

Underlag för beslut i regionerna –  
tilläggsanalys

# Kymriah (tisagenlecleucel)

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: 2020-04-15

# Klinikläkemedelsuppdraget

---

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

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

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

Agneta Karlsson  
Generaldirektör

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Charlotte Anderberg (medicinsk utredare), Christoffer Knutsson (hälsoekonom) och Lisa Norberg (jurist)

Företag: Novartis Sverige AB

Diarienummer: 133/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet.  Begreppen nettokostnad, behandlingsskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	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

<b>Apotekens försäljningspris</b>	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

<b>Avtalat pris</b>	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt).  Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
<b>Företagets pris</b>	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

---

- Detta underlag är en tilläggsanalys till tidigare underlag med diarienummer 839/2019, 1608/2019.
- Lymfom är det övergripande namnet för en grupp elakartade tumörsjukdomar som utgår från det lymfatiska systemets celler. B-cellslymfomceller uttrycker CD19.
- Kymriah (tisagenlecleucel) 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 berör behandling med Kymriah av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) efter två eller flera linjer av systemisk behandling.
- Företaget har inkommit med:
  - uppdaterade överlevnadsdata från den kliniska studien
  - indirekta jämförelser mellan Kymriah och Yescarta (axicabtagene ciloleucel) vid DLBCL utifrån de kliniska studierna
  - kostnadsjämförelse mellan Kymriah och Yescarta.
- Den naiva och den matchade indirekta jämförelsen visar på att övergripande svarsfrekvens och komplett svar för bästa avläsningen samt total överlevnad är [-----] för Yescarta jämfört med Kymriah. Denna skillnad [-----] vid den matchade analysen.
- Prediktionsanalysen visar på att behandling med Kymriah leder till [-----] kompletta svar samt [-----] total överlevnad jämfört med behandling med Yescarta.
- Osäkerheten kring långtidsöverlevnad har minskat men TLV bedömer att den fortfarande är hög utifrån den kliniska studien.
- Sammantaget bedömer TLV att den mycket stora osäkerheten kvarstår gällande behandlingseffekt och relativ effekt utifrån den kliniska studien för tisagenlecleucel.
- TLV bedömer att resultat som presenteras från kommersiell användning av CAR-T produkterna saknar viktig information om de behandlade patienterna samt att patienterna inte följts tillräckligt länge. Det bedöms därför i dagsläget vara förenat med alltför stor osäkerhet att dra slutsatser kring jämförbar effekt mellan Kymriah och Yescarta utifrån anförut underlag gällande kommersiell användning.
- TLV bedömer sammantaget att presenterat underlag baserat på de kliniska studierna ZUMA-1 och JULIET, inte stödjer antagandet om att den kliniska effekten av Kymriah är jämförbar med den kliniska effekten av Yescarta.
- Då jämförbarhet för Kymriah med Yescarta inte har kunnat fastställas redovisas inte kostnadsjämförelsen eftersom en sådan bara är relevant vid jämförbar effekt.

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

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Tilläggsanalys.....</b>	<b>1</b>
	<b>2.1 Uppdaterade kliniska data från JULIET.....</b>	<b>1</b>
	<b>2.2 Indirekta jämförelser mellan Kymriah och Yescarta vid DLBCL.....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi.....</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>Samlad bedömning.....</b>	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>14</b>

# 1 Bakgrund

---

TLV gjorde 2019 en hälsoekonomisk bedömning av Kymriah (tisagenlecleucel) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), diarienummer 839/2019, 1608/2019[1].

Företaget har nu inkommit med ytterligare underlag efter NT-rådets beställning om en tilläggsanalys.

Endast nytillkommet material beskrivs, för information om läkemedlet, indikation, behandlingsriktlinjer, jämförelsealternativ samt tidigare beskrivet kliniskt underlag hänvisas till tidigare beslutsunderlag.

## 2 Tilläggsanalys

---

Företaget har inkommit med:

- Uppdaterade kliniska data från studien JULIET<sup>1</sup>
- Indirekta jämförelser mellan Kymriah och Yescarta (axicabtagene ciloleucel) vid DLBCL
  - Naiv jämförelse
  - Matchad indirekt jämförelse
  - Prediktionsanalys
- Kostnadsjämförelse mellan Kymriah och Yescarta vid DLBCL

### 2.1 Uppdaterade kliniska data från JULIET

Företaget har inkommit med uppdaterade opublicerade kliniska data som grundar sig på [-----] som sista dag för datainsamling. Median uppföljningstid för alla patienter som infunderades<sup>2</sup> med tisagenlecleucel var [---] månader (intervall: [-----] månader). Totalt har [----] patienter inkluderats i studien och [---] infunderats med tisagenlecleucel. [---] patienter följs fortfarande inom studien. [----] patienter har avslutat uppföljningen, majoriteten av dessa ([----]patienter) på grund av död. [----]patienter har uppnått komplett svar och [----] patienter partiellt svar[2]. I mITT-populationen<sup>3</sup> motsvarar detta [----] procent med komplett svar och [----] procent med partiellt svar. I ITT-populationen<sup>4</sup> motsvarar detta [----] procent<sup>5</sup> med komplett svar och [----] procent<sup>6</sup> med partiellt svar. Behandlingssvarets varaktighet för patienter som uppnådde komplett eller partiellt svar visas i figur 1. Total överlevnad för infunderade patienter visas i figur 2.

---

<sup>1</sup> Den kliniska studie som låg till grund för marknadsgodkännande av Kymriah

<sup>2</sup> Ge som infusion.

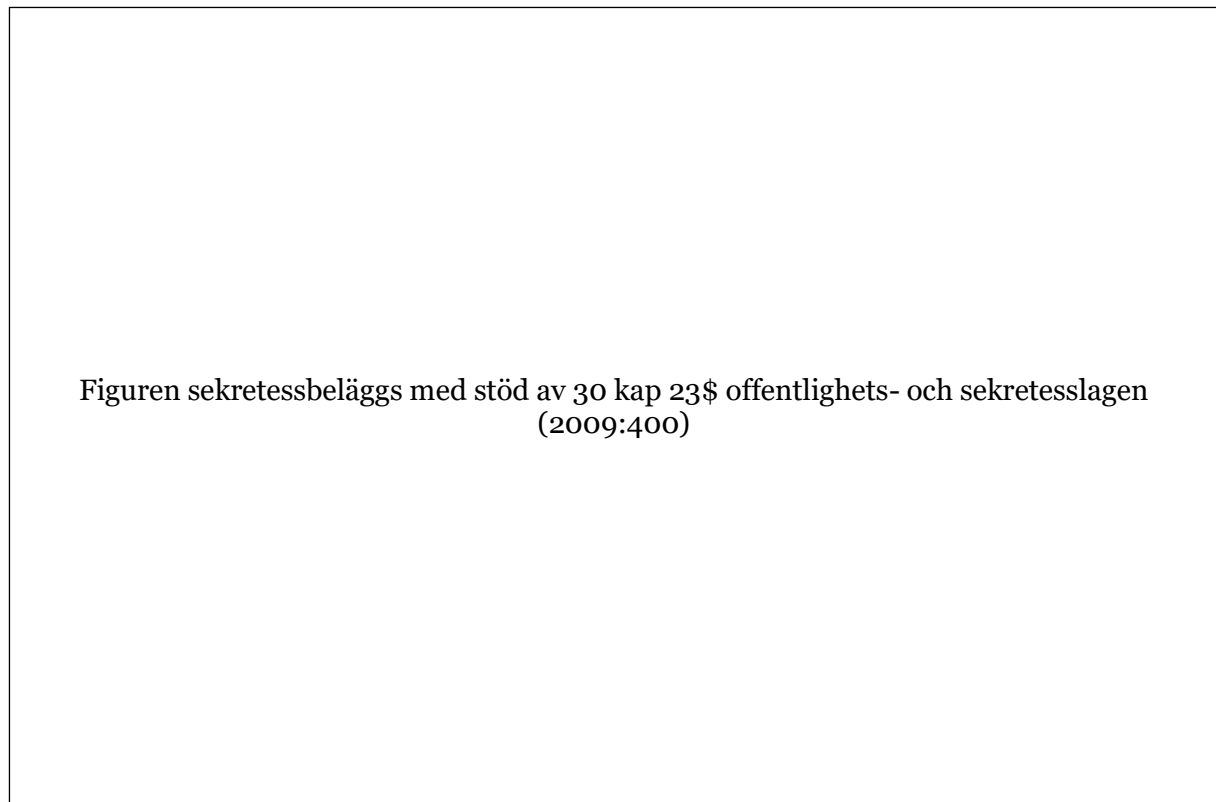
<sup>3</sup> Patienter som infunderats med tisagenlecleucel

<sup>4</sup> Alla patienter inkluderade i studien.

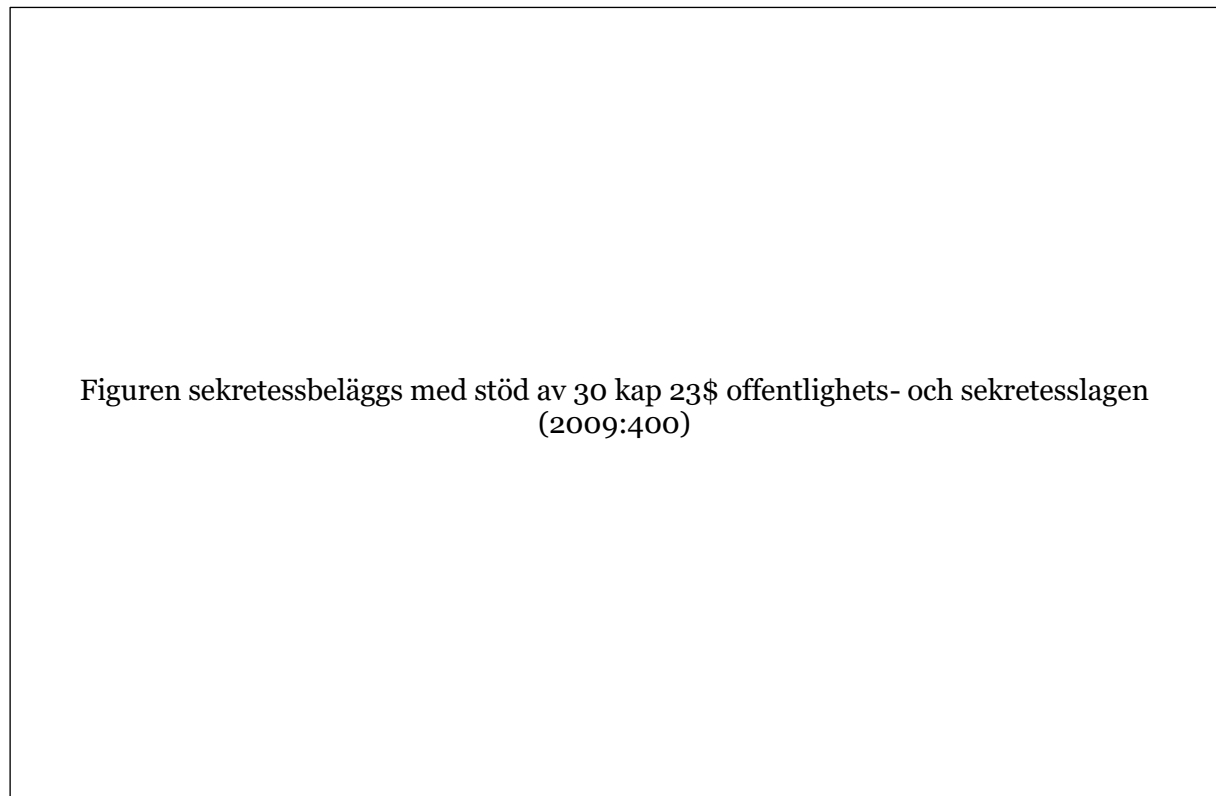
<sup>5</sup> TLV:s uträkning: [----].

<sup>6</sup> TLV:s uträkning: [----].

Figur 1. Kaplan-Meierdiagram över behandlingssvarets varaktighet i JULIET, för patienter behandlade med tisagenlekleucel för patienter som uppnådde komplett eller partiellt svar på behandling i huvudkohorten. (Novartis, data on file)



Figur 2. Kaplan-Meierdiagram över total överlevnad i JULIET, för patienter behandlade med tisagenlekleucel [-----]. (Novartis, data on file)



TLV har också fått ta del av swimmer plots för svarsduration från JULIET med sista datum för datainsamling i [-----]. Antal patienter som fortfarande följs i studien och censureras med pågående komplett svar är [--]. Om alla dessa räknas som potentiella långtidsöverlevare motsvarar det [---] procent<sup>7</sup> av mITT-populationen och [---] procent<sup>8</sup> av ITT-populationen. Uppföljningstiden för dessa patienter är minst [--] månader. Över hälften har pågående komplett svar efter mer än [--] månaders uppföljning.

Den uppdaterade kliniska datan ger längre uppföljningstid och därmed säkrare långtidsuppskattning av effekten. Dock kvarstår frågetecken kring effektpåverkan av om tid mellan leukaferes och infundering minskar samt den relativa effekten då kontroll saknades i studien. Detta medför att osäkerheten sammantaget gällande behandlingseffekt, relativ effekt och långtidsöverlevnad är mycket hög utifrån den kliniska studien.

#### **TLV:s bedömning:**

Osäkerheten kring långtidsöverlevnad har minskat men TLV bedömer att den fortfarande är hög utifrån den kliniska studien.

Sammantaget bedömer TLV att den mycket stora osäkerheten kvarstår gällande behandlingseffekt och relativ effekt utifrån den kliniska studien för tisagenlekleucel.

## **2.2 Indirekta jämförelser mellan Kymriah och Yescarta vid DLBCL**

Kymriah har studerats i en fas II-studie, JULIET[3], där effekt och säkerhet av tisagenlekleucel vid behandling av DLBCL studerades. Yescarta har studerats i en fas II-studie, ZUMA-1[4] där effekt och säkerhet vid behandling av DLBCL, primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom och transformerat follikulärt lymfom (tFL) studerades. TLV:s syn på likheter och skillnader i studiedesign, patientpopulation, resultat samt biverkningsprofil diskuteras i tidigare underlag[1]. Detta har inte förändrats.

En av faktorerna som TLV lyfte i den tidigare utredningen var att andelen patienter som inte behandlades var betydligt högre i JULIET jämfört med ZUMA-1, 33 procent jämfört med 9 procent. Företaget har uppgett att vid sin kommersiella produktion har [--] procent av produktionerna misslyckats. I JULIET misslyckades 12 av 165 (tidigare utredning) produktioner vilket motsvarar 7,3 procent. Under ZUMA-1 studien misslyckades en produktion av 111 försök och 101 patienter infunderades.

En skillnad mellan studierna som företaget framhåller, vilken inte berördes närmare i tidigare utredning, är att regimerna för lymfocytreducerande kemoterapi innan infundering skiljer sig åt mellan studierna. I ZUMA-1 fick alla patienter cyklofosamid 500 mg/m<sup>2</sup> intravenöst och fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> intravenöst dag 5, 4 och 3 före infusion av Yescarta. I JULIET[5] fick 85 patienter fludarabin (25 mg/m<sup>2</sup> intravenöst dagligen i 3 dagar) och cyklofosamid (250 mg/m<sup>2</sup> intravenöst dagligen i 3 dagar) med början när den första dosen fludarabin ges. 22 patienter fick Bendamustin (90 mg/m<sup>2</sup> intravenöst dagligen i 2 dagar) medan 8 patienter inte fick lymfocytreducerande kemoterapi innan infundering.

Företaget har genomfört en naiv jämförelse, en matchad indirekt jämförelse samt en prediktionsanalys baserat på ZUMA-1 och JULIET. Från JULIET har data på patientnivå analyserats. Företaget kommenterar att alla dessa tre analyser innehåller brister och att resultatens meningsfullhet kan ifrågasättas. Ingen av de använda metoderna anges kunna kompensera för skillnaderna mellan studierna gällande till exempel tid från leukaferes till infundering samt behandlingar som gavs efter CAR-T. Vidare har varje metod sina begräns-

<sup>7</sup> TLV:s uträkning: [-----].

<sup>8</sup> TLV:s uträkning: [-----].



ningar. En naiv jämförelse tar inte hänsyn till skillnader mellan studierna. Den matchade indirekta jämförelsen kunde inte justera för bryggande behandling som kunde ges i väntan på infundering i JULIET samt de olika lymfocytreducerande kemoterapiregimerna som användes. Prediktionsanalysen kräver flera antaganden om okända faktorer.

### 2.2.1 Metod

Vid naiv samt matchad indirekt jämförelse av objektiv responsfrekvens och komplett svar ingår patienter från mITT-populationen från huvudkohorten i JULIET (n=99). För jämförelsen gällande progressionsfri överlevnad och total överlevnad ingår mITT-populationen från båda kohorterna i JULIET (n=115). Alla patienter från mITT-populationen i ZUMA-1 (n=101) ingick i båda analyserna.

Baslinjekarakteristika mättes vid screening i JULIET och vid senast uppmätta värde innan leukocytreducerande kemoterapi inleddes i ZUMA-1.

Den matchade indirekta jämförelsen matchade på följande patientkarakteristika<sup>9</sup>:

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

Det var inte möjligt att matcha på användande av bryggande kemoterapi samt olika lymfocytreducerande kemoterapiregimer. Vidare noterades att [---] patienter behandlade med Kymriah efter denna behandling genomgick en stamcellstransplantation. Ingen av patienterna fick upprepad CAR-T behandling i JULIET vilket 9 patienter fick i ZUMA-1<sup>10</sup>. Antal patienter som kvarstod i analysen från JULIET var [--] vid analys av övergripande svarsfrekvens och komplett svar och [--] vid analys av progressionsfri överlevnad och total överlevnad utav [---] behandlade.

I prediktionsanalysen extrapoleras effekten av behandling med tisagenlekleucel i en hypotetisk patientpopulation som enligt de definierade prediktionsfaktorerna liknade patienterna som ingick i ZUMA-1.

<sup>9</sup> Vissa skillnader i definitioner samt hur vissa variabler rapporterades finns.

<sup>10</sup> Dock framgår det av TLV:s beslutsunderlag för Yescarta[6] Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, "Underlag för beslut i landstingen - Yescarta (axicabtagene ciloleucel)," 2018. att ingen av patienterna som erhöll upprepad behandling med Yescarta i ZUMA-1 konverterade från stabil sjukdom eller partiellt svar till partiellt svar eller komplett svar, det vill säga ingen av dessa uppnådde bättre behandlingssvar vid upprepad behandling.

Följande prediktionsfaktorer var inkluderade som kovariabler i prediktionsanalysen:

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

### 2.2.2 Resultat

I den naiva jämförelsen var övergripande svarsfrekvens och komplett svar (för bästa avläsningen) [-----] för Yescarta jämfört med Kymriah. Denna skillnad [-----] vid den matchade analysen. Patienter behandlade med Kymriah hade en hasardkvot för död om [---] (95% KI [-----],  $p^{11}<[---]$ ) i jämförelse med patienter behandlade med Yescarta. Efter matchning var motsvarande hasardkvot [---] (95 % KI [-----],  $p^{12}<[---]$ ). Resultat för den naiva jämförelsen samt för den matchade indirekta jämförelsen redovisas i tabell 1 samt total överlevnad i figur 3.

Företaget presenterar också naiva jämförelser där patienter som [-----]  
-----]

Vid jämförelsen av patienter som erhöll [-----]  
behandling [-----] gällande svarsfrekvenser till [-----]  
patienter ingår i analysen från studien JULIET. Analys av total överlevnad omfattar [--]  
patienter från JULIET och är inte [-----].

Resultat för prediktionsanalysen redovisas i tabell 2 för övergripande svarsfrekvens samt komplett svar samt för total överlevnad i figur 4.

---

<sup>11</sup> Log-rank

<sup>12</sup> Weighted log-rank

Tabell 1. Naiv samt matchad indirekt jämförelse av effektvariabler i JULIET respektive ZUMA-1.

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

Figur 3. Kaplan-Meierdiagram från naiv samt matchad indirekt jämförelse över total överlevnad i JULIET respektive ZUMA-1.

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

Tabell 2. Svarefrekvenser i JULIET och ZUMA-1 utifrån prediktionsanalysen.

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

Figur 4. Kaplan-Meierdiagram från prediktionsanalys över total överlevnad i JULIET respektive ZUMA-1.



