

Hälsoekonomisk bedömning av Yescarta (axicabtagen- ciloleucel)

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

Utvärderad indikation

Behandling av vuxna patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi.

Datum för beslut av underlag: 2023-12-04

Klinikläkemedelsuppdraget

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

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofi Eriksson (medicinsk utredare), Hannah Folkesson (hälsoekonom), Oskar Hellquist (hälsoekonom) och Lena Telerud Vaerlien (jurist)

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

Företag: Gilead

Diarienummer: 3287/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

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

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) är en snabbväxande aggressiv tumörsjukdom som utgår från B-lymfocyter, en typ av vita blodkroppar, som tumöromvandlats.
- Den aktuella utvärderingen avser Yescarta (axikabtagen ciloleucel) för behandling av vuxna patienter med DLBCL som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunoterapi.
- Yescarta är ett genterapiläkemedel. Patientens T-celler renas fram ur blodet och modifieras på genetisk väg med hjälp av en retroviral vektor som kodar för en anti-CD19-specifik chimär antigenreceptor (CAR). T-cellerna återförs sedan till patienten. Tumör-celler som på ytan uttrycker CD19 känns igen av de genetiskt modifierade cellerna och dör via T-cellsmedierad cytotoxicitet.
- TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Yescarta är standardbehandling (SoC), vilket i den hälsoekonomiska analysen utgörs av en korg av cytostatikakombinationer, R-DHAP, R-GDP eller R-IKE, följt av högdoskemoterapi och autolog stamcellstransplantation (SCT) för de patienter som svarat på behandlingen.
- Effekt och säkerhet av Yescarta jämfört med SoC har utvärderats i en fas-III, randomiserad, öppen multicenterstudie (ZUMA-7) innefattande patienter med primärt refraktär sjukdom eller med återfall inom 12 månader efter avslutad första linjens behandling. Yescarta visar en statistiskt signifikant effektfördel jämfört med SoC avseende primärt effektmått händelsefri överlevnad (EFS). EFS vid 24 månader var vid behandling med Yescarta 41 procent och vid behandling med SoC 16 procent. Enligt EMA kan den observerade effekten anses vara av klinisk relevans i den aktuella patientgruppen. Det finns dock en osäkerhet kring den relativa effekttorleken för EFS.
- Priset för en engångsinfusion av Yescarta är i den hälsoekonomiska modellen 3 380 000 kronor. Vid behandling med Yescarta tillkommer även kostnader för leukaferes, kemoterapi, administrering samt övervakning. Den totala kostnaden för behandling med Yescarta uppgår därför till cirka 3 580 000 kronor.
- I modellen används effektdata från ZUMA-7, den direkt jämförande studien mellan Yescarta och SoC.
- I ZUMA-7 övergick en stor andel patienter som behandlats med SoC till att behandlas med Yescarta. Den hälsoekonomiska analysen speglar därför i stort sett en jämförelse mellan behandling med Yescarta i andra respektive tredje linjen.
- I den hälsoekonomiska modellen används metoden mixture-cure, vilket innebär att en del av patienterna i den här analysen antas bli långsiktigt sjukdomsfria av behandlingen. Dessa patienter har i princip inte några uppföljningskostnader och mortalitetsrisk samt livskvalitet övergår efter en tid till att likna den för normalbefolkningen.
- I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår cirka 850 000 kronor. TLV:s känslighetsanalyser visar att resultatet är förhållandevis robust. I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden mellan 570 000 och 1 090 000 kronor.
- TLV bedömer att osäkerheterna i resultatet rör den relativa effekten och effekten över tid av Yescarta. Ytterligare osäkerheter kopplar till antaganden om efterföljande behandling, detta eftersom kostnaderna för CAR-T är så pass mycket högre i jämförelse med övriga kostnadsposter som inkluderas i modellen.

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 Yescarta	1
2.1	Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)	1
2.2	Läkemedlet	2
2.3	Behandling.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi Yescarta.....	13
3.1	Effekt mått	14
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	19
4	Resultat	24
4.1	Företagets grundscenario	24
4.2	TLV:s grundscenario	26
4.3	Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:.....	26
4.4	Budgetpåverkan	28
4.5	Samlad bedömning av resultaten	29
5	Referenser.....	30
	Bilagor	32
	Bilaga 1	32

1 Bakgrund

Denna hälsoekonomiska bedömning av Yescarta avser behandling av vuxna patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi. TLV har tidigare gjort en hälsoekonomisk bedömning av Yescarta vid behandling av recidiverat eller refraktärt DLBCL och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi (dnr 0051/2018).

Rådet för nya terapier (NT-rådet) utfärdade september 2019 en rekommendation om att CAR-T-cellsbehandlingen Yescarta kan användas för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt DLBCL efter två eller flera linjer systemisk terapi. För Yescarta finns avtal inom regionernas samverkansmodell.

2 Medicinskt underlag Yescarta

2.1 Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)

Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) är en högmalign, snabbväxande aggressiv tumörsjukdom som utgår från immunsystemets B-lymfocyter [1]. DLBCL kan uppträda som tumörer, oftast i lymfkörtlar, men även i andra organ. Benämningen DLBCL beskriver den histologiska bilden och karaktäriseras av att cellerna är stora, växer diffust och vanligen uttrycker B-cellsmarkörer såsom CD19 och CD20. DLBCL kan delas in i flera undergrupper utifrån bland annat lokalisation, histologi och molekylära subtyper.

DLBCL utgör omkring 20–25 procent av alla lymfom bland vuxna i västvärlden [1]. I Sverige får cirka 600 individer diagnosen DLBCL varje år [1, 2]. Majoriteten av patienterna insjuknar efter 60 års ålder, men sjukdomen förekommer också hos barn och unga vuxna. Medianåldern för insjuknande för patienter i svenska lymfomregistret är omkring 70 år. Vanliga debutsymtom är förstörade lymfkörtlar, trötthet, sjukdomskänsla, viktnedgång, nattsvettningar och feber. Vid CNS-lymfom betingas symtom av lokalisationen i CNS. Majoriteten av patienter är i stadium IV vid diagnos.

Vid tidpunkt för diagnos fastställs riskgrupp enligt Internationellt Prognostiskt Index (IPI) som ger en prognos om överlevnad. Ålder är en viktig prognostisk faktor [3]. Med nuvarande tillgängliga behandlingar som immunkemoterapi är prognosen ofta god och cirka 60 procent av patienterna botas.

Risken för återfall är som störst under de två första åren. Bland patienter ≤ 70 år med återfall rapporteras strax över 60 procent påbörja intensiv kemoterapi och ungefär 30 procent genomgå stamcellstransplantation (SCT) [4, 5]. För de patienter som återfaller tidigt (≤ 12 månader) eller med refraktär¹ sjukdom saknas i nuläget effektiva behandlingsalternativ och patienterna har en dålig prognos [1, 3, 6]. I en svensk registerstudie innefattande patienter med recidiverande och refraktär (R/R) DLBCL behandlade mellan 2007–2018 rapporteras progressionfri- och total överlevnaden i median vara 3,9 respektive 6,6 månader [5]. Tvåårsöverlevnaden för patienter med refraktär sjukdom var 14 procent.

¹Definitionen av primärt refraktär DLBCL i svensk klinisk praxis är progressiv sjukdom under primärbehandlingen eller kvarvarande lymfom efter avslutad behandling som inte försvunnit efter 6 månader

2.2 Läkemedlet

Yescarta är ett genterapiläkemedel där aktiv substans består av patientens egna genetiskt modifierade T-lymfocyter [6]. Cellerna har modifierats med hjälp av en retroviral vektor² som uttrycker en anti-CD19-specifik chimär antigenreceptor (CAR). Antigenreceptorn består av ett murint anti-CD19-specifikt antikroppfragment med enkel kedja som är kopplat till samstimulerande CD28-domän och CD3-zetasignaldomän.

Tillverkningsprocessen av CAR-T-celler börjar med att patienten genomgår en så kallad leukaferes, då det från blodet sorteras fram ett koncentrat av leukocyter. Primära T-celler som finns i leukocytkoncentrat anrikas i flera steg. Därefter sker aktivering och genetisk modifiering av cellerna. Modifierade T-celler kultiveras sedan för att generera fler celler.

Yescarta erhöll centralt godkännande från europeiska kommissionen i augusti 2018. Oktober 2022 godkändes Yescarta som andra linjens behandling vid DLBCL och högradigt B-cellslymfom (HGBL).

2.2.1 Indikation

För behandling av B-cellslymfom har Yescarta följande indikationer:

För behandling av vuxna patienter med DLBCL och HGBL som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi.

För behandling av vuxna patienter med (R/R) DLBCL och PMBCL, efter två eller fler linjer av systemisk terapi.

2.2.2 Verkningsmekanism

Patientens egna T-lymfocyter har genetiskt modifierats för att känna igen och angripa B-celler som på cellytan uttrycker CD19 [6].³ CAR-T-cellerna uttrycker ett enkelkedjat antikroppsfragment riktat mot CD19. När CAR-T-celler känner igen och binder till CD19-uttryckande celler leder det till T-cellsaktivering. CAR-T-cellerna förökar sig i antal inuti kroppen och T-cellsmediert cytotoxicitet samt cytokinfrisättning orsakar död av tumörceller som uttrycker CD19.

2.2.3 Dosering/administrering

Yescarta ska administreras på en kvalificerad behandlingsenhet.

Yescarta, dispersion av anti-CD19 CAR-T-celler, administrerades som en engångsdos via infusion. Måldos är 2×10^6 CAR-positiva celler per kg kroppsvikt (intervall: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celler/kg), eller högst 2×10^8 CAR-positiva viabla T-celler för patienter som väger 100 kg eller mer [7]. Före infusion av Yescarta ges lymfocytreducerande kemoterapiregim, bestående av 500 mg/m^2 intravenös cyklofosamid och 30 mg/m^2 intravenös fludarabin. Administrering av lymfocytreducerande behandling rekommenderas den 5:e, 4:e och 3:e dagen före infusion av Yescarta. Tillgängligheten av CAR-T-celler måste bekräftas innan lymfocytreducerande regim påbörjas.

Gällande produktions- och leveranstid för produkten hänvisar företaget till en sammanställning som de gjort av europeiska data över klinisk användningen av Yescarta för tidsperioden 2020-09-06–2022-09-05 [8]. Tiden från att patienten genomgått leukaferes till frisläppning av produkt, modifierade T-celler, uppskattades vara 19 dagar i median (intervall: 16–38, n=1404). För 2022–2023 rapporteras att [-----].

² En virusvektor som fungerar som en transportör av DNA in i levande celler.

³ CD19 är förkortning för Cluster of Differentiation 19, ett B-lymfocytantigen.

För att minimera risken för akuta infusionsreaktioner rekommenderas att patienten premediceras med paracetamol och difenhydramin intravenöst eller oralt, cirka en timme innan infusionen. Läkemedel innehållande tocilizumab⁴ och akututrustning måste finnas till hands ifall patienten får en potentiellt allvarlig biverkning kallad cytokinfrisättningsyndrom (CRS).

Patienter ska övervakas dagligen under de första 10 dagarna efter infusion, för tecken och symtom på potentiellt CRS, neurologiska biverkningar och andra toxiciteter. Enligt produktresumén bör läkaren överväga inläggning på sjukhus under de första 10 dagarna efter infusionen eller vid de första tecknen eller symtomen på CRS och/eller neurologiska biverkningar. Patienterna rekommenderas även att stanna i närheten av en kvalificerad behandlingsenhet i minst fyra veckor efter infusionen.

2.3 Behandling

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående sammanfattning är hämtad från det nationella vårdprogrammet för aggressiva B-cellslymfom, version 6.0 [1].

Behandling inom ramen för klinisk prövning bör alltid övervägas inför behandlingsstart.

Första linjens behandling

Primärbehandling vid DLBCL utgörs vanligen av R-CHOP⁵ eller varianter därav.

Behandling vid recidiverande eller refraktär sjukdom

Vid refraktär sjukdom eller vid recidiv efter primärbehandling styrs val av behandling bland annat av ålder, eventuell samsjuklighet, funktionsstatus och tidigare behandlingsvar. Behandlingsregim väljs utifrån om patienten förväntas tolerera konsolidering med högdosbehandling med stamcellsstöd. Vid kurativ intention är rekommenderade behandlingsregimer i andra linjen: R-GDP⁶, R-DHAP⁷, R-DHAX⁸ eller R-IKE⁹. Effektmässigt anses behandlingskombinationerna vara likvärdiga. Patienter ≤70 år och som vid utvärdering efter två behandlingscykler uppvisar cytostatikakänslig sjukdom bör övervägas för högdosbehandling (konditionering) och autolog SCT.¹⁰ Se figur 1 för behandlingsalgoritm. Totalt ges 3–4 behandlingscykler före högdosbehandlingen. Högdoskemoterapi med regimen BEAM¹¹ rekommenderas. Stamceller skördas¹² innan högdosbehandling och ges tillbaka till patienten efter cytostatikabehandling.

Patienter som inte anses aktuella för högdosbehandling och SCT, men som är i gott allmäntillstånd rekommenderas behandling med någon av följande behandlingsregimer: R-GEMOX¹³, pola-RB¹⁴ eller R-IME.¹⁵ Behandlingsregimerna bedöms vara likvärdiga med avseende på effekt. För patienter som inte är kvalificerade för stamcellstransplantation är målet med behandling att uppnå remission så länge som möjligt och att förlänga överlevnaden.

Behandlingsrekommendationerna för patienter som får återfall efter högdosbehandling är i huvudsak desamma för patienter som får sitt första recidiv. Skillnaderna består främst av att

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

⁵ Förkortning av behandlingskombination innefattande rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin och prednison. Cyklofosfamid, doxorubicin och vinkristin är cytostatika och prednison är ett kortisonpreparat som förstärker effekten av dessa. Rituximab är en antikropp riktad mot CD20, som hämmar cancercellernas tillväxt.

