

Hälsoekonomisk bedömning av Tecartus (brexucabtagene autoleucel)

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

Utvärderad indikation

Avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) efter två eller fler linjers systemisk behandling med bland annat en typ av cancerläkemedel kallade brutons tyrosinkinashämmare (BTK-hämmare).

Datum för beslut av underlag: 2022-01-31

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: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Hannah Almqvist (hälsoekonom), och Lena Telerud Vaerlien (jurist)

Kliniska experter: Martin Höglund, docent, överläkare, Hematologisektionen, Akademiska Sjukhuset, Uppsala, och Martin Erlanson, Med. Dr., överläkare, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå. 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.

Företag: Kite/Gilead

Diarienummer: 1408/2020

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

- Mantelcellslymfom är en tumörform som utgår från immunsystemets B-lymfocyter.
- Tecartus (brexucabtagene autoleucel) är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (R/R MCL) efter två eller fler tidigare linjers systemisk behandling med bland annat en Brutons tyrosinkinashämmare (BTK-hämmare).
- Tecartus är ett genterapiläkemedel. Patientspecifika T-lymfocyter har genetiskt modifierats med hjälp av en retroviral vektor som kodar för en anti-CD19-specifik chimär antigenreceptor (CAR). Tumörceller som på ytan uttrycker antigenet CD19 känns igen av de genetiskt modifierade cellerna och dör via T-cellsmedierad cytotoxicitet.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ utgörs av en behandlingsmix bestående av rituximab i kombination med bendamustin alternativt, i tillägg av cytarabin. Även behandlingskombinationer innefattande antracykliner ingår i behandlingsmixen då de kan vara aktuella i de fall antracykliner inte använts i tidigare behandlingslinjer. I behandlingsmixen ingår också två målriktade läkemedel, bortezomib och lenalidomid.
- I en enkelarmad fas II-studie (ZUMA-2) utvärderades effekt och säkerhet av Tecartus hos patienter med R/R MCL som tidigare erhållit anti-CD20 antikroppbehandling och antracyklin eller bendamustin, samt en BTK-hämmare. Primärt effektmått i studien var objektivt behandlingssvar (ORR) baserat på bedömningar från en oberoende granskningskommitté. ORR var 84 procent (95% KI: 73,4, 91,3), varav ett komplett svar observerades hos 59 procent av patienterna. Effekten av Tecartus bedöms vara av klinisk relevans för aktuell patientgrupp. Uppföljningstid var i median 14,2 mån (intervall: 1,2–35,9 mån). Utifrån att det finns begränsat med långtidsdata bedöms osäkerheten kring långtidseffekter som mycket hög.
- Företaget utvärderat effekten av Tecartus i förhållande till den behandling som ges i klinisk praxis/standardbehandling genom indirekta jämförelser. Behandlingsutfall för komparator baseras primärt på en europeisk retrospektiv studie av journaldata från R/R MCL patienter som tidigare erhållit behandling med BTK-hämmare. De indirekta jämförelserna visar att Tecartus minskar risken för både progression och död. Hur stor effektfördel behandlingen har är dock svårvärderat utifrån befintliga data då små studiepopulationer och indirekta jämförelser innebär en osäkerhet.
- I företagets grundscenario är kostnaden per vunnet QALY cirka 700 000 kronor vid jämförelse mot standardbehandling.
- I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY cirka 1,1 miljoner kronor vid jämförelse mot standardbehandling. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 800 000 och 1,4 miljoner kronor. Resultatet är främst känsligt för antaganden om andelen långtidsöverlevare bland patienter som får Tecartus.
- TLV delar företagets syn på Tecartus som en behandling som potentiellt resulterar i långtidsöverlevnad (>10 år) men bedömer att osäkerheten i resultaten är mycket hög. Detta beror främst på osäkerheter i skattningen av andelen långtidsöverlevare. Det medför även osäkerhet att företaget skattat Tecartus relativa effekt med hjälp av en indirekt jämförelse. Slutligen föreligger det även osäkerhet i företagets antagande om patienternas genomsnittsålder vid behandling med Tecartus och justering av parametern har viss påverkan på resultatet i analysen.

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 Tecartus | 1 |
| 1.1 | Mantelcellslymfom..... | 1 |
| 1.2 | Läkemedlet..... | 1 |
| 1.3 | Behandling | 3 |
| 1.4 | Klinisk effekt och säkerhet..... | 7 |
| 2 | Hälsoekonomi | 19 |
| 2.1 | Klinisk effekt | 20 |
| 2.2 | Hälsorelaterad livskvalitet..... | 24 |
| 2.3 | Kostnader och resursutnyttjande..... | 25 |
| 3 | Resultat | 29 |
| 3.1 | Företagets grundscenario..... | 29 |
| 3.2 | TLV:s grundscenario | 31 |
| 3.3 | Budgetpåverkan..... | 33 |
| 3.4 | Samlad bedömning av resultaten | 33 |
| 4 | Utvärdering från myndigheter i andra länder | 33 |
| 5 | Referenser..... | 33 |
| | Bilagor | 37 |
| | Bilaga 1 – Baslinjekarakteristika för studiepopulation i SCHOLAR-2..... | 37 |

1 Medicinskt underlag Tecartus

1.1 Mantelcellslymfom

I Sverige insjuknar 80–100 individer årligen i mantelcellslymfom (MCL). Ordet mantelcellslymfom kommer från att man sett en malign transformation av de B-lymfocyter som är belägna som en ”mantel” runt tillväxtzonerna (germinalcentrum) i affekterade lymfkörtlar [1].

Mellan 2007–2020 har 1681 patienter med diagnos MCL rapporterats till nationellt kvalitetsregister för lymfom [2]. Det motsvarar 6,1 procent av alla rapporterade lymfomfall under samma period. Åldern vid diagnos är runt 70 år [1, 3].

MCL kan uppträda som tumörer, vanligast i lymfkörtlar men även i andra organ, mjältförstoring eller genom förhöjt antal lymfocyter i blod. Vanligt förekommande symtom vid diagnos är förstörade lymfkörtlar, trötthet, gastrointestinal påverkan, feber, nattsvevningar och viktnedgång. MCL debuterar ofta som spridd sjukdom med engagemang i lymfatisk vävnad och benmärg, men även extranodalt engagemang i gastrointestinalkanalen är vanligt [1, 4]. MCL drabbar oftare män (ratio 2,6:1) och incidensen av MCL har ökat något över tid [3, 5].

Obehandlad har MCL i allmänhet ett snabbt förlopp men det förekommer viss heterogenitet [1]. Det finns en undergrupp patienter som har ett mer stillsamt sjukdomsförlopp och där behandling inte alltid behövs initialt. Under åren 2016–2019 rapporterades aktiv behandling för 90 procent av patienter med MCL som var 70 år eller yngre [2]. Bland patienter äldre än 70 år var andelen aktivt behandlade färre, 78 procent.

Behandlingen vid MCL är ofta förenad med biverkningar som påverkar livskvaliteten negativt. Sjukdomen svarar initialt vanligen på behandling med kemoterapi [1, 3]. Men vid återfall är sjukdomen generellt mer resistent mot kemoterapi. Vid cytostatikarefraktär sjukdom kan en målinriktad behandling övervägas.

Den progressionsfri överlevnad efter första linjens behandling är i median 3–4 år [6-8]. Men responstiden blir kortare på senare behandlingslinjer. Progressionsfri överlevnad efter andra och tredje linjens behandling är 11–14 månader respektive 6 månader i median. För patienter med tidig sjukdomsprogression (<24 månader) är totalöverlevnaden i regel sämre [6]. Återfall förekommer, även så sent som 10 år efter behandling, och MCL anses i regel vara en icke-kurabel sjukdom med dagens behandlingsalternativ [5]. Den relativa 3-årsöverlevnaden för patienter diagnostiserade med MCL var 61 procent baserat på Real World Evidence (RWE) studie där kliniska data från Sverige och Danmark för åren 2006–2011 analyserats [5]. Patienter med återfall efter målinriktad behandling med Brutons tyrosinkinasa (BTK)-hämmare har ofta dålig prognos [9, 10].

1.2 Läkemedlet

Tecartus är ett genterapiläkemedel där aktiv substans består av patientens egna genetiskt modifierade, CD4- och CD8-selektade, T-lymfocyter [11, 12]. Celler har modifierats med hjälp av en retroviral vektor som kodar för en anti-CD19-specifik chimär antigenreceptor (CAR). Antigenreceptorn består av ett murint anti-CD19-specifikt antikroppfragment kopplat till samstimulerande CD28-domän och CD3-zetasignaldomän.

Tillverkningsprocess av CAR T-celler börjar med att patienten genomgår så kallad leukaferes, då det från blodet sorteras fram ett koncentrat av leukocyter. Primära T-celler som finns i

leukocytkoncentrat anrikas¹ i flera steg. Därefter sker aktivering och genetisk modifiering av celler. Modifierade T-celler kultiveras sedan för att generera fler celler.

Tecartus erhöll marknadsgodkännande 14 december 2020. MCL anses vara en sällsynt cancersjukdom och Tecartus är klassificerat som sär läkemedel vid behandling av MCL sedan 13 november 2019 [13].

1.2.1 Indikation

För behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellsymfom efter två eller fler linjers systemisk behandling med bland annat en Brutons tyrosinkinashämmare (BTK-hämmare).

1.2.2 Verkningsmekanism

Patientens egna T-lymfocyter har modifierats för att känna igen och angripa B-celler som på cellytan uttrycker CD19 [11, 12, 14]. CAR T-cellerna uttrycker ett enkelkedjat antikroppsfragment riktat mot CD19. När CAR T-celler känner igen CD19-uttryckande celler förökar sig CAR T-cellerna snabbt i antal inuti kroppen och T-cellsmedierad cytotoxicitet samt cytokinfrisättning orsakar död av tumörceller som uttrycker CD19.

1.2.3 Dosering/administrering

Tecartus måste administreras på en kvalificerad behandlingsenhet av en läkare som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med Tecartus.

Tecartus är endast avsett för autolog² användning och ges som en engångsdos/ engångsinfusion (dropp). En engångsdos av Tecartus innehåller 2×10^6 CAR-positiva levande T-celler per kilo kroppsvikt (intervall: 1×10^6 - 2×10^6 celler/kg), eller högst 2×10^8 CAR-positiva viabla T-celler för patienter som väger 100 kg eller mer, i cirka 68 ml dispersion i en infusionspåse. Dosen av CAR T-celler baseras på studier av Tecartus vid behandling av akut lymfatisk leukemi och studier av axicabtagene ciloleucel (Yescarta) vid behandling av B-cellslymfom [15-18].

Det rekommenderas att Tecartus infunderas 3–14 dagar efter slutförd lymfocytreducerande kemoterapi. Lymfocytreducerande kemoterapiregim består av cyklofosamid 500 mg/m^2 och fludarabin 30 mg/m^2 . Behandlingen administreras intravenöst 5, 4 och 3 dagar innan infusion av Tecartus. Tillgängligheten av CAR T-celler måste bekräftas innan lymfocytreducerande regim påbörjas.

Gällande produktions- och leveranstid för produkten hänvisar företaget till en sammanställning som de gjort av europeiska data över klinisk användningen av en annan CAR T-cellprodukt, Yescarta.³ Tiden från att patienten genomgått leukaferes tills att de modifierade T-cellerna levererades uppskattades då vara [-----] i median.

För att minimera risken för akuta infusionsreaktioner rekommenderas att patienten premedicinerar med paracetamol och difenhydramin intravenöst eller oralt, cirka en timme innan infusionen. Läkemedel innehållande tocilizumab⁴ och akututrustning måste finnas till hands ifall patienten får en potentiellt allvarlig biverkning kallad cytokinfrisättningssyndrom (CRS). Patienter bör övervakas dagligen under de första 10 dagarna efter infusion, för tecken och symptom på potentiellt CRS, neurologiska biverkningar och annan toxicitet. Enligt produktresumén bör läkaren överväga inläggning på sjukhus under de första 10 dagarna efter infusionen.

¹ Vid anrikning selekteras CD4- och CD8-positiva T-celler fram med hjälp av magnetiska beads täckta med antikroppar som känner igen CD4 och CD8.

² Patients eget celler användes för att framställa behandlingen och återförs sedan till patienten.

³ Tecartus skiljer sig från Yescarta (axicabtagene ciloleucel) genom att ytterligare ett anrikningssteg av T-cellerna ingår i tillverkningsprocessen av Tecartus. [-----].

⁴ Tocilizumab är en monoklonal (IgG1) antikropp specifikt riktad mot lösliga och membranbundna interleukin (IL) 6 receptorer.

Patienterna rekommenderas även att stanna i närheten av en kvalificerad behandlingsenhet i minst fyra veckor efter infusionen.

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående information är hämtade från det nationella vårdprogrammet för Mantelcellslymfom 2021-09-07, version 3.0 samt europeiska riktlinjer av European Society for Medical Oncology (ESMO) [1, 3].

Vid MCL rekommenderas om möjligt behandling inom ramen för klinisk prövning om sådan finns tillgänglig.

Första linjens systemiska behandling vid MCL i annat fall

Som första linjens behandling vid MCL till patienter med biologisk ålder <70 år som bedöms kunna genomgå högdos kemoterapi med autologt stamcellsstöd rekommenderas rituximab (R-), en monoklonal anti-CD20 antikropp, och antracyclinbaserad behandling i kombination med cytarabin och konsoliderande högdosbehandling. Rekommenderade behandlingsregimer är:

- Nordiskt MCL-2-protokoll [1, 19]. Behandlingen börjar med 6 cykler Maxi-CHOP (cyklofosfamid-doxorubicin-vinkristin och en kortikosteroid) vilket alterneras med rituximab-cytarabin⁵ var 3:e vecka.
- Sex cykler med omväxlande R-CHOP/R-DHAX⁶ var 3:e vecka.

För patienter som uppvisat minst ett partiellt svar avslutas behandlingen med högdosbehandling BEAM (cytarabin-etoposid-karmustin-melfalan)⁷ samt autolog stamcellstransplantation (auto-SCT). Efter högdoskemoterapi rekommenderas underhållsbehandling med rituximab var 8:e vecka under 3 års tid. Behandlingen påbörjas då patienten har acceptabel benmärgsfunktion efter auto-SCT.

Allogen stamcellstransplantation kan övervägas i tidigt skede för högriskpatienter (enligt internationellt prognostiskt index MIPI⁸) med *TP53*-mutation eller blastoid variant av MCL eftersom dessa har dålig prognos även efter intensiv cytostatikabehandling och högdosbehandling.

För äldre patienter med utbredd och symptomgivande sjukdom, stadium II-IV, rekommenderas behandlingsregimer så som R-bendamustin med rituximab som underhållsbehandling. Valet av behandling baseras på allmäntillstånd, samsjuklighet och ålder. Äldre patienter aktuella för mer intensiv behandling, men ej auto-SCT, rekommenderas behandling med VR-CAP⁹ med rituximab som underhållsbehandling i 2 år.