### 2.2.3 Stödjande evidens

Företaget presenterar flera konferensabstract relaterade till:

- Användning av bryggande behandling vid kommersiell användning av Yescarta[7-10]
- Effekt av olika lymfocytreducerande kemoterapiregimer på behandlingsresultatet[5]
- Effekt av användning av bryggande behandling vid kommersiell användning[5, 7, 11]

#### **Användning av bryggande behandling vid kommersiell användning av Yescarta**

Företaget hänvisar till fyra studier där Yescarta använts kommersiellt och där en varierande andel av patienterna i väntan på Yescarta fått bryggande behandling. Bryggande behandling används enligt dessa studier[7-10] för mellan 36–61 procent av patienterna. Typ av bryggande kemoterapi anges inte i detalj. Ridell et al. och Jain et al. beskrivs nedan. Jacobsson et al.[7] är en retrospektiv analys av användning av Yescarta i klinisk vardag och inkluderar 76 patienter. Resultat redovisas dock inte separat utifrån användning av bryggande behandling varför denna studie inte kommenteras ytterligare. Nastoupil et al.[8] är en studie där patienter behandlade med Yescarta i klinisk vardag studeras. Totalt genomgick 211 patienter leukaferes med intentionen att tillverka kommersiellt tillgänglig Yescarta. Resultat redovisas dock inte separat utifrån användning av bryggande behandling varför denna studie inte kommenteras ytterligare.

## Effekt av att använda olika lymfocytreducerande kemoterapiregimer samt bryggande kemoterapi

I JULIET kunde patienterna behandlas med bryggande kemoterapi vid behov i väntan på behandling med Kymriah samt två olika val av lymfocytreducerande kemoterapi, fludarabin/cyklofosfamid eller bendamustin, om inte antalet vita blodkroppar var  $\leq 1000$  celler/ $\mu\text{l}$  inom en vecka före infusion med Kymriah. Av 115 infunderade patienter behandlades 90 med systemisk kemoterapi, 13 med systemisk kemoterapi i kombination med strålning och en patient med endast strålning. 11 patienter fick ingen bryggande behandling. Behandlingsutfall för respektive grupp för objektiv responsfrekvens och komplett svar har studerats i ett abstract. Resultaten redovisas i tabell 3. [5]

Tabell 3. Objektiv responsfrekvens och andel patienter med komplett svar för subgrupper i JULIET efter behandling med Kymriah[5].

	Antal patienter, n	Objektiv responsfrekvens, %	Komplett svar, %
Bryggande behandling	104	49,0	35,6
Ingen bryggande behandling	11	81,8	63,6
Fludarabin/cyklofosfamid	85	57,6	41,2
Bendamustin	22	40,9	31,8
Ingen lymfocytreducerande kemoterapi	8	25,0	25,0

Jain et al.[10] baseras på data från 17 akademiska center i USA där 300 patienter med storcelligt B-cellslymfom genomgick leukaferes med intentionen att Yescarta skulle tillverkas. Av dessa 300 patienter fick 23 patienter inte behandling med Yescarta. För 20 av dessa berodde detta på att patienten progredierat eller dött på grund av sin lymfomsjukdom. Av 276 behandlade patienter behandlades 53 procent med bryggande behandling. Bryggande behandling inkluderade enbart steroider (n=35, 24 procent), kemoterapi (n=73, 50 procent), strålning (n=24, 16 procent) eller målriktad behandling (n=14, 10 procent). Median för uppföljning av de behandlade patienterna var nio månader. Av patienterna som behandlades med bryggande behandling var det en större andel som hade sämre ECOG-status, IPI-poäng, bulkig tumör, *MYC*- och *BCL2*-mutation samt inte uppfyllde inklusionskriterierna i ZUMA-1. I en multivariat analys av resultat i Jain et al. korrigerad för confounders uppvisades ingen signifikant skillnad för övergripande svarsfrekvens, komplett svar och progressionsfri överlevnad mellan patienter som inte fått bryggande behandling jämfört med de som fått detta. Total överlevnad (p=0,001) och lymfomspecifik överlevnad (p=0,019) var statistiskt signifikant kortare för patienter som fått bryggande behandling.

Paillassa et al.[11] är en retrospektiv analys av patienter behandlade med de kommersiellt tillgängliga CAR-T produkterna Yescarta och Kymriah. Högintensiv bryggande kemoterapi (n=30) utvärderades jämfört med lågintensiv kemoterapi alternativt ingen behandling (n=16) avseende säkerhet och effekt. Med en medianuppföljning om 5,7 månader hade median för total överlevnad inte uppnåtts för patienter i lågintensivkemoterapi gruppen medan den för patienterna i den högintensiva gruppen var 12,5 månader (p=0,09). I en multivariat analys var låg IPI-poäng samt total metabol tumörvolym prediktiv för bättre utfall för total överlevnad. Man såg inte någon effekt av vald intensitet av bryggande kemoterapi för total överlevnad i multivariabel analys. Författarna sammanfattar att typ av bryggande kemoterapi som användes var heterogent och intensiteten av bryggande kemoterapi var nära relaterat till tumörbörda vid inklusion. Gällande effekt sågs inga signifikanta skillnader mellan högintensiv och lågintensiv bryggande kemoterapi.

## 2.2.4 Jämförelse av kommersiell användning av Kymriah och Yescarta

Riedell et al.[9] är en retrospektiv multicenteranalys där axicabtagene ciloleucel och tisagenlecleucel studeras samt jämförs mot de kliniska studierna. Åtta amerikanska behandlingsscenter som hade möjlighet att behandla patienter med endera produkten deltog. Totalt inkluderades 242 patienter som genomgick leukaferes. Patientkaraktäristika vid inklusion fanns tillgängligt för 180 av patienterna. Patientkaraktäristika och svarsfrekvens visas i tabell 4. Vid dag 30 kunde 120 patienter behandlade med Yescarta analyseras och 32 patienter behandlade med Kymriah. Antal patienter som kunde analyseras för behandlingsvar vid dag 90 anges inte.

Tabell 4. Patientkaraktäristika och resultat rapporterade i Riedell et al.[9]

	ZUMA-1*	Commercial Axi-cel	JULIET†	Commercial Tisa-cel
N patients collected	111	163	165	79
N patients infused	101	149	111	75
Age, median (range)	58 (23-76)	58 (18-85)	56 (22-76)	67 (36-88)
DLBCL including HGBL	76%	86%	79%	94%
ECOG 0/1	100%	86%	100%	94%
Prior autologous transplant	23%	29%	49%	23%
ORR	82% (Best)	72% (Day 30)	52% (Best)	59% (Day 30)
CR rate	58% (Best)	43% (Day 30)	40% (Best)	44% (Day 30)
Grade 3 or higher CRS	13% <sup>a</sup>	13% <sup>d</sup>	22% <sup>c</sup>	1% <sup>d</sup>
Grade 3 or higher NEs	31% <sup>b</sup>	41% <sup>d</sup>	12% <sup>b</sup>	3% <sup>d</sup>
Tocilizumab use	43%	62%	14%	13%
Steroid use	27%	57%	10%	7%

\*Neelapu SS, et al. N Engl J Med 2017; 377:2531.

†Schuster SJ, et al. N Engl J Med 2019; 380:45.

a: Per Lee scale

b: Per CTCAE V4.03

c: Per Penn scale

d: Per institutional scale which includes a, b, c, ASTCT, and CARTOX scale

Svarsfrekvensen är lägre i föreliggande studie vid för kommersiell användning av Yescarta jämfört med i ZUMA-1. Svarsfrekvensen för Kymriah vid kommersiell användning var i linje med och numeriskt högre jämfört med i JULIET. Antal tidigare behandlingar var i median 3 (intervall 2–11) respektive 4 (intervall 2–9) för Yescarta och Kymriah. Mediantid till infundering var 28 dagar för patienterna som behandlades Yescarta och 44 dagar för de som behandlades med Kymriah. Andel patienter som dog på grund av progression i väntan på infundering var 9 procent för Yescarta och 4 procent för Kymriah. Författarna själva summerar att effekten som setts i studien ser ut att vara liknande de som setts i de kliniska studierna. [9]

## 2.2.5 TLV:s diskussion

### Naiv och matchad indirekt jämförelse

I den naiva jämförelsen resulterar behandling med Yescarta i [-----] resultat avseende kompletta svar samt total överlevnad. Denna skillnad blir [-----] i den matchade analysen. Det är förenat med osäkerhet att göra indirekta jämförelser och antalet patienter behandlade med Kymriah som ingår minskar vid den matchade indirekta jämförelsen till [--] respektive [--] beroende på analys. TLV noterar att det i denna analys inte är alltför få patienter för att man inte ska kunna sätta någon tilltro till den matchade indirekta jämförelsen. Det är dock möjligt att variabler som man inte har kunnat matcha på är av betydelse för utfallet. Företaget har också skickat in analyser där man endast analyserar de patienter som inte erhö

bryggande behandling i väntan på infusion. Detta resulterar i ett patientunderlag om [--] patienter från JULIET för progressionsfri överlevnad och [--] patienter för svarsfrekvenser för en i övrigt naiv jämförelse. Detta antal anser TLV vara mycket lågt och mycket osäkert att dra några slutsatser utifrån. Vidare har patientkaraktäristika och övrig information inte kunnat granskas för detta urval av patienter varför TLV inte redovisar dessa resultat närmare. Den naiva jämförelsen med endast patienter som erhållit samma lymfocytreducerande kemoterapi inkluderar fler patienter. Dock noterar TLV att dessa analyser inte åtföljs av definierade patientkaraktäristika för dessa utvalda patienter i JULIET. Vidare har betydelsen av typ av lymfocytreducerande kemoterapi inte kunnat påvisas med tillräckligt stöd i dagsläget varför TLV finner det lämpligare att matcha på patientkaraktäristika i enlighet med den matchade indirekta jämförelsen.

### **Prediktionsanalys**

I prediktionsanalysen uppvisar den hypotetiska patientpopulationen i JULIET [----] övergripande svarsfrekvens samt [-----] andel kompletta svar jämfört med ZUMA-1. Även total överlevnad blir [-----] för den hypotetiska patientpopulationen i JULIET. Denna analys bygger dock på ett antal antaganden. Företaget lyfter att en fördel med denna är att man med denna typ av analys också kan väga in betydelsen av variabler som man inte kunde matcha på i den matchade indirekta jämförelsen, det vill säga typ av lymfocytreducerande kemoterapi inför behandling samt användning av bryggande kemoterapi. TLV anser att betydelsen av typ av lymfocytreducerande kemoterapi samt användning av bryggande kemoterapi inte kunnat påvisas med tillräckligt stöd i dagsläget varför TLV finner det lämpligare att matcha på patientkaraktäristika i enlighet med den matchade indirekta jämförelsen.

### **Bryggande behandling och leukocytreducerande kemoterapiregimer**

Sammantaget är det i nuläget svårt att bedöma om bryggande kemoterapi i sig är orsak till en lägre svarsfrekvens för patienter som erhåller detta eller om det till exempel kan bero på att patienterna har andra karaktäristika som skulle kunna förklara eventuella skillnader gällande behandlingsutfall. Patientkaraktäristika är svåröverblickbart och viktiga variabler inte rapporterade. Det är svårt att dra några långtgående slutsatser utifrån presenterade abstracts men patienter som erhåller med bryggande behandling har enligt uppgifterna i studierna patientkaraktäristika som tyder på att dessa är sjukare än de som inte får bryggande behandling. I studien som bygger på data från JULIET är det ett litet antal patienter som inte har behandlats med kombinationen fludarabin/cyklofosamid samt inte erhållit bryggande kemoterapi varför det är svårt att dra några långtgående slutsatser utifrån de redovisade utfallen. Vidare har inte patientkaraktäristika för dessa patienter redovisats separat varför en närmare analys av om det är patienter som särskiljer sig på något annat sätt gentemot de andra inte har kunnat göras. TLV finner inte tillräckligt stöd i dagsläget för att göra antagandet om att val av lymfocytreducerande kemoterapiregim eller användande av bryggande behandling i sig är prediktiva för utfallet vid behandling med CAR-T.

### **Faktorer som de indirekta jämförelserna inte tar hänsyn till**

TLV noterar att andelen misslyckade produktioner med Kymriah [-----] vid kommersiell produktion. Detta talar för att man vid en jämförelse som baseras på endast infunderade patienter missar att ta hänsyn till [-----] för Kymriah vilket gör att skillnaden mellan behandlingarna kan förefalla [-----] än vad den i verkligheten är. De presenterade indirekta jämförelserna inkluderar endast infunderade patienter. Vidare baseras den matchade indirekta jämförelsen för responsvariablerna övergripande svarsfrekvens och kompletta svar på huvudkohorten från JULIET. Generellt var svarsfrekvenserna lägre om även den andra mindre kohorten från JULIET inkluderades. Detta tas det inte hänsyn till i den naiva jämförelsen samt den matchade indirekta jämförelsen gällande övergripande svarsfrekvens och komplett svar vilket gör att denna analys underskattar skillnaden sett till hela den behandlade populationen i JULIET. Vid analys av progressionsfri överlevnad och total överlevnad ingår patienter från båda kohorterna vilket ger en mer rättvis jämförelse mellan mITT-populationerna i studierna.



## **Kommersiell användning**

Det förefaller som att man i klinisk vardag använder bryggande behandling i väntan på infundering av Yescarta. Underlaget bedöms vara för svagt för att man i dagsläget ska kunna dra några slutsatser kring huruvida den bryggande behandlingen påverkar utfallet om övriga patientkarakteristika är lika.

I relation till publikationen av kommersiell användning av CAR-T där båda produkterna ingår och resultat kan utläsas för respektive behandling noterar TLV att det i Riedell et al. saknas senare svarsdata än dag 90. Vid dag 90 anges inte antal analyserade patienter. TLV noterar att av patienterna infunderade med Kymriah var det endast 32 av 75 som ingick i utvärdering av behandlingssvaret vid dag 30. För patienter behandlade med Yescarta ingick 120 av 149 patienter vid dag 30 utvärderingen. I ZUMA-1 noterades det att flera patienter förhållandevis sent uppnådde CR varför andelen med komplett respons vid kommersiell användning av Yescarta kan tänkas att öka. Detta kan sannolikt också vara fallet för Kymriah. Mest intressant för en hälsoekonomisk utvärdering är andelen patienter som potentiellt uppnår långsiktig sjukdomsfrihet. Med den korta uppföljning som här presenteras är denna andel omöjlig att avgöra för de olika behandlingarna. Vidare var andelen patienter som dog i väntan på infundering mer än dubbelt så stor för Yescarta jämfört med Kymriah trots att Yescarta hade kortare mediantid till infusion jämfört med Kymriah. På grund av saknade baslinjekarakteristika för 25,6 procent av patienterna som genomgick leukaferes är det också svårt att dra några säkra slutsatser kring huruvida dessa skiljer mellan de olika produkterna vid kommersiell användning samt i relation till de kliniska studierna. Det saknas baslinjeinformation från den kommersiella användningen bland annat gällande [-----] vilka också skulle kunna vara viktiga faktorer för behandlingsutfallet. Att andelen patienter som dog innan behandling på grund av progression var högre för patienterna som fick Yescarta trots en lägre medianålder och kortare medianproduktionstid skulle kunna antyda att dessa patienter var sjukare eller att de i högre utsträckning har en snabbt fortskridande sjukdom jämfört med de som behandlades med Kymriah samt också de som behandlades i ZUMA-1.

## **Sammanvägning av indirekta jämförelser mellan Kymriah och Yescarta**

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. I tidigare utvärdering[1] anser TLV:s kliniska experter att det i studierna JULIET och ZUMA-1 fanns skillnader mellan studiepopulationerna men på det hela taget kan ingen population utpekas som att den har mer fördelaktig prognos än den andra.

Den naiva och den indirekta matchade jämförelsen visar på [-----] effekt för Yescarta jämfört med Kymriah. För den prediktiva analysen föreslår resultatet att Kymriah är [-----] än Yescarta. Den prediktiva analysen är dock svårtolkad och huruvida det skulle vara en fördel att denna också väger in effekt av bryggande behandling och typ av lymfocytreducerande kemoterapiregim kan ifrågasättas. Modellen bygger på en rad olika antaganden som stödet för är oklart. Sammantaget är det svårt att dra slutsatsen att den uppvisade effektskillnaden till Kymriahs [-----] utifrån en naiv eller matchad indirekt jämförelse baserat på de kliniska studierna skulle kunna förklaras av användning av bryggande behandling samt olika lymfocytreducerande kemoterapiregimer. TLV finner det bekymmersamt att olika metoder leder till olika utfall. Detta visar att resultatet av analyserna är mycket osäkert. Även företaget framhåller de olika metodernas brister och osäkerheten i de indirekta jämförelserna.

Om motsvarande antaganden om andel potentiella långtidsöverlevare tillämpas för Kymriah som de som TLV gjorde i utvärderingen av Yescarta (dnr. 0051/2018)[6] blir andelen potentiella långtidsöverlevare för Kymriah baserat på JULIET jämförbar med Yescartas kontrollarm i den hälsoekonomiska analysen.

**TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att resultat som presenteras från kommersiell användning av CAR-T produkterna saknar viktig information om de behandlade patienterna samt att patienterna inte följts tillräckligt länge. Det bedöms därför i dagsläget vara förenat med alltför stor osäkerhet att dra slutsatser kring jämförbar effekt mellan Kymriah och Yescarta utifrån anført underlag gällande kommersiell användning.

TLV bedömer sammantaget att presenterat underlag baserat på de kliniska studierna ZUMA-1 och JULIET, inte stödjer antagandet om att den kliniska effekten av Kymriah är jämförbar med den kliniska effekten av Yescarta.

### 3 Hälsoekonomi

TLV har i tidigare utredningar (diarienummer 839/2019, 1608/2019[1] och 51/2018[6]) redovisat behandlingstkostnader för Kymriah respektive Yescarta. Då jämförbarhet för Kymriah med Yescarta inte har kunnat fastställas redovisas inte kostnadsjämförelsen eftersom en sådan bara är relevant vid jämförbar effekt.

### 4 Samlad bedömning

Det finns viktiga skillnader både för CAR-T produkterna samt studieupplägg som möjligen skulle kunna förklara, alternativt delvis förklara, observerade skillnader gällande effektutfall som ses mellan Yescarta och Kymriah till nackdel för Kymriah. I dagsläget saknas dock tillräckligt stöd för att dra slutsatsen att dessa skillnader kan förklara den lägre effekt som observerats för Kymriah.

Indirekta jämförelser medför alltid ett mått av osäkerhet. Baserat på detta underlag finner TLV att ett antagande om jämförbar effekt för Kymriah med Yescarta saknar stöd. Potentiellt skulle data från kommersiell användning kunna användas för att stödja ett antagande om jämförbarhet men utifrån presenterat underlag är en sådan bedömning alltför osäker.

Kunskapen om CAR-T behandling vid DLBCL ökar idag i snabb takt. Det är möjligt att delvis andra selektionskriterier för behandling än de som använts i de kliniska studierna och för godkännanden kan etableras succesivt i klinisk praxis med ökad erfarenhet, vilket i teorin skulle kunna motivera analys av en delpopulation av de ursprungliga studierna. I dagsläget har TLV inget underlag avseende några sådana eventuella nya selektionskriterier som kan anses etablerade. Om det fanns skulle det innebära att motsvarande data även för jämförelsealternativet skulle behövas. Utifall selektionskriterierna ändras påtagligt kan även andra jämförelsealternativ bli aktuella.

## 5 Referenser

---

- [1] Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, "Underlag för beslut i landstingen - Kymriah (tisagenlecleucel)," 2019.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] T. C. Andreadis C, Borchmann P, Jaeger U, McGuirk JP., "Correlation of Bridging and Lymphodepleting Chemotherapy with Clinical Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Tisagenlecleucel," Paper presented at: ASH Annual Meeting 2019; Orlando, FL.
- [6] Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, "Underlag för beslut i landstingen - Yescarta (axicabtagene ciloleucel)," 2018.
- [7] H. B. Jacobson CA, Armand P, Kamihara Y, Ritz J, Rodig SJ, Wright K, Lipschitz M, Redd RA, Maus MV, Chen YB., "Axicabtagene ciloleucel in the real world: outcomes and predictors of response, resistance and toxicity," Paper presented at: ASH Annual Meeting 2018; San Diego, CA.
- [8] J. M. Nastoupil LJ, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, Dahiya S, Lunning MA, Lekakis LJ, Reagan PM, Oluwole OO, McGuirk JP., "Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: real world experience," Paper presented at: ASH Annual Meeting 2018; San Diego, CA.
- [9] W. C. Riedell PA, Nastoupil LJ, Pennisi M, Maziarz RT, McGuirk JP, Oluwole OO, Bachanova V, Hwang WT, Schuster SJ, Perales MA. , "A Multicenter Retrospective Analysis of Clinical Outcomes, Toxicities, and Patterns of Use in Institutions Utilizing Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas," Paper presented at: ASH Annual Meeting 2019; Orlando, FL.
- [10] J. M. Jain MD, Nastoupil LJ, Spiegel JY., "Characteristics and Outcomes of Patients Receiving Bridging Therapy While Awaiting Manufacture of Standard of Care Axicabtagene Ciloleucel CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results from the US Lymphoma CAR-T Consortium," Paper presented at: ASH Annual Meeting 2019; Orlando, FL.
- [11] V. L. Paillasa J, Di Blasi R, Bernard S, Moatti H., "Impact of Bridging Chemotherapy on Clinical Outcomes of CD19 CAR T Therapy in Relapse/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Real World Experience," Paper presented at: ASH Annual Meeting 2019; Orlando, FL.