

Hälsoekonomisk bedömning av Kymriah (tisagenlecleucel)

Infusionsvätska, dispersion

Utvärderad indikation

Vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom efter två eller flera linjer av systemisk behandling.

Datum för beslut av underlag: 2024-02-22

Klinikläkemedelsuppdraget

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

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Jan Wahlström (medicinsk utredare), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (jurist)

Kliniska experter: Martin Erlanson, med dr, överläkare vid Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus i Umeå. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Novartis

Diarienummer: 67/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Follikulärt lymfom (FL) är en lågmalign tumörsjukdom som utgår från immunsystemets B-celler. Varje år diagnosticeras cirka 250 personer i Sverige med FL. Medianåldern vid diagnos är 64 år.
- Den aktuella hälsoekonomiska bedömningen avser Kymriah (tisagenlecleucel) för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (FL) efter två eller flera linjer av systemisk behandling.
- Kymriah är en chimär antigenreceptor (CAR)-T-cellsbehandling. Patientens T-celler renas fram ur blodet och modifieras på genetisk väg så de uttrycker en receptor riktad mot proteinet CD19 som uttrycks i höga nivåer på ytan av lymfomcellerna, varefter T-cellerna återförs till patienten. Antigen-specifik aktivering av Kymriah leder till att CAR-T-cellerna dödar cancercellerna.
- TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Kymriah är kemoterapi vilket i den hälsoekonomiska modellen representeras av en korg av olika behandlingar i kombination med antikropp riktad mot CD20.
- Basen för den aktuella hälsoekonomiska bedömningen utgörs av den enarmade fas 2-studien ELARA. Resultaten från denna studie har jämförts indirekt i en matchad jämförelse med data för patienter behandlade med kemoterapi i den retrospektiva studien ReCORD-FL. Enligt de matchade indirekta jämförelserna förelåg en statistiskt signifikant bättre effekt av Kymriah avseende progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS).
- Priset för Kymriah som används i den hälsoekonomiska modellen är 3 250 000 kronor per behandling. Till detta kommer kostnad för förberedelser och efterföljande vård i samband med infusion av Kymriah. Kostnaden för jämförelsealternativet kemoterapi är mycket liten jämfört med kostnaden för Kymriah.
- Osäkerheten i resultaten är mycket hög och ligger främst i effekten för Kymriah relativt kemoterapi.
- Trots osäkerheten har TLV beräknat två scenarier för kostnadseffektivitet för Kymriah där kostnaden per vunnet QALY är 1,7 miljoner kronor i det ena och 2,2 miljoner kronor i det andra. Skillnaden mellan scenarierna är att i det förstnämnda är sannolikheten att avlida inte vid något tillfälle högre för patienter behandlade med Kymriah än för patienter behandlade med kemoterapi.

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

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Follikulärt lymfom.....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi	18
3.1	Effektmått.....	18
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	23
4	Resultat	25
4.1	Företagets grundscenario.....	25
4.2	TLV:s grundscenario.....	27
4.3	Samlad bedömning av resultaten.....	29
	Bilagor	30
	Bilaga 1 – Baslinjekaraktäristika ELARA	30
	Bilaga 2 – Baslinjekaraktäristika före och efter viktning	32
	Bilaga 3 – Långsiktig överlevnadsdata i follikulärt lymfom.....	34

1 Bakgrund

TLV har tidigare gjort en hälsoekonomisk bedömning av Kymriah vid behandling av recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) efter två eller flera linjer av systemisk behandling (dnr 133/2020) och vid behandling av patienter upp till 25 års ålder med akut lymfatisk B-cellsleukemi (ALL) som är refraktära, recidiverande efter stamcellstransplantation eller vid andra eller senare recidiv (dnr 50/2018, dnr 1105/2019).

För Kymriah finns avtal inom regionernas samverkansmodell med rekommendation att behandlingen kan användas till pediatrika och unga vuxna patienter upp till 25 års ålder med akut lymfatisk B-cellsleukemi (B-ALL) som är refraktära, recidiverande efter transplantation, eller vid andra eller senare recidiv.

2 Medicinskt underlag

2.1 Follikulärt lymfom¹

Follikulärt lymfom är en malign tumörsjukdom som utgår från immunsystemets B-lymfocyter. Follikulära lymfom tillhör gruppen "lågmaligna lymfom". Den förväntade överlevnaden vid diagnos är lång, trots att lymfomet anses obotligt.

Stigande ålder är en riskfaktor. Medianålder vid diagnos är 64 år. Incidensen är cirka 250 fall per år i Sverige, vilket innebär att det är en av de vanligaste undergrupperna av lymfom. Ungefär lika många män som kvinnor drabbas. Det finns ingen stor ärftlig benägenhet.

Symtomen visar sig i form av lymfkörtelförstorningar (på hals, i armhålor och i ljumskar), bukbesvär och trötthet.

Ett speciellt problem som uppkommer hos 10–20 procent av patienterna med follikulärt lymfom är att lymfomet går över till ett högmalignt lymfom, så kallad transformation, oftast till diffust storcelligt B-cellslymfom.

Majoriteten av patienterna med follikulärt lymfom dör idag inte längre i sin lymfomsjukdom. Största risken för förkortad överlevnad är att få behandlingskrävande återfall inom två år efter kombinationen rituximab/cytostatika som första linjens behandling.

2.2 Läkemedlet

Kymriah är en autolog² chimär antigenreceptor (CAR)-T-cellsterapi med substansnamnet tisagenlecleucel. 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 för indikationer vid ALL och DLBCL och i april 2022 för aktuell indikation vid follikulärt lymfom. Kymriah är ett avancerat terapiläkemedel³.

¹ Nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från valda delar av Hans Hagberg: Follikulärt lymfom (2021-05-28). Available: www.internetmedicin.se

² Organ eller vävnad från patienten själv

³ Ett läkemedel som baseras på celler, vävnader eller gener. På engelska: Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP

2.2.1 Indikation

För behandling av follikulärt lymfom har Kymriah följande indikation: Kymriah är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (FL) efter två eller flera linjer av systemisk behandling.

2.2.2 Verkningsmekanism

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

2.2.3 Dosering/administrering

Kymriah måste administreras på en kvalificerad klinik. Behandlingen ska initieras under ledning av och övervakas av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och som utbildats i att administrera och hantera patienter som behandlats med Kymriah. Tocilizumab, för användning i händelse av cytokinfrisättningssyndrom (CRS), samt akututrustning måste finnas tillgängligt per patient innan infusionen. Kliniken måste ha tillgång till ytterligare doser av tocilizumab inom 8 timmar.

Kymriah är endast avsett för autolog användning. Enligt produktresumén beräknas att tillverkning och frisläppning av Kymriah vanligen tar cirka 3–4 veckor.

Dosering till vuxna patienter med FL är inom intervallet 0,6 till 6×10^8 CAR-positiva viabla T-celler (ej baserat på kroppsvikt).

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. Cellerna skickas frusna till en tillverkningsenhet och tinas när produktionskapacitet finns. Vid tillverkningsenheten isoleras T-celler som modifieras genetiskt med den virala vektorn följt av expansion⁴ av cellerna. Inför transport tillbaka till behandlingsenheten fryses cellerna som sedan tinas innan de återförs till patient via en central eller perifer venkateter.

Konditionering före behandling (lymfocytreducerande kemoterapi)

Tillgängligheten till Kymriah måste säkerställas innan lymfocytreducerande kemoterapi startas. Vid FL rekommenderas infusion av Kymriah ske två till sex dagar efter genomförd lymfocytreducerande kemoterapi.

Rekommenderad lymfocytreducerande kemoterapi vid FL är: Fludarabin (25 mg/m^2 intravenöst dagligen i tre dagar) och cyklofosamid (250 mg/m^2 intravenöst dagligen i tre dagar med början när den första dosen fludarabin ges).

Övervakning efter infusion

Patienterna ska kontrolleras dagligen för tecken och symtom på cytokinfrisättningssyndrom, neurologiska biverkningar och andra toxiciteter. Läkare ska överväga att vårda patienten på sjukhus under de första tio dagarna efter infusionen eller från första tecken/symtom på cytokinfrisättningssyndrom och/eller neurologiska biverkningar. Efter de första tio dagarna efter infusionen ska patienten följas upp enligt läkarens bedömning. Patienterna ska instrueras att befinna sig i närheten (inom en restid på två timmar) av en kvalificerad klinik i minst fyra veckor efter infusionen.

⁴ Odling av cellerna i syfte att få tillräckliga mängder av celler.

2.3 Behandling

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nedanstående text är baserad på det nationella vårdprogrammet, kapitel 10.6 (Follikulärt lymfom, behandling vid upprepade återfall och palliation)⁵.

Överväg om det finns lämplig klinisk prövning.

Singel-rituximab kan övervägas vid stillsam klinik⁶.

Extern strålbehandling mot symtomgivande lokaler kan övervägas vid behandlingskrävande stillsamt återfall samt för symtomkontroll.

Remissionssyftande kombinationsbehandling med ny regim (t ex CD20-antikropp kombinerad med Bendamustin, CHO(E)P, lenalidomid, IME, DHAP, DHAO/DHAX, IKE, GDP eller GemOx)⁷ och, om remission uppnås, konsolidera med autolog SCT.

Idelalisib⁸ bör övervägas till patienter som fått återfall efter minst två behandlingslinjer och som inte förväntas tolerera remissionssyftande kemoterapi.

Allogen SCT bör starkt övervägas vid recidiv efter autolog SCT, liksom vid cytostatikarefraktär sjukdom.

CAR-T-cellsbehandling vid recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (R/R FL) har godkänts i USA samt i EU: tisagenlecleucel efter två eller flera linjer och axikabtagen-ciloleucel efter tre eller fler linjer av systemisk behandling. Bispecifika antikroppar ligger något efter CAR-T i klinisk utveckling men ett preparat (Lunsumio) finns godkänt i EU. Ingen CAR-T-cellsbehandling eller bispecifik antikropp rekommenderas i nuläget vid behandling av follikulärt lymfom då dessa inte prövs förhandlats.

CD19-antikroppar har använts i kombination med rituximab-lenalidomid och är under utveckling.

Förutom tidigare nämnda regimer finns andra, t.ex. R⁹-gemcitabin, R-klorambucil, och, i en ännu mer palliativ situation, peroralt cyklofosamid, trofosamid eller klorambucil. Steroider kan också fungera. Många cytostatikaregimer kan vara aktiva vid follikulära lymfom och kan erbjuda patienten god palliation som tillägg till annan palliativ behandling.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Det finns ingen konsensus vad gäller optimal behandlingsstrategi för patienter med R/R FL i tredje linjen och senare. Kemoterapi framförs enligt företaget som det lämpligaste jämförelsealternativet baserat på studien ReCORD-FL och bedömning av klinisk expertis. Företagets val av kemoterapi som jämförelsealternativ baseras också på riktlinjerna från den svenska lymfomgruppen⁵.

⁵ Regionala cancercentrum i samverkan *Indolenta B-cellslymfom och hårcellsleukemi, Nationellt vårdprogram 2023-05-30*

⁶ "Stillsam"/"aggressiv" klinik är en subjektiv bedömning. Enligt FLIPI score (se fotnot 21) är stillsam klinik 0-2 riskfaktorer och aggressiv klinik 3-5 riskfaktorer.

⁷ CHOP = cyklofosamid-doxorubicin-vinkristin-prednison, CHOEP = cyklofosamid-doxorubicin-vinkristin-etoposid-prednison, IME = ifosfamid-mesna-metotrexat-etoposid, DHAP = dexametason-högdocytarabin-cisplatin, DHAO/DHAX = dexametason-högdocytarabin-oxaliplatin, IKE = ifosfamid-mesna-karboplatin-etoposid, GDP = gemcitabin + prednison + cisplatin, GemOx = gemcitabin + oxaliplatin

⁸ idelalisib är en fosfatidylinositol-3- kinas (PI3K)-hämmare

⁹ R = rituximab

Företagets val av vilka kemoterapier som ingår i jämförelsealternativet grundas på studien ReCORD-FL. ReCORD-FL är en registerstudie specifikt designad för att utgöra en kontrollgrupp till den pivotala studien för tisagenlekleucel, ELARA. Företagets val av jämförelsealternativ utgörs av en korg bestående av fem olika kemoterapiregimer med eller utan rituximab, baserat på de kemoterapibehandlingar som var vanligast i ReCORD-FL och validerat av företagets svenska kliniska experter (tabell 1). Patienterna antas av företaget vara jämnt fördelade bland de fem behandlingarna (det vill säga 20 procent vikt i korgen för samtliga regimer).