⁶ Förkortning av behandlingskombination innefattande rituximab, gemcitabin, prednison och cisplatin

⁷ Förkortning av behandlingskombination innefattande rituximab, dexametason, cytarabin och cisplatin

⁸ Förkortning av behandlingskombination innefattande rituximab, dexametason, cytarabin och oxaliplatin

⁹ Förkortning av behandlingskombination innefattande rituximab, ifosfamid, karboplatin och etoposid

¹⁰ Vid autolog stamcellstransplantation används patientens egna friska blodstamceller.

¹¹ Förkortning av behandlingskombination innefattande Cytarabin, etoposid, karmustin, melfalan

¹² Genom leukaferes

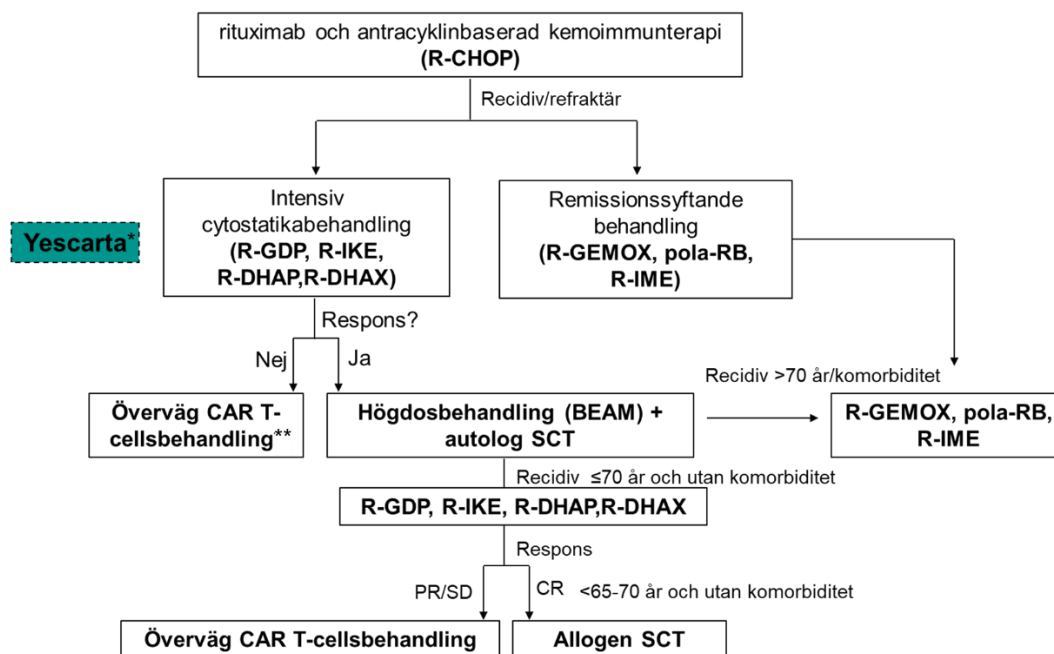
¹³ Förkortning av behandlingskombination innefattande rituximab, gemcitabin, oxaliplatin

¹⁴ Förkortning av behandlingskombination innefattande polatuzumab vedotin, rituximab, bendamustin,

¹⁵ Förkortning av behandlingskombination innefattande rituximab, ifosfamid, mitoxantron and etoposid

autolog SCT rekommenderas vid första recidiv medan allogen SCT¹⁶ rekommenderas vid recidiv efter högdosbehandling. Allogen SCT kan övervägas till patienter <65–70 år där hänsyn också tas till funktionsstatus och eventuell samsjuklighet. Stamcellstransplantation kräver annan behandling innan så att patienten uppnår remission, se figur 1.

Figur 1. Nationella rekommendationer om behandling vid DLBCL [1].



*Aktuell utvärdering av Yescarta avser behandling av DLBCL som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunoterapi.

**Endast Yescarta rekommenderas för närvarande av NT-rådet.

Förkortningar: R-CHOP= rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison, R-GDP =rituximab, gemcitabin, prednison och cisplatin, R-IKE=rituximab, ifosfamid, karboplatin och etoposid, R-DHAP=rituximab, dexametason, cytarabin och cisplatin, R-DHAX=rituximab, dexametason, cytarabin och oxaliplatin, R-GEMOX=rituximab, gemcitabin, oxaliplatin, pola-RB=polatuzumab vedotin, rituximab, bendamustin, R-IME= rituximab, ifosfamid, mitoxantron and etoposid, BEAM= cytarabin, etoposid, karmustin, melfalan, SCT = stamcellstransplantation, PR = partiellt svar, SD = stabil sjukdom, CR = komplett svar. CAR = chimär antigenreceptor

För patienter med refraktär sjukdom rekommenderas CAR-T-cellsbehandling. Utifrån inklusionskriterier i kliniska studier med CAR-T-cellsbehandling och internationella erfarenheter har den svenska RCC-CAR-gruppen¹⁷ utarbetat riktlinjer för behandling av DLBCL med CAR-T-cellsbehandling. Ingen övre åldersgräns uppges i riktlinjerna men allmäntillstånd och organfunktion bör sammantaget motsvara det man normalt kräver för autolog SCT.

I väntan på CAR-T-cellsbehandling kan patienter få så kallad överbryggande behandling. Bryggbehandlingen väljs utifrån vad patienten tidigare behandlats med och visat behandlingsrespons.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att behandlingsregimerna R-GDP, R-IKE, R-DHAP, följt av högdoskemoterapi (BEAM) och autolog SCT för patienter som svarat på behandlingen, är relevant jämförelsealternativ till Yescarta.¹⁸ Företaget uppger att jämförelsealternativet överensstämmer med nationella behandlingsrekommendationer. Företaget hänvisar även till erhållen informationen från företagets kliniska expert verksam i Sverige.

¹⁶ Vid allogen stamcellstransplantation används celler från annan givare.

¹⁷ Nationella arbetsgruppen stödjande till NT-rådet för handläggning av ärenden med avseende på CAR-T-cellbehandling.

¹⁸ Företaget uppger att standardbehandling att andra linjens behandling vid DLBCL är sedan lång tid tillbaka en behandling i flera steg, där behandlingssvar (komplett- eller partiell remission) på cytostatikabehandling krävs för att kunna gå vidare till konsoliderande högdosbehandling med autolog stamcellsstöd.

Jämförelsealternativ till Yescarta i den hälsoekonomisk analysen utgörs därmed av en korg av ovan nämnda platinumbaserade cytostatikakombinationer plus rituximab samt högdoskemoterapi och stamcellstranstransplantation. Ingående behandlingars fördelning baseras på studien ZUMA-7. Procentuella fördelningen mellan olika cytostatikakombinationer plus rituximab: DHAP (23%), R-GDP (25%) och R-IKE (51%). Procentuell andel som får högdosbehandling och autolog SCT uppgår till 36 respektive 35 procent, se även avsnitt 3.2.2.

TLV:s diskussion

DLBCL är en heterogen behandlingsgrupp. Behandlingsval för patienter som drabbas av återfall eller har refraktär sjukdom styrs bland annat av ålder, samsjuklighet, funktionsstatus och tidigare behandlingssvar. TLV:s expert uppger att för patienter med refraktär sjukdom och tidiga recidiv saknas effektiv behandling.

Enligt det Nationella vårdprogrammet är behandling i andra linjen antingen inriktad mot konsoliderande högdosbehandling med autolog SCT eller någon av behandlingsregimerna R-GEMOX, pola-RB eller R-IME.¹⁹ I de fall behandling är inriktad på högdosbehandling följt av autolog SCT rekommenderas platinumbaserade behandlingsregimer R-GDP, R-IKE, R-DHAP, R-DHAX.

Inför CAR-T-cellsbehandling bör patienter i allmänhet vara i ett gott allmäntillstånd och ha en hälsostatus där SCT är genomförbar.

Behandling med Yescarta kan enligt TLV:s expert troligen bli aktuellt hos två grupper av patienter, dels för patienter som av ålder inte är aktuella för autolog SCT, dels för patienter som har tidiga recidiv²⁰ eller refraktär sjukdom.

TLV:s expert uppger att patienter med R/R DLBCL som är yngre än 70 år och utan annan allvarlig sjukdom behandlas med intensiv cytostatika (DHAP, IKE eller GDP) för att sikta mot autolog SCT. Av dessa är det uppskattningsvis 50 procent som genomgår autolog SCT.

För äldre (>70 år) patienter som kan bli aktuella för CAR-T-behandling, men som ej är aktuella för autolog SCT, uppger TLV:s expert att de antingen får intensiv cytostatika (DHAP, IKE eller GDP) eller så kallad remissionsyftande behandling, såsom GEMOX, IME eller bendamustin med eller utan polatuzumab.

Enligt TLV:s expert får alla patienter rituximab, vilken kan bytas ut mot obinutuzumab om patienten är refraktär mot rituximab.

Sammantaget anser TLV:s expert att jämförelsealternativ till Yescarta i andra linjen i svensk klinisk praxis i första hand innefattar intensiv konventionell cytostatika med efterföljande autolog SCT för de som svarat på cytostatikabehandling.

Enligt TLV:s allmänna råd för ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2) bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. Ibland kan det emellertid vara motiverat att använda mer än ett jämförelsealternativ och i särskilda situationer kan det relevanta jämförelsealternativet utgöras av ett läkemedel som inte har samma indikation. Samtliga platinumbaserade kemoterapikombinationer (R-GDP, R-IKE, R-DHAP), följt av högdosbehandling och autolog SCT för de (<70 år) som svarar på behandlingen, kan utifrån ett kliniskt perspektiv anses vara relevanta behandlingsalternativ. Även om flera av behandlingsregimerna förefaller sakna godkänd indikation för den nu aktuella patientgruppen har de använts under en längre tid och är väl etablerade inom svensk klinisk praxis. Val av platinumbaserade kemoterapikombinationer uppges av

¹⁹ Remissionsyftande

²⁰ Indikation för Yescarta omfattar recidiv inom 12 månader efter avslutad behandling (1:a linjen).

TLV:s expert kunna variera över Sverige. Mot bakgrund av det anser TLV att det är rimligt att det relevanta jämförelsealternativet i detta fall utgörs av en behandlingsmix bestående av flera ingående behandlingar. Företagets sammansättning av korg med behandlingskombinationer har bedömts som kliniskt relevant av TLV:s expert. Den procentuella fördelningen mellan olika kemoterapibehandlingar som företaget redovisat uppges stämma överens med svensk klinisk praxis. Autolog SCT utförs i syfte att kunna ge högdosbehandling och är ett led i behandlingskedjan. SCT kan inte ensamt utgöra ett behandlingsalternativ. I ZUMA-7 var det 35 procent av patienterna som randomiserats till standardbehandling (SoC) som genomgick högdosbehandling med autologt SCT. TLV:s expert uppger att det kan förväntas se likadant ut i Sverige.

Standardbehandlingen, innefattande ovan nämnda cytostatikakombinationer, följt av högdosoterapi med autolog SCT, har inte utvärderats av TLV med avseende på kostnadseffektivitet. TLV noterar emellertid att majoriteten av de läkemedel som ingår i behandlingsregimerna R-GDP, R-IKE, R-DHAP och BEAM finns tillgängliga som generika. Glukokortikoider finns inom periodens-vara systemet och rituximab finns som biosimilar. Utifrån detta bedömer TLV att behandlingarna får antas vara kostnadseffektiva för den patientgrupp som aktuell utvärdering avser.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer i likhet med företaget att det relevanta jämförelsealternativet utgörs av en behandlingsmix av cytostatikakombinationerna, R-DHAP, R-GDP och R-IKE, följt av högdoskemoterapi (BEAM) med autolog SCT för de patienter som svarat på behandlingen. TLV utgår från en behandlingsmix enligt företagets föreslagna fördelning.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

Europeiskt marknadsgodkännande för Yescarta, med den aktiva substansen axikabtagenciloleucel (Axi-cel) baseras på studieresultat från en öppen enkelarmad fas I/II-studie (ZUMA-1, NCT02348216) [9].

Det kliniska underlaget för Axi-cel, vid behandling av DLBCL som recidiverat inom 12 månader, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi, består av en öppen randomiserad fas III-studie (ZUMA-7, NCT03391466) [10].

2.4.1 Kliniska studier

Metod

Till studien rekryterades patienter (≥ 18 år) med refraktär sjukdom eller med återfall inom 12 månader efter avslutad behandling. Tidigare erhållen behandling ska ha inkluderat en anti-CD20 antikropp och antracykliner.²¹ Övriga tillämpliga inklusionskriterier för studien är prestationsförmåga och funktionsstatus 0–1 enligt skalan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) och adekvat benmärg-, lever-, lung-, hjärt- och njurfunktion. Patienter rekryterade till studien har bedömts tolerera konsolidering med högdosbehandling (HDT) och autolog SCT.

Totalt randomiserades 359 patienter i förhållandet 1:1 till att få standardbehandling (SoC) eller en engångsdos av Axi-cel. Standardbehandling definieras som 2–3 cykler kemoimmunterapi (R-GDP, R-DHAP, R-DHAX eller R-IKE och R-ESHAP²²) följt av HDT och autolog SCT hos de med behandlings svar. Patienter som uppvisat behandlingsrespons efter 2–3 behandlingscykler av kemoterapi gick vidare till HCT och autolog SCT.²³ Randomiseringen var stratifierad

²¹ R-CHOP eller varianter därav.

²² Förkortning av behandlingskombination innefattande rituximab, etoposid, prednison, cytarabin och cisplatin. Behandlingskombinationen R-ESHAP omfattas inte av de nationella behandlingsrekommendationerna och företagets kliniska expert används inte kombinationen i Sverige. Endast ett fåtal (n=5) i ZUMA-7 behandlades med R-ESHAP

²³ Patienter där behandlingsrespons (partiellt eller komplett) ej påvisats efter 2–3 behandlingscykler av kemoterapi erbjuds annan behandling utanför studieprotokoll (3:e linjens behandling).

enligt svar på första linjens terapi (refraktär²⁴, recidiv ≤ 6 månader från påbörjad behandling och recidiv >6 och ≤ 12 månader från påbörjad behandling) och åldersjusterade IPI (0 till 1 och 2 till 3) såsom bedömt vid tidpunkt för screening. Patienter som tidigare genomgått SCT fick inte ingå i studien. Exkluderade från studien är även patienter som tidigare genomgått CAR-T-cellsbehandling samt CD19-riktad behandling. Se figur 2 för mer information om studien.

