

Medicinrådets anbefaling vedr. axicabtagene cilouleucel til behandling af diffust storcellet B- cellelymfom

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. september 2024

Ikrafttrædelsesdato 25. september 2024

Dokumentnummer 201085

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)

Indikation Voksne patienter med recidiveret eller refraktært (R/R) DLBCL og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) efter to eller flere andre systemiske behandlinger

Lægemiddelfirma Gilead

ATC-kode L01XX70

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 1. december 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 12. april 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 16. august 2024

Rådets anbefaling 25. september 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 22 uger og 4 dage (114 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lymfekræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** axicabtagene ciloleucel til behandling af voksne patienter med kræfttyperne recidiveret eller refraktært (R/R) DLBCL og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) efter to eller flere andre systemiske behandlinger.

Medicinerådet vurderer, at behandling med axicabtagene ciloleucel øger overlevelsen for patienter med DLBCL sammenlignet med den nuværende standardbehandling med kemoterapi i kombination med rituximab. Det er dog usikkert, hvor stor overlevelsesgevinsten af axicabtagene ciloleucel er i forhold til den nuværende standardbehandling.

Axicabtagene ciloleucel er væsentligt dyrere end den nuværende standardbehandling.

Medicinerådet vurderer dog samlet set, at omkostningerne til axicabtagene ciloleucel er rimelige i forhold til effekten af behandlingen, selv når usikkerhederne om effekten tages i betragtning.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 26. september 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet axicabtagene ciloleucel (axi-cel) til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktært (r/r) DLBCL og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) efter to eller flere andre systemiske behandlinger.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Gilead.

Diffust storcellet B-cellelymfom

DLBCL er en aggressiv undertype af non-Hodgkins-lymfom (NHL), der kan opstå *de novo* eller udvikles fra andre undertyper af NHL. Der diagnosticeres ca. 500 tilfælde årligt i Danmark, og incidensen er stigende [4]. Risikoen for at udvikle DLBCL øges med alderen, og medianalderen ved diagnostetidspunktet er 67 år [4].

Med udgangspunkt i danske registerdata fra perioden 2015-2020 estimeres ca. 30 DLBCL-patienter om året at gå videre til 3. linjebehandling

Den samlede population af patienter med R/R DLBCL har en dårlig prognose, og patienter, der er primært refraktære overfor 1. linjebehandling, har en dårligere prognose end patienter, der får relaps [3,6–8].

Axicabtagene ciloleucel

Axi-cel er er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktært (r/r) DLBCL og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) efter to eller flere andre systemiske behandlinger.

Axi-cel er et CD19-rettet genetisk modificeret autologt T-celle-immunterapiprodukt, der udtrykker en CAR, der binder til CD19-udtrykkende celler og indeholder det kostimulatoriske domæne CD28. Fra leukafere-seproduktet isoleres og aktiveres T-celler, der efterfølgende transfekteres med en lentiviral vektor med den specifikke CD19 CAR. Til sidst ekspanderes CAR-T-cellerne. Det færdige produkt reinfunderes i patienten, som forinden har fået en forbehandling med lymfocytdepleterende kemoterapi.

Axicabtagene ciloleucel leveres som en celsuspension af CAR-positive autologe T-celler. Måldosen er 2×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler pr. kg legemsvægt (inden for et interval på $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celler/kg), med et maksimum på 2×10^8 CAR-positive, levedygtige T-celler til patienter, der vejer 100 kg og derover.

Axi-cel har ATC-koden: L01XL03 og er et advanced therapy medicinal product (ATMP).

Nuværende behandling i Danmark

I henhold til de nuværende retningslinjer findes der ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til 3. linjebehandling af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL [2,3]. Denne patientgruppe tilbydes den bedste tilgængelige behandling. Hvis sygdommen er kemosensitiv, kan allogene knoglemarvstransplantation anvendes til at



konsolidere behandlingen og er potentielt kurativ. Hvis der ikke er mulighed for allogen knoglemarvstransplantation, kan det ikke forventes, at 3. linjebehandling vil være kurativ.

Det anbefales at overveje eksperimentel behandling, når denne er tilgængelig. Behandlingsregimerne har forskellig intensitet og bivirkningsprofil. Valget af behandling vurderes for den enkelte patient og afhænger blandt andet af muligheden for allogen stamcelletransplantation, performancestatus, komorbiditet, tidligere behandlinger og alder.

Effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for vurdering af axi-cel består af ZUMA-1, som er et enkeltarmet, fase 1/2, ublindt, multicenterstudie, der undersøger effekt og sikkerhed af behandling med axi-cel i patienter med stort B-cellelymfom. Derudover benyttes CORAL EXT1 & 2, som er observationelle opfølgingsstudier af det ublindede, randomiserede studie CORAL, hvor patienterne behandles med kemoimmunterapi (SoC).

Medicinerådet inkluderer desuden det danske registerstudie af Al-Mashhadi et al. 2023 [1] i vurderingen af axi-cel. I det studie beskrives behandling og overlevelse for danske DLBCL-patienter, der har modtaget tre linjer af behandling.

Ansøger laver en indirekte uforankret sammenligning, hvor patienter fra ZUMA-1 vægtes op imod en justeret kohorte fra CORAL EXT-1 & 2.

Median OS i ITT-populationen i ZUMA-1 ved en 60-måneders median opfølgningstid var 17,4 måneder (95 % CI: 11,6; 49,5) vs. 4,0 måneder (95% CI: 3,25; 5,75) i kohorten fra CORAL EXT1 & 2. OS-raten i ITT-populationen ved en 60-måneders opfølgning er ikke opgivet, men visuelt fremgår det, at overlevelsesraten for patienterne i ZUMA-1 efter 4-5 år er ca. 40 %. Ansøgers justering ved MAIC øger median OS fra 17,3 til 36,1 måneder. Ujusteret hazard ratio for OS er 0,37 (95 % CI: 0,28; 0,49) og justeret HR: 0,30 (95 % CI: 0,21; 0,44).

Datagrundlaget tillader ikke, at effekt på PFS og helbredsrelateret livskvalitet kan sammenlignes mellem axi-cel og SoC.

Bivirkningsprofilen for axi-cel og SoC er forskellig, men med væsentlig hæmatologisk toksicitet til fælles. Medicinerådet vurderer, at det er bivirkningerne: CRS, neurologiske bivirkninger og langvarige behandlingskrævende hypogammaglobulinæmier, der er særligt klinisk relevante. Derudover er der usikkerhed ift. langtidsbivirkningerne efter behandling med axi-cel. En kvantitativ sammenligning af resultater for sikkerhed er ikke mulig pga. manglende resultater for SoC.

Der er stor usikkerhed ved ansøgers uforankrede indirekte sammenligning af et enarmet fase 2-studie (ZUMA-1) med det observationelle opfølgingsstudie (CORAL EXT-1 & 2). Der er grundlæggende metodiske forskelle på data fra ZUMA-1 og CORAL EXT1 & 2, som vanskeliggør sammenligningen. Flere prognostiske/effektmodificerende variable er udeladt ved ansøgers vægtning i den indirekte sammenligning. Den matchede population er markant yngre og i bedre almentilstand end patienter i dansk klinisk praksis.



En naiv sammenligning med danske registerdata (Al-Mashhadi et al.) indikerer, at effekten af komparator på OS er underestimeret i CORAL EXT-1 & 2, og at effektforskellen derfor er overestimeret i ansøgers analyse.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en mixture cure model, der estimerer omkostningseffektiviteten forbundet med brug af axi-cel til 3. linjebehandling af DLBCL. Komparator er en kombination af forskellige kemoimmunoterapi, der anvendes i dansk klinisk praksis (SoC)

Analysen anvender data fra ZUMA-1 til estimere samlet- og progressionsfri overlevelse forbundet med axi-cel, mens standard of care (SoC) baseres på data fra CORAL EXT-1 & 2.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem axi-cel og SoC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. [REDACTED] QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Der er en betydelig usikkerhed vedrørende resultatet af Medicinerådets hovedanalyse som følge af det studiedata, der anvendes til at estimere overlevelse for SoC, som beskrevet i *Effekt og Sikkerhed* ovenfor. Al-Mashhadi et al. finder en bedre overlevelse end i CORAL EXT-1 & 2. Medicinerådet vurderer, som følge af dette, at QALY-gevinsten ved anvendelse af axi-cel relativt til SoC sandsynligvis overestimeres i hovedanalysen, og at den faktiske ICER er højere.

Tabel A. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Axi-Cel	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 698.519	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 915.683	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

Budgetkonsekvenser

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af axi-cel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 17,4 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)	12
1.3	Axicabtagene ciloleucel (axi-cel)	13
1.4	Nuværende behandling	14
2.	Effekt og sikkerhed	16
2.1	Litteratursøgning.....	16
2.2	Kliniske studier.....	17
2.2.1	ZUMA-1	18
2.2.2	CORAL EXT-1 og CORAL EXT-2.....	18
2.2.3	Real-world outcomes following third or subsequent lines of therapy: A Danish population-based study on 189 patients with relapsed/refractory large B-cell lymphomas. (Al-Mashhadi et al. 2023)	19
2.2.3.1	Subpopulation defineret som klinisk studieegnet	21
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	21
2.3.1	Population.....	21
2.3.2	Intervention	22
2.3.3	Komparator	22
2.3.4	Effektmål	24
2.4	Sammenligning af effekt	24
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	24
2.4.2	Samlet overlevelse (OS)	27
2.4.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	30
2.4.4	Helbredsrelateret livskvalitet.....	31
2.5	Sammenligning af sikkerhed	32
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	34
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	35
3.1	Analyseperspektiv.....	35
3.2	Model.....	35
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	40
3.4	Omkostninger	41
3.4.1	Lægemedielomkostninger	42
3.4.2	Administrationsomkostninger	44
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	45
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	45
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	46
3.4.6	Patientomkostninger	47
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	48



3.6	Resultater.....	50
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	50
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	51
4.	Budgetkonsekvenser	52
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	52
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	53
5.	Referencer	54
6.	Sammensætning af fagudvalg.....	57
7.	Versionslog.....	58
8.	Bilag 1.....	59
9.	Bilag 2.....	61
10.	Bilag 3.....	63



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 57.



Begreber og forkortelser

AE:	<i>Adverse event</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
ASCT:	<i>Autologous stem cell transplantation</i>
AUC:	Arealet under plasmakoncentrations-tidskurven
Axi-cel:	Axicabtagene ciloleucel
BEAM:	Carmustin, etoposid, cytosar og melphalan
CR:	<i>Complete respons</i> (komplet respons)
CUA:	<i>Cost-utility-analysis</i>
DLBCL:	<i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>
DOR:	<i>Duration of response</i>
ECOG PS:	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EFS:	<i>Event-free survival</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESS:	Effektiv stikprøvestørrelse
HDT:	Højdosis terapi
HGBL:	<i>High grade B-cell lymphoma</i>
HR:	Hazard ratio
i.v.:	Intravenøs
IHC:	Immunhistokemi
IPCW:	<i>Inverse probability of censoring weights</i>
IPI:	International prognostic index
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LDH:	Laktatdehydrogenase
MCM:	Mixture cure model



NHL:	Non-Hodgkins lymfom
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PD:	Progredieret sygdom
PF:	Progressions fri
PFS:	Progressions fri overlevelse
PH:	Proportional hazard
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)
PMBCL:	Primær mediastinal B-cellelymfom
PP:	<i>Per protocol</i>
PR:	Partielt respons
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
R-CHOP:	Rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vincristin og prednison
RCT:	<i>Randomised controlled trial</i> (randomiseret kontrolleret studie)
R-DHAP:	Rituximab, ifosfamid, carboplatin og etoposid
R-DHAX:	Rituximab, dexamethason, cytarabin og oxaliplatin
R-ESHAP:	Rituximab, etoposid, methylprednisolon, cytarabin og cisplatin
R-GDP:	Rituximab, gemcitabin, dexamethason og cisplatin
R-ICE:	Rituximab, ifosfamid, carboplatin og etoposid
RR:	Relativ risiko
R/R:	Refraktær/relaps
SAE:	<i>Serious adverse event</i> (alvorlig uønsket hændelse)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SCT:	Stamcelletransplantation
SD:	<i>Stable disease</i> (stabil sygdom)
SD[†]:	<i>Standardafvigelse</i>



SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SoC:	<i>Standard of care</i>
TEAE:	<i>Treatment emergent adverse event</i>
trFL:	Transformeret follikulært lymfom
TTNT:	Tid til næste behandling (<i>time to next treatment</i>)
TTOT:	Tid til behandlingsophør
WHO:	<i>World Health Organisation</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet axicabtagene cilouleucel til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktært (r/r) DLBCL og primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom (PMBCL) efter to eller flere andre systemiske behandlinger.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Gilead.

Gilead fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 23. august 2018.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfomer og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)

DLBCL er en aggressiv undertype af non-Hodgkins-lymfom (NHL), der kan opstå de novo eller udvikles fra andre undertyper af NHL. Der diagnosticeres ca. 500 tilfælde årligt i Danmark, og incidensen er stigende [1]. Risikoen for at udvikle DLBCL øges med alderen, og medianalderen ved diagnosetidspunktet er 67 år [1].

DLBCL-patienter udgør en meget heterogen gruppe, hvor behandlingsvalg efter 1. linje i høj grad afhænger af parametre som alder, WHO-performance score (indeks for funktionsniveau), komorbiditet, tidligere behandlinger og patientpræferencer. Sygdommen viser sig typisk som en eller flere forstørrede lymfeknuder, ofte på hals, i mediastinum og/eller i abdomen [1]. Hos 40 % af patienterne kan sygdommen lokaliseres til andet væv. Prognosen forværres med stigende alder, fremskreden sygdom og lavt funktionsniveau[4, 5].

Størstedelen af patienterne, heraf en stor andel over 65 år, vil være i stand til at tåle standardbehandling i første linje, som består af kombinationskemoterapi (typisk R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, og prednison). Omkring 35 % af alle DLBCL-patienter vil opleve relaps eller være refraktære (R/R) overfor 1. linjebehandling [1,2]. Patienter, som får relaps efter førstelinjebehandlingen, og som er under 65-70 år, kan efterfølgende tilbydes konsoliderende højdosis kemoterapi i kombination med stamcelletransplantation [1], og patienter med refraktær sygdom kan tilbydes CAR-T behandling (axi-cel).

Medicinrådet skønner, at 150 DLBCL-patienter årligt vil være kandidater til behandling i anden eller tredje linje i Danmark. Af disse vil 100 patienter ikke være egnede til stamcelletransplantation grundet alder, dårlig performance status, komorbiditet, toleranceproblemer med forudgående kemoterapi før højdosis kemoterapi (HDT) eller insufficient respons på induktionskemoterapi før HDT. Omtrent 60 % af de HDT-egnede



patienter (dvs. ca. 30) forventes at være R/R inden for 12 måneder efter fuldført 1. linjebehandling.

Med i udgangspunkt i danske registerdata fra perioden 2015-2021, estimeres ca. 30 DLBCL-patienter om året at gå videre til 3. linjebehandling [3]

Den samlede population af patienter med R/R DLBCL har en dårlig prognose, og patienter, der er primært refraktære overfor førstelinjebehandling, har en dårligere prognose end patienter, der får relaps [4–7].

Fra diagnosetidspunkt er 5-års overlevelsen for danske DLBCL-patienter 65 % [8]. Prognosen for de ca. 50 HDT-egnede patienter med R/R DLBCL er bedre end for ikke HDT-egnede patienter. I det internationale kliniske studie CORAL [9], hvor effekten af R-ICE blev sammenlignet med R-DHAP for HDT-egnede R/R DLBCL-patienter efter 1. linjebehandling (R-CHOP-[lignende]), var 3-års overlevelsen 49 % (40 % for patienter, der tidligere havde modtaget rituximab) for begge behandlingsarme.

1.3 Axicabtagene ciloleucel (axi-cel)

CAR-T-celler er T-celler, som er genetisk manipuleret til at udtrykke en kimær antigenreceptor (CAR), rettet imod et overfladeantigen på en tumorcelle. En CAR er således et fusionsprotein bestående af flere komponenter, herunder et ekstracellulært specifikt antigenbindende domæne, intracellulære signaleringsdomæner tilhørende T-celleceptoren og forskellige kostimulerende domæner. Når en CAR-T-celle genkender antigen på tumorcellen, aktiveres den, hvorved den prolifererer, bliver cytotoxisk og dræber tumorcellen.

