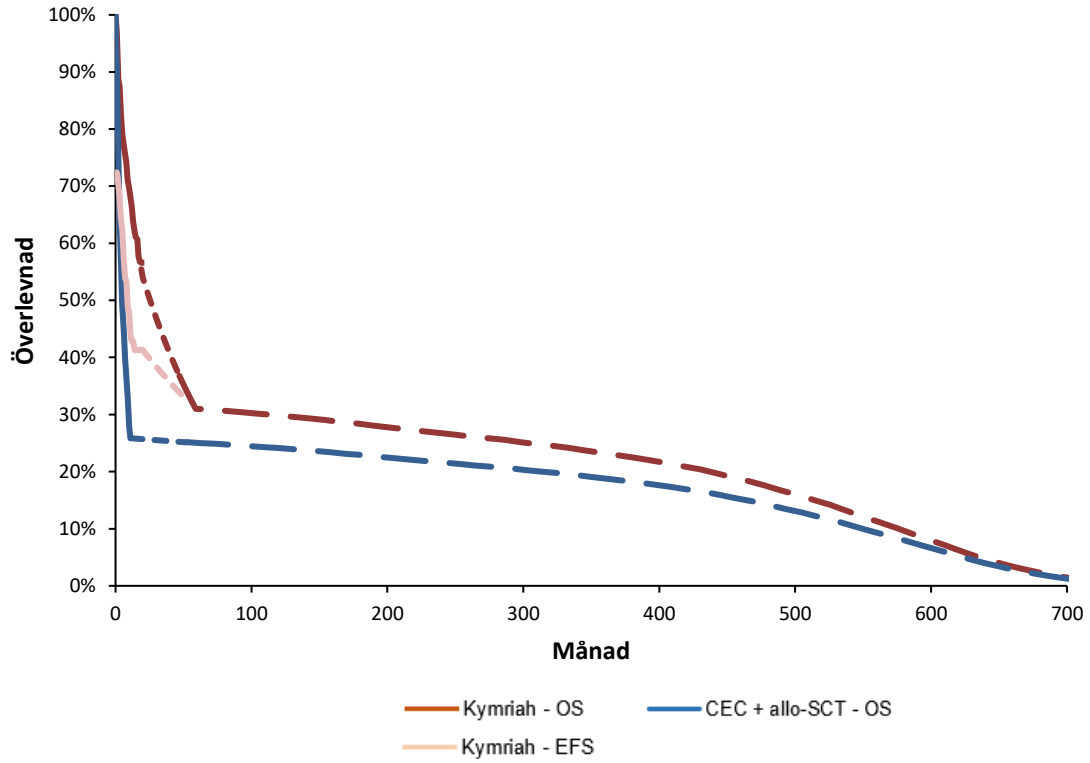
TLV:s resonemang kring val av mortalitetsrisk efter 5 år

MacArthur et al. 2007 och Armstrong et al. 2016 utgår från datum för diagnos och inte från patienter som inkluderas i Kymriahs indikation; patienter med B-ALL som återfaller eller inte svarar på behandling. Behandlingarna som ingående patienter fick överensstämmer mest troligt inte heller med dagens behandling, vilket är naturligt då dessa patienter ännu inte har följts upp under så lång tid som dessa. Det är troligt att många av patienterna som kommer att behandlas med Kymriah har genomgått allogen stamcellstransplantation innan eller åtminstone tung behandling med kemoterapikombinationer varför det kan finnas anledning att motivera en ökad mortalitet med 9 gånger utifrån Martin et al. 2010. 9 gångers ökad mortalitet är dock troligtvis lågt räknat då denna studie även inkluderar vuxna. Yngre patienter konstateras ha högre mortalitetsrisk i jämförelse med normalpopulationen, detta då normalpopulationens mortalitet är mycket låg för unga. Det förefaller därför orimligt att anta en ökad mortalitetsrisk på 9 gånger för långtidsöverlevarna i föreliggande modell. Mer rimligt är att anta en ökad mortalitetsrisk på 15–21 enligt resultaten för ALL, alternativt 61 då det är rimligt att anta att patienter som kommer att behandlas med Kymriah har återfallit inom 5 år från diagnos. Dock finns det troligtvis förutsättningar för bättre behandlingar idag, både avseende resultat och sena biverkningar, jämfört med studietiden varför en mortalitetsriskökning i jämförelse med en åldersmatchad population på 61 kan tyckas orimligt hög. Att anta en förhöjd mortalitetskvot som är konstant efter 5 år är en kraftig förenkling av förväntat verkligt scenario där denna förväntas minska över tid. TLV:s kliniska expert ser antagandet om 21 gångers högre mortalitet för långtidsöverlevarna som ett rimligt, om än mycket osäkert, antagande. TLV antar att den ökade mortalitetsrisken är 21 gånger högre än normalpopulationen.