Enligt data från nationellt kvalitetsregister för lymfom för patienter diagnostiserade 2006–2018 (n=1411 patienter) var bendamustin (29 procent) och Maxi-CHOP alternerat R-cytarabin, enligt MCL2-protokoll (21 procent), de vanligaste förekommande behandlingsalternativen i första linjen. 19 procent av patienterna rapporterades ha genomgått auto-SCT [2, 6].

⁵ Cytarabin benämns även cytosine arabinoside (Ara-C).

⁶ R-DHAX är en förkortning för rituximab (R) i kombination med dexamethasone-cytarabine-oxaliplatin.

⁷ Mer detaljerad information gällande behandlingsregimer (Maxi-CHOP, BEAM, Ara-C, R-DHAX etc.) finns tillgängligt via nationella regimbiblioteket <http://regimbiblioteket.se/>

⁸ MIPI är en förkortning för "The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index". Index baseras på ålder, funktionsstatus, laktatdehydrogenas (LD) värde och leukocyter (LPK).

⁹ VR-CAP är en förkortning för behandlingskombinationen bortezomib-rituximab-cyklofosfamid-doxorubicin. Bortezomib är proteasom hämmare och är en form av målinriktad behandling.

Recidiverande eller refraktär sjukdom (R/R MCL):

Rekommendationer gällande standardbehandling saknas i stort sett vid återfall av MCL, och patienter bör i första hand behandlas inom kliniska prövningar. Yngre patienter med återfall av MCL och som tidigare genomgått högdosbehandling med auto-SCT rekommenderas allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) då det ger möjlighet till långtidsremission. Allo-SCT är dock förknippad med en betydande morbiditet och mortalitet [20]. Avgörande vid val av behandling är patients biologiska ålder och eventuell samsjuklighet. För att uppnå tillräckligt stabil remission inför SCT bör patienten få så kallad induktionsbehandling. Val av induktionsbehandling beror av vilken primärbehandling som givits. Patienter med återfall efter MCL-2-protokoll kan exempelvis få R-Bendamustin, eventuellt med tillägg av cytarabin (R-BAC). För patienter med cytotatikarefraktär sjukdom, rekommenderas behandling med ibrutinib¹⁰ (Imbruvica) som induktionsbehandling inför allo-SCT. Imbruvica ingår inte i läkemedelsförmånerna vid MCL. Rekommendation om användning av ibrutinib vid MCL baseras på yttrande från rådet av nya terapier (NT-rådet) 2017 [21]:

- Att använda ibrutinib vid mantelcellslymfom som överbryggade behandling inför kurativ allo-SCT.
- Att i övrigt avstå från att använda ibrutinib vid mantelcellslymfom.

Övriga patienter med recidiv av MCL och som inte är aktuella för allo-SCT

Liksom inför allo-SCT avgörs behandlingsvalet även här av vilken primärbehandling som givits tidigare. Rekommenderad behandling vid återfall:

- Om R-bendamustin givits primärt: VR-CAP, R-CHOP eller R-cytarabin
- Om VR-CAP eller R-CHOP givits primärt: R-bendamustin¹¹, R-cytarabin eller kombinationen av dessa (R-BAC).
- Kombinationen R-gemicitabin-oxaliplatin (R-GEMOX) är ett alternativ som kan ges oavsett given primärbehandling.

Om mer än sex månader förflutit sedan senaste dosen rituximab bör rituximab ingå i kombination med kemoterapi.

Vid icke-symptomgivande sjukdom kan exspektans övervägas också vid återfall. Andra aktiva läkemedel som omnämns i vårdprogrammet vid återfall av MCL är temsirolimus och lenalidomid. Dessa läkemedel bör begränsas till patienter med cytotatikarefraktär sjukdom, som inte är aktuella för klinisk prövning eller övrig recidivbehandling. Bortezomib ingår i kombinationsbehandling VR-CAP men kan även ges i monoterapi. Som läkemedel under utveckling nämns BTK-hämmare som acalabrutinib (Calquence), zanubrutinib (Brukinsa) och pirtobrutinib, BCL2-hämmaren venetoclax (Venclyxto) och brexucabtagene autoleucel (Tecartus).

Enligt europeiska behandlingsriktlinjer bör en målriktad behandling övervägas vid tidigt återfall (<12–24 månader) eller vid refraktärt MCL [3]. Brutons tyrosinkinase (BTK)-hämmare (Ibrutinib) har rapporterats ge högst responsfrekvens. Vid kontraindikation mot ibrutinib, speciellt vid hög risk för blödning, nämns lenalidomid (Revlimid) i kombination med rituximab, samt temsirolimus och bortezomib som behandlingsalternativ. Riktlinjer från NCCN (national comprehensive cancer network) i USA listar även venetoclax (Venclyxto) som ett behandlingsalternativ vid MCL [22]. Venetoclax saknar dock indikation inom MCL [1].

¹⁰ Ibrutinib är en hämmare av enzymet Brutons tyrosinkinase (BTK)

¹¹ Enligt data från nationellt kvalitetsregister för lymfom var R-bendamustin den vanligast behandlingen i andra linje hos patienter som diagnostiserats under perioden 2006 till 2018.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget har motiverat val av jämförelsealternativ utifrån de riktlinjer och data som beskrivs i svenskt vårdprogram, och kvalitetsregister. Företaget har i ansökan även bifogat expertutlåtanden från klinisk expert verksam i Sverige.

Företaget framhåller att det för närvarande inte finns någon rekommenderad behandling vid recidiverande eller refraktärt MCL efter andra linjens behandling. Behandlingsutfallet efter tidigare behandling med BTK-hämmare eller andra behandlingar i andra linjen är generellt sett dåligt [3, 9, 10, 23]. För patienter med tidiga återfall efter målinriktad behandling med Ibrutinib har också ett mer aggressivt sjukdomsförlopp rapporterats. Givet den höga åldern på många av de patienter som diagnostiserats med MCL kan flera patienter också förväntas ha komorbiditeter som påverkar val av behandlingsalternativ.

Patienter med R/R MCL erhåller kemoterapialternativ eller målriktad behandling. Patientkarakteristika samt tidigare erhållen behandling påverkar valet av behandling. Företaget anser att relevanta jämförelsealternativ utgörs av flera olika behandlingar. Företaget har i sin hälsoekonomiska modell därför antagit en behandlingsmix som komparator. Tecartus jämförs därför med en korg av olika jämförelsealternativ, vilka utgörs av bendamustin, cytarabin, antracykliner, lenalidomid, venetoclax, bortezomib och rituximab. Klinisk expert som kontaktats på uppdrag av företaget har verifierat ingående behandlingar och uppskattat hur stor andel av patienterna som förväntas erhålla respektive behandling. Behandlingsmix innefattar läkemedel som ges i monoterapi eller i kombination och total andel uppgår därför till mer än 100 procent.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska experter uppger att vid recidiv av MCL finns inga riktigt bra behandlingar. Val av behandling påverkas av ålder, eventuell samsjuklighet, vilka behandlingar patienten erhållit tidigare och tidpunkt för återfall i förhållande till förgående behandling.¹² Inför CAR T-cellbehandling bör patienter i allmänhet vara i ett gott allmäntillstånd och ha en hälsostatus där SCT är genomförbar. Behandlingen kan även vara aktuellt för patienter som av ålder inte är aktuella för transplantation.

Behandling med Tecartus kan enligt en av TLV:s experter bli aktuellt vid följande situationer:

- patienter (<70–75 år) utan svår samsjuklighet som tidigare har behandlats med kemoimmunoterapi och konsoliderande auto-SCT, och där patienten sedan sviktat på recidivbehandling med ibrutinib/BTK-hämmare +/- rituximab.
- patienter med sent återfall¹³ (>24 månader) efter allo-SCT.
- Som tredje linjens behandling vid primärt cytostatikarefraktär sjukdom. För yngre patienter med stationär sjukdom men där behandlingssvaret inte bedömts som tillräckligt bra för att gå vidare till SCT.

En av TLV:s experter nämner att CAR T-cellbehandlingen även kan övervägs för patienter (<60–65 år) med återfall som fortfarande svarar på behandling med Ibrutinib/BTK-hämmare, men där konsoliderande allo-SCT inte är lämpligt. Vilket motiveras med att BTK-hämmare har visat begränsad responsduration [23].

TLV:s experter uppger att behandling i tredje linjen främst består av olika kemoterapikombinationer tillsammans med en anti-CD20 antikropp. Kliniskt relevanta behandlingsregimer är

¹² Även förekomst av biologiska karakteristika/prognosfaktorerna så som pleomorf/blastoid variant, närvaro av *TP53* genmutation kan vara av relevans vid val av behandling.

¹³ Enligt experter går det bättre för patienter med sena återfall. Lång överlevnad har observerats hos patienter med ett långsamt sjukdomsförlopp.

bendamustin i kombination med rituximab, eventuellt med tillägg av cytarabin (R-BAC). En antracyklinbaserad regim, så som R-CHOP, kan vara aktuellt om det inte redan givits i tidigare behandlingslinjer. Kumulativ hjärttoxicitet sätter dock gräns för hur många kurer antracykliner som kan ges. Rituximab kan byta ut mot obinutozumab om patienten är refraktär mot rituximab. Målinriktade läkemedel som visat effekt vid R/R MCL är lenalidomid, temsirolimus, venetoclax, bortezomib och ibrutinib. Aktuellt vårdprogram rekommenderar behandling med temsirolimus eller lenalidomid endast till patienter med cytostatikarefraktär sjukdom, som inte är aktuella för klinisk prövning eller övrig återfallsbehandling enligt ovan. Behandling med målinriktade läkemedel kan ske som monoterapi eller i kombination med kemoterapi. Kombinationen bortezomib-rituximab-cyklofosfamid-doxorubicin (VR-CAP) lyfts av en av TLV:s experter som en möjlig kombinationsbehandling aktuell i tredje linje.

Enligt TLV:s experter är användning av lenalidomid, temsirolimus, venetoclax samt bortezomib vid behandling av MCL mindre vanligt. Tillsammans utgör de ≤ 20 procent av behandlingen i tredje linje.

Torisel (temsirolimus) är indicerat för behandling av vuxna patienter vid R/R MCL men saknar subvention. Revlimid (lenalidomid) har godkänd indikation vid MCL samt omfattas av generell subvention, men rekommenderas inte till patienter med stor tumörbörda om andra behandlingsalternativ finns tillgängligt [24]. Originalläkemedlet Velcade (bortezomib) subventioneras också utan begränsning och har i TLV:s tidigare utredning av Imbruvica (dnr. 2522/2019) bedömts vara ett kostnadseffektivt alternativ för en subgrupp av patienter med cytostatikarefraktär R/R MCL. Det påpekas dock i beslutsunderlaget att nationella registerdata visar att användningen av bortezomib vid behandling av MCL är liten.

Behandling med venetoclax i monoterapi diskuteras av experter som ett alternativ om patienten tidigare fått BTK-hämmare och avsikten är att genomföra allo-SCT. Det eftersom alltför toxiska regimer bör undvikas innan SCT. Venetoclax har emellertid ingen indikation för MCL. Läkemedlet subventioneras inte heller för den användningen. TLV har gjort mindre justeringar gällande venetoclax och bortezomib i behandlingsmixen, men har utöver det utgått från företaget grundantagande, se avsnitt 2.

En av TLV:s experter lyfter även att allo-SCT kan komma att bli aktuellt i tredje behandlingslinjen. Stamcellstransplantation kräver annan behandling innan så att patienten uppnår remission vilket inte alltid är möjligt. allo-SCT kan således kvarstå som mål vid senare behandlingslinje. Allo-SCT är endast aktuellt för yngre patienter (<65 år) där funktionsstatus och samsjuklighet inte är kontraindicerande. Vidare krävs en matchad donator, vilket inte alltid kan identifieras. Andel patienter med R/R MCL som genomgår allo-SCT uppskattas av TLV:s experter vara runt fem procent. Enligt vårdprogram rekommenderas allo-SCT i andra behandlingslinjen för patienter med återfall efter auto-SCT.

TLV delar företagets bild om att det för närvarande inte finns någon enskild rekommenderad behandling efter tidigare behandling med BTK-hämmare. Behandlingen vid R/R MCL är individuellt anpassad och flera kliniskt relevanta behandlingsalternativ finns. Mot bakgrund av det anser TLV att det är rimligt att det relevanta jämförelsealternativet i detta fall utgörs av en behandlingsmix bestående av flera ingående behandlingar. I behandlingsmixen ingår främst olika kemoterapikombinationer plus rituximab. Med det är svårt att fastställa hur stor andel av patienterna som använder respektive läkemedel. TLV saknar också underlag för att kunna avgöra vilka kombinationer av kemoterapi som är mest kostnadseffektiva. Behandlingar som är relevanta i tredje behandlingslinjen och som inkluderats i behandlingsmixen är rituximab-bendamustin, samt kombinationen med cytarabin (R-BAC). Behandlingskombinationer innefattande antracykliner, så som R-CHOP/VR-CAP, kan också vara aktuellt i de fall de inte redan givits i tidigare behandlingslinjer. Utöver nämnda behandlingar anser TLV det rimligt att i behandlingsmixen även inkludera lenalidomid (Revlimid) och bortezomib (Velcade). Användning av målinriktade läkemedel rekommenderas vid cytostatikarefraktär sjukdom [1].

TLV:s bedömning: TLV delar företagets bild om att behandling vid R/R MCL individanpassas. Behandlingsval påverkas av ålder, tidigare erhållen behandling, tid från senaste behandling till progression/återfall och av eventuell samsjuklighet.

TLV bedömer i likhet med företaget att det är rimligt att anta en behandlingsmix som jämförelsealternativ. Relevant jämförelsealternativ utgörs därför av behandlingarna rituximab i kombination med bendamustin alternativt, i tillägg av cytarabin. Även antracykliner ingår i behandlingsmixen då det kan vara aktuellt i de fall behandlingskombinationer med antracykliner inte använts i tidigare behandlingslinjer. Målriktat läkemedel, bortezomib och lenalidomid, bedöms också relevanta för behandlingsmixen.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska underlaget består av en öppen icke-randomiserad fas II-studie (ZUMA-2, NCT02601313 eller KTE-C19-102) [25].

Villkorat europeiskt marknadsgodkännande för Tecartus, med aktiv substans brexucabtagene autoleucel (KTE-X19), baseras i huvudsak på studieresultat från kohort 1 i ZUMA-2, med måldos 2×10^6 av CAR T-celler/kg kroppsvikt [26].