Tabell 1. Företagets val av jämförelsealternativ

Regim	Andel	Ingående läkemedel
R+Bendamustin	20%	rituximab + bendamustin
Bendamustin	20%	bendamustin
R-ICE	20%	rituximab+ ifosfamid + karboplatin+ etoposid
R-FC	20%	rituximab + fludarabin + cyklofosfamid
R-CHOP	20%	rituximab + cyklofosfamid + doxorubicin + vinkristin + prednisolon

TLV:s diskussion

I likhet med företaget bedömer TLV, efter att ha konsulterat TLV:s kliniska expert, att det kliniskt relevanta jämförelsealternativet till Kymriah är remissionssyftande kombinationsbehandling i form av kemoterapi +/- CD20-antikropp (rituximab). För patienter där remission uppnås och som är lämpade för det följs kombinationsbehandlingen av konsolidering i form av autolog eller allogen stamcellstransplantation. TLV:s expert nämner att om patienten är yngre än 65–70 år är stamcellstransplantation ett rimligt mål som alternativ till CAR-T-behandling, och att man i princip ger samma konsolideringsbehandling inför allogen transplantation som för autolog transplantation. För patienter med R/R FL äldre än 70 år står valet enligt experten ofta mellan mer intensiv konventionell behandling eller annan bromsande eller symtomlindrande behandling beroende på patientens övriga mående. Som alternativ till CAR-T är det dock de mer intensiva behandlingarna som är aktuella. Expertens bekräftar att han med mer intensiv konventionell behandling i princip syftar på det som i vårdprogrammet benämns som remissionssyftande kombinationsbehandling.

Som nämnts i stycket om behandlingsrekommendationer kan varken CAR-T-cellsbehandlingar eller bispecifika antikroppar i nuläget rekommenderas eftersom de inte prissförhandlats. De är därför inte aktuella som jämförelsealternativ.

TLV bedömer, med stöd av den kliniska experten, att behandlingsalternativ enbart inriktade på palliation (se stycket om behandlingsrekommendationer) inte är aktuella som jämförelsealternativ till Kymriah.

Det går inte baserat på vårdprogrammet att utse en viss enskild kombinationsbehandling som relevant jämförelsealternativ. TLV bedömer därför, liksom företaget, att det är mest passande att använda en korg (behandlingsmix) av behandlingar som relevant jämförelsealternativ.

Den relativa kliniska effekten är skattad med hjälp av en indirekt jämförelse mot kemoterapi (baserad på studien ReCORD-FL¹⁰; se stycket om indirekta jämförelser).

TLV bedömer, efter att ha konsulterat den kliniska experten, att en rimlig fördelning mellan olika behandlingar är den som redovisas i nedanstående tabell 2.

¹⁰ A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma

Tabell 2. Korg av behandlingar enligt TLV:s expert¹¹

Regim	Andel
R-bendamustin (RB)	30%
R-ICE	30%
R-CHOP	30%
R-lenalidomid (R ²)	10%

R-ICE (R-IKE) skulle även kunna vara R-DHAP, R-DHAX och R-GDP. Rituximab (R) kan i samtliga fall även vara obinutuzumab (O); båda är antikroppar riktade mot CD20. Obinutuzumab används vid rituximabrefraktär sjukdom. Experten bedömer att ca 2/3 av den aktuella patientgruppen är rituximabrefraktära.

Även om flera av behandlingsregimerna saknar godkänd indikation för den nu aktuella patientgruppen har de använts under en längre tid och är väl etablerade inom svensk klinisk praxis. Standardbehandlingen med rituximabkombinationer har inte utvärderats av TLV med avseende på kostnadseffektivitet. TLV noterar emellertid att introduktion av rituximab inom follikulärt lymfom har inneburit förlängd livslängd för patienterna¹². Kostnaden är relativt låg för de i kombinationerna ingående läkemedlen. Mot denna bakgrund bedömer TLV att behandlingarna får antas vara kostnadseffektiva för den patientgrupp som aktuell utvärdering avser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ utgörs av en korg av remissionssyftande kombinationsbehandling, R-bendamustin (30%), R-ICE (30%), R-CHOP (30%) och R-lenalidomid (10%), följt av autolog eller allogen stamcellstransplantation för de patienter där remission uppnåtts.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Metod

Studiedesign ELARA (pivotal studie)

Effekt och säkerhet av tisagenlecleucel hos vuxna med r/r FL utvärderades i den öppna, enarmade, multicenter fas 2-studien ELARA¹³. ELARA inkluderade vuxna patienter med grad 1-3a FL som antingen hade fått återfall efter ASCT¹⁴ eller var refraktära mot ≥ 2 behandlingslinjer (det vill säga inte svarade eller fick återfall ≤ 6 månader efter att ha slutfört systemisk behandling eller underhållsbehandling med anti-CD20-antikropp). De viktigaste inklusions- och exklusionskriterierna redovisas i nedanstående tabell 3.

¹¹ Förklaring till ingående läkemedel ges i tabell 1.

¹² Rajamäki A, Hujo M, Sund R, Prusila REI, Kuusisto MEL, Kuitunen H et al. Mortality among patients with low-grade follicular lymphoma: A binational retrospective analysis. *Cancer*. 2022 Jul 1;128(13):2474-2482.

¹³ Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022 Feb;28(2):325-332.

¹⁴ ASCT = autolog stamcellstransplantation

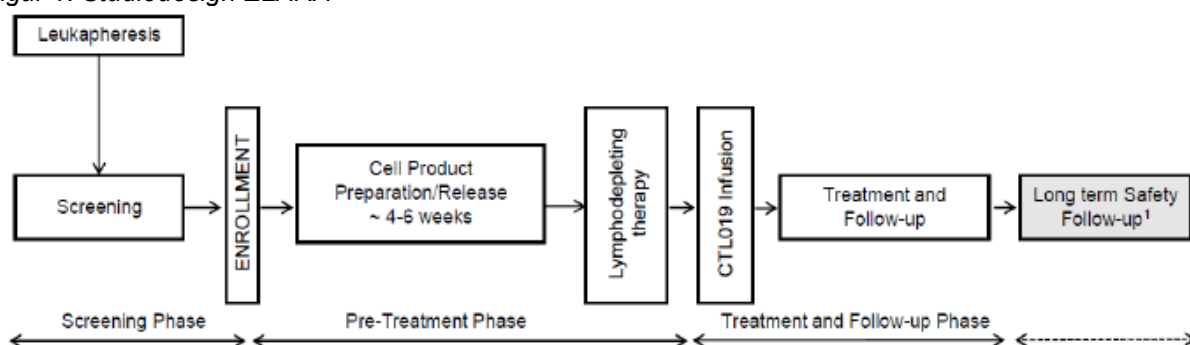
Tabell 3. De viktigaste inklusions- och exklusionskriterierna i ELARA

Inklusionskriterier	Exklusionskriterier
<p>Ålder \geq 18 år</p> <p>Bekräftad grad 1-3a FL som uppfyller ett av följande kriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> Refraktär mot andra linjens eller senare systemisk behandling inklusive anti-CD20 antikropp och en alkylterare eller relaps inom sex månader efter slutförande av andra linjens eller senare systemisk behandling Återfall under underhållsbehandling med anti-CD20-antikropp eller inom sex månader efter avslutad underhållsbehandling Återfall efter autolog stamcellstransplantation <p>Radiologiskt mätbar sjukdom vid screening</p> <p>ECOG performance status 0-1 vid screening</p>	<p>Evidens för histologisk transformation</p> <p>Grad 3b FL</p> <p>Någon av följande föregående behandlingar</p> <ul style="list-style-type: none"> Anti-CD19 behandling Genterapi Adoptiv T-cellsbehandling Allogen stamcellstransplantation Prövningsläkemedel inom 30 dagar eller fem halveringstider (beroende på vad som är längst) innan screening

Det som enligt företaget motiverade en enarmad studiedesign var att antalet patienter med r/r FL är få i kombination med dålig prognos, avsaknad av etablerad standardbehandling, låga svarsfrekvenser vid de tillgängliga behandlingsalternativen och hög komplett svarsfrekvens mot tisagenlecleucel i patienter med tungt förbehandlad FL i en fas 2a-studie¹⁵.

Studiedesignen i ELARA (figur 1) utgjordes av tre sekventiella faser: screening, förbehandling samt behandling och uppföljning. I väntan på CAR-T-cellsbehandling (förbehandlingsfas) kunde patienter få så kallad överbryggande behandling och lymfocytreducerande kemoterapi. Behandlings- och uppföljningsfasen inkluderade infusion med tisagenlecleucel samt uppföljning avseende effekt och säkerhet under 60 månader.

Figur 1. Studiedesign ELARA



Abbreviations: CTL019, tisagenlecleucel; LTFU, Long Term Follow-up.

Det primära effektmåttet var komplett svar (CR) i ”efficacy analysis set” (EAS¹⁶) enligt en oberoende granskningskommitté (IRC) baserat på Lugano 2014-klassificeringen av svarskriterier.

¹⁵ Chong EA, Ruella M, Schuster SJ; Lymphoma Program Investigators at the University of Pennsylvania. Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):673-674.

¹⁶ EAS består av alla patienter som behandlades med tisagenlecleucel och hade mätbar sjukdom vid baslinjen enligt en oberoende granskningskommitté.

Sekundära effektmått inkluderade total svarsfrekvens (ORR¹⁷), svarduration (DOR¹⁸), progressionsfri överlevnad (PFS¹⁹), total överlevnad (OS²⁰), säkerhet, farmakokinetik, immunogenicitet och patientrapporterade utfallsmått.

Effekten utvärderades med röntgenundersökning månad 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 och var 12:e månad därefter (om tillämpligt) fram till studiens avslutande. Studiens slut definierades som tidpunkten då alla patienter hade undergått 60-månadersutvärderingen eller avbrutit sitt deltagande. Säkerhet utvärderades genom hela studien.

Studien påbörjades 12 november 2018 (första patientens första besök). Totalt screenades 119 patienter, och 98 patienter hade inkluderats vid tiden för databrytpunkten (29 mars 2022). Av de patienter som inkluderades erhöll 97 infusion med tisagenlekleucel. Mediantiden från inklusion till infusion var 46 dagar (spann: 23 – 127 dagar). Den genomsnittliga tiden från inklusion till infusion var 51,8 dagar. Tillverkningen av tisagenlekleucel lyckades för samtliga patienter som inkluderades i studien (n=98). En patient erhöll efter beslut av prövaren inte infusion med tisagenlekleucel.

Sjuttiotre patienter var fortfarande i studiens uppföljningsfas vid tiden för databrytpunkten. Tjugofem patienter avbröt deltagandet i uppföljningsfasen på grund av död (n=13), läkarens beslut (n=7), patientens beslut (n=4) och att patienten ej var tillgänglig för uppföljning (n=1).

Överbryggande behandling

Av de 97 patienter som erhöll infusion fick 44 (45%) överbryggande behandling innan infusion av tisagenlekleucel. De vanligaste läkemedlen ($\geq 5\%$ av patienterna) var rituximab (22%), dexametason (11%), gemcitabin (10%), oxaliplatin (7%), prednisolon (7%), etoposid (6%), cyklofosfamid (5%) och vinkristin (5%). Fem patienter erhöll endast kortikosteroider som överbryggande behandling. En patient erhöll endast strålbehandling och en patient erhöll strålbehandling och kortikosteroider.

En PET/CT-undersökning genomfördes efter överbryggande behandling och före tisagenlekleucelinfusion om inte den överbryggande behandlingen bestod av enbart steroider. En patient uppnådde CR och 14 patienter uppnådde partiellt svar (PR) som svar på överbryggande behandling. Patienter utan mätbar sjukdom vid baslinjen efter överbryggande behandling erhöll ändå infusion med tisagenlekleucel.

Lymfocytreducerande kemoterapi

Alla patienter som fick infusion erhöll lymfocytreducerande kemoterapi innan infusion med tisagenlekleucel: 92 patienter fick fludarabin + cyklofosfamid, och de återstående fem fick bendamustin.

Behandling med tisagenlekleucel

De flesta patienter (n=93) erhöll tisagenlekleucel inom det dosintervall som specificerats i studieprotokollet: $0,6-6,0 \times 10^8$ CAR-positiva viabla T-celler; fyra patienter erhöll en lägre dos om $0,1-0,46 \times 10^8$ CAR-positiva T-celler. Mediantosen som administrerades var $2,06 \times 10^8$ CAR-positiva viabla T-celler (spann: $0,1-6,0 \times 10^8$ celler).

¹⁷ ORR (overall response rate) definieras som andelen patienter med ett "best overall response" om CR (komplett svar, complete response) eller PR (partiellt svar, partial response).

¹⁸ DOR (duration of response) definieras som tiden från första dokumenterat svar (CR eller PR) till första dokumenterade progression eller död på grund av follikulärt lymfom. För patienter där ingen händelse inträffat censurerades DOR vid tiden för sista adekvat bedömning.

¹⁹ PFS (progression-free survival) definieras som tiden från första infusion med tisagenlekleucel till en händelse definierad som första dokumenterade progression eller död oberoende av orsak. För patienter där ingen händelse inträffat censurerades PFS vid tiden för sista adekvat bedömning.

²⁰ OS (overall survival) är tiden från första infusion med tisagenlekleucel till död oberoende av orsak. Om ett dödsfall inte har observerats vid databrytpunkten censureras OS vid senaste kontakttillfälle.

Av de 97 patienter som erhöll tisagenlekleucelinfusion var medianuppföljningstiden från infusion till den aktuella databrytpunkten (29 mars 2023) 40,8 månader (spann: 34,2-49,7 månader) för EAS.