Axi-cel er et CD19-rettet genetisk modificeret autologt T-celle-immunterapiprodukt, der udtrykker en CAR, der binder til CD19-udtrykkende celler og indeholder det kostimulatoriske domæne CD28. Fra leukafereseproduktet isoleres og aktiveres T-celler, der efterfølgende transfekteres med en lentiviral vektor med den specifikke CD19-CAR. Til sidst ekspanderes CAR-T-cellerne. Det færdige produkt reinfunderes i patienten, som forinden har fået en forbehandling med lymfocytdepleterende kemoterapi.

Forud for administration af axicabtagene ciloleucel (dag -5, -4 og -3) behandles patienten med lavdosis kemoterapi bestående af fludarabin (30 mg/m²/d) og cyclofosamid (500 mg/m²/d).

Axicabtagene ciloleucel leveres som en celsuspension af CAR-positive autologe T-celler. Måldosen er 2×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler pr. kg legemsvægt (inden for et interval på $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celler/kg) med et maksimum på 2×10^8 CAR-positive, levedygtige T-celler til patienter, der vejer 100 kg og derover.

Axi-cel har ATC-koden: L01XL03 og er et *advanced therapy medicinal product* (ATMP).

Axi-cel er er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktært (R/R) DLBCL og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) efter to eller flere andre systemiske behandlinger.



Axi-cel er desuden indiceret til:

behandling af voksne patienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og high-grade B-cellelymfom (HGBL), der recidiverer inden for 12 måneder efter gennemførelse af, eller er refraktær til, 1. linje kemo-immunterapi.

- behandling af voksne patienter med R/R follikulært lymfom (FL) efter tre eller flere andre systemiske behandlinger.

1.4 Nuværende behandling

Standardbehandling i 1. linje består af kombinationskemoterapi (typisk R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, og prednison) evt. med tillæg af etoposid.

Remissionsinducerende kemoterapi efterfulgt af højdosiskemoterapi med stamcelletransplantation anbefales til patienter under 65-70 år med R/R DLBCL som 2. linjebehandling [6]. Alternativt CAR-T-cellebehandling ved relaps/refraktær sygdom inden for 12 måneder. Den remissionsinducerende kemoterapi består af: rituximab i kombination med dexamethason, cytarabin og cisplatin (R-DHAP); eller rituximab i kombination med ifosfamid, carboplatin og etoposid (R-ICE).

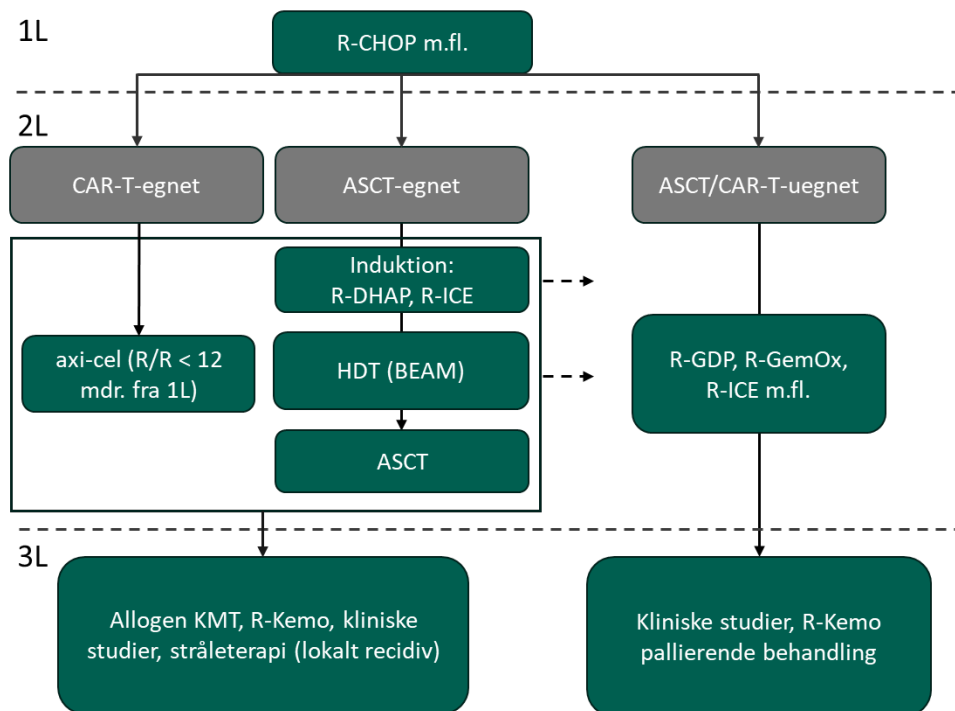
For patienter, der er egnede til HDT, men hvor forløbet kan være forbundet med betydelig toksicitet, fx patienter, der er \geq 65-70 år gamle, kan rituximab i kombination med gemcitabin, dexamethason og cisplatin (R-GDP) anvendes med efterfølgende stillingtagen til HDT, afhængig af den faktiske toksicitet [10].

Såfremt patienten tolererer kemoterapien og opnår et komplet eller partielt respons (CR/PR) på behandlingen, vil patienten blive tilbudt et HDT-forløb med en konditionerende højdosisbehandling bestående af carmustin, etoposid, cytosar og melphalan (BEAM). Når koncentrationen af kemoterapi er tilstrækkelig lav, to til tre døgn efter højdosisbehandling, reinfunderes patienten med tidligere høstede autologe CD34+ hæmatopoietiske stamceller. Knoglemarvsfunktionen normaliseres almindeligvis to til tre uger efter reinfusionen.

I dansk klinisk praksis er erfaringen, at ca. halvdelen af de HDT-egne DLBCL-patienter i 2. linje gennemfører hele HDT-forløbet inklusive stamcelletransplantation.



Figur 1. Oversigt over nuværende behandlingsalgoritme



Axi-cel: Axicabtagene ciloleucel; **BEAM:** Carmustin, etoposid, cytarabin, melphalan
R-CHOP: Rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison; **R-DHAP:** Rituximab, dexamethason, cytarabin, cisplatin; **R-GDP:** Rituximab, gemcitabin, dexamethason, cisplatin
R-GemOx: Rituximab, gemcitabin og oxaliplatin; **R-ICE:** Rituximab, ifosfamid, carboplatin, etoposid;
R/R: Refraktær/relaps; **HDT:** Højdosis terapi; **ASCT:** Autolog stamcelletransplantation
KMT: Knoglemarvstransplantation.

I henhold til de nuværende retningslinjer findes der ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til 3. linjebehandling af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL [2,3]. Denne patientgruppe tilbydes den bedste tilgængelige behandling. Hvis sygdommen er kemosensitiv, kan allogen knoglemarvstransplantation anvendes til at konsolidere behandlingen og er potentielt kurativ. Hvis der ikke er mulighed for allogen knoglemarvstransplantation, kan det ikke forventes, at 3. linjebehandling vil være kurativ. Det anbefales at overveje eksperimentel behandling, når denne er tilgængelig. Behandlingsregimerne har forskellig intensitet og bivirkningsprofil. Valget af behandling vurderes for den enkelte patient og afhænger blandt andet af muligheden for allogen stamcelletransplantation, performancestatus, komorbiditet, tidligere behandlinger og alder.

Følgende regimer kan overvejes med eventuelt tillæg af CD20-antistof (rituximab), såfremt det vurderes, at patienten kan tolerere behandlingen:

- GDP (gemcitabin, dexamethason og cisplatin)
- GemOx (gemcitabin og oxaliplatin)
- DHAP (cisplatin, cytarabin, dexamethason)
- ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid)



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har vedlagt en systematisk litteratursøgning, hvor ansøger har identificeret 27 referencer, som screenes på fuldtekstniveau, og herfra identificerer ansøger tre referencer.



2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier

Tabel 1. Oversigt over studier anvendt i vurderingen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator
ZUMA-1, NCT02348216	Patienter med refraktær eller recidiverende NHL (~80 % DLBCL)	Axi-cel	NA
CORAL EXT-1, NCT00137995	Patienter med DLBCL i første tilbagefald efter CR; mindre end PR eller delvis respons på førstelinjebehandling; i alderen fra 18 til 65 år.	SoC	NA
CORAL EXT-2, NCT00137995	Patienter med CD20+ DLBCL i første tilbagefald efter CR; mindre end PR eller delvis respons på førstelinjebehandling; i alderen fra 18 til 65 år.	SoC	NA

Ansøger har kvalitetsvurderet referencerne vha. ROBINS-I og finder, at overall bias er lav for ZUMA-1 og moderat for CORAL EXT-1 og CORALEXT -2.

Som supplement til sammenligningen med CORAL-EXT 1 & 2 har Medicinrådet yderligere inkluderet et dansk registerstudie, der beskriver tredjelinjebehandling af DLBCL-patienter med relaps eller refraktær sygdom[1].



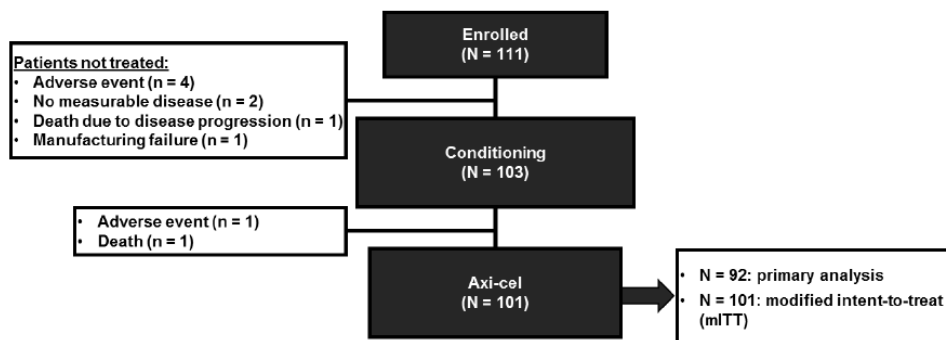
2.2.1 ZUMA-1

ZUMA-1[11] er et enkeltarmet, fase 1/2, ublindet, multicenterstudie, der undersøger effekt og sikkerhed af behandling med axi-cel i patienter med stort B-cellelymfom (inkl. primært mediastinalt B-cellelymfom og transformeret follikulært lymfom). 111 patienter med R/R aggressiv B-celle non-Hodgkins-lymfom (NHL) blev inkluderet. Virkning var baseret på 101 patienter i fase 2, som inkluderede patienter med histologisk bekræftet DLBCL (n = 77), PMBCL (n = 8) eller DLBCL-transformeret fra follikulært lymfom (n = 16). Egnede patienter var ≥ 18 år med refraktær sygdom defineret som progressiv sygdom (PD) eller stabil sygdom (SD) som bedste respons på sidstevalgsbehandling eller sygdomsprogression inden for 12 måneder efter autolog stamcelletransplantation (ASCT).

Bridging-terapi var ikke tilladt i ZUMA-1.

Det primære endepunkt var samlet responsrate (ORR). Sekundære endepunkter inkluderede varighed af respons (DOR), samlet overlevelse (OS) og sikkerhed. Median opfølgningstid er 63,1 måneder fra infusion af axi-cel.

Figur 2 Consort diagram for ZUMA-1



2.2.2 CORAL EXT-1 og CORAL EXT-2

CORAL EXT-1[12] og EXT-2[13] er observationelle opfølgingsstudier af det ublindede, randomiserede studie CORAL, som sammenligner de to kemoterapiregimer R-DHAP (rituximab, dexamethason, cytarabin, cisplatin) og R-ICE (rituximab, ifosfamid, carboplatin, etoposid). CORAL EXT-1 omfatter 75 patienter, der fik relaps efter stamcelletransplantation, og CORAL EXT-2 omfatter 203 patienter, der ikke fortsætter til planlagt transplantation på grund af en hændelse, der førte til tilbagetrækning mellem cyklus 1 og planlagt ASCT.



Figur 3. Consort diagram CORAL EXT-2

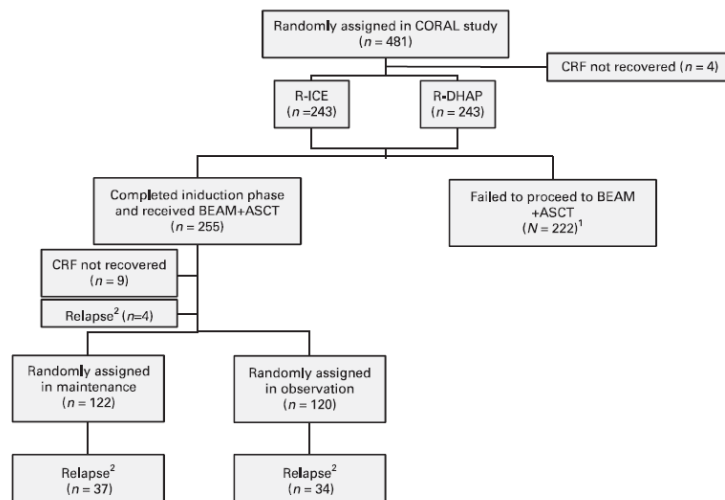


Figure 1. Complete diagram of the patient distribution. CRF = case report form; FU = follow-up. ¹The outcome of these patients was reported in reference 3; ²Population of patients retained for the current analysis (n = 75).

Figur 4. Consort diagram for CORAL EXT-2

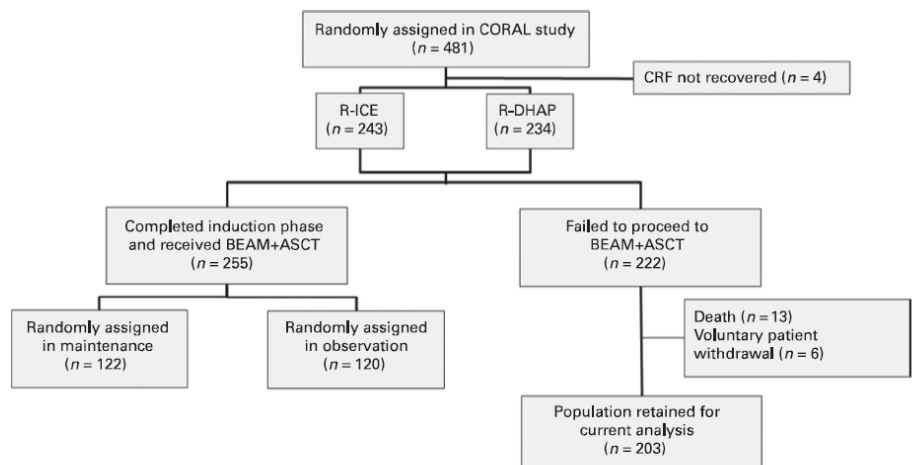


Figure 1. Consort diagram of patient distribution. CRF, case report form; FU, follow-up.

2.2.3 Real-world outcomes following third or subsequent lines of therapy: A Danish population-based study on 189 patients with relapsed/refractory large B-cell lymphomas. (Al-Mashhadi et al. 2023)

Det danske registerstudie (Al-Mashhadi et al. 2023)[3] er et retrospektivt observationelt studie baseret på data fra det danske lymfomregister (LYFO). Studiet rapporterer resultater fra 3. linjebehandling i dansk klinisk praksis opdelt efter behandlingstype og studieegnethed.

Voksne patienter (≥18 år) diagnosticeret med DLBCL mellem 1. januar 2012 og 31. december 2019 blev screenet ift. inklusion. Patienter med DLBCL (NOS), highgrade B-cellelymfom (HGBL) og primært mediastinalt B-cellelymfom (PMBCL) blev inkluderet. Primært CNS-lymfom, posttransplantation lymfoproliferativ lidelse og Burkitt – eller



Burkitt-lignende lymfom blev ikke inkluderet. Patienter, der opstartede tredje eller senere behandlingslinje (3L+) mellem 1. januar 2015 og 31. august 2021 blev inkluderet såfremt behandlingssvigt var opstået efter immunkemoterapi, herunder CD20-monoklonale antistoffer og antracykliner (dvs. CHOP/CHOEP/DA-EPOCH). Den første kvalificerede behandlingslinje efter 1. januar 2015 blev brugt som indeksslinje.

