TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut i landstingen

Kymriah (tisagenlekleucel)

Infusion av autolog chimär antigenreceptor T-cellsterapi.

Utvärderad indikation

Behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) efter två eller flera linjer av systemisk behandling.

Datum för expediering av underlag: 2019-06-18

Klinikläkemedelsuppdraget

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

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

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

Sofia Wallström
Generaldirektör

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Charlotte Anderberg (medicinsk utredare), Christoffer Knutsson (hälsoekonom) och Åsa Carnefeldt-Levin (jurist)

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

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket.

Företag: Novartis Sverige AB

Diarienummer: 839/2019
Diarienummer till rättelse enligt 36 § förvaltningslagen: 1608/2019

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

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

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen 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

- Lymfom är det övergripande namnet för en grupp elakartade tumörsjukdomar som utgår från det lymfatiska systemets celler.
- Kymriah består av patientens egna T-celler med en genetiskt förändrad antigenreceptor som är anpassad för att känna igen och eliminera celler som uttrycker CD19.
- Detta beslutsunderlag avhandlar behandling med Kymriah av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) efter två eller flera linjer av systemisk behandling.
- TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög. Patienter med recidiverande eller refraktär DLBCL efter två eller fler tidigare linjers behandling har en mycket dålig prognos och kort förväntad återstående levnadstid. Vissa patienter som kan genomgå stamcellstransplantation kan uppvisa långtidsöverlevnad.
- Effekt och säkerhet av Kymriah vid DLBCL har studerats i en öppen, enarmad fas-II-studie, JULIET.
- Med anledning av att uppföljningstiden är kort är behandlingssvarets varaktighet och långtidsöverlevnaden osäker.
- Avsaknaden av kontrollarm i studien gör bedömningen av den relativa effekten jämfört med aktuella behandlingsalternativ mycket svår.
- Ungefär en tredjedel av de inkluderade patienterna i den kliniska studien genomgick inte behandling med Kymriah. Detta bortfall skapar osäkerhet vid bedömningen av effekten av Kymriah. TLV bedömer att alla patienter inkluderade i studien ska ingå vid utvärdering av effekten av behandling med Kymriah.
- TLV gör bedömningen att det utifrån det underlag som kommit TLV till del inte går att göra bedömningen att effekten av Kymriah är jämförbar med effekten av Yescarta.
- Den kliniska effekten av Kymriah är mycket osäker och ett försök att fastställa den relativa effekten bedöms med nuvarande underlag innebära en alltför oprecis uppskattning för att utgöra en vägledning vid bedömningen av rimlig kostnad för åtgärden. Sammantaget blir osäkerheten oacceptabelt hög varför TLV bedömer att en fastställd ICER för Kymriah skulle innehålla alltför stora osäkerheter för att vara informativ.

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

Innehållsförteckning

1 Bakgrund....1

2 Medicinskt underlag....1

2.1 Diffust storcelligt B-cells-lymfom[3]....1
2.2 Läkemedlet....1
2.3 Behandling och svårighetsgrad....3
2.4 Klinisk effekt och säkerhet....5

3 Hälsoekonomi 25

3.1 Effektmått....26
3.2 Kostnader och resursutnyttjande....29

4 Resultat 32

4.1 Företagets grundscenario....32
4.2 Budgetpåverkan....34
4.3 Samlad bedömning av resultaten....34

5 Utvärdering från myndigheter i andra länder 35

6 Den etiska plattformen 35

7 Referenser 36

1 Bakgrund

Denna utvärdering avser endast indikationen för Kymriah vid behandling av DLBCL. TLV har utvärderat Kymriah vid behandling av ALL (dnr. 50/2018, 1105/2019).

2 Medicinskt underlag

2.1 Diffust storcelligt B-cells-lymfom[1][3]

Lymfom är det övergripande namnet för en grupp elakartade tumörsjukdomar som utgår från det lymfatiska systemets celler (lymfocyterna)[4]. I Sverige insjuknar cirka 600 personer årligen i aggressiva B-cellslymfom. Huvuddelen av dessa lymfom är av typen diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), medan andra grupper är mer ovanliga och utgörs av primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), Burkittlymfom och primära CNS-lymfom. Utan behandling har dessa sjukdomar i allmänhet ett snabbt förlopp, men med dagens behandling är prognosen i många fall god, och syftet med behandlingen är i de flesta fall att bota sjukdomen.

Benämningen DLBCL beskriver den histologiska bilden. Cellerna är stora, växer diffust och uttrycker B-cellsmarkörer som CD20 och CD19. I den senaste WHO-klassifikationen från 2016 av tumörer i lymfatisk och hematopoetisk vävnad delas DLBCL upp i flera undergrupper. Den allra vanligaste gruppen är den ospecificerade. Därutöver skiljer man ut flera grupper utifrån lokalisation (mediastinum[2], hud och CNS) och histologi (T-cellsrikt, ALK-positivt med flera).

Incidensen av DLBCL ökar med åldern. Medianåldern för insjuknande är cirka 70 år, men sjukdomen förekommer också bland barn och unga vuxna.

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

2.2 Läkemedlet

Kymriah är en autolog[3] chimär antigenreceptor (CAR) T-cellsterapi med substansnamnet tisagenlekleucel. CAR-T-cellsterapi är en process där patientens egna T-celler extraheras och modifieras genetiskt för att känna igen och styras mot ett specifikt antigen på cancercellernas yta. Kymriah består av autologa T-celler med en genetiskt förändrad antigenreceptor som är anpassad för att känna igen och eliminera celler som uttrycker CD19.

Kymriah erhöll centralt godkännande från Europeiska kommissionen i augusti 2018. Kymriah är ett avancerat terapiläkemedel[4].

2.2.1 Indikation

Kymriah är avsett för behandling av:

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

[1] Nedanstående medicinska sammanfattning baseras på det nationella vårdprogrammet för Aggressiva B-cellslymfom, delar av texten är hämtad i sin helhet.
[2] Mediastinum är det utrymme mellan lungorna där man kan hitta till exempel luftstrupen, matstrupen, hjärtat, brässen (thymus) de stora blodkärlen (aorta, nedre och övre hålvenen, lungartären och lungvenerna) och lymfkörtlar.
[3] Organ eller vävnad från patienten själv
[4] Ett läkemedel som baseras på celler, vävnader eller gener. På engelska: Advanced Therapy Medicinal Product, ATMP.

- vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) efter två eller flera linjer av systemisk behandling.

2.2.2 Verkningsmekanism

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

2.2.3 Dosering/administrering

Kymriah administreras som en engångsinfusion där patientens egna modifierade celler återförs till patienten.

Dosering till vuxna patienter med DLBCL är 0,6–6 x 10^8 CAR-positiva viabla T-celler (ej viktbaserat).

Tillverkningsprocessen börjar med att patienten genomgår så kallad leukaferes, då det från blodet sorteras fram en viss typ av celler. Denna åtgärd utförs endast på större hematologkliniker. Cellerna skickas till tillverkningsenheten i Los Angeles efter en kvalitetskontroll i Nederländerna. Vid tillverkningsenheten isoleras T-celler som infekteras med den virala vektorn följt av expansion[5] av cellerna. Inför transport tillbaka till behandlingsenheten fryses cellerna som sedan ska tinas innan de återförs till patienten via en central eller perifer venkateter.

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

Rekommenderad lymfocytreducerande kemoterapi vid DLBCL är fludarabin (25 mg/m^2 intravenöst dagligen i 3 dagar) och cyklofosfamid (250 mg/m^2 intravenöst dagligen i 3 dagar med början när den första dosen fludarabin ges). Om patienten tidigare fått hemorragisk cystit grad 4 av cyklofosfamid, eller inte svarat på cyklofosfamid-innehållande läkemedel som administrerats kort tid före den lymfocytreducerande kemoterapin, ska i stället för ovanstående kombination bendamustin (90 mg/m^2 intravenöst dagligen i 2 dagar) användas.

Hela processen från att patienten genomgår leukaferes tills att denna får tillbaka de modifierade T-cellerna uppskattas av företaget till 23 dagar. Enligt SmPC beräknas att tillverkning och frisläppning av Kymriah vanligen tar cirka 3–4 veckor. Patienterna ska kontrolleras dagligen för tecken och symtom på cytokinfrisättningssyndrom (CRS), neurologiska biverkningar och andra biverkningar. Läkare ska överväga att vårda patienten på sjukhus under de första 10 dagarna efter infusionen eller från första tecken/symtom på cytokinfrisättningssyndrom och/eller neurologiska biverkningar. Efter de första 10 dagarna efter infusionen ska patienten följas upp enligt läkarens bedömning. Patienterna ska instrueras att befinna sig i närheten av en kvalificerad klinik i minst 4 veckor efter infusionen.

[5] Odling av cellerna i syfte att få tillräckliga mängder av celler.

Kymriah måste administreras på en kvalificerad klinik. Behandlingen ska initieras under ledning av och övervakas av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och som utbildats i att administrera och hantera patienter som behandlats med Kymriah. Minst fyra doser RoActemra (tocilizumab), för användning i händelse av cytokinfrisättningssyndrom, samt akututrustning måste finnas tillgängligt innan infusionen.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer DLBCL[3]

Primärbehandlingen vid DLBCL består av immunkemoterapi i form av kombinationen R-CHOP[6]. För yngre patienter med medelhög risk adderas etoposid till R-CHOP. För högriskpatienter upp till cirka 80 år, rekommenderas tillägg med metotrexat och cytarabin till standardbehandling, dock med hänsyn till njurfunktion och med hänsyn till samsjuklighet på grund av den kraftigt ökade toxiciteten. Detta tillägg med metotrexat och cytarabin antas bidra till både ett lägre antal CNS-recidiv och till ett lägre antal recidiv totalt.

Vid återfallsbehandling med kurativ intention bör andra linjens cytostatikabehandling ges om patienten förväntas tolerera högdosbehandling med stamcellsstöd. De patienter som förväntas tolerera detta är 70 år eller yngre, men hänsyn tas också till funktionsstatus och förekomst av komplicerande sjukdomar. Andra linjens cytostatikakombinationer är R-GDP[7], R-DHAP[8] eller R-IKE[9]. Om patienten fått rituximab inom 6 månader före recidiv kan detta uteslutas ur regimen. Alla patienter som vid utvärdering efter två cykler uppvisar cytostatikakänslig sjukdom och bedöms tolerera autolog transplantation med BEAM[10]-konditionering bör övervägas för detta. Totalt ges 3–4 cykler före högdosbehandling.

Patienter som inte är aktuella för autolog stamcellstransplantation men som är i gott allmäntillstånd rekommenderas R-GEMOX[11], R-bendamustin[12] och R-IME/IMVP-16[13]. Inför behandlingsstart bör det alltid övervägas om patienten kan inkluderas i en klinisk studie.

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

Allogen stamcellstransplantation kan övervägas om patienten är yngre än 65–70 år med recidiv efter autolog stamcellstransplantation, och har cytostatikakänslig sjukdom. Reducerad konditionering rekommenderas. Resultaten är sämre vid primärt refraktär sjukdom. Patienter som ej lämpar sig för allogen benmärgstransplantation rekommenderas bästa möjliga omvårdnad eller lågtoxisk cytostatikabehandling, exempelvis cyklofosfamid, klorambucil, trofosfamid och steroider, som i utvalda fall kan ge symptomlindring. Ett annat alternativ är lokal palliativ radioterapi.

2.3.2 Jämförelsealternativ DLBCL

Företaget utgår från att kandidater för behandling med Kymriah har behandlats med minst två behandlingslinjer med kemoterapi, eventuellt följt av autolog stamcellstransplantation. Vidare anger de att val av behandling för dessa patienter är beroende av ålder, tidigare behandling, tidigare biverkningar och eventuell tidigare stamcellstransplantation. Företaget definierar

[6] R-CHOP består av rituximab (Mabthera), cyklofosfamid (Sendoxan), doxorubicin (Doxorubicin), vinkristin (Oncovin, Vincristine) och prednison (Deltison).
[7] rituximab, gemcitabin, prednison och cisplatin
[8] rituximab, betametason, cisplatin och cytarabin
[9] rituximab, isofosfamid, karboplatin och etoposid
[10] carmustine, etoposid, cytarabin och melfalan (Alkeran).
[11] rituximab, gemcitabin och oxaliplatin.
[12] rituximab och bendamustin.
[13] rituximab, isofosfamid, metotrexat och etoposid

jämförelsealternativ för Kymriah som fyra olika kemoterapikombinationer, R-GEMOX, R-IME/IMVP-16, R-ESHAP[14] och R-DHAP[15].

Utifrån behandlingsrekommendationerna vid DLBCL är behandling efter andra linjens behandling individanpassad och deltagande i kliniska studier uppmuntras. För att vara aktuell för behandling med Kymriah behöver patienten uppfylla liknande hälsokriterier som för behandling med autolog stamcellstransplantation. Utifrån Kymriahs indikation vid DLBCL specificeras inte att patienterna ska ha genomgått autolog stamcellstransplantation innan behandling.

För patienter med återfall av DLBCL som är aktuella för autolog stamcellstransplantation görs försök med ytterligare alternativa av cytostatikakombinationer såsom R-DHAP, R-GDP och R-IKE i syfte att reducera tumörbördan. Enligt TLV:s experter prövas ibland ytterligare kombinationer av kemoterapi med syfte att få en sådan sjukdomskontroll att autolog stamcellstransplantation och därmed förlängd överlevnad blir möjlig.

För patienter som redan genomgått autolog stamcellstransplantation, men återfallit, är det i Sverige ovanligt att genomföra ytterligare en sådan behandling på grund av att patienterna i detta läge har en begränsad benmärgsreserv samt en hög risk för kumulativ organtoxicitet. Förväntat behandlingsutfall är vidare mycket begränsat vid upprepad autolog stamcellstransplantation. För dessa patienter, förutsatt gott allmäntillstånd och cytostatikakänslig sjukdom, genomförs ibland en allogen stamcellstransplantation. Detta är dock ovanligt enligt TLV:s kliniska experter. För patienter som inte genomgår allogen stamcellstransplantation är behandlingen i första hand experimentell inom ramen för en klinisk studie alternativt palliativ enligt TLV:s experter. Det kan framhållas att patienter som redan genomgått en autolog stamcellstransplantation kan betraktas som en särskild patientgrupp skild från patienter som inte har genomgått en autolog stamcellstransplantation. Det är dock svårt att peka ut någon enhetlig alternativ behandling för denna patientgrupp då behandlingen vanligen är individuellt anpassad och ofta experimentell inom ramen för en klinisk studie. Vidare är det sannolikt att behandlingsutfallet för patienter som redan genomgått en autolog stamcellstransplantation inte är bättre än för patienterna som inte genomgått en autolog stamcellstransplantation. Det kan därför ses som ett konservativt scenario att jämföra den relativa effekten av Kymriah mot patienter som potentiellt skulle kunna genomgå en autolog stamcellstransplantation förutsatt att de svarar på inledande kemoterapikombinationsbehandling.

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) är en CAR-T-behandling vars indikation överlappar med Kymriahs för DLBCL. Yescarta har nyligen utvärderats av TLV. NT-rådet rekommenderar[5] att man avvaktar med behandling tills NT-rådet har genomfört en sammanvägd bedömning av behandlingens värde utifrån den etiska plattformen för prioritering och det är tydliggjort hur de praktiska kraven på klinikerna i samband med införandet ska hanteras. Användningen är i dagsläget troligtvis mycket begränsad varför Yescarta inte utgör kliniskt relevant jämförelsealternativ vid tidpunkten för denna utvärdering men i ett behandlingslandskap där både Yescarta och Kymriah finns tillgängliga kommer dessa två behandlingar sannolikt att konkurrera om samma patienter.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att behandling med cytostatikakombinationer, R-DHAP, R-GDP eller R-IKE syftande till autolog stamcellstransplantation, är de kliniskt relevanta jämförelsealternativen till Kymriah vid DLBCL för patienter som inte har genomgått en autolog stamcellstransplantation. TLV bedömer att kliniskt relevant jämförelsealternativ för patienter som har genomgått en autolog stamcellstransplantation är bästa understödjande behandling. Bästa understödjande behandling kan innefatta kemoterapi, allogen

[14] Rituximab, etoposid, metylprednisolon, cytarabin, cisplatin
[15] Rituximab, dexametason, cytarabin, cisplatin

stamcellstransplantation och experimentella behandlingar utifrån den individuella patientens förutsättningar.

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

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

DLBCL har utan behandling i allmänhet ett snabbt förlopp och medianöverlevnaden för obehandlade patienter är under ett år. Efter första behandlingslinjen och senare finns fortfarande chans till bot för de patienter som svarar på inledande kombinationskemoterapi och kan genomföra en autolog stamcellstransplantation. För patienter som inte svarar på behandling eller återfaller efter autolog stamcellstransplantation är prognosen mycket dålig med kort förväntad återstående levnadstid. Den förväntade 2-årsöverlevnaden för dessa patienter är låg.

TLV:s bedömning: TLV bedömer svårighetsgraden som mycket hög[16]. Patienter med recidiverande eller refraktär DLBCL efter två eller fler tidigare linjers behandling har en mycket dålig prognos och kort förväntad återstående levnadstid. Vissa patienter som kan genomgå stamcellstransplantation kan uppvisa långtidsöverlevnad.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier DLBCL[6][17]

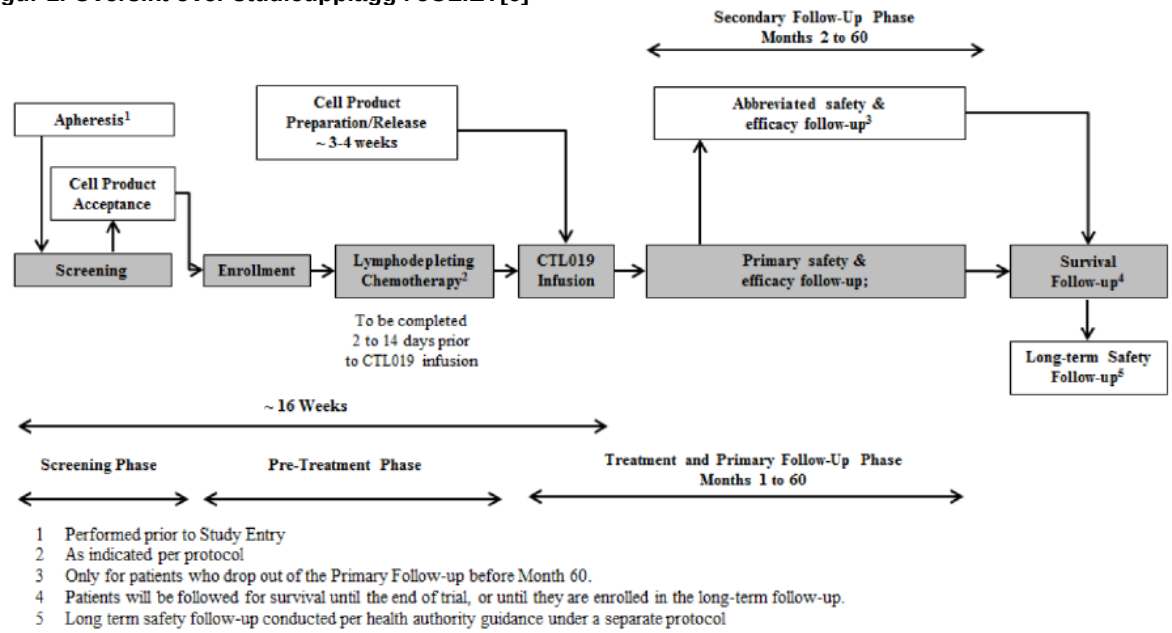
En fas II-studie, JULIET (C2201)[1] har genomförts för att studera effekt och säkerhet av tisagenlekleucel vid DLBCL. Detta är huvudstudien som låg till grund för marknadsgodkännande. Studien är öppen, icke randomiserad och saknar kontrollarm. A2101J är en stödjande pågående fas II-a-fallseriestudie. Denna kommer inte att beskrivas närmare.

Metod

Patienterna som inkluderades i JULIET var vuxna patienter med histologisk konfirmerad DLBCL vid senaste återfallet. Patienterna skulle tidigare ha behandlats med minst två linjer kemoterapi inkluderande rituximab och antracyklin. Vidare skulle patienterna genomgått, inte uppfylla kriterierna för eller inte samtycka till en autolog stamcellstransplantation. Vid inklusion skulle patienterna uppvisa en sjuklig förändring i lymfkörtel med en minsta längd om 20 mm, oavsett tjocklek och för sjukliga förändringar utanför lymfkörtlarna skulle dessa vara minst 10 mm i diameter. Endast patienter med ECOG-status[18] 0–1 samt en förväntad överlevnad på 12 veckor eller mer fick delta i studien. Patienter med T-cellrik/histocytrik storcelligt B-cellslymfom, primärt kutant storcelligt B-cellslymfom, Epstein-Barr viruspositiv DLBCL bland äldre, PMBCL och Burkitts lymfom tilläts inte delta. Övriga exklusionskriterier innefattade tidigare behandling med anti-CD-19 läkemedel eller en tidigare genomförd allogen stamcellstransplantation samt patienter med malign CNS-involvering.

[16] På skalan låg - medelhög- hög - mycket hög
[17] Information och resultat baseras på EPAR om inte annan källa noteras.
[18] Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) poäng är en skala som går från 0-5. 0 motsvarar en asymtomatisk person som kan vara fullt aktiv, 1 motsvarar en person med symptom som är begränsad vid ansträngande aktivitet men är rörlig och klarar av lättare eller stillasittande aktivitet. 2-5 motsvarar personer med en sjunkande förmåga till daglig aktivitet där man är mindre än 50 procent vilande samt arbetsoförmögen men med förmåga att ta hand om sig själv (2), till mer än 50 procent vilande med begränsad förmåga att ta hand om sig själv (3), till sängbunden (4) och som sista steg död (5).

Figur 1. Översikt över studieupplägg i JULIET[6]



Efter att patienten signerat samtyckesformulär tilläts bryggande kemoterapi nödvändig för att stabilisera patienternas sjukdom i väntan på produktion och infusion. Patienten inkluderades i studien när leukaferesprodukten accepterats av produktionsenheten. Inför återförande behandlades patienterna med konditionerande kemoterapi med fludarabin och cyklofosfamid alternativt bendamustin[19] 5–14 dagar innan infusion av tisagenlekleucel. Måldosen av tisagenlekleucel var en engångsinfusion av 5,0 x 10^8 viabla tisagenlekleucel transducerade celler. Acceptabel dosvariation var 1,0 x 10^8–5,0 x 10^8.

Primärt utfallsmått var objektiv responsfrekvens (ORR)[20] bedömt av oberoende kommitté. Effektutvärderingen baserades på rekommendationer från International Malignant Lymphomas Imaging Working Goup[7]. Effekten utvärderas på dag 28 (±7 dagar) och vidare månad 3, 6, 12, 18 och 24 (±14 dagar). Därefter utvärderas den årligen under fem år. Detta fortlöper till dokumenterad sjukdomsprogression eller återfall. Sekundära effektmått inkluderade tid till behandlingssvar (TTR), behandlingssvarets varaktighet (DoR, duration of response), händelsefri överlevnad (EFS), progressionsfri överlevnad (PFS), total överlevnad (OS) och säkerhet.

Studien startade 29:e juli 2015. Det är en internationell studie som omfattar 27 behandlingscenter i Nordamerika, Europa, Australien och Asien[1]. Sammanfattande tabell över olika datum för sista datainsamling visas i Tabell 1. 12-månadersanalysen är publicerad i Schuster et al. 2018. TLV har fått ta del av ytterligare ett senare datum för datainsamling, 21:a maj 2018. I maj 2018 hade [---] patienter inkluderats, [---] patienter infunderats och medianuppföljningstiden var [--] månader.

[19] Behandling skedde i enlighet med dosering specificerad i SmPC.
[20] Definierat som komplett svar eller partiellt svar enligt Luganokriterierna[7] B. D. Cheson, R. I. Fisher, S. F. Barrington, F. Cavalli, L. H. Schwartz, E. Zucca, *et al.*, "Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification," *J Clin Oncol*, vol. 32, pp. 3059-68, Sep 20 2014. tolkade av Novartis egna ”Image guideline”.

Tabell 1. Summering av de olika datum för sista datainsamling som har används i JULIET

Analysis	Cut-off Criteria	Date of Data Cut-off	Median Follow-up; Maximum Follow-up
Interim analysis	First 51[a] tisagenlecleucel-treated patients had ≥3 months of follow-up or had discontinued at an earlier date	December 20, 2016	3.65 months; maximum: 14.6 months
Primary analysis	First 81 patients treated with tisagenlecleucel from the US manufacturing facility had ≥3 months of follow-up or had discontinued at an earlier date	March 8, 2017	5.59 months; maximum: 17.1 months
9-month follow up analysis	All 43 responders among the 81 patients in the Main Cohort from the Primary analysis had been followed for at least 9 months or discontinued earlier.	September 6, 2017	11.4 months; maximum: 23.1 months
12-month follow up analysis	The first 81 patients in the Main Cohort in the Primary analysis had been followed for at least 12 months or discontinued earlier and all 16 infused patients in Cohort A had been followed for at least 3 months or discontinued earlier	December 8, 2017	13.9 months; maximum: 26.2 months

[a] 50 patients were planned; patients 50 and 51 were treated on the same day.

Source: Novartis (2017f, 2018).

En jämförande tabell över baslinjekarakteristika för patienter som infunderades respektive inte infunderades med tisagenlekleucel i JULIET redovisas i Tabell 2 och Tabell 3.

Tabell 2. Demografiska baslinjekarakteristika för patienter i JULIET[6]

	Infused N = 111 n (%)	Non-infused N = 54 n (%)	Enrolled N = 165 n (%)
Age (years)			
Mean (standard deviation)	53.9 (12.95)	60.0 (11.79)	55.9 (12.87)
Median (minimum – maximum)	56 (22 - 76)	63 (32 - 76)	59 (22 - 76)
Age category (years) – n (%)			
< 65 years	86 (77.5)	32 (59.3)	118 (71.5)
≥ 65 years	25 (22.5)	22 (40.7)	47 (28.5)
Sex – n (%)			
Male	68 (61.3)	35 (64.8)	103 (62.4)
Female	43 (38.7)	19 (35.2)	62 (37.6)
Race – n (%)			
White	98 (88.3)	39 (72.2)	137 (83.0)
Asian	6 (5.4)	10 (18.5)	16 (9.7)
Black	4 (3.6)	4 (7.4)	8 (4.8)
Other	3 (2.7)	1 (1.9)	4 (2.4)
Ethnicity – n (%)			
Hispanic or Latino	1 (0.9)	1 (1.9)	2 (1.2)
Other	110 (99.1)	53 (98.1)	163 (98.8)
ECOG performance status – n (%)			
0	61 (55.0)	16 (29.6)	77 (46.7)
1	50 (45.0)	38 (70.4)	88 (53.3)

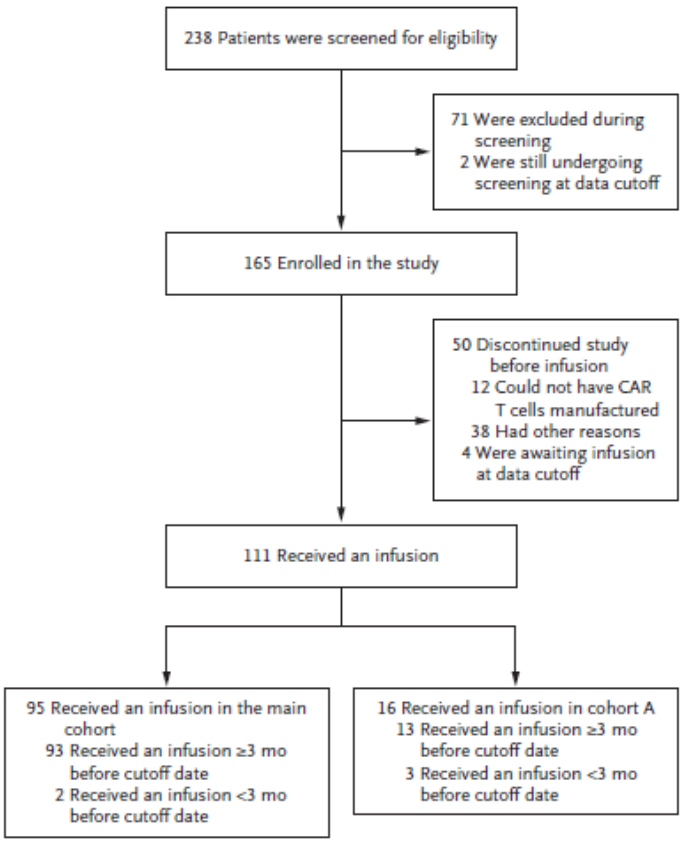
Tabell 3. Baslinjekarakteristika relaterade till sjukdomen för patienter i JULIET[6]

	Infused N = 111 n (%)	Non-infused N = 54 n (%)	Enrolled N = 165 n (%)
Primary site of cancer – n (%)			
Lymphoma: non-Hodgkin's disease	111 (100)	54 (100)	165 (100)
Bone marrow involvement at initial diagnosis – n (%)			
No	86 (77.5)	42 (77.8)	128 (77.6)
Yes	20 (18.0)	8 (14.8)	28 (17.0)
Missing	5 (4.5)	4 (7.4)	9 (5.5)
Bone marrow involvement at study entry – n (%)			
No	103 (92.8)	48 (88.9)	151 (91.5)
Yes	8 (7.2)	6 (11.1)	14 (8.5)
Predominant histology/cytology – n (%)			
Diffuse large B-cell lymphoma	88 (79.3)	39 (72.2)	127 (77.0)
Transformed follicular lymphoma	21 (18.9)	13 (24.1)	34 (20.6)
Transformed lymphoma – other	1 (0.9)	2 (3.7)	3 (1.8)
Other	1 (0.9)	0	1 (0.6)
Stage at study entry – n (%)			
Stage I	8 (7.2)	1 (1.9)	9 (5.5)
Stage II	19 (17.1)	8 (14.8)	27 (16.4)
Stage III	22 (19.8)	14 (25.9)	36 (21.8)
Stage IV	62 (55.9)	31 (57.4)	93 (56.4)
IPI at study entry – n (%)			
< 2 risk factors	31 (27.9)	3 (5.6)	34 (20.6)
≥ 2 risk factors	80 (72.1)	51 (94.4)	131 (79.4)
Prior hematopoietic stem cell transplant (SCT) – n (%)			
No	57 (51.4)	36 (66.7)	93 (56.4)
Yes	54 (48.6)	18 (33.3)	72 (43.6)
Molecular subtype – n (%)			
Germinal center B-cell type	63 (56.8)	31 (57.4)	94 (57.0)
Activated B-cell type	45 (40.5)	19 (35.2)	64 (38.8)
Missing	3 (2.7)	2 (3.7)	5 (3.0)
Cannot be determined	0	2 (3.7)	2 (1.2)
Double/triple hits in MYC/BCL2/BCL6 gene			
CMYC+BCL2+BCL6	5 (4.5)	3 (5.6)	8 (4.8)
CMYC+BCL2	10 (9.0)	6 (11.1)	16 (9.7)
CMYC+BCL6	4 (3.6)	1 (1.9)	5 (3.0)
Negative	51 (45.9)	20 (37.0)	71 (43.0)
Not done	38 (34.2)	18 (33.3)	56 (33.9)
Missing	3 (2.7)	6 (11.1)	9 (5.5)
Disease status – n (%)			
Refractory to last line of therapy	61 (55.0)	35 (64.8)	96 (58.2)
Relapse to last line of therapy	50 (45.0)	19 (35.2)	69 (41.8)
Time since most recent relapse/progression to tisagenlecleucel infusion (months)			
N	111	-	111
Mean (standard deviation)	6 (2.95)	-	6 (2.95)
Median (minimum, maximum)	5.4 (1.6, 21.5)	-	5.4 (1.6, 21.5)
Number of prior lines of antineoplastic therapies (%)			
1	5 (4.5)	1 (1.9)	6 (3.6)
2	49 (44.1)	23 (42.6)	72 (43.6)
3	34 (30.6)	17 (31.5)	51 (30.9)
4	15 (13.5)	6 (11.1)	21 (12.7)
5	7 (6.3)	3 (5.6)	10 (6.1)
6	1 (0.9)	1 (1.9)	2 (1.2)
7	0	2 (3.7)	2 (1.2)
8	0	1 (1.9)	1 (0.6)

Resultat

TLV fokuserar på resultat från 12-månadersuppföljningen eller senare. Figur 2 visar på patientfördelningen vid 12-månadersuppföljningen. 50 inkluderade patienter avslutade studien innan de infunderades med tisagenlekleucel. För 12 patienter kunde inte CAR-T-cellerna tillverkas, 16 dog innan infundering och för 16 patienter beslutade läkaren att patienten inte längre skulle delta. Huvudskäl till att patienter avslutade studien innan infundering var sjukdomsprogression[1].

Figur 2. Patientfördelning i JULIET[1]



Mediantid mellan inklusion och infusion med tisagenlekleucel var 54 dagar. 90 procent av patienterna infunderades mellan 30–92 dagar efter inklusion. Medianuppföljningstid var 14 månader (spann 0,1–26 månader). 92 procent av patienterna behandlades med bryggande kemoterapi innan infusion med tisagenlekleucel. Fördelningen av läkemedel ingående i bryggande kemoterapi visas i Tabell 4. 103 patienter behandlades med lymfocytreducerande kemoterapi (93 procent). 73 procent behandlades med kombinationen fludarabin/cyklofosfamid och 20 procent med bendamustin.

Tabell 4. Fördelning av användning av läkemedel för bryggande kemoterapi i JULIET

Bryggande kemoterapi	
Rituximab	54%
Gemcitabin	40%
Etoposid	26%
Dexametason	25%
Cisplatin	19%
Cytarabin	19%
Ibrutinib	9%
Lenalidomid	9%

Objektiv responsfrekvens i JULIET var 34 procent med komplett svar för 24 procent när detta bedömdes av oberoende kommitté i ITT-populationen[21]. Median för behandlingssvarets varaktighet för patienter som uppnådde komplett svar hade inte uppnåtts. Objektiv responsfrekvens bedömt av prövaren var enligt EMA överensstämmande med resultaten från oberoende kommitté. Sex patienter befann sig i komplett respons innan infusion av tisagenlekleucel. Resultat redovisas i Tabell 5.

Tabell 5. Resultattabell från JULIET[6]

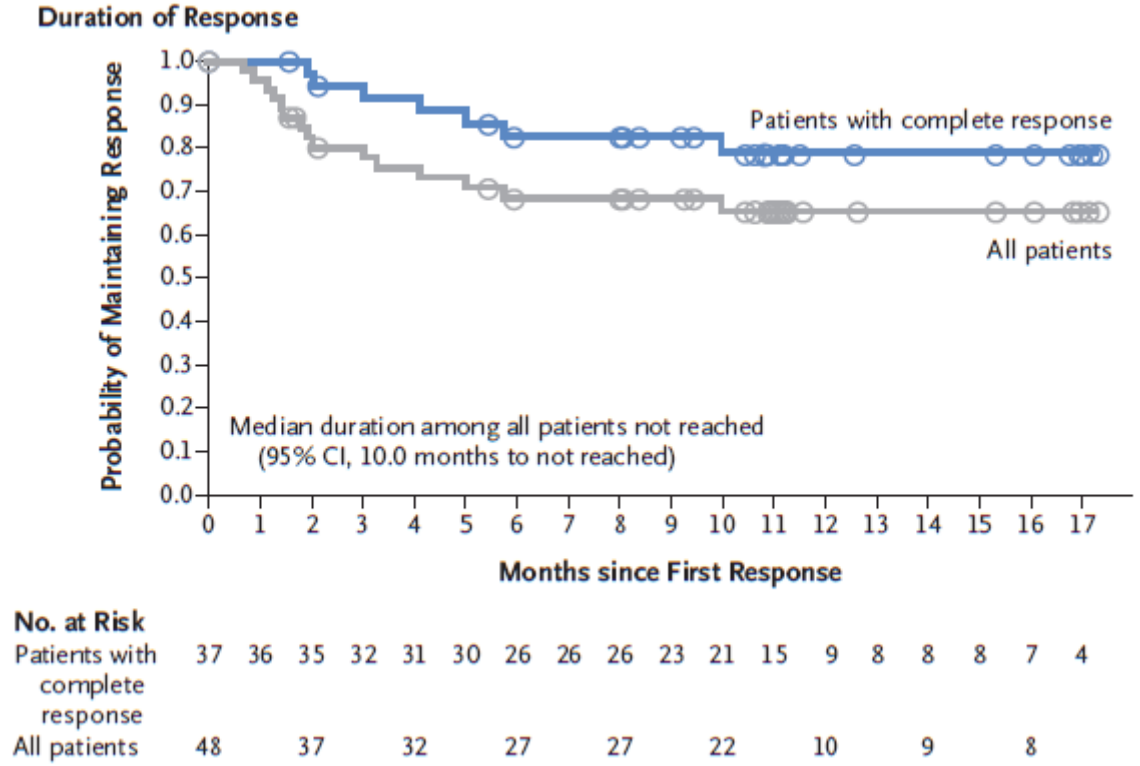
	Enrolled patients
Primary endpoint	**N=165**
Overall response rate (ORR) (CR+PR)[1], n (%) 95% CI	**56 (33.9)** (26.8, 41.7)
CR, n (%)	40 (24.2)
PR, n (%)	16 (9.7)
Response at month 3	N=165
ORR (%)	39 (23.6)
CR (%)	33 (20.0)
Response at month 6	N=165
ORR (%)	34 (20.6)
CR (%)	30 (18.2)
Duration of response (DOR)[2]	**N=56**
Median (months) (95% CI)	Not reached (10.0, NE[4])
% relapse free probability at 6 months	66.7
% relapse free probability at 12 months	63.7

Tid till behandlingssvar för patienterna behandlade i huvudkohorten[22] var i median 0,9 månader (95 % KI 0,9–1,0).

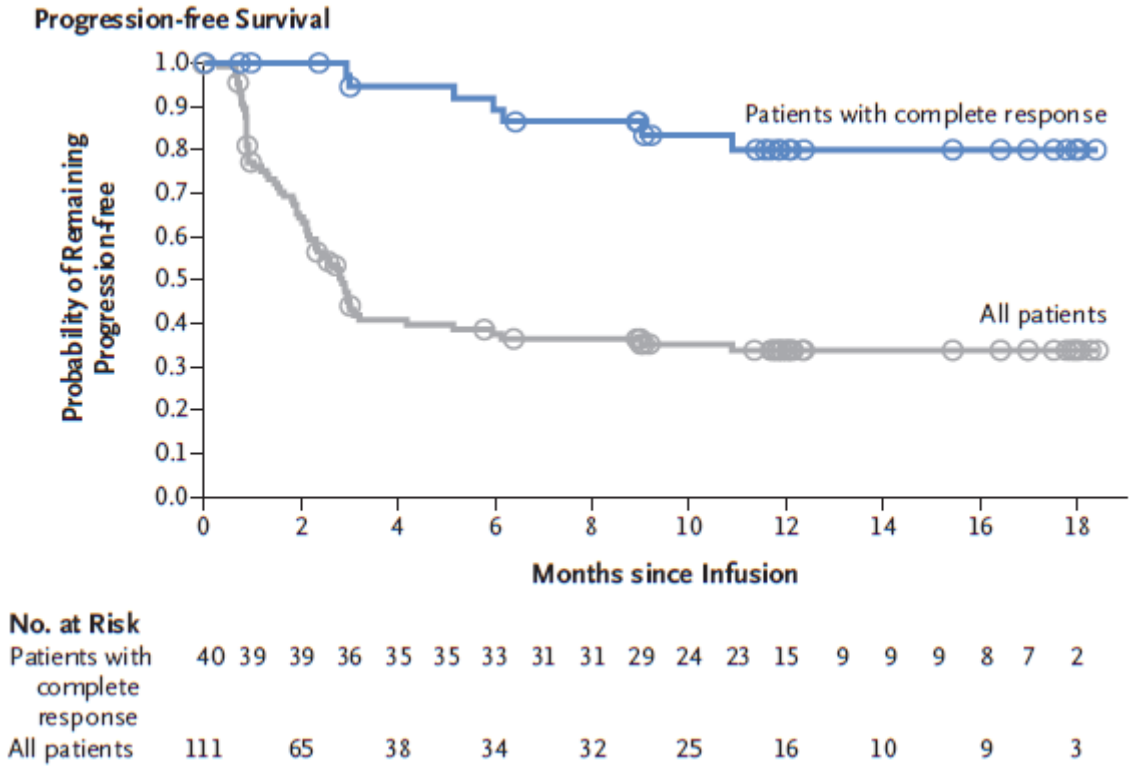
Median för svarsduration och progressionsfri överlevnad har inte uppnåtts för de som uppnådde komplett svar. Grafer för behandlingssvarets varaktighet, progressionsfri överlevnad samt totalöverlevnad visas i Figur 3, Figur 4 respektive Figur 5.

[21] Alla inkluderade patienter där leukaferes utfördes, n=165. 12-månadersuppföljningen med sista datum för datainsamling 8:e december 2017.
[22] Patienter behandlade med tisagenlekleucel från den amerikanska produktionsenheten.

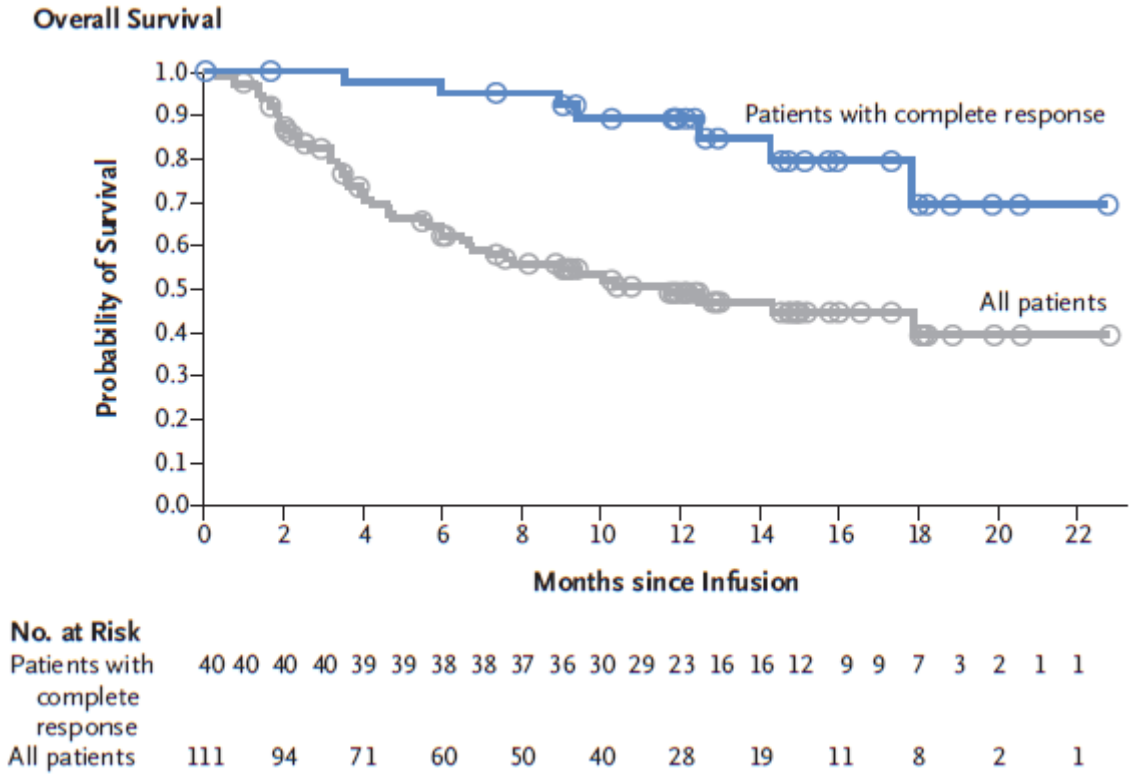
Figur 3. Kaplan-Meierdiagram över behandlingssvarets varaktighet i JULIET, för patienter behandlade med tisagenlekleucel för patienter som svarade på behandling samt de som uppnådde komplett svar bedömt av oberoende kommitté[1]



Figur 4. Kaplan-Meierdiagram över progressionsfriöverlevnad i JULIET för patienter behandlade med tisagenlekleucel bedömt av oberoende kommitté (mITT, n=111)[1]



Figur 5. Kaplan-Meierdiagram över total överlevnad i JULIET, för patienter behandlade med tisagenlekleucel (mITT; n=111)[1]



TLV har också fått ta del av swimmer plot för svarsduration från JULIET med senaste datum för datainsamling i maj 2018. Dessa visas i Figur 6 och Figur 7.

Figur 6. Swimmer plot över svarsduration i JULIET, för patienter som svarade på behandling med komplett eller partiellt svar (Novartis, data on file)

Figur 7. Swimmer plot över svarsduration i JULIET, för patienter som svarade på behandling med komplett eller partiellt svar (Novartis, data on file)

Sex patienter som inte svarade på behandling med tisagenlekleucel genomgick stamcellstransplantation, en av dessa var autolog stamcellstransplantation som följdes av en allogen stamcellstransplantation. De övriga var allogena stamcellstransplantationer. Ingen patient genomgick stamcellstransplantation under pågående svar på tisagenlekleucelbehandling.

Patienter med DLCBL som uppkommit efter transformerat follikulärt lymfom (TFL) (n=21) uppvisade en objektiv responsfrekvens på 83 procent jämfört med 45 procent för de andra patienterna (n=74). Sannolikheten för att behålla behandlingssvaret var liknande i de båda grupperna.

Livskvalitet uppmättes med formuläret FACT-Lym som är ett sjukdomsspecifikt livskvalitetsinstrument samt SF-36 formuläret som är generellt formulär för livskvalitet.

Oönskade händelser i de kliniska studierna
Biverkningar rapporterades framförallt under de första 8 veckorna efter infundering. Inom 8 veckor från infundering hade 87 procent av patienterna rapporterat någon biverkning och efter 8 veckor rapporterades biverkningar hos 31 procent av patienterna.

Cytokinfrisättningssyndrom rapporterades hos 58 procent av patienterna (n=111) i JULIET, 22 procent rapporterade cytokinfrisättningssyndrom av grad 3 eller 4. Majoriteten av patienterna utvecklade cytokinfrisättningssyndrom 1–9 dagar efter infusionen av tisagenlekleucel (median 3 dagar). Medianduration av cytokinfrisättningssyndrom var 7 dagar (spann 2–18 dagar). 15 patienter behandlades mot detta med tocilizumab varav 6 fick en dos och 9 fick två doser.

Neurologiska biverkningar inträffade inom 8 veckor efter infundering av tisagenlekleucel hos 21 procent av patienterna (n=99). Hos 12 procent av patienterna var dessa biverkningar av grad 3 eller 4. De vanligaste neurologiska biverkningarna som rapporterades var förvirring, encefalopati[23] och dysfagi[24]. 12 patienter drabbades av flera neurologiska biverkningar och 17 av dem drabbades också av cytokinfrisättningssyndrom. Majoriteten av de neurologiska biverkningarna lämnade inga kvarvarande symptom. Fem procent av patienterna med DLBCL hade kvarstående neurologiska biverkningar vid datum för sista datainsamling.

Infektioner av grad 3 eller högre inträffade hos 32 procent av patienterna. 15 procent av patienterna fick febril neutropeni. Cytopeni av grad 3 eller 4 som kvarstod vid dag 28 efter infundering med tisagenlekleucel inkluderade 41 procent trombocytopeni, 28 procent lymfopeni, 24 procent neutropeni, 21 procent leukopeni och 14 procent anemi. Majoriteten av patienterna som hade kvarstående cytopeni 28 dagar efter infundering av tisagenlekleucel klassificerades som grad 2 eller lägre inom tre månader efter behandlingen. Hjärtbiverkningar drabbade 49 procent av patienterna någon gång efter infusion med tisagenlekleucel.

Innan infundering med tisagenlekleucel hade en patient normala nivåer av B-celler (80–616 celler/µL) och majoriteten hade odetekterbara nivåer av B-celler (≤0,2 celler/µL). Vissa patienter med odetekterbar nivå av B-celler innan infusion med tisagenlekleucel uppvisade detekterbara nivåer efter infusionen. 4 patienter rapporterade biverkningar relaterade till reducerat antal B-celler där tisagenlekleucelbehandling misstänktes ha orsakat detta och dessa biverkningar var pågående vid sista datum för datainsamling. En av dessa patienter behandlades med immunoglobuliner.

3 patienter dog inom 30 dagar från infusion av tisagenlekleucel till följd av progression av lymfom. Ytterligare 47 dödsfall inträffade efter över 30 dagar efter infusion av tisagenlekleucel.

[23] Hjärnsjukdom
[24] Sväljsvårigheter

42 av dessa dödsfall inträffade till följd av progression av lymfom, 3 till följd av kronisk njursjukdom, 1 till följd av blödningar i lungorna och 1 till följd av blodförgiftning.

EMA:s kommentarer
EMA bedömde att den kliniska effekten av tisagenlekleucel skulle baseras på ITT-populationen, eftersom deras analyser visade att det fanns en stor risk för att väntetiden mellan inklusion och infusion ledde till att patienter med sämre prognos föll ifrån varför de som infunderades hade bättre prognos. Att inte inkludera hela ITT-populationen riskerar att redovisade resultat med tisagenlekleucel vid DLBCL framstår som orealistiskt positiva. De skriver vidare att en känslighetsanalys av objektiv responsfrekvens av oberoende kommitté för ITT-populationen är 33,9 procent, vilket är signifikant lägre än objektiv responsfrekvens redovisat för EAS (patienter behandlade med tisagenlekleucel från den amerikanska produktionen).

Gällande livskvalitetsmätningarna uttrycker EMA att det finns indikationer på en förbättrad livskvalitet efter 3 månader för patienter som svarade på behandling. De konstaterar dock att det är svårt att utifrån denna okontrollerade, icke randomiserade och öppna fas-II-studie dra några slutsatser kring huruvida det finns någon kliniskt relevant förbättring av symptomen.

EMA kommenterar att med den nuvarande storleken på studien, den korta uppföljningstiden och den höga graden av censurering är det svårt att dra meningsfulla slutsatser avseende behandlingssvarets varaktighet.

Sju medlemmar av CHMP uttryckte en avvikande ståndpunkt till godkännandet av tisagenlekleucel vid indikationen för DLBCL.
” The reasons for divergent opinion were the following:
All below mentioned members agree that for the ALL indication a positive benefit/risk has been established, and this indication is considered approvable. However, efficacy in the diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) indication has not been sufficiently established. The MAA for the latter indication is based on one single pivotal, single arm trial in patients with r/r DLBCL.
For the DLBCL indication, the results in the ITT population are not compelling; moreover the follow-up time is relatively short. Further, benefit is not established through the comparison of overall survival across the historical data sets for the ITT (enrolled) population.
Consequently, it is at present not possible to conclude on the efficacy of Kymriah (administered on top of bridging chemotherapy) compared to currently available therapies.
The risks of treatment, both identified and theoretical ones are substantial. The early safety findings include neurological adverse reactions and severe and life threatening cytokine release syndrome (CRS).
Due to the high degree of uncertainty in the obtained efficacy results for the DLBCL indication, the potential benefit cannot be determined for this population. Thus, the benefit/risk cannot be established as positive. As a consequence of the above considerations, and the fact that both indications were submitted under the same application, the below mentioned delegates disagree with the granting of the marketing authorisation including both indications on the ground that the potential benefit is considered not to be sufficiently demonstrated for the DLBCL indication. “ [6]

Det slutliga positiva marknadsgodkännandebeslutet motiveras med att tisagenlekleucels effekt var modest baserat på de mest konservativa analyserna men att varaktigheten av behandlingssvar hos de som uppnådde komplett svar är substantiell och därför kliniskt relevant i patientpopulationen.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att avsaknaden av kontrollarm i studien gör att den relativa effekten jämfört med aktuella behandlingsalternativ är mycket svårbedömd.

Huruvida effekten av behandling med tisagenlekleucel skulle vara bättre om produktionstiden minskar till angiven tid i SmPC bedömer TLV att det inte är möjligt att uttala sig om med nuvarande underlag.

Ungefär en tredjedel av de inkluderade patienterna behandlades inte med tisagenlekleucel. Detta bortfall skapar osäkerhet vid bedömningen av effekten av tisagenlekleucel. TLV bedömer att alla patienter inkluderade i studien ska ingå vid utvärdering av effekten av behandling med tisagenlekleucel.

TLV bedömer att användning av bryggande kemoterapi orsakar svårigheter att isolera effekten av tisagenlekleucel, då vissa patienter uppnådde svar på denna behandling och bibehöll detta vid tiden för infundering med tisagenlekleucel.

Underlaget för mätning av livskvalitet bedöms av TLV inte vara tillräckligt för att dra några slutsatser gällande tisagenlekleucels effekt på livskvaliteten.

Med anledning av att uppföljningstiden är kort bedömer TLV att behandlingssvarets varaktighet och långtidsöverlevnaden är osäker.

Sammantaget bedömer TLV att osäkerheten gällande behandlingseffekt, relativeffekt och långtidsöverlevnad är mycket hög utifrån den kliniska studien.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser DLBCL

EMA jämför effekten i JULIET mot tre historiska dataset, SCHOLAR-1, poolade data från de förlängda CORAL-studierna samt PIC301-studien. SCHOLAR-1 och de förlängda CORAL-studierna beskrivs närmare nedan. PIC301-studien har tidigare bedömts som inte relevant för svenska förhållanden (Beslutsunderlag Pixuvri, dnr: 4521/2014) och NT-rådet avråder från behandling med pixuvri varför denna inte redovisas.

2.4.2.1 SCHOLAR-1[25]

Metod

SCHOLAR-1 är en internationell retrospektiv multikohortstudie där behandlingssvar och total överlevnad utvärderades för patienter med refraktär non-Hodkins lymfom inkluderande DLBCL, TFL och primärt mediastinalt B-cellslymfom (PMBCL).

Patienterna har hämtats från fyra källor:

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

Patienter med refraktär[26] DLBCL, PMBCL och TFL identifierades i de fyra datakällorna. Patienterna skulle tidigare ha erhållit behandling med en CD20-antikropp och en antracyklin. Patienterna skulle ha påbörjat efterföljande linje av systemisk kemoterapibehandling för att inkluderas i analyserna. Patienter med diagnos innan år 2000 exkluderades. Patienterna erhöll standardbehandling.

[25] Data hämtad ur [8] E. M. A. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), "Assessment report Yescarta " 2018. om inte annat noteras.

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

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

Utav 861 patienter inkluderades 636 i SCHOLAR-1 utifrån kriteriet på refraktär sjukdom. 88 procent av patienterna hade DLBCL och medianåldern var 55 år. 58 procent var primärt refraktära, 20 procent behandlades för primär refraktär sjukdom, 62 procent var refraktära till minst två tidigare behandlingslinjer och 18 procent hade återfallit inom 12 månader efter autolog stamcellsbehandling. Baslinjekarakteristika för patienter i SCHOLAR-1 redovisas i Tabell 6. Den primära analysen av behandlingssvar och överlevnad bestod av 523 respektive 603 patienter.

Tabell 6. Baslinjekarakteristika för patienter i SCHOLAR-1[9]

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

CCTG, Canadian Cancer Trials Group; LYSARC, Lymphoma Academic Research Organization.
*In the CORAL (LYSARC) study, the disease subtype for 96 patients was not available; per the study inclusion criteria, patients were to have DLBCL.
†IPI was determined at diagnosis for MDACC and IA/MC and at randomization for LY.12 and CORAL study patients; low risk, 0-1 point; low-intermediate risk, 2 points; high-intermediate to high risk, ≥3 points.

Resultat

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

Antalet patienter i SCHOLAR-1 som genomgick stamcellstransplantation (autolog eller allogen) efter att de bedömts vara refraktära uppgick till 180 patienter (29 procent). De 31 patienter som genomgick autolog stamcellstransplantation efter att ha uppnått komplett svar hade en medianöverlevnad på över sex år vid tidpunkten för analys. De 54 patienter som uppnådde partiellt svar innan autolog stamcellstransplantation uppvisade en

medianöverlevnad på 17,8 månader. De 89 patienter som inte uppnådde komplett eller partiellt svar men som genomgick autolog stamcellstransplantation efter ytterligare behandling uppvisade medianöverlevnad på 8,7 månader.[9]

Responsfrekvenser efter behandling i SCHOLAR redovisas i Tabell 7.

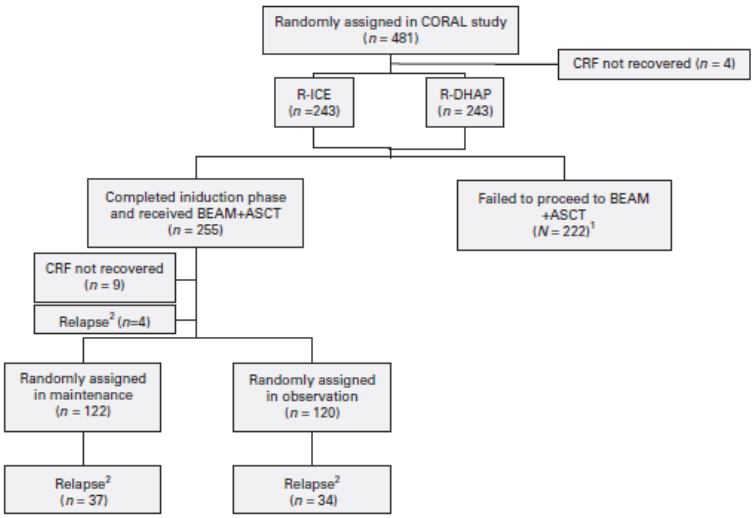
Tabell 7. Responsfrekvenser efter behandling i SCHOLAR-1 med specificering av resultat per ingående källa [8]

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

2.4.2.2 CORAL-förlängningsstudier[2, 10]

CORAL är en multicenter, randomiserad fas III-studie som jämförde effekt av tre cykler av R-ICE eller R-DHAP följt av autolog stamcellstransplantation med eller utan underhållsbehandling med rituximab hos patienter 18–65 år med DLBCL-återfall. 477 patienter randomiserades till behandling med R-ICE eller R-DHAP, 255 patienter uppnådde komplett eller partiellt svar alternativt stabil sjukdom och genomgick högdosbehandling följt av autolog stamcellstransplantation. 4-års återfallsfri överlevnad efter autolog stamcellstransplantation var 52 procent för patienter som fick underhållsbehandling med rituximab och 53 procent för de som observerades och inte erhöll underhållsbehandling. 75 patienter drabbades av återfall.

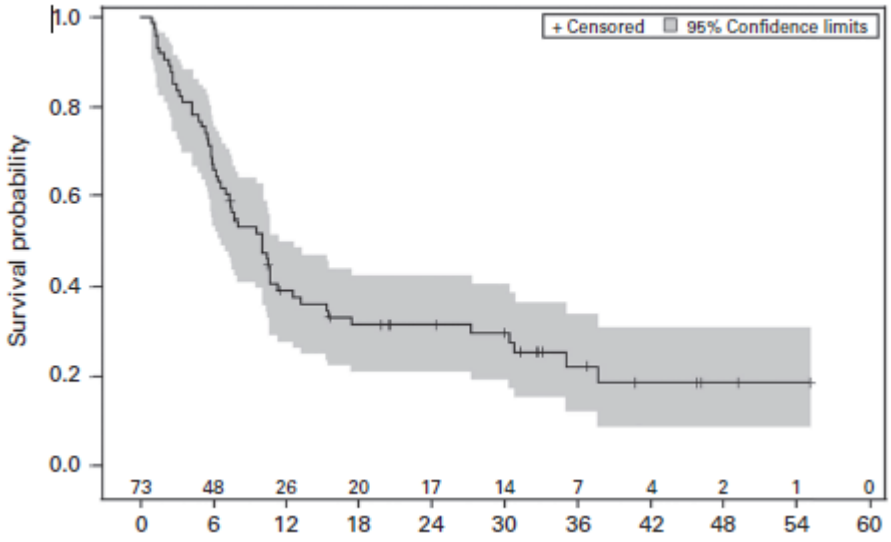
Figur 8. Beskrivning av patientflödet i CORAL-förlängningsstudien för patienter som genomgick autolog stamcellstransplantation[2]



Dessa 75 patienter som återföll efter autolog stamcellstransplantation utgör en del av förlängningsstudien av CORAL där prognostiska faktorer identifierades samt utfallet undersöktes för patienter med återfall efter autolog stamcellstransplantation. Medianålder för dessa patienter var 56 år, IPI vid återfall var 0–2 hos 72 procent av patienterna och över 2 hos 28 procent. Mediantid mellan autolog stamcellstransplantation och återfall var 7,1 månader. Tredje linjens kemoterapi för dessa patienter bestod av ICE-typ (17 procent), DHAP-typ (24 procent), gemcitabininnehållande (28 procent), CHOP-liknande (13 procent) och övriga behandlingar (17 procent).

Objektiv responsfrekvens på tredje linjens kemoterapi var 44 procent baserat på prövarens bedömning, 32 procent komplett svar eller icke konfirmerat komplett svar och 12 procent partiellt svar. Ingen signifikant skillnad mellan de olika behandlingarna observerades. Median total överlevnad var 10 månader. 13 patienter genomgick en allogen stamcellstransplantation och 3 patienter ytterligare en autolog stamcellstransplantation.

Figur 9. Total överlevnad för patienter som återfallit efter en autolog stamcellstransplantation i förlängningsstudien av CORAL[2]



Den andra delen av förlängningsstudierna av CORAL utgörs av patienterna som inte svarade på behandlingen inför autolog stamcellstransplantation i CORAL[10]. Responsfrekvens var

39 procent (27 procent komplett svar eller icke konfirmerat komplett svar, 12 procent partiellt svar) bland patienterna som behandlades i tredje linjen efter att inte ha kunnat gå vidare till autolog stamcellstransplantation i andra linjen. I denna population inkluderas också sådana som fick palliativ behandling. Av totalt 203 patienter genomgick 56 autolog stamcellstransplantation och 8 allogen stamcellstransplantation. Medianöverlevnad i hela gruppen var 4,4 månader. För de som transplanterades var 1-årsöverlevnaden 42 procent och för de som inte transplanterades var den 16 procent.

Indirekt jämförelse av SCHOLAR-1 och de poolade förlängningsstudierna av CORAL mot JULIET.
I EMA:s utvärdering presenteras både matchade och omatchade jämförelser mellan JULIET och SCHOLAR-1 och de poolade förlängningsstudierna av CORAL.

Matchade variabler i den indirekta jämförelsen av JULIET mot SCHOLAR var primärdiagnos (DLBCL/ej DLBCL), IPI-riskklassifiering (<2/≥2), kategori av refraktäritet (primärt refraktär/refraktär till ≥2 linjens behandling/återfall ≤12 månader efter autolog stamcellstransplantation). Matchningen resulterade i ett urval av 63 patienter från JULIET, vilket påpekas i EMA:s utvärdering vara ett stort tapp jämfört med de 99 som ingick i hela analyssetet (FAS) eller 81 som ingick i analyssetet för effekt (EAS).

Det genomfördes också ytterligare post-hoc analyser där data från 12-månadersuppföljningen i JULIET jämfördes med SHCOLAR-1 och poolade CORAL förlängningsstudierna.

För analysen jämfört med CORAL inkluderades patienter från JULIET oavsett antal tidigare behandlingslinjer för att tillräckligt antal inkluderade patienter för en meningsfull analys skulle finnas. Matchningsvariabler inkluderade kön, IPI-riskklassificering (<3/≥3), autolog stamcellstransplantation som senast föregående behandling och återfall efter autolog stamcellsbehandling (ja/nej). I CORAL-studierna definierades total överlevnad som tid från återfall efter autolog stamcellstransplantation eller tid sen misslyckande på CORAL-induktionsbehandling till död. För att justera för detta definierades total överlevnad i JULIET som tid från återfall vid senaste behandling, senaste dos i senaste behandlingen eller senaste autologa stamcellstransplantationen, enligt det som inträffade senast innan inklusion i JULIET till död.

Resultat av dessa indirekta jämförelser för behandlade respektive inkluderade patienter i JULIET visas i Tabell 8 respektive Tabell 9. Jämfört med andelen patienter med komplett respons i SCHOLAR-1 är skillnaden mot resultaten av hela inkluderade populationen i JULIET statistiskt signifikant. När jämförelsen görs av hela inkluderade populationen i JULIET jämfört med CORAL-förlängningsstudierna är objektiv responsfrekvens och komplett responsfrekvens numerärt bättre i CORAL-studierna. Hasardkvoten för total överlevnad är dock statistiskt signifikant bättre i JULIET.

Tabell 8. Resultat från matchad indirekt jämförelse mellan tisagenlekleucel behandlade patienter i JULIET-studien och historiska kontroller

Comparison	ORR Difference (95% CI)	CR Difference (95% CI)	OS Hazard ratio (95% CI)
C2201 vs SCHOLAR-1	20.5% (8.9%, 32.0%)**	30.8% (19.9%, 41.8%)**	0.681 (0.48, 0.96)*
C2201 vs Pooled CORAL extensions	12.2% (0.6%, 23.7%)*	12.2% (1.1%, 23.3%)*	0.412 (0.31, 0.54)**

* P-value < 0.05. ** P-value < 0.01. 1. OS from treatment. 2. OS from last relapse.

Tabell 9. Resultat från matchad indirekt jämförelse mellan patienter inkluderade i JULIET-studien och historiska kontroller

Comparison	ORR Difference (95% CI)	CR Difference (95% CI)	OS Hazard ratio (95% CI)
C2201 vs SCHOLAR-1	6.1% (-3.6%, 15.8%)	19.2% (10.3%, 28.1%)**	0.781 (0.59, 1.04)
C2201 vs Pooled CORAL extensions	-5.0% (-14.7%, 4.8%)	-1.7% (-10.7%, 7.2%)	0.532 (0.42, 0.68)**

* P-value < 0.05. ** P-value < 0.01. 1. OS from enrollment in Study C2201. 2. OS from last relapse.

EMA:s kommentarer på den indirekta jämförelsen

För att sätta resultaten från JULIET i ett sammanhang bedömde EMA att CORAL var den mest passande jämförande studien då denna, precis som JULIET, resulterade i ett urval av patienter med bättre förutsättningar på grund av den förväntade toxiciteten för stamcellstransplantationen som var intentionen med studien. Jämfört med de prespecificerade historiska kontrollerna var responsfrekvensen 26 procent i SCHOLAR och uppskattad till 40,3 procent i de poolade förlängningsstudierna av CORAL. Därför anser EMA att resultaten för tisagenlekleucel inte kan betraktas som övertygande.

EMA kommenterar att det finns en osäkerhet gällande baslinjekarakteristika som rapporteras i SCHOLAR-1, då dessa kan vara de ursprungliga rapporterade och inte gälla vid aktuell behandlingslinje. Vidare lyfts att det finns stor avsaknad av data, där överlevnad endast rapporteras för 81 av 136 patienter som svarade på behandling av refraktär sjukdom.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att den relativa effekten mellan tisagenlekleucel och jämförande behandling är numerärt mycket svårbedömd. Detta eftersom en stor andel patienter inte erhöll behandling med tisagenlekleucel, kontrollarm saknas i studien samt att uppföljningstiden är begränsad.

2.4.3 TLV:s beskrivning av likheter och skillnader mellan Kymriah och Yescarta

Yescarta har studerats i en fas II-studie, ZUMA-1[8, 11] där effekt och säkerhet av axicabtagene ciloleucel vid behandling av DLBCL, PMBCL och transformerat follikulärt lymfom (TFL) studerades. Detta är huvudstudien som låg till grund för marknadsgodkännandet av Yesarta. Det finns även en mindre fas I-del av ZUMA-1[27]. Fas II-studien är öppen, icke randomiserad och saknar kontrollarm. För att kunna jämföra resultaten i ZUMA-1 med dagens standardbehandling utformade företaget studien SCHOLAR-1. SCHOLAR-1 beskrivs i 2.4.2.1.

Principen bakom de båda läkemedlen är lika och de tillhör båda andra generationens CAR. De skiljer avseende ursprung för den virala vektorn samt att de har olika intracellulära ko-stimulatoriska domäner och hantering av frysning eller inte vid transport av afaresprodukten till produktionsenheten.

Avseende indikationen vid lymfom är de båda godkända för användning vid recidiverande eller refraktärt DLBCL efter två eller fler linjer av systemisk terapi. Yescarta har ett tillägg för sin godkända indikation där även användning vid PMBCL har godkänts. Det finns skillnader avseende rekommenderad dos samt rekommenderad dos för lymfocytreducerande kemoterapi i SmPC.

I de kliniska studierna har upplägget varit förhållandevis lika, men det finns några viktiga skillnader att framhålla:

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

- Inklusion räknas från godkänd afaresprodukt vid produktionscenter för båda, men då denna skickades frusen i JULIET-studien behövde denna inte processas direkt utan det var i detta läge som man inväntade produktionskapaciteten. Detta resulterade i längre produktionstid för Kymriah enligt företaget.
- Tidigare genomgången autolog stamcellstransplantation eller inte uppfylla kriterierna för detta var inklusionskriterium i JULIET. I ZUMA-1 fanns det inte krav på att patienten skulle ha genomgått eller inte uppfylla kriterierna för autolog stamcellstransplantation.
- Patientkarakteristika skiljer mellan studierna till exempel avseende antal tidigare behandlingslinjer, tidigare genomförd autolog stamcellstransplantation, IPI-riskklassificering och ECOG-status. Olika rapportering av patientkarakteristika gör det också svårare att göra en jämförelse.
- Bryggande kemoterapi innan behandling tilläts i JULIET men inte i ZUMA-1
- Inkluderingsmönstret är olika mellan JULIET och ZUMA-1 då patienter inkluderats under längre tidsperiod i JULIET. Detta resulterar i fler tidiga censureringar på grund kort uppföljningstid i JULIET.

Dessa skillnader resulterar bland annat i att det kan hävdas att det är olika patientkategorier som studerats i de olika studierna. I vilken utsträckning och hur ovanstående skillnader påverkar utfallet är omöjligt att bedöma. Patientkarakteristika bedöms av TLV:s kliniska experter som förhållandevis representativa för de patienter som kan förväntas behandlas med CAR-T vid DLBCL i Sverige. Skillnader finns mellan studiepopulationerna men på det hela taget kan ingen population utpekas som att den har mer fördelaktig prognos än den andra enligt TLV:s kliniska experter. Det man kan konstatera är att begränsning till patienter som inte är aktuella för autolog stamcellstransplantation inte fick genomslag i indikationen för Kymriah. Det är inte heller sannolikt att Kymriah och Yescarta skulle användas till olika patientkategorier i klinisk praxis.

Vid en naiv jämförelse ses förhållandevis stora skillnader mellan antal personer inkluderade i respektive studie samt andelen som inte erhöll behandling. I JULIET var det 54 av 165 patienter (33 procent) som inte behandlades medan motsvarande i ZUMA-1 var 10 av 111 (9 procent). Andelen misslyckad produktion var högre i JULIET än i ZUMA-1.

I Tabell 10 har ett par viktiga resultat från de kliniska studierna JULIET och ZUMA-1 sammanställts. Andelen patienter med objektivt svar respektive komplett svar är högre i ZUMA-1 än i JULIET oavsett om man jämför hela inkluderade populationen eller för endast de som fick behandling med CAR-T.

Tabell 10. Urval av resultat från JULIET och ZUMA-1[28]

	JULIET – ITT[#]	ZUMA-1 – ITT[¤]	JULIET – mITT[#]	ZUMA-1 – mITT[¤]
Antal patienter	n=165	n=111	n=111	n=101
Misslyckad produktion, n (%)	12 (7)	1 (1)		
Estimerad OS sannolikhet (JULIET)/OS (ZUMA-1) vid 6 mån, %	56	81	62	79
Estimerad OS sannolikhet (JULIET)/OS (ZUMA-1) vid 12 mån, %	40	59	49	60
Median OS	8,2	17,4	11,7	NE
95% KI	(5,8, 11,7)	(11,6, NE)	(6,6, NE)	(12,8, NE)
ORR*, % (n)	34 (56)	66 (73)	50 (56)[q]	72 (73)[q]
CR, % (n)	24 (40)	47 (52)	36 (40)[q]	51 (52)[q]
PR, % (n)	10 (16)	19 (21)	14 (16)[q]	21 (21)[q]
DOR	n=56	n=73		
% återfallsfrisannolikhet vid 6 mån	67	69		
% återfallsfrisannolikhet vid 12 mån	64	51		
Median	NE	14		
95% KI		(8,3, NE)		

NE= ej uppskattat
*ORR=objektiv responsfrekvens, bedömt av oberoende kommitté
[#] 12-månadersuppföljningen
[¤] Sista dag för datainsamling 11 augusti 2017 alternativt 12-månadersuppföljningen
[q] TLV:s omräkning från ITT populationen; n för ITT effektmått/n för mITT-populationen

Det finns också skillnader i biverkningsprofil mellan Yescarta och Kymriah. Cytokinfrisättningssyndrom har bedömts med olika skalor i de båda kliniska studierna varför andelen inte är direkt jämförbar, men 93 procent drabbades av cytokinfrisättningssyndrom efter behandling med Yescarta medan 58 procent drabbades i JULIET. Men andelen med allvarligt, livshotande eller fatalt cytokinfrisättningssyndrom var 11 procent efter behandling med Yescarta och 22 procent drabbades av cytokinfrisättningssyndrom av grad 3 eller 4 i JULIET. I ett konferensabstract[12] har patienter från JULIET omklassificerats med skalan som användes i ZUMA-1 utifrån insamlad patientdata i JULIET. Med skalan i ZUMA-1 studien kategoriserades fler patienter som grad 1 och färre patienter som grad 2 eller 3 i jämförelse med skalan som användes i JULIET. Antal patienter med grad 4 var konstant. Andelen patienter som behandlades med RoActemra var högre i ZUMA-1 jämfört med JULIET. Företaget kommenterar att det finns skillnader i hanteringen av cytokinfrisättningssyndrom där behandling med RoActemra påbörjades tidigare i ZUMA-1 och att den högre andelen allvarliga fall av cytokinfrisättningssyndrom i JULIET kan förklaras med en mer konservativ graderingsskala och lägre användning av RoActemra i JULIET studien.

Det var fler patienter som drabbades av neurologiska biverkningar efter behandling med Yescarta jämfört med Kymriah, 65 procent respektive 21 procent. Andelen allvarliga neurologiska biverkningar var högre för Yescarta.

[28] Det finns skillnader mellan studierna i både upplägg och ingående patientkarakteristika. Naiva jämförelser av studier bör tolkas med försiktighet.

Företaget bakom Kymriah framhåller att den stora andelen patienter som inkluderades i JULIET men som inte erhöll behandling berodde på att produktionskapaciteten inte var tillräckligt utbyggd vid studiens start samt att då studier pågick för barn och unga med B-ALL (ELIANA och ENSIGN) prioriterades dessa. De framhåller att de inte tog hänsyn till produktionskapaciteten på samma sätt som upplägget i ZUMA-1 tvingades att göra då man vid denna studie inväntade produktionsslot innan patienten inkluderades i studien och leukaferesprodukten skickades. Sett till uppgiven beräknad produktionstid är det inte någon avgörande skillnad mellan de två produkterna. Dock tillför dessa skillnader ytterligare osäkerhet vid bedömning av jämförbarheten.

Sammanfattning
Det finns viktiga skillnader både för själva CAR-T produkterna samt studieupplägg som möjligen skulle kunna förklara alternativt delvis förklara observerade skillnader gällande effektutfall mellan Yescarta och Kymriah. Utifrån det underlag som kommit TLV till del är det dock förenat med alltför stor osäkerhet att göra bedömningen att effekten av Kymriah är jämförbar med Yescarta.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att det utifrån det underlag som kommit TLV till del inte går att göra bedömningen att effekten av Kymriah är jämförbar med effekten av Yescarta.

3 Hälsoekonomi

TLV:s kommentar

Osäkerheterna i bedömningen av effekten av Kymriah är mycket stora, jämförelsevis större än vid bedömningen av effekten för Yescarta (dnr. 51/2018). En stor del av denna ytterligare osäkerhet grundar sig i att ungefär en tredjedel av patienterna inte genomgick behandling. Detta som tillägg till osäkerheter identifierade för Yescarta som den relativt korta uppföljningstiden som extrapoleras under lång tid samt att det blir mycket osäkert att fastställa en relativ effekt då kontrollarm saknas. Fler tidiga censureringar på grund av kort uppföljningstid bidrar också till högre osäkerhet gällande Kymriahs effekt. Det fanns också frågetecken från EMA:s sida om huruvida Kymriahs effekt verkligen var bättre än det föredragna jämförelsealternativets. Patienter som omfattas av indikationen för Kymriah vid DLBCL kan inte bedömas vara så få att det motiverar att mycket höga osäkerheter kan accepteras med tanke på att det är svårt att genomföra randomiserade kontrollerade studier.

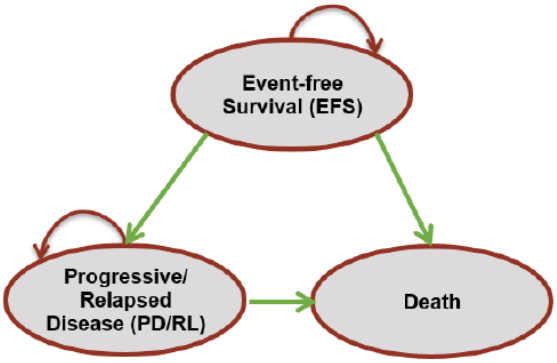
TLV bedömer att det föreligger så pass stor osäkerhet i den effektdata som går in i den hälsoekonomiska modellen att det i nuläget inte är rimligt att fastställa en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. I det här fallet bedöms osäkerheterna vara så pass stora att det inte heller är rimligt att presentera ett spann över tänkbara kostnader per kvalitetsjusterat levnadsår, som ibland används av TLV då osäkerheterna bedöms som höga. TLV presenterar därför ingen egen hälsoekonomisk analys utan beskriver och kommenterar enbart företagets analys.

Företagets hälsoekonomiska modell

För att uppskatta kostnadseffektiviteten vid behandling med Kymriah har företaget inkommit med en partitioned-survival-modell[29]. Företagets modell har tre stadier: händelsefri överlevnad, progredierad överlevnad och död. Alla patienter går in i modellen vid det första stadiet efter att tidigare progredierat efter antingen en linje kemoterapi och efterföljande autolog stamcellsbehandling eller efter två linjer av kemoterapi. Under varje period kan en patient antingen stanna i samma stadie eller förflyttas till ett efterföljande stadie. Efter progression kvarstår patienten i det stadiet tills död inträffar.

En illustration över hur patienter kan förflytta sig mellan olika stadier presenteras i Figur 10.

Figur 10. Modellstruktur över hur patienter förflyttar sig i den hälsoekonomiska modellen



Företaget framför att det inte finns något tydligt behandlingsalternativ för patienter aktuella för Kymriah. I den hälsoekonomiska modellen jämför företaget Kymriah med en kombination av kemoterapibehandlingarna R-GEMOX, R-IME/IMVP-16, R-ESHAP och R-DHAP. Även effekt och kostnad för autolog alternativt allogen stamcellstransplantation har inkluderats i modellen för patienter som är aktuella för detta, både efter behandling med Kymriah och efter behandling med kemoterapi.

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

Data och patientkaraktäristika för patienter behandlade med Kymriah är hämtat från studien JULIET. Ytterligare en studie, A2101J, med patienter som uttrycker relapserande eller refraktär CD19+ lymfom (N=38; DLBCL=23) används i företagets känslighetsanalys. Effekten av standardbehandling är baserad på studien CORAL. Företaget gör även en analys där SCHOLAR-1 används för att mäta effekten av standardbehandling.

Vid inträde i modellen är patienternas genomsnittsålder 57 år. Medianåldern vid diagnos av DLBCL är 70 år. Tidshorisonten innebär i praktiken en livstidsmodellering. Kostnader och hälsovinster har diskonterats med tre procent årligen.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att företagets modell är rimligt uppbyggd. TLV bedömer dock att den information om behandlingseffekt som går in i modellen är så pass osäker att modellen inte längre är tillförlitlig vid uppskattning av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår.

TLV bedömer att modellens genomsnittsålder (vid start) på 57 år är rimlig, trots att denna är betydligt lägre än genomsnittsåldern vid diagnos i Sverige av DLBCL. Detta beror på att patienter ska vara i god hälsa för att klara av behandlingen.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

De kliniska effektmått som används i den hälsoekonomiska modellen är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Överlevnadsdata för behandlingsarmen med Kymriah analyserades utifrån mITT-populationen där enbart de [---] patienterna som behandlades med Kymriah inkluderas av de totalt [---] inkluderade patienterna från JULIET-studien.

Företaget framför att då ingen patient progredierade mellan månad 12 och 24 indikerar detta att Kymriah kan ses som en botande behandling. En mixture cure-modell har därför använts för att ta hänsyn till sannolikheten att en del patienter kommer uppnå långtidsöverlevnad i Kymriah-armen.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att eftersom behandling med Kymriah involverar flera steg och inleds med leukaferes bör samtliga patienter inkluderas i den hälsoekonomiska modellen, inte enbart de som behandlats med CAR-T-cellerna. Att använda den begränsade populationen leder sannolikt till en överskattning av effekten då patienter som genomgått leukaferes, men har dött eller lämnat studien av annan anledning innan infundering av Kymriah, inte inkluderas. De patienter som på så sätt utgår ur analysen kan förmodas ha sämre prognos, t.ex. i form av sämre allmäntillstånd eller snabbare sjukdomsprogress än de som blir kvar i den begränsade patientpopulationen.

Total överlevnad
För att estimera överlevnad för de som inte beräknas bli botade testas ett antal olika statistiska fördelningar[30] där den statistiska passformen, det vill säga hur pass väl de olika skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat, har utvärderats med måtten AIC och BIC. Företaget bedömer att för patienter behandlade med Kymriah passar en lognormalfördelning det underliggande Kaplan-Meier-estimatet bäst. För patienter behandlade med kemoterapi bedömer företaget att en Gompertz-fördelning passar det underliggande Kaplan-Meier-estimatet bäst.

[30] Exponential, Weibull, log-logistic, lognormal, Gompertz, and generaliserad gamma.

Företaget använder logistik regression för att estimera andelen patienter som uppnår bot efter vardera behandling. Den logistiska regressionen baseras på vald statistisk fördelning, det vill säga lognormal och Gompertz. Företaget estimerar att 40 procent av patienter behandlade med Kymriah blir botade. Motsvarande siffra för patienter behandlade med kemoterapi följt av stamcellstransplantation är 10 procent. De patienter som beräknas bli botade antas följa en mortalitet i linje med normalpopulationen.

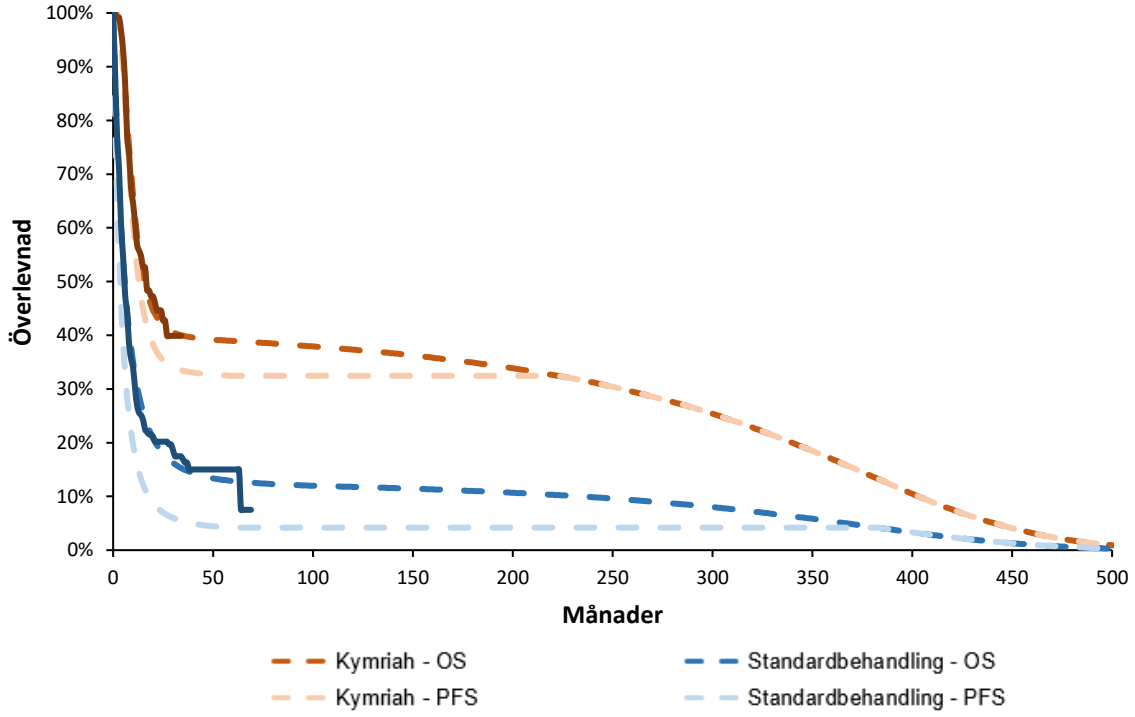
För att estimera total överlevnad i den hälsoekonomiska modellen används ett genomsnitt av de patienter som beräknas bli botade och de som inte beräknas uppnå bot. Efter 5 år antar företaget att mortalitetsrisken är samma för patienter behandlade med Kymriah och kemoterapi. Långtidsöverlevnaden extrapoleras baserat på CORAL-studien då uppföljningstiden för denna är längre än JULIET-studien. I Figur 11 presenteras företagets estimerade mixture-cure-modeller och hur väl de passar underliggande Kaplan-Meier-estimat.

Progressionsfri överlevnad

För att estimera PFS-kurvan för patienter behandlade med Kymriah använder företaget den genomsnittliga hasardkvoten för OS och PFS mellan månad 18 och 25 baserat på JULIET-studien. Den beräknade hasardkvoten är 0,84. Det saknas data över progressionsfri överlevnad efter behandling med kemoterapi. För att estimera progressionsfri överlevnad för standardbehandling använder företaget den genomsnittliga hasardkvoten mellan PFS och OS för R-ICE och R-DHAP från en tidigare studie av Gisselbrecht et al. 2010[13]. Hasardkvoten beräknas vara 0,65.

Efter 60 månader antar företaget att PFS planar ut tills PFS och OS möts. Därefter följer PFS-kurvan OS-kurvan.

Figur 11. Företagets hälsoekonomiska modell över OS och PFS



Biverkningar

Företaget har räknat med biverkningar både efter behandling med Kymriah och standardbehandling. Biverkningarna har inkluderats om de är av grad 3 eller högre och har

inträffat hos fler än 5 procent av patienterna. För patienter behandlade med Kymriah baseras biverkningar på JULIET-studien. För standardbehandling baseras biverkningar på Corazzelli et al. 2009[14].

Grad 3 eller högre av cytokinfrisättningssyndrom, den mest allvarliga kortvariga biverkningen, drabbade cirka 23 procent av patienterna i JULIET-studien. Företaget identifierar B-cells reducering som kräver intravenös immunoglobulinbehandling (IVIG) som en långvarig biverkning. Företaget antar att [--] procent av patienter behöver IVIG-behandling med en mediantid till återhämtning på [--] månader, samma som för patienter som behandlats med Kymriah enligt resultat vid ALL-studien ELIANA. Företaget identifierar även kronisk graft-versus-host disease till följd av stamcellstransplantation som en allvarlig biverkning.

TLV:s bedömning:
Uppföljningstiden av patienterna i JULIET-studien är mycket kort om man sätter det i perspektiv till att det är en potentiellt botande behandling och de potentiellt många års överlevnad som botade patienter har att vinna. För att en mixture-cure modell ska vara tillförlitlig krävs lång uppföljningstid samt ett tillräckligt stort patientantal vid slutet av uppföljningen eller att det finns historiska källor som styrker långtidsöverlevnaden vid liknande behandling av samma sjukdom. Båda dessa kriterier saknas i företagets analys. TLV bedömer att detta leder till mycket hög osäkerhet.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den hälsorelaterade livskvalitet som inkluderats i modellen för DLBCL-patienter baseras på JULIET-studien där SF-36 mättes. Det finns i nuläget inget validerat sätt att omvandla SF-36 till EQ-5D för lymfompatienter. Företaget omvandlar istället SF-36 baserat på den generella populationen[15] vid beräkning av livskvalitetsvikterna för de olika sjukdomsstadierna.

Tabell 11. Företagets estimerade livskvalitetsvikter

	Livskvalitetsvikt
Progressionsfri överlevnad	[---]
Progredierad sjukdom	[---]

Företaget har även räknat med livskvalitetsförluster i samband med behandling, biverkningar och stamcellstransplantation. Dessa livskvalitetsförluster är dock små. Detta får till följd att när de appliceras på hela tidshorisonten så har det inte någon påverkan på resultatet. Den enda biverkningen som företaget tar upp som innebär en större livskvalitetsförlust är cytokinfrisättningssyndrom. För cytokinfrisättningssyndrom har företaget antagit en livskvalitetsförlust på [---], vilket motsvarar samma livskvalitetsvikt som [-------]. Även här är dock livskvalitetsförlustens effekt liten på de hälsoekonomiska resultaten.

TLV:s diskussion
EQ-5D beräknades med endast ett fåtal patienter i vardera hälsostadie i JULIET-studien. Detta, tillsammans med att det inte finns något validerat sätt att omvandla SF-36 till EQ-5D för lymfompatienter, leder till osäkerhet i beräkningen. TLV noterar att företagets angivna livskvalitetsvikt för progressionsfri överlevnad ligger högre än för den ålderjusterade normalpopulationen.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att företagets nyttovikter sannolikt är överskattade.

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

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Läkemedelskostnader är hämtade från TLV:s pris och beslutsdatabas och Socialstyrelsen[16]. I de fall det finns ett konfidentiellt upphandlat pris använder företaget uppgifter från Farmastat statistics, LIS (legemiddelinnkjøpssamarbeid) och Felleskatalogen[17]. Att använda dessa priser från Norge har, enligt företaget, inte någon större inverkan på resultatet jämfört med att använda svenska priser.

Behandling med Kymriah innebär kostnader för förberedande behandling (i form av leukaferes och kemoterapi), läkemedel, cellinfusion samt övervakning/uppföljning. Företaget uppskattar i modellen att kostnaden för förberedande behandling är cirka 75 000 kronor[31].

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

Enligt JULIET-studien inkluderar företaget 28 dagars sjukhusvistelse för infusion av Kymriah och efterföljande kontroller till en kostnad av cirka 270 000 kronor. Baserat på JULIET-studien spenderar patienter även ytterligare en dag på intensivvårdsavdelning till följd av behandlingen. Kostnaden för detta är cirka 20 000 kronor. Kostnaden för behandling med Kymriah inklusive förberedande behandling och efterföljande sjukhusvistelse uppgår således till cirka 3 600 000 kronor.

Tabell 12. Behandlingskostnader för Kymriah

	Antal dagar	Kostnad per dag/kr	Total kostnad/kr
Förberedande behandling			73 180
Läkemedelskostnad			3 250 000
Vårddag på sjukhus	27,89	9 721	271 144
Intensivvårdsavdelning	0,90	24 820	22 403
Total behandlingskostnad			3 616 727

Kostnaden för standardbehandling med kemoterapibehandlingarna R-GEMOX, R-IME/IMVP-16, R-ESHAP och R-DHAP uppgår enligt företaget till cirka 110 000 kronor. Företaget inkluderar 12,5 dagars sjukhusvistelse vid behandling med kemoterapibehandling samt kontroller. Den totala kostnaden för behandlingen är cirka 230 000 kronor.

Tabell 13. Genomsnittlig behandlingskostnad för kemoterapibehandlingarna

	Läkemedelskostnad/ kronor	Administreringskostnad/ kronor	Total kostnad/ kronor
Genomsnittlig kemoterapibehandling	61 345	50 899	112 244
	Antal dagar	Kostnad per dag/ kronor	Total kostnad/ kronor
Vårddagar på sjukhus	12,5	9 721	121 537
Total kostnad			233 781

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget har i tillägg till behandlingen med Kymriah inkluderat kostnader för autolog och allogen stamcellsbehandling. Dessa kostnader är hämtade från Socialstyrelsen. Kostnaden i modellen för en allogen stamcellstransplantation är cirka 640 000 kronor och kostnaden för

[31] Företaget har inkommit med information om att kostnaden för förberedande behandling på 75 000 kronor är överskattad. Den korrekta kostnaden är 15 000 kronor. Resultaten i den hälsoekonomiska modellen är således något överskattade.

en autolog stamcellstransplantation är cirka 250 000 kronor. Andelen patienter som genomgår en stamcellstransplantation efter behandling med Kymriah baseras på JULIET. Motsvarande andelar för patienter behandlade med kemoterapi baseras på CORAL förlängningsstudierna[2, 10].

Tabell 14. Andelen patienter som får efterföljande stamcellstransplantation

	Allogen SCT	Autolog SCT
Kymriah	[----] %	[----] %
Kemoterapibehandling	7,55 %	21,22 %

Efterföljande behandlingskostnader i form av diverse läkarbesök och prover är även dessa hämtade från Socialstyrelsen. Frekvensen av dessa behandlingskostnader baseras på JULIET-studien för patienter behandlade med Kymriah och på NICE behandlingsriktlinjer[18] för patienter behandlade med standardbehandling. Kostnaden för progressionsfria patienter behandlade med Kymriah beräknas under det första året uppgå till cirka 5 800 kronor i månaden. Kostnaden för efterföljande behandling sjunker sedan över tid. För progressionsfria patienter behandlade med standardbehandling uppgår den genomsnittliga månadskostnaden under det första och andra året till cirka 1 400 kronor. Efter två år sjunker kostnaden. Kostnader för behandling efter progression baseras på Muszbek et al. 2016[19] och uppgår till ca 40 000 kronor i månaden. Denna kostnad appliceras så länge patienter befinner sig i det progredierade stadiet.

Tabell 15. Månadskostnad för efterföljande behandling

Hälsostadie	Kymriah	Kemoterapibehandling
PFS (år 1)	5 866 kr	1 368 kr
PFS (år 2)	684 kr	1 368 kr
PFS (år 3-5)	684 kr	684 kr
PFS (efter 5 år)	342 kr	684 kr
PD	38 343 kr	38 343 kr

Företaget har inkluderat biverkningar av grad 3 och 4 som inträffar hos fem procent eller fler av patienterna. Kostnaden för olika typer av biverkningar är hämtade från NHS referensprislista[20]. För patienter behandlade med Kymriah baseras andelen patienter som upplever biverkningar av grad 3 eller 4 på JULIET-studien. Företaget beräknar att den genomsnittliga kostnaden för biverkningar är cirka 90 000 kronor. Av de inkluderade biverkningarna är cytokinfrisättningssyndrom den dyraste kortsiktiga biverkningen att behandla med en kostnad på cirka 320 000 kronor per behandlad patient. Cytokinfrisättningssyndrom av grad 3 och 4 inträffade hos 23 procent av patienterna. Företaget identifierar B-cells reducering som kräver intravenös immunoglobulinbehandling (IVIG) som en långvarig biverkning. Då det är okänt hur länge patienter kan vara drabbade har företaget antagit samma behandlingslängd som tiden till B-cellsåterhämtning i Maude et al. 2017[21]. Kostnaden för cytokinfrisättningssyndrom och IVIG-behandling vid B-cells reducering presenteras i Tabell 16. Kostnaden för kronisk transplantat-mot-värdsjukdom (graft versus host disease, GVHD) täcks enligt företaget av behandlingskostnaderna under de första två åren efter behandling.

Tabell 16. Kostnader för hantering av cytokinfrisättningssyndrom och B-cellsreducering

	Kostnad/dag/dos/ kronor	Antal doser/dagar	Total kostnad/kr
CRS*: Intensivvårdsavdelning	35 000	[----] dagar	[-------]
CRS: Tocilizumab, behandling	12 700	[----] doser	[------]
CRS: Tocilizumab, administrering	7 813	[----] doser	[-----]
Total CRS kostnad per händelse			[-------]
B-cellsreducering: IVIG**	13 343	[----] doser	[-------]
B-cellsreducering: Administreringskostnad	7 813	[----] doser	[------]
Total IVIG kostnad per händelse för B-cellsreducering			[-------]

* cytokinfrisättningssyndrom; ** intravenöst immunoglobulin

Biverkningar rapporterades inte i CORAL-studien. Företaget har istället baserat biverkningsprofilen för patienter efter standardbehandling på Corazzelli et al. 2009[14]. Även här har endast biverkningar av grad 3 och 4 inkluderats. Den genomsnittliga kostnaden för biverkningar efter standardbehandling beräknas vara cirka 6 000 kronor per patient.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att kostnaderna företaget har uppgett i stort kan ses som rimliga. För de läkemedel som det finns ett konfidentiellt upphandlat pris har företaget tagit priser från norska felleskatalogen. TLV använder sig vanligtvis av svenska priser. I det här fallet har dessa priser enbart en marginell inverkan på kostnaden.

Den största kostnadsposten är läkemedelskostnaden för Kymriah. Det föreligger dock fortfarande stor osäkerhet kring behandlingseffekt i den extrapolerade delen av modellen, vilket kan komma att påverka den genomsnittliga kostnaden för efterföljande behandling per patient. Det finns även osäkerhet kring långsiktiga biverkningar, vilket eventuellt skulle kunna komma att påverka kostnaden på kvalitetsjusterat levnadsår.

3.2.3 Indirekta kostnader

Företaget har inte räknat med indirekta kostnader i sitt grundscenario.

4 Resultat

TLV bedömer att osäkerheten i det hälsoekonomiska underlaget för Kymriah är alltför hög för att fastställandet av en ICER ska vara informativ. På grund av den stora osäkerheten väljer TLV att inte presentera något resultat. Nedan följer endast företagets resultat och känslighetsanalyser.

Företaget uppskattar att kostnaden per QALY uppgår till ungefär 740 000 kronor.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Standardbehandling antas bestå av R-GEMOX, R-IME/IMVP-16, R-ESHAP och R-DHAP
- Medelåldern är 57 år vid behandling
- Företaget uppskattar att 40 procent av patienterna behandlade med Kymriah blir botade och att 10 procent av patienterna behandlade med standardbehandling blir botade. Företaget använder en mixture-cure modell för att vikta överlevnaden för de som uppskattas bli botade och de patienter som inte uppskattas bli botade.
- PFS för Kymriah estimeras från hasardkvoten mellan OS och PFS utifrån JULIET-studien. PFS för standardbehandling estimeras från hasardkvoten mellan OS och PFS utifrån en tidigare studie av Gisselbrecht et al. 2010[13].
- OS för patienter behandlade med Kymriah modelleras under de första fem åren med en lognormalfördelning. För patienter behandlade med standardbehandling används Gompertz för att modellera OS under de första fem åren.
- Efter 5 år i modellen antas mortalitetsrisken för båda behandlingsarmarna vara samma.
- Stamcellsbehandling för Kymriah baseras på JULIET-studien.
- Livskvalitetsvikter hämtas från JULIET-studien.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I Tabell 17 redovisas företagets grundscenario. Kymriah är betydligt dyrare än standardbehandling. Vårdkostnader uppskattas av företaget till ungefär samma för de båda behandlingsalternativen. Företaget uppskattar att patienter behandlade med Kymriah vinner 4,25 kvalitetsjusterade levnadsår jämfört med patienter som för standardbehandling. Företaget beräknar att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är cirka 750 000 kronor.

Tabell 17. Resultat i företagets grundscenario

	Kymriah	Standard-behandling	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	*3 250 000*	*61 345*	*3 188 655*
Övriga sjukvårdskostnader	*942 888*	*967 329*	*24 441*
Kostnader, totalt	4 192 888	1 028 674	3 164 214
Levnadsår (diskonterat)*	7,78	2,87	4,90
QALYs (diskonterat)	6,34	2,09	4,25
Kostnad per vunnet levnadsår			645 222
Kostnad per vunnet QALY			744 834

* Odiskonterade levnadsår (ökning/minskning) = 7,26

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget presenterar flera känslighetsanalyser varav ett urval av dessa visas i Tabell 18

Tabell 18. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Kostnad/ QALY (kr)
Grundscenario		744 834
Tidshorisont	30	778 340
	20	969 816
Modellering	Utan mixture-cure modell	989 387
	Observerad ITT-population från JULIET	494 571
	Exponentiell	1 701 629
Startålder i modellen	22	553 152
	76	1 508 677
Nyttovikter	Enligt NICE rekommendation baserat på utvärdering av pixantrone	817 033
Kostnad Kymriah	- 25%	536 302
	+ 25 %	953 365
Diskonteringsränta	kostnader=0%, effekt=0%	480 526
	kostnader=5%, effekt=5%	939 933
	kostnader=3%, effekt=0%	506 251

4.1.4 TLV:s kommentar

Då kostnaden för behandling endast räknas för de som infunderas med Kymriah leder detta till att osäkerheten för patienter som faller ifrån innan detta sker inte avspeglas i den hälsoekonomiska modellen. I denna utvärdering leder detta till att läkemedelskostnaden per patient i modellen sjunker med cirka 30 procent när denna beräknas för alla inkluderade patienter jämfört med när kostnaden beräknas för alla behandlade patienter. Då både kostnaden blir lägre och behandlingseffekten sämre vid inkluderingen av patienterna som föll ur studien så förblir kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ungefär samma för ITT-populationen som mITT-populationen.

Enligt företagets känslighetsanalyser ligger behandlingen med Kymriah i de flesta fall under en kostnad på 1 miljon kronor per kvalitetsjusterat levnadsår. TLV anser att dessa analyser är missvisande då de inte tar hänsyn till osäkerheten gällande behandlingseffekten av Kymriah.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att företagets resultat och tillhörande känslighetsanalyser som företaget presenterar inte är representativa för de mycket stora osäkerheter som finns i den hälsoekonomiska modellen.

4.2 Budgetpåverkan

Företaget antar att ungefär [--] patienter per år kan vara aktuella för behandling med Kymriah vid DLBCL i Sverige. Detta är enligt företaget ett konservativt antagande då de menar att det sannolikt är färre patienter än så som kommer att behandlas. Antalet patienter som kan vara aktuella är väldigt osäkert och kan variera från år till år. Att behandla [--] patienter skulle innebära en total läkemedelskostnad på ungefär [----------] kronor per år.

TLV:s bedömning:
TLV bedömer att antalet patienter aktuella för behandling med CAR-T är ungefär 20–40 stycken. Dessa uppskattningar är mycket osäkra. Att behandla 20–40 patienter med Kymriah skulle innebära en total läkemedelskostnad på ungefär 65–130 miljoner kronor.

4.3 Samlad bedömning av resultaten

Osäkerheterna i bedömningen av effekten av Kymriah är mycket stora, jämförelsevis större än vid bedömningen av effekten för Yescarta (dnr. 51/2018). En stor del av denna ytterligare osäkerhet grundar sig i att ungefär en tredjedel av patienterna inte genomgick behandling. Detta som tillägg till osäkerheter identifierade för Yescarta som den relativt korta uppföljningstiden som extrapoleras under lång tid samt att det blir mycket osäkert att fastställa en relativ effekt då kontrollarm saknas. Fler tidiga censureringar på grund av kort uppföljningstid bidrar också till högre osäkerhet gällande Kymriahs effekt. Det fanns också frågetecken från EMA:s sida om huruvida Kymriahs effekt verkligen var bättre än det föredragna jämförelsealternativets.

TLV gör bedömningen att det utifrån det underlag som kommit TLV till del inte går att göra bedömningen att effekten av Kymriah är jämförbar med effekten av Yescarta.

Den kliniska effekten av Kymriah är mycket osäker och försök att fastställa den relativa effekten bedöms med nuvarande underlag innebära en alltför oprecis uppskattning för att utgöra en vägledning vid bedömningen av rimlig kostnad för åtgärden. Sammantaget blir osäkerheten oacceptabelt hög varför TLV bedömer att en fastställd ICER för Kymriah skulle innehålla alltför stora osäkerheter för att vara informativ.

Generellt för avancerade gen- och cellterapier gör TLV bedömningen att det är viktigt att behandlingsresultat kan följas upp. Uppföljningen bör vara ordnad så att det finns möjlighet att löpande dra slutsatser kring användning och behandlingsresultat både inom såväl respektive sjukdom som respektive sjukdomsundergrupp samt den samlade användningen av avancerade gen- och cellterapier som behandlingsprincip.

5 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Scottish Medicines Consortium (SMC) i Skottland rekommenderar inte Kymriah för patienter med DLBCL. Anledningen är att företaget inte har presenterat tillräckligt starka bevis för att effekten av läkemedlet står i rimlig proportion till kostnaden. Detta trots en förhöjd betalningsvilja på grund av att det är en ovanlig sjukdom med hög dödlighet.

The National Institute for Health and Care Exellence (NICE) bedömde först att kostnaden för Kymriah vid DLBCL var för hög relativt effekten. Efter ett avtal som sänkte kostnaden rekommenderas i nuläget Kymriah för användning inom Englands Cancer Drugs Fund (CDF) med stipuleringen att data över progressionsfri överlevnad, total överlevnad och immunoglobulin användning ska samlas in fram till 2023. Därefter ska NICE återigen besluta om Kymriah ska rekommenderas.

Medicinrådet i Danmark bedömer att det inte finns kliniskt dokumenterbar effekt som stödjer att Kymriah är bättre än standardbehandling. Amgros, TLV:s motsvarighet i Danmark, bedömer att priset för Kymriah inte står i rimlig proportion till effekten. Amgros ingick i december 2018 ett prisavtal med företaget som bland annat innebär att ett begränsat antal behandlingar kommer genomföras under 2019-2020.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Kanada bedömer i sin analys av Kymriah att det krävs en stor reducering i pris för att Kymriah ska kunna anses vara kostnadseffektivt utifrån de riktlinjer som CADTH förhåller sig till.

6 Den etiska plattformen

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

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

7 Referenser

[1] S. J. Schuster, M. R. Bishop, C. S. Tam, E. K. Waller, P. Borchmann, J. P. McGuirk*, et al.*, "Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma," *N Engl J Med,* vol. 380, pp. 45-56, Jan 3 2019.

[2] E. Van Den Neste, N. Schmitz, N. Mounier, D. Gill, D. Linch, M. Trneny*, et al.*, "Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study," *Bone Marrow Transplant,* vol. 52, pp. 216-221, Feb 2017.

[3] R. C. i. Samverkan, "Aggressiva B-cellslymfom Nationellt vårdprogram," 2018.

[4] H. Hagberg. (2018). *Lymfom - symtom och utredning*. Available: https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=587

[5] *Yescarta (axicabtageneciloleucel) vid diffust storcelligt B-cellslymfom - NT-rådets yttrande till landstingen 2019-03-08*, 2019.

[6] E. M. A. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), "Assessment report Kymriah," 2018.

[7] B. D. Cheson, R. I. Fisher, S. F. Barrington, F. Cavalli, L. H. Schwartz, E. Zucca*, et al.*, "Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification," *J Clin Oncol,* vol. 32, pp. 3059-68, Sep 20 2014.

[8] E. M. A. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), "Assessment report Yescarta
" 2018.

[9] M. Crump, S. S. Neelapu, U. Farooq, E. Van Den Neste, J. Kuruvilla, J. Westin*, et al.*, "Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study," *Blood,* vol. 130, pp. 1800-1808, Oct 19 2017.

[10] E. Van Den Neste, N. Schmitz, N. Mounier, D. Gill, D. Linch, M. Trneny*, et al.*, "Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study," *Bone Marrow Transplant,* vol. 51, pp. 51-7, Jan 2016.

[11] S. S. Neelapu, F. L. Locke, N. L. Bartlett, L. J. Lekakis, D. B. Miklos, C. A. Jacobson*, et al.*, "Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma," *N Engl J Med,* vol. 377, pp. 2531-2544, Dec 28 2017.

[12] R. T. M. Stephen J. Schuster, Solveig G. Ericson, Elisha S. Rusch, James Signorovitch, Vadim V. Romanov, Frederick L. Locke, and David G. Maloney, "Consensus Grading of Cytokine Release Syndrome (CRS) in Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (r/r DLBCL) Treated with Tisagenlecleucel on the JULIET Study," presented at the ASH, 2018.

[13] C. Gisselbrecht, B. Glass, N. Mounier, D. Singh Gill, D. C. Linch, M. Trneny*, et al.*, "Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era," *J Clin Oncol,* vol. 28, pp. 4184-90, Sep 20 2010.

[14] G. Corazzelli, G. Capobianco, M. Arcamone, P. F. Ballerini, E. Iannitto, F. Russo*, et al.*, "Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma," *Cancer Chemother Pharmacol,* vol. 64, pp. 907-16, Oct 2009.

[15] D. Rowen, J. Brazier, and J. Roberts, "Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship?," *Health Qual Life Outcomes,* vol. 7, p. 27, Mar 31 2009.

[16] Socialstyrelsen. (2018). *Viktlistor för NordDRG*. Available: https://www.socialstyrelsen.se/klassificeringochkoder/norddrg/vikter

[17] F. AS. (2018). *Legemidler - Preparater A-Z*. Available: https://www.felleskatalogen.no/medisin/a

[18] *Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management, NICE guideline [NG52]*, 2016.

[19] N. Muszbek, A. Kadambi, T. Lanitis, A. J. Hatswell, D. Patel, L. Wang, *et al.*, "The Cost-effectiveness of Pixantrone for Third/Fourth-line Treatment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma," *Clin Ther,* vol. 38, pp. 503-15, Mar 2016.

[20] D. o. H. NHS. (2016). *Reference Costs 2015-16*. Available: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/577083/Reference_Costs_2015-16.pdf

[21] S. A. G. Shannon L. Maude, Michael A. Pulsipher, Susana Rives, Gary Douglas Myers, Michael R. Verneris, Jochen Buechner, Theodore W. Laetsch, Henrique Bittencourt, Michael Boyer, Barbara De Moerloose, Muna Qayed, Stella Davies, Paul L. Martin, Peter Bader, Krysta Schlis, Patricia Wood, Tetiana Taran, Yiyun Zhang, Mimi Leung, Carl H. June, John Levine "ANALYSIS OF SAFETY DATA FROM 2 MULTICENTER TRIALS OF CTL019 IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (B-ALL)," presented at the EHA, 2017.