Patientkaraktäristika

Studiepopulationen omfattade allvarligt sjuka patienter, inklusive högriskgrupper. Patienterna (EAS, n=94) var tungt förbehandlade med i median fyra föregående behandlingslinjer (spann: 2 till 13); 29 procent av patienterna hade erhållit ≥ 5 föregående behandlingslinjer. Av patienterna var 69 procent dubbelrefraktära mot en kombination av anti-CD20-antikropp och alkylereare; 61 procent hade en hög FLIPI²¹ score och 66 procent hade ”bulky disease” vid baslinjen. Vidare hade 65 procent av patienterna POD24²² och 86 procent hade avancerad FL (stadium III eller IV) när de inkluderades i studien. 37 procent av patienterna hade erhållit en föregående ASCT och 15 procent hade återfallit inom 12 månader efter ASCT. Ytterligare detaljer angående baslinjekaraktäristika och sjukdomskaraktäristika för samtliga inkluderade patienter samt för EAS redovisas i bilaga 1.

Resultat

Komplett svarsfrekvens (CR) och total svarsfrekvens (ORR)

[-----

-----]

Tabell 4. BOR och ORR enligt oberoende granskningskommitté (EAS)²³

<p><i>Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).</i></p>
--

[-----

-----]

²¹ FLIPI score är ett prognostiskt index vid follikulärt lymfom baserat på ålder, hemoglobinnivå, Ann Arbor sjukdomsstadium, antal nodala lokaliseringar och laktatdehydrogenasnivå. Riskpoäng fås av följande fem faktorer: ålder >60 år, Hb <120, stadium III eller IV, mer än fyra drabbade lymfkörtelstationer och S-LD över normalvärde. Högrisk föreligger om tre eller fler riskpoäng uppnås. Mellanrisk har 2 riskpoäng och vid <2 riskfaktorer föreligger lågrisk.

²² POD24 = progression av sjukdom inom 24 månader efter start av primärbehandling (POD = progression of disease)

²³ CR = komplett svar (complete response), PR = partiellt svar (partial response), SD = stabil sjukdom (stable disease), PD = progressiv sjukdom (progressive disease), ORR = total svarsfrekvens (overall response rate)

[-----]
-----]
-----]
-----]
-----]
-----]
-----]

Svarsduration (DOR)

[-----]
-----]
-----]

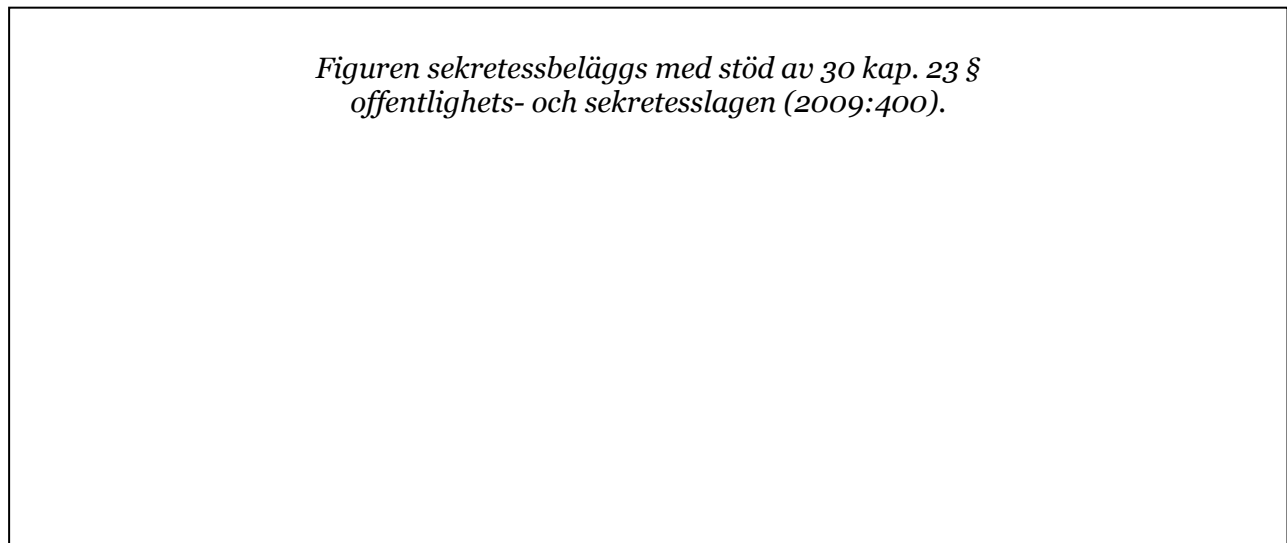
[-----]
-----]

Progressionsfri överlevnad (PFS)

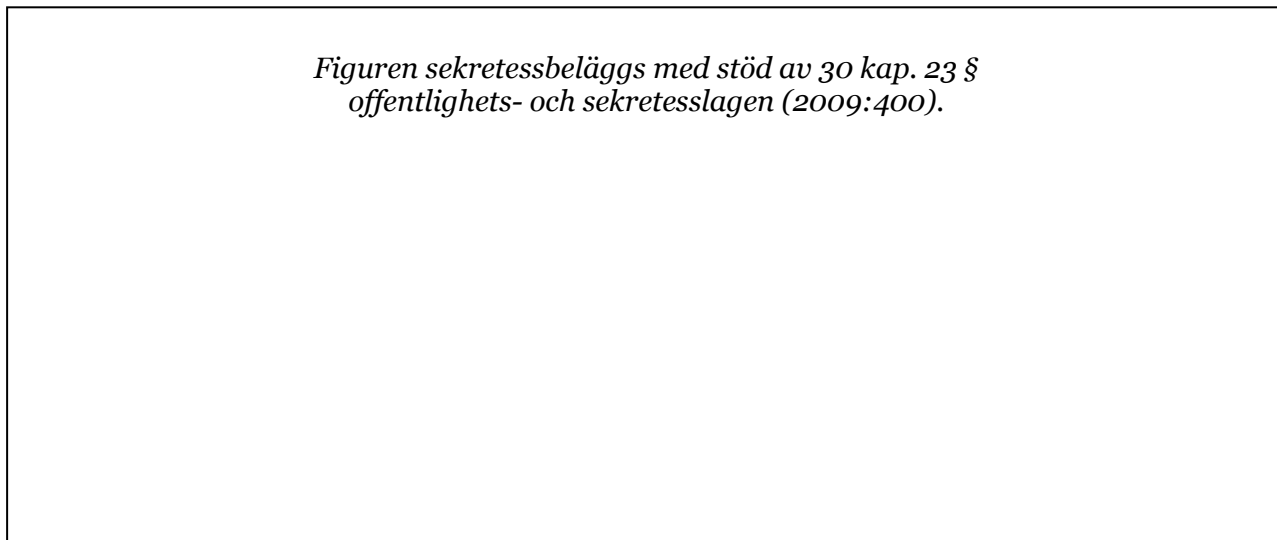
[-----]
-----]
-----]
-----]

[-----]
-----]

Figur 2. Kaplan-Meierkurva för PFS enligt oberoende granskningskommitté (EAS)



Figur 3. Kaplan-Meierkurva för PFS beroende på BOR enligt oberoende granskningskommitté (EAS)

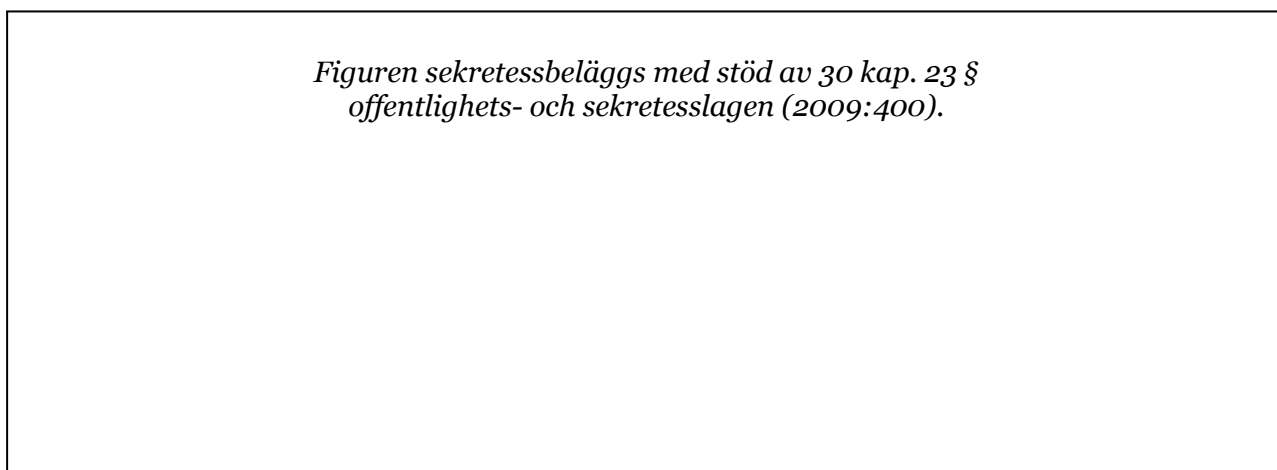


Total överlevnad (OS)

[-----

--]

Figur 4. Kaplan-Meierkurva för OS (EAS)



Tid till nästa behandlingslinje eller död

[-----

-----]

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen vid follikulärt lymfom enligt produktresumén

De biverkningar som redovisas i detta avsnitt har karakteriserats hos 97 patienter som fick infusion av Kymriah i den pågående pivotala kliniska studien ELARA (CCTLO19E2202).

De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna (>25 %) var cytokinfrisättningssyndrom (50 %), infektioner (50 %) och huvudvärk (26 %).

De vanligaste hematologiska laboratorieavvikelserna var minskat hemoglobinvärde (94 %), minskat antal lymfocyter (92 %), vita blodkroppar (91 %), neutrofiler (89 %) och trombocyter (89 %).

Biverkningar av grad 3 och 4 rapporterades hos 75 procent av patienterna. De vanligaste icke-hematologiska biverkningarna av grad 3 och 4 var infektioner (16 %).

De vanligaste (>25 %) hematologiska biverkningarna av grad 3 och 4 var minskat antal lymfocyter (87 %), vita blodkroppar (74 %), neutrofiler (71 %), trombocyter (26 %) och minskat hemoglobinvärde (25 %).

Biverkningar av grad 3 och 4 inträffade oftare under de första 8 veckorna efter infusionen (70 %) än när det gått mer än 8 veckor efter infusionen (40 %).

TLV:s diskussion

Svarsfrekvensen (CR) i den pivotala studien ELARA bedömdes av EMA som robust och kliniskt relevant. EMA nämner att CR visats korrelera bättre än PR med långvariga svar efter CAR-T-cellsbehandling. En svaghet är att studien är enarmad. EMA kommenterar att ett begränsat antal patienter inkluderades. EMA skriver att resultaten vad gäller sekundära effektmått, i synnerhet ORR, stödjer det primära effektmåttet. Att median-DOR och median-OS ej uppnåtts är fördelaktigt i relation till vad som tidigare rapporterats och indikerar enligt EMA att de höga svarsfrekvenserna kan översättas till en klinisk fördel och/eller överlevnadsfördel i förhållande till nuvarande standardbehandling.

Patientpopulationen i ELARA representerar FL-patienter med avancerad sjukdom med i median fyra föregående behandlingslinjer. TLV bedömer, efter att ha konsulterat TLV:s kliniska expert, att patienter i ELARA var representativa för de som kan bli aktuella för behandling med tisagenlecleucel i Sverige. Experten nämner att möjligen kan äldre patienter än i studien bli aktuella för CAR-T-behandling. Vad gäller patienter som kan komma i fråga för behandling med tisagenlecleucel vid FL bedömer experten att det i första hand rör sig om patienter med snabba recidiv eller där det gått kort tid mellan olika behandlingsfaser

I utvärderingen från EMA kommenterar man att subgruppsanalyser visade att CR i olika demografiska och prognostiska undergrupper var i linje med resultat i den totala studiepopulationen. Detta gäller även högriskgrupper, exempelvis patienter med hög FLIPI score, patienter med POD24, dubbelrefraktära patienter och de som var refraktära mot senast föregående behandlingslinje.

Ingen effekt av överbryggande behandling på resultatet av behandling med tisagenlecleucel kunde påvisas enligt EMA.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att ELARA-studien visar en kliniskt relevant effekt hos den patientpopulation som ingår i studien. Studiens huvudsakliga svagheter är avsaknad av kontrollarm, begränsat antal patienter och relativt kort uppföljningstid.

2.4.2 Indirekta jämförelser

Enligt företaget finns det inga direkt jämförande studier mellan tisagenlekleucel och de behandlingsalternativ som används idag. För att uppskatta den relativa effekten har företaget kommit in med en indirekt jämförelse. För att generera en kontrollarm till den enarmade studien ELARA genomfördes registerstudien ReCORD-FL ("A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes Among Adult Patients with Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma")²⁴. ReCORD-FL användes av EMA för att sätta resultaten i ELARA i ett sammanhang²⁵. Kemoterapi, med eller utan anti-CD20-antikropp, utgör den vanligaste behandlingen som observerades i ReCORD-FL. Den indirekta jämförelsen av klinisk effekt mellan tisagenlekleucel och kemoterapi baseras på data från ELARA (databrytpunkt 29 mars 2023) och kemoterapisubgruppen i ReCORD-FL.