1.4.1 Kliniska studier

Metod

ZUMA-2, Kohort 1, utvärderar effekt och säkerhet av KTE-X19 hos 74 vuxna patienter med histologiskt bekräftad recidiverande¹⁴ eller refraktär¹⁵ (R/R) MCL med dokumenterat överuttryck av cyklin-D1¹⁶ eller med kromosomal t(11;14) translokation. En studieöversikt presenteras i figur 1. Tidigare erhållen behandling ska ha omfattat anti-CD20 monoklonal antikroppbehandling och antracyklin- eller bendamustin-innehållande kemoterapi, samt en BTK-hämmare (Ibrutinib eller acalabrutinib). Patienter behövde inte ha en sjukdom refraktär mot BTK-hämmare¹⁷. Patienter som erhållit upp till fem tidigare behandlingsregimer fick ingå i studien. Övriga tillämpade inklusionskriterier för studien är prestationsförmåga och funktionsstatus 0–1 enligt skalan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) och adekvat lever-, lung-, hjärt- och njurfunktion.

Bryggbehandling efter leukaferes var tillåtet vid hög sjukdomsburda.¹⁸ Behandlingar tillåtna enligt studieprotokoll var BTK-hämmare (ibrutinib eller acalabrutinib) och dexametason/kortikosteroider.

Exkluderade från studien är patienter som tidigare genomgått en allo-SCT, CAR T-cellbehandling samt CD19-riktad behandling. Patienter med annan malignitet, en pågående allvarlig infektion, eller där MCL misstänks ha spridit sig till centrala nervsystemet (CNS) exkluderades från studien. Patienter vars sjukdomshistorik innefattar sjukdomar i centrala nervsystemet, såsom anfallsjukdomar eller demenssjukdom, exkluderades också från att delta i studien.

Positronemissionstomografi (PET) kombinerad med datortomografi (CT) användes för att utvärdera behandlingsrespons. Primärt effektmått i studien var objektiv responsfrekvens/Objective Response Rate (ORR) baserat på Lugano-kriterierna 2014 [27], enligt

¹⁴ Recidiverande sjukdom innebär att ett behandlingssvar observerats vid senaste behandlingsregim men att återfall dokumenterats därefter.

¹⁵ Refraktär sjukdom innebär att senaste behandlingsregim inte resulterat i ett komplett eller partiellt svar.

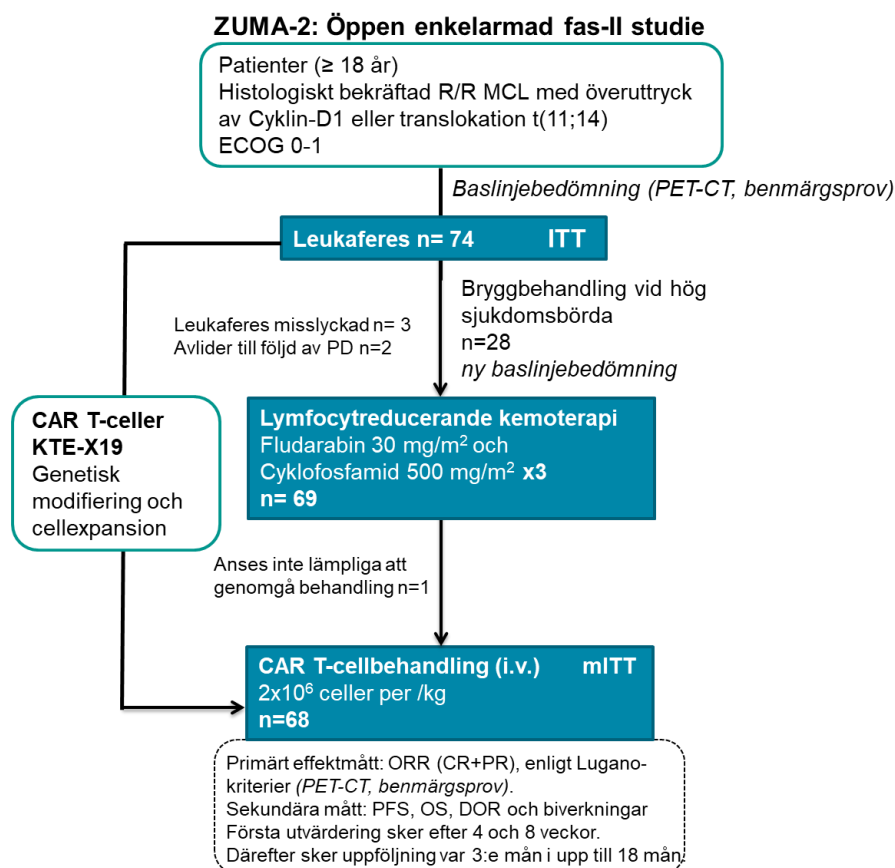
¹⁶ MCL karakteriseras ofta av Cyklin-D1-translokation t(11;14) (q13;q32) CCND1/IGH, där den del av kromosom 11 som innehåller genen för det cellcykelreglerande proteinet cyclin-D1, i stället hamnar på kromosom 14. Det resulterar i överuttryck av cyklin-D1.

¹⁷ BTK-hämmare inducerar celledöd av tumörceller via en mekanism som inte involverar igenkänning av CD19. Tidigare användning av BTK-hämmare förväntas inte påverka tumörcellers uttryck av CD19.

¹⁸ I studien definierades hög sjukdomsburda som >25 procent involvering av benmärg eller leukemisk fas med ≥ 1000 mantelceller/mm³ perifert cirkulerande.

utvärdering av en oberoende granskningskommitté. Sekundära effektmått var ORR utvärderat av prövare, responsduration (DOR), progressionsfri överlevnad (PFS), total överlevnad (OS) samt incidenser av biverkningar. I övrigt omfattade studien även bedömning av hälsorelaterad livskvalitet enligt EQ-5D. En första analys av behandlingsrespons skedde när 60 patienter genomgått behandling och minst sex månaders uppföljningsdata fanns att tillgå (inferential analysis set).

Baslinjekarakteristika och analyserade effektmått presenteras för patientgrupp som genomgått en leukaferes, intention-to-treat (ITT, full analysis set n= 74), samt de som också erhållit en infusion med CAR T-celler (mITT, n=68). Vid analys av mITT var startpunkt för behandling första infusionstillfälle av CAR T-celler. Vid analys av behandlingseffekt hos ITT-population definierades i stället tidpunkten för leukaferes som behandlingsstart.



Figur 1. Inklusionskriterier och studieöversikt för ZUMA-2. Patienter rekryterades till studien under perioden oktober 2016 till april 2019. Efter screening var det 74 patienter som enrollerades i studien och som genomgick minst en leukaferes, ITT (även kallat full analysis set). Produktionen av CAR T-celler (KTE-X19) var framgångsrik för 71 av 74 patienter. Till följd av sjukdomsprogression (PD) hann två patienter avlida innan lymfocytreducerande kemoterapiregim/CAR T-cells behandling kunde fullföljas. 28 patienter erhöll så kallad bryggbehandling i väntan på CAR T-cellbehandling. Tid för leverans av CAR T-celler var i studien i median [-----]. CAR T-celler administrerades i median efter [-----]. Efter genomförd lymfocytreducerande kemoterapi var det en patient som inte längre bedömdes lämplig att fullfölja behandlingen/CAR T-cellinfusion till följd av försämrad hälsostatus/komorbidity. Totalt erhöll 68 patienter infusion med CAR T-cellbehandling (måldos 2x10⁶ celler per kg kroppsvikt), mITT.

Resultat

Baslinjekarakteristika

Tiden från CAR T-cells infusion till sista uppföljningstillfälle eller död var vid brytpunkt för datainsamling i december 2019 i median 14,2 mån (intervall: 1,2–35,9 mån). Andelen patienter

i mITT med ≥ 12 månaders uppföljningsdata var 88 procent (60/68). Andelen patienter med ≥ 24 månaders uppföljningsdata var 41 procent. Två patienter i studien genomgick ytterligare en KTE-X19 infusion.

Majoriteten av patienter som ingick i studien var män (84 procent) och snittåldern för studiepopulationen var 64 år, se tabell 1. Antal tidigare behandlingar var i median 3 (intervall: 1–5). Strax över 40 procent av patienterna hade tidigare erhållit stamcellsunderstöd (auto-SCT). En majoritet av patienter i ZUMA-2 var i sjukdomsstadium IV (85 procent) och andelen patienter med hög eller intermediär risk, enligt MIPI, [-----]. Andel patienter med blastoid/ pleomorf¹⁹ variant var 26 procent. Närvaro av *TP53*-genmutation bekräftades hos en andel av patienterna.

Högsta nivåerna av KTE-X19 CAR T-celler hos patienter uppmättes i median 15 dagar efter infusionstillfället (intervall: 8–31).

Tabell 1. Baslinjekarakteristika för studiepopulationen i ZUMA-2.

| Karakteristika | ITT (n=74) | mITT (n=68) |
|---|------------|-----------------------------|
| Ålder (medel/median) | [-----] | 63,2 /65 (intervall: 38–79) |
| Andel ≥ 65 år (%) | 58 | 57 |
| Andel män (%) | 84 | 84 |
| ECOG | | |
| 0 | [---] | |
| 1 | [---] | |
| Andel patienter med sjukdomsstadium IV (%) | 86 | 85 |
| Andel patienter med blastoid MCL (%) | 26 | 25 |
| MIPI (%) | | |
| Låg (0-3) | [---] | 41 |
| Intermediär (4-5) | [---] | 43 |
| Hög (6-11) | [---] | 13 |
| Information saknas | [---] | 3 |
| Antal tidigare behandlingar i median/medel | 3/ 3,3 | 3 /3,3 |
| Antal med ≥ 3 tidigare behandlingar (%) | 81 | 81 |
| Andel (%) patienter som erhållit bryggbehandling | 38 | 36 |
| Andel (%) tidigare behandlade med | | |
| Autolog SCT | 42 | 43 |
| [-----] | [---] | [---] |
| [-----] | [---] | [---] |
| Antracykliner | [---] | [---] |
| Bendamustin | [---] | [---] |
| [-----] | [---] | [---] |
| Anti-CD20 | 100 | 100 |
| Andel (%) tidigare behandlade med BTK-hämmare | 100 | 100 |
| Ibrutinib | 84 | 85 |
| Acalabrutinib | 24 | 24 |
| Båda | 8 | 9 |
| Antal månader behandlade med BTK-hämmare (median) | [---] | [---] |
| Andel (%) med återfall | | |
| efter autolog SCT | 42 | 43 |
| efter senaste behandling | 19 | 18 |
| under behandling med BTK-hämmare | 27 | 26 |
| efter BTK-hämmare | 7 | 7 |
| Andel refraktär mot senaste behandling (%) | 39 | 40 |

Tumörrespons

Primärt effektmått i studien var objektiv responsfrekvens (ORR), bedömning enligt Lugano-kriterier från 2014²⁰[27], utvärderat av en oberoende granskningskommitté inom radiologi

¹⁹ Blastoid/ pleomorf variant/ *TP53*-muterad och hög proliferationsstatus vid MCL innebär i regel sämre prognos.

²⁰ Lugano-kriterier används inom lymfom för att utvärdera behandlingsrespons.

(IR/RC). ORR vid databrytpunkt december 2019 var 84 procent för ITT (62/74 patienter, 95% KI: 73,4, 91,3 %), varav ett komplett svar (CR) observerats hos 59 procent av patienterna. Se tabell 2 för effektmåtsresultat från analys av ITT respektive mITT. ORR var statistiskt signifikant ($p < 0,0001$) bättre än den historiska kontrollen som uppskattats till 25 procent. Subgruppsanalyser av ORR (inferential analysis set, $n = 60$) utifrån ålder, MIPI, klassisk vs. blastoid/ pleomorf MCL etcetera, gav inte i några stora variationer i resultat [25].

Tabell 2. Tumörrespons, PFS och OS i ZUMA-2 efter behandling med KTE-X19

| Effekt variabel | ITT population (n=74) | mITT (n=68) |
|----------------------------------|-----------------------|--------------|
| Primärt effektmått: | | |
| ORR (%) (95% KI) | 84 (73,4, 91,3) | 91 (82, 97,) |
| Behandlings svar (%) (95% KI) | | |
| Komplett respons (CR) | 59 (47, 71) | 65 (52, 76) |
| Partiell respons (PR) | 24 (15, 36) | 26 (17, 39) |
| Stabil sjukdom (SD) | 4 (0,8, 11) | |
| Sjukdomsprogress (PD) | 3 (0,3, 9) | |
| Sekundära effektmått: | | |
| PFS mån median (95% KI) | 16,2 (9,9, NE) | [-----] |
| OS mån median (95% KI) | Ej uppnått (24,6, NE) | [-----] |
| PFS-frekvens KM-estimat (95% KI) | | |
| 6 månader | 75,7 (63,0, 83,8) | [-----] |
| 12 månader | 56,8 (44,0, 67,7) | [-----] |
| 18 månader | 49,1 (35,3, 61,6) | [-----] |
| 24 månader | 49,1 (35,3, 61,6) | [-----] |
| 30 månader | 49,1 (35,3, 61,6) | [-----] |
| OS-frekvens KM-estimat (95% KI) | | |
| 6 månader | 83,6 (72,9, 90,3) | [-----] |
| 12 månader | 76,6 (65,1, 84,8) | [-----] |
| 18 månader | 69,9 (57,5, 79,3) | [-----] |
| 24 månader | 66,5 (52,8, 77,1) | [-----] |
| 30 månader | 63,2 (48,5, 74,8) | [-----] |

NE= Ej estimerad, KM= Kaplan-Meier

Tid till svar på behandling och responsduration (DOR)

Tid från KTE-X19 infusion till uppmätt initialt behandlingssvar var i median 1 månad (intervall: 0,8–3,1). Tid till att ett CR observerades var i median 3 månader (intervall: 0,9–9,3). För totalt 62 patienter observerades ett behandlingssvar (CR+PR). Vid tidpunkt för datainsamling var andel patienter med CR+PR 43 procent. Kaplan-Meier estimerad responsduration är ännu inte uppnådd (95% KI:10,4 mån, NE). DOR mäts från tid för det första objektiva svaret till datumet för progression eller dödsfall. Uppföljningstiden för patienter som svarat på behandlingen var i median 13,8 månader (95%KI: 11,3, 20,5 mån).

Progressionsfri överlevnad (PFS)

PFS definierades som tid från leukaferes (ITT) alternativt, från infusionstillfälle med CAR T-celler (mITT), till tid för första dokumenterade sjukdomshändelse, progression eller död, oavsett orsak. Fram till och med brytpunkt för datainsamling hade totalt 33 händelser observerats i ITT population. Kaplan-Meier (KM) estimerad PFS var i median 16,2 månader (95% KI 9,9, NE) för ITT population. Kaplan-Meier-kurvan tycks plana ut efter 15 månader, dock är en stor andel patienter censurerade i samband med utplaning av kurva, se figur 2.