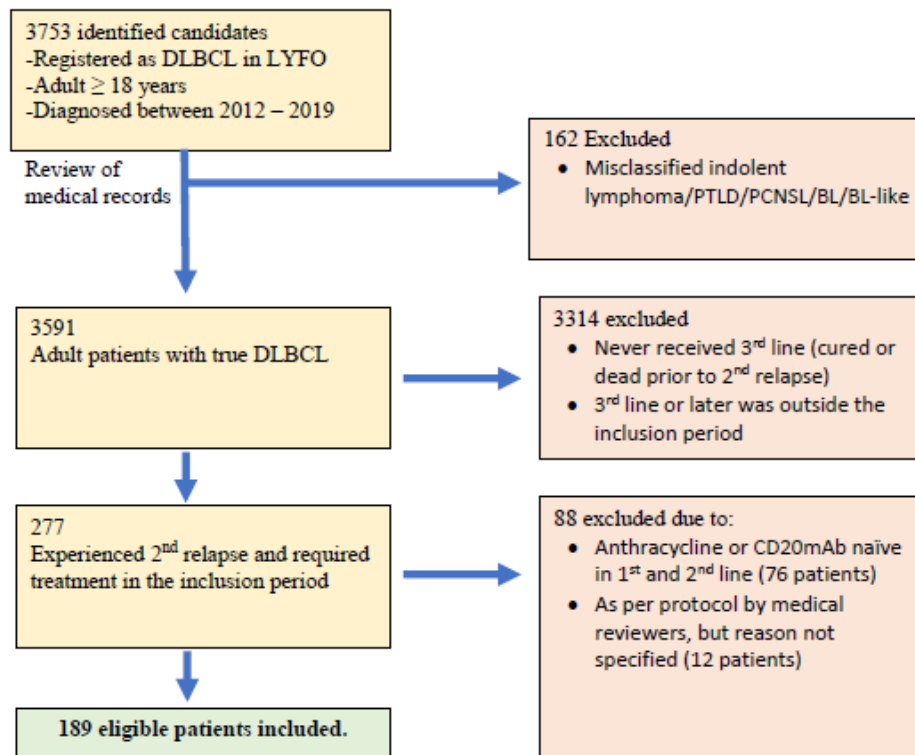
Patientjournaler blev gennemgået for at bestemme egnethed og for at indsamle kliniske oplysninger om baselinekarakteristika før behandlingsstart og respons på behandlingen samt PFS og OS data.

BSC blev defineret som ingen lymfom-rettet terapi bortset fra steroid alene eller anden symptom-rettet medicin. Refraktær sygdom blev defineret som en stabil eller progressiv sygdom med de bedste respons eller tilbagefald/progression inden for 12 måneder fra start af den forrige behandlingslinje.

3.753 patienter diagnosticeret mellem 2012–2019 blev registreret i dansk lymfomdatabase. 162 patienter blev ekskluderet grundet misklassifikation. 3.314 blev ekskluderet pga., at patienter aldrig nåede til 3. linje, eller at patienterne nåede 3. linje udenfor inklusionsperioden fra 2015 til 2021. Endelig blev der ekskluderet 76 patienter, der var anti-CD20-mAb/antracyklin naive, og derudover blev 12 patienter ekskluderet uden nogen angivet årsag. Se figur 4. Se baselinekarakteristika i Bilag 6.

Figur 5. Consort-diagram for Al-Mashhadi et al. 2023

Consort Diagram





2.2.3.1 Subpopulation defineret som klinisk studieegnet

Studieegnethed i Al-Mashhadi et al. 2023 blev defineret som ingen CNS-involvering ved tilbagefald, en performance score (PS) ≤ 2 og ingen organdysfunktion.

Organdysfunktioner før behandling blev registreret, såfremt patienten havde: 1) erkendt venstre ventrikulær ejektionsfraktion (LVEF) $< 45\%$, 2) New York Heart Association score (NYHA) > 2 , 3) kreatinin $> 1,5$ gange øvre normalgrænse (ULN), 4) bilirubin $> 1,5$ gange ULN, 5) alanintransaminase (ALT) > 3 gange ULN eller 6) betydelig lungesygdom, der påvirker lægernes valg af behandling.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med stort B-cellelymfom (inkl. primært mediastinalt B-cellelymfom og transformeret follikulært lymfom)	De er yngre og i bedre almentilstand end patienter i dansk klinisk praksis	Gennemsnitsalderen sættes til 71 jf. Al-Mashhadi et al.
Intervention	Axi-cel	-	-
Komparator	R-kemo	-	-
Effektmål	OS, PFS, HRQoL, Safety	-	-

2.3.1 Population

Patienter i ZUMA-1 skulle have modtaget mindst en tidligere anti-CD20 antistof-behandling samt en behandling indeholdende antracyclin. Patienter med lymfom i CNS, tidligere allogent stamcelletransplantation (SCT) eller anti-CD19 CAR blev ekskluderet. Patienter med tidligere sygdom i centralnervesystemet, en kardiell ejektionsfraktion $< 50\%$ eller iltmætning $< 92\%$ i almindelig luft, eller patienter, der modtager systemisk immunsuppression, var uegnede.

I ZUMA-1 var medianalderen i ITT-populationen 58 år (fra 23 til 76 år), 58 % er ECOG PS 1 og resten PS 0. 76 % af patienterne har DLBCL, og 8 % og 16 % har henholdsvis primært mediastinalt lymfom og transformeret follikulært lymfom. 52 % har *international*



prognostic index (IPI) 0-2, og 48 % IPI 3 eller 4, og 69 % har modtaget ≥ 3 tidligere behandlinger.

I CORAL EXT-1 er medianalderen 56,1 år og i CORAL EXT-2 er den 55 år. I CORAL EXT-1 er 72 % IPI 0-2, og i CORAL EXT-2 er 30 % IPI < 2 .

Med udgangspunkt i danske registerdata (Al-Mashhadi et al. 2023) er medianalderen for danske patienter i 3. linje 71 år, halvdelen er ECOG PS 0/1, hvoraf resten er 2-4 eller ukendt. Se Bilag 1 for baselinekarakteristika for ZUMA-1, bilag 2 for CORAL EXT1 & 2 og bilag 3 for Al-Mashhadi et al. 2023.

Medicinerådets vurdering af population

Med forbehold for at flere baselinekarakteristika ikke er opgjort i opfølgingsstudierne til CORAL, så er studiepopulationerne i CORAL EXT-1 og & 2 og ZUMA-1 forskellige, og tilsammen udgør de en selekteret gruppe af den totale patientpopulation i 3. linje, da de er yngre og i bedre almentilstand end patienter i dansk klinisk praksis.

I den sundhedsøkonomiske analyse vælger Medicinerådet at sætte alderen ved modelstart op til 71 år, jf. det danske registerstudie med DLBCL-patienter i 3. linje af Al-Mashhadi et al. 2023.

2.3.2 Intervention

Behandlingen med axicabtagene ciloleucel (axi-cel) består af en enkelt infusion af CAR-positive autologe T-celler. Måldosen er 2×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler pr. kg legemsvægt (inden for et interval på $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ celler/kg), med et maksimum på 2×10^8 CAR-positive, levedygtige T-celler til patienter, der vejer 100 kg og derover.

Forud for administration af axicabtagene ciloleucel (dag -5, -4 og -3) behandles patienten med lavdosis kemoterapi bestående af fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) og cyclofosamid ($500 \text{ mg/m}^2/\text{d}$). Dette skal sikre, at CAR-T-cellerne ekspanderer optimalt.

Mindst 1 dosis tocilizumab til brug i tilfælde af *cytokine release syndrome* (CRS) og nødstyr skal være tilgængeligt før infusion.

I ZUMA-1 var den mediane tid fra leukaferese til levering af lægemidlet 17 dage (tidsinterval: 14 til 51 dage), og den mediane tid fra leukaferese til infusion var 24 dage (tidsinterval: 16 til 73 dage).

Medicinerådets vurdering af intervention

Ovenstående beskrivelse svarer til Medicinerådets foreløbige forventning til behandling med axi-cel i dansk praksis. Medicinerådet bemærker dog, at det er afgørende, at ventetiden fra leukaferese til infusion observeret i ZUMA-1 kan reproduceres.

2.3.3 Komparator

GDP +/- R (rituximab)



GDP er en kombinationsbehandling, der består af Gemcitabin (G), Dexamethason (D) og Cisplatin/Platinol (P). GDP-kombinationsbehandlingen gives over otte dage hver tredje uge med et maksimum på seks behandlingsserier.

DHAP +/- R (rituximab)

Kombinationsbehandlingen DHAP består af Dexamethason (D), høj dosis Arabin/Cytarabin (HA) og Cisplatin (P). Den administreres over fire dage hver tredje uge, med et maksimum på 3-4 behandlinger.

ICE +/- R (rituximab)

ICE-kombinationsbehandlingen administreres over tre dage hver tredje uge med et maksimum på 3-4 behandlingsserier. ICE består af Ifosfamid (I), Carboplatin (C) og Etoposid (E).

GemOx +/- R (rituximab)

GemOx er en kombinationsbehandling bestående af gemcitabin (Gem) og oxaliplatin (Ox). Kombinationen administreres over en dag hver tredje uge i maksimum 8 behandlingsserier.

Ansøger har nedenfor beskrevet dosering for de individuelle lægemidler, der indgår i kombinationsbehandlingerne, og som anvendes som komparator.

Regime	Stof	Dosis	Dosis pr. serie
R-GDP	Gemcitabin	1.000 mg/m ² /dag	2
	Dexamethasone	40 mg/dag	4
	Cisplatin	100 mg/m ² /dag	1
R-DHAP	Dexamethasone	40 mg/dag	4
	Cisplatin	100 mg/m ² /dag	1
	Cytarabin	2.000 mg/m ² /dag	2
R-ICE	Ifosfamid	5.000 mg/m ² /dag	1
	Carboplatin	450 mg/dag	1
	Etoposid	100 mg/m ² /dag	3
R-GemOx	Gemcitabin	1.000 mg/m ² /dag	1



Regime	Stof	Dosis	Dosis pr. serie
	Oxaliplatin	100 mg/m ² /dag	1
Rituximab	Rituximab	375 mg/m ² /dag	1 serie i alle regimer

Medicinerådets vurdering af komparator

I opfølgingsstudierne fra CORAL er der også benyttet andre kemoimmunterapi-kombinationer i 3L end ovenstående, hvoraf flere ikke er anbefalet som standardbehandling i dansk klinisk praksis [14].

I dansk klinisk praksis forventes dosisreduktion ved behandling med SoC, men det vurderes ikke at have nogen væsentlig betydning for analysen.

2.3.4 Effektmål

Medicinerådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater m.m. i denne vurdering, fordi PFS, OS og helbredsrelateret livskvalitet anses for dækkende for evalueringen af effekt.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Da axi-cel kun er undersøgt i 3. linje i et single-arm studie har ansøger for OS udført uforankrede MAIC-analyser, hvori resultater fra axi-cel i ZUMA-1 sammenlignes med resultater for en justeret population i CORAL EXT-1 & 2. En uforankret MAIC beror på antagelserne om, at alle prognostiske samt effektmodificerende faktorer er kendt, og at der kan justeres for disse, samt at den absolutte effektforskel er konstant for ethvert niveau af de prognostiske – og effektmodificerende faktorer.

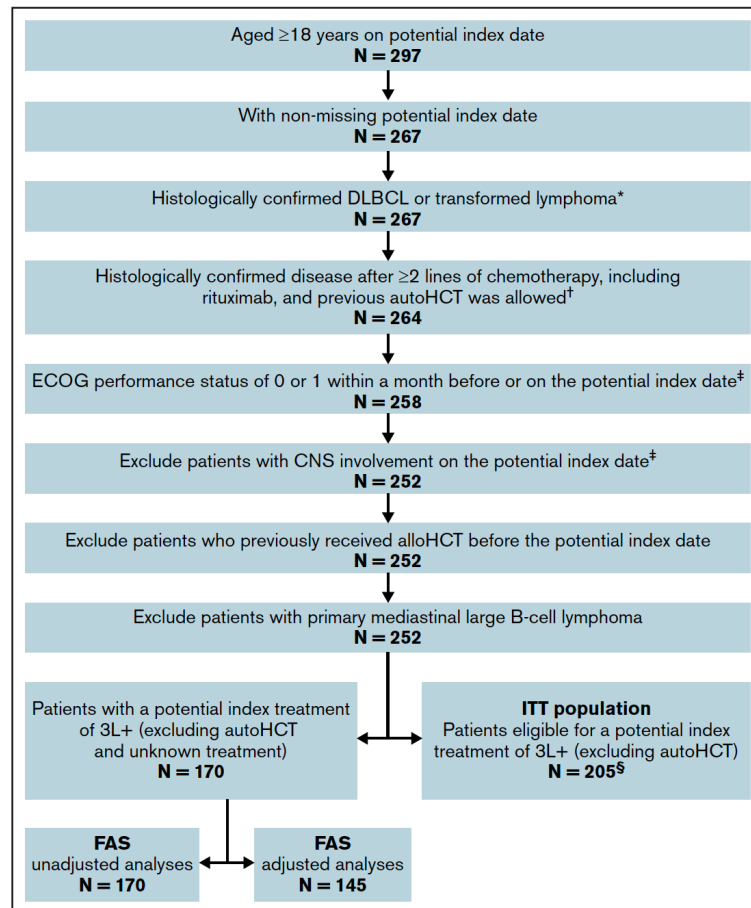
Overordnet er formålet med MAIC-analysen at justere for forskelle mellem studiepopulationernes prognostiske samt effektmodificerende faktorer. Dette gøres ved at vægte patienterne i ZUMA-1, hvor der forelægger individuelle patientdata (IPD), så deres prognostiske samt effektmodificerende baselinekarakteristika i højere grad svarer til en justeret population fra CORAL, hvor ansøger kun har aggregeret data. Der kan kun justeres på baselinekarakteristika, der er afrapporteret i begge studier og opgjort på sammenlignelig vis. De opfølgingsdata, der blev brugt fra ZUMA-1, var fra 48-måneders dataskæring (11. august 2020), da dette var det nyeste data på tidspunktet, hvor MAIC-analysen blev udført.

Den indirekte sammenligning er foretaget med udgangspunkt i Maziarz et al. 2022[14], som er en indirekte sammenligning af tisagenlecleucel overfor CORAL-opfølgingsdata



[12,13]. I Maziarz et al. justeres en filtreret kohorte fra CORAL EXT-1 & 2 således, at den ligner studiepopulationen i JULIET [15]. I analysen filtreres opfølgingskohorten i CORAL EXT-1 & 2 med udgangspunkt i inklusionskriterierne fra JULIET, men begrænset af tilgængeligheden af baselinekarakteristika fra CORAL. Se figur 6.

Figur 6. Selektion af patienter CORAL-opfølgingsstudier til MAIC-analyse



I publikationen af Maziarz et al. justeres for ITT-populationen på følgende kovariater:

1. Alder (≤ 60 år; > 60 år; gennemsnit)
2. Sygdomsstatus (relaps efter sidste behandling; refraktær til alle behandlinger, refraktær til sidste behandling)
3. Tid til 2. linjebehandling (< 12 mdr., ≥ 12 mdr. & ≤ 24 mdr.; > 24 mdr.)
4. Tidligere stamcelletransplantation (ja; nej)
5. Antal relaps – ekskl. refraktæritet (gennemsnit).

Det fremgår ikke, hvad den effektive stikprøvestørrelse var efter justeringen.

Indeksdato for ITT-kohorten fra CORAL EXT-1 & 2 var enten datoen for opstart af den valgte indeksbehandling eller såfremt denne ikke var tilgængelig var det datoen for relaps på sidste behandling. For ITT-populationen fra ZUMA-1 var indeksdato datoen for leukafese.



Ansøger justerer på følgende kovariater ud af de identificerede vigtige kovariater. Se tabel 3. Se patientkarakteristika før og efter justering i tabel 4.