Studiedesign ReCORD-FL

ReCORD-FL är en retrospektiv studie baserad på journaldata i en kohort av patienter vid ett flertal studiecentra i Europa och Nordamerika (70% av centren deltog också i ELARA). För att erhålla ett tillräckligt stort studiematerial och för att inkludera patienter behandlade med olika regimer som återspeglar hur behandlingspraxis utvecklats genom åren (till exempel kemoimmunoterapi och PI3K-inhibitorer) samlades data in för patienter med R/R FL behandlade mellan 1998 och 2020. Inga initiala diagnoser av FL före 1 januari 1998 tilläts eftersom en hörnsten i behandlingen av FL, rituximab, godkändes för R/R FL av FDA och EMA år 1997 och 1998, respektive. Baserat på studiedesign exkluderades därför patienter som diagnosticerades och sattes in på behandling innan rituximab var tillgängligt.

I samtliga fall där det var möjligt användes samma inklusions- och exklusionskriterier som i ELARA. Vid databrytpunkten 31 december 2020 hade 187 patienter med R/R FL inkluderats i ReCORD-FL.

Indirekt jämförelse – statistiska metoder

Patienterna i ReCORD-FL kan uppfylla ELARAs inklusions- och exklusionskriterier vid påbörjandet av mer än en behandlingslinje. För varje patient vid varje tillämplig behandlingslinje beräknades en propensity score (PS), definierad som sannolikheten att inkluderas i ELARA baserat på observerade variabler uppmätta vid behandlingslinjens start. En enda behandlingslinje per patient valdes systematiskt ut för att motsvara patientens högsta PS. För varje patient i ReCORD-FL valdes alltså den behandlingslinje ut, vid vilken viktiga prognostiska faktorer vid baslinjen mest liknade motsvarande faktorer i ELARA-populationen²⁶.

²⁴ Salles G, Schuster SJ, Fischer L, Kuruvilla J, Patten PEM, von Tresckow B et al. A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes of Adult Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (ReCORD-FL). *Hemasphere*. 2022 Jun 21;6(7):e745.

²⁵ EMA, European Medicines Agency. Kymriah European Public Assessment Report. Report date: 24 March 2022

²⁶ Till exempel, om en patient i ReCORD-FL uppfyllde kriterierna för att inkluderas i ELARA vid behandlingslinje 3, 4 och 5 associerade med propensity scores 0,3, 0,6 och 0,2, respektive, valdes behandlingslinje 4 för denna patient.

Efter selektion av en behandlingslinje per patient i ReCORD-FL valdes de patienter som hade kemoterapi med eller utan anti-CD20-antikropp i denna behandlingslinje ut och inkluderades i kemoterapi-subgruppen för att jämföras med patienter i ELARA. I den indirekta jämförelsen användes viktning efter odds. Varje patient i ELARA tilldelades en vikt om 1 och varje kemoterapipatient i ReCORD-FL erhöll en vikt som var lika med deras odds att inkluderas i ELARA.

De statistiska metoder som användes för den indirekta jämförelsen överensstämde med de som användes vid en indirekt jämförelse av ELARA och hela ReCORD-FL-populationen, vilken har granskats och godkänts av EMA.

De kovariater (baslinjekaraktäristika) som ingick i PS-modellen framgår av nedanstående stycke.

- Ålder vid behandlingsstart
- Region (Europa eller Nordamerika)
- Kön (man eller kvinna)
- Tidigare autolog stamcellstransplantation (ja eller nej)
- Antal föregående linjer av systemisk behandling (>4 eller 2-4)
- Sjukdomsstadium vid initial diagnos av FL (Ann Arbor stadium I, II, III eller IV)
- Antal månader mellan initial diagnos av FL och behandlingsstart
- Antal lokaliseringar för nodalt engagemang vid behandlingsstart (>4 eller ≤4)
- Dubbelrefraktär (ja eller nej)
- POD24 (ja eller nej)

Baslinjevariabler som ECOG-status och FLIPI-score (baserat på ålder, antal nodala lokaliseringar, laktatdehydrogenas, hemoglobinnivå, Ann Arbor sjukdomsstadium) bedömdes av kliniska experter och av EMA vara viktiga prognostiska faktorer, men kunde inte inkluderas på grund av att motsvarande data saknades för ett avsevärt antal patienter i ReCORD-FL. Att exkludera patienter där dessa data saknades skulle enligt företaget ha lett till en avsevärd minskning av studiepopulationen i ReCORD-FL. Man påpekar att tre av fem riskfaktorer i FLIPI score redan har inkluderats i modellen (ålder, antal nodala lokaliseringar, Ann Arbor sjukdomsstadium).

Totalt 78 patienter i ReCORD-FL erhöll behandling med kemoterapi +/- anti-CD20-antikropp i den behandlingslinje som valdes ut baserat på PS-värden (se ovan). Dessa klassificerades som kemoterapigruppen i ReCORD-FL. Baslinjekaraktäristika för patienterna i ELARA respektive kemoterapigruppen i ReCORD-FL (före och efter viktning efter odds) redovisas i bilaga 2. För samtliga prognostiska faktorer som inkluderades i PS-modellen var SMD (standardized mean differences) mellan de två kohorterna mindre än 25 procent, vilket enligt företaget visar att populationerna är balanserade. Efter matchning reducerades effektiv provstorlek i ReCORD-FL till 45,7.

Resultat av indirekt jämförelse avseende OS och PFS

Resultaten av jämförelser avseende OS och PFS mellan ELARA och kemoterapigruppen i ReCORD-FL före och efter viktning visas i tabell 5. Kaplan-Meierkurvor för OS och PFS efter viktning visas i figur 5 och figur 6.

[-----

-----]

[-----

-----]

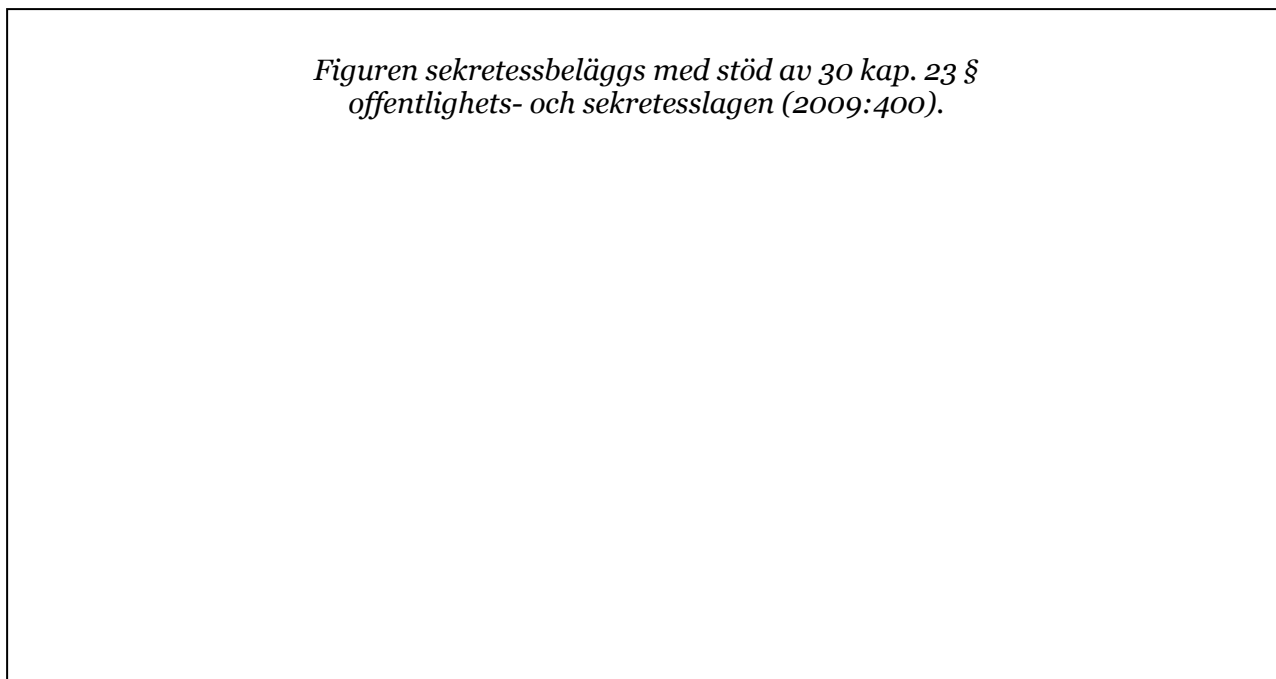
[-----

-----]

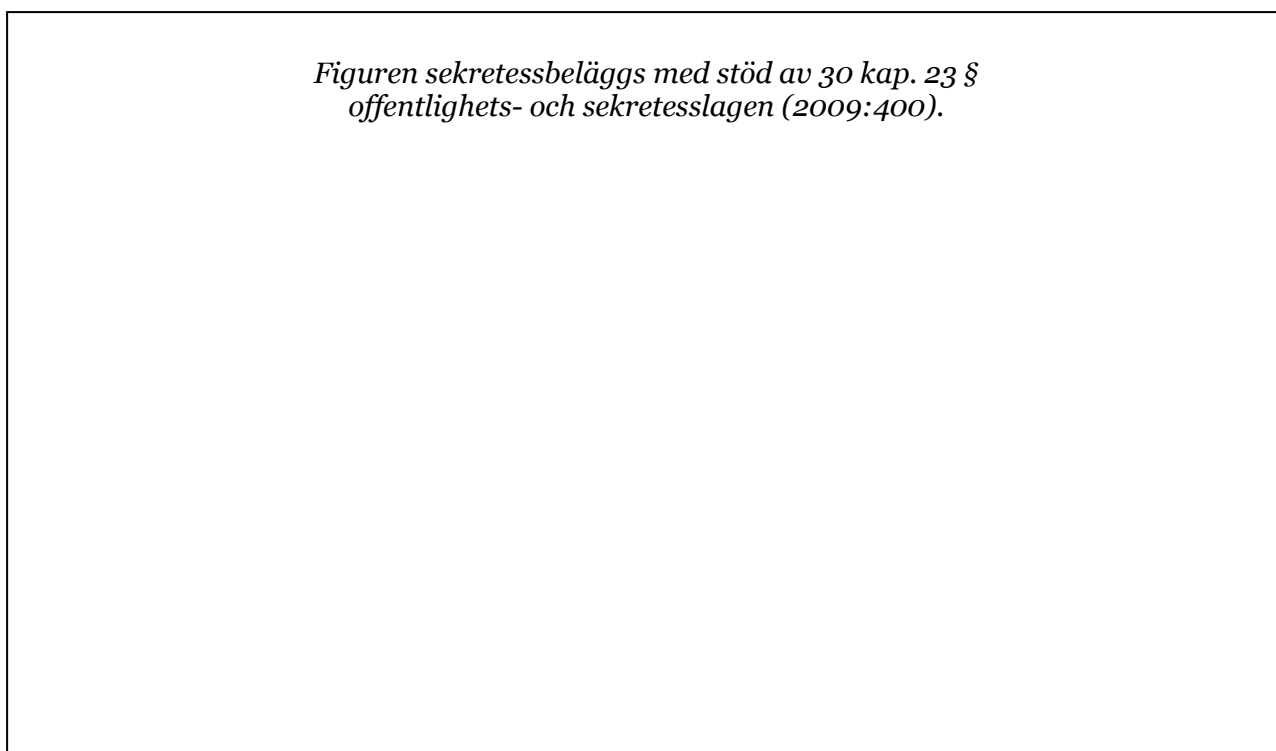
Tabell 5. Jämförelse av OS och PFS i ELARA och kemoterapigruppen i ReCORD-FL före och efter viktning

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

Figur 5. Kaplan-Meierkurva för OS efter viktning



Figur 6. Kaplan-Meierkurva för PFS efter viktning



TLV:s diskussion

Effekten av behandling med tisagenlekleucel från den pivotala studien ELARA jämfördes med effekten av standardbehandling i form av kemoterapi där data för den senare gruppen hämtades från den retrospektiva studien ReCORD-FL. TLV bedömer, efter att ha konsulterat TLV:s kliniska expert, att patientpopulationerna i ELARA och ReCORD-FL efter viktning av den senare är rimligt väl balanserade. Experten nämner att resultaten i ReCORD-FL motsvarar de som brukar observeras i klinisk praxis med hänsyn tagen till skillnader i patientpopulationer mellan dessa båda studier. TLV bedömer därför att resultaten av den indirekta jämförelsen av behandlingseffekt mellan tisagenlekleucel och kemoterapi i företagens underlag är relevanta för de svenska patienter som torde bli aktuella för behandling med tisagenlekleucel.

Enligt den indirekta jämförelsen mellan tisagenlekleucel och kemoterapi förelåg statistiskt signifikanta fördelar för tisagenlekleucel vad gäller PFS och OS. Enligt TLV:s expert är skillnaden i effekt kliniskt relevant. I EMA:s bedömning jämfördes resultaten från en tidigare databrytpunkt i ELARA med hela ReCORD-FL-studien, och man såg statistiskt säkerställda fördelar vad gäller OS och PFS för tisagenlekleucel. EMA menade att trots de osäkerheter som skillnader i studiedesign medförde så var de tydliga skillnaderna i klinisk effekt som observerades ett stöd för att en kliniskt relevant effekt av tisagenlekleucel förelåg.