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

Figur 2. Kaplan Meier-kurva för Progressionsfri överlevnad (PFS) över tid (månader) för ITT (n=74) i ZUMA-2. Brytpunkt för datainsamling var december 2019. Max observerat PFS var 36,6 mån. Fram till brytpunkten för datainsamling hade 24 händelser av progression och 9 dödsfall rapporterats. Under graf redovisas antalet individer fortfarande i riskzon samt antal censurerade patienter. Patienter vid liv och som ej uppfyllt kriterier för progression vid databrytpunkt för analys censurerades vid tidpunkt för senaste observations-tillfälle eller vid tidpunkt då annan cancerbehandling (inklusive SCT) påbörjades. Totalt 6 patienter hade påbörjat annan cancerbehandling (inklusive SCT). I de fall studiedeltagare påbörjar annan behandling kommer patientens svar på CAR T-cells behandling baseras på den bedömning som gjordes innan nästa behandling påbörjades. CI står för konfidensintervall och NE för ej estimerad.

Total överlevnad (OS)

OS definierades som tid från leukaferes (ITT) alternativt, från infusionstillfälle med anti-CD19 CAR T-celler (mITT), till död. Vid brytpunkt för dataanalys hade 23 av 74 patienter avlidit. Andelen fortfarande vid liv var 69 procent, se figur 3. KM-estimat av median OS har ännu inte uppnåtts. Kaplan-Meier-kurvor över OS tycks plana ut efter 20 månader, men även här är ett stort antal patienter censurerade i samband med utplaning av kurva, se figur 3. Censurerade är de patienter där en händelse inte observerats men där överlevnad är okänd efter tidpunkt för censurering. Stor andel censurerade patienter gör skattning av långtidsöverlevnad mer osäker. Kaplan-Meierkurvor över OS där patienter grupperas utifrån behandlingsrespons (CR, PR eller inget svar på behandling) visas i figur 4.

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

Figur 3. Kaplan-Meierkurva för total överlevnad (OS) över tid (månader) för ITT (n=74) i ZUMA-2. Brytpunkt för datainsamling var december 2019. Min och max observerat OS var 0,4 respektive 38,2 månader. Under graf redovisas antalet individer fortfarande i riskzon samt antal censurerade patienter. Patienter som vid databrytpunkt var vid liv eller där uppföljningsdata saknas censurerades vid tidpunkt för senaste observationstillfälle. CI står för konfidensintervall och NE för ej estimerad.

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

Figur 4. Kaplan-Meierkurvor för total överlevnad (OS) över tid (månader) för ITT (n=74) sub-grupperat utifrån behandlingsresponser. Komplet respons (CR), partiell respons (PR), inget svar (NR). Brytpunkt för datainsamling var december 2019.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Säkerhetspopulation bestod av 68 patienter (mITT) från kohort 1 som erhållit en måldos av 2×10^6 CAR-positiva T-celler per kilo kroppsvikt. Säkerhet utvärderades även i en liten grupp

patienter som erhållit en längre måldos av CAR T-celler, $0,5 \times 10^6$ CAR T-celler per kilo kroppsvikt, kohort 2 (n=14) i ZUMA-2. Avseende biverkningar finns det enligt EMA:s bedömningsrapport inga dosberoende skillnader [26].

Vanliga rapporterade KTE-X19-relaterade biverkningar i ZUMA-2 var: feber, frossa och tremor, huvudverk, lågt blodtryck, hjärtrusning (takykardi), hypoxi, anemi och minskat antal vita blodkroppar (neutropeni)/ trombocyter (trombocytopeni). Flera av biverkningarna är symptom som uppstår vid biverkningar såsom cytokinfrisättningsyndrom (cytokine release syndrome, CRS), neurologiska biverkningar och infektioner [28]. Biverkningar av grad 4 och 5 observerades hos 75 respektive 7 procent av patienterna i kohort 1. Observerad andel patienter i kohort 1 med CRS, oavsett svårighetsgrad, var 91 procent (62/68). Totalt 10 patienter uppvisade CRS med biverkansgrad 3–4. Andel patienter med observerade neurologiska event, oavsett svårighetsgrad var 63 procent (43/68), och 21 av dessa uppvisade biverkningar av grad 3–4.

Vissa biverkningar som rapporterats kan också härröra från tidigare behandlingar, så som lymfocytreducerande kemoterapiregim.

I EMA:s bedömningsrapport noteras en trend till något högre incidens av allvarliga biverkningar hos patienter >65 år [26]. Hos patienter med ECOG 1 fanns en trend av högre incidens av neurologiska händelser (42 vs. 27 procent) och CRS med högre svårighetsgrad (21 vs. 11 procent) i jämförelse med patienter med ECOG 0. Rapporteringen av KTE-X19 relaterade biverkningar av högre svårighetsgrad tycktes även vara vanligare hos kvinnor (64 vs. 51 procent). Hos kvinnor rapporteras till exempel en högre incidens av CRS av grad 3 eller högre (45 vs. 9 procent), neurologiska händelser (73 vs. 61 procent), trombocytopeni (73 vs. 47 procent), anemi (82 vs. 65 procent) och svårare infektioner (45 vs. 30 procent). Antalet kvinnor som ingick i studien var dock få (n=14).

Enligt EMA:s bedömningsrapport är identifierade risker för KTE-X19 i linje med tidigare erfarenheter från produktklassen. Få patienter och korta uppföljningstid ansågs vara begränsande för säkerhetsutvärderingen.

Biverkningar enligt produktresumén

Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS [11]. Svår CRS, vilket kan vara livshotande, observerades mycket ofta med Tecartus. Mediantiden till debuten var 3 dagar (intervall: 1–13 dagar).

Allvarliga neurologiska biverkningar (encefalopati, förvirringstillstånd/delirium, sänkt medvetandegrad, krampanfall, afasi), som skulle ha kunnat bli livshotande, har mycket ofta observerats hos patienter som fått behandling med Tecartus. Mediantiden till debuten är 8 dagar (intervall: 1–262 dagar).

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska experter gör bedömningen att studiepopulation i ZUMA-2 är representativ för patienter aktuella för behandlingen i Sverige. Möjligen är andelen patienter som genomgått auto-SCT något högre i Sverige.

Behandlingseffekten kan antas vara kliniskt relevant då rapporterad ORR är 84 procent (ITT) hos patienter som tidigare erhållit flera linjers behandling (däribland BTK-hämmare). Studiedata från öppna enarmade studier medför emellertid större osäkerhet än kontrollerade studier. Vidare är patientantalet litet i studien vilket också bidrar till osäkerhet. Med icke-randomiserade studier föreligger också risk för bias från confounding.

Eftersom studien saknar kontrollgrupp är inte möjligt att utröna om eventuell bryggbehandling kan ha inverkat på resultatet. Det går heller inte att kvantifiera effektskillnaden jämfört

med standardbehandling. Data för vissa patientgrupper är mycket begränsad, exempelvis för kvinnor och äldre, och skillnader mellan könen har observerats.²¹ Villkorat europeiskt marknadsgodkännande för Tecartus innebär att tidigare ansökan ska kompletteras med långtidsdata för behandlingens effekt och säkerhet. I mars 2022 förväntas företaget komplettera med data från 24 månaders uppföljning från ZUMA-2. Ytterligare kompletteringar är förväntade 2025.

Biverkansprofilen är svårtolkad vid enkelarmade studier. CAR T-cellbehandling med KTE-X19 är förknippad med en hög förekomst av biverkningar. Biverkansprofil överensstämmer med produktklassens säkerhetsprofil och EMA anser att biverkansprofilen i allmänhet är hanterbar vid premedicinering och övervakning enligt produktresumé.

TLV:s hälsoekonomiska bedömning av Tecartus baseras på studiedata där uppföljningstiden i median är 16,8 månader. Företaget hänvisar till 5-årsdata för en annan CAR-T-produkt, Yescarta, för att stärka antagandet om långtidseffekter vid CAR-T-behandling. Yescarta är avsedd för behandling av vuxna patienter med R/R diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL) efter två eller fler linjer av systemisk terapi [29, 30]. Effekt och säkerhet av Yescarta har studerats i ZUMA-1 [30]. Vid senaste uppföljningsanalysen var total överlevnad 43 procent, uppföljningstiden var då i median 63 månader [29]. Hos de patienter där CR uppmätts var andelen överlevare 64 procent. Överförbarheten av resultaten till behandling med Tecartus är mycket svårt att bedöma. MCL är en annan typ av lymfom där långvarig remission observerats utan att en plåtå i överlevnad uppnåtts [19, 31, 32]. Återfall fortsätter att inträffa även efter 5 år.

Tid för leverans av CAR T-celler var i ZUMA-2 studien i median [-----] och celler administrerades i median efter [-----]. En sammanställning av europeiska data över användningen av Yescarta visar att tiden från att patienten genomgår leukaferes till att modifierade T-celler levererades var [-----] i median. Utdragen väntetid på behandling kan innebära att fler patienter behöver få överbryggande behandling. TLV:s kliniska experter uppger att ett snabbt progressivt sjukdomsförlopp är mindre vanligt vid MCL. Negativ inverkan på behandlingsutfallet kan dock inte uteslutas.

TLV:s bedömning: Effekten av Tecartus är av klinisk relevans för patienter med återfall efter målinriktad behandling med Brutons tyrosinkinaser (BTK)-hämmare. Studiedata från öppna enarmade studier innebär dock större osäkerheter än kontrollerade studier.

Patienter som ingått i ZUMA-2 studien anses vara representativa för de patienter som bedöms vara aktuella för behandlingen i Sverige. Antalet patienter i studien var begränsade i vissa undergrupper, exempelvis för kvinnor. Andelen patienter som genomgått autolog stamcellstransplantation kan möjligen vara något högre i Sverige.

Med anledning av att uppföljningstiden i studien är relativt kort bedöms osäkerheten kring behandlingens långtidseffekter som mycket hög.

1.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Eftersom det inte finns någon enskild rekommenderad behandling vid R/R MCL efter tidigare behandling med BTK-hämmare har effekten av KTE-X19 jämförts mot behandling i klinisk praxis/standardbehandling (standard of care, SoC). Relativ effekt av KTE-X19 jämfört mot SoC utvärderas genom en naiv indirekt jämförelse (indirect treatment comparison, ITC) samt genom matchade justerade indirekta jämförelser (matching adjusted indirect comparisons,

²¹ Högre nivåer av CAR T-celler har uppmätts hos kvinnor och andelen kvinnor som uppvisat CR är något lägre, men på grund av patientantalet går det inte att dra några slutsatser om eventuella skillnader i behandlingseffekt.

MAIC²²) utan ankare. Företaget har utvärderat relativ effekt för utfallsmåtten OS och PFS. Data avseende OS för SoC hämtas primärt från en retrospektiv observationsstudie (SCHOLAR-2). Information om PFS, biverkningar och ORR är inte tillgängligt i SCHOLAR-2. Baserat på resultat från en metaanalys av aggregerade data gör företaget en uppskattning om PFS för patienter i SCHOLAR-2.

SCHOLAR-2

För att estimera OS för patienter med R/R MCL som erhållit aktiv behandling efter återfall på BTK-hämmare har företaget utfört en retrospektiv journaldatastudie (chart review studie). Studien syftade också till att sammanställa och beskriva behandlingsmönster för aktuell patientgrupp i klinisk rutinverksamhet. Vid databrytpunkt september 2020 inkluderade SCHOLAR-2 [-----] från Europa²³. SCHOLAR-2 omfattar patienter som tidigare erhållit behandling med BTK-hämmare följt av annan aktiv behandling efter progression. Patienter som uppvisat intolerans mot BTK-hämmare inkluderades också i studien. SoC efter BTK-hämmare i SCHOLAR-2 beskrivs som flera olika monoterapier²⁴ och kombinationsbehandlingar²⁵ [33]. Patienter som erhållit behandling som del av en klinisk studie var exkluderade i SCHOLAR-2. Baserat på inklusions- och exklusionskriterier för ZUMA-2 och ett antal beslutsregler genereras en kohort (initial-line cohort, EURW) som ska matcha patientpopulation i ZUMA-2 och som användes för utvärdering om relativ effekt. Patienter i EURW kohort behövde ha ett ECOG på 0/1 och potentiellt minst tolv månaders uppföljningsdata tillgänglig²⁶. Patienter där ECOG (0/1) inte registrerats inom en period på sex månader före start av ny behandling post BTK-hämmare exkluderades från EURW kohort. Baslinjekarakteristika för EURW kohort [-----] beskrivs i tabell 3 och bilaga 1. Det förekommer vissa skillnader i baslinjekarakteristika mellan de aktuella studierna. [-----]. Patienter i ZUMA-2 har huvudsakligen rekryterats ifrån USA.

Tabell 3. Jämförelse av baslinjekarakteristika för studiepopulationer i ZUMA-2 respektive SCHOLAR-2

| Variabel | ZUMA-2 ITT (n=74) | SCHOLAR-2 EURW kohort [-----] |
|---|----------------------|----------------------------------|
| Ålder (år i medel) | 63,7 | [-----] |
| Andel män (%) | 84 | [-----] |
| ECOG | | |
| 0 | [-----] | [-----] |
| 1 | [-----] | [-----] |
| Andel patienter med sjukdomsstadium IV (%) | 86,5 | [-----] |
| Antal tidigare behandlingar (medel) | 3,3 | [-----] |
| Antal med ≥3 tidigare behandlingar (%) | 81,1 | [-----] |
| Andel (%) patienter som tidigare genomgått auto-SCT | 42 | [-----] |
| Medelvärde av behandlingsduration (månader) med BTK-hämmare | [-----] | [-----] |
| BTK-hämmare ORR (%) | [-----] | [-----] |
| Andel (%) patienter behandlade i | | |
| USA | 91,9 | |
| Nederländerna | 2,7 | [-----] |
| Tyskland | 1,4 | [-----] |
| Frankrike | 4,1 | [-----] |
| [-----] | | [-----] |
| [-----] | | [-----] |
| [-----] | | [-----] |

²² Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) innebär att det görs en justering för att minska eller ta bort skillnader i baslinjekarakteristika mellan de ingående studierna. Vid MAIC utan en gemensam komparator bör alla variabler av prognostiska betydelse samt effektmodifierare vara kända och justerade vid analys för att minska risken för bias.

²³ Patienter i EURW kohort kom från kliniker i [-----].

²⁴ Monoterapier inkluderar målriktade läkemedel, kemoterapi, strålbehandling, immunoterapi och immunomodulerande behandling.

²⁵ Kombinationsbehandlingar innefattar immunokemoterapi, immunoterapi+målriktade läkemedel, kemoterapi+målriktade läkemedel, samt olika kombinationer av immunoterapi och immunomodulerande behandling.