Tabel 3. Kovariate udvalgt til justering

Baseline characteristic	Target variables	Used variables
Age at diagnosis	✓	✓
Ann Arbor disease stage	✓	✓
Extranodal involvement	X	X
Disease status	✓	✓
Time from diagnosis to 2nd line	✓	✓
Prior autologous SCT	✓	✓
Number of relapses	✓	X
IPI	✓	X
Number of prior lines	✓	X

Tabel 4. Se patientkarakteristika før og efter justering

Characteristic	ITT				
	ZUMA-1	FSW		SMRW	
		CORAL	ZUMA-1 weighted	CORAL	ZUMA-1 weighted
Age > 60	32,4 %	29,6 %	29,6 %	36,9 %	36,9 %
Age at diag. (mean)	56,2	53,9	56,3	54,7	57,2
Age (sd)	11,9	11,5	12,1	11,5	12,2
Stage III-IV	84,7 %	66,0 %	66,0 %	63,6 %	63,6 %
Prior autologous SCT	23,4 %	47,4 %	47,4 %	43,8 %	43,8 %
Status of disease					
Relapsed after last	11,7 %	47,5 %	47,5 %	52,6 %	52,6 %
Refractory to all	22,5 %	15,2 %	15,2 %	16,1 %	16,1 %
Refractory to last, not all	65,8 %	37,3 %	37,3 %	41,3 %	41,3 %
Time to 2L from diagnosis					
< 12 months	75,7 %	57,5 %	57,5 %	59,5 %	59,5 %
12 to 24 months	13,5 %	24,3 %	24,3 %	23,6 %	23,6 %



	ITT				
> 24 months	10,8 %	18,3 %	18,2 %	16,9 %	16,9 %
Characteristics not included in model					
Relapses; mean (sd)	1,5 (1,5)	1,5 (0,9)	2,2 (1,5)	1,4 (0,9)	2,1 (1,5)
Prior LoT; mean (sd)	3,4 (1,5)	2,4 (0,7)	3,5 (1,2)	2,4 (0,7)	3,4 (1,3)
IPI \geq 2	76,6 %	88,7 %	75,1 %	89,7 %	75,8 %
ECOG 0/1	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
Other variables					
Male	69,4 %	53,9 %	68,3 %	54,7 %	70,6 %
LDH high	57,0 %	32,5 %	55,1%	36,1 %	54,6 %

LDH blev udeladt fra justering pga. manglende data. ECOG PS 0 eller 1 blev udeladt. Variablen for ekstranodal involvering blev kun inkluderet i FAS-analyserne. IPI og antal tidligere behandlingslinjer blev ej heller inkluderet. Hverken data for histologi eller dobbelt/triple hit var tilgængeligt for justering i analysen.

Ansøger beskriver, at den effektive stikprøvestørrelse efter justering var $n = 44,6$ for ZUMA-1.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Der er stor usikkerhed ved ansøgers uforankrede indirekte sammenligning af et enarmet fase 1/2-studie (ZUMA-1) med et observationelt opfølgingsstudie (CORAL EXT-1 & 2). Dels er CORAL EXT1 & 2 baseret på relativt gamle data (patienterne blev inkluderet mellem 2003 og 2007), dels er der grundlæggende metodiske forskelle på data opsamlet fra et klinisk studie og et observationelt studie.

Ansøgers tilgang betyder, at ZUMA-1 justeres til at ligne en kohorte fra CORAL, der er justeret til at ligne ITT-studiepopulationen i JULIET på fem kovariater. Dermed foretages to justeringer efter hinanden, og mængden af usikkerheder fra de enkelte sammenligninger gør resultatet svært at gennemskue og meget usikkert.

Der er væsentlige kovariater, der ikke kan justeres for, da de enten ikke har været rapporteret i CORAL EXT-1 & 2 – eller at det ikke har været teknisk muligt. Derudover garanterer justeringen ikke, at der ikke er confounding på baseline, som det er tilfældet ved randomisering.

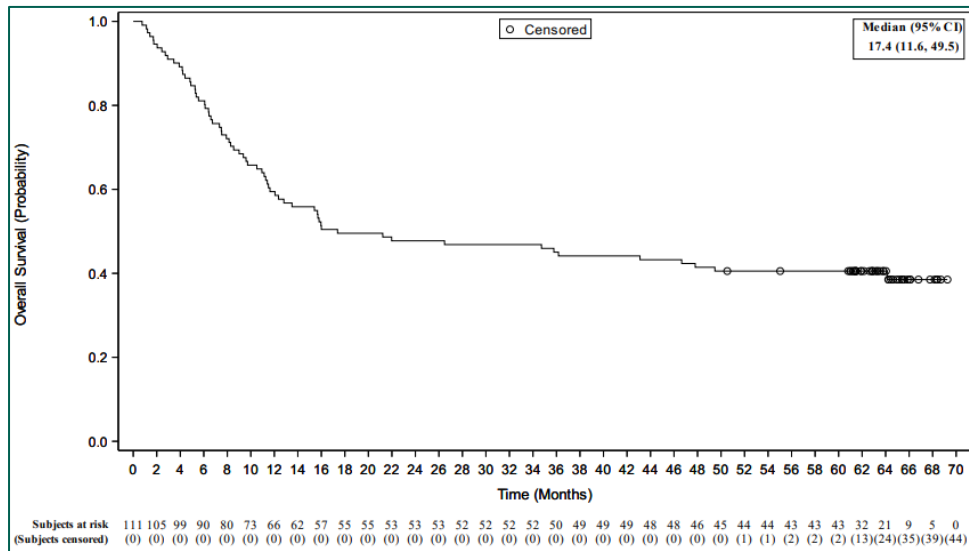
Den justerede population fra ZUMA-1 har en gennemsnitsalder på 56 år ved diagnose, og alle er performancestatus 0 og 1.

2.4.2 Samlet overlevelse (OS)

OS var et sekundært effektmål i ZUMA-1. Median OS i ITT-populationen i ZUMA-1 ved 60-måneders median opfølgningstid var 17,4 måneder (95% CI: 11,6; 49,5). Kaplan-Meier data for OS ses i figur 7. OS-raten i ITT-populationen ved 60-måneders opfølgning er ikke opgivet.



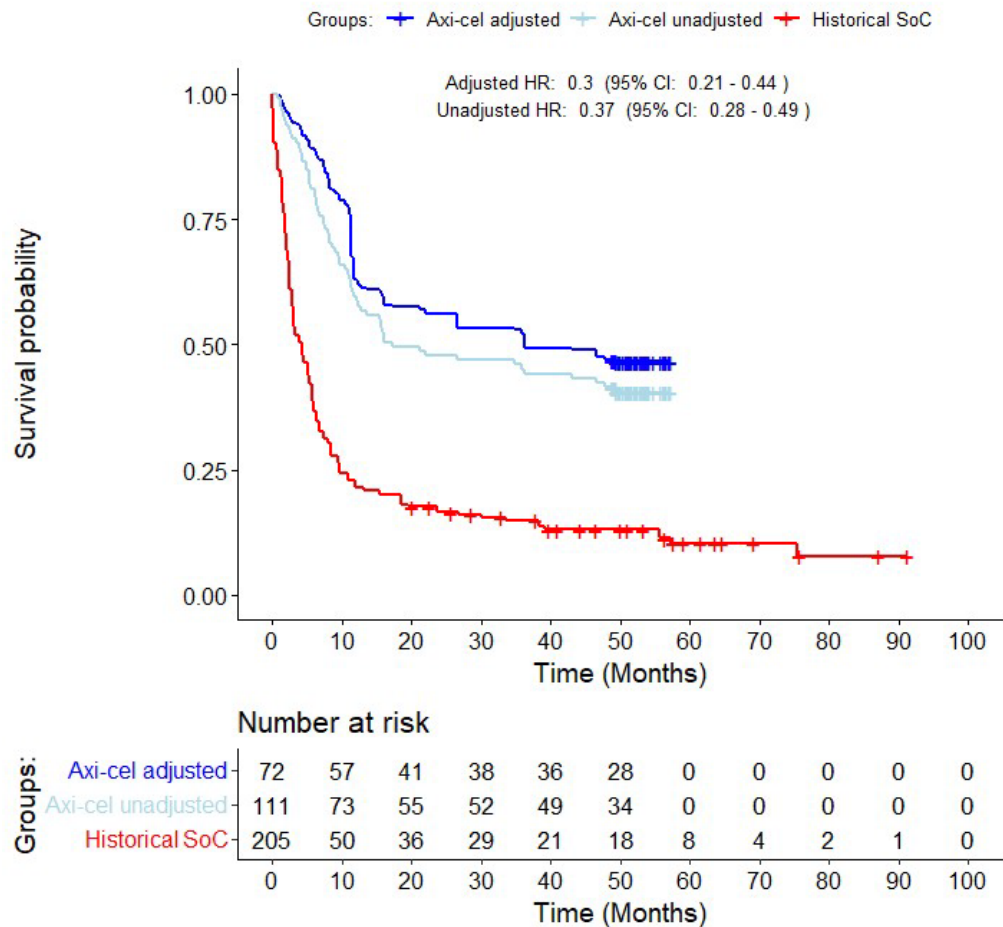
Figur 7. OS for ZUMA-1 (ITT-population)



Ujusterede og justerede KM-kurver fra ansøgers MAIC for OS ses i figur 8. Justeringen øger median OS fra 17,3 til 36,1 måneder. Ujusteret hazard ratio for OS er 0,37 (95 % CI: 0,28; 0,49) og justeret HR: 0,30 (95 % CI: 0,21; 0,44).



Figur 8 Ansøgers indirekte sammenligning af OS



		Stikprøvestørrelse		Median OS (95% CI)		Hazard ratio (95% CI)
Population		axi-cel	CORAL EXT-1 & 2	axi-cel	CORAL EXT-1 & 2	axi-cel vs. salvage therapy
ITT	Ujusteret SMRW	111	205	17,3 months (12,3-NR)	4,04 months (3,25-5,75)	0,38 (0,28-0,50)
	Justeret SMRW	72	205	36,1 months (12,0-NR)	4,04 months (3,25-5,75)	0,31 (0,22-0,45)

Danske registerdata (Al-Mashhadi et al. 2023)

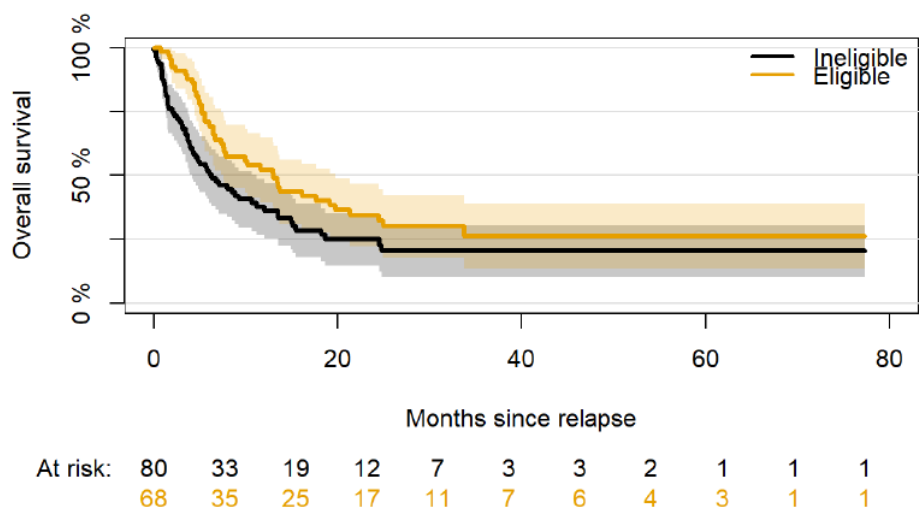
Jf. afsnit 2.2.3 var der i det danske registerstudie af 3. linje DLBCL-patienter defineret en gruppe af patienter, der var egnet til at indgå i et klinisk studie. De havde en medianalder på 71 år og fik alle aktiv behandling (n=68). Her indgik 19 ud af 68 i kliniske studier, 12 ud af 68 modtog DHAP/GDP/ICE, 17 ud af 68 modtog lav-intensiv kemobehandling, og 20 ud af 68 modtog "anden" behandling, der primært bestod af: IMiDs, BTK-hæmmere, CNS-



guided behandling og rituximab monoterapi. En større andel af de patienter, der indgik i kliniske studier, har modtaget behandling med bispecifikke antistoffer.

I denne subpopulation af danske lymfompatienter var median OS 13,0 måneder. Den 2-årige OS-rate var 34,5 % (95 % CI: 22,3; 46,8). Se figur 8.

Figur 9. OS stratificeret ved studieegnethed (eligible). Patienter behandlet med BSC er ekskluderet fra analysen.



I en anden sub-population af patienter (n=24, medianalder 66 år, bedre almentilstand og mindre sygdomsbyrde end gennemsnittet), der modtog kemoterapi med enten DHAP/ICE/GDP, var median OS 19,8 måneder (95 % CI: 10,7; NA). Den 2-årige OS-rate var 49,3 % (95 % CI: 27,9; 70,7)[3].

Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse

Data for OS i ZUMA-1 er modne og indikerer, at behandling med axi-cel øger overlevelsen ift. SoC, og at overlevelseshraten for patienterne i ZUMA-1 efter 4-5 år er ca. 40 %.

Den indirekte sammenligning af effekt på OS er dog usikker pga. forskellene i studiedesign samt forskellen mellem studiepopulationerne i ZUMA-1 og CORAL EXT-1 & 2. Samlet set er der væsentlig forskel mellem patienterne i ZUMA-1 og CORAL EXT-1 & 2 overfor danske lymfompatienter ved opstart til 3. linjebehandling. Se afsnit 2.3.1.

En naiv sammenligning med danske registerdata indikerer, at effekten af komparator på OS er underestimeret i CORAL EXT-1 & 2, og at effektforskellen derfor er overestimeret i ansøgers analyse.

2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS er et sammensat effektmål og bruges til at skelne mellem patienter, som opnår en stabilisering/forbedring af symptomer, og patienter, som progredierer eller dør. PFS kan være et surrogatmål for OS, hvis der er en valideret korrelation mellem PFS og OS for den pågældende sygdom, behandling og behandlingslinje.

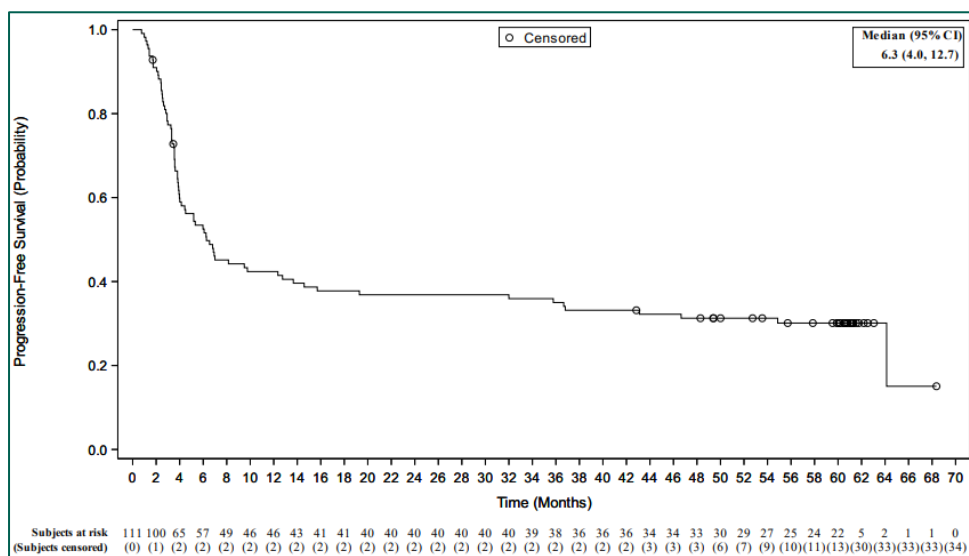


PFS er et sekundært effektmål i ZUMA-1. Tabel 5 viser PFS resultater med 60-måneders median opfølgningstid. Median PFS var 6,3 måneder (95 % CI, 4,0-12,7) for ITT-populationen i ZUMA-1. Kaplan-Meier-kurve for PFS ses i figur 10.

Tabel 5

Estimate	axi-cel, N = 111 (ITT)
Median PFS, months (95 % CI)	6,3 (95 % CI: 4,0; 12,7)
5-year PFS rate, % (95 % CI)	N/A

Figur 10. Kaplan-Meier-data for PFS fra ITT-populationen i ZUMA-1



Data for PFS er ikke opgjort i CORAL EXT-1 & 2.

Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Data for PFS i ZUMA-1 er modne og indikerer, at PFS-raten for patienterne i ZUMA-1 efter 4-5 år er ca. 30-35 %.

Da der ikke er PFS-data for SoC, kan der ikke foretages en sammenligning med SoC.