Ett antal begränsningar i den aktuella indirekta jämförelsen gör att resultaten är behäftade med stora osäkerheter. ReCORD-FL är en RWD-studie vilket gör att alla inklusions- och exklusionskriterier från ELARA ej kunde tillämpas för kontrollarmen. Vidare fanns i ELARA exakta, fördefinierade kriterier för hur behandlingssvar och progression skulle registreras, medan så inte var fallet för den journalbaserade studien ReCORD-FL. Företaget framhåller i detta sammanhang att data vad gäller OS och tid till nästa behandling samlades in på samma sätt i båda studierna. Man påpekar även att en extern validering²⁷ av resultaten vad gäller PFS och svarsfrekvens i ReCORD-FL gjorts jämfört med den kliniska studien DELTA²⁸ och en annan observationsstudie, SCHOLAR-5²⁹. En omständighet som kan leda till bias till nackdel för jämförelsealternativet kemoterapi är att patienterna i ReCORD-FL behandlades några år tidigare än patienterna i ELARA.

Några viktiga prognostiska faktorer, som ECOG status och FLIPI score, kunde inte inkluderas i propensity score-modellen eftersom det saknades data för dessa variabler för en betydande andel av patienterna i ReCORD-FL. Det kan även finnas prognostiska faktorer och effektm modifierare som inte mätts och som man därför inte har kunnat justera för. Propensity score-matchningen resulterade även i en minskad effektiv provstorlek i ReCORD-FL till cirka hälften av ursprungliga antalet patienter, vilket ytterligare kan bidra till osäkerhet i resultaten. Angående de obalanser mellan patientpopulationerna som kvarstod efter matchning svarade experter att han inte tror att det går att bedöma om den relativa behandlingseffekten underskattas eller överskattas.

En effektfördel för CD19-riktad CAR-T-behandling som Kymriah jämfört med standardbehandling vid R/R FL stöds också av den indirekta jämförelsen³⁰ mellan en annan sådan

²⁷ Salles G, Schuster SJ, Fischer L, Kuruvilla J, Patten PEM, von Tresckow B et al. A Retrospective Cohort Study of Treatment Outcomes of Adult Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (ReCORD-FL). *Hemasphere*. 2022 Jun 21;6(7):e745.

²⁸ Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica*. 2017 Apr;102(4):e156-e159.

²⁹ Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H, Bobillo S, Patel AR, Nahas M et al. Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica*. 2023 Mar 1;108(3):822-832.

³⁰ Ghione P, Palomba ML, Patel AR, Bobillo S, Deighton K, Jacobson CA et al. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood*. 2022 Aug 25;140(8):851-860.

behandling med jämförbar verkningsmekanism, Yescarta (axikabtagen-ciloleucel, studien ZUMA-5³¹) och standardbehandling (studien SCHOLAR-5²⁹).

TLV:s bedömning:

TLV bedömer, baserat på den genomförda indirekta jämförelsen, att tisagenlecleucel har en effektfördel avseende PFS och OS jämfört med det relevanta jämförelsealternativet som utgörs av kemoterapi.

Den indirekta jämförelsen är dock behäftad med betydande osäkerheter eftersom det rör sig om en icke-förankrad jämförelse av en fas-II studie och en retrospektiv RWD-studie. Detta medför även att det utifrån befintliga data är svårt att värdera hur stor effektfördel behandling med tisagenlecleucel har.

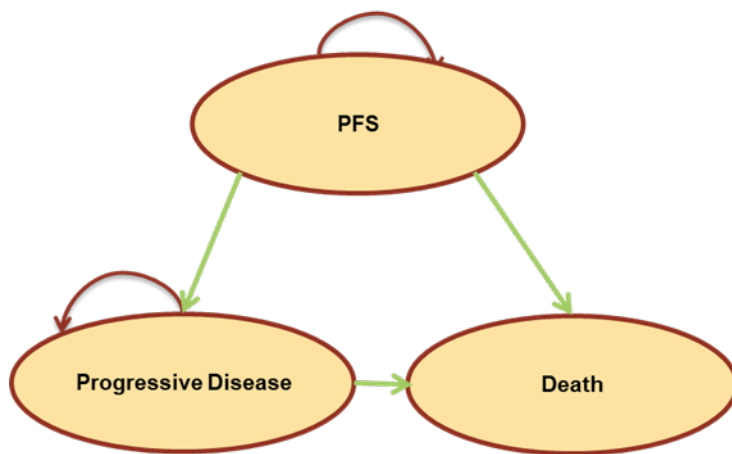
³¹ Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Jan;23(1):91-103.

3 Hälsöekonomi

Företaget har utvecklat en kostnadseffektivitetsmodell som består av tre hälsotillstånd; progressionsfri, progression och död. Patienterna är inledningsvis i det progressionsfria tillståndet och rör sig olika hastigt mellan tillstånden beroende på om de i aktuell linje behandlas med Kymriah eller kemoterapi.

Patienterna har samma bakgrundskaraktäristika som i ELARA (se bilaga 1, enrolled set). Tidsperspektivet är patienternas livstid.

Figur 7. Hälsöekonomisk modell



TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd av klinisk expert, att patientkaraktäristika i ELARA och därmed i modellen överlag är representativa för svenska patienter. Möjligen kan äldre patienter behandlas i svensk klinisk praxis. TLV ändrar inte modellens inställning avseende detta.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

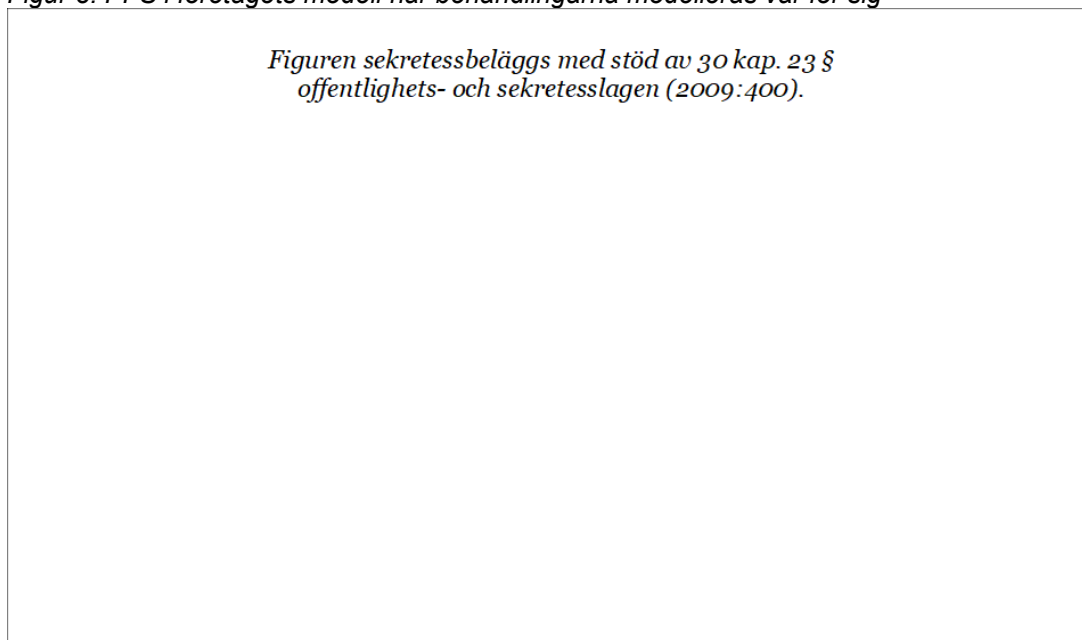
De medicinska effektmåtten i modellen är hämtade från den tidigare beskrivna indirekta jämförelsen (se avsnitt 2.4.2). Företaget använder två tekniska lösningar för modellering. I det ena fallet extrapoleras PFS och OS för de två behandlingarna var för sig. I det andra fallet modelleras behandlingarna i en enda modell med behandling som kovariat. I båda fallen väljer företaget sina extrapoleringar främst utifrån bästa statistiska anpassning mätt med AIC/BIC.

När överlevnadskurvorna modelleras separat är den fördelning med den bästa statistiska anpassningen också den fördelning som företaget anser ha bäst visuell passning för båda PFS-kurvorna (generaliserad gamma) och OS-kurvan för Kymriah (log-normal). Företaget bedömer dock att den extrapolering av OS för kemoterapiarmen som ger den statistiskt bästa anpassningen inte ger en bra visuell passform. Företaget väljer i stället Gompertzfördelning för kemoterapiarmen. När behandlingarna estimeras tillsammans måste samma statistiska modelleringsfördelning väljas för de båda behandlingarna. Generaliserad gamma ger bäst statistisk passform enligt AIC/BIC för både PFS och OS och väljs därför av företaget.

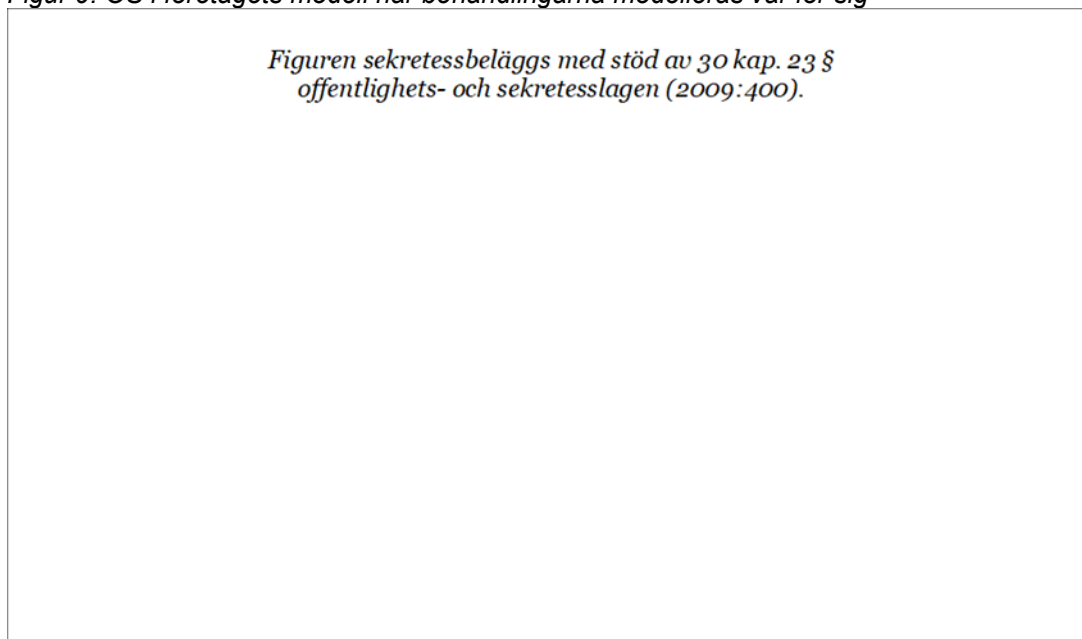
Från månad 72 antas att mortaliteten i båda armarna i princip³² är som normalbefolkningens. Anledningen är att företaget bedömer att då planar överlevnadskurvan ut för kemoterapiarmen enligt ReCORD-FL till följd av minskad mortalitet. Företaget hänvisar också till en studie (Maurer et al) där överlevnaden bland patienter med follikulär lymfom som fortfarande var händelsefria 12 eller 24 månader efter diagnos inte skiljer sig åt vad gäller OS jämfört med normalbefolkningen.³³ Företaget medger dock att antagandet sannolikt är överdrivet fördelaktigt för Kymriah.

Modellerna ger lite olika resultat. Företaget förväntar sig att det korrekta värdet finns mitt emellan.

Figur 8. PFS i företagens modell när behandlingarna modelleras var för sig



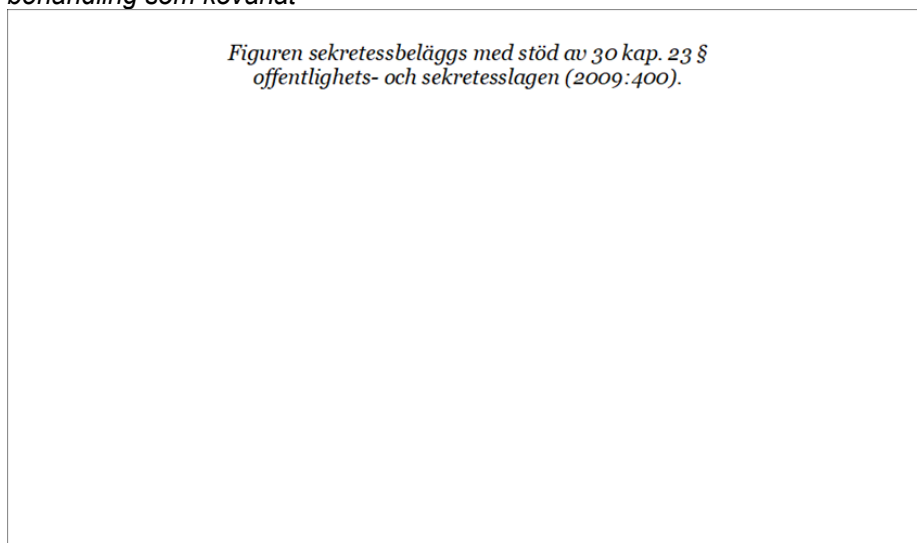
Figur 9. OS i företagens modell när behandlingarna modelleras var för sig



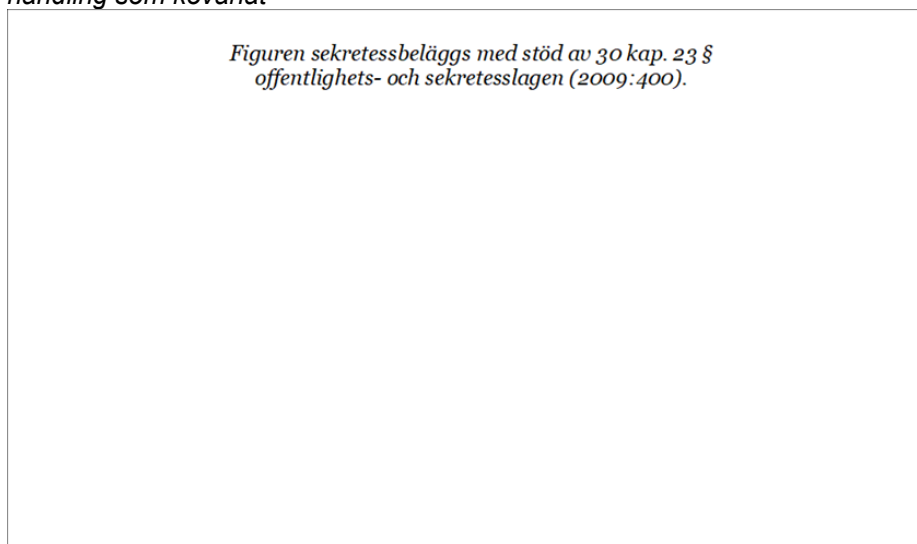
³² Mortaliteten jämfört med normalbefolkningen motsvarar en hasardkvot om 1,02 till fördel för normalbefolkningen.

³³ Maurer M et al. Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am. J. Hematol.* 91:1096–1101, 2016.

Figur 10. PFS i företags modell när behandlingarna modelleras samtidigt i en enstaka modell med behandling som kovariat



Figur 11. OS i företags modell när behandlingarna modelleras samtidigt i en enstaka modell med behandling som kovariat



TLV:s diskussion

Under uppföljningen med Kaplan-Meier-estimat går det att skönja en [-----]

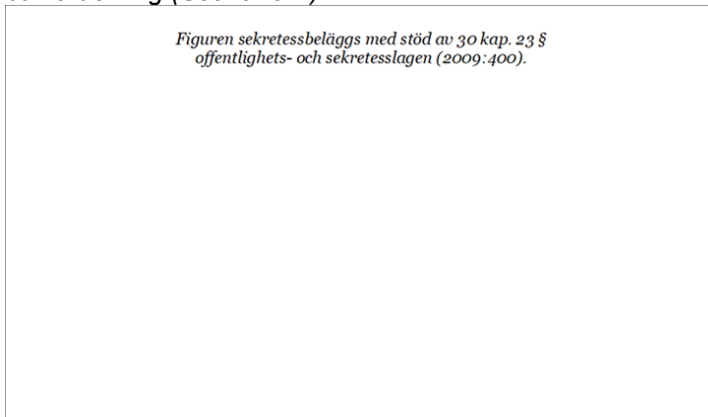
-----]. På grund av detta förlitar sig TLV på den modell där behandlingarna är modellerade var för sig (figur 8 och 9).

Underlaget i Record-FL håller inte för att dra slutsatsen att överlevnaden är som för normalbefolkningen vid månad 72. Anledningen till det är att det fanns [-----]
-----] i Record-FL. Den studie som företaget hänvisar till (Maurer et al), där överlevnaden bland patienter som inte hade fått en händelse vid månad 12 eller 24 inte hade någon skillnad i överlevnad gentemot normalbefolkningen, avsåg endast nydiagnostiserade patienter. Av studier över patienter i adekvat behandlingslinje och med längre uppföljningstid går det inte att dra slutsatsen att överlevnaden är som för normalbefolkningen

efter månad 72 eller någon tid nära det.^{34 35 36} TLV:s kliniska expert bedömer att det är en kvarstående överdödlighet för patienter med follikulärt lymfom i ett livslångt perspektiv.

Utan företagets explicita antagande om mortalitet i nivå med normalbefolkningen efter sex år dröjer det vid Gompertzfördelning ändå inte mer än tio år från behandlingsstart tills mortaliteten i kemoterapiarmen är i nivå med normalbefolkningen. Eftersom detta är mindre troligt väljer TLV att använda Weibullfördelningen för kemoterapiarmen. Med denna dröjer det 25 år från behandlingsstart tills mortaliteten är i nivå med normalbefolkningen.

Figur 12. OS när behandlingarna modelleras var för sig i företagets modell, med skillnad att mortalitet inte är samma som normalbefolkningen vid år 6 och extrapolering av kemoterapiarmen görs med Weibullfördelning (Scenario A).



I ovanstående modell är dock modellerad mortalitet (lutningen på OS-kurvan) högre i Kymriaharmen efter cirka fyra år så att andelen överlevande i kemoterapiarmen ”kommer i kapp” överlevnaden i Kymriaharmen. Om antagandet görs att mortaliteten aldrig kan vara högre i Kymriaharmen, men i övrigt modellerar enligt figur 12 ovan framträder nedanstående OS-kurvor. Kymriaharmen ”behåller därmed försprånget” som framträdde under de första åren vad gäller överlevnad.

Figur 13. OS när behandlingarna modelleras var för sig i företagets modell, med skillnad att mortalitet inte är samma som normalbefolkningen vid år 6 och extrapolering av kemoterapiarmen görs med Weibullfördelning samt att mortaliteten inte är högre efter behandling med Kymriah (Scenario B).



³⁴ Kanters S et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥ 2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer* vol 23 article nr 74 (2023)

³⁵ Batlevi CL et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer Journal* vol 10 article nr 74 (2020)

³⁶ Casulo C et al. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study. *Lancet Haematol* 2022; 9: e289–300

Å ena sidan framhåller TLV:s kliniska expert att patienterna inte är mer svårbehandlade efter CAR-T och sannolikt ”behålls försprånget”, vilket skulle tala för att modellering med scenario B är lämpligast.

Å andra sidan, ju färre överlevande desto lägre är mortalitetsrisken i modelleringen av båda behandlingarna på medellång sikt. De svårast sjuka patienterna avlider först. Vid varje tidpunkt är det fler överlevande bland patienterna som fått Kymriah. Därmed finns det större andel av de svagare patienterna kvar bland patienterna som fått Kymriah. Utifrån detta resonemang är det inte orimligt att hasarden är högre i Kymriaharmen efter en viss tid, vilket skulle tala för scenario A.

TLV:s bedömning: Det är lämpligast att modellera behandlingsarmarna oberoende av varandra på grund av bättre passform än i en gemensam modell.

TLV presenterar kostnadseffektivitetsresultat med båda ovanstående scenarion (A och B) utifrån att det finns ovan beskrivna argument som talar för båda. Dessutom gör den indirekta jämförelsen och den korta uppföljningstiden i förhållande till tidshorizonten det mycket svårt att fastslå ett enskilt scenario.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Data över EQ-5D-3L inhämtades i studien ELARA vid screening samt vid månad 3, 6, 9, 12, 18, 24 och därefter varje år fram till månad 72. Nyttovikten efter progression baseras endast på [-] patienter med [-] observationer per patient. Resultatet var [-] i progressionsfritt tillstånd och [-] efter progression, vilket används i modellanalysen.

På grund av de få observationerna i post-progression gör företaget känslighetsanalys med andra datamängder. De alternativa värden som företaget anger i post-progression är 0,62 från en engelsk nyttoviktsstudie³⁷ och 0,76. Det senare kommer från att förändringen var 0,05 från pre- till post-progression i en klinisk studie där obitunuzumab plus bendamustin jämfördes med bendamustin³⁸.

TLV:s bedömning: Det är livskvaliteten i pre-progression som har betydelse för de hälsoekonomiska resultaten. Den i tidigare stycket nämnda engelska nyttoviktsstudien ger samma uppgift som ELARA. Relativt stora förändringar i nyttovikterna i post-progression har bara begränsad effekt på kostnad per vunnet QALY. Utöver den engelska studien som företaget reviderat gör TLV känslighetsanalys med en uppgift om lägre nyttovikt i både pre- och postprogression som finns i en konferensposter med data från flera europeiska länder.³⁹

Enligt TLV:s kliniska expert blir patienter sämre med tiden. TLV tar i viss utsträckning hänsyn till det genom att låta patienternas livskvalitet avta i samma takt som för normalbefolkningen.

³⁷ Wild D. et al. Utility elicitation in patients with follicular lymphoma. Value Health 2006. 9(6) poster

³⁸ Sehn, L.H. et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2016. 17(8): p. 1081-1093

³⁹ Cognet M et al. Utility values for patients with indolent non-hodgkin lymphoma (INHL) in top five european countries (EU-5). Haematologica, 20th Congress of the European Hematology Association, p. 578

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Kymriah ges vid ett tillfälle. Priset för Kymriah i denna utredning är 3 250 000 kronor per patient. Denna kostnad tas endast ut om patientens T-celler återförs. I den kliniska studien ELARA var det dock bara en procent som efter leukaferes inte fick T-celler. Administreringskostnad tillkommer om 23 803 kronor⁴⁰.

Företaget använder kostnaden 31 873 kronor för leukaferes och kryopreservering⁴¹.

Därutöver tillkommer kostnad för överbryggande kemoterapi mellan leukaferes och lymfocyt-reducerande kemoterapi (LDC). Denna antas bestå av en cykel R-Gemox, vilken var den vanligaste bryggterapi i ELARA. I ELARA fick 45 procent av patienterna bryggterapi mellan leukaferes och LDC. Den uppgiften används i modellen. Läkemedelskostnaden per patient som får bryggterapi är 4 405 kronor. Därtill kommer en administreringskostnad om 7 712 kronor. LDC 2-6 dagar före infusion av Kymriah består av fludarabin och cytarabin. Nästan samtliga patienter genomgår LDC.

Behandlingskostnaden för jämförelsealternativet kemoterapi utgörs av ett genomsnitt av kostnaden för de fem kemoterapierna R+bendamustin⁴², bendamustin, R-ICE⁴³, R-FC⁴⁴ och R-CHOP⁴⁵. De är de fem vanligaste behandlingsregimerna i ReCORD-FL. Kostnaden för ett genomsnitt av dessa är 1 160 kronor per vecka. Behandling pågår som mest i 3-8 veckor beroende på kombination. Progression eller toxicitet dessförinnan leder också till behandlingsavslut.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s kliniska expert kan fördelningen av kemoterapi se något annorlunda ut på så sätt att bendamustin singelterapi och R-FC inte ingår i korgen medan i stället en mindre andel behandlas med kombinationen rituximab-lenalidomid. TLV konstaterar att en ändring av kostnadssammansättningen i den riktningen dock har marginell betydelse för kostnad per vunnet QALY, varför TLV inte ändrar företagets scenarion avseende detta.

Vid refraktäritet mot rituximab kan obinutuzumab ersätta rituximab i kombinationerna. Kostnaden för obinutuzumab är mycket högre än för rituximab. Företaget har dock valt att inte inkludera obinutuzumab i analysen, på grund av brist på lämplig effektdata.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Det antas att 82,5 procent av patienterna som får Kymriah behöver bli inlagda på sjukhus efteråt för observation i genomsnitt 13,2 dagar. Totalt beräknar företaget att det kostar 120 000 kronor per patient.

Efterföljande läkemedelsbehandling förekommer i liknande omfattning i behandlingsarmarna och till samma enhetskostnad.

Enhetskostnaden för autolog respektive allogen stamcellstransplantation är 202 795 och 768 515 kronor i företagets analys⁴⁶. Andelen som antas genomgå allogen

⁴⁰ Södra sjukvårdsregionen. Regionala priser och ersättningar. Kod DR019 Infusion av lymfocyter från donator. 2021

⁴¹ Södra sjukvårdsregionen. Regionala priser och ersättningar. Kod DR028 Stamcellsinsamling och infrysning. 2021

⁴² rituximab, bendamustin

⁴³ rituximab, ifosfamid, karboplatin, etoposid

⁴⁴ rituximab, fludarabin, cyklofosfamid

⁴⁵ rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison

⁴⁶ R23E och R20N ur Socialstyrelsen, *Prospektiva sjukhusvikter för slutenvårds- och öppenvårdsgrupper i somatik, NordDRG 2022*. 2022.

stamcellstransplantation efter behandling med Kymriah eller kemoterapi är 5,69 procent⁴⁷. Det är något högre än motsvarande andel i ELARA. Andelen som får autolog stamcellstransplantation i jämförelsearmen motsvarar den i Record-FL.

Tabell 6. Andelar med efterföljande stamcellstransplantation i företags modell

	Efter Kymriah	Efter kemoterapi
Allogen	5,69%	5,69%
Autolog	0%	13,76%

Monitoreringskostnader och kostnader för behandling av biverkningar förekommer i högre utsträckning för Kymriah, men är av liten betydelse för kostnadseffektivitetsresultaten.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert anser att siffrorna i tabell 6 inte är orimliga, bortsett från att autolog stamcellstransplantation även kan förekomma efter behandling med Kymriah. Ändringar får dock liten inverkan på kostnadseffektivitetsresultaten.