I väntan på CAR-T-cellsbehandling tilläts överbyggande terapi för patienter med hög sjukdomsburda. Tillåten bryggbehandling enligt studieprotokoll var dexametason/kortikosteroider.

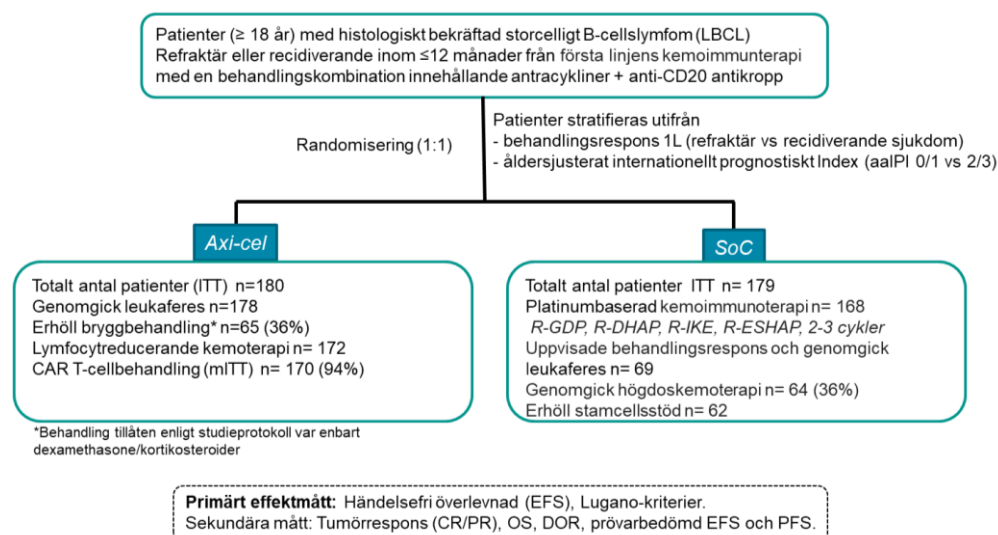
Överkorsning ("cross-over") från SoC-arm till behandling med Axi-cel är inte del av studieprotokollet. Patienter som inte svarar på behandling behandlas med lämplig icke studiespecifik efterföljande behandling. I SoC-armen rapporteras 120 patienter ha fått efterföljande behandling, varav CAR-T utgjort efterföljande behandling hos 80 procent av patienterna. I Axi-cel-armen rapporterades 70 patienter ha fått efterföljande behandling. Allogen eller autolog SCT ingick i efterföljande behandling för 27 procent av patienterna.

Effektmått

Det primära effektmåttet i studien är händelsefri överlevnad (event-free survival, EFS) utvärderat av en blindad central granskningskommitté. Sekundära effektmått i studien är: responsfrekvens (objective response rate, ORR), progressionsfri överlevnad (PFS), responsduration (duration of response, DOR) och total överlevnad (OS). I övrigt omfattar studien incidentrapportering av biverkningar och patientrapporterad hälsorelaterad livskvalitet (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L och VAS).

Behandlingsrespons utvärderas enligt Lugano-kriterierna på dag 50, 100 och 150 efter randomisering och fortsatte till och med månad nio eller fram till och med progression eller byta av behandling [11]. För responsutvärdering används positronemissionstomografi + datortomografi (PET-CT). Efter månad nio sker responsutvärdering vid misstanke om komplett/partiell respons eller progressiv sjukdom.

Figur 2. Studieöversikt ZUMA-7 [10].



²⁴ Definition av refraktär sjukdom i ZUMA-7 innebär att första linjens behandlingsregim inte resulterat i ett komplett svar.

Resultat

Baslinjekarakteristika

Baslinjekarakteristika för studiepopulationen framgår av Figur 1 i bilaga 1. DLBCL var den vanligaste lymfomtypen i studien (52 %). Medianålder för patienter i studien var 59 år (medelvärde: 57,2 år). 30 procent av patienter var ≥ 65 år (intervall: 21–81 år). Median uppföljningstid vid senaste databrytpunkt i januari 2023 avrundas till 47 månader. Majoriteten av patienter rekryterade till studien var refraktära (74%). Andel patienter randomiserade till behandling med Yescarta som fick bryggbehandling var 36 procent. Andel patienter i SoC-armen som genomgick autolog CD34+ SCT var 35 procent

Händelsefri överlevnad (EFS)

Händelsefri överlevnad (EFS) definierades som tid från randomisering till död, sjukdomsprogress eller byte till ny cancerbehandling. Patienter utan ett event innan sista datum för datainsamling censurerades vid tidpunkt för det senaste uppföljningstillfället. Primär analys av EFS sker när 250 händelser observerats. Fram till brytpunkten för datainsamling hade 252 händelser (Axi-cel $n=108$ och SoC = 144) observerats. Median EFS för patienter som behandlats med Axi-cel var 8,3 månader jämfört med 2 månader för SoC, se tabell 1 och figur 3. Medianuppföljningstid för Axi-cel var cirka 23 månader och för SoC 21 månader. Hasardkvot (HR), sannolikheten för att en viss händelse skall inträffa vid en viss tidpunkt, för Axi-cel vs SoC, uppgår till 0,40 (95% KI: 0,1, 0,5) och visar statistisk signifikans.

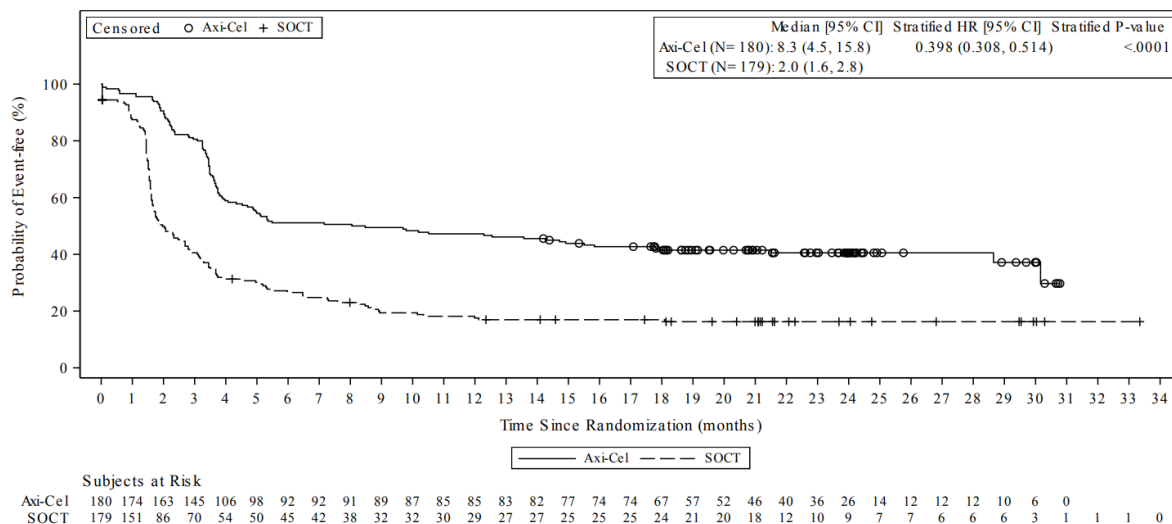
Tabell 1. Översikt av resultat från ZUMA-7, databrytpunkt mars 2021 [10]. Resultat avseende total överlevnad (OS) baseras på databrytpunkt från januari 2023.

Resultat från ZUMA-7	Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) $n=180$	Standardbehandling (SoC) $n=179$
Primärt effektmått		
EFS händelser, n	108 (60%)	144 (80%)
median	8,3 mån 95% KI: 4,5, 15,8	2,0 mån 95% KI: 1,6, 2,8
Typ av event, n		
Progression	82	75
Ny behandling	9	63
Återbehandlade med Axi-cel	2	0
Död	11	6
SD fram till dag 150 efter randomisering	4	0
KM-estimerad EFS, %		
3 mån	80,6	40,5
6 mån	51,1	26,6
12 mån	47,2	17,6
24 mån	40,5	16,3
EFS HR	0,40 95%KI: 0,1, 0,5 $p<0,001$	
Sekundära effektmått		
Antal som uppvisat ORR	150 (83%) 95%KI: 77,1, 88,5	90 (50%) 95%KI: 42,7, 57,8
Respons, n		
CR	117 (65%)	58 (32%)
PR	33 (18%)	32 (18%)
SD	5 (3%)	33 (18%)
PD	21 (12%)	38 (21%)
Odefinierad/övriga	4 (2%)	18 (10%)
DOR, median	26,9 mån	8,9 mån
PFS, median	14,9 mån 95%KI: 7,2, NE	5,0 mån 95%KI: 3,4, 8,5
KM-estimerad PFS, %		
3 mån	84,7	62,9
6 mån	57,8	47,5
12 mån	53,6	32,3
24 mån	46,3	30,9
PFS HR	0,56 95%KI: 0,41, 0,76	
OS, n	82 dödsfall (46%)	95 dödsfall (53%)
median	NR, 95%KI 28,6, NE	31,1 mån, 95%KI: 17,1, NE

KM-estimerad OS, %		
24 mån	60,4	51,4
48 mån	54,6	46,0
OS HR		0,73
		95%KI: 0,54, 0,98

EFS = Händelsefri överlevnad, DOR = Respondduration, PFS = progressionsfri överlevnad, OS= Total överlevnad
 ORR = behandlingsrespons (komplett- respektive partiell respons).

Figur 3. Kaplan Meier-kurva för EFS (databrytpunkt mars 2021) över tid (månader).



Subgruppsanalyser av EFS utifrån ålder, IPI, sjukdomstyp, refraktär vs recidiv ≤ 12 månader från påbörjad behandling, visar samstämmiga resultat med hela studiematerialet, se tabell 2.

Tabell 2. Subgruppsanalyser av EFS vid 24 månaders uppföljning (databrytpunkt mars 2021).

Subgrupper		Axi-cel händelser/n (%)	SoC händelser/n (%)	HR (95%KI)
ITT		108/180 (60)	144/179 (80)	0,40 (0,31, 0,51)
Behandlingsre- spons 1:a linjen	Primärt refraktär	85/133 (64)	106/131 (81)	0,43 (0,32, 0,57)
	Återfall ≤12 mån från 1:a linjen	23/47 (49)	38/48 (79)	0,34 (0,20, 0,58)
aalPI inför 2:a linjes behandling	0–1	54/98 (55)	73/100 (73)	0,41 (0,28, 0,58)
	2–3	54/82 (66)	71/79 (90)	0,39 (0,27, 0,56)
Typ	DLBCL	79/126 (63)	95/120 (79)	0,44 (0,32, 0,60)
	HGBL	15/31 (48)	21/26 (81)	0,28 (0,14, 0,59)
Ålder	<65 år	81/129 (63)	96/121 (79)	0,49 (0,36, 0,67)
	≥65 år	27/51 (53)	48/54 (83)	0,28 (0,16, 0,46)

Behandlingsrespons

Svarsfrekvens (Objective response rate, ORR) definierades som andel patienter med ett partiellt svar eller bättre (enligt Lugano-kriterier). Vid 24 månaders uppföljning observerades en statistiskt signifikant skillnad i ORR hos patienter som behandlades med Axi-cel jämfört med SoC, se tabell 1. Komplet svar (CR) uppnåddes hos 65 procent av patienterna som behandlats med Axi-cel och 32 procent av patienterna behandlade med SoC.

Progressionsfri överlevnad (PFS)

PFS definierades som tid från randomisering fram till första dokumenterade sjukdomshändelse, progression (enligt Lugano-kriterier) eller död, oavsett orsak. Om en patient inte upplever ett event innan sista datum för datainsamling censurerades patienten vid senaste

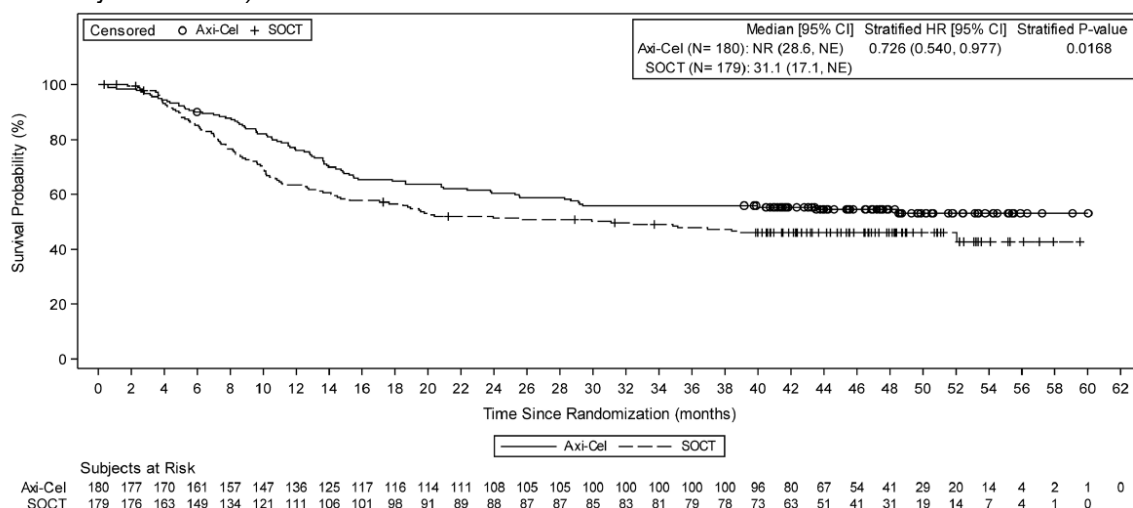
uppföljningstillfälle eller vid tidpunkt för start av ny behandling. Fram till och med brytpunkt för datainsamling i mars 2021 hade totalt 157 händelser observerats, se tabell 1. Kaplan-Meier estimerad PFS var i median 14,9 månader efter behandling med Yescarta jämfört med 5 månader hos patienter behandlade enligt SoC.