2.4.4 Helbredsrelateret livskvalitet

I ZUMA-1 blev helbredsrelateret livskvalitet målt med værktøjet EQ-5D-5L, se afsnit 3.3. Data for helbredsrelateret livskvalitet er ikke opgjort i CORAL EXT-1 & 2.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har ikke vedlagt data for helbredsrelateret livskvalitet for SoC, og derfor kan der ikke foretages en sammenligning mellem axi-cel og SoC.

Ansøger har anvendt de indsamlede EQ-5D-5L data til at udlede nytteværdier. Se afsnit 3.3.



2.5 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har vedlagt sikkerhedsdata fra ZUMA-1 (n=108), der består af 7 patienter fra fase 1 og 102 patienter fra fase 2, som alle har modtaget en hvilken som helst dosis af axi-cel. Median opfølgningstid er 27, 1 måneder. Alle uønskede hændelser er *treatment emergent adverse events* og betyder, at alle uønskede hændelser er startet eller forværret efter modtagelse af den første dosis lymfocytdepleterende kemoterapi.

Ansøger har ikke kunnet identificere resultater for sikkerhed fra CORAL udover oplysninger om nogle sikkerhedshændelser baseret på publikationer af Gisselbrecht et al. (10, 11) fra CORAL EXT-1 (median opfølgningstid på 27 måneder) og CORAL EXT-2 (median opfølgningstid på 44 måneder). Se tabel 6.

Tabel 6 Ansøgers opgørelse af uønskede hændelser fra behandling med axi-cel og SoC

	axi-cel (N=108) (ZUMA-1)	R-ICE (N=197) (CORAL 1)	R-DHAP (N=191) (CORAL 1)	Rituximab (N=116) (CORAL 2)	Observation (N=119) (CORAL 2)
Number of adverse events, n	N/A	N/A	N/A	162	99
Number and proportion of patients with ≥1 adverse events, n (%)	108 (100)	N/A	N/A	N/A	N/A
Number of serious adverse events*, n	N/A	90	120	N/A	N/A
Number and proportion of patients with ≥ 1 serious adverse events*, n (%)	60 (56)	58 (29)	68 (36)	N/A	N/A
Number of Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grade ≥ 3 events, n	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Number and proportion of patients with ≥ 1 CTCAE grade ≥ 3 events [§] , n (%)	106 (98)	N/A	N/A	N/A	N/A
Number of adverse reactions, n	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Number and proportion of patients with ≥ 1 adverse reactions, n (%)	107 (99)	N/A	N/A	N/A	N/A
Number and proportion of patients who had a dose reduction, n (%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Number and proportion of patients who discontinue treatment regardless of reason, n (%)	10 (9)	N/A	N/A	N/A	N/A
Number and proportion of patients who discontinue treatment due to adverse events, n (%)	5 (5)	N/A	N/A	N/A	N/A

Abbreviations: axi-cel = axicabtagene ciloleucel; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N/A = not available; R-DHAP = rituximab, cisplatin, cytarabine, and dexamethasone; R-ICE = rituximab, ifosfamide, carboplatine and etoposide.

*A serious adverse event is an event or reaction that results in death, is life-threatening, requires hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability or incapacity, or is a birth defect.

§ CTCAE v. 5.0 must be used if available.



I produktresuméet for axi-cel er der angivet de hyppigst forekommende uønskede hændelser ved behandling med axi-cel i en sikkerhedspopulation fra ZUMA-1, ZUMA-5 og ZUMA-7 (n=397) – det var cytokinfrigivelses syndrom (CRS) (93 %), encefalopati (60 %) og infektioner (40 %).

I samme sikkerhedspopulation forekom alvorlige bivirkninger hos 51 % af patienterne. Hyppigst forekommende ikke-hæmatologiske uønskede hændelser af grad ≥ 3 var: encefalopati (31 %), uspecificerede patogene infektioner (19 %), CRS (11 %), bakteriel infektion (9 %), delirium (6 %), hypertension (6 %), hypotension (6 %), forøget transaminase (6 %) og viral infektion (6 %).

De hyppigste hæmatologiske uønskede hændelser af grad ≥ 3 inkluderede lymfopeni (99 %), leukopeni (96 %), neutropeni (94 %), anæmi (65 %) og trombocytopeni (56 %).

Udvalgte uønskede hændelser *uanset årsag af særlig interesse for patienter og behandlere (fra axi-cel EPAR)*

Cytokine release syndrome (CRS)

CRS forekom hos 93 % af patienterne, hvoraf 12 % oplevede grad ≥ 3 CRS. Mediantiden til debut var 2 dage (interval 1 til 12 dage), og medianvarigheden var 7 dage, med et interval på 2 til 29 dage. 98 % af patienterne kom sig fra CRS. Den mest almindelige tegn eller symptomer forbundet med CRS omfatter pyreksi (76 %), hypotension (41 %), hypoxi (21 %), takykardi (21 %) og kulderystelser (19 %). Alvorlige bivirkninger, der kan være forbundet med CRS omfatter akut nyreskade, atrieflimren, ventrikulær takykardi, hjertestop, hjertesvigt, kapillærlækage syndrom, hypotension, hypoxi og hæmofagocytisk lymfocytose (HLH) og makrofageaktiveringssyndrom (MAS).

Neurologiske bivirkninger

Neurologiske uønskede hændelser forekom hos 65 % af patienterne, hvoraf 31 % oplevede grad ≥ 3 hændelser. Mediantiden til debut var 5 dage (interval 1 til 17 dage). Medianvarigheden var 13 dage med et interval på 1 til 191 dage. 98 procent af alle patienter kom sig fra neurologiske bivirkninger. De mest almindelige tegn eller symptomer forbundet med neurologiske bivirkninger omfatter encefalopati (58 %), tremor (31 %), afasi (18 %) og delirium (17 %). Alvorlige bivirkninger inklusive encefalopati (20 %), afasi (4 %), delirium (4 %) og kramper (1 %) er rapporteret hos patienter, der er blevet behandlet med axi-cel.

Febril neutropeni og infektioner

Febril neutropeni blev observeret hos 35 % af patienterne efter axi-cel-infusion. Infektioner forekom hos 38 % af patienter i ZUMA-1. Grad 3 eller højere (alvorlig, livstruende eller dødelig) forekom hos 25 % af patienterne. Grad 3 eller højere uspecificeret patogene, bakterielle og virale infektioner forekom hos henholdsvis 19 %, 8 % og 6 % af patienterne. Det mest almindelige infektionssted var i luftvejene.



Cytopenier

Grad 3 eller højere neutropeni (herunder febril neutropeni), anæmi og trombocytopeni forekom i 93 %, 63 % og 56 % af patienterne. Grad 3 eller højere neutropeni, trombocytopeni og anæmi var stadig til stede på dag 30 eller senere og forekom hos henholdsvis 31 %, 27 % og 17 % af patienterne.

Hypogammaglobulinæmi

Hypogammaglobulinæmi blev rapporteret hos 17 %.

Sekundær malignitet

To patienter i ZUMA-1 udviklede myelodysplastisk syndrom.

Dødsfald som følge af uønskede hændelser

4 (4 %) patienter døde som følge af uønskede hændelser.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Bivirkningsprofilen for axi-cel og SoC er forskellig, men med væsentlig hæmatologisk toksicitet til fælles formentlig pga. konditioneringsbehandlingen eller tidligere kemoterapi inden infusion af axi-cel.

Medicinerådet vurderer, at det er bivirkningerne: CRS, neurologiske bivirkninger og langvarige behandlingskrævende hypogammaglobulinæmier, der er særligt klinisk relevante. Derudover er der usikkerhed ift. langtidsbivirkningerne efter behandling med axi-cel.

En kvantitativ sammenligning af resultater for sikkerhed er ikke mulig pga. manglende resultater for SoC.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er stor usikkerhed ved ansøgers uforankrede indirekte sammenligning af et enarmet fase 2-studie (ZUMA-1) med det observationelle opfølgingsstudie (CORAL EXT-1 & 2). Se afsnit 2.4.1. Der er grundlæggende metodiske forskelle på data fra ZUMA-1 og CORAL EXT1 & 2, som vanskeliggør sammenligningen. Flere prognostiske/effektmodificerende variable er udeladt ved ansøgers vægtning i den indirekte sammenligning. Den matchede population er markant yngre og i bedre almentilstand end patienter i dansk klinisk praksis.

Der er stor indirekthed ift. overførbarheden til danske patienter, da studiepopulationen fra ZUMA-1 er yngre, har mindre komorbiditet og generelt er højselektede ift. danske patienter.

Sammenligningen af effekt på OS er usikker pga. forskellen mellem studiepopulationen i ZUMA-1 og dansk klinisk praksis. Jf. afsnit 2.4.1 er den uforankrede indirekte sammenligning meget usikker.



Datagrundlaget tillader ikke, at effekt på PFS og helbredsrelateret livskvalitet kan sammenlignes.

En naiv sammenligning med danske registerdata indikerer, at effekten af komparator på OS er underestimeret i CORAL EXT-1 & 2, og at effektforskellen derfor er overestimeret i ansøgers analyse.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der sammenligner behandling med axi-cel overfor nuværende dansk standardbehandling, der udgøres af en række forskellige kemoterapibehandlinger (R-DHAP/R-ICE/R-GDP/R-GemOx m.m.).

Analysen estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved sammenligning af de to behandlinger, hvor der tages udgangspunkt i den estimerede overlevelsesgevinst fra MAIC-analysen beskrevet i afsnit 2.4.

3.1 Analyseperspektiv

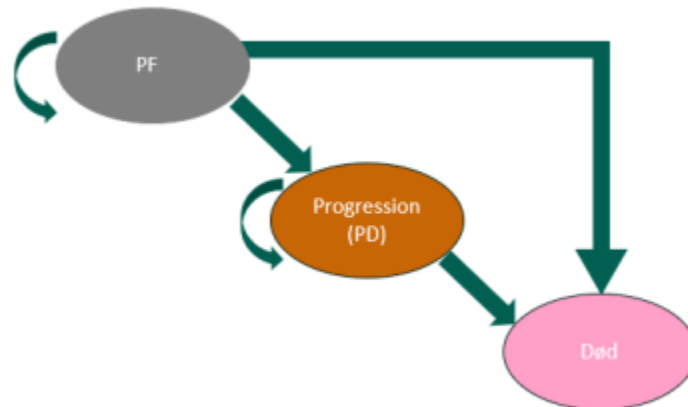
Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv med en tidshorisont på 44 år. Der er anvendt en cykluslængde på 30 dage. Ved baseline antager ansøger en gennemsnitsalder på 56,2 år baseret på gennemsnitsalderen for ITT-populationen i ZUMA-1. Omkostninger og QALY-gevinster er diskonteret med 3,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet vurderer, at gennemsnitsalderen blandt danske R/R DLBCL-patienter i 3L er væsentlig højere end den observerede gennemsnitsalder i ZUMA-1. Som følge deraf anvender Medicinrådet medianalderen på 71 år fra registerstudiet af Al-Mashhadi et al.

3.2 Model

Den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger er en *partitioned survival model* bestående af helbredsstadierne *Progressionsfri (PF)*, *Prograderet sygdom (PD)* og *Død*, se Figur 11. Alle patienter starter i PF-stadiet og bevæger sig over tid til det absorberende stadie død med mulighed for at tilbringe tid i stadiet PD undervejs. Patienternes tid i stadierne PF og PD er estimeret på baggrund af ekstrapoleret forløbsdata for OS og PFS fra ZUMA-1 samt OS-data fra CORAL EXT-1 & 2, se beskrivelse nedenfor.



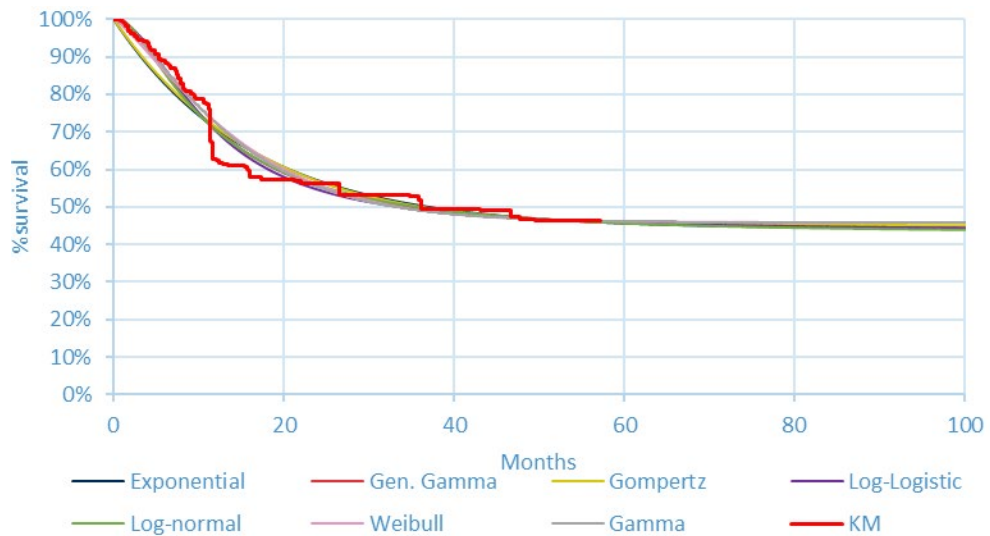
Figur 11. Grafisk illustration af modelstruktur

Ekstrapolering af samlet overlevelse

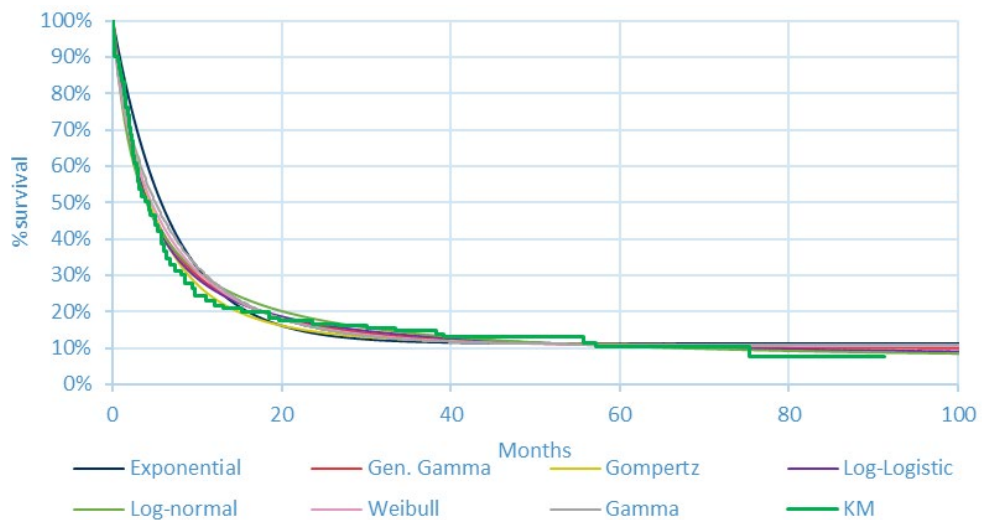
I den sundhedsøkonomiske analyse er samlet overlevelse for axi-cel baseret på det justerede 48-måneders data fra ZUMA-1 fra MAIC-analysen, se beskrivelse af justering i afsnit 2.4. Samlet overlevelse for SoC baserer sig på KM-data fra CORAL EXT-1 & 2.

Som følge af modellens tidshorisont bliver overlevelsedata ekstrapoleret udover opfølgningstiden i studierne. I ansøgers hovedanalyse er ekstrapoleringen af forløbsdata blevet udført ved brug af en mixture cure model. En mixture cure model bygger på en grundlæggende antagelse om, at patientpopulationen består af en subgruppe, som bliver "kureret" for sygdommen, og dermed bliver langtidsoverlevende, samt en subgruppe som ikke gør. Kurerede patienter antages at følge baggrundsbefolkningens dødelighed men opjusteret med 9 %. Kureringsandelen estimeres baseret på forløbsdata simultant med estimation af parametrene i den parametriske model for de ikke-kurerede patienter. Kureringsandele samt parametre i de parametriske modeller estimeres for hver af de to arme (kurerede og ikke-kurerede). Den samlede overlevelse for behandlingsarmen beregnes som et vægtet gennemsnit (baseret på kureringsandelen) af de to subgruppers respektive overlevelse. Den estimerede kureringsandel anvendt i modellen ved axi-cel og SoC fremgår af Tabel 7, og ekstrapolerede overlevelseskurver kan findes i Figur 12 og Figur 13

Overlevelsen i den ikke-kurerede subgruppe er estimeret ud fra parametriske ekstrapolering af OS studiedata. Ansøger har indsendt ekstrapoleret forløbsdata på baggrund af de syv parametriske fordelinger, der efterspørges i Medicinrådets metodehåndbog, og anvender den log-logistiske fordeling i sin hovedanalyse, men vurderer, at de forskellige parametriske funktioner har næsten sammenlignelige fits, se Figur 12 og Figur 13.