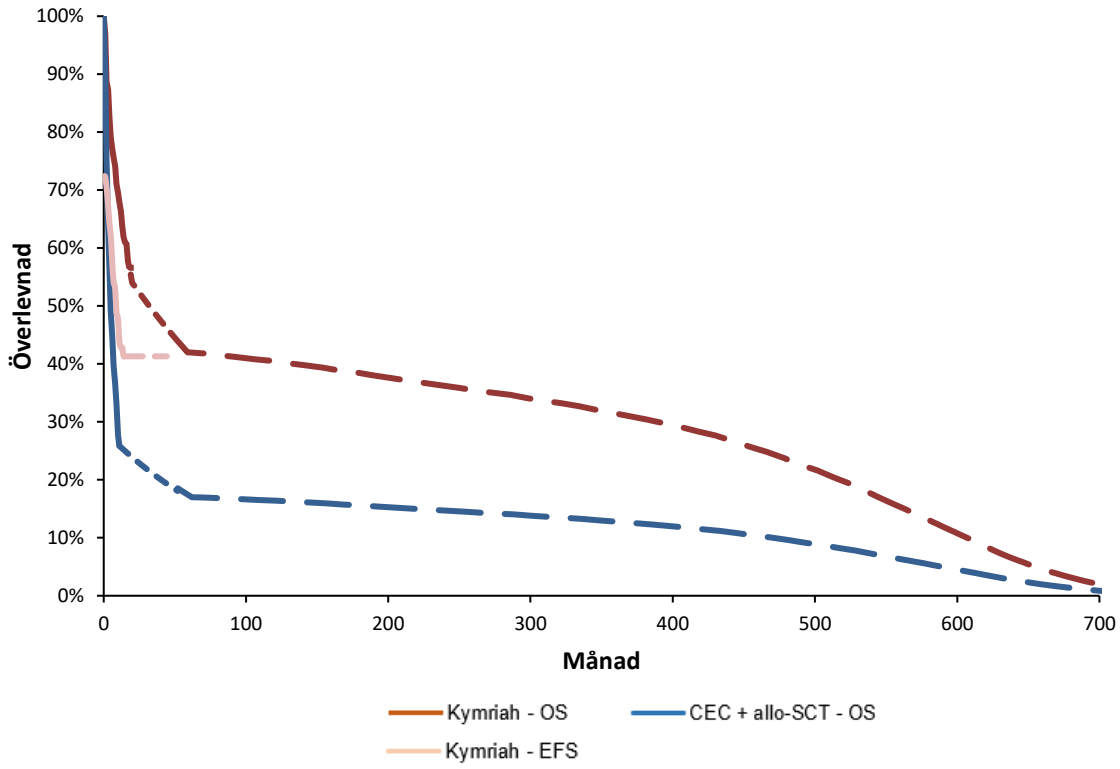
[70] G. T. Armstrong, Y. Chen, Y. Yasui, W. Leisenring, T. M. Gibson, A. C. Mertens, et al.," Reduction in Late Mortality among Five-Year Survivors of Childhood Cancer," N Engl J Med. vol. 374(9), pp. 833-42, Mars 3 2016. Tabell S6 i appendix .

[71] Martin. P. J., Counts Jr. G. W., Appelbaum. F. R., Lee. S. J, Sanders. J. E., Deeg. H. J., et al. "Life Expectancy in Patients Surviving More Than 5 Years After Hematopoietic Cell Transplantation". J Clin Oncol., vol. 28(6), pp. 1011-1016, Feb. 2010

Figur 9: TLV:s extrapolering baserat på 31% långtidsöverlevnad för patienter behandlade med Kymriah och 23% långtidsöverlevnad för patienter behandlade med jämförelsealternativet



Figur 10: TLV:s extrapolering baserat på 42% långtidsöverlevnad för patienter behandlade med Kymriah och 17% långtidsöverlevnad för patienter behandlade med jämförelsealternativet



TLV:s bedömning:
TLV bedömer att andelen långtidsöverlevare efter behandling med Kymriah ligger någonstans mellan 31 och 42 procent. Denna uppskattning reflekterar den stora osäkerhet som finns gällande effekten av Kymriah där små förändringar i andelen långtidsöverlevare har en stor inverkan på kostnaden per QALY.

Baserat på tillgängliga data har företaget sannolikt underskattat andelen långtidsöverlevare bland patienterna behandlade med kemoterapikombinationen följt av allogen stamcellstransplantation i relation till Kymriah. TLV uppskattar andelen långtidsöverlevare i jämförelsearmen till 17–23 procent. TLV har i sitt antagande om 23 procent långtidsöverlevnad i jämförelsearmen antagit att ytterligare några patienter har kunnat drivas till allogen stamcellstransplantation. Osäkerheten för andelen potentiella långtidsöverlevare med jämförande behandling är mycket hög.

TLV bedömer att det är rimligt att anta en förhöjd mortalitetsrisk på 21 gånger den åldersjusterade normalbefolkningens. Osäkerheten i bedömningen av förhöjd mortalitetsrisk vid långtidsöverlevnad är mycket hög.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

EQ-5D samlades in under ELIANA-studien, men då det i nuläget inte finns någon validerad tariff för att omvandla EQ-5D för barn till livskvalitetsvikter har företaget istället använt samma livskvalitetsvikter som används i Kelly 2015[72]. Livskvalitetsvikterna kopplade till de olika hälsostadierna antas fånga många av de biverkningar patienter kan tänkas uppleva. Företaget gör antagandet att behandling med Kymriah medför en lika stor förlust i livskvalitet som behandling med kemoterapi[73]. Företaget har även inkluderat en extra livskvalitetsförlust till följd av allogen stamcellstransplantation (365 dagar) samt cytokinfrisättningssyndrom av grad 3 eller 4 (11 dagar). Alla livskvalitetsvikter har åldersjusterats enligt Janssen 2014[74] i samband med förändrad livskvalitet över tid.

Tabell 6: Företagets angivna livskvalitetsvikter

Livskvalitetsvikter	
Livskvalitetsvikter per hälsostadie	
Sjukdom efter progression	[----]
Händelsefri överlevnad	[----]
Livskvalitetsförlust vid behandling	
Kemoterapi och Kymriah	[-----]
Allogen stamcellstransplantation	[-----]
Annan livskvalitetsförlust	
CRS grad ¾	[-----]
Åldersjusterade livskvalitetsvikter	
Ålder <25	0,94
Ålder 25-34	0,93
Ålder 35-44	0,91
Ålder 45-54	0,85
Ålder 55-64	0,80
Ålder 65-74	0,78
Ålder 75+	0,73

Livskvalitetsvikter beräknas som: livskvalitetsvikter per hälsostadie × åldersjusterade livskvalitetsvikter

[72] Kelly MJ, Pauker SG, Parsons SK. Using nonrandomized studies to inform complex clinical decisions: the thorny issue of cranial radiation therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2015;62:790-7.
[73] Sung L, Buckstein R, Doyle JJ, Crump M, Detsky AS. Treatment options for patients with acute myeloid leukemia with a matched sibling donor: a decision analysis. Cancer 2003;97:592-600.
[74] Janssen B., Szende A. (2014) Population Norms for the EQ-5D. In: Szende A., Janssen B., Cabases J. (eds) Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Springer, Dordrecht

TLV:s diskussion
TLV bedömer att de råder osäkerhet kring patienters livskvalitetsvikter både under de första 5 åren efter behandling samt under den tid då patienter beräknas ha uppnått långtidsöverlevnad.

Både ELIANA och Kelly medför osäkerhet gällande livskvalitetsvikten kopplad till de två hälsostadierna. ELIANA baserar livskvalitetsvikterna på 31 patienter varav endast enstaka patienter fyllt i EQ-5D formulären under uppföljningarna efter progression. Även för patienter i EFS-stadiet finns få observationer med endast 27 patienter vid första observationstillfället. För dessa patienter kan man observera en trend mot förbättrad livskvalitet över tid.

Kelly et al. 2015 har betydligt fler observationer. Dock preciseras varken vilken typ av ALL eller hur många behandlingar patienter genomfört för att uppnå remission. Patienter som är aktuella för behandling med Kymriah har behandlats med flera behandlingslinjer. TLV bedömer det sannolikt att det finns en kumulativ effekt av dessa tidigare behandlingar som har en negativ inverkan på patienters livskvalitet över tid.

Det finns inte särskilt bra stöd för att någon av företagets källor till livskvalitetsvikter. Med hänsyn till den information som finns bedömer TLV att det är rimligt att följa de lägre estimaten redovisade i ELIANA under de första 5 åren. Därefter antar TLV att patienter som uppnår långtidsöverlevnad har samma livskvalitetsvikt oberoende av tidigare behandlingstyp eller hälsostadie. TLV bedömer att det är sannolikt att denna livskvalitetsvikt är lägre än normalpopulationen. I en tidigare utvärdering av CAR-T-behandling (dnr. 51/2018) gjordes antagandet att livskvalitetsvikterna vid långtidsöverlevnad är 5 procent lägre än den åldersjusterade normalpopulationen. Detta antagande görs även i denna utredning. Detta motsvarar en livskvalitetsvikt på 0,893 för patienter <25 år. Denna siffra åldersjusteras sedan i linje med företagets åldersjustering. För att visa på den stora osäkerheten associerad med livskvalitetsvikterna presenteras flera alternativa scenarion i TLV:s känslighetsanalys.

TLV ser det som rimligt att cytokinfrisättningssyndrom leder till en stor livskvalitetsförlust. Då cytokinfrisättningssyndrom oftast är reversibelt och endast sker under en kortare tid, påverkar detta inte resultatet i någon större omfattning. Företaget har även inkluderat en stor livskvalitetsförlust till följd av allogen stamcellstransplantation. TLV bedömer att livskvalitetsförlusten till följd av allogen stamcellstransplantation är lång. Speciellt i förhållande till storleken på livskvalitetsförlusten. Då företaget inte specifikt räknat med livskvalitetsförlust kopplat till kronisk transplantat-mot-värdsjukdom[75] som drabbar en del patienter till följd av stamcellstransplantation kan det dock vara rimligt att anta att den långsiktiga livskvalitetsförlusten för dessa bidrar till den höga livskvalitetsförlust som antagits under det första året.

Företaget har inte inkluderat någon specifik livskvalitetsförlust kopplat till reducerat B-cellsantal då det är väldigt få fall av grad 3/4 som har observerats. I ELIANA och ENSIGN var det [---] respektive [---] procent av patienter som uppvisade B-cellsreducering av grad 3/4.

[75] GVHD, graft versus host disease

TLV:s bedömning:
Med hänsyn till den information som finns bedömer TLV att det är rimligt att följa de lägre livskvalitetsvikterna redovisade i ELIANA under de första 5 åren. Efter 5 år antar TLV att alla överlevare har en livskvalitet som är 5 procent lägre än den åldersjusterade normalpopulationens.

Biverkningar täcks till mestadels av livskvalitetsvikterna för vardera hälsostadie. Effekten av dessa biverkningar är dock marginell sett till hela patientpopulationen och den långa tidshorisonten, vilket gör att TLV inte tittar närmare på dessa. Undantaget skulle kunna vara långvarig B-cellsreducering. Vilka kliniska konsekvenser detta kan få är dock okänt då det saknas långtidsuppföljning. TLV antar att det är tillräckligt få patienter som drabbas av långsiktiga biverkningar att det inte kommer ha någon större effekt på livskvalitetsvikterna ur ett längre perspektiv.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnader är hämtade från TLV:s prisdatabas, Apoteket.se och prislistan för avtalsläkemedel för regionerna Stockholm och Gotland. Kostnader för administrering och annan typ av behandling är hämtade från Socialstyrelsen.

Behandling med Kymriah inkluderar, utöver läkemedelskostnad, kostnad för förberedande behandling i form av leukaferes, förberedande kemoterapi, cellinfusion samt övervakning/uppföljning. Företaget beräknar att kostnaden för de förberedande behandlingarna leukaferes och kemoterapi är cirka 180 000 kronor per patient.

Tabell 7: Kostnader för förberedande behandling

		Andel patienter	Antal dagar	Kostnad per dag/kr
Leukaferes+ Cellfrysning		100%	-	73 180*
Lymfodepletion	Öppenvård	34%	-	11 861*
	Slutenvård	66%	14	10 168

*Total kostnad

Företaget har inte räknat med några kostnader för behandling i väntan på Kymriah. Detta är dock en mindre kostnad i sammanhanget och påverkar därför inte resultatet i någon större utsträckning.

Kymriah har i nuläget inget upphandlat pris. Företagets har angivit att priset för Kymriah är 3 250 000 kronor. Detta inkluderar kostnader associerade med CAR T-cellbehandling till exempel, transport, tillverkning, kvalitetskontroller och administrering. Företaget tar betalt för Kymriah först när patienten behandlas med de modifierade T-cellerna. Om patienten avbryter innan behandling, inkluderas inte några kostnader för till exempel beställning och tillverkning som sker innan avbrottet av behandlingen.

Företaget inkluderar 26 dagars sjukhusvistelse för infusion av Kymriah och efterföljande kontroller till en kostnad av cirka 260 000 kronor. Baserat på ELIANA-studien spenderar patienter även ytterligare 1,78 dagar på intensivvårdsavdelning till följd av behandlingen. Kostnaden för detta är 45 000 kronor. Kostnaden för behandling med Kymriah, inklusive förberedande behandling, uppgår således till cirka 3 740 000 kronor.

Tabell 8: Behandlingskostnader för Kymriah

	Antal dagar	Kostnad per dag/kr	Total kostnad/kr
Vårddag på sjukhus	25,85	10 168	262 850
Intensivvårdsavdelning	1,78	25 345	45 114

Företaget estimerar att kostnaden för behandling med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid är cirka 650 000 kronor. Dosering och behandlingslängd för klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid baseras på Hijiya et al 2011. Företaget antar att patienter spenderar 28 dagar på sjukhus, i linje med tiden på sjukhus för palliativ behandling rapporterat i Gaynon et al. 2006[76]. Kostnaderna för klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid presenteras i tabell 9.

Tabell 9: Behandlingskostnader för klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid.

	Kostnad per cykel/kr	Andel patienter i varje cykel
Klofarabin cykel 1 (induktion)	277 765	100%
Klofarabin cykel 2 (konsolidering)	222 212	32%
Klofarabin cykel 3 (konsolidering)	222 212	8%
Total kostnad	366 650	

TLV:s diskussion
Kymriah-studierna visar att det råder stor spridning i antalet vårddagar för patienter under behandling, vilket leder till osäkerhet i kostnadsberäkningarna. I ELIANA-studien redovisas att mediantiden på sjukhus var 29 dagar, med den övre delen av spannet på 214 dagar. Då kostnaden för vårddagar på sjukhus och tid på intensivvårdsavdelning är relativt hög kan avvikelser i antalet vårddagar komma att påverka kostnaden per QALY.

TLV anser att kostnaden för klofarabinkombinationen är en rimlig proxy för en individualiserad kemoterapibehandling. Det finns dock en viss osäkerhet kring antalet sjukhusdagar för patienter behandlade med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid. Antalet dagar för dessa patienter har baserats på en studie från 2006 över patienter behandlade med salvage therapy.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att företagets antaganden kring behandlingskostnader i huvudsak är rimliga. Kostnaden för leukaferes bedöms vara hög och justeras i enlighet med Region Östergötlands prislista 2019[77] till 7460kr. TLV bedömer att då kostnaden för vårddagar i samband med infusion av Kymriah och klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid är relativt hög kan variationer i antalet vårddagar komma att påverka kostnaden per QALY.

Kostnaden för klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid i modellen bedöms som en rimlig representation för den individualiserade kemoterapibehandlingen. Kostnaden för allogen stamcellstransplantation, som antas vara möjligheten för dessa patienter att uppnå långtidsöverlevnad, presenteras i stycke 2.2.2.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget estimerar att kostnaden för allogen stamcellstransplantation är cirka 2 200 000 kronor. För patienter behandlade med Kymriah beräknas [--] procent genomgå efterföljande allogen stamcellstransplantation. Motsvarande siffra för patienter behandlade med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid är 38 procent. Detta resulterar i en genomsnittlig kostnad på cirka [-------] kronor för patienter behandlade med Kymriah jämfört med cirka 830 000 kronor för patienter behandlade med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid.

[76] GAYNON PS, HARRIS RE, ALTMAN AJ, et al. Bone marrow transplantation versus prolonged intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia and an initial bone marrow relapse within 12 months of the completion of primary therapy: Children's Oncology Group study CCG-1941. J Clin Oncol. Jul 1 2006;24(19):3150-3156.
[77] Regions Östergötland. Prislista 2019 - *Klinisk immunologi och transfusionsmedicin*, https://vardgivarwebb.regionostergotland.se/Startsida/Verksamheter/DC/Laboratoriemedicin/Prislista-LMC/

Den totala kostnaden för uppföljning efter behandling med Kymriah är cirka 200 000 kronor och efter behandling med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid cirka 60 000 kronor. Den genomsnittliga månadskostnaden för uppföljning efter behandling presenteras i tabell 10.

Tabell 10: Kostnader för uppföljning efter behandling

Hälsostadie	Kymriah	CEC
EFS (år 1)	10 115 kr	3 447 kr
EFS (år 2)	1 457 kr	1 457kr
EFS (år 3-5)	729 kr	729 kr
EFS (efter 5 år)	729 kr	364 kr
PD	3 447 kr	3 447 kr

Företaget har räknat med biverkningar av grad 3 och 4 som inträffar hos fler än 5 procent av patienterna i någon av behandlingsarmarna. Biverkningsprofilen för patienter behandlade med Kymriah hämtas från ELIANA-studien medan Hijiya et al 2011 används för klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid. Raetz et al. 2008 används för biverkningar efter allogen stamcellstransplantation. Kostnaden för olika typer av biverkningar är hämtade från NHS referensprislista 2015–2016 och är justerade till svenska priser[78].

Det finns två typer av biverkningar som är speciellt framträdande vid behandling med Kymriah: CRS och B-cellsreducering. Kostnader för dessa biverkningar presenteras separat i tabell 11.

Tabell 11: Kostnader för hantering av CRS och B-cellsreducering aplasi

	Andel patienter	Daglig kostnad/ enhetskostnad per infusion/kr	Antal doser	Total kostnad/kr
CRS: Pediatrisk intensivvårdsavdelning	[--]	25 345	[--]	[--------]
CRS: Tocilizumab, behandling	[--]	9 525	[--]	[------]
CRS: Tocilizumab, administrering	[--]	9 060	[--]	[------]
Total CRS kostnad per händelse				[--------]
B-cellsreducering: IVIG[79]	[--]	8 100	[--]	[------]
B-cellsreduceringi: Administreringskostnad	[--]	9 060	[--]	[--------]
Total IVIG kostnad per händelse för B-cellsreducering				[--------]

*I den hälsoekonomiska modellen motsvarar IVIG-behandling en dos i månaden

Den genomsnittliga behandlingskostnaden för alla typer av biverkningar är cirka 280 000 kronor efter behandling med Kymriah och cirka 20 000 kronor efter behandling med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid. Företaget har inkluderat en genomsnittlig kostnad på cirka 90 000 kronor för vård i livets slutskede.

TLV:s diskussion

Det finns inte några långtidsstudier som visar på hur lång tid patienter är drabbade av reducerat antal B-celler och eventuellt kommer att vara i behov av behandling med IVIG. Företaget har baserat andelen patienter samt mediantiden till att B-cellerna återhämtat sig på ELIANA med datum för senaste datainsamling april 2017. TLV bedömer att detta sannolikt är en underskattning och baserar istället sin uppskattning på den senaste uppföljningen från ELIANA april 2018 där TLV utgår från andelen ([---]) som behandlats med IVIG och mediantiden ([---

[78] Har justerat till 2018 svenska kronor med konsumentprisindex från Statistiska Centralbyrån. Valutakurs: GBG/SEK=11,7
[79] Intravenöst Immunoglobulin

-] månader) till B-cellsåterhämtning. Företaget har även redovisat tid för B-cells återhämtning i ENSIGN (oktober 2017). I den studien hade [--] procent fått IVIG-behandling med en medianåterhämtningstid på [---] månader.

Det är möjligt att en andel patienter kommer behöva IVIG-behandling under lång tid och då tidshorisonten är väldigt lång kan långvariga biverkningar ha en stor påverkan på kostnaden per QALY. Företaget anger att uppgifter om IVIG-behandling inom studien kan vara underrapporterade varför TLV inte väljer att inkludera dessa uppgifter i sin redovisning men detta visar på osäkerheten som råder kring IVIG-behandling. Vid IVIG-behandling anpassas dosen efter patientens vikt vilken inte varieras i modellen samt att behandlingsfrekvensen också varierar med tillståndets allvarlighet. Den hälsoekonomiska modellen utgår från patienters medelvikt i ELIANA samt en behandling i månaden.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att kostnaden för behandling med allogen stamcellstransplantation är rimlig.

TLV bedömer att kostnaden för biverkningar, med undantag för cytokinfrisättningssyndrom och reducering av antalet B-celler, inte påverkar resultatet i någon större uträckning. TLV bedömer att kostnaden för behandling och omhändertagande för cytokinfrisättningssyndrom kan vara rimlig.

TLV bedömer, baserat på ELIANA, att den mest rimliga uppskattningen av andelen patienter i behov av IVIG-behandling till följd av B-cellsreducering är [--] procent. Dessa antas behöva behandling i [---] månader. Denna uppskattning är mycket osäker, då det är okänt hur länge biverkningen håller i sig. En långvarig användning av IVIG-behandling kan leda till att kostnaden per QALY ökar markant.

2.2.3 Indirekta kostnader

Företaget har inte räknat med indirekta kostnader i sitt grundscenario.

TLV:s bedömning:
TLV inkluderar inte indirekta kostnader i sitt grundscenario. Det finns inte heller möjlighet i den hälsoekonomiska modellen att göra känslighetsanalys med indirekta kostnader. TLV noterar dock att på grund av potentialen till bot finns det anledning att tro att behandlingen kan leda till mer än livsförlängning, detta i form av till exempel möjligheten att arbeta under livet.

3 Resultat

Indikationen för Kymriah vid B-ALL avser en mycket liten patientgrupp med ett mycket svårt sjukdomstillstånd för vilket det är svårt att genomföra randomiserade kontrollerade studier. Kymriah kan ge stora hälsovinster för en patientgrupp för vilken det är angeläget att utöka möjligheten till potentiellt botande behandling. Därför kan den mycket höga osäkerheten i bedömningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår accepteras.

Företaget beräknar att kostnaden per QALY uppgår till ungefär 370 000 kronor. TLV bedömer att underlaget är mycket osäkert och presenterar därför inte ett grundscenario utan ett spann. TLV uppskattar att kostnaden per QALY sannolikt ligger någonstans mellan 500 000 – 1 100 000 kronor.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Standardbehandling antas bestå av klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid.
- Företagets analys baseras på de patienter som behandlats med de modifierade cellerna.
- För att modellera effekten (OS och EFS) av behandling med Kymriah används Kaplan-Meier-estimat fram till månad 55. Viktade parametriska funktioner används sedan för att estimera överlevnaden mellan månad 55 och 60. Vid månad 60 antas patienter uppnå långtidsöverlevnad.
- Mortaliteten vid långtidsöverlevnad antas vara 9 gånger högre än den åldersjusterade normalpopulationen.
- Företaget gör det förenklade antagandet att EFS-kurvan är horisontell från månad 60 fram tills dess att den möter OS-kurvan. Därefter övergår lutningen till samma som för OS-kurvan.
- För att modellera effekten (OS och EFS) av behandling med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid används Kaplan-Meier-estimat fram till månad 36. Därefter används hasardkvoten mellan Kymriah och klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid från företagets MAIC. Denna appliceras till månad 60 då patienter förväntas uppnå långtidsöverlevnad.
- För att modellera EFS-kurvan för klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid appliceras hasardkvoten från en brittisk ALL-studie, på den estimerade OS-kurvan fram till månad 60. Företaget gör sedan det förenklade antagandet att EFS-kurvan är horisontell fram till dess att den möter OS-kurvan.
- Efter 60 månader antas mortaliteten även i denna patientgrupp vara 9 gånger högre än normalpopulationen.
- Livskvalitetsvikter baseras på Kelly 2015.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I tabell 12 presenteras företagets grundscenario. Kymriah är betydligt dyrare än jämförelsealternativet, men estimeras även leda till en betydligt större QALY-vinst. Den beräknade kostnaden enligt företagets hälsoekonomiska modell ligger på cirka 370 000 kronor per QALY.

Tabell 12: Företagets grundscenario

	Kymriah	CEC	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	*3 250 000*	*366 650*	*2 883 350*
Övriga sjukvårdskostnader	*1 387 254*	*1 262 548*	*124 706*
Kostnader, totalt	4 637 254	1 629 198	3 008 056
Levnadsår	11,29	2,06	9,23
QALY:s	9,60	1,47	8,13
Kostnad per vunnet levnadsår*	325 953		
Kostnad per vunnet QALY	370 102		

* Levnadsår odiskonterat: Kymriah 20,85; klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid följt av allogen stamcellstransplantation 3,17

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget presenterar flera känslighetsanalyser varav ett antal av dessa visas i tabell 12.

Tabell 13: Företagets känslighetsanalys

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/ QALY
Grundscenario		3 008 056	8,13	370 102
Tidshorisont	20 år	2 963 393	5,01	591 133
	50 år	3 001 634	7,87	381 330
Livskvalitet	ELIANA	3 008 056	7,14	421 507
Diskonterings-ränta	QALY:s=0; Kostnader=0	3 118 709	15,14	205 994
Jämförelse-alternativ	Extrapolera med parametrisk funktion (viktad baserat på AIC) istället för hasardkvot	2 968 557	5,51	539 161
B-cellsreduce-ring : IVIG be-handling	Behandling under hela peri-oden i EFS för de som inte genomgick allogen stamcells-transplantation	4 563 163	8,13	561 437
ITT-analys	Metod: Observerad data	2 336 615	7,35	318 085
	Metod: ”Decision tree”	2 338 703	6,78	345 165

3.2 TLV:s övre och lägre scenario

På grund av den stora osäkerheten i den hälsoekonomiska modellen väljer TLV att presentera resultatet från sin analys som ett spann. Detta spann drivs av andelen patienter som blir långtidsöverlevare i båda behandlingsarmarna där en antagen övre andel patienter som uppnår långtidsöverlevnad uppgår till 42 respektive 23 procent för patienter behandlade med Kymriah och klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid syftande till allogen stamcellstransplantation. Den lägre andelen långtidsöverlevare beräknas vara 31 respektive 17 procent. Detta, tillsammans med TLV:s andra antaganden resulterar i ett spann som sträcker sig mellan 500 000 kronor och 1 100 000 kronor per QALY.

Viktiga antaganden i TLV:s scenarion

- Standardbehandling antas bestå av klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid med syfte att uppnå allogen stamcellstransplantation. Det är bland de som genomgått allogen stamcellstransplantation som potentiella långtidsöverlevare finns.
- TLV baserar sin analys på studierna ELIANA och ENSIGN (patientkaraktäristika och effekt under den tid då Kaplan-Meier-estimat används i modellen). Uppskattning av andelen potentiella långtidsöverlevare baseras på ELIANA.
- ITT-populationen används istället för den begränsade populationen (mITT).
- För patienter behandlade med Kymriah beräknar TLV att den högsta andelen långtidsöverlevare är runt 42 procent. Kaplan-Meier-estimat används fram till månad 21. Därefter appliceras en konstant återfallstakt fram till månad 60 då patienter förväntas uppnå långtidsöverlevnad.
- För patienter behandlade med Kymriah beräknar TLV att den lägsta andelen långtidsöverlevare är runt 31 procent. Kaplan-Meier-estimat används fram till månad 21. Därefter appliceras en konstant återfallstakt fram till månad 60 då patienter förväntas uppnå långtidsöverlevnad.
- För patienter behandlade med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid beräknar TLV att den högsta andelen långtidsöverlevare är runt 23 procent. Kaplan-Meier-estimat används fram till månad 12. Därefter appliceras en konstant återfallstakt fram till månad 60 då patienter förväntas uppnå långtidsöverlevnad. TLV antar att hasardkvoten mellan OS och EFS är 1 under hela tidshorisonten.
- För patienter behandlade med klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid beräknar TLV att den lägsta andelen långtidsöverlevare är runt 17 procent. Kaplan-Meier-estimat används fram till månad 12. Därefter appliceras en konstant återfallstakt fram till månad 60 då patienter förväntas uppnå långtidsöverlevnad. TLV antar att hasardkvoten mellan OS och EFS är 1 under hela tidshorisonten.
- TLV antar att mortaliteten efter 60 månader är 21 gånger högre än normalpopulationens.
- TLV använder livskvalitetsvikter från ELIANA-studien fram till månad 60 då patienter förväntas uppnå långtidsöverlevnad. Efter månad 60 antas livskvalitetsvikten vara 5 procent lägre än livskvaliteten hos den åldersjusterade normalpopulationen.
- TLV utgår från andelen patienter som behandlats med IVIG baserat på den senaste uppföljningen från ELIANA april 2018.
- Kostnaden för leukaferes justeras till cirka 7000 kronor.

3.2.1 Resultat med TLV:s antagande om 31% långtidsöverlevnad för patienter behandlade med Kymriah och 23% långtidsöverlevnad för patienter behandlade med kemoterapikombination syftande till allogen stamcellstransplantation

I tabell 14 presenteras TLV:s scenario för den övre delen av spannet där andelen långtidsöverlevare antas vara 31 procent för patienter behandlade med Kymriah. För jämförelsealternativet, där patienter först behandlats med en individualiserad kemoterapi med syftet att sedan genomgå en stamcellstransplantation, antas långtidsöverlevnaden vara 23 procent. Detta scenario resulterar i TLV:s övre skattning på cirka 1 100 000 kronor per QALY

Tabell 14: TLV:s resultat baserat på 31% respektive 23% långtidsöverlevnad

	Kymriah	CEC	Ökning/ minskning
*Läkemedelskostnad**	*2 619 500*	*366 650*	*2 252 850*
Övriga sjukvårdskostnader	*1 422 535*	*1 251 693*	*170 842*
Kostnader, totalt	4 042 035	1 618 343	2 423 692
Levnadsår**	7,99	5,51	2,48
QALY:s	6,56	4,41	2,15
Kostnad per vunnet levnadsår	976 867		
Kostnad per vunnet QALY	1 127 596		

* Läkemedelskostnad för ITT-populationen; beräkning: 3 250 000 * 0,806=2 619 500

** Levnadsår odiskonterat: Kymriah 13,22 år; Kemoterapikombination syftande till allogen stamcellstransplantation 9,37 år

De mest relevanta resultaten från TLV:s känslighetsanalys presenteras i tabell 15. I känslighetsanalysen presenteras fler scenarion med olika andel långtidsöverlevnad för att visa på den stora osäkerheten i denna variabel. Det är även den variabel, tillsammans med diskonteringsräntan, där små förändringar har störst påverkan på kostnaden per QALY. På grund av den långa tidshorisonten påverkar valet av diskonteringsränta storleken på QALY-vinsten dock är påverkan på kostnaderna mindre då den största delen av kostnaderna uppstår i början av modellen.

Tabell 15 TLV:s känslighetsanalys baserat på 31% respektive 23% långtidsöverlevnad

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/ QALY
Grundscenario		2 423 692	2,15	1 127 596
Tidshorisont	50 år	2 422 862	2,13	1 135 674
	20 år	2 408 578	1,63	1 481 330
Andelen långtidsöverlevare som behandlats med Kymriah	37%	2 431 156	3,16	770 280
	34%	2 427 433	2,65	914 816
	28%	2 419 931	1,64	1 472 070
Andelen långtidsöverlevare som behandlats med CEC	20%	2 424 983	2,66	912 088
	17%	2 426 296	3,17	765 258
Mortalitetsrisk	61 gånger normalpopulationen	2 416 629	1,83	1 318 276
	15 gånger normalpopulationen	2 425 528	2, 23	1 087 964
	9 gånger normalpopulationen	2 427 946	2,33	1 040 678
Livskvalitet	Enligt Kelly 2015	2 423 692	2,29	1 057 248
	Efter 60 månader -10% jämfört med normalpopulationen	2 423 692	2,08	1 162 718
IVIG-behandling	73% under 21,59 månader	2 313 444	2,15	1 076 304
Allo-SCT	Justera för ökat antal behandlade med allogen stamcellstransplantation 50%	2 159 921	2,22	973 483
Diskonteringsränta	QALY:s=0; Kostnader=0	2 459 192	3,29	747 426
	QALY:s=0; Kostnader=3	2 423 692	3,29	736 636
	QALY:s=3; Kostnader=0	2 459 192	2,15	1 144 112

3.2.2 Resultat med TLV:s antagande om 42% långtidsöverlevnad för patienter behandlade med Kymriah och 17% långtidsöverlevnad för patienter behandlade med kemoterapikombination syftande till allogen stamcellstransplantation

I tabell 16 presenteras TLV:s scenario för den nedre delen av spannet där andelen långtidsöverlevare antas vara 42 procent för patienter behandlade med Kymriah. För jämförelsealternativet, där patienter behandlas med en individualiserad kemoterapibehandling med syftet att sedan genomgå en stamcellstransplantation, antas långtidsöverlevnaden vara 17 procent. Detta scenario resulterar i TLV:s lägre skattning på cirka 500 000 kronor per QALY.

Tabell 16 TLV:s resultat baserat på 42% respektive 17% långtidsöverlevnad

	Kymriah	CEC	Ökning/ minskning
*Läkemedelskostnad**	*2 619 500*	*366 650*	*2 252 850*
Övriga sjukvårdskostnader	*1 436 765*	*1 249 089*	*187 676*
Kostnader, totalt	4 056 265	1 615 739	2 440 526
Levnadsår**	10,13	4,32	5,81
QALY:s	8,40	3,39	5,01
Kostnad per vunnet levnadsår*	419 929		
Kostnad per vunnet QALY	487 240		

*Läkemedelskostnad för ITT-populationen; beräkning: 3 250 000 * 0,806=2 619 500

** Levnadsår odiskonterat: Kymriah 17,20 år; Kemoterapikombination syftande till allogen stamcellstransplantation 7,18 år

De mest relevanta resultaten från TLV:s känslighetsanalys presenteras i tabell 17. Känslighetsanalysen för denna lägre skattning av kostnaden per QALY är, förutom justeringen av andelen långtidsöverlevare, samma som för den övre skattningen.

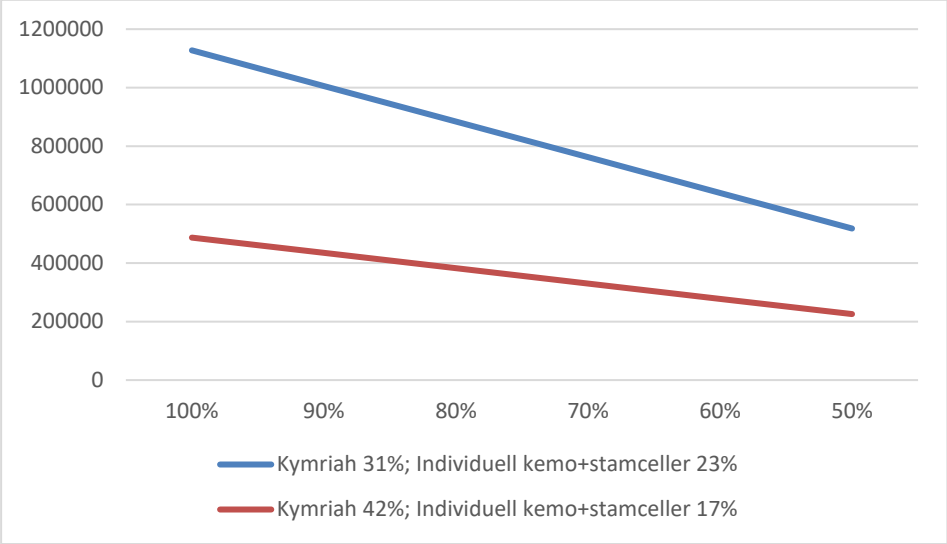
Tabell 17 TLV:s känslighetsanalys baserat på 42% respektive 17% långtidsöverlevnad

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/ QALY
Grundscenario		**2 440 526**	**5,01**	**487 240**
Tidshorisont	50 år	2 438 572	4,96	491 765
	20 år	2 412 003	3,37	715 089
Andelen långtidsöverlevare som behandlats med Kymriah	45%	2 450 442	5,46	448 585
	39%	2 436 233	4,51	539 965
	36%	2 432 520	4,01	606 631
Andelen långtidsöverlevare som behandlats med CEC	20%	2 439 213	4,50	542 405
	23%	2 437 922	3,99	611 353
Mortalitetsrisk	61 gånger normalpopulationen	2 429 646	4,02	604 125
	15 gånger normalpopulationen	2 443 395	5,26	464 684
	9 gånger normalpopulationen	2 447 246	5,58	438 529
Livskvalitet	Enligt Kelly 2015	2 440 525	5,11	477 281
	Efter 60 månader -10% jämfört med normalpopulationen	2 440 525	4,81	507 586
IVIG-behandling	73% under 21,59 månader	2 330 277	5,01	465 230
Allo-SCT	Justera för ökat antal behandlade med allogen stamcellstransplantation 50%	2 176 735	5,08	428 643
Diskonteringsränta	QALY:s=0; Kostnader=0	2 505 414	8,52	294 009
	QALY:s=0; Kostnader=3	2 440 525	8,52	286 394
	QALY:s=3; Kostnader=0	2 505 414	5,01	248 323

3.2.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I figur 11 presenteras kostnaden per vunnet QALY vid olika prisnivåer av Kymriah. Den blå och röda linjen representerar den övre respektive nedre delen av TLV:s uppskattning av vad kostnaden per QALY kan tänkas vara vid olika prisnivåer. Beräkningar utifrån nuvarande underlag är mycket osäker och det finns flera scenarion som inte specificerats i utredningen som TLV bedömer är rimliga och som faller inom dessa två uppskattningar. Med 10 procents återbäring faller TLV:s uppskattning för kostnad per vunnet QALY under 1 miljon kronor för samtliga scenarion.

Figur 11: Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [-] patienter skulle behandlas med Kymriah årligen i Sverige. Detta utifrån att [-] stycken bedöms vara aktuella enligt indikation men att några patienter förväntas ingå i kliniska prövningar.

TLV:s kliniska experter uppskattar att antalet patienter som skulle behandlas med Kymriah till mellan 2 och 7 per år vid behandling enligt indikation.

TLV:s bedömning: Företaget uppskattar att [-] patienter/år skulle behandlas med Kymriah. TLV bedömer att den siffran kan vara underskattad.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

Indikationen för Kymriah vid B-ALL avser en mycket liten patientgrupp med ett mycket svårt sjukdomstillstånd för vilket det är svårt att genomföra randomiserade kontrollerade studier. Kymriah kan ge stora hälsovinster för en patientgrupp för vilken det är angeläget att utöka möjligheten till potentiellt botande behandling. Därför kan den mycket höga osäkerheten i bedömningen av kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår accepteras.

Osäkerheten i resultaten är mycket hög då underlaget för bedömning av viktiga parametrar i den hälsoekonomiska modellen är mycket begränsat varför antaganden görs för dessa. Andelen potentiella långtidsöverlevare med både Kymriah och jämförande behandling, omfattning av IVIG-behandling samt den ökade mortaliteten för långtidsöverlevare i förhållande till normalpopulationen är faktorer som har stor påverkan på kostnaden per QALY men där data saknas. Därför bygger dessa faktorer i den ekonomiska modellen på antaganden. Data med mycket begränsad uppföljningstid ligger således till grund för lång extrapolering av effekt då denna behandling är potentiellt botande. Underlaget i denna utvärdering är mycket begränsat och det exakta numerära resultatet av kostnaden per QALY är därmed mycket osäkert. Av denna anledning presenterar TLV sin utvärdering som ett spann med en uppskattad kostnad per QALY på 500 000 – 1 100 000 kronor.

Det är sannolikt att många av patienterna som kommer att behandlas med Kymriah i Sverige kommer att ha genomgått en stamcellstransplantation innan behandling med Kymriah. En mindre andel av dessa patienter ingick i underlaget för klofarabin i kombination med etoposid och cyklofosfamid och majoriteten i ELIANA hade genomgått en stamcellstransplantation. Det är inte sannolikt att resultatet för en sådan renodlad bedömning skulle resultera i en mindre relativ effektskillnad i jämförelse med resultatet för Kymriah. Därför bedömer TLV att det inte

är sannolikt att kostnadseffektiviteten skulle vara sämre än uppskattningen i detta underlag för den gruppen patienter.

Givet de stora osäkerheterna, men även den stora potential avancerade gen- och cellterapier 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 gen- och cellterapier som behandlingsprincip.

Behandling med Kymriah sker genom en engångsbehandling där kostnaden enligt föreliggande modell tillkommer vid infusion. 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 behandlingskostnaderna, kan avbrytas för patienter som inte bedöms ha nytta av behandlingen.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Scottish Medicines Consortium i Skottland rekommenderar användningen av Kymriah för den aktuella indikationen. I beslutet poängteras att det är ett mycket sällsynt sjukdomstillstånd och till sjukdomens svårighetsgrad (hög dödlighet). Företaget har gett en konfidentiell rabatt på läkemedlet som gör att kostnaden bedöms som rimlig i förhållande till effekten.

Legemiddelverket i Norge rekommenderar Kymriah för den aktuella indikationen. I rekommendationen noteras den stora osäkerheten i resultatet. Då det är en liten patientpopulation med ett allvarligt sjukdomstillstånd så ställs dock mindre krav på dokumentation och betalningsviljan kan då tänkas vara högre än vanligt. Den norska myndigheten bedömer att kostnaden för Kymriah kan vara rimlig i förhållande till effekten.

National Institute for Health and Care Excellence, NICE, i Storbritannien bedömer i sin hälsoekonomiska analys att kostnaden per QALY är högre än vad som generellt sett accepteras. Mer data över t.ex. total överlevnad, efterföljande allogen stamcellstransplantation och immunoglobulinbehandling behövs för att minska osäkerheten kring effekt och kostnadseffektivitet. I september 2018 rekommenderade NICE att Kymriah ska finansieras genom sin så kallade Cancer Drugs Fund. Efter november 2018 rekommenderas Kymriah förutsatt att villkoren i deras ”managed access agreement” uppfylls.

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.