Total överlevnad (OS)

OS definierades som tid från randomisering till död, oavsett orsak. Enligt studieprotokoll sker primär (final) analys av OS när 210 dödsfall inträffat, eller senast fem år efter att första patienten behandlades. Analyser visar en totalöverlevnad till fördel för Axi-cel, se figur 4. Fram till brytpunkten för datainsamling hade 177 händelser observerats (Axi-cel n=82 och SoC n= 95). Median OS för patienter behandlade med SoC var 31,1 månader, se även tabell 1. Median OS för patienter som erhållit Axi-cel var ännu inte uppnådd (medianuppföljningstid Axi-cel: 47 månader).

Vid analyser som tar hänsyn till "cross-over" i SoC-armen var medianöverlevnaden cirka [...] månader. Estimerade HR efter justering för "cross-over" uppgår till [-----].

Figur 4. Kaplan Meier-kurva för OS vid en uppföljningstid för Axi-cel på i median 47 månader (databrytpunkt 25 januari 2023).



Oönskade händelser i de kliniska studierna

Hos alla patienter behandlade med Axi-cel respektive SoC i ZUMA-7 rapporterades minst en trolig behandlingsrelaterad biverkan. Förekomsten av allvarliga biverkningar (grad 3 eller högre) i ZUMA-7 var likvärdig mellan Axi-cel (66 procent) och SoC (78 procent). Biverkningar bedömdes vara orsak till dödsfall hos sju patienter behandlade med Axi-cel och hos två patienter behandlade enligt SoC.

Vanligt förekommande biverkningar (oavsett grad) som rapporterades för patienter som behandlades med Axi-cel i ZUMA-7 var: feber (93 procent), minskat antal vita blodkroppar (neutropeni) (44 procent) och högt blodtryck (44 procent).²⁵ Frekvensen av cytokinfrisättningsyndrom (av grad 3 eller högre) och neurologiska biverkningar var 6 procent respektive 21 procent vid behandling med Axi-cel. Majoriteten av rapporterad CRS och neurologiska biverkningar var övergående. Mediantiden till debut av CRS var 3 dagar (intervall: 1–10 dagar) och duration var i median sju dagar (intervall: 2–43 dagar).

²⁵ Flera av biverkningarna rapporterades är symptom som uppstår vid biverkningar såsom cytokinfrisättningsyndrom (cytokine release syndrome, CRS).

Enligt EMA:s bedömningsrapport är identifierade risker för Axi-cel i linje med tidigare erfarenheter från produkten.

TLV:s diskussion

TLV:s bedömning av effekt och säkerhet baseras på EMA:s Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) utvärdering. I EMA:s bedömningsrapport konstateras att CAR-T-cell-behandling med Axi-cel har en effektfördel jämfört med SoC. Den standardbehandlingen som använts i ZUMA-7 uppges vara i enlighet med europeiska behandlingsriktlinjer. EMA bedömer att studiens resultat avseende EFS, ORR och CR är tillräckliga för att anta en effektfördel av Axi-cel i förhållande till SoC. Studien är inte designad för att statistiskt påvisa en skillnad i överlevnad mellan Axi-cel och SoC. Biverkningsbilden för Axi-cel är i linje med tidigare bedömning som ansetts vara acceptabel.

Av EMA:s bedömningsrapport framgår att resultatet för EFS till en viss del kan vara biased till förmån för Axi-cel. Orsak till bias är att fler patienter i SoC-armen rapporterats byta behandling i direkt anslutning till randomisering, vilket delvis antas kunna bero på patienters preferens om behandling.²⁶ Att resultat är bias till förmån för Axi-cel antas inte påverka resultatet i en sådan omfattning att Axi-cel inte längre har effektfördel jämfört med SoC. EFS används i den hälsoekonomiska analysen. Företaget anser att EFS är ett relevant effektmått då start av efterföljande behandling i avsaknad av sjukdomsprogression är en kliniskt relevant händelse, eftersom sjukdomen då inte är kemosensitiv och patienter därmed inte kan gå vidare till efterföljande HDT med autolog SCT. Uppnådd stabil sjukdom är inte heller tillräckligt för att kunna gå vidare till HDT med autolog SCT. PFS ses som otillräckligt mått för att avgöra om en behandling inte fungerat. TLV:s expert uppger att EFS kan vara ett relevant surrogatmått i detta fall då varje event är en ogynnsam händelse.

Uppföljningsdata från ZUMA-7 är begränsad (vid senaste databrytpunkten är uppföljningstiden i median 47 månader och som längst cirka 60 månader uppföljningstid) sett i relation till förväntad livslängd hos långtidsöverlevare. För fas II-studien ZUMA-1, innefattande patienter med R/R DLBCL efter två eller fler linjer av systemisk terapi, finns mer uppföljningsdata. Vid databrytpunkt med medianuppföljningstid på 63 månader rapporteras pågående behandlingsvar hos cirka 30 procent av patienterna och estimerad OS vid fem år ligger strax över 40 procent [9].²⁷ Risken för återfall vid DLBCL är som störst under de första två åren [1, 5, 12]. TLV:s expert uppger att risken för sjukdomsåterfall är mycket liten för de patienter som varit återfallsfria i tre till fem år efter avslutad behandling och att överlevnaden för dessa närmar sig normalbefolkningen.

I EMA:s rapport påtalas att patientpopulationen i ZUMA-7 eventuellt inte speglar relevant patientpopulation i klinisk praxis, till exempel i andelen patienter med Aktiverad B-cell²⁸ (ABC) subtyp. TLV:s expert uppger att jämfört med gruppen R/R DLBCL patienter i Sverige så är studiepopulation i ZUMA-7 yngre och fler har refraktär sjukdom. TLV:s expert refererar till en svensk registerstudie innefattande samtliga R/R DLBCL patienter, behandlade mellan 2007–2018, där rapporterad medianåldern var 71 år och ungefär en tredjedel bedömts refraktära [5]. För patienter som genomgått autolog SCT var den rapporterad medianåldern 59 år. CAR-T-cellbehandling kan enligt TLV:s expert troligen bli aktuellt hos två grupper av patienter, dels för patienter som har tidigt recidiv eller refraktär sjukdom, dels för patienter som av ålder inte är aktuella för autolog SCT. Samtidigt behöver allmäntillstånd och organfunktion motsvara det man normalt kräver för en autolog SCT för att patienten ska vara aktuell för CAR-T-cellbehandling [1]. Subgruppsanalyser av primärt utfallsmått EFS (<65 år vs ≥65 år och refraktär sjukdom vs återfall) visar samstämmiga resultat med hela studiematerialet. För vidare diskussion se avsnitt 3.1.1.

²⁶ Antal patienter med ett event i samband med randomisering var för Axi-cel 2st och för SoC 10 st.

²⁷ Totalt 108 patienter behandlades med Yescarta i ZUMA-1 (NCT02348216), en fas 1/2 öppen, multicenter, enarmad studie med patienter med r/r aggressivt B-cells-NHL.

²⁸ Molekylära subtyper av DLBCL

TLV noterar att patientpopulationen i ZUMA-7 skiljer sig från den godkända indikationen. Patienter som inte är aktuella för HDT med autolog SCT, men som fortfarande är aktuella för CAR-T-behandling inkluderades inte i ZUMA-7. EMA anser att det är acceptabelt att extrapolera resultat avseende effekt och säkerhet till patientgruppen. Företaget framför att vissa effektdata nyligen publicerade för en äldre patientgrupp i en fas II-studie, ALYCANTE (n=69) [13]. Medianåldern för patienter behandlade med Axi-cel i ALYCANTE var 70 år. Redovisad PFS för patientgruppen var i median 11,8 månader. Estimerad OS efter 12 månader var strax under 80 procent.

36 procent av patienterna i Axi-cel-armen i ZUMA-7 har fått bryggbehandling med kortikosteroider. Annan bryggbehandling, såsom kemoimmunoterapi, tilläts inte i studien på grund av dess potentiellt sjukdomsmodifierande effekt. Företaget har framfört att deras kliniska expert uppskattat att cirka 80 procent av patienterna i Sverige förväntas få bryggbehandling med antingen strålbehandling eller polatuzumab vedotin +/- kemoterapi. Hur rekrytering av patienter i ZUMA-7 eventuellt påverkats av att enbart behandling med kortikosteroider tillåts vid bryggbehandling är osäkert.

Från NT-rådet finns en rekommendation utfärdad om att Yescarta kan användas för behandling av vuxna patienter med R/R DLBCL efter två eller flera linjer systemisk terapi. I SoC-armen av ZUMA-7 fick en majoritet av patienterna CAR-T-cellsbehandling (96/120) vid behov av efterföljande behandling. Företaget uppger att den andel som får CAR-T i Sverige är lägre. Hur pass många patienterna i Sverige som efter två eller fler linjer av systemisk terapi får CAR-T-cellsbehandling är okänt. Detta utvecklas vidare i den hälsoekonomiska delen, se avsnitt 3.1.1. TLV:s kliniska expert uppskattar att omkring 50 personer går vidare till CAR-T-cellsbehandling i år.

TLV:s bedömning:

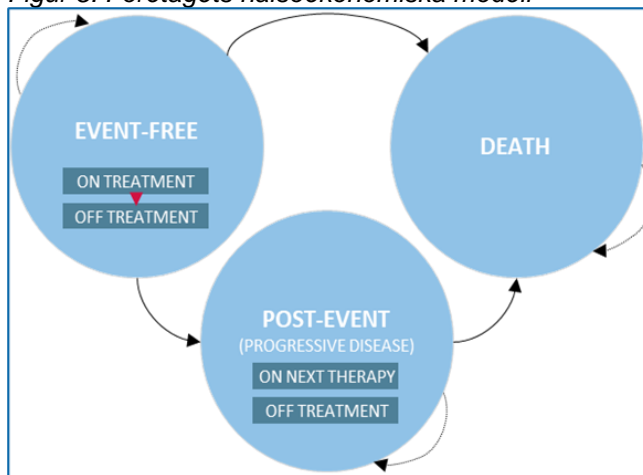
Behandling med Yescarta har visat en effektfördel jämfört med standardbehandling (bland annat med avseende på EFS, ORR, CR och OS) hos patienter med DLBCL som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunoterapi. TLV:s bedömning av effekt baseras i huvudsak på CHMP:s utvärdering. Effekten bedöms som kliniskt relevant. Det finns viss osäkerhet kring hur väl studiepopulationen överensstämmer med relevant patientgrupp i svensk klinisk praxis. Den relativa effekttorleken för EFS är förenad med osäkerhet.

3 Hälsoekonomi Yescarta

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell där behandling med Yescarta jämförs med standardbehandling (SoC) vid andra linjens behandling av DLBCL. SoC antas bestå av en korg av platinumbaserade kemoterapier (R-IKE, R-DHAP och R-GDP) följt av högdoskemoterapi samt autolog SCT för patienter som svarar på behandling.

Den hälsoekonomiska modellen är en Partitioned Survival Modell med tre hälsostadier: *innan händelse* (pre-event), *efter händelse* (post-event) och *död*. En händelse definieras som progressiv sjukdom, initiering av nästa linjens behandling eller död. Samtliga patienter startar i hälsostadiet *innan händelse*. I figur 5 nedan ges en illustration över modellen samt hur patienter kan förflytta sig mellan de olika hälsostadierna.

Figur 5. Företagets hälsoekonomiska modell



Företaget har använt sig av metoden mixture-cure för att modellera överlevnaden i de båda behandlingsarmarna. Metoden innebär att en del av patienterna betraktas som botade/långsiktigt sjukdomsfria av behandlingen. Det botade hälsotillståndet innebär att patienterna i princip inte har några uppföljningskostnader och att mortalitetsrisk och livskvalitet liknar den för normalbefolkningen.

Effektdata och patientkaraktäristika hämtas främst från fas III studien ZUMA-7 som studerar effekten av Yescarta i jämförelse med SoC. Patienterna är i genomsnitt 57 år vid modelleringens start och företaget antar en tidshorisont på 50 år.

TLV:s diskussion:

Jämfört med gruppen R/R DLBCL i Sverige verkar patienterna i ZUMA-7 vara yngre. En svensk registerstudie som inkluderar alla patienter med R/R DLBCL mellan åren 2007 - 2014 visar på en medianålder på 71 år [5]. Incidensen av DLBCL ökar med åldern och majoriteten insjuknar efter 60 års ålder. Samtidigt behöver patienter vara vid god fysisk status och utan betydande samsjuklighet för att vara aktuella för behandling med Yescarta. Detta skulle kunna tala för att patienter som kommer behandlas med Yescarta är något yngre än gruppen R/R DLBCL-patienter som helhet.

TLV:s bedömning: TLV anser det lämpligt att använda en mixture-cure-modell då en andel patienter med DLBCL genom behandling sannolikt uppnår långtidsöverlevnad. Detta gäller både patienter i Yescarta-armen och i jämförelsearmen.

TLV bedömer att genomsnittsålder för den svenska populationen är osäker. TLV gör ett antal känslighetsanalyser där medelåldern antas vara högre än i företagets grundscenario.

3.1 Effektmått

De kliniska effektmått som används i modellen är *händelsefri överlevnad* (EFS), *total överlevnad* (OS) och *tid till nästa behandling* (TTNT). Som beskrivits innan är en händelse definierad som progredierad sjukdom, om patienten påbörjar efterföljande behandling eller att patienten avlider.

För att fånga sannolikheten att en andel patienter är långsiktigt sjukdomsfria använder företaget en mixture cure model (MCM) för att modellera överlevnaden över tid. I en MCM uppskattas en andel patienter i respektive arm som botade/långsiktigt sjukdomsfria, vilket visar sig som plåtar i de extrapolerade överlevnadskurvorna.

3.1.1 Klinisk effekt

Händelsefri överlevnad (EFS)

För att modellera EFS har företaget utvärderat val av metod baserat på statistisk passform²⁹, det vill säga hur väl de skattade fördelningarna överensstämmer med bakomliggande Kaplan-Meier-estimat, samt utifrån klinisk rimlighet. Val av fördelning för att extrapolera EFS har endast en mindre inverkan på det hälsoekonomiska resultatet.

I företagets grundscenario modelleras EFS för patienter som behandlats med Yescarta med en log-logistisk fördelning, vilket genererar en andel långsiktigt sjukdomsfria patienter (cure fraction) på [--] procent. För patienter som fått SoC används en exponentialfördelning, vilket ger en andel långsiktigt sjukdomsfria patienter (cure fraction) på [--] procent. De valda fördelningarna har både den bästa statistiska passformen och ger rimliga skattningar enligt företagets expert.

Total överlevnad (OS)

Företaget har både kommit in med data från interimsanalysen och den primära analysen av ZUMA-7. Den primära analysen för OS, med en medianuppföljningstid på 47 månader, stärker företagets antagande om plåtaeffekter och långtidsöverlevnad.

För att modellera OS använder företaget en generaliserad gamma-fördelning för båda behandlingsarmarna. De valda fördelningarna uppskattar andelen patienter som kan anses vara långsiktigt sjukdomsfria (cure fraction). För de som behandlats med Yescarta är denna andel [--] procent, motsvarande andel för de som behandlats med SoC är [--] procent. Den längre uppföljningstiden av data gör att de olika fördelningarna för att extrapolera OS ger förhållandevis lika skattningar. Andelen långsiktigt sjukdomsfria varierar med [--] procent mellan den fördelning med högst respektive lägst andel, detta gäller både för Yescarta och för SoC.

Att andelen långsiktigt sjukdomsfria är högre för OS jämfört med EFS kommer av att patienter kan uppnå långtidsöverlevnad även av behandling i senare linje. Företaget menar att detta kan förväntas då bland annat CAR-T och stamcellstransplantation ingår i korgen av efterföljande behandling.

Långtidsöverlevnad

Med stöd av en studie av Assouline *et al.* menar företaget att patienter med R/R DLBCL som genomgått autolog SCT, och efter fem år fortsatt är eventfria, har en långtidsöverlevnad som kan jämföras med patienter som inte drabbats av cancer [14]. Även företagets kliniska experter instämmer med detta. Företaget menar att autolog stamcellstransplantation är en möjlighet till bibehållen remission och att samma effekt visats för CAR-T-cellsbehandlingar i tredje linjen.

I modellen fångas detta genom att efter fem år applicera en standardiserad moralitetskvot (SMR) på 1,09, vilket innebär att den långsiktigt sjukdomsfria populationen övergår till en

²⁹ Genom Akaike Information Criterion (AIC) och Bayesian Information Criterion (BIC)

mortalitetsrisk som är 9 procent högre än mortalitetsrisken hos den generella befolkningen i samma ålderskategori. Patienter som inte uppnår långsiktig sjukdomsfrihet har en ökad mortalitetsrisk till följd av sjukdomen.

De modellerade överlevnadskurvorna som ses i figur 6 nedan representerar en mix av patienter som är långsiktigt sjukdomsfria och patienter som återfallit i sin sjukdom.

Figur 6. Modellerad överlevnad för Yescarta och SoC i företagets grundscenario

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

Behandling med Yescarta i tredje linjen

I ZUMA-7 fick en stor andel patienter i SoC-armen CAR-T som efterföljande behandling. Av de 70 procent som fick efterföljande behandling fick 81 procent av patienterna CAR-T. Det finns idag en rekommendation om att Yescarta kan användas för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt DLBCL efter två eller flera linjer systemisk terapi. Företaget framför dock att den uppskattade användningen i Sverige är något lägre, att ungefär 50 procent av patienterna som är aktuella för behandling i tredje linjen får Yescarta. Uppskattningen baseras på expertutlåtanden från företagets kliniska expert verksam i Sverige.

Företaget har i en känslighetsanalys försökt justera för effekten av crossover genom en rank-preserving structural failure time (RPSFT) modell som i detta fall uppskattar en hasardkvot för total överlevnad om CAR-T exkluderas som efterföljande behandling. Enligt företaget har justeringen för crossover gjorts i enlighet med NICE:s riktlinjer för detta.

När effekten i SoC-armen justerats för crossover uppskattas HR till 0,42 i interimanalysen och [-----] i den uppdaterade analysen vilket ger en betydligt större effektskillnad jämfört med om ingen justering görs (HR=0,726). Företaget poängterar dock osäkerheten som följer av den höga graden av censurering i denna analys.

Om OS för patienter behandlade med SoC modelleras med hjälp av den crossoverjusterade HR (0,42) genereras en överlevnadskurva som är lägre än vad som ses i studien ORCHARRD men högre än vad som ses i studien SCHOLAR-1 [15, 16]. SCHOLAR-1 och ORCHARRD studerar båda patienter med R/R DLBCL efter första linjens behandling med R-CHOP. Enligt företagets kliniska experter bedöms detta som rimligt då resultaten i ORCHARRD representerar ett optimistiskt scenario och resultaten i SCHOLAR-1 ett pessimistiskt scenario för SoC-behandlade R/R DLBCL-patienter. Att modellera SoC-kurvan med en HR förutsätter även att antagandet om proportionella hasarder håller, vilket företaget menar inte är sannolikt i detta fall.

I företagets känslighetsanalys där de justerat för crossover (HR 0,42) ökar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) jämfört med företagets grundscenari³⁰. Att kostnaden per vunnet QALY ökar kommer av att den minskade kostnaden i jämförelsearmen väger tyngre än den ökade effektskillnaden som uppkommer vid crossoverjustering

Företaget resonerar att eftersom andelen som behandlas med CAR-T i tredje linjen sannolikt är mindre än i grundscenariot (81 procent) men högre än i känslighetsanalysen (0 procent) ligger kostnaden per vunnet QALY sannolikt någonstans däremellan.

TLV:s diskussion

Total överlevnad (OS)

Uppföljningstiden från ZUMA-7 är relativt lång och det går att urskilja början till platån i KM-kurvorna. Detta ger stöd för att använda en MCM, som gör det möjligt att anta olika mortalitetsrisk beroende på om patienten uppnår långsiktig sjukdomsfrihet och därmed långtidsöverlevnad eller inte. Uppföljningstiden i ZUMA-7 är däremot kort om man sätter det i relation till patienternas ålder och den återstående livslängden långtidsöverlevare kan förväntas ha. Detta skapar en osäkerhet gällande hur överlevnaden och den relativa effekten ser ut över tid. Ytterligare aspekter som bidrar till osäkerhet är att patienterna i ZUMA-7 kan vara yngre samt att en större andel patienter har primärt refraktär sjukdom jämfört med den förväntade svenska populationen. Hur dessa faktorer kan komma att påverka resultatet är osäkert. Subgruppsanalyser indikerar dock att äldre patienter inte förefaller ha en sämre effekt av Yescarta jämfört med gruppen som helhet, se tabell 2 avsnitt 2.4.1. Företaget hänvisar även till en studie av Houot R. *et al.* där resultaten visar på att effekten är jämförbar för äldre patienter [17]. Vidare menar företaget, med stöd från sin kliniska expert, att patienter med primärt refraktär sjukdom respektive tidigt recidiv kan förväntas ha samma behandlingssvar. Därmed bör det inte påverka analysen om andel med primärt refraktär sjukdom i ZUMA-7 skiljer sig från den förväntade svenska populationen.

Sammanfattningsvis är det liten skillnad i uppskattad överlevnad mellan fördelningsformerna och samtliga kan argumenteras ge rimliga skattningar av OS. Detta gäller både för patienter behandlade med Yescarta och med SoC. Mot bakgrund av osäkerheter gällande relativ effekt använder TLV i sitt grundscenariot den mest konservativa fördelningsformen, log-normal, för att modellera överlevnaden i Yescarta-armen. Även SoC-armen modelleras med en log-normal fördelning. Andelen långtidsöverlevare är i TLV:s analys 50 procent i Yescarta-armen och 44 procent i SoC-armen ([--] respektive [--] procent i företagets grundscenariot). Detta bedömer TLV illustrerar ett konservativt scenario av relativ effekt. TLV visar känslighetsanalyser där den mest optimistiska modellering av relativ effekt antas, vid denna analys minskar kostnaden per vunnet QALY. TLV bedömer att osäkerheten gällande total överlevnad, om något, talar för en lägre kostnad per vunnet QALY snarare än det omvända.

Långtidsöverlevnad

För en långsiktigt sjukdomsfri patient är det enligt TLV:s expert sannolikt att mortalitetsrisken med tiden övergår till att likna den för normalbefolkningen. TLV:s expert menar dock att det är rimligt att den är något förhöjd då patienter som haft ett återfall troligen har en ökad risk att dö både till följd av att sjukdomen recidiverat samt att behandlingen ökat risken för andra sjukdomar. Sammantaget anser TLV:s expert att företagets antagande om en nio procent högre mortalitetsrisk än normalbefolkningen kan vara rimligt. Både företaget och TLV presenterar känslighetsanalyser där detta antagande varierar. I känslighetsanalyserna antar TLV en SMR på 1,5 respektive 2 baserat på TLV:s tidigare utredning av Yescarta i 3L (Dnr 51/2018). Dessa känslighetsanalyser bedömer TLV illustrerar konservativa scenarion. Känslighetsanalyserna visar att resultatet är robust för förändring i antagandet.

³⁰ Även kostnader för efterföljande behandling med CAR-T har exkluderats.

Behandling med Yescarta i tredje linjen

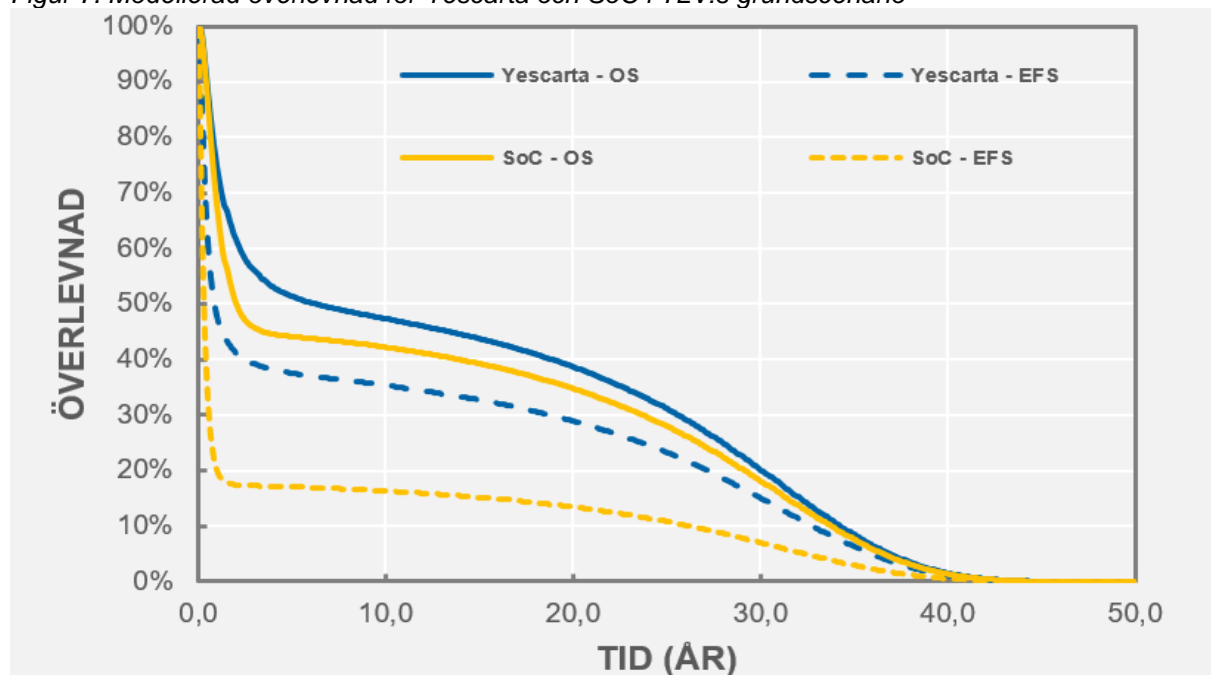
Det är osäkert hur många patienter som behandlas med CAR-T i tredje linjen. TLV:s kliniska expert uppskattar att omkring 50 patienter under år 2023 kommer få CAR-T-cellsbehandling i tredje linjen eller senare. Vidare uppges att om Yescarta rekommenderas i andra linjen så förvinner en del av den här gruppen som inte svarade på konventionell behandling. En crossoverjusterad analys (som utgår från att ingen får CAR-T i tredje linjen) ger en indikation på hur det hälsoekonomiska resultatet påverkas av andelen patienter som får CAR-T som efterföljande behandling.

I motsats till företagets crossoverjusterade analys minskar kostnaden per vunnet QALY något i jämförelse med grundscenariot i TLV:s analys. Att kostnaden per vunnet QALY minskar i TLV:s analys kommer av att den ökade effektskillnaden som uppkommer vid crossoverjustering väger tyngre än den minskade kostnaden i jämförelsearmen.

Enligt TLV:s bedömning ligger kostnaden per vunnet QALY sannolikt närmare en analys när 81% används än om 0% används. I TLV:s grundscenariot baseras därför andelen som får CAR-T i tredje linjen på ZUMA-7. I likhet med företaget genomför TLV en känslighetsanalys där inga patienter antas få detta.

I figur 7 ses överlevnadskurvorna som används i TLV:s grundscenariot.

Figur 7. Modellerad överlevnad för Yescarta och SoC i TLV:s grundscenariot



TLV:s bedömning: TLV ser ingen anledning att ändra fördelning för att modellera EFS då detta endast har en mindre inverkan på resultatet.

Samtliga fördelningsformer bedöms kunna ge rimliga skattningar av den totala överlevnaden. För Yescarta används den mest konservativa fördelningsformen log-normal. Även för SoC används en log-normalfördelning för att modellera OS.

I TLV:s grundscenariot antas 81% av patienterna i SoC-armen få CAR-T som efterföljande behandling, detta i enlighet med studien ZUMA-7. TLV visar även en känslighetsanalys där ingen patient i SoC-armen antas behandlas med Yescarta i tredje linjen.

Tid till nästa behandling (TTNT)

För både Yescarta och SoC ligger KM-kurvorna för TTNT nära men något över kurvan för EFS. Detta förklaras av att inte alla patienter som får ett event (och som fortfarande är vid liv) inleder efterföljande behandling. Företaget argumenterar att eftersom det finns möjlighet till långtidsöverlevnad eller remission även vid tredje linjens behandling och då främst med cellterapi, samt att analysen omfattar patienter som förväntas tolerera detta, är det sannolikt att de allra flesta patienterna kommer erbjudas aktiva behandlingar även i tredje linjen.

TTNT modelleras likt EFS och OS med en mixture cure modell och gompertzfördelningen har den bästa statistiska passformen i båda armarna.

Vid modellering av TTNT-kurvan för SoC avviker Weibullfördelningen från övriga fördelningsformer och ger en TTNT-kurva som ligger långt över KM-kurvan för TTNT. Företaget menar med stöd av sin kliniska expert att Weibullfördelningen inte kan anses ge en rimlig uppskattning av TTNT. I övrigt ger samtliga fördelningsformer liknande kurvor vid modellering av TTNT för patienter i SoC-armen. Även för patienter behandlade med Yescarta ger samtliga fördelningsformer liknande TTNT-kurvor.

I företagets grundscenario modelleras TTNT med en log-logistisk fördelning för både Yescarta- och SoC-armen. Val av fördelningsform för att modellera TTNT har endast en mindre inverkan på det hälsoekonomiska resultatet.

TLV:s diskussion:

Den analyserade gruppen är vid god fysisk status och utan betydande samsjuklighet vilket talar för att de allra flesta patienterna som upplever ett event (och som fortfarande är vid liv) kommer erbjudas någon form av efterföljande behandling. En TTNT-kurva som ligger något över EFS-kurvan framstår därmed som rimligt.

I företagets grundscenario ligger den modellerade TTNT-kurvan för SoC nedanför den modellerade EFS-kurvan under stora delar av det första året, efter ungefär ett år korsar TTNT-kurvan EFS-kurvan och ligger därefter ovanför. Eftersom en händelse definieras som initiering av ny behandling, progression eller död bör TTNT-kurvan inte ligga under EFS-kurvan.

Gompertzfördelningen har bäst statistisk passform och ger TTNT-kurvor som ligger ovanför EFS-kurvorna för Yescarta respektive SoC.

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario modelleras TTNT i Yescarta- respektive SoC-armen med gompertzfördelningen.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I ZUMA-7 presenteras statistiskt signifikanta fördelar i hälsorelaterad livskvalitet för Yescarta-armen både vid dag 100 och dag 150. Patientdata för hälsorelaterad livskvalitet samlades in med det generiska instrumentet EQ-5D-5L som sedan mappats till EQ-5D-3L-skalan. Dessa data har sedan omvandlats till nyttovärden för hälsorelaterad livskvalitet genom den svenska tariffen av Burström *et al.* [18].

I modellen antar företaget att livskvaliteten skiljer sig åt i de olika hälsostadierna. Därtill antas patienterna ha olika livskvalitet under tiden behandling med Yescarta respektive SoC pågår. Efter att behandlingarna avslutas antas ingen skillnad mellan behandlingsarmarna när det kommer till livskvalitet i de enskilda hälsostadierna.

Data över hälsorelaterad livskvalitet innan patienter upplever ett event (händelse) hämtas från studien ZUMA-7. För hälsostadiet *efter händelse* används livskvalitetsdata för progressionsfria patienter från studien ZUMA-1. ZUMA-1 studerar patienter med DLBCL behandlade med Yescarta respektive SoC i en senare behandlingslinje. Företaget argumenterar att

progressionsfria patienter i 3L motsvarar patienter som upplevt ett event i 2L. Detta antagande använde sig NICE av i motsvarande utredning som denna[19].

Patienter som efter fem år inte upplevt ett event övergår till en livskvalitet i likhet med den generella befolkningen (justerad för kön och ålder).

Vinsten av QALYs patienter behandlade med Yescarta gör kommer av att en större andel patienter upplever långsiktig sjukdomsfrihet och därmed har en högre livskvalitet än de patienter vars sjukdom fortskrider. I tabell 3 ses nyttovikter för respektive hälsostadie och behandling.

Tabell 3. Hälsorelaterad livskvalitet i respektive hälsostadie

Hälsostadie	Yescarta	SoC	Källa
Innan händelse – under behandling	0,781	0,77	ZUMA-7
Innan händelse – efter behandling avslutats	0,786		
Efter händelse	0,722		ZUMA-1
Långtidsöverlevare (inget event inom 5 år)	I likhet med normalpopulationen		Burström 2001

Företaget inkluderar inte några negativa nyttovikter till följd av biverkningar eftersom dessa antas fångas i den generella livskvaliteten under tiden patienten står på behandling.

TLV:s diskussion

Skillnaden i livskvalitet mellan patienter behandlade med Yescarta respektive SoC under tiden behandling pågår är osäker, i och med den korta tidsperioden dessa nyttovikter appliceras har antagandet endast en minimal inverkan på det hälsoekonomiska resultatet.

Även den långsiktiga livskvaliteten (från fem år och framåt) för långtidsöverlevare innebär viss osäkerhet. Det skulle kunna argumenteras att livskvaliteten, likt mortalitetsrisken, är något försämrad i förhållande till den generella befolkningen. En känslighetsanalys där livskvaliteten från hälsostadiet *efter händelse* används under hela tidshorisonten visar dock att antagandet inte har någon avgörande inverkan på resultatet.

TLV:s bedömning: Det bedöms vara en styrka att nyttovikterna är hämtade från kliniska studier av den aktuella patientgruppen. I stort bedöms nyttovikterna som rimliga och i enlighet med TLV:s tidigare bedömningar i ärenden vid behandling av DLBCL.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

I den hälsoekonomiska analysen inkluderas bland annat kostnader för läkemedel, administrering, olika typer av vårdbesök och uppföljning samt vård i livets slutskede.

I analysen skiljer sig resursutnyttjandet beroende på om patienten upplever långsiktig sjukdomsfrihet eller ej. Patienter som efter fem år fortfarande inte upplevt ett event antas i modellen vara långtidsöverlevare med minimalt resursutnyttjande. Efter fem år inkluderas därför inga kostnader för dessa patienter.

I avsnitt 3.2.1 till 3.2.6 ges en sammanställning av de kostnader som inkluderas i analysen.

3.2.1 Kostnader för Yescarta

Yescarta är en engångsbehandling utvecklad från patientens egna celler. Det första steget i behandlingen är därför att patienternas T-celler skördas via leukaferes. Därefter modifieras och framställs T-cellerna på ett laboratorium under ett par veckor, under tiden detta sker kan patienterna bryggbehandlas. Tre dagar innan cellerna återinförs får patienterna konditionerande kemoterapi, därefter ges infusionen av Yescarta. Efter att T-cellerna återinförts till kroppen befinner sig patienterna inlagda på sjukhus under en tid för övervakning och uppföljning. Detta beskrivs ytterligare i avsnitt 2.2.

Företaget antar, baserat på uppskattningar av deras kliniska expert, att patienter befinner sig på sjukhus under 14 dagar i samband med infusionen av Yescarta. Även TLV:s expert uppskattar att patienterna stannar i 14 dagar i samband med infusionen men att det är på väg att minska.

Kostnaden samt andelen patienter som genomgår respektive del i behandlingen beskrivs i tabell 4. Antaganden om patientandelar baseras på studien ZUMA-7.

Tabell 4. Kostnad samt andel som får respektive behandling i samband med Yescarta

Behandling	Andel som får behandlingen	Kostnad	
Leukaferes	98,9 %	7 857 kronor	
Bryggbehandling*	0 %	-	
Konditionering (fludarabin och cyclophosphamid)	95,6 %	Läkemedel	3 654 kronor
		Administrering	47 163 kronor
Yescarta	94 %	Läkemedel	3 380 000 kronor
		Administrering	140 136 kronor
Totalt		3 578 810 kronor	

*Bryggbehandlande kemoterapi antas i modellen bestå av dexamethason, denna kostnad menar företaget är negligierbar. I modellen inkluderas därför inga kostnader för bryggbehandling.

En mindre andel patienter återbehandlades med Yescarta i studien ZUMA-7. Företaget menar med stöd av sin kliniska expert att detta sannolikt inte kommer förekomma i Sverige, kostnader för återbehandling inkluderas därför inte i modellen.³¹

TLV:s bedömning: I TLV:s analyser antas återbehandling ske i enlighet med ZUMA-7 där en procent återbehandlades.

Det bedöms osäkert hur stor andel patienter som kommer bryggbehandlas innan infusionen av Yescarta. TLV visar en känslighetsanalys där 80 procent (i enlighet med ZUMA-7) patienter antas få bryggbehandling (av dessa får 50% polatuzumab+kemoterapi och 50% radioterapi). Analysen visar att kostnaden per vunnet QALY ökar, dock inte i någon större omfattning.

3.2.2 Kostnader för SoC

Samtliga patienter i jämförelsearmen antas få standardbehandling med platinumbaserad kemoterapi. I modellen antas en korg bestående av R-IKE (51%), R-GDP (25,5%) och R-DHAP (23,5%). Behandlingen pågår i cirka två månader och den totala läkemedels- och administreringskostnaden uppgår till cirka 100 000 kronor. En stor del av denna kostnad kommer från administreringskostnader då patienter antas vara inneliggande på sjukhus under en dag i samband med administrering av R-IKE och R-DHAP. R-GDP antas ges i öppenvården.

En andel patienter antas sedan vara lämpade för autolog SCT. Kostnader samt andel patienter som genomgår respektive steg i processen vid transplantationen presenteras i tabell 5 nedan. Antaganden om patientandelar baseras på studien ZUMA-7.

Tabell 5. Kostnad och andel patienter som genomgår respektive behandling i samband med autolog SCT

Behandling	Andel	Kostnad*
Insamling av stamceller	41%	31 873 kronor
Konditionering (BEAM)	36%	94 636 kronor

³¹ Enligt företaget sparas i vissa fall en uppsättning celler som skulle kunna användas vid återbehandling som tillhandahålls gratis mot förfrågan. Enligt företaget är det därför konservativt att inkludera full läkemedelskostnad för Yescarta vid återbehandling.

Autolog stamcellstransplantation	35%	288 442 kronor**
----------------------------------	-----	------------------

*Kostnader baseras på Södra regionvårdsnämndens prislista från 2022. Samma kostnader inkluderas vid behandling med autolog stamcellstransplantation i senare linjer. ** I denna kostnad inkluderas att patienter stannar på sjukhus under tre veckor efter transplantationen.

TLV:s diskussion:

TLV noterar att företaget antar att det inte förekommer någon kassation av läkemedel. Vialdelning i jämförelsearmen är dock ett konservativt antagande då kostnaderna i SoC-armen annars skulle varit högre vilket i sin tur gör att kostnaden per vunnet QALY minskar. Eftersom behandlingen endast pågår under en mycket begränsad tid har antagandet enbart en mindre inverkan på resultatet.

Enligt TLV:s expert kan patienter vara inneliggande på sjukhus under ett par dagar i samband med behandling med R-IKE och R-DHAP, vid R-GDP är patienten vanligtvis inte inneliggande. Företagets antagande om en dag inneliggande skulle därför kunna vara i underkant. Detta är ett konservativt antagande då högre administreringskostnader skulle minska kostnaden per vunnet QALY.

Kostnaden för autolog stamcellstransplantation i Södra regionvårdsnämndens prislista är betydligt högre 2023 jämfört med 2022. TLV uppdaterar därför denna kostnad. TLV:s expert menar att andelen som fortsätter till att genomgå autolog stamcellstransplantation kan vara rimlig. TLV gör en känslighetsanalys där andelen som genomgår stamcellstransplantation ökar. Både en högre kostnad samt en större andel som genomgår autolog SCT medför att kostnaden per vunnet QALY minskar.

TLV:s bedömning: TLV antar att 94 procent av patienterna behandlas med platinumbaserad kemoterapi, detta i enlighet med studien ZUMA-7.

TLV använder en kostnad på 333 292 kronor för autolog stamcellstransplantation, baserat på Södra Regionvårdsnämndens prislista från 2023.

3.2.3 Efterföljande behandling

Antaganden om efterföljande behandling, det vill säga tredje linjens behandling, baserar företaget på studien ZUMA-7.

I känslighetsanalyser gör företaget vissa justeringar med stöd av sin kliniska expert för att anpassa till svenska förhållanden. Enligt företagets expert kan det förväntas att efterföljande behandlingsalternativ för patienter som fått Yescarta i andra linjen kommer likna de alternativ som patienter idag behandlas med efter SoC.

Fördelning av efterföljande behandling (se tabell 6 nedan) påverkar endast kostnader och inte den modellerade effekten. Efter fem år antas inte längre några kostnader för efterföljande behandling.

Tabell 6. Fördelning av efterföljande behandling

Efterföljande behandling *	Yescarta	SoC
Rituximab - kemo	94%	24%
Opdivo	15%	3%
Keytruda	7%	4%
Pola-BR	17%	17%
Rituximab - Lenalidomid	10%	6%
Radioterapi	28%	29%
Allogen stamcellstransplantation	13%	5%
Yescarta	0%	81%
Autolog stamcellstransplantation	15%	5%

* Summerar till mer än 100% eftersom patienter kan få mer än en efterföljande behandling.

Kostnaden för Yescarta respektive autolog stamcellstransplantation antas vara densamma som vid andra linjens behandling. Kostnader för allogen stamcellstransplantation samt radioterapi hämtas från Södra Regionvårdsnämnden prislista.

TLV:s diskussion

TLV:s expert ser företagens sammansättning av korg med behandlingskombinationer för efterföljande behandling som relevant i svensk klinisk praxis.

Kostnaden för efterföljande behandling i SoC-armen är mycket hög och motsvarar en väldigt stor del av de totala kostnaderna för patienter behandlade med SoC. Detta kommer av att en stor andel patienter antas behandlas med CAR-T (Yescarta) i tredje linjen. Som tidigare diskuterats är det osäkert i vilken utsträckning patienter kommer behandlas med CAR-T efter avslutad behandling med SoC. Både TLV och företaget genomför känslighetsanalyser av detta antagande. I TLV:s analyser visas både en analys där både kostnader och effekt justeras samt en analys där endast kostnader justeras.

TLV:s bedömning: Andelen som får CAR-T som efterföljande behandling är osäker. TLV visar känslighetsanalyser som illustrerar hur kostnad per vunnet QALY påverkas av antagandet om CAR-T som efterföljande behandling.

3.2.4 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget har med stöd av sina kliniska experter uppskattat patienters resursutnyttjande i form av diverse läkarbesök, skanning och provtagning per månad. Företaget antar att resursutnyttjandet skiljer sig åt innan och efter patienten upplevt ett event. Företaget antar däremot ingen skillnad i resursutnyttjande beroende av om patienterna behandlats med Yescarta eller SoC. Enligt företagens expert minskar frekvensen för uppföljning efter två år för de patienter som fortfarande inte upplevt ett event, och efter fem år slutar de vanligtvis att följas. Detta menar företaget är i linje med antagandet om att kostnader minimeras efter att en patient varit fri från event i fem år. I tabell 7 finns en sammanställning över frekvens och kostnad för respektive resursutnyttjande.

Den genomsnittliga kostnaden per månad i stadiet innan respektive efter händelse uppgår till 13 679 kronor och 17 494 kronor. Den största skillnaden mellan stadierna uppkommer av det ökade antalet besök i öppenvården för patienter efter händelse.

Tabell 7. Kostnad samt frekvens per månad av övrigt resursutnyttjande.

Typ av resursutnyttjande	Kostnad	Antal besök/test per månad innan händelse	Antal besök/test per månad efter händelse
Distriktssköterska	1 051 kr	1,88	0
CT-skanning	2 903 kr	0,11	0,01
PET-CT	16 987 kr	0,11	0,01
Besök i öppenvården mån 1-6	3 333 kr	0,69	1
Besök i öppenvården mån 7-24	3 333 kr	0,34	1
Besök i öppenvården år 2-3	3 333 kr	0,2	1
Besök i öppenvården år 4-5	3 333 kr	0,14	1
Besök hos sjuksköterska	1 051 kr	1,88	0
Besök hos specialistsjuksköterska	1 051 kr	0,32	1,88
Dag i slutenvården	9 684 kr	0,18	0,16
Blodprov	357 kr	2,5	0,75

Slutligen inkluderar företaget en engångskostnad på 86 079 kronor för vård i livets slutskede för de patienter som avlider i modellen.

TLV:s bedömning: Kostnader och frekvens för vårdkostnader och resursutnyttjande har en mindre inverkan på resultatet och TLV har därför inte gjort någon djupare utredning i frågan.

3.2.5 Kostnader för oönskade händelser

I analysen inkluderas även kostnader för oönskade händelser så som cytokinfrisättningsyndrom, neurologiska händelser, trombocytbrist, blodbrist och febril neutropeni. Företaget menar att biverkningar som följer av behandling med Yescarta hanteras under den tid patienten stannar kvar på sjukhuset efter infusionen, därav inkluderas inga ytterligare kostnader för detta. Sammanfattningsvis har kostnader för oönskade händelser ingen avgörande inverkan på det hälsoekonomiska resultatet.

3.2.6 Indirekta kostnader

Inga indirekta kostnader finns inkluderade i företagets grundscenario. I modellen finns det möjlighet att inkludera indirekta kostnader sammankopplade med transport, produktivitetsförlust och förlorad tid.

4 Resultat

I följande avsnitt presenteras resultaten av både företagets och TLV:s analyser när Yescarta jämförs med standardbehandling (SoC) vid behandling av patienter med DLBCL som recidiverat inom 12 månader efter, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi.

Företaget presenterar ett grundscenari där kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) uppgår till cirka 586 000 kronor, dessa resultat återfinns i avsnitt 4.1.2. Företagets känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 4.1.3.

I TLV:s grundscenari uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 850 000 kronor. TLV:s grundscenari presenteras i avsnitt 4.2.2 och känslighetsanalyser återfinns i avsnitt 4.2.3.

4.1 Företagets grundscenari

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenari

- En mixture cure-modell används för att modellera EFS och OS.
- Ålder vid modelleringens start är 57,2 år.
- EFS extrapoleras med loglogistisk fördelning i Yescarta-armen och exponentialfördelning i SoC-armen.
- OS extrapoleras med en generaliserad gammafördelning i båda behandlingsarmar.
- TTNT extrapoleras med en loglogistisk fördelning i båda behandlingsarmarna.
- Andelen patienter behandlade med platinumbaserad kemoterapi antas vara 100% i SoC-armen.
- Återbehandling med Yescarta antas inte förekomma.
- Kostnaden för autolog SCT är 288 442 kronor.
- Ingen crossoverjustering görs.

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenari

I tabell 8 nedan redovisas företagets grundscenari. Behandlingskostnaden för Yescarta är betydligt högre än behandlingskostnaden för SoC i andra linjen. Däremot är kostnaden för efterföljande behandling i SoC-armen betydligt högre än motsvarande kostnad i Yescarta-armen. Som tidigare nämnt beror detta på den höga andel som får CAR-T (Yescarta) som efterföljande behandling i jämförelsearmen. Övriga kostnader skiljer sig relativt lite mellan de två patientgrupperna. Den beräknade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är 586 000 kr, med en QALY-vinst på 1,65.

Tabell 8. Resultat i företagets grundscenari

	Yescarta	Standardbehandling	Ökning/ Minskning
Kostnader i samband med behandling*	3 332 662 kr	253 022 kr	3 079 640 kr
Efterföljande behandlingskostnader	216 481 kr	2 358 175 kr	-2 141 694 kr
Kostnader för hantering av sjukdom	431 290 kr	416 796 kr	14 494 kr
Övriga sjukvårdskostnader	81 129 kr	68 783 kr	12 346 kr
Kostnader, totalt	4 061 562 kr	3 096 776 kr	964 786 kr
Levnadsår (odiskonterat)	[---]	[---]	2,90
QALYs (diskonterat)	[---]	[---]	1,65
Kostnad per vunnet QALY			585 663 kr kr

*För Yescarta inkluderas kostnader för Leukaferes, konditionering, läkemedel samt administrering, för SoC inkluderas kostnader för Platinumbaserad kemoterapi och autolog stamcellstransplantation.

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget presenterar flera känslighetsanalyser, vilka visas i tabell 9. Känslighetsanalyserna visar att resultatet är förhållandevis robust.

Kostnaden per vunnet QALY är högst i de analyser där en högre diskonteringsränta respektive en kortare tidshorisont används, samt när kostnader och effekter justerats för crossover. Att kostnaden per vunnet QALY ökar kommer av att den minskade kostnaden i jämförelsearmen väger tyngre än den ökade effektskillnaden vid crossoverjustering.

Tabell 9. Känslighetsanalyser i företagets grundscenario

Känslighetsanalyser		Skillnad Kostnad	Skillnad QALY	Kostnad/QALY
Grundscenario	-	964 786 kr	1,65	585 663 kr
Diskonteringsränta 3%	Kostnader = 0%, effekt = 0%	934 468 kr	2,49	375 137 kr
	Kostnader = 5%, effekt = 5%	978 210 kr	1,31	749 369 kr
	Kostnader = 3%, effekt = 0%	964 786 kr	2,49	387 309 kr
Tidshorisont 50 år	20 år	975 363 kr	1,28	760 586 kr
	40 år	964 750	1,65	568 268 kr
Standardiserad mortalitetskvot (SMR) 1,09	1,0	964 476 kr	1,68	575 315 kr
	1,18	965 019 kr	1,62	595 640 kr
Exkluderar socioekonomiskt perspektiv	Inklusive indirekta kostnader	844 357 kr	1,65	512 558 kr
SoC nyttovikter <i>under behandling innan event=0,77</i>	Ändrad till nyttovikter för " <i>efter behandling, innan event=0,786</i> "	964 786 kr	1,65	586 488 kr
Ingen crossoverjustering av jämförelsearmen (81% får Yescarta)	OS-kurvan för SoC modelleras med en HR=0,42. Inga kostnader för Yescarta som efterföljande behandling. I övrigt enligt ZUMA-7.	3 154 029 kr	4,58	689 176 kr
Ingen bryggbehandling vid behandling med Yescarta	Bryggbehandling inkluderas			
Efterföljande behandling enligt ZUMA-7	Efterföljande behandling i SoC-armen: Yescarta 81% i övrigt enligt klinisk expert*	926 035 kr	1,65	562 139 kr
Ingen crossoverjustering av jämförelsearmen (81% får Yescarta)	OS-kurvan för SoC modelleras med en HR=0,42.			
	Inga kostnader för Yescarta som efterföljande behandling. I övrigt baserat på svensk klinisk praxis.	3 334 220 kr	4,58	728 549 kr
	Efterföljande behandling i övrigt baserat på svensk klinisk praxis*			
Ingen bryggbehandling vid behandling med Yescarta	Bryggbehandling inkluderas			

* SoC-armen-uppskattning av efterföljande behandling i svensk klinisk praxis enligt företagets kliniska expert: R-chemo 45%, Nivolumab 0%, Pembrolizumab 0%, Pola-BR 15%, R-lenalidomide 0%, Radiotherapy 27%, Allogen SCT 5%, CAR-T 50%, ASCT 0%. Detta omfördelas sedan beroende på andel som får Yescarta.

4.2 TLV:s grundscenario

4.3 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- EFS extrapoleras med en loglogistisk fördelning i Yescarta-armen och en exponentialfördelning i SoC-armen.
- OS extrapoleras med en log-normalfördelning i Yescarta- respektive SoC-armen.
- TTNT extrapoleras med en Gompertzfördelning i båda behandlingsarmarna.
- Andelen patienter behandlade med platinumbaserad kemoterapi antas vara 94% i SoC-armen.
- Återbehandling av Yescarta antas förekomma i enlighet med studien ZUMA-7 (1% av patienterna).
- Kostnaden för autolog stamcellstransplantation är 333 292 kronor.
- Ingen crossoverjustering görs.

4.3.1 Resultatet i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario uppskattas kostnaden per vunnet QALY till cirka 850 000 kronor och QALY-vinsten till 1,16. Även i TLV:s grundscenario är behandlingkostnaden för Yescarta betydligt högre än den för SoC i andra linjen. Samtidigt som förhållandet är omvänt i tredje linjen till följd av den stora andel SoC-patienter som får Yescarta som efterföljande behandling.

Tabell 10. Resultat i TLV:s grundscenario

	Yescarta	Standard-behandling	Ökning/ Minskning
Kostnader i samband med behandling*	3 379 596 kr	262 167 kr	3 117 429 kr
Efterföljande behandlingkostnader	219 709 kr	2 344 734 kr	-2 125 025 kr
Kostnader för hantering av sjukdom	413 036 kr	431 442 kr	-18 406 kr
Övriga sjukvårdskostnader	82 183 kr	67 993 kr	14 191 kr
Kostnader, totalt	4 094 523 kr	3 106 335 kr	988 188 kr
Levnadsår (odiskonterat)	13,98	12,25	1,72
QALYs (diskonterat)	7,40	6,24	1,16
Kostnad per vunnet QALY			852 473 kr

*För Yescarta inkluderas kostnader för Leukaferes, konditionering, läkemedel samt administrering, för SoC inkluderas kostnader för Platinumbaserad kemoterapi och autolog stamcellstransplantation.

4.3.2 TLV:s känslighetsanalyser

Även TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnad per vunnet QALY i majoriteten av analyserna inte förändras i någon stor omfattning. Den analys som ger den högsta kostnaden per vunnet QALY är när andel SoC-patienter som får Yescarta som efterföljande behandling minskar (utan att effekten justeras). Eftersom kostnaden för Yescarta som tredje linjens behandling är väldigt hög i SoC-armen får en minskning med elva procentenheter stor inverkan på de totala kostnaderna och därmed även kostnaden per vunnet QALY.

Den analys som visar lägst kostnad per vunnet QALY rör antagandet om relativ effekt på total överlevnad. TLV:s känslighetsanalyser av den relativa effekten visar att detta är en osäkerhet som framför allt indikerar en lägre kostnad per vunnet QALY.

I TLV:s ena scenarioanalys för crossover justeras både effekt och kostnader. Analysen visar att kostnaden per vunnet QALY minskar, vilket är motsatsen till vad företaget observerar i

motsvarande analys. Detta kan förklaras av att QALY-vinsten är relativt lika i TLV:s och företags crossoverjusterade analys, men skiljer sig i större utsträckning i grundscenariona där TLV:s QALY-vinst är lägre än företags. Däremot är skillnaden i kostnader mellan analyserna relativt lika för TLV och företaget. I TLV:s crossoverjusterade analys väger därmed skillnaden i effekt tyngre än skillnaden i kostnader.

Tabell 11. Känslighetsanalyser i TLV:s grundscenario

Känslighetsanalyser		Skillnad Kostnad	Skillnad QALY	Kostnad/QALY
Grundscenario	-	988 188 kr	1,16	852 473 kr
OS modelleras med log-normal i båda armar.	OS modelleras med de fördelningar som ger störst relativ effekt (Y: Gompertz, SoC: Generaliserad gamma)	952 973 kr	1,67	569 543 kr
	OS modelleras med de fördelningar som ger minst relativ effekt (Y: log-normal, SoC: gamma)	983 032 kr	1,09	905 722 kr
Patienters startålder 57,2	60 år	991 867 kr	1,08	918 852 kr
	65 år	996 125 kr	0,94	1 058 200 kr
Standardiserad mortalitetskvot (SMR) 1,09	1,5	991 793 kr	1,09	906 810 kr
	2,0	994 068 kr	1,03	964 181 kr
Hälsorelaterade livskvalitet, för eventfria patienter övergår den till normalpopulationens livskvalitet efter fem år.	Övergår inte till normalbefolkningens livskvalitet.	988 188 kr	1,10	899 450 kr
Ingen crossoverjustering av SoC-armen	OS-kurvan för SoC modelleras med en HR=0,42 Inga kostnader för Yescarta som efterföljande behandling.	3 209 748 kr	4,54	706 729 kr
	Endast kostnader justeras, Andel som får Yescarta ändras till 70%*	1 265 627 kr	1,16	1 091 809 kr
Ingen bryggbehandling vid behandling med Yescarta	80% får bryggbehandling, enligt ZUMA-7. Av dessa får 50% polatuzumab+kemoterapi och 50% radioterapi	1 004 036 kr	1,16	900 651 kr
Antar vialdelning vid behandling av R-IKE, R-DHAP, R-GDP	Ingen vialdelning	978 714 kr	1,16	844 300 kr
Andel patienter i SoC-armen som får autolog stamcells-transplantation (efter intensiv kemoterapi) är 34,6%.	40%	964 039 kr	1,16	831 640 kr
	50%	918 390 kr	1,16	792 261 kr
Frekvens av resursutnyttjande innan händelse	10% minskat resursutnyttjande	975 133 kr	1,16	841 211 kr
	10% ökat resursutnyttjande	1 001 243 kr	1,16	863 735 kr
Frekvens av resursutnyttjande efter händelse	10% minskat resursutnyttjande	1 003 084 kr	1,16	865 323 kr
	10% ökat resursutnyttjande	973 292 kr	1,16	839 623 kr

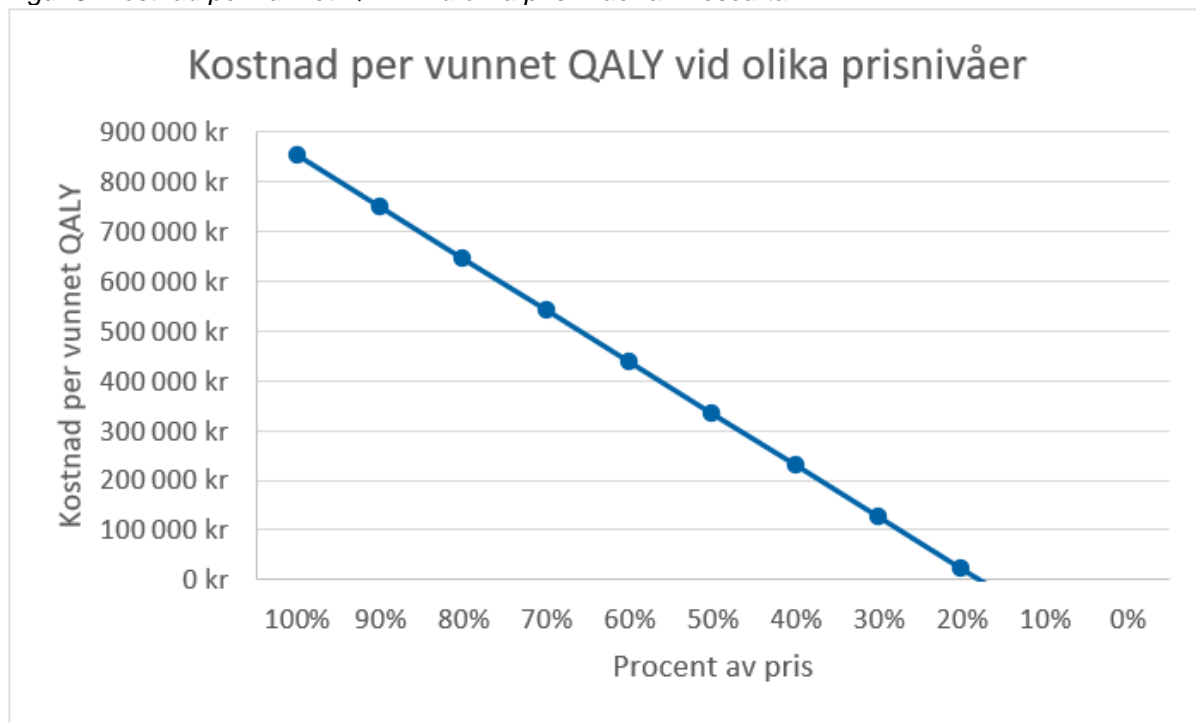
*Notera att denna analys är något bristfällig då de minskade andelarna inte fördelats ut på övriga efterföljande behandlingar. Detta hade fått Kostnad per vunnet QALY att minska något.

4.3.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer av Yescarta

I figur 8 presenteras kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario vid olika prisnivåer av Yescarta. Notera att när priset för Yescarta minskar påverkar detta kostnaderna i både Yescarta- och SoC-armen.

För varje tio procent som priset minskar sjunker kostnaden per vunnet QALY med cirka 104 000 kronor.

Figur 8. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer av Yescarta



4.3.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i resultaten bottnar i den relativa effekten och effekten över tid. I TLV:s grundscenario antas därför en mer konservativ relativ effektskillnad för total överlevnad. TLV:s känslighetsanalyser rörande relativ effekt (som följer av valda fördelningsformer) visar att detta är en osäkerhet som framför allt indikerar en lägre kostnad per vunnet QALY.

Ytterligare osäkerheter rör vilken omfattning patienter idag behandlas med Yescarta i tredje linjen. Detta har en stor inverkan på kostnader och effekter. Hur effekten påverkas av crossoverjustering är svårt att förutse då dessa analyser baseras på data med hög grad av censurering.

Sammanfattningsvis bedöms osäkerheten som hög. TLV:s känslighetsanalyser visar dock att resultatet är förhållandevis robust vilket minskar osäkerheterna.

4.4 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att cirka [-----] patienter per år skulle falla inom indikationen. Antal patienter som förväntas erhålla behandlingen i andra linjen bedömer företaget är cirka [-----] per år. TLV antar, med stöd från expert, att antalet patienter som i dagsläget behandlas med Yescarta i tredje linjen rimligtvis kommer minska om patienter börjar behandlas redan under andra linjen.

4.5 Samlad bedömning av resultaten

TLV har gjort en hälsoekonomisk bedömning av Yescarta vid behandling DLBCL som recidiverat inom 12 månader efter avslutad behandling, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi. Relevant jämförelsealternativ utgörs av standardbehandling (SoC) som är en korg av flera olika platinumbaserade behandlingsregimer, följt av högdoskemoterapi med autologt SCT för de patienter som svarat på behandlingen med cytostatikakombinationen.

Effektdata för den aktuella hälsoekonomiska bedömningen hämta från fas III-studien ZUMA-7 där Yescarta visat en signifikant förlängd tid till event och död. Median uppföljningstid för total överlevnad var 47 månader. I den hälsoekonomiska modellen uppskattas en andel patienter i respektive behandlingsarm bli långsiktigt sjukdomsfria och därmed långtidsöverlevare.

Eftersom Yescarta idag är rekommenderad som tredje linjens behandling motsvarar denna analys i princip en jämförelse mellan Yescarta som andra respektive tredje linjens behandling.

Priset per patient för en engångsinfusion av Yescarta är 3 380 000 kronor. Vid behandling med Yescarta tillkommer även kostnader för leukaferes, kemoterapi, administrering samt övervakning. Den totala kostnaden för behandling med Yescarta uppgår därför i de hälsoekonomiska beräkningarna till cirka 3 580 000 kronor. Vid detta pris är kostnaden per vunnet QALY 850 000 kronor enligt TLV:s beräkningar. Vid detta pris är kostnaden per vunnet QALY 850 000 kronor enligt TLV:s beräkningar. Analysen är förknippad med osäkerheter men känslighetsanalyser visar på förhållandevis robusta resultat.

5 Referenser

- [1] RCC, "Nationellt vårdprogram Aggressiva B-cellslymfom version: 6.0," 2023-01-25 2023.
- [2] R. Syd, "Nationella kvalitetsregistret för lymfom Årsrapport nationellt kvalitetsregister, Diagnosår: 2000 - 2020.," 2021.
- [3] K. E. Ekstroem Smedby *et al.*, "Treatment Intensity, Timing of Relapse and Outcome of 713 Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in a Population-Based Setting in Sweden," *Blood*, vol. 134, no. Supplement_1, pp. 4111-4111, 2019, doi: 10.1182/blood-2019-123785.
- [4] K. Sonnevi, T. Wasterlid, C. M. Melen, S. Harrysson, K. E. Smedby, and B. E. Wahlin, "Survival of very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma according to treatment intensity in the immunochemotherapy era: a Swedish Lymphoma Register study," *Br J Haematol*, vol. 192, no. 1, pp. 75-81, Jan 2021, doi: 10.1111/bjh.16737.
- [5] S. Harrysson *et al.*, "Outcomes of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and influence of chimaeric antigen receptor T trial eligibility criteria in second line-A population-based study of 736 patients," *Br J Haematol*, vol. 198, no. 2, pp. 267-277, Jul 2022, doi: 10.1111/bjh.18197.
- [6] EMA, "EPAR - Assessment report Yescarta. Procedure No. EMA/804955/2022.," 15 September 2022 2022.
- [7] EMA, "Yescarta: EPAR - Product Information (produktresumé) EMEA/H/C/004480 - R/0056," 24/07/23 2023.
- [8] van de Wiel L, Tsang J, and e. a. Vunnum S, "Commercial Manufacturing Experience of Axicabtagene Ciloleucel Delivery in Europe: From the First 2 Years to the Latest 2 Years. Poster #198," *Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation.*, 2023. [Online].
- [9] S. S. Neelapu *et al.*, "Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma," *Blood*, vol. 141, no. 19, pp. 2307-2315, May 11 2023, doi: 10.1182/blood.2022018893.
- [10] F. L. Locke *et al.*, "Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma," *The New England journal of medicine*, vol. 386, no. 7, pp. 640-654, Feb 17 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2116133.
- [11] B. D. Cheson *et al.*, "Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 32, no. 27, pp. 3059-68, Sep 20 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [12] S. Harrysson *et al.*, "Incidence of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) including CNS relapse in a population-based cohort of 4243 patients in Sweden," *Blood Cancer J*, vol. 11, no. 1, p. 9, Jan 7 2021, doi: 10.1038/s41408-020-00403-1.
- [13] R. Houot *et al.*, "Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial," *Nat Med*, vol. 29, no. 10, pp. 2593-2601, Oct 2023, doi: 10.1038/s41591-023-02572-5.
- [14] S. Assouline *et al.*, "The conditional survival analysis of relapsed DLBCL after autologous transplant: a subgroup analysis of LY12 and CORAL," *Blood Adv*, vol. 4, no. 9, pp. 2011-2017, May 12 2020, doi: 10.1182/bloodadvances.2020001646.
- [15] G. W. van Imhoff *et al.*, "Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 35, no. 5, pp. 544-551, Feb 10 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.69.0198.
- [16] M. Crump *et al.*, "Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study," *Blood*, vol. 130, no. 16, pp. 1800-1808, Oct 19 2017, doi: 10.1182/blood-2017-03-769620.

- [17] R. Houot *et al.*, "Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial," *Nature Medicine*, vol. 29, no. 10, pp. 2593-2601, 2023/10/01 2023, doi: 10.1038/s41591-023-02572-5.
- [18] K. Burstrom, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," *Qual Life Res*, vol. 10, no. 7, pp. 621-35, 2001, doi: 10.1023/a:1013171831202.
- [19] N. I. f. H. a. C. E. (NICE), "Axicabtagene ciloleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after first-line chemoimmunotherapy Technology appraisal guidance [TA895]," 07 June 2023 2023. [Online].

Bilagor

Bilaga 1

Figur 1. Demografi och baslinjekarakteristika för studiepopulation i ZUMA-7.

	Axicabtagene ciloleucel (n=180)	SOC (n=179)	Overall (n=359)
<i>ECOG PS, n (%)</i>			
0	95 (53)	100 (56)	195 (54)
1	85 (47)	79 (44)	164 (46)
<i>Disease stage, n (%)</i>			
I	10 (6)	6 (3)	16 (4)
II	31 (17)	27 (15)	58 (16)
III	35 (19)	33 (18)	68 (19)
IV	104 (58)	113 (63)	217 (60)
<i>Derived response to 1L therapy at randomisation, n (%)</i>			
Primary refractory	133 (74)	132 (74)	265 (74)
Relapse ≤6 months of 1L therapy completion	26 (14)	22 (12)	48 (13)
Relapse >6 and ≤12 months of 1L therapy completion	20 (11)	24 (13)	44 (12)
Missing	1 (1)	1 (1)	2 (1)
<i>Disease type per central laboratory, n (%)</i>			
DLBCL	94 (52)	94 (53)	188 (52)
DLBCL, NOS	32 (18)	26 (15)	58 (16)
HGBL, NOS	0 (0)	1 (1)	1 (0)
HGBL, with MYC/BCL2/BCL6 rearrangements	31 (17)	25 (14)	56 (16)
Not confirmed	15 (8)	13 (7)	28 (8)
Other	5 (3)	5 (3)	10 (3)
Missing	3 (2)	15 (8)	18 (5)
<i>Splenic involvement, n (%)</i>			
Yes	19 (11)	33 (18)	52 (14)
No	161 (89)	146 (82)	307 (86)
<i>Extranodal disease, n (%)</i>			
Yes	103 (57)	120 (67)	223 (62)
No	77 (43)	59 (33)	136 (38)
<i>Bulky disease, n (%)</i>			
Yes	13 (7)	16 (9)	29 (8)
No	167 (93)	163 (91)	330 (92)
<i>Bone marrow involvement, n (%)</i>			
Yes	17 (9)	15 (8)	32 (9)
No	163 (91)	164 (92)	327 (91)

Abbreviations: 1L: First-line; DCO: Data cut off; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n: Number; NOS: Not otherwise specified; PS: performance status; SOC: Standard of care.

Source: Locke et al. 2021⁵⁴