Figur 12. Ekstrapolering af OS-data for axi-cel ved brug af mixture cure model



Figur 13. Ekstrapolering af OS-data for SoC ved brug af mixture cure model

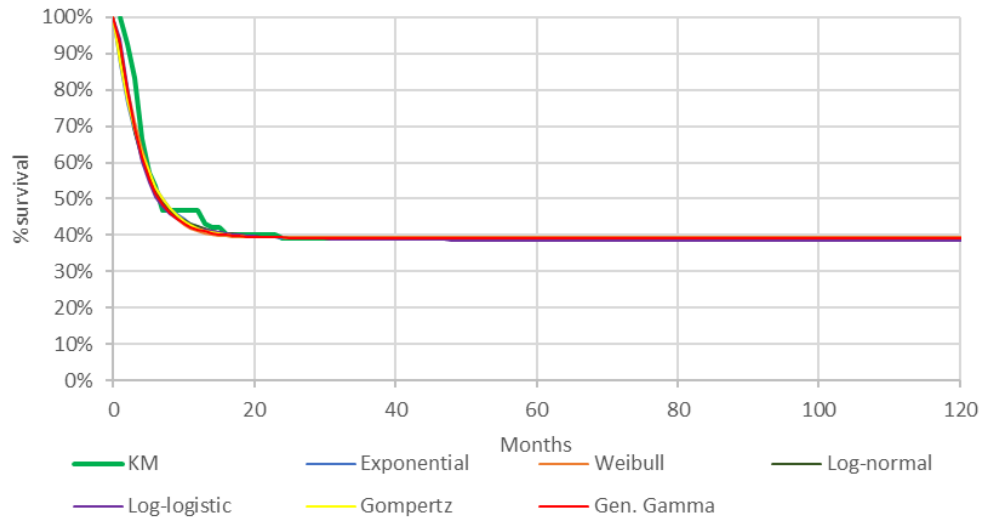
Ansøger antager, at kurerede patienter følger den generelle befolkningsoverlevelse, men med en overdødelighed på 9 % relativt til baggrundsbefolkningen som følge af senfølger fra sygdom og behandling. Den 9 % højere dødelighed er baseret på et kohortestudie af Maurer et al., som undersøgte langtidsoverlevelse blandt amerikanske patienter med nydiagnosticeret DLBCL i perioden 2002-2009. Dette studie fandt en 9 % højere dødelighed relativt til den generelle befolkning[16] hos de patienter, som havde *event free survival* (EFS) > 24 måneder.

Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse ved behandling med axi-cel

Som for samlet overlevelse bliver progressionsfri overlevelse estimeret ved en mixture cure model tilgang, hvor PFS-kurven er det vægtede gennemsnit af PFS for hhv. den kurerede og ikke-kurerede andel. For den ikke-kurerede andel bliver PFS estimeret ud fra ekstrapolering af studiedata observeret i ZUMA-1, hvor ansøger anvender den log-logistiske fordeling i sin hovedanalyse. Ekstrapoleret PFS-data fremgår af Figur 14.



Der ligger en implicit antagelse i modellen om, at der ikke forekommer progression hos patienter i den kurede andel. Progressionsfri overlevelse for denne andel er således tilsvarende den samlede overlevelse.



Figur 14. Ekstrapolering af PFS-data for axi-cel ved brug af *mixture cure model*

Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse ved behandling med SoC

Data for PFS fremgår ikke af CORAL EXT-1 & 2. Som følge deraf har ansøger antaget, at det løbende relative forhold mellem OS og PFS-kurven for axi-cel kan overføres til forholdet mellem OS og PFS for SoC. På denne måde kan PFS for SoC estimeres ud fra SoC OS, og det relative forhold mellem PFS og OS for axi-cel.

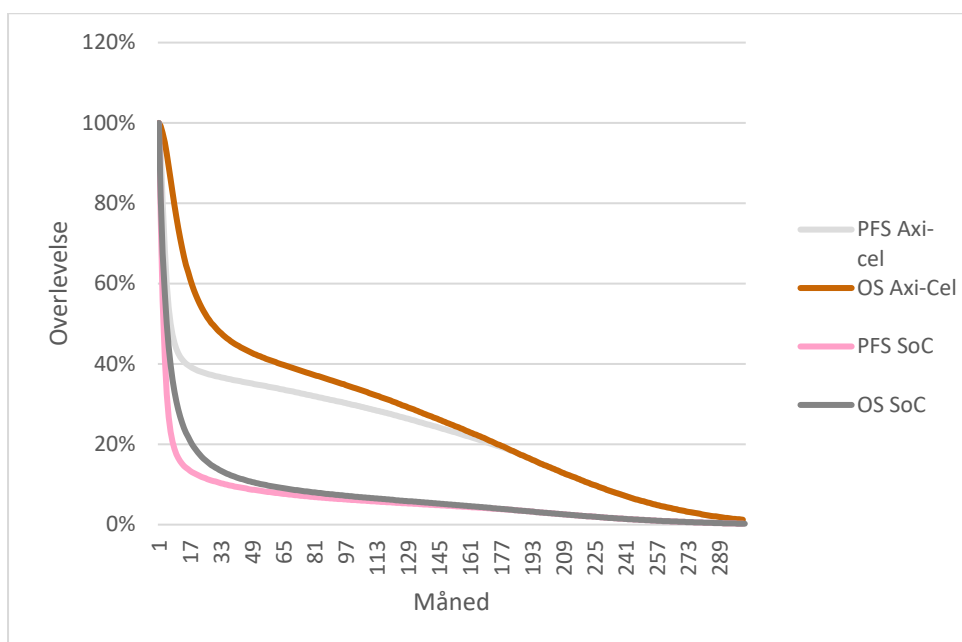
Tabel 7. Estimeret "kureringsandel" i ansøgers analyse (andel langtidsoverlevende)

Behandling	Estimeret andel af langtidsoverlevende
axi-cel	39,15 %
SoC	11,23 %

Tabel 8. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadiernes behandling, PFS og PD

Behandling	PFS [år]	PD [år]	Samlet [år]
axi-cel	■	■	■
SoC	■	■	■

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).



Figur 15. Overlevelseskurver baseret på mixture cure antagelse, der anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelser om langtidsoverlevelse og tilgang til ekstrapolering ved brug af en mixture cure model er passende. Dog vurderer Medicinerådet, at der er en betydelig risiko for at underestimere overlevelse for SoC, når der tages udgangspunkt i effektdata fra CORAL, siden Al-Mashhadi et al. finder en bedre overlevelse blandt danske DLBCL-patienter end estimeret ved brug af CORAL-data (se afsnit 2.4.2). Når overlevelsen ved SoC potentielt underestimeres, da vil overlevelsesgevinsten for axi-cel relativt til SoC potentielt være overestimeret.

I fravær af tilgængeligt PFS-data accepterer Medicinerådet også ansøgers metode til at estimere PFS for SoC ved at applicere det samme forhold mellem OS og PFS SoC-armen som for axi-cel. Det er dog meget usikkert, om dette er en god approksimation.

Medicinerådet er bekendt med to yderligere studier, der undersøger langtidsoverlevelse blandt patienter med DLBCL relativt til den generelle befolkning. Et studie af Howlander et al. 2017[17] finder en overdødelighed på 41 % relativt til den generelle befolkning for patienter med 24-måneders *event free survival* blandt nordamerikanske patienter i perioden 2002-2011. Jakobsen et al.[18] finder derimod en overdødelighed på 27 og 32 % ved hhv. 24- og 48-måneders *event free survival* hos danske patienter i samme tidsperiode. En overdødelighed på 27 % anvendes i Medicinerådets hovedanalyse, men det bemærkes, at der er usikkerhed om overførbareheden af alle tre studier til den relevante population, da alle studierne undersøgte overlevelse blandt patienter med nydiagnosticeret DLBCL. Medicinerådet vurderer ikke, at det er muligt at konkludere, hvorvidt overdødeligheden vil være højere eller lavere end de 27 %, der antages i denne vurdering på baggrund af studiet af Jakobsen et al. På den ene side er patienter, der har overlevet frem til 3L, herunder kardielle bivirkninger ved doxorubicin, en mere selekteret



patientpopulation på overlevelse relativt til nydiagnosticerede patienter. Dette kan potentielt medføre, at langtidsoverlevende i 3L relativt set vil have en lavere dødelighed. Omvendt har patienter i 3L været udsat for et større antal behandlinger, som kan påvirke overlevelsen negativt. Som følge af usikkerheden om graden af overdødelighed blandt langtidsoverlevende udarbejdes en følsomhedsanalyse, hvor overdødeligheden på 9 % fra Maurer et al. anvendes.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

EQ5D-5L blev indsamlet i ZUMA-1 safety management study, en stikprøve af den samlede studiepopulation. Stikprøven bestod af 34 patienter, og livskvalitetsdata blev indsamlet på fire tidspunkter under studiets opfølgningstid (se Tabel 9).

På baggrund af EQ-5D-5L data estimeres stadiespecifikke nytteværdier for hhv. progressionsfri og progredieret overlevelse (se Tabel 10), og det antages, at nytteværdierne estimeret blandt patienter i behandling med axi-cel kan overføres til patienter i behandling med SoC. Ansøger antager, at patienter, der fortsat er i live og progressionsfri efter 24 måneder, vil have livskvalitet svarende til den generelle befolkning i deres resterende levetid. I overensstemmelse med Medicinrådets metodehåndbog er der foretaget aldersjustering af nytteværdier baseret på den generelle danske befolkning.

Tabel 9. EQ5D-5L data indsamlet i ZUMA-1

	Antal Patienter	Antal patienter hvor besvarelser mangler	Gennemsnit (Std. Afv.)*
Baseline (ikke inkluderet)	33		0,787 (0,29)
Uge 4	27	6 (18,2 %)	0,771 (0,16)
Måned 3	20	13 (39,4 %)	0,804 (0,20)
Måned 6	7	26 (78,8 %)	0,793 (0,31)

Tabel 10. Estimerede nytteværdier anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

Stadie	Nytteværdier [95 % CI]	Instrument	Præferencervægte	Antal besvarelser
Progressionsfri overlevelse	0,79 (0,74, 0,85)	EQ-5D-5L	Danske	49
Progredieret	0,71 (0,49, 0,92)	EQ-5D-5L	Danske	5



Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at der er betydelig usikkerhed associeret med de estimerede nytteværdier, som følge af det lave antal besvarelser de baseres på, særligt blandt progredierede patienter, hvor nytteværdien kun er baseret på 5 besvarelser. Som følge af denne usikkerhed udarbejder Medicinerådet følsomhedsanalyser, hvor alternative nytteværdier anvendes. Disse følsomhedsanalyser tager udgangspunkt i nytteværdier anvendt i Medicinerådets vurdering af hhv. loncastuximab og glofitamab til 3L DLBCL.

Tabel 11. Nytteværdier anvendt i Medicinerådets følsomhedsanalyser

Stadie	Nytteværdier	Instrument	Præferencevægte
Nytteværdier for Medicinerådets vurdering af loncastuximab			
Progressionsfri overlevelse	■	EQ-5D-5L	Danske
Progredieret	■	EQ-5D-5L	Danske
Nytteværdier for Medicinerådets vurdering af glofitamab			
Progressionsfri overlevelse	■	EQ-5D-3L	Britiske
Progredieret	■	EQ-5D-3L	Britiske

3.4 Omkostninger

I ansøgers sundhedsøkonomiske analyse indgår følgende omkostninger:

- Lægemiddelomkostninger
- Administrationsomkostninger
- Monitoreringsomkostninger
- Bivirkningsomkostninger
- Omkostninger til efterfølgende behandling
- Patientomkostninger
- Diagnostiske tests.

Hver omkostningskategori består af en række omkostninger, der enten varierer, som følge af det sygdomsstadie patienten befinder sig i, eller hvorvidt patienten behandles



med axi-cel eller SoC. Nedenstående afsnit beskriver antagelser foretaget i den sundhedsøkonomiske analyse for de inkluderede omkostninger.

Medicinerådet ekskluderer omkostninger til diagnostiske tests, da Medicinerådet vurderer, at disse udgifter allerede bliver taget højde for i de øvrige DRG-takster, der inkluderes i analysen.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har inkluderet omkostninger til selve 3. linjebehandlingen (axi-cel/SoC). Ved behandling med axi-cel har ansøger også inkluderet omkostninger til lymfodepleterende kemoterapi.

Behandling med Axi-Cel og lymfodepleterende kemoterapi

Ansøger har kun medregnet lægemiddelomkostninger til axi-cel for 91 % af patienterne i interventionsarmen, på baggrund af at 9 % af patienterne i ITT-populationen af ZUMA-1 ikke modtog behandlingen. På samme grundlag antages det kun at være 93 % af patienter i interventionsarmen, der modtager lymfodepleterende kemoterapi.

Ansøger antager, at den lymfodepleterende kemoterapi, der anvendes, er en kombination af fludarabin (30 mg/m²) og cyclophosphamid (500 mg/m²), som patienten modtager i dagene op til behandling med axi-cel. Der er ikke antaget deling af hætteglas mellem patienter, hvorfor omkostninger til spild også er medregnet.

Behandling med SoC

Lægemiddelomkostningerne for patienter, der modtager SoC-behandling er beregnet som et vægtet gennemsnit af en række af kemoterapibehandlinger, der anvendes i dansk klinisk praksis for den relevante patientpopulation (R-GDP/R-DHAP/R-GemOx/R-Gemcitabin/R-Bendamustine). Andelen af patienter, der antages at blive behandlet med et givet behandlingsregime, er baseret på et dansk registerstudie samt Medicinerådets tidligere vurdering af axi-cel og fremgår af Tabel 12. Yderligere detaljer om dosis og antal behandlingscykluser kan findes i ansøgers ansøgning.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 12

Tabel 12. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (august 2024)

	Styrke	Vare ATC-kode-tekst	AIP	SAIP
025372 - HoloXan	1 g	L01AA06 - ifosfamid	380	■
137019 - Rixathon	500 mg	L01FA01 - rituximab	6.687	■
374213 - Carboplatin "Fresenius Kabi"	10 mg/ml	L01XA02 - carboplatin	226	■
393795 - Gemkabi	38 mg/ml	L01BC05 - gemcitabin	163	■



	Styrke	Vare ATC-kode-tekst	AIP	SAIP
412454 - Bendamustine "Fresenius Kabi"	2,5 mg/ml	L01AA09 - bendamustin	367	■
478471 - Etoposid "Accord"	20 mg/ml	L01CB01 - etoposid	90	■
537151 - Rixathon	100 mg	L01FA01 - rituximab	2.676	■
541648 - Cytarabine "Accord"	100 mg/ml	L01BC01 - cytarabin	200	■
550648 - Gemcitabin "SUN"	10 mg/ml	L01BC05 - gemcitabin	310	■
559404 - Oxaliplatin "Accord"	5 mg/ml	L01XA03 - oxaliplatin	480	■
548680 - Cisplatin "Accord"	1 mg/ml	L01XA01 - cisplatin	200	■
598049 - Cisplatin "Accord"	1 mg/ml	L01XA01 - cisplatin	100	■
492479 - Fludarabinphosphat "Ebewe"	25 mg/ml	L01BB05 - fludarabin	6.551	■
020264 - Sendoxan	1 g	L01AA01 - cyclophosphamid	335	■
020307 - Sendoxan	500 mg	L01AA01 - cyclophosphamid	192	■
076763 - Neofordex	40 mg	H02AB02 - texamethason	1.490	■
063926 - RoActemra	162 mg	L04AC07 - tocilizumab	7.143	■
034401 - Privigen	100 mg/ml	J06BA02 - Immunoglobuliner, normal human til intravasc. brug	1.530	■
402302 - Yescarta		L01XL03 - Axicabtagene ciloleucel	2.386.320	■

Medicinerådet vurderer, at en forudsætning for kun at medregne 91% af lægemiddeludgifterne til CAR-T forudsætter at regionerne kun betaler såfremt patienten modtager behandlingen. Medicinerådet præsenterer derfor en følsomhedsanalyse, hvor 100 % af omkostningen for CAR-T medregnes for at belyse betydningen for ICER.