²⁶ Minst tolv månaders uppföljningsdata från indexdatum. Indexdatum definieras som tidpunkt för start av ny behandling post BTK-hämmare (senast juni 30 2019).

| | | |
|--|--|--|
| | | |
|--|--|--|

Vid justeringen av skillnader i studiepopulationer för ZUMA-2 (ITT/mITT) och EURW kohort har företaget använt tre olika metoder²⁷. Relevanta prognostiska variabler som justerats för i propensity score-modellen är antal tidigare erhållna behandlingar, andel patienter som tidigare erhållit auto-SCT, uppnått behandlingssvar (ORR) med BTK-hämmare och behandlingstid för BTK-hämmare. Eftersom EURW kohort består av få patienter anser företaget det är bättre att använda oviktade data. Estimerad OS i EURW kohort var [-----] vid jämförelse mot ITT respektive [-----] vid jämförelse mot mITT, se även ytterligare resultat i figur 5 och tabell 4. Företagets indirekta jämförelser visar att KTE-X19 har en mer gynnsam effekt än SoC. En Naiv icke-justerad ITC avseende OS vid jämförelse av KTE-X19 mot SoC resulterar i en hasardkvot på [-----] och [-----] för ITT respektive mITT. Estimerade hasardkvoter för OS var något lägre [-----] vid justerade ITC:s.

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

Figur 5. KM-kurvor för total överlevnad (OS) över tid (månader), [-----]. För EURW kohort definierades OS som tid från start av ny behandling post BTK-hämmare (indexdatum) fram till död, oavsett orsak. [-----].

Tabell 4. Estimerad OS i ZUMA-2 (ITT) och EURW kohort (naiva och justerade data).

| Effekt variabel | ZUMA-2 ITT | EURW kohort | |
|---------------------------------|-----------------------|-------------|----------------|
| | | Naiva | IPW (justerat) |
| OS mån median (95% KI) | Ej uppnått (24,6, NR) | [-----] | [-----] |
| OS-frekvens KM-estimat (95% KI) | | | |
| 6 månader | 83,6 (72,9, 90,3) | [-----] | [-----] |
| 12 månader | 76,6 (65,1, 84,8) | [-----] | [-----] |
| 18 månader | 69,9 (57,5, 79,3) | [-----] | [-----] |
| 24 månader | 66,5 (52,8, 77,1) | [-----] | [-----] |

N.R. – Ej uppnådd

Företaget har sammanställt data från svenska hälsodataregister för att undersöka om resultat från EURW kohort kan anses representera utfall av SoC vid behandling av MCL i Sverige. Data från 17 patienter som avbrutit en behandling med ibrutinib under perioden 2015–2019

²⁷ inverse propensity score weighting (IPW), multivariable regression (MVR) samt doubly robust estimation (DR).

identifierades. OS estimat baserat på registerdata och EURW kohort var samstämmiga (-----).
-----).

Metaanalys

En systematisk litteraturgenomgång gjordes juni 2018 för att identifiera studier där behandlingseffekt rapporterats hos R/R MCL patienter som tidigare behandlats med BTK-hämmare. Utifrån satta kriterier ansågs åtta studier lämpade för vidare analys [9, 10, 34-39]. Median-uppföljningstid för studier inkluderade var som minst 3,2 månader och som mest 38 månader. Patienternas ålder var i median 67 till 69 år. Antal behandlingar erhållna innan BTK-hämmare var i median 1–3. Andelen män i de ingående studierna var 75–85 procent. Studierna innefattade monoterapi/behandlingskombinationer med rituximab, ibrutinib, bendamustin, lenalidomid, antracykliner, venetoclax, cytarabin, fosfatidylinositol-3-kinas (PI3K)-hämmare och cyklofosamid. Lägsta respektive högsta rapporterade värde för ORR var 26 och 44 procent, varav andel med CR varierade mellan 12–25 procent för ingående studier. Data gällande OS och PFS erhöles genom digitalisering av Kaplan-Meier-kurvor. Metaanalys av OS och PFS baserades på fyra respektive två identifierade studier. Statistiska modeller i metaanalys för PFS och OS omfattade både så kallad fixed-effect modell och random-effect-modell. Resultat från random-effect-modell föredrogs på grund av hög heterogenitet mellan ingående studier. Uppskattat OS var 14–16 månader och PFS cirka 10 månader.

Relativ effekt utvärderas genom en MAIC. Data från enskilda patienter i ZUMA-2 har viktats för att matcha de baslinjekarakteristika som rapporterats i metaanalysens studier. Olika parametriska överlevnadsfunktioner testades och de bäst passande modellerna användes sedan för att uppskatta relativa behandlingseffekter, se tabell 5 för resultat. Relativ effekt har även utvärderats för mITT och inferential population i ZUMA-2. Prognostiska och/eller effektpåverkande variabler justerade för är: antal tidigare behandlingar, andel patienter som tidigare erhållit auto-SCT, behandlingsduration med BTK-hämmare, uppnått behandlingssvar med BTK-hämmare, uttryck av proliferaionsmarkör Ki67 och blastoid morfologi.

Tabell 5. Hasardkvoter för PFS och OS efter viktning

| Effekt variabel (KI95) | ESS | ZUMA-2 ITT population (n=74) | Metaanalys n= 2–8 studier |
|-------------------------|-------|---------------------------------|------------------------------|
| MAIC-viktad: | | | |
| PFS mån | [---] | [-----] | [-----] |
| PFS HR - KTE-X19 vs SoC | | [-----] | |
| OS mån | [---] | [-----] | [-----] |
| OS HR - KTE-X19 vs SoC | | [-----] | |

ESS (effective sample size) indikerar grad av överlapp mellan ingående studier.

Resultat från ITC:s av KTE-X19 CAR T-cellbehandling och SoC visar på en relativ behandlingseffekt som tydligt är till fördel för KTE-X19.

TLV:s diskussion

Effekt av aktuell behandlingspraxis har uppskattats genom en metaanalys baserad på en systematisk litteraturöversikt samt insamlade patientdata från klinisk verksamhet i Europa. Uppskattning av relativ behandlingseffekt baseras i huvudsak på EURW kohort. Resultat från metaanalys används för att skatta PFS för EURW kohort.

I företagets indirekta jämförelser har KTE-X19 en tydligt mer gynnsam effekt än behandling i klinisk praxis. För EURW-kohort och metaanalys är OS vid standardbehandling i median [-----]. Kaplan-Meier estimerad OS för patienter i ZUMA-2 är ännu inte uppnådd (95% KI:24,6 mån, NE). Naiva/matchade justerade indirekta jämförelser utan en gemensam komparator är emellertid generellt förknippade med mycket hög osäkerhet. Studiepopulationer i EURW kohort och ZUMA-2 tycks över lag vara överlappande. Studerade patientpopulationer är dock små vilket innebär risk för såväl överskattad som underskattad effekt och effektskillnad.

Gällande studier som inkluderats i metaanalys förekommer heterogenitet i bland annat studiedesign, baslinjekarakteristika för studiepopulationer.

Relevanta jämförelsealternativ till KTE-X19 CAR T-cellbehandling är vidare svårdefinierade då det inte finns några behandlingsrekommendationer vid R/R MCL efter tidigare behandling med BTK-hämmare.

Effektskillnaden jämfört med befintlig standardbehandling är också förknippad med osäkerhet då ZUMA-2 saknar en kontrollarm.

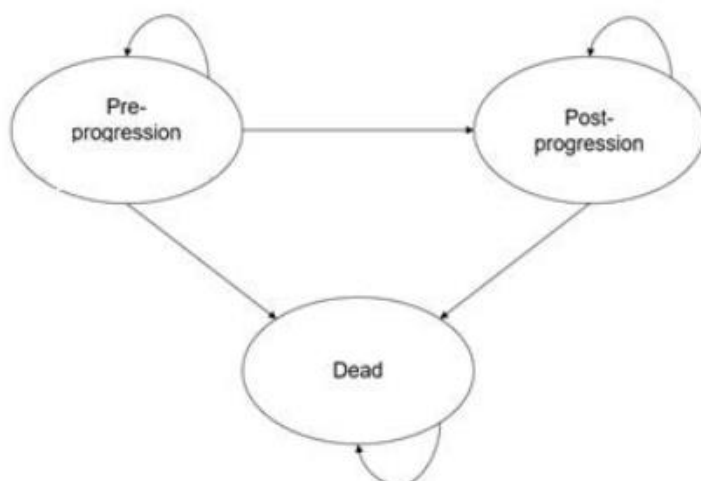
TLV:s bedömning: Indirekta jämförelser visar att Tecartus minskar risken för både progression och död. Hur stor effektfördel behandlingen har är dock svårvärderat utifrån befintliga data då indirekta jämförelser och små patientpopulationer innebär en osäkerhet.

2 Hälsöekonomi

Företaget har genomfört en hälsoekonomisk analys med hjälp av en partitioned survival-modell där Tecartus jämförs med standardbehandling (se avsnitt 1.3.2). Modellen består av tre hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död, se figur 6. Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Vidare antar företaget att patienter som befunnit sig i det progressionsfria tillståndet i minst 10 år har en högre livskvalitet och lägre vårdkostnader än patienter som befunnit sig i det progressionsfria tillståndet i mindre än 10 år.

Alla patienter startar i det progressionsfria hälsotillståndet. Överlevnad (progressionsfri och total) samt tid på behandling (i kontrollarmen) är modellerade efter Kaplan Meier-estimat från ZUMA-2 och den retrospektiva studien SCHOLAR-2 (se avsnitt 1.4.2).

Genomsnittsåldern vid behandlingsstart är 63 år i enlighet med medelåldern hos de patienter som erhållit CAR-T-cellbehandling i ZUMA-2. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent och företaget antar en livstidshorisont motsvarande 50 år i sina beräkningar. Längden på en cykel i modellen motsvarar en månad och halvcykelkorrigering tillämpas.



Figur 6. Företagets hälsoekonomiska modell

TLV:s bedömning: I företagets analys utgörs standardbehandling av en mix bestående av bendamustin, cytarabin, antracykliner, lenalidomid, venetoclax, bortezomib och rituximab. TLV bedömer att venetoclax ska uteslutas ur behandlingsmixen som utgör jämförelsealternativ till Tecartus (se avsnitt 1.3.2). I TLV:s grundscenari justeras i stället andelen patienter som erhåller bortezomib upp något. Justeringen baseras på en samlad bedömning av utlåtanden från TLV:s kliniska experter och har en marginell påverkan på resultatet i den hälsoekonomiska analysen.

En av TLV:s kliniska experter uppskattar att den förväntade genomsnittsåldern för patienter aktuella för behandling med Tecartus i Sverige är något högre än i företagets analys. En högre genomsnittsålder medför en i genomsnitt lägre livskvalitet och högre mortalitetsrisk hos patienterna som går in i modellen och parametern har således viss påverkan på resultatet i analysen. TLV justerar upp patienternas genomsnittsålder vid behandlingsstart i en känslighetsanalys.

Effektmått

Data från ZUMA-2 som används i den hälsoekonomiska modellen baseras på datauttaget med brytdatumet 31 december 2019, vilket resulterar i en maximal uppföljningstid om cirka 36 månader. I företagets grundscenario används inte ITT-populationen från ZUMA-2. I stället används mITT som exkluderar de patienter som endast genomgått leukaferes samt eventuell bryggbehandling och inledande kemoterapi, men avslutat behandlingen innan de fått Tecartus.

TLV:s bedömning: Behandling med Tecartus inleds med att samtliga patienter genomgår leukaferes. I företagets grundscenario inkluderas inte de patienter som avlidit eller av annan anledning lämnat studien innan administrering av Tecartus. Dessa patienter kan förmodas ha sämre prognos i form av exempelvis sämre allmäntillstånd och snabbare sjukdomsprogress än övriga och att exkludera dem leder därför sannolikt till att effekten av Tecartus överskattas. Med anledning av detta bedömer TLV att ITT-populationen ska användas i den hälsoekonomiska analysen.

2.1 Klinisk effekt

De viktigaste effektmåtten i företagets hälsoekonomiska modell är PFS och OS. Eftersom modellens tidshorisont (50 år) överskrider uppföljningstiden från de studier som ligger till grund för effektoppskattningarna har företaget via parametrisk metod extrapolerat sina data.

Tecartus

Företaget menar att de platåfaser utan händelser (progression eller död) som observerats i ZUMA-2 indikerar att en andel av patienterna uppnår eller bibehåller komplett respons (CR) och därmed kan antas vara långtidsöverlevare. För att ta hänsyn till detta använder de sig av en mixture-cure-modell (MCM) som låter två separata överlevnadskurvor bidra till skattningen av den totala överlevnaden. Kurvan för långtidsöverlevare modelleras genom antagandet om att deras mortalitetsrisk är något högre än den hos normalbefolkningen (HR = 1,15). Hasardkvoten baseras på ett utlåtande från företagets kliniska expert, som menar att man kan förvänta sig en högre mortalitetsrisk till följd av en ökad risk för infektioner och tidigare aggressiv kemoterapi. Resterande patienters överlevnad antas följa en standardiserad, parametrisk överlevnadsfunktion där mortalitetsrisken inte kan underskrida den hos normalbefolkningen.

Baserat på statistisk passform med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat väljer företaget att modellera PFS och OS med en exponentialfördelning, se figur 7 och 8. Företagets val av extrapoleringsfördelning resulterar i att [--] respektive [--] procent av patienterna som får Tecartus antas uppnå respektive bibehålla CR. Andelen långtidsöverlevare respektive progressionsfria långtidsöverlevare efter 10 år skattas av företaget till [--] respektive [--] procent.

Standardbehandling

OS i kontrollarmen är modellerad efter KM-estimat från SCHOLAR-2. I kontrollarmen antas samtliga patienters överlevnad följa en standardiserad, parametrisk överlevnadsfunktion där mortalitetsrisken inte kan underskrida den hos normalbefolkningen.

Val av extrapoleringsfördelning för OS baseras på statistisk passform med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat samt överlevnadskurvans form. Företaget har även grafiskt validerat valet av extrapoleringsfördelning med data från de svenska hälsodataregistren. Utifrån kriterierna företaget satt upp väljer de att extrapolera OS med en Weibullfördelning, se figur 8.

Data över progressionsfri överlevnad fanns inte att tillgå i SCHOLAR-2. För att skatta PFS i kontrollarmen applicerar företaget en konstant hasardkvot på den extrapolerade OS-kurvan, se figur 7. Hasardkvoten uppgår till 0,727 och bygger på antagandet om att relationen mellan

PFS och OS i SCHOLAR-2 motsvarar den som uppmäts i en litteraturbaserad metaanalys (se avsnitt 1.4.2).

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

Figur 7. KM-estimat och extrapolerad PFS i företagets hälsoekonomiska modell

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

Figur 8. KM-estimat och extrapolerad OS i företagets hälsoekonomiska modell

TLV:s diskussion

Extrapolering av OS och PFS i Tecartus-armen

Valet av extrapoleringsfördelning har en marginell påverkan på kostnaden per vunnet QALY. Exponentialfördelningen som företaget tillämpar uppvisar bra statistisk passform utifrån AIC- och BIC-värden och resulterar i den mest konservativa skattningen av andelen långtidsöverlevare bland patienter som behandlats med Tecartus. I TLV:s grundscenario tillämpas samma extrapoleringsfördelning som i företagets grundscenario.