⁴⁷ Batlevi CL et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer Journal vol 10 article nr 74 (2020)

4 Resultat

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Vid modellering av effekt används matchad indirekt jämförelse där data för Kymriah kommer från enarmad klinisk studie och för kemoterapi från en journalbaserad studie.
- Extrapolering av effektdata görs i två olika modeller. I den ena extrapoleras behandlingsarmarna oberoende av varandra och i den andra modelleras behandlingarna tillsammans med behandling som kovariat.
- Vid månad 72 är mortaliteten i nivå med den för normalbefolkningen.
- Hälsorelaterad livskvalitet enligt ELARA.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget bedömer att tekniken där behandlingarna modelleras oberoende av varandra överskattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY). Samtidigt bedömer företaget att tekniken där behandlingarna modelleras beroende av varandra underskattar kostnaden per vunnet QALY.

Tabell 7. Resultat i företagets scenario där behandlingarna modelleras oberoende av varandra, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Kymriah	Kemoterapi	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad fram till progression	3 255 938	18 211	3 237 729
Övriga sjukvårdskostnader	689 684	501 320	188 364
Kostnader, totalt	3 945 622	519 529	3 426 093
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	12,81	8,56	4,24
Levnadsår (odiskonterade)	18,22	12,69	5,54
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	10,17	7,07	3,10
Kostnad per vunnet levnadsår			903 068
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 103 753

Tabell 8. Resultat i företagets scenario där behandlingarna modelleras gemensamt, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Kymriah	Kemoterapi	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad fram till progression	3 255 927	17 156	3 238 771
Övriga sjukvårdskostnader	696 529	483 834	212 695
Kostnader, totalt	3 952 456	500 991	3 451 466
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	11,76	7,23	4,53
Levnadsår (odiskonterade)	17,55	11,09	6,46
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	10,24	6,50	3,74
Kostnad per vunnet levnadsår			752 532
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			921 870

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Tabell 9. Företagets känslighetsanalyser där behandlingarna modelleras oberoende av varandra, diskonterat, SEK.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		3 426 093	3,10	1 103 753
Mortalitet jämfört med normalbefolkningen för överlevande från år 6 (HR=1,02)	Högre mortalitet jämfört med normalbefolkningen för överlevande även från år 6 (HR=1,65)	3 420 745	2,87	1 192 445
Extrapolering av OS (log-normal i Kymriaharmen, Gompertz i kemoterapiarmen)	Weibull	3 376 368	1,78	1 892 596
	Log-logistisk	3 409 506	2,66	1 280 158
	Log-normal	3 420 925	2,97	1 152 350
	Generaliserad gamma	3 427 631	3,15	1 089 651
Överlevnad som normalbefolkningen (efter 6 år)	Efter 4 år	3 467 863	4,28	810 039
	Efter 8 år	3 410 570	2,68	1 271 561
Nyttovikter (0,8 efter progression, inte åldersjusterade)	Från studie av Gazyvaro plus bendamustin jämfört med bendamustin	3 426 093	3,07	1 116 221
	Från Wild et al	3 426 093	2,93	1 169 045
	Åldersjusterade	3 426 093	2,89	1 183 508

Extrapolering av OS med exponentiell fördelning eller Gompertz är inte troliga och redovisas därför inte i tabellen ovan. När behandlingarna modelleras oberoende av varandra är företagets grundscenario i det högre intervallet för QALY-vinst jämfört med övriga extrapoleringar av OS. Ändring av PFS-fördelningarna påverkar ingenting.

Tabell 10. Företagets känslighetsanalyser där behandlingarna modelleras gemensamt, diskonterat, SEK.

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		3 451 466	3,74	921 870
Mortalitet jämfört med normalbefolkningen för överlevande från år 6 (HR=1,02)	Högre mortalitet jämfört med normalbefolkningen för överlevande även från år 6 (HR=1,65)	3 455 329	3,90	887 027
Extrapolering av OS (log-normal i Kymriaharmen, Gompertz i kemoterapiarmen)	Log-logistisk	3 472 800	4,30	807 050
	Log-normal	3 472 567	4,30	807 652
Överlevnad som normalbefolkningen (efter 6 år)	Efter 4 år	3 452 204	3,91	884 045
	Efter 8 år	3 450 950	3,71	930 654
Nyttovikter (0,8 efter progression, inte åldersjusterade)	Från studie av Gazyvaro plus bendamustin jämfört med bendamustin	3 451 466	3,69	934 264
	Från Wild et al	3 451 466	3,50	986 585
	Åldersjusterade	3 451 466	3,51	982 569

4.2 TLV:s grundscenario

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s scenarier:

Det som skiljer TLV:s scenarier från företagets är det nedanstående.

Scenario A:

- Fortsatt förhöjd risk att avlida jämfört med normalbefolkningen från månad 72 och framåt.
- Extrapolering av behandlingsarmarnas effektdata oberoende av varandra.
- Extrapolering av OS i kemoterapiarmen med Weibullfördelning, så att det tar lång tid (cirka 25 år) innan överlevnaden är i nivå med den för normalbefolkningen.
- Åldersjustering av hälsorelaterad livskvalitet.

Scenario B innefattar även detta antagande:

- Sannolikheten att avlida kan aldrig vara högre vid en viss tidsperiod för patienter som fått Kymriah jämfört med patienter som inte fått Kymriah.

4.2.2 Resultatet i TLV:s scenarier

Tabell 11. Resultat i TLV:s scenario A, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Kymriah	Kemoterapi	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad fram till progression	3 255 938	18 187	3 237 750
Övriga sjukvårdskostnader	603 238	457 815	145 424
Kostnader, totalt	3 859 176	476 002	3 383 174
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	9,66	7,13	2,53
Levnadsår (odiskonterade)	11,59	9,21	2,38
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	6,88	5,33	1,55
Kostnad per vunnet levnadsår			1 743 818
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			2 182 750

Tabell 12. Resultat i TLV:s scenario B, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Kymriah	Kemoterapi	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad fram till progression	3 255 938	18 187	3 237 750
Övriga sjukvårdskostnader	614 446	457 815	156 631
Kostnader, totalt	3 870 383	476 002	3 394 381
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	10,47	7,13	3,35
Levnadsår (odiskonterade)	12,61	9,21	3,39
Kvalitetsjusterade levnadsår (qalys)	7,30	5,33	1,96
Kostnad per vunnet levnadsår			1 350 203
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 728 329

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Extrapolering av OS enligt Weibullfördelning valdes för att det bland de till buds stående rimliga extrapoleringarna ledde till längst tid innan modellerad mortalitet i behandlingsarmarna är i nivå med normalbefolkningens (25 år). Om den tiden i stället antas vara 20 år (log-logistisk eller log-normal) eller 15 år (generaliserad gamma) påverkas kostnad per vunnet QALY till det lägre.

En faktor som i känslighetsanalysen påverkar kostnad per vunnet QALY till det högre är om nyttovikterna är lägre. Det beror på att tiden som tillbringas i det progressionsfria tillståndet är påtagligt längre när patienten behandlats med Kymriah.

Tabell 13. TLV:s känslighetsanalyser diskonterat, SEK. Scenario A

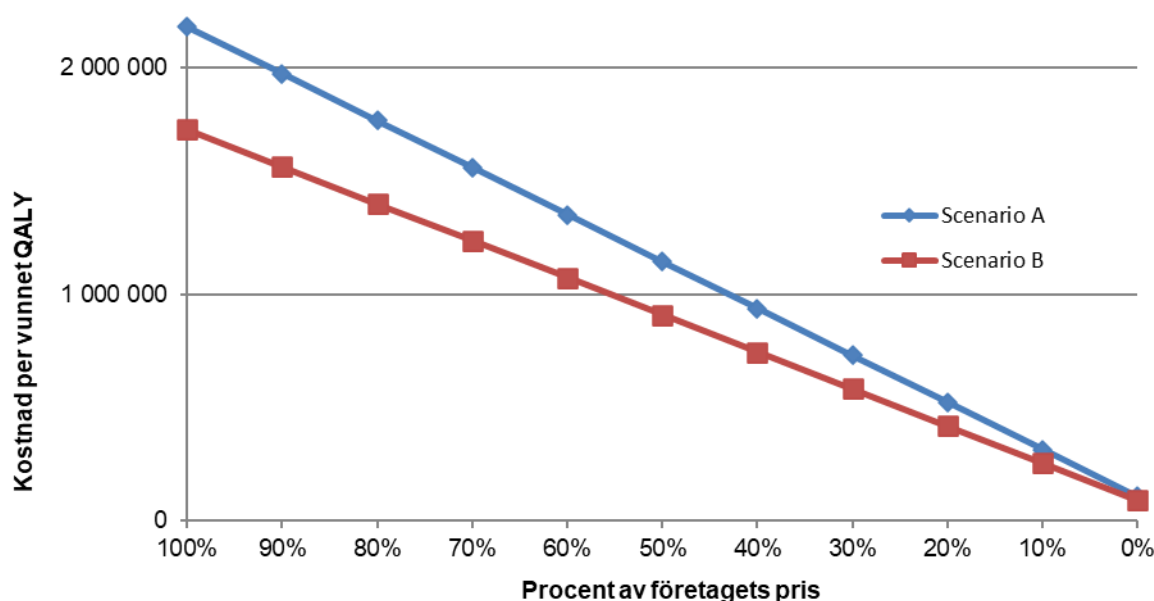
Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Scenario A		3 383 174	1,55	2 182 750
Extrapolering av OS (log-normal i Kymriaharmen, Weibull i kemoterapiarmen)	Log-normal i Kymriaharmen, Gamma i kemoterapiarmen	3 386 709	1,71	1 983 896
Extrapolering av PFS (generaliserad gamma)	Log-logistisk	3 391 762	1,54	2 199 760
	Log-normal	3 392 653	1,54	2 203 073
	Gompertz	3 371 280	1,55	2 168 705
Nyttovikter (0,81 pre-progression, 0,8 efter progression, åldersjusterade)	Från Wild et al (0,81 pre-progression, 0,61 post-progression)	3 383 174	1,56	2 174 253
	Från Cognet et al (0,71 pre-progression, 0,51 post-progression)	3 383 174	1,36	2 482 416

Tabell 14. TLV:s känslighetsanalyser diskonterat, SEK. Scenario B

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Scenario B		3 394 381	1,96	1 728 329
Extrapolering av OS (log-normal i Kymriaharmen, Weibull i kemoterapiarmen)	Weibull i båda armarna	3 395 103	1,98	1 711 260
	Log-normal i båda armarna	3 407 453	2,43	1 402 387
	Log-logistisk	3 408 690	2,45	1 391 115
	Generaliserad gamma	3 432 203	3,09	1 111 657
Extrapolering av PFS (generaliserad gamma)	Log-logistisk	3 408 870	1,95	1 747 087
	Log-normal	3 409 874	1,95	1 749 399
	Gompertz	3 381 627	1,97	1 717 254
Nyttovikter (0,81 pre-progression, 0,8 efter progression, åldersjusterade)	Från Wild et al (0,81 pre-progression, 0,61 post-progression)	3 394 381	1,94	1 749 117
	Från Cognet et al (0,71 pre-progression, 0,51 post-progression)	3 394 381	1,69	2 010 258

4.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Figur 14. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer



4.2.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i estimaten av kostnad per vunnet QALY är mycket hög. Den grundar sig framför allt i att effektdata för Kymriah och för kemoterapi kommer från olika källor. Därutöver är data för både Kymriah och kemoterapi högst begränsad i tid. Den förlängning av tidsserien som är nödvändig att göra för att estimeras en effekt i ett livstidsperspektiv kan göras på olika sätt. TLV har visat på olika alternativ som ger olika resultat.

4.3 Samlad bedömning av resultaten

På grund av den höga osäkerheten till följd av relativ effekt på både kort och lång sikt presenterar TLV inget grundscenario utan två olika scenarier (A och B). Kostnaden per vunnet QALY i scenario A uppgår till cirka 2,2 miljoner kronor. I scenario B är den modellerade mortaliteten inte i något skede högre för patienter som har behandlats med Kymriah jämfört med patienter som har fått kemoterapi i samma behandlingslinje. Kostnaden per vunnet QALY i scenario B uppgår till cirka 1,7 miljoner kronor.

Bilagor

Bilaga 1 – Baslinjekaraktäristika ELARA

Tabell Baslinjekaraktäristika i ELARA

	Enrolled set N=98	EAS N=94
Age at study entry, years		
Mean (SD)	56.5 (10.34)	56.4 (10.54)
Median (Q1-Q3)	57.5	57.0
Range	29–73	29–73
Age group, n (%)		
18 - <65 years	74 (75.5)	70 (74.5)
65- <85 years	24 (24.5)	24 (25.5)
Sex, n (%)		
Male	66 (67.3)	64 (68.1)
Female	32 (32.7)	30 (31.9)
Weight (kg)		
Mean (SD)	79.08 (17.167)	79.15 (17.395)
ECOG performance status, n (%)		
0	56 (57.1)	53 (56.4)
1	39 (39.8)	38 (40.4)
2	3 (3.1)	3 (3.2)
Stage at time of study entry, n (%)		
Stage I	3 (3.1)	2 (2.1)
Stage II	11 (11.2)	11 (11.7)
Stage III	26 (26.5)	25 (26.6)
Stage IV	58 (59.2)	56 (59.6)
Bone marrow involved at study entry, n (%)		
Yes	37 (37.8)	35 (37.2)
No	60 (61.2)	58 (61.7)
Missing	1 (1.0)	1 (1.1)
Histological grade at study entry, n (%)		
Grade 1–2 (low grade)	88 (89.8)	85 (90.4)
Grade 3A	10 (10.2)	9 (9.6)
Extra lymphatic sites involved by lymphoma at study entry, n (%)		
Yes	30 (30.6)	30 (31.9)
No	68 (69.4)	64 (68.1)
FLIPI parameters		
*Age greater than 60 years old - n (%)		
Yes	42 (42.9)	41 (43.6)
No	56 (57.1)	53 (56.4)
*More than 4 nodal areas - n (%)		
Yes	59 (60.2)	56 (59.6)
No	39 (39.8)	38 (40.4)
*Elevated LDH > upper limit of normal - n (%)		
Yes	41 (41.8)	41 (43.6)
No	57 (58.2)	53 (56.4)
*Ann Arbor stage III or IV - n (%)		
Yes	84 (85.7)	81 (86.2)
No	14 (14.3)	13 (13.8)

	Enrolled set N=98	EAS N=94
*Haemoglobin below 12g/dL (7.45 mmol/L) - n (%)		
Yes	36 (36.7)	34 (36.2)
No	62 (63.3)	60 (63.8)
FLIPI at study entry, n (%)		
Low	18 (18.4)	17 (18.1)
Intermediate	21 (21.4)	20 (21.3)
High	59 (60.2)	57 (60.6)
B symptoms at study entry - n (%)		
Yes	11 (11.2)	11 (11.7)
No	87 (88.8)	83 (88.3)
ALC at study entry (10⁹/L)		
N	97	94
Mean (SD)	2.4 (1.51)	2.4 (1.53)
Median (min-max)	1.9 (0.2-7.0)	1.9 (0.2-7.0)
Number of prior lines of anti-neoplastic therapy, n (%)		
Median (min-max)	4 (2-13)	4 (2-13)
2	24 (24.5)	24 (25.5)
3	21 (21.4)	19 (20.2)
4	25 (25.5)	24 (25.5)
≥5	28 (28.6)	27 (28.7)
POD24 from first-line anti-CD20 mAb containing therapy, n (%)		
POD24 group	61 (62.2)	61 (64.9)
Non-POD24 group	36 (36.7)	33 (35.1)
Missing	1 (1.0)	0
Bulky disease at baseline, n (%)		
Yes	63 (64.3)	62 (66.0)
No	35 (35.7)	32 (34.0)
Primary refractory - n (%)		
Yes	28 (28.6)	28 (29.8)
No	70 (71.4)	66 (70.2)
Prior ASCT - n (%)		
Relapsed ≤12 months after ASCT	36 (36.7)	35 (37.2)
Refractory to anti-CD20 mAb (any regimen) + alkylating agent (any regimen)	14 (14.3)	14 (14.9)
	67 (68.4)	65 (69.1)

Abbreviations: n, number of patients; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; SD, standard deviation; EAS, efficacy analysis set; kg, kilogram; cm, centimeter; ALC, absolute lymphocyte count; FLIPI, Follicular Lymphoma International Prognostic Index; mAb, monoclonal antibody; POD24, progression of disease within 24 months; SD, standard deviation; LDH, Lactate dehydrogenase; mmol, millimole; L, litre; g, gram; dL, decilitre; ASCT, autologous stem cell transplantation.

- * Follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) includes 5 labelled prognostic factors; FLIPI is the sum of prognostic factors present; Low: 0-1 criteria met, intermediate: 2 criteria met, high: 3 or more met.

- POD24: subjects primary refractory or experiencing progression of disease within 24 months from initiation of a first-line anti-CD20mAb containing treatment.

- Bulky disease defined per IRC as imaging showing any nodal or extra nodal tumor mass that is >7 cm in diameter or involvement of at least 3 nodal sites, each with a diameter >3 cm.

- Treatment density: derived as time from initial diagnosis to study entry (year)/ number of line of prior therapy.

- Refractory is defined as failure to respond to previous treatment (SD/PD as best response).

Source: Novartis data on file ELARA study (29 March 2022 cut-off) [117].

Bilaga 2 – Baslinjekaraktäristika före och efter viktning

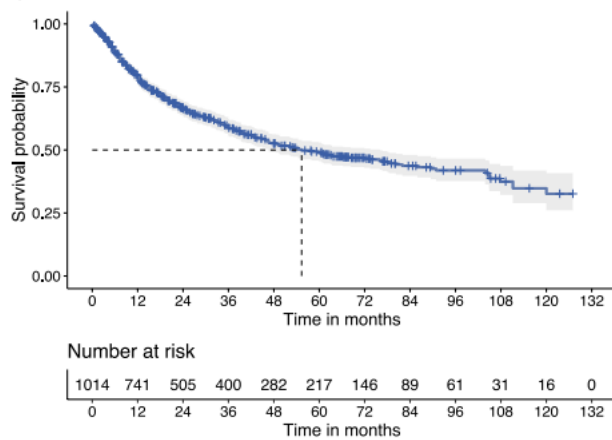
Tabell Baslinjekaraktäristika för ELARA och ReCORD-FL kemoterapigrupp före och efter viktning.

Baseline variable	Before weighting			After weighting	
	ELARA	ReCORD-FL	SMD	ReCORD-FL	SMD
N	97	78		99.8 ^a	
Included in PS modeling ^b					
Age at treatment initiation (years)					
Mean (SD)	56.5 (10.4)	58.2 (12.6)	0.144	55.4 (12.2)	0.096
Median	58	59		57	
Min-Max	29-73	25-84		25-84	
Age at treatment initiation category - n (%)					
<65 years	73 (75.3)	51 (65.4)	0.217	76.7 (76.9)	0.039
≥65 years	24 (24.7)	27 (34.6)	0.217	23.0 (23.1)	0.039
Gender - n (%)					
Female	32 (33.0)	35 (44.9)	0.246	27.8 (27.9)	0.111
Male	65 (67.0)	43 (55.1)	0.246	72.0 (72.1)	0.111
Region - n (%)					
Europe	44 (45.4)	49 (62.8)	0.356	39.7 (39.8)	0.113
RoW	53 (54.6)	29 (37.2)	0.356	60.1 (60.2)	0.113
Prior ASCT - n (%)					
Yes	36 (37.1)	25 (32.1)	0.107	37.3 (37.3)	0.005
No	61 (62.9)	53 (67.9)	0.107	62.5 (62.7)	0.005
Number of previous lines of systemic treatment					
n	97	78	0.245	99.8	0.022
Mean (SD)	3.9 (1.8)	3.4 (2.0)		3.9 (2.1)	
Median	4	3		3	
Min-Max	2-13	2-10		2-10	
Number of previous lines of systemic treatment - n (%)					
≤4	69 (71.1)	63 (80.8)	0.227	75.6 (75.7)	0.104
>4	28 (28.9)	15 (19.2)	0.227	24.2 (24.3)	0.104
Disease stage at initial FL diagnosis - n (%)					
Stage I	6 (6.2)	4 (5.1)	0.046	4.4 (4.4)	0.081
Stage II	13 (13.4)	7 (9.0)	0.141	7.9 (7.9)	0.178
Stage III	21 (21.6)	13 (16.7)	0.127	27.2 (27.2)	0.130
Stage IV	57 (58.8)	54 (69.2)	0.219	60.3 (60.5)	0.035
Months between initial FL diagnosis and initiation of treatment					
n	97	78	0.238	99.8	0.075
Mean (SD)	77.3 (56.3)	64.9 (47.2)		73.2 (52.2)	
Median	66.2	52.5		62.5	

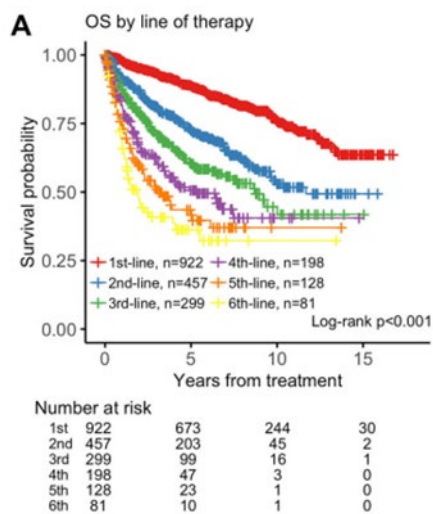
	Before weighting			After weighting	
Min-Max	6.4-355.4	2.8-255.0		2.8-255	
Number of nodal involvement at treatment initiation - n (%)					
≤4	39 (40.2)	39 (50.0)	0.198	36.6 (36.7)	0.072
>4	58 (59.8)	39 (50.0)	0.198	63.2 (63.3)	0.072
Double refractory - n (%)					
Yes	66 (68.0)	58 (74.4)	0.140	70.1 (70.2)	0.048
No	31 (32.0)	20 (25.6)	0.140	29.7 (29.8)	0.048
POD24 - n (%)					
Yes	61 (62.9)	45 (57.7)	0.106	63.8 (63.9)	0.022
No	36 (37.1)	33 (42.3)	0.106	36.0 (36.1)	0.022
Other baseline variables not included in PS Modeling					
Refractory status to last prior therapy - n (%)					
Yes	75 (77.3)	66 (84.6)	0.187	82.3 (82.4)	0.128
No	21 (21.6)	12 (15.4)	0.162	17.5 (17.6)	0.103
Missing	1 (1.0)	0	0.144	0	0.144
FLIPI - n (%)					
High	59 (60.8)	50 (64.1)	0.068	65.1 (65.2)	0.091
Intermediate	20 (20.6)	12 (15.4)	0.137	10.8 (10.8)	0.272
Low	18 (18.6)	4 (5.1)	0.425	4.0 (4.0)	0.473
Missing	0	12 (15.4)	0.603	19.9 (20.0)	0.706
<p>FL: follicular lymphoma; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; SMD: standard mean difference; HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation; POD24: progression of disease within 2 years; PS: propensity score; RoW: rest of world; SD: standard deviation.</p> <p>*Sample size after weighting (i.e., sum of weights) was 99.8 for the ReCORD study and effective sample size was 45.7.</p> <p>^aSince double refractoriness and last prior therapy refractory status both capture refractoriness status, only one prognostic factor (double refractoriness) was included in the propensity model. Furthermore, refractory status to last prior therapy was already very well balanced (SMD < 0.25) before weighting. FLIPI was excluded from the model on the basis of missingness (12 [15%] additional chemotherapy-treated patients would be excluded from the analysis if FLIPI were included in the model). Considering that 3 of the 5 risk factors of the FLIPI score are already included in the model (age, number of nodal sites, disease stage), which achieved excellent balance with absolute SMDs < 0.25, FLIPI (without missing values) was also well balanced between the cohorts before weighting and thus, to conserve sample size, FLIPI was excluded.</p>					

Bilaga 3 – Långsiktig överlevnadsdata i follikulärt lymfom

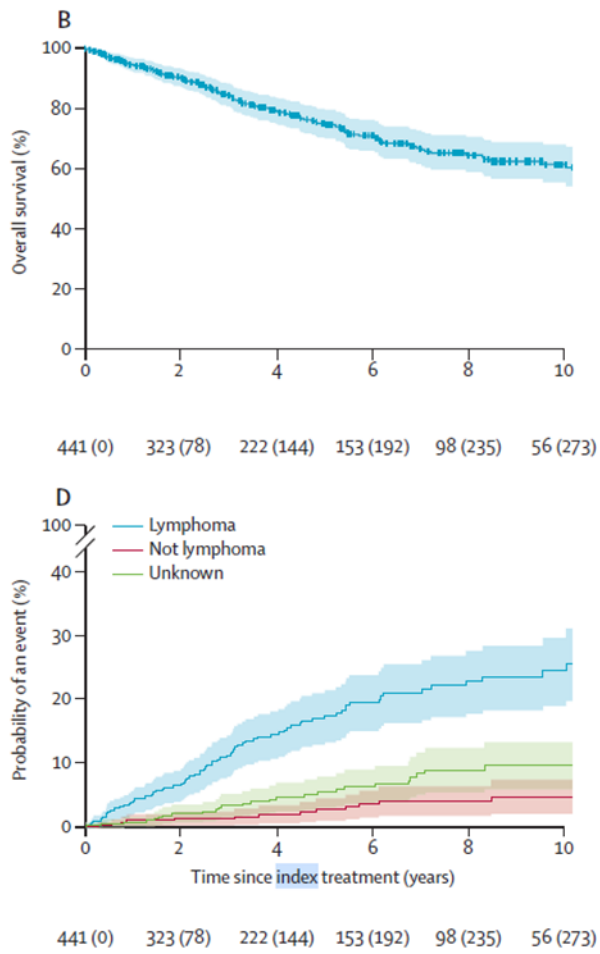
a) Overall survival, ≥ 3 rd line



Kanters S et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥ 2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer* vol 23 article nr 74 (2023)



Batlevi CL et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer Journal* vol 10 article nr 74 (2020)



Casulo C et al. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CREWE): a multicentre cohort study. *Lancet Haematol* 2022; 9: e289–300