Medicinerådet vurderer, at det er R-ICE fremfor R-DHAP, som overvejende anvendes i dansk klinisk praksis, hvorfor vægtene justeres. De justerede andele fremgår af Tabel 13.



Table 13. Weighting of treatment regimens used in the SoC arm

Behandlingsregime	Andel i ansøgers analyse	Andel i MR's hovedanalyse
R-GDP	14 %	10 %
R-DHAP	57 %	15 %
R-ICE	24 %	60 %
R-GemOX	2 %	10 %
R-Gemcitabin-mono	2 %	2,5 %
R-Bendamustin	2 %	2,5 %

3.4.2 Administrative costs

Applicants have included administrative costs for the administration of the drugs described in 3.4.1, where the costs are estimated from DRG codes.

Administrative costs for patients treated with axi-cel

Patients are assumed to be hospitalized while receiving lymphodepleting chemotherapy with axi-cel (27MP24, Chemotherapy, basis, extended treatment, 52.811 DKK). After infusion with axi-cel, applicants assume that patients are hospitalized for an additional 10 days (17MA01, Malign hematological disease without specific treatment, 48.340 DKK).

Furthermore, applicants have also included administrative costs for leukapheresis ifm. treatment with axi-cel. The cost is also based on DRG code (Anden apheresis, 16PR03, 12.059 DKK)

Administrative costs for patients treated with SoC

When treated with R-GDP/R-ICE/R-Bendamustine, applicants assume that the patient is hospitalized ifm. administration of the drug and used DRG code, which reflects this (Chemotherapy, basis, extended treatment, 27MP24, 52.811 DKK). Treatment with R-DHAP/R-GemOx/R-Gem is assumed to be ambulatory (1-day group, 17MA98, 1.989 DKK).

Medicinal Board's assessment of administrative costs

The Medicinal Board uses DRG code 16MP05 (Apheresis, 28.449 DKK) to estimate costs in connection with leukapheresis.



3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Monitoreringsomkostninger i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er uafhængig af, hvilken behandling patienterne modtager, men afhænger af, hvilket sygdomsstadie patienten befinder sig i.

Omkostningen for ambulant kontrol er estimeret på basis af Medicinrådets enhedsomkostning for ledende overlæge/professor, hvor ansøger antager, at denne bruger 1 time pr. kontrolbesøg. Yderligere inkluderes omkostninger for en række diagnostiske tests (se ansøgers ansøgning for yderligere detaljer). Ansøger antager, at patienter i det progressionsfri stadie har ambulant kontrol hos onkolog 2,64 gange om året, mens at det er 3 gange månedligt for patienter i det progredierede stadie.

Yderligere antages det, at patienter i det progredierede stadie er indlagt 7 dage om måneden i gennemsnit.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Det er Medicinrådets vurdering, at patienter i remission som udgangspunkt går til kontrol hver 3. måned, men at hyppigheden af kontrol falder med tiden, hvorfor en antagelse om 2,64 gange årligt er passende.

Antagelsen om indlæggelser og kontrol i det progredierede stadie er associeret med usikkerhed, da der kan være betydelig variation mellem patienter, men vurderes overordnet set at være passende at antage.

Medicinrådet anvender DRG-taksten for ambulant besøg til at estimere monitoreringsbesøg (17MA98, 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, 1.989 DKK).

Medicinrådet bemærker, at ansøger har anvendt DRG-takst for ambulant besøg til at estimere daglig indlæggelsesomkostning (17MA98, 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, 1989 DKK). Medicinrådet anvender i sin hovedanalyse DRG-taksten for *Patienter med hæmatologiske komplikationer* (17MA02, 55.859 DKK). Siden de 7 dage er det gennemsnitlige estimat af indlæggelsesdage pr. måned, og denne DRG-takst har et 15-dages trimpunkt, anvendes en omkostning pr. cyklus på 26.067 DKK.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger i forbindelse med cytokine release syndrome samt hypogammaglobulinæmi.

Omkostninger til behandling af cytokine release syndrome

Baseret på en forventning om at de fleste grad 3 og 4 bivirkninger vil blive håndteret i forbindelse med indlæggelser eller kontrolbesøg, som er beskrevet i afsnit 3.4.2 og 3.4.3, har ansøger kun inkluderet bivirkningsomkostninger til håndtering af cytokine release syndrome (CRS), en bivirkning associeret med CAR-T behandling. Ansøger antager, at Grad 3+ CRS forekommer hos 13 % af patienterne behandlet med axi-cel, baseret på hvad der blev observeret i ZUMA-1, og at disse patienter vil være indlagt 8 dage yderligere. De ekstra indlæggelsesomkostninger estimeres på basis af DRG-takster (17MA01, Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, 48.340 DKK).



Yderligere har ansøger antaget, at patienter modtager to behandlinger med tocilizumab (8 mg/kg) ved CRS uanfægtet af sværhedsgrad. Baseret på ZUMA-1 antages det at være 17 % af patienterne behandlet med axi-cel, hvor dette forekommer.

Omkostninger til behandling af hypogammaglobulinæmi

Ansøger har medregnet omkostninger til immunglobuliner i forbindelse med hypogammaglobulinæmi som følge af B-celle aplasi, som forekom hos 16 pct. af patienterne i ZUMA-1. Det er ikke opgjort hvor mange af patienterne i ZUMA-1 hypogammaglobulinæmi, som blev behandlet med immunglobuliner, men efter 24-måneders opfølgning modtog 31 % af alle patienter fortsat behandling med immunglobuliner. Ansøger antager, at patienterne gennemsnitligt modtager 24-måneders behandling.

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at der er betydelig usikkerhed vedrørende antagelser om omkostninger til hypogammaglobulinæmi. I forhold til ansøgers antagelser vurderer Medicinerådet, at der er en større andel af patienter, der oplever hypogammaglobulinæmi i dansk klinisk praksis, men samtidig er det ikke alle patienter, der vil blive behandlet med immunglobuliner, hvorfor ansøgers antagelser overordnet set vurderes at være passende. Ligeledes vurderer Medicinerådet, at den antagne behandlingsvarighed på 24 måneder er overestimeret, men at 18 måneder er mere passende, hvorfor dette ændres i hovedanalysen. Medicinerådet anvender ansøgers øvrige tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med hypogammaglobulinæmi.

Medicinerådet vurderer, at den kliniske praksis for behandling med tocilizumab har ændret sig siden ZUMA-1, og at tocilizumab vil blive anvendt hos et højere antal patienter. I ZUMA-7 forekom CRS hos 92 % af patienterne og 65 % af safety-populationen modtog tocilizumab. Af de ■ patienter, som indtil videre er blevet behandlet med axi-cel, er Medicinerådet bekendt med, at ■ af patienterne med sikkerhed modtog tocilizumab. Baseret på dette antager Medicinerådet derfor, at 65 % af alle patienter behandlet med axi-cel modtager behandling med tocilizumab. Ansøgers antagelser om indlæggelser ved grad 3+ CRS vurderer Medicinerådet er passende at anvende i sin hovedanalyse.

Medicinerådet inkluderer omkostninger til bivirkninger for SoC-armen, hvor der tages udgangspunkt i Medicinerådets vurdering af tisagenlecleucel (tisa-cel). Bivirkningsomkostninger og hyppighed for SoC-armen tog her udgangspunkt i hhv. DRG-takster og Corazelli et al. Sidstnævnte var et registerstudie, der undersøgte langtidseffekter af R-GemOx og GemOX til patienter med tilbagevendende eller refraktært B-celle lymfom. De samlede bivirkningsomkostninger for SoC-armen bliver da 18.094 DKK pr. patient

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har medregnet efterfølgende omkostninger til allogen- og autolog stamcelletransplantation (SCT). Andel af patienter, der gennemgår SCT ved behandling med axi-cel, er baseret på ZUMA-1, mens andelen i SoC er baseret på Al-Mashhadi et al., se Tabel 14.



Table 14. Frequency and cost of subsequent stem cell transplantation

		Enhedsomkostning (DKK)	Kilde for enhedsomkostning	Andel af patienter	Kilde for andel af patienter
axi-cel	Allogen SCT	906.674	DRG (26MP22)	2 %	ZUMA-1
	Autolog SCT	100.181	DRG (26MP24)	0 %	ZUMA-1
SoC	Allogen SCT	906.674	DRG (26MP22)	4 %	Al-Mashhadi et al.
	Autolog SCT	100.181	DRG (26MP24)	4 %	Al-Mashhadi et al.

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet sætter andelen, der modtager allogen stamcelletransplantation til 0 % ved behandling med axi-cel, da denne behandling ikke anvendes som konsoliderende behandling efter CAR-T.

Medicinerådet bemærker, at der i ansøgers analyse ikke er taget højde for udgifter til lægemidler i 4L, såfremt patienter progredierer, hvor man vil anvende kemoterapi for begge behandlingsarme for en andel af patienterne. Da disse lægemidler er associeret med lave omkostninger og andelen af progredierede patienter, der behandles med kemoterapi i 4L forventes at være sammenlignelige for de to behandlingsarme, vurderes dette at have lille betydning for resultatet. Medicinerådet accepterer derfor, at disse omkostninger ekskluderes.

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger. Patienttider for de forskellige aktiviteter, der medtages i analysen, fremgår af Tabel 15.

Table 15. Patients' time use in connection with activities used in applicant's main analysis

Aktivitet	Tid (timer)	Kommentar
Behandling med axi-cel		
Lymfodepleterende kemoterapi	48	3 indlæggelsesdage



Leukaferese	3	Baseret på SmPC
Administration af axi-cel	0,5	Baseret på SmPC
Observation efter behandling med axi-cel	160	10 indlæggelsesdage
Patienttid ved bivirkninger (axi-cel)		
Cytokine release syndrome	128	Gennemsnitlig 8-dages indlæggelse
Hypogammaglobulinæmi	3 timer hver 4. uge i 24 måneder	Behandling med Privigen
Administrationstid af lægemidler I SoC		
DHAP	32	2-dages infusion
ICE	48	3-dages infusion
GDP	10	
GemOx	2	
Bendamustin	32	2-dages behandling
Stamcelletransplantation		
Allogen	768	50 dage (gennemsnit af DRG-trimpunkt for allogen og autolog stamcelletransplantation)
Autolog	768	50 dage (gennemsnit af DRG-trimpunkt for allogen og autolog stamcelletransplantation)

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 16.

Tabel 16. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvisning
Alder ved baseline	56 år	71 år	Afsnit 3.1



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
<i>Standardized Mortality Ratio</i> anvendt efter cure point	1,09	1,27	Afsnit 3.2
Lægemidler anvendt i SoC-arm	Overvejende R-DHAP	Overvejende R-ICE	Afsnit 3.4.1
DRG-takst anvendt for leukaferese	16PR03 (12.059 DKK)	16MP05 (28.449 DKK)	Afsnit 3.4.2
Omkostning for monitoreringsbesøg	Mikrobaseret (Medicinrådets enhedsomkostning)	DRG-takst MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år (17MA98)	Afsnit 3.4.3
Omkostninger ved indlæggelse	Baseret på takst for ambulant besøg	Baseret på DRG takst Patienter med hæmatologiske komplikationer (17MA02)	Afsnit 3.4.3
Omkostninger til diagnostiske tests	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.4
Andel, der behandles med tocilizumab	17 procent	65 procent	Afsnit 3.4.4
Behandlingslængde med immunglobuliner ved hypogammaglobulinæmi	24 måneder	18 måneder	Afsnit 3.4.4



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvising
Andel, der modtager SCT efter behandling med axi-cel	2 procent	0 procent	Afsnit 3.4.5

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer i sin hovedanalyse, at anvendelse af axi-cel vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK og en gevinst på ca. [REDACTED] kvalitetsjusterede leveår (QALY). Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Stigningen i udgifter ved anvendelse af axi-cel skyldes hovedsageligt en stigning i lægemiddelomkostninger.

Table 17. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Axi-Cel	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrations- og monitoreringsomkostninger	370.047	120.998	249.049
Bivirkningsomkostninger	59.573	18.094	41.479
Efterfølgende behandling	0	37.180	-37.180
Patientomkostninger	109.927	32.231	77.695
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 698.519
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 915.683
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]



3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Følsomhedsanalyser med anvendelse af alternativt OS-data for SoC

Medicinrådet ville gerne have udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor overlevelsesdata for SoC tager udgangspunkt i studiet af Al-Mashhadi et al, men det er ikke en mulighed i den indsendte sundhedsøkonomiske analyse.

Ønsket om at udarbejde denne følsomhedsanalyse beror på forskellen, der estimeres i overlevelse mellem CORAL EXT-1 & 2 og Al-Mashhadi et al. I CORAL EXT-1 & 2 var median OS 4,04 måneder, mens der findes en median overlevelse på 13 måneder i Al-Mashhadi et al. Ligeledes bemærker Medicinrådet, at plateauet ligger højere for Kaplan-Meier-kurverne i Al-Mashhadi et al. (ca. ved 25-35 %) end i CORAL (ca. ved [redacted] %), se og Figur 7. En sundhedsøkonomiske analyse, der tog udgangspunkt i Al-Mashhadi et al., ville derfor sandsynligvis også have estimeret en højere andel af langtidsoverlevende ved behandling med SoC end den, der estimeres i Medicinrådets hovedanalyse, og som følge deraf estimere en højere ICER ved anvendelse af axi-cel.

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser for at undersøge betydning for resultatet af analysen, hvis disse parametre, der er associeret med usikkerhed, justeres.

Tabel 18. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement eller QALY	Inkrement eller omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			[redacted]	[redacted]	[redacted]
[Følsomhedsanalyse 1]	SMR på 1,09 anvendes efter Cure-Point	Usikkerhed vedr. overdødelighed hos langtidsoverlevende relativt til den generelle befolkning	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[Følsomhedsanalyse 2]	Nytteværdier fra Medicinrådets vurdering af loncastuximab anvendes	Usikkerhed vedr. helbredsrelateret livskvalitetsdata anvendt til at	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement eller QALY	Inkrement eller omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
		estimere nytteværdier			
[Følsomhedsanalyse 3]	Nytteværdier fra Medicinrådets vurdering af glofitamab anvendes	Usikkerhed vedr. helbredsrelateret livskvalitetsdata anvendt til at estimere nytteværdier	■	■	■
[Følsomhedsanalyse 4]	Omkostninger til axi-cel medregnes for patienter, der ikke modtager infusionen	Undersøgelse af antagelsesbetydning for resultatet	■	■	■ ■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang. For hver parameter, der kan være behæftet med usikkerhed, tilskrives en plausibel sandsynlighedsfordeling, og modellens resultater simuleres et stort antal gange ved i hver simulering at trække en ny værdi fra parametrenes fordelinger.

Medicinrådets vurdering af ansøgers probabilistiske sensitivitetsanalyse

I tolkningen af PSA'en er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. PSA'en adresserer altså ikke strukturelle usikkerheder, såsom at anvendelse af CORAL-EXT 1 & 2 potentielt underestimerer overlevelse for SoC. Da de strukturelle usikkerheder har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenterer Medicinrådet ikke resultaterne af PSA'en.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger vurderer, at der er 14 patienter i Danmark, hvor axi-cel kunne være en relevant behandling. Af de 14 patienter vurderes det dog, at det kun ville være halvdelen af disse



patienter, hvor behandlingen ville blive anvendt som følge af komplikationer, CNS-involvering og sygdomsprogression. Ansøger har derfor antaget, at der vil være 7 patienter årligt, som vil blive behandlet med axi-cel i tilfælde af en anbefaling.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet vurderer, at ansøgers estimerede patientantal er passende, og anvender det samme antal i sin budgetkonsekvensanalyse.

Tabel 19. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
axi-cel	7	7	7	7	7
SoC	7	7	7	7	7
Anbefales ikke					
axi-cel	0	0	0	0	0
SoC	14	14	14	14	14

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af axi-cel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 19.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 17,4 mio. DKK i år 5.