Extrapolering av OS i kontrollarmen

Weibullfördelningen som företaget tillämpar uppvisar bäst statistisk passform utifrån AIC- och BIC-värden. De svenska registerdata som företaget inkommit med för att validera valet av extrapoleringsfördelning består dock av en mycket liten patientpopulation (n=17) och valideringen är därför förenad med stora osäkerheter. Extrapolering med en Weibullfördelning genererar överlevnadskurvor med tilltagande hasard, vilket innebär att risken för att avlida antas öka över tid med nuvarande standardbehandling. I företagets grundscenario antas

cirka 10 procent av patienterna som erhåller standardbehandling vara vid liv efter fyra år. Efter åtta år beräknas näst intill samtliga ha avlidit.

TLV:s kliniska experter bedömer att företagets skattning av andelen överlevare bland patienter som får standardbehandling vid MCL i tredje linjen är något låg. Vidare menar TLV:s kliniska experter att risk för att avlida sannolikt minskar med tiden som passerat sedan behandlingsstart. TLV väljer därför att extrapolera OS i kontrollarmen med en log-normalfördelning som genererar överlevnadskurvor med en avtagande hasard. TLV:s modellerade långtidsöverlevnad stämmer även bättre med den som observerats hos patienter i tredje behandlingslinjen i Kumar *et al.* [7].

Extrapolering av PFS i kontrollarmen

Att skatta PFS med hjälp av en konstant hasardkvot baserad på data från den litteraturbaserade metaanalysen medför osäkerhet. Justering av hasardkvoten har dock en marginell inverkan på kostnaden per vunnet QALY och i brist på annan information presenterar inte TLV något eget scenario gällande denna.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario extrapoleras OS och PFS i Tecartus-armen med en exponentialfördelning. OS och PFS i kontrollarmen extrapoleras med en log-normalfördelning. TLV redovisar även resultatet med andra extrapoleringsfördelningar i en känslighetsanalys.

Antaganden om långtidsöverlevnad

Platåfaserna från ZUMA-2 uppvisar en hög grad av censurering och vid den maximala uppföljningstiden (cirka tre år) kvarstod endast en patient i studien. Detta gör företagets antaganden om långtidsöverlevnad osäkra. Enligt TLV:s kliniska experter förekommer sena återfall hos patienter med MCL. Detta observeras även i en nordisk studie av Eskelund *et al.*[31]. Då andelen patienter som uppnår CR varierar efter konfidensintervallet ([--]-[--]) har detta stor inverkan på kostnaden per vunnet QALY, vilket också indikerar att företagets skattningar är förenade med osäkerheter.

I sitt grundscenario antar företaget att [--] procent av patienterna är vid liv efter 10 år, medan endast [--] procent är progressionsfria. Detta indikerar att [--] procent av patienterna progredierade någon gång efter behandling med Tecartus och enligt TLV:s kliniska experter beror prognosen hos dessa patienter på huruvida de drabbats av tidiga eller sena återfall. Lång överlevnad har observerats hos patienter med ett långsamt sjukdomsförlopp, medan patienter med tidiga återfall i regel har en sämre sjukdomsprognos [6]. Detta medför att alla skattningar av progredierad överlevnad är förenade med osäkerheter. TLV anser därför att skillnaden mellan andelen patienter som är progressionsfria respektive vid liv efter 10 år bör justeras ned.

TLV:s kliniska experter framhåller att alla skattningar av förväntad långtidsöverlevnad hos patienter som erhåller CAR-T-cellbehandling är osäkra. Dessa patienter är få till antalet och studiedata med lång uppföljningstid saknas. En av TLV:s kliniska experter skattar andelen långtidsöverlevare efter 10 år till 30 till 40 procent (PFS) respektive 50 procent (OS). TLV:s andra kliniska expert skattar andelen långtidsöverlevare något högre: 38 till 43 procent (PFS) respektive 58 till 63 procent (OS).

TLV:s bedömning: TLV delar företagets syn på Tecartus som en behandling som potentiellt resulterar i långtidsöverlevnad (>10 år) men framhåller att företagets skattningar av andelen långtidsöverlevare är förenade med stora osäkerheter. I TLV:s grundscenario antas andelen långtidsöverlevare respektive progressionsfria långtidsöverlevare bland patienter som fått Tecartus vara [--] respektive [--] procent. Denna justering resulterar i att [--] respektive [--] procent av patienterna skattas vara progressionsfria respektive vid liv efter 10 år. TLV justerar även andelen långtidsöverlevare efter 10 år i en känslighetsanalys.

Komplettering: extrapolering av överlevnad

Företaget har inkommit med en komplettering av den hälsoekonomiska analysen gällande antaganden om andelen långtidsöverlevare, vilket påverkar extrapoleringen av OS och PFS. Företaget lyfter att TLV:s antaganden gällande andelen patienter som uppnår, respektive bibehåller, komplett respons resulterar i en underestimering där de extrapolerade överlevnadskurvorna ligger lägre än rapporterade KM-estimat, se figur 9. Företagets föreslagna justering resulterar i att andelen patienter som uppnår, respektive bibehåller, komplett respons uppgår till [--] respektive [--] procent för att sedan linjärt avta över tid tills den når TLV:s antagande om [--] respektive [--] procent efter åtta år.

Företagets föreslagna justering resulterar i att överlevnadskurvorna bättre följer KM-estimatet från ZUMA-2, se figur 10. Vidare innebär justeringen en ökad QALY-vinst för Tecartus med 0,56 jämfört med TLV:s grundscenario. Detta till följd av att företagets modellering ger en större skillnad mellan behandlingsarmarnas PFS- och OS-kurvor.

Prognosen vid återfall av MCL beror delvis på tidpunkt från senaste behandling progression/återfall då patienter med tidig sjukdomsprogression (<24 månader) i regel har en sämre prognos. Modelleringen är baserad på data där uppföljningstiden var mindre än två år (i median 14,2 månader) räknat från infusionstillfälle med CAR T-celler. Information om de patienter som uppvisar progression/återfall efter 24 månader är begränsad. KM-kurvorna för PFS- och OS tycks plana ut men dessa skattningar är mycket osäkra då platåfaserna uppvisar en hög grad av censurering (se avsnitt 1.4.1). Med anledning av begränsade långtidsdata anser TLV att modelleringen av långtidsöverlevnad är osäker och står därmed fast vid TLV:s mer konservativa antagande. Företagets komplettering med en alternativ modellering av överlevnaden redovisas i en känslighetsanalys.

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

Figur 9. Modellering av överlevnad i TLV:s grundscenario

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

Figur 10. Företagets förslag på modellering

Mortalitetsrisken hos långtidsöverlevare

Vid användning av en ny typ av läkemedel, för vilket det saknas både studiedata med lång uppföljningstid och klinisk erfarenhet, är alla bedömningar av mortalitetsrisken jämfört med den hos normalpopulationen förenade med stora osäkerheter. Uppföljningstiden i ZUMA-2 är inte tillräcklig för att identifiera risk för sena biverkningar och återfall. Att anta att mortalitetsrisken jämfört med den hos normalbefolkningen är konstant efter 10 år är dessutom en förenkling av förväntat verkligt scenario då denna i stället borde minska över tid.

TLV:s kliniska experter menar båda att mortalitetsrisken hos patienter som är progressionsfria tio år efter behandling sannolikt bör vara något högre än den hos normalbefolkningen och företagets skattning ter sig därför rimlig. En av TLV:s kliniska experter framhåller att den relativa mortalitetsrisken hos långtidsöverlevare delvis beror på tidigare erhållen behandling, där patienter som fått både strålbehandling och kemoterapi sannolikt har en högre överdödlighet än patienter som endast fått mindre intensiv cytostatikabehandling.

Vidare hävdar TLV:s kliniska experter båda att mortalitetsrisken hos patienter som är vid liv men har progredierat 10 år efter behandling till stor del beror på tidpunkten för progression (se avsnitt ovan).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets antaganden om mortalitetsrisk hos långtidsöverlevare är förenade med vissa osäkerheter. TLV presenterar känslighetsanalyser där den relativa mortalitetsrisken hos långtidsöverlevare justeras.

Relativ effekt

Det medför osäkerhet att ZUMA-2 är en enarmad studie och att Tecartus relativa effekt är skattad med hjälp av indirekta jämförelser. Utöver att justera ned andelen långtidsöverlevare bland patienter som fått Tecartus presenterar TLV inget eget scenario, men framhåller att de små patientpopulationerna innebär en stor risk för såväl överskattad som underskattad effekt och effektskillnad.

2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har i sitt grundscenario skattat livskvalitet med hjälp av de nyttovikter som tillämpats i NICE:s utredning av ibrutinib [40]. Samma nyttovikter antas i båda behandlingsarmarna. Vidare antar företaget att patienter som varit progressionsfria i minst 10 år har en högre livskvalitet som motsvarar den hos normalbefolkningen i Storbritannien, skattad av Ara och Brazier [41]. Nyttovikterna som företaget tillämpar i sitt grundscenario presenteras i tabell 6.

Företaget åldersjusterar sina nyttovikter med hjälp av estimat skattade av Ara och Brazier och värdena som presenteras i tabellen är således basvärden [41].

Tabell 6. Nyttovikter i företagets hälsoekonomiska analys

| Tillstånd | Nyttovikt |
|-----------------------------------|-----------|
| Progressionsfri i minst 10 år | 0,812 |
| Progressionsfri i mindre än 10 år | 0,780 |
| Progredierad sjukdom | 0,680 |

Biverkningar

Företaget beaktar livskvalitetsförluster till följd av biverkningar. Vid inträffande av biverkningar under behandling i det progressionsfria tillståndet görs ett avdrag från livskvalitetsvikterna. Livskvalitetsförlusterna har hämtats från en utredning hos NICE [42]. Livskvalitetsförlusterna appliceras endast en gång under modellens första cykel.

TLV:s diskussion

Då företaget antar att patienter som varit progressionsfria i minst 10 år löper högre risk att dö än normalbefolkningen är det också sannolikt att de har sämre livskvalitet. Detta bekräftas av TLV:s kliniska experter som uppskattar att de flesta patienter som lever och inte har progredierat 10 år efter påbörjad behandling riktad mot MCL sannolikt mår något sämre än normalbefolkningen.

TLV:s bedömning: TLV tillämpar samma nyttoavkastning i det progressionsfria tillståndet för samtliga patienter. Nyttovikten uppgår till 0,78. TLV redovisar även justerade nyttoavkastningar i en känslighetsanalys.

2.3 Kostnader och resursutnyttjande

2.3.1 Kostnader för läkemedlet

I tabell 7 presenteras de läkemedel och förpackningar som är inkluderade i företagens hälsoekonomiska analys. För läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna utgörs listat pris av fastställt AUP.

Tabell 7. Läkemedelspriser

| Läkemedel | Beredningsform | Styrka | Förpackningsstorlek | Pris |
|--------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------|--------------|
| Tecartus | Infusionsvätska | 2 x 10 ⁶ celler | - | 3 781 500 kr |
| Antracyklin | Koncentrat till infusionsvätska | 10 mg | 2 injektionsflaskor | 3598,98 kr |
| Antracyklin | Koncentrat till infusionsvätska | 50 mg | 2 injektionsflaskor | 13 007,35 kr |
| Bendamustin | Koncentrat till infusionsvätska | 25 mg | 1 injektionsflaska | 137 kr |
| Bortezomib | Koncentrat till infusionsvätska | 2,5 mg | 1 injektionsflaska | 3218 kr |
| Bortezomib | Koncentrat till infusionsvätska | 3,5 mg | 1 injektionsflaska | 10 036,25 kr |
| Cyklofosamid | Koncentrat till infusionsvätska | 500 mg | 1 injektionsflaska | 195 kr |
| Cyklofosamid | Koncentrat till infusionsvätska | 1000 mg | 1 injektionsflaska | 265 kr |
| Cytarabin | Koncentrat till infusionsvätska | 100 mg | 5 injektionsflaskor | 116,55 kr |
| Fludarabin | Koncentrat till infusionsvätska | 50 mg | 1 injektionsflaska | 480 kr |
| Lenalidomid | Kapsel | 25 mg | 21 kapslar | 49 485 kr |
| Rituximab | Koncentrat till infusionsvätska | 100 mg | 2 injektionsflaskor | 1237,60 kr |
| Rituximab | Koncentrat till infusionsvätska | 500 mg | 1 injektionsflaska | 3094 kr |
| Venetoclax | Tablett | 10 mg | 14 tabletter | 610,08 kr |
| Venetoclax | Tablett | 50 mg | 7 tabletter | 1593,20 kr |
| Venetoclax | Tablett | 100 mg | 14 tabletter | 6685,26 kr |

Mängden celler som doseras med Tecartus har företaget hämtat från ZUMA-2. Doserings-scheman för läkemedlen i kontrollarmen har företaget hämtat från Eyre *et al.*, Visco *et al.*, Desai *et al.* och Hambley *et al.* [35, 43-45]. Företaget antar en relativ dosintensitet om 100 procent samt att inget delande av flaskor mellan patienter förekommer. I tabell 8 återfinns läkemedels-kostnad per doseringstillfälle i företagets grundscenario.

Tabell 8. Läkemedelskostnad per doseringstillfälle

| Behandling | Cykel | Dosering | Kostnad per doseringstillfälle | Andel på behandling |
|---------------------------|-------|--|--------------------------------|---------------------|
| Tecartus | | | | |
| KTE-X19 | 1 | 2 x 10 ⁶ celler/kg vid ett tillfälle | 3 781 500 kr | 100% |
| Standardbehandling | | | | |
| Anthracyclin | 1+ | 60 mg/m ² var tredje vecka | 20 486 kr | 15% |
| Bendamustin | 1-6 | 70 mg/m ² 2 gånger var fjärde vecka | 828 kr | 35% |
| Bortezomib | 1-9 | 1,3 mg/m ² 4 gånger var tredje vecka | 3135 kr | 2% |
| Cytarabin | 1-6 | 800 mg/m ² 3 gånger var fjärde vecka | 430 kr | 25% |
| Lenalidomid | 1+ | 25 mg dagligen i 3 veckor, sedan 1 vecka utan | 2356 kr | 10% |
| Rituximab | 1-6 | 375 mg/m ² 1 gång var fjärde vecka | 4906 kr | 70% |
| Venetoclax | 1+ | 20 mg dagligen, (med ökning till max 1200 mg dagligen) | 87 kr | 2% |

För behandling med Tecartus inkluderar företaget även läkemedelskostnader för inledande kemoterapi samt läkemedelskostnader för den överbryggande terapi som ges innan behandling, se tabell 9. I enlighet med vad som observerades för MITT-populationen i ZUMA-2 antar företaget att 36,8 procent av patienterna får överbryggande terapi. Vidare antar företaget att 5,4 procent av patienterna som behandlas med Tecartus får behandlingen samt inledande kemoterapi en andra gång.

Tabell 9. Läkemedelskostnad för inledande kemoterapi och överbryggande terapi

| Behandling | Dosering | Kostnad per doseringstillfälle | Andel på behandling |
|-----------------------------|---|--------------------------------|---------------------|
| Inledande kemoterapi | | | |
| Fludarabin | 50 mg vid ett tillfälle | 480 kr | 100 % |
| Cyklofosamid | 1000 mg vid ett tillfälle | 265 kr | 100 % |
| Överbryggande terapi | | | |
| Rituximab | 375 mg/m ² 1 gång var fjärde vecka i 6 cykler | 4906 kr | 36,8 % |
| Bendamustin | 70 mg/m ² 2 gånger var fjärde vecka i 6 cykler | 828 kr | 36,8 % |

TLV:s diskussion

En av TLV:s kliniska experter bedömer att överbryggande terapi sannolikt kommer att bestå av BTK-hämmare (ibrutinib) eller rituximab i kombination med bendamustin. TLV:s andra kliniska expert menar att överbryggande terapi sannolikt kommer att bestå av steroider, BTK-hämmare eller bortezomib. Ibrutinib är inte inkluderad som alternativ i företagets

hälsoekonomiska modell, men då kostnader för överbryggande terapi står för en mycket liten del av de totala läkemedelskostnaderna för Tecartus skulle detta sannolikt haft en begränsad påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

En av TLV:s kliniska experter skattar andelen patienter som får överbryggande terapi till cirka 25 procent, men framhåller att detta beror på väntetiden för CAR-T-cellerna. TLV:s andra kliniska expert skattar andelen patienter till mellan 75 och 85 procent och framhåller att steroider kan komma att bli den mest förekommande behandlingen.

En av TLV:s kliniska experter menar att det är tveksamt om det, med nuvarande kunskapsläge, är aktuellt med upprepad behandling med Tecartus. TLV:s andra kliniska expert framhäver att detta är ovanligt, även om det observerades i ZUMA-2. En nedjustering av parametern har en marginell påverkan på kostnaden per vunnet QALY och TLV presenterar därför inget eget antagande gällande denna.

TLV:s bedömning: I enlighet med vad som observerades för ITT-populationen i ZUMA-2 antar TLV att 38 procent av patienterna får överbryggande terapi innan behandling med Tecartus.

Behandlingsduration

Företaget skattar behandlingsduration i kontrollarmen med hjälp av doseringscheman hämtade från Eyre *et al.*, Visco *et al.*, Desai *et al.* och Hambley *et al.* [35, 43-45]. För patienter som progredierar innan de genomgått samtliga behandlingscykler antas behandling endast pågå fram till progression. För de läkemedel vars dosering inte är begränsad till ett visst antal cykler antar företaget att samtliga patienter behandlas fram till progression.

TLV:s diskussion

Företagets antagande om att patienter behandlas fram till progression, snarare än fram till progression eller icke-acceptabel toxicitet, resulterar i att läkemedelskostnaderna i kontrollarmen möjligen är överskattade. Företagets modellering av progressionsfri överlevnad i kontrollarmen är dessutom förenad med osäkerheter, då den är skattad med hjälp av en konstant hasardkvot (se avsnitt 2.1.1). Då läkemedelskostnaderna i kontrollarmen är betydligt lägre än läkemedelskostnaderna i Tecartus-armen har en nedjustering av parametern en marginell påverkan på kostnaden per vunnet QALY.

TLV:s bedömning: TLV justerar ned läkemedelskostnaderna i kontrollarmen i en känslighetsanalys.

2.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företagets modell inkluderar kostnader för vårdbesök och resursutnyttjande. Utöver läkemedelskostnader utgör dessa den största delen av de totala kostnaderna i företagets analys, men då resultatet främst drivs av skillnader i effekt mellan Tecartus och standardbehandling har justeringar i dessa en begränsad påverkan på resultatet.

Företagets val av vårdbesök samt andel patienter som nyttjar dessa baseras på utlåtanden från företagets kliniska expert. Kostnaderna för respektive vårdbesök är hämtade från Södra sjukvårdsregionens prislista från 2019, TLV:s utvärdering av Kymriah (dnr 1105/2019) samt ett flertal andra källor [46].

Företaget antar att patienter som varit progressionsfria i minst 10 år har ett mindre vårdbehov och därför lägre kostnader än patienter som varit progressionsfria i mindre än 10 år. Kostnaderna för vård och resursutnyttjande i respektive sjukdomsstadium, per patient och cykel presenteras i tabell 10. Företaget antar samma kostnad per patient och cykel oavsett

behandlingsarm, men de totala vårdkostnaderna är högre i Tecartus-armen eftersom patienterna antas leva längre.

Tabell 10. Vårdkostnader per patient och cykel

| Sjukdomsstadium | Kostnad |
|------------------------------------|--------------|
| Progressionsfri i minst tio år | 539,75 kr |
| Progressionsfri i mindre än tio år | 4861,50 kr |
| Progredierad | 10 657,75 kr |

Sjukhuskostnader

Företaget antar att patienter som behandlats med Tecartus får sjukhusvård under i genomsnitt 21,2 dagar i enlighet med vad som observerades i ZUMA-2. 23 procent av dagarna antas spenderas på intensivvårdavdelning, ett antagande baserat på resultaten i ZUMA-1 [30]. I tabell 11 återfinns sjukhuskostnader i företagets grundscenario. Dessa är hämtade från Södra sjukvårdsregionens prislista från 2019 och TLV:s utredning av Kymriah (dnr 839/2019). Inga sjukhuskostnader för standardbehandling inkluderas i modellen.

Tabell 11. Sjukhuskostnader

| Dagar på sjukhus (i genomsnitt) | Kostnad för sjukhusvård | Kostnad för intensivvård |
|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 21,2 | 6828 kr | 25 345 kr |

TLV:s bedömning: TLV:s kliniska experter bedömer att företaget sannolikt har överskattat antalet årliga vårdbesök hos patienter som varit progressionsfria i mindre än 10 år. Då kostnadsposten bedöms ha en marginell inverkan på resultatet presenterar TLV inget eget scenario gällande vårdkostnader.

TLV antar att kostnaden för sjukhusvård uppgår till 5472 kronor, vilket motsvarar kostnaden för en vård dag på onkologiavdelning enligt Södra sjukvårdsregionens prislista från 2021. TLV antar att kostnaden för intensivvård uppgår till 25 875 kronor, vilket motsvarar kostnaden från TLV:s utredning av Kymriah (dnr 839/2019) inflationsjusterad till 2021 års prisnivå.

Administreringskostnader

Företaget antar att administreringskostnaden för Tecartus uppgår till 7197 kronor, vilket motsvarar kostnaden för en vård dag på onkologiavdelning enligt Södra sjukvårdsregionens prislista från 2019.

Företaget antar en administreringskostnad om 5772 kronor för intravenös dosering, med hänvisning till Region Örebro läns prislista från 2019. Företaget antar en administreringskostnad om 2361 kronor för subkutan dosering, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista från 2019. Företaget antar att oral administration inte kostar något.

TLV:s bedömning: TLV antar att administreringskostnaden för Tecartus uppgår till 5472 kronor, vilket motsvarar kostnaden för en vård dag på onkologiavdelning enligt Södra sjukvårdsregionens prislista från 2021. TLV använder en administreringskostnad per subkutan dosering om 2995 kronor samt per intravenös dosering om 5878 kronor, med hänvisning till Södra sjukvårdsregionens prislista för 2021.

Efterföljande behandling

Företagets analys inkluderar inga läkemedelskostnader för efterföljande behandling då de menar att det finns få behandlingsalternativ tillgängliga för patienter efter behandling med Tecartus.

TLV:s bedömning: TLV:s kliniska experter framhäver att behandling i fjärde linjen, bortsett från palliativ sådan, är ovanlig och främst aktuell för yngre patienter. Då kostnadsposten bedöms ha en marginell inverkan på resultatet presenterar TLV inget eget scenario gällande efterföljande behandling.

2.3.3 Övriga direkta kostnader

Företaget inkluderar kostnader för vård kopplad till biverkningar efter behandling med Tecartus. I dessa ingår bland annat kostnader för tocilizumab, ett läkemedel som måste finnas tillgängligt vid användning av Tecartus på grund av ökad risk för CRS. Modellen inkluderar inga kostnader för vård kopplad till biverkningar efter standardbehandling. Resultatet påverkas marginellt av justeringar i kostnader för biverkningar varpå TLV inte presenterar någon information gällande dessa.

Företaget antar en engångskostnad om 74 000 kronor för vård i livets slutskede oavsett behandling och hänvisar till TLV:s utredning av Polivy (dnr 2889/2019).

2.3.4 Indirekta kostnader

Det finns möjlighet att inkludera produktivitetstförluster för patienter i modellen. Indirekta kostnader är inte inkluderade i företagens grundscenario och TLV presenterar därför inga resultat gällande dessa.

3 Resultat

Resultatet från företagens grundscenario som presenteras i avsnitt 3.1.2 visar att kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 700 000 kronor för Tecartus jämfört med standardbehandling. Företaget har även inkommit med känslighetsanalyser vilka sammanfattas i avsnitt 3.1.3.

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 1,1 miljoner kronor, se avsnitt 3.2.2. Utöver grundscenariot presenterar TLV även känslighetsanalyser vilka redovisas i avsnitt 3.2.3.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Viktiga antaganden i företagets grundscenario

- mITT-populationen från ZUMA-2 används.
- OS och PFS i Tecartus-armen extrapoleras med en exponentialfördelning.
- OS och PFS i kontrollarmen extrapoleras med en Weibullfördelning.
- Andelen patienter som är progressionsfria respektive vid liv 10 år efter behandling med Tecartus skattas till [--] respektive [--] procent.
- Dessa långtidsöverlevare har en mortalitetsrisk något högre än den hos normalbefolkningen (HR=1,15).
- Patienter som varit progressionsfria i minst 10 år har en högre livskvalitet och lägre vårdkostnader än patienter som varit progressionsfria i mindre än 10 år.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Kostnaden per vunnet QALY uppgår enligt resultatet från företagens grundscenario till cirka 700 000 kronor för Tecartus jämfört med standardbehandling, se tabell 12. Behandling med

Tecartus genererar cirka 4,7 miljoner kronor mer i behandlingskostnader än behandling med standardbehandling och 6,53 fler kvalitetsjusterade levnadsår.

Tabell 12. Resultat i företagets grundscenario

| | Tecartus | Standardbehandling | Skillnad |
|---|-------------------|--------------------|--------------|
| Läkemedelskostnader | [--] kr | [--] kr | [--] kr |
| Administreringskostnader | [--] kr | [--] kr | [--] kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | [--] kr | [--] kr | [--] kr |
| Totala kostnader | [--] kr | [--] kr | 4 675 369 kr |
| Progressionsfria levnadsår (odiskonterade) | [--] | [--] | [--] |
| Levnadsår (odiskonterade) | [--] | [--] | 12,49 |
| Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) | [--] | [--] | 6,53 |
| Kostnad per vunnet levnadsår | 528 290 kr | | |
| Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår | 716 092 kr | | |

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har genomfört ett antal känslighetsanalyser som presenteras i tabell 13.

Tabell 13. Företagets känslighetsanalyser

| Parameter | Grundscenario | Känslighetsanalys | Kostnad per QALY |
|--|--|--|------------------|
| Kontrollarm | SCHOLAR-2 | Metaanalys | 717 403 kr |
| Studiepopulation | mITT (n=68) | ITT (n=74) | 721 439 kr |
| Långtidsöverlevare | Efter 10 år | Efter 5 år | 710 792 kr |
| Patientkaraktäristika | 84% män 63,7 år 82 kg 1,98 m ² | 75% män 70 år 82 kg 1,98 m ² | 901 220 kr |
| Tidshorisont | 50 år | 5 år | 2 934 714 kr |
| | | 10 år | 1 363 121 kr |
| | | 15 år | 962 934 kr |
| | | 20 år | 808 447 kr |
| | | 30 år | 721 136 kr |
| Diskontering | 3 % | 0% | 853 142 kr |
| | | 5% | 498 820 kr |
| Livskvalitet | NICE:s utredning av ibrutinib | ZUMA-2 | 686 365 kr |
| Livskvalitetsförlust på grund av biverkningar | Ja | Nej | 710 721 kr |
| Indirekta kostnader | Nej | Ja | 709 592 kr |
| Relativ mortalitetsrisk hos långtidsöverlevare | 1,15 | 1,5 | 769 178 kr |
| | | 1 | 691 915 kr |

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

- ITT-populationen från ZUMA-2 används.
- OS och PFS i Tecartus-armen extrapoleras med en exponentialfördelning.
- OS och PFS i kontrollarmen extrapoleras med en log-normalfördelning.
- Andelen patienter som är progressionsfria respektive vid liv 10 år efter behandling med Tecartus skattas till [--] respektive [--] procent.
- Patienter som varit progressionsfria i minst 10 år har samma livskvalitet som patienter som varit progressionsfria i mindre än 10 år.

3.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

TLV:s grundscenario visar att kostnaden per vunnet QALY uppgår till cirka 1,1 miljoner kronor, se tabell 14. Behandling med Tecartus genererar cirka 4 miljoner kronor mer i behandlingskostnader än standardbehandling och 3,54 fler kvalitetsjusterade levnadsår.

Tabell 14. Resultat i TLV:s grundscenario

| | Tecartus | Standardbehandling | Skillnad |
|---|---------------------|--------------------|---------------------|
| Läkemedelskostnader | 3 662 724 kr | 189 890 kr | 3 472 834 kr |
| Administreringskostnader | 5 472 kr | 86 303 kr | 80 831 kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | 842 339 kr | 295 419 kr | 385 257 kr |
| Totala kostnader | 4 510 535 kr | 571 612 kr | 3 938 922 kr |
| Progressionsfria levnadsår (odiskonterade) | 7,52 | 1,54 | 5,98 |
| Levnadsår (odiskonterade) | 9,51 | 2,61 | 6,90 |
| Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) | 5,25 | 1,71 | 3,54 |
| Kostnad per vunnet levnadsår | 818 903 kr | | |
| Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår | 1 111 291 kr | | |

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser för variabler med viss eller stor osäkerhet, se tabell 15. Några faktorer som har märkbar inverkan på resultatet är genomsnittsålder för behandlingsstart och antaganden om andelen långtidsöverlevare efter 10 år.

I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 800 000 och 1,4 miljoner kronor för behandling med Tecartus jämfört med standardbehandling.

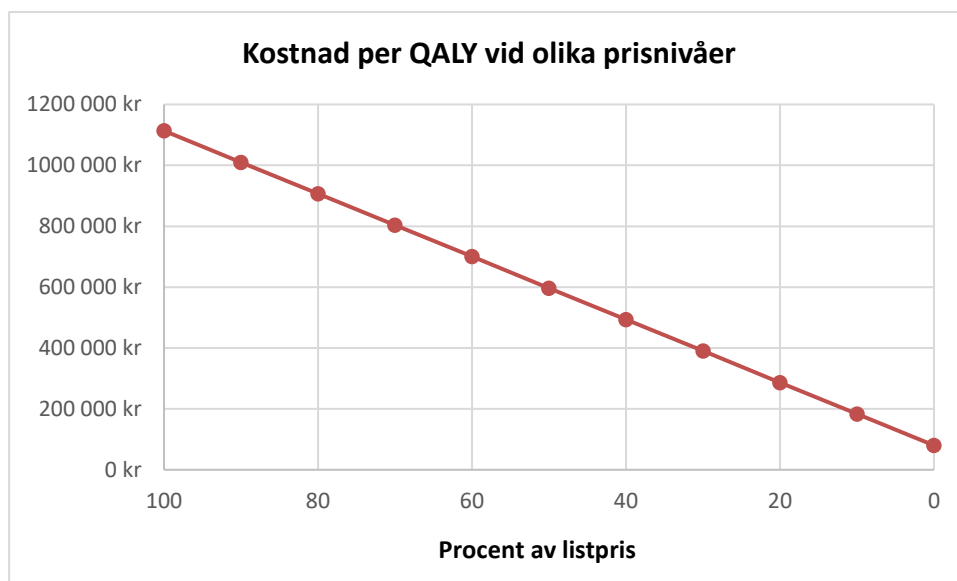
Tabell 15. TLV:s känslighetsanalyser

| Parameter | Grundscenario | Känslighetsanalys | Kostnad/QALY |
|--|---------------|-------------------|---------------------|
| Grundscenario | | | 1 111 291 kr |
| Genomsnittsålder vid behandlingsstart | 63 år | 65 år | 1 168 586 kr |
| | | 70 år | 1 442 418 kr |
| Extrapolering av OS och PFS (Tecartus-armen) | Exponential | Log-normal | 1 029 582 kr |
| | | Weibull | 1 122 665 kr |

| | | | |
|---|--|--|--------------|
| Extrapolering av OS och PFS (kontrollarmen) | Log-normal | Exponential | 982 921 kr |
| | | Weibull | 1 001 113 kr |
| Nyttovikter | 0,78 för alla progressionsfria 0,68 för progredierade | -10% | 1 236 681 kr |
| | | -20% | 1 393 965 kr |
| | | Företagets grundscenario | 1 091 098 kr |
| Relativ mortalitetsrisk hos långtidsöverlevare | 1,15 | 1,5 | 1 209 387 kr |
| | | 2,0 | 1 340 689 kr |
| Andel långtidsöverlevare efter 10 år | [-] % (PFS) resp. [-] % (OS) | [-] % (PFS) resp. [-] % (OS) | 1 414 546 kr |
| | | [-] % (PFS) resp. [-] % (OS) | 893 070 kr |
| | | [-] % (PFS) resp. [-] % (OS) | 818 266 kr |
| Modellering av andel patienter som uppnår resp. bibehåller CR | 45 % resp. 35 % under hela modellens tidshorisont | Initialt [-] % resp. [-] %, sjunker sedan linjärt till [-] % resp. [-] % efter 10 år | 979 953 kr |
| Läkemedelskostnader i kontrollarmen | Företagets grundscenario | -20% | 1 122 006 kr |
| | | -100% | 1 164 865 kr |
| Diskonteringsränta | 3% | 0% | 796 345 kr |
| | | 5% | 1 354 862 kr |
| Tidshorisont | 50 år | 20 år | 1 279 288 kr |
| | | 40 år | 1 111 307 kr |

3.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I figur 9 presenteras kostnaden per vunnet QALY från TLV:s grundscenario vid olika prisnivåer av Tecartus. Även om Tecartus skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår cirka 80 000 kronor per QALY. Det beror på att övriga vårdkostnader finns kvar även när läkemedlet i sig inte kostar något.



Figur 9. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

3.2.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten bedöms som mycket hög och beror främst på osäkerheter i skattningen av andelen långtidsöverlevare bland patienter som behandlats med Tecartus. Det medför även osäkerhet att företaget skattat Tecartus relativa effekt med hjälp av en indirekt jämförelse. Slutligen föreligger det även osäkerhet i företagets antagande om patienternas genomsnittsalder vid behandling med Tecartus och justering av parametern har viss påverkan på resultatet i analysen.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att cirka [--] patienter per år skulle falla inom indikationen. Antal patienter som förväntas erhålla behandlingen bedömer företaget [-----] per år. Vid ett patientantal om [--] uppgår den förväntade försäljningen till cirka [-----] kronor.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Tecartus för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellsymfom (MCL) efter två eller fler linjers systemisk behandling med bland annat en typ av cancerläkemedel kallade brutons tyrosinkinashämmare (BTK-hämmare). Relevant jämförelsealternativ utgörs av en behandlingsmix, främst av olika kemoterapikombinationer plus rituximab. I behandlingsmixen ingår också målriktade läkemedel eftersom de utgör relevant jämförelsealternativ vid cytostatikarefraktär sjukdom.

Hur stor den procentuella andelen är vid behandling av respektive läkemedel i behandlingsmixen har en begränsad påverkan på kostnaden per vunnet QALY, varför TLV har valt att utgå från fördelningen i företagens behandlingsmix med endast en mindre justering (användning av venetoclax har bytts ut mot bortezomib).

I TLV:s grundscenario uppgår kostnaden till cirka 1,1 miljoner kronor per vunnet QALY. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet QALY mellan cirka 800 000 och 1,4 miljoner kronor. Resultatet är främst känsligt för antaganden om andelen långtidsöverlevare bland patienter som får Tecartus.

Osäkerheten i resultaten bedöms som mycket hög och beror främst på osäkerheter i skattningen av andelen långtidsöverlevare bland patienter som behandlats med Tecartus. Det medför även osäkerhet att företaget skattat Tecartus relativa effekt med hjälp av en indirekt jämförelse. Slutligen föreligger det även osäkerhet i företagens antagande om patienternas genomsnittsålder vid behandling med Tecartus och justering av parametern har viss påverkan på resultatet i analysen.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) inväntar kompletteringar av studiedata för att kunna utreda om Tecartus ska rekommenderas för rutinmässig användning i England. Tecartus finns i nuläget tillgänglig genom Cancer Drugs Fund [47].

Scottish Medicines Consortium (SMC) har beslutat att rekommendera Tecartus för rutinmässig användning i Skottland. Beslutet har dock uppföljningsvillkor som innebär att företaget måste presentera uppdaterade studiedata så snart dessa finns tillgängliga [48].

5 Referenser

- [1] RCC, "Mantelcellslymfom Nationellt vårdprogram 2021-09-07 Version 3.0."
- [2] RCC, "Nationella kvalitetsregistret för lymfom Årsrapport nationellt kvalitetsregister Diagnosår: 2000 - 2020."
- [3] M. Dreyling *et al.*, "Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 28, no. suppl_4, pp. iv62-iv71, Jul 1 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx223.
- [4] A. Abrahamsson *et al.*, "Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study," *Blood*, vol. 124, no. 8, pp. 1288-95, Aug 21 2014, doi: 10.1182/blood-2014-03-559930.
- [5] A. Abrahamsson, N. Dahle, and M. Jerkeman, "Marked improvement of overall survival in mantle cell lymphoma: a population based study from the Swedish

- Lymphoma Registry," *Leuk Lymphoma*, vol. 52, no. 10, pp. 1929-35, Oct 2011, doi: 10.3109/10428194.2011.587560.
- [6] M. Jerkeman *et al.*, "Nationwide Investigation of Patient Trajectories in Mantle Cell Lymphoma - Initial Data from the Swedish MCL Complete Project," presented at the 62nd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition 2020.
- [7] A. Kumar *et al.*, "Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse," *Blood Cancer J*, vol. 9, no. 6, p. 50, May 20 2019, doi: 10.1038/s41408-019-0209-5.
- [8] P. Jain and M. Wang, "Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management," *Am J Hematol*, vol. 94, no. 6, pp. 710-725, Jun 2019, doi: 10.1002/ajh.25487.
- [9] P. Martin *et al.*, "Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma," *Blood*, vol. 127, no. 12, pp. 1559-63, Mar 24 2016, doi: 10.1182/blood-2015-10-673145.
- [10] R. McCulloch *et al.*, "Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy," *Br J Haematol*, vol. 189, no. 4, pp. 684-688, May 2020, doi: 10.1111/bjh.16416.
- [11] EMA, "Tecartus: EPAR - Product information," 15/10 2021.
- [12] EMA, "Tecartus: EPAR - Medicine overview, EMA/559947/2020," 25/01 2021.
- [13] EMA, "Tecartus: Orphan Maintenance Assessment Report, EMADOC-1700519818-577467," 25/01 2021.
- [14] FASS. "Tecartus -FASS Vårdpersonal " (accessed 01/10, 2022).
- [15] F. L. Locke *et al.*, "Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial," *The Lancet. Oncology*, vol. 20, no. 1, pp. 31-42, Jan 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
- [16] B. D. Shah *et al.*, "KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study," *Lancet (London, England)*, vol. 398, no. 10299, pp. 491-502, Aug 7 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01222-8.
- [17] B. D. Shah *et al.*, "KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results," *Blood*, vol. 138, no. 1, pp. 11-22, Jul 8 2021, doi: 10.1182/blood.2020009098.
- [18] I. Papadouli *et al.*, "EMA Review of Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta) for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma," *Oncologist*, vol. 25, no. 10, pp. 894-902, Oct 2020, doi: 10.1634/theoncologist.2019-0646.
- [19] C. H. Geisler *et al.*, "Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur," *Br J Haematol*, vol. 158, no. 3, pp. 355-62, Aug 2012, doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09174.x.
- [20] S. Rule *et al.*, "Allogeneic stem cell transplantation as part of front line therapy for Mantle cell lymphoma," *Br J Haematol*, vol. 184, no. 6, pp. 999-1005, Mar 2019, doi: 10.1111/bjh.15723.
- [21] S. K. o. L. NT-rådet, "NT-rådets yttrande till landstingen gällande Imbruvica (ibrutinib) vid mantelcellslymfom," 2017.
- [22] NCCN, "NCCN Guidelines for patients - Mantle Cell lymphoma," 2021.
- [23] M. L. Wang *et al.*, "Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results," *Blood*, vol. 126, no. 6, pp. 739-45, Aug 6 2015, doi: 10.1182/blood-2015-03-635326.
- [24] FASS. "Revlimid - FASS Vårdpersonal." (accessed 2022-01-10).
- [25] M. Wang *et al.*, "KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma," *The New England journal of medicine*, vol. 382, no. 14, pp. 1331-1342, Apr 2 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1914347.
- [26] EMA, "Tecartus: EPAR- Public assessment report EMA/588798/2020," 25/01 2021.

- [27] B. D. Cheson *et al.*, "Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 32, no. 27, pp. 3059-68, Sep 20 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [28] M. L. Schubert *et al.*, "Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy," *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, vol. 32, no. 1, pp. 34-48, Jan 2021, doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.478.
- [29] Caron Jacobson *et al.*, "Long-Term (≥ 4 Year and ≥ 5 Year) Overall Survival (OS) By 12- and 24-Month Event-Free Survival (EFS): An Updated Analysis of ZUMA-1, the Pivotal Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients (Pts) with Refractory Large B-Cell Lymphoma (LBCL), Poster 1764," presented at the ASH, 23 November, 2021.
- [30] S. S. Neelapu *et al.*, "Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma," *The New England journal of medicine*, vol. 377, no. 26, pp. 2531-2544, Dec 28 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1707447.
- [31] C. W. Eskelund *et al.*, "15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau," *Br J Haematol*, vol. 175, no. 3, pp. 410-418, Nov 2016, doi: 10.1111/bjh.14241.
- [32] C. W. Eskelund *et al.*, "Detailed Long-Term Follow-Up of Patients Who Relapsed After the Nordic Mantle Cell Lymphoma Trials: MCL2 and MCL3," *Hemasphere*, vol. 5, no. 1, p. e510, Jan 2021, doi: 10.1097/HS9.0000000000000510.
- [33] Georg Hess *et al.*, "KTE-X19 versus Standard of Care for Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously

Treated with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors: Real-World Evidence from Europe, EHA-1751," presented at the European Hematology association, 6/9, 2021.

- [34] P. Jain *et al.*, "Four-year follow-up of a single arm, phase II clinical trial of ibrutinib with rituximab (IR) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL)," *Br J Haematol*, vol. 182, no. 3, pp. 404-411, Aug 2018, doi: 10.1111/bjh.15411.
- [35] T. A. Eyre *et al.*, "Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy," *Haematologica*, vol. 104, no. 2, pp. e68-e71, Feb 2019, doi: 10.3324/haematol.2018.198812.
- [36] M. Dreyling *et al.*, "Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study," *Lancet (London, England)*, vol. 387, no. 10020, pp. 770-8, Feb 20 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4.
- [37] N. Epperla *et al.*, "Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma-a "real world" study," *Hematol Oncol*, vol. 35, no. 4, pp. 528-535, Dec 2017, doi: 10.1002/hon.2380.
- [38] M. Wang *et al.*, "Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004)," *J Hematol Oncol*, vol. 10, no. 1, p. 171, Nov 2 2017, doi: 10.1186/s13045-017-0537-5.
- [39] Caroline Regny *et al.*, "Clinical Efficacy of the Rivbd Combination for Refractory/Relapsed (R/R) Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients: A Retrospective Study of the French Lysa Group," presented at the European hematology association, 14/6, 2019.
- [40] NICE, "Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma, TA502," 31/1 2018.
- [41] R. Ara and J. E. Brazier, "Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice," *Value Health*, vol. 13, no. 5, pp. 509-18, Aug 2010, doi: 10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.

- [42] NICE, "Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies: Technology appraisal guidance [TA559] " 23/1 2019.
- [43] M. Desai, K. Newberry, Z. Ou, M. Wang, and L. Zhang, "Lenalidomide in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: overview and perspective," *Ther Adv Hematol*, vol. 5, no. 3, pp. 91-101, Jun 2014, doi: 10.1177/2040620714532124.
- [44] B. Hambley, P. F. Caimi, and B. M. William, "Bortezomib for the treatment of mantle cell lymphoma: an update," *Ther Adv Hematol*, vol. 7, no. 4, pp. 196-208, Aug 2016, doi: 10.1177/2040620716648566.
- [45] Carlo Visco *et al.*, "Rituximab, Bendamustine and Cytarabine (R-BAC) Is a Very Active Regimen In Patients with Mantle Cell Lymphoma Not Eligible for Intensive Chemotherapy or Autologous Transplant," presented at the ASH, 18/11, 2011.
- [46] P. Dreger *et al.*, "Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties," *Bone Marrow Transplant*, vol. 54, no. 1, pp. 44-52, Jan 2019, doi: 10.1038/s41409-018-0207-4.
- [47] NICE, "Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma: Technology appraisal guidance [TA677]," 24/2 2021.
- [48] SMC, "Medicine: autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells (KTE-X19) (brand name: Tecartus®), SMC2351," 9/8 2021.

Bilagor

Bilaga 1 – Baslinjekarakteristika för studiepopulation i SCHOLAR-2

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