Tabel 20. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Referencer

1. Dansk Lymfomgruppe. Kliniske retningslinjer for diffust storcellet b-celle-lymfom. 2019.
2. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. I: ASH Education Program Book 2011. 2011. s. 498–505.
3. Al-Mashhadi AL, Jakobsen LH, Brown P, Gang AO, Thorsteinsson A-L, Rasoul K, et al. Real-world outcomes following third or subsequent lines of therapy: A Danish population-based study on 189 patients with relapsed/refractory large B-cell lymphomas. *Br J Haematol*. 2024;204(3):839–48.
4. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* [internet]. 2010;28(27):4184–90. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660832>
5. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. I: ASH Education Program Book. 2011. s. 498–505.
6. Dansk Lymfomgruppe. Diffust storcellet B-celle lymfom - Klinisk retningslinje - version 2.0 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dlg/dlg_diff_storcel_b-celle_lymfom_dlbc_v2.0_admgodk170122.pdf
7. Assouline S, Li S, Gisselbrecht C, Fogarty P, Hay A, van den Neste E, et al. The conditional survival analysis of relapsed DLBCL after autologous transplant: A subgroup analysis of LY.12 and CORAL. *Blood Adv*. 2020;
8. RKKP, Dansk Lymfom Database, Dansk Kronisk Lymfatisk Leukæmi Database. Malignt Lymfom og CLL National årsrapport 2021. 2021;(december). Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689_aarsrapport-2021-lyfo-cll_anonymiseret.pdf



9. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184–90.
10. Dansk Lymfomgruppe. Kliniske retningslinjer for diffust storcellet B-celle-lymfom [internet]. 2019. Tilgængelig fra: http://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dlg_diffust-storcellet-b-celle-lymfom_v1.0_090419.pdf
11. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2531–44.
12. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(2):216–21.
13. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(1):51–7.
14. Maziarz RT, Zhang J, Yang H, Chai X, Yuan C, Schwarz E, et al. Indirect comparison of tisagenlecleucel and historical treatments for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6(8):2536–47.
15. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380(1):45–56.
16. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1066–73.



17. Howlader N, Mariotto AB, Besson C, Suneja G, Robien K, Younes N, et al. Cancer-specific mortality, cure fraction, and noncancer causes of death among diffuse large B-cell lymphoma patients in the immunochemotherapy era. *Cancer*. 2017;123(17):3326–34.

18. Jakobsen LH, Bøgsted M, Brown P de N, Arboe B, Jørgensen J, Larsen TS, et al. Minimal Loss of Lifetime for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Remission and Event Free 24 Months After Treatment: A Danish Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):778–84.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lymfekræft

Formand

Ahmed Ludvigsen Al-Mashhadi
Afdelingslæge, ph.d.-studerende

Indstillet af

Region Midtjylland

Medlemmer

Jakob Madsen
Overlæge

Region Nordjylland

Paw Jensen (næstforperson)
Overlæge

Region Nordjylland

Peter Brændstrup
Afdelingslæge

Region Syddanmark

Rasmus Bo Dahl-Sørensen
Afdelingslæge

Region Sjælland

Dorte Mægaard Tholstrup
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Pernille Sindal Blom
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Kenneth Skov
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Michael Boe Møller
Overlæge

Dansk Patologiselskab

Kenneth Thomsen
Læge

Dansk Dermatologisk Selskab

Marianne Rosenkrantz Segelcke Ifversen
Overlæge

Inviteret af formanden

Jørn Søllingvrå
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	25. september 2024	Revurdering af axicabtagene ciloleucel på baggrund af ny pris og nye data.
1.0	15. maj 2019	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag 1

Table 21. Baselinekarakteristika for ZUMA-1

Table 1. Treatment Disposition and Baseline Characteristics of the Patients.*			
Variable	Patients with DLBCL	Patients with PMBCL or TFL	All Patients
Treatment disposition			
No. of patients enrolled	81	30	111
Treatment with axi-cel — no. (%)			
Yes	77 (95)	24 (80)	101 (91)
No	4 (5)	6 (20)	10 (9)
Death before treatment†			
Adverse event‡	1 (1)	2 (7)	3 (3)
Other§	3 (4)	2 (7)	5 (5)
	0	2 (7)	2 (2)
Characteristics at baseline			
No. of patients	77	24	101
Disease type — no. (%)			
DLBCL	77 (100)	0	77 (76)
PMBCL	0	8 (33)	8 (8)
TFL	0	16 (67)	16 (16)
Age			
Median (range) — yr	58 (25–76)	57 (23–76)	58 (23–76)
≥65 yr — no. (%)	17 (22)	7 (29)	24 (24)
Male sex — no. (%)	50 (65)	18 (75)	68 (67)
ECOG performance-status score of 1 — no. (%)	49 (64)	10 (42)	59 (58)
Disease stage — no. (%)			
I or II	10 (13)	5 (21)	15 (15)
III or IV	67 (87)	19 (79)	86 (85)
International Prognostic Index score — no. (%)¶			
0–2	40 (52)	13 (54)	53 (52)
3 or 4	37 (48)	11 (46)	48 (48)
CD-19 status — no./total no. (%)			
Negative	7/63 (11)	1/19 (5)	8/82 (10)
Positive	56/63 (89)	18/19 (95)	74/82 (90)
Prior therapies — no. (%)			
≥Three prior lines of therapy	49 (64)	21 (88)	70 (69)
History of primary refractory disease**	23 (30)	3 (12)	26 (26)
History of resistance to two consecutive lines	39 (51)	15 (62)	54 (53)



Table 1. (Continued.)

Variable	Patients with DLBCL	Patients with PMBCL or TFL	All Patients
Refractory subgroup at study entry — no. (%)			
Primary refractory	2 (3)	0	2 (2)
Refractory to second-line or subsequent therapy	59 (77)	19 (79)	78 (77)
Relapse after autologous stem-cell transplantation	16 (21)	5 (21)	21 (21)

- * The abbreviation axi-cel denotes axicabtagene ciloleucel, DLBCL diffuse large B-cell lymphoma, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, PMBCL primary mediastinal large B-cell lymphoma, and TFL transformed follicular lymphoma.
- † Two patients died from disease progression (one after unsuccessful manufacture of the CAR T-cell product) and one from the tumor lysis syndrome.
- ‡ The adverse events in the four patients who had undergone leukapheresis but had not received conditioning therapy or axi-cel were small intestine obstruction, hypoxia and pleural effusion, spinal column stenosis, and deep-vein thrombosis. The remaining patient received conditioning therapy but had a skin and wound infection that led to ecchyma and sepsis before axi-cel treatment.
- § The two patients in this category had nonmeasurable disease after leukapheresis.
- ¶ Scores on the International Prognostic Index include low risk (0 or 1 point), low-intermediate risk (2 points), high-intermediate risk (3 points), and high risk (4 or 5 points).
- || The CD19 histologic score was assessed in the 82 patients with available samples.
- ** Patients may have had other therapies after primary refractory disease.



9. Bilag 2

Table 22. Baselinekarakteristika for CORAL EXT-1

Table 1. Patients' characteristics and response to salvage treatment	
Parameter	N = 75
<i>Age, years</i>	
Median	56.1
Min–max	20.9–67.7
Sex M/F (n)	51/24
<i>CORAL maintenance arm, n (%)</i>	
Rituximab	37 (49.3)
Observation	34 (45.3)
NA ^a	4 (5.3)
<i>Time between ASCT and relapse</i>	
Median (months)	7.15
Range (months)	3.2–61.9
< 6 months, n (%)	28 (38.4)
6–12 months, n (%)	21 (28.8)
> 12 months, n (%)	24 (32.9)
<i>IPI, n (%)^b</i>	
0–2	48 (71.6)
> 2	19 (28.4)
<i>Type of salvage, n (%)</i>	
ICE-like	13 (17.3)
DHAP-like	18 (24.0)
Gemcitabine-containing	21 (28.0)
CHOP-like	10 (13.3)
Miscellaneous	13 (17.3)
<i>Response to salvage, n (%)</i>	
CR/CRu	24 (32.0)
PR	9 (12.0)
s.d./PD	34 (45.3)
NE/NA	8 (10.7)
<i>Second transplantation, n (%)</i>	
ASCT	3 (4.0)
Allo-SCT	13 (17.6)
No transplantation	58 (78.4)
<i>Conditioning regimens</i>	
Fludarabine-containing ^c	10 (62.5)
Bu-Cy	1 (6.2)
TBI-Cy	1 (6.2)
HD-Mel	1 (6.2)
Ibritumomab tiuxetan	1 (6.2)
BEAM	1 (6.2)
Other	1 (6.2)

Abbreviations: Allo-SCT = allogeneic SCT; ASCT = autologous stem cell transplantation; Bu = busulfan; CRu = CR undetermined; Cy = cyclophosphamide; F = female; HD = high dose; IPI = International Prognostic Index; M = male; Mel = Melphalan; NA = not applicable; s.d./PD = stable disease/progressive disease. ^aNA for patients who relapsed before arm assignment. ^bTertiary IPI (IPI at second relapse). ^cFludarabine (Flu)-containing regimens before allo-SCT included Flu-busulfan, Flu-cyclophosphamide, Flu-melphalan, Flu-cyclophosphamide-TBI and Flu-TBI.



Tabel 23. Baselinekarakteristika for CORAL EXT-2

Table 1. Patient characteristics	
<i>Parameter</i>	N = 203
<i>Age at CORAL inclusion (years)</i>	
Median	55.0
Min–max	19.0–65.0
Sex M/F (%)	61.1/38.9
<i>CORAL arm of treatment, n patients (%)</i>	
R-DHAP	94 (46.3)
R-ICE	109 (53.7)
<i>IPI at CORAL failure, (n = 115)^a (%)</i>	
0–1	35 (30.4)
2–3	60 (52.2)
4–5	20 (17.4)
<i>GC/non-GC algorithm, n = 102^a (%)</i>	
GC	48 (47.1)
Non-GC	54 (52.9)
<i>Chromosomal breakpoint, n patients (%)</i>	
<i>BCL2/18q21 (n = 57^a)</i>	
Positive	13 (22.8)
Negative	44 (71.2)
<i>c-MYC/8q24 (n = 54^a)</i>	
Positive	10 (18.5)
Negative	44 (81.5)
<i>Type of salvage (n = 166)^a (%)</i>	
ICE-like	31 (18.5)
DHAP-like	30 (18)
Gemcitabine-containing	23 (13.8)
Dexa-BEAM	15 (9)
CHOP-like	14 (8.4)
Miscellaneous	53 (31.9)
<i>Transplantation, n patients (%)</i>	
ASCT	56 (27.6)
Allo-SCT	8 (4.0)
No transplantation	139 (68.5)

Abbreviations: allo-SCT = allogeneic SCT; ASCT = autologous stem cell transplantation; F = female; GC = germinal center; IPI = International Prognosis Index; M = male. ^aNumber of patients for whom information was available.



10. Bilag 3



Tabel 24. Baselinekarakteristika for Al-Mashhadi et al. 2023

TABLE 1 Demography and clinicopathological information at the time of index-line treatment for 189 R/R DLBCL patients.

	All patients (n = 189)	DHAP/ICE/GDP (n = 24)	BSC (n = 37)	Clinical trial (n = 25)	Low-intensive chemo (n = 42)	Other treatments (n = 61)
Age, median (range)	71.0 (20.0–90.0)	66.0 (20.0–81.0)	76.0 (47.0–87.0)	69.0 (42.0–80.0)	71.0 (50.0–90.0)	72.0 (44.0–90.0)
Months since diagnosis	20.5 (2.6–107.4)	13.8 (3.2–89.4)	18.5 (4.9–83.0)	24.2 (6.9–75.0)	19.8 (4.9–84.5)	21.7 (2.6–107.4)
Months since prev. line	5.9 (0.5–61.0)	3.4 (1.3–36.8)	5.4 (0.5–50.7)	6.0 (1.1–55.3)	6.1 (0.5–47.2)	6.7 (0.7–61.0)
Ann Arbor stage, n (%)						
I–II	51 (27.0)	4 (16.7)	6 (16.2)	5 (20.0)	8 (19.0)	28 (45.9)
III–IV	124 (65.6)	19 (79.2)	23 (62.2)	19 (76.0)	33 (78.6)	30 (49.2)
Unknown	14 (7.4)	1 (4.2)	8 (21.6)	1 (4.0)	1 (2.4)	3 (4.9)
Performance status, n(%)						
0–1	88 (46.6)	14 (58.3)	7 (18.9)	22 (88.0)	18 (42.9)	27 (44.3)
2–4	56 (29.6)	3 (12.5)	25 (67.6)	0 (0.0)	11 (26.2)	17 (27.9)
Unknown	45 (23.8)	7 (29.2)	5 (13.5)	3 (12.0)	13 (31.0)	17 (27.9)
B symptoms, n (%)						
Yes	30 (15.9)	1 (4.2)	8 (21.6)	2 (8.0)	9 (21.4)	10 (16.4)
No	117 (61.9)	17 (70.8)	17 (45.9)	23 (92.0)	22 (52.4)	38 (62.3)
Unknown	42 (22.2)	6 (25.0)	12 (32.4)	0 (0.0)	11 (26.2)	13 (21.3)
Extra-nodal sites, n (%)						
0	60 (31.7)	10 (41.7)	9 (24.3)	9 (36.0)	15 (35.7)	17 (27.9)
1	66 (34.9)	9 (37.5)	13 (35.1)	6 (24.0)	10 (23.8)	28 (45.9)
>1	53 (28.0)	4 (16.7)	9 (24.3)	9 (36.0)	17 (40.5)	14 (23.0)
Unknown	10 (5.3)	1 (4.2)	6 (16.2)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
LDH, n (%)						
Normal	73 (38.6)	9 (37.5)	9 (24.3)	11 (44.0)	16 (38.1)	28 (45.9)
Elevated	108 (57.1)	14 (58.3)	22 (59.5)	14 (56.0)	26 (61.9)	32 (52.5)
Unknown	8 (4.2)	1 (4.2)	6 (16.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
IPI, n (%)						
0–2	87 (46.0)	15 (62.5)	6 (16.2)	15 (60.0)	15 (35.7)	36 (59.0)
3–5	98 (51.9)	9 (37.5)	27 (73.0)	10 (40.0)	27 (64.3)	25 (41.0)
Unknown	4 (2.1)	0 (0.0)	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
CNS involvement, n (%)						
No	153 (81.0)	20 (83.3)	24 (64.9)	25 (100.0)	41 (97.6)	43 (70.5)
Yes	32 (16.9)	4 (16.7)	10 (27.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	17 (27.9)
Unknown	4 (2.1)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
Histology, n (%)						
DLBCL	95 (50.3)	10 (41.7)	12 (32.4)	19 (76.0)	25 (59.5)	29 (47.5)
HGBL	7 (3.7)	2 (8.3)	1 (2.7)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
Not repeated at index*	87 (46.0)	12 (50.0)	24 (64.9)	4 (16.0)	17 (40.5)	30 (49.2)
Index treatment line, n (%)						
Third	182 (96.3)	24 (100.0)	33 (89.2)	25 (100.0)	41 (97.6)	59 (96.7)
Fourth	5 (2.6)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.6)
Fifth	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Seventh	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
Refractory to prior line, n (%)						
No	46 (24.3)	3 (12.5)	9 (24.3)	6 (24.0)	12 (28.6)	16 (26.2)
Yes	143 (75.7)	21 (87.5)	28 (75.7)	19 (76.0)	30 (71.4)	45 (73.8)
2-year OS (95% CI)	25.1 (18.5–31.7)	49.3 (27.9–70.7)	5.4 (0.0–12.7)	27.7 (7.4–48.0)	21.5 (8.2–34.8)	28.6 (16.5–40.6)
Median OS (months)	5.8 (4.6–7.8)	19.8 (10.7-NA)	1.2 (0.8–1.7)	13.5 (7.3–21.3)	6.0 (3.5–9.9)	6.7 (4.3–13.5)
2-year PFS (95% CI)	11.7 (6.8–16.7)	17.4 (0.5–34.3)	5.4 (0.0–12.7)	13.7 (0.0–30.0)	10.6 (0.9–20.4)	13.0 (4.2–21.8)
Median PFS (months)	2.8 (2.0–3.2)	2.9 (1.1–9.3)	1.2 (0.8–1.7)	3.3 (2.8–5.2)	2.8 (2.0–4.2)	3.4 (1.9–4.4)

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk