

Medicinrådets anbefaling vedr. tabelecleucel til behandling af Epstein-Barr-virus-positiv posttransplantations- lymfoproliferativ sygdom (EBV+ PTLD)

*Til patienter, som har modtaget mindst én
tidligere behandling*

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 27. november 2024

Ikrafttrædelsesdato 27. november 2024

Dokumentnummer 180646

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Tabelecleucel (Ebvallo)

Indikation Ebvallo er indiceret som monoterapi til behandling af voksne og pædiatriske patienter fra 2 år og derover med recidiveret eller refraktær Epstein-Barr-virus-positiv posttransplantations-lymfoproliferativ sygdom (EBV+ PTLD), der har fået mindst én tidligere behandling. Hos patienter, der har gennemgået organtransplantation, omfatter tidligere behandling kemoterapi, medmindre kemoterapi er uhensigtsmæssig.

Lægemiddelfirma Pierre Fabre

ATC-kode L01XL09

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 21. november 2022

Bedt om supplerende oplysninger fra ansøger I perioden juni 2023 til september 2024

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 30. september 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 18. oktober 2024

Rådets anbefaling 27. november 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 8 uger og 2 dage (42 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lymfekræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** tabeclucel til behandling af Epstein-Barr-virus-positiv posttransplantations-lymfoproliferativ sygdom (EBV+ PTLD). Det er en alvorlig, sjælden kræftform med høj dødelighed, der kan opstå efter solid organtransplantation eller stamcelletransplantation.

Det er usikkert, hvor meget behandling med tabeclucel øger overlevelsen hos patienter med EBV+ PTLD sammenlignet med den behandling, patienterne tilbydes i dag (kemoterapi + rituximab eller rituximab alene). Det skyldes, at datagrundlaget er meget spinkelt, opfølgningstiden er kort, og data for to patientgrupper med meget forskellig prognose er slået sammen. Samtidig er tabeclucel en dyr behandling.

Medicinerådet opfordrer derfor ansøger til at fremsende de nyeste opfølgingsdata, som virksomheden har forpligtet sig til at indsende til Det Europæiske Lægemiddelagentur som betingelse for fortsat markedsføringstilladelse.

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 28. november 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet tabelecleucel til behandling af voksne og pædiatriske patienter fra 2 år og derover med recidiveret eller refraktær Epstein-Barr-virus-positiv posttransplantations-lymfoproliferativ sygdom, der har fået mindst én tidligere behandling R/R (EBV+PTLD). Hos patienter, der har gennemgået organtransplantation, omfatter tidligere behandling kemoterapi, medmindre kemoterapi er uhensigtsmæssig.

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

Posttransplantations-lymfoproliferativ sygdom forårsaget af Epstein-Barr virus (EBV+PTLD)

PTLD er en sjælden type kræft, som kan opstå efter stamcelletransplantation (HSCT) eller organtransplantation (SOT). Sygdommen opstår, fordi kroppen forud for HSCT og SOT bliver behandlet med immundæmpende lægemidler, som har til formål at forhindre organafstødning eller graft-versus-host-sygdom. Den immundæmpende behandling gør dog kroppen sårbar over for infektioner eller reaktivering af tidligere infektioner såsom Epstein-Barr-virus (EBV). PTLD associeret med EBV (EBV+ PTLD) er en alvorlig komplikation og er forbundet med høj dødelighed. Den kan forekomme i alle aldersgrupper. Patienter, som ikke opnår respons på førstelinjebehandling, har en median overlevelse på 1-4 måneder (SOT og HSCT inkl.).

Tabelecleucel (tab-cel)

Tab-cel er en immunterapi fremstillet af T-celler fra raske donorer, der er blevet stimuleret med autologe EBV-transformerede B-celler, hvorved T-cellerne kan genkende EBV-inficerede celler og eliminere dem. Behandlingen vil altid være donorspecifik og skal bestilles i et *lot/produkt*, som passer til patientens vævstype. Behandlingen administreres 3 gange intravenøst i en cyklus på 35 dage.

Nuværende behandling i Danmark

Nuværende behandling til patienter, som har modtaget mindst én tidligere behandling for deres sygdom, vil typisk være rituximab i kombination med kemoterapi (R-CHOP). Til HSCT-patienter vil man dog oftest kun benytte sig af rituximab. Derudover forsøges der gennem hele sygdommen også at reducere den immunsupprimerende behandling mest muligt. Der findes ingen standardbehandling ved senere behandlingslinjer.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af tab-cel til recidicerende/refraktær EBV+ PTLD er baseret på en indirekte sammenligning af overlevelsesdata for tab-cel fra et ukontrolleret klinisk studie (ALLELE) og data fra et observationelt studie (RS002), hvor de fleste patienter modtog kemoterapi, nogle modtog rituximab, og enkelte modtog anden behandling.



Den indirekte analyse indikerer, at patienter, der behandles med tab-cel, har en længere overlevelse ift. patienter, som behandles med rituximab eller kemoterapi. Forskel i median overlevelse kan ikke beregnes, da medianen for tab-cel ikke var opnået. Forskellen i overlevelseshraten efter 1 år var ca. 11 %-point for de organtransplanterede og ca. 36 %-point for de stamcelletransplanterede patienter, men der er usikkerhed, da forskelle i studiepopulationerne ikke kan udelukkes.

Livskvalitetsdata for tab-cel fra samme studie (ALLELE) viste ikke forskel fra baseline, og der var et stort frafald i patienter, som besvarer livskvalitetsspørgeskemaerne.

På nuværende datagrundlag vurderer Medicinrådet, at bivirkninger ved behandling med tab-cel er acceptable, men som følge af studiestørrelsen i ALLELE (N=39) kan der være bivirkninger, som ikke er opfanget på nuværende tidspunkt.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets analyse er en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved sammenligning af tab-cel over for rituximab eller kemoterapi (SoC) til behandling af R/R EBV+PTLD.

Analysen bygger på PFS- og OS-data stratificeret på respons fra ALLELE (tab-cel). HR (0,41) for overlevelse fra den indirekte justerede analyse mellem tab-cel og SoC anvendes til at estimere både OS og PFS for SoC.

OS og PFS for både tab-cel og SoC stratificeres i fire grupper opdelt efter, om patienterne responderer på behandlingen eller ej og opdelt på type af transplantation (HSCT vs. SOT). Patienter, der oplever respons, har højere OS og PFS end patienter, der ikke oplever respons. Det antages, at patienterne er kureret, hvis de fortsat er i live ved år 3, hvorefter patienternes langtidsoverlevelse afhænger af transplantationstype.

Medicinrådet vurderer ikke, at der er belæg for at stratificere effekterne på respons og transplantationstype, når den relative effekt (HR) er estimeret for den samlede gruppe. Medicinrådet har foretaget tilpasninger relativt til ansøgers modellering af effekt, se afsnit 3.2. Disse tilpasninger omfatter bl.a. at sætte responsandele mellem behandlingsarmene lig hinanden med henblik på at fjerne dobbelttælling ved både at anvende responsforskelle og HR til modellering af effekt. Der er fortsat risiko for, at den relative effekt på OS og PFS overestimeres i Medicinrådets analyse, da HR alt andet lige forventes at være forskellig for patienter, der responderer og ikke responderer på behandling.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem tab-cel og SoC er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. [redacted] QALY ([redacted] leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. De inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelomkostninger til tab-cel i år 1, mens QALY-gevinsten er drevet af forbedret overlevelse ved behandling med tab-cel.



Der er en væsentlig usikkerhed forbundet med resultatet. Medicinrådet vurderer, at der er en stor risiko for, at leveårsgevinsten (■■■■ år) er overestimeret, idet HR alt andet lige forventes at være forskellig for patienter, der responderer og ikke responderer på behandling.

Table A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Tab-cel	SoC	Forskel
Totale omkostninger	■■■■	■■■■	■■■■
Totale leveår	■■■■	■■■■	■■■■
Totale QALY	■■■■	■■■■	■■■■
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 1.063.557	
		Beregnet med SAIP: ■■■■	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 1.636.593	
		Beregnet med SAIP: ■■■■	

Følsomhedsanalyser

Medicinrådet har udført en følsomhedsanalyse for at belyse størrelsen af leveårsgevinsten, hvor datagrundlaget ikke er stratificeret på respons og transplantationstype (HSCT+SOT), hvilket er det faktiske datagrundlag, som den anvendte HR fra den indirekte sammenligning er beregnet fra. Den modellerede leveårsgevinst er her mellem ■■■■ og ■■■■ leveår, omend dette estimat også er forbundet med usikkerhed, fx vedr. størrelsen af HR.

Medicinrådets deterministiske følsomhedsanalyser viser, at resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse er meget følsomt over for de parametre, der påvirker den modellerede overlevelsesgevinst, herunder størrelse af HR og kureringstidspunkt, der begge er forbundet med stor usikkerhed.

Samlet set viser resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, at der er en overlevelsesgevinst forbundet med brug af tab-cel, men denne forventes overestimeret. Hvor meget overlevelsesgevinsten overestimeres kan ikke kvantificeres præcist på baggrund af det tilgængelige datagrundlag og den tilgængelige sundhedsøkonomiske model.

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anbefaling af tab-cel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 18,3 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Post-transplantations lymfoproliferativ sygdom forårsaget af Epstein-Barr virus.....	12
1.3	Tabelecleucel	13
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Effekt og sikkerhed	16
2.1	Litteratursøgning	16
2.2	Kliniske studier.....	17
2.2.1	ALLELE (tab-cel).....	19
2.2.2	RS002 (SoC).....	20
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	22
2.3.1	Population.....	22
2.3.2	Intervention	26
2.3.3	Komparator	26
2.3.4	Effektmål.....	26
2.4	Sammenligning af effekt	27
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	27
2.4.2	Oversigt over effektestimater	30
2.4.3	Overlevelse (OS).....	30
2.4.4	Responsdata vedr. børn	37
2.4.5	Livskvalitet	37
2.5	Sammenligning af sikkerhed	40
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	42
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	43
3.1	Analyseperspektiv.....	43
3.2	Model.....	43
3.2.1	Samlet- og progressionsfri overlevelse	45
3.2.1.1	Antagelser om kurering og overlevelse herefter	49
3.2.2	OS og PFS vægtes med responsstatus og transplantationstype	49
3.2.3	Modelleret overlevelse i Medicinrådets hovedanalyse	52
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	54
3.3.1	Grundlag for beregning af nytteværdier	54
3.3.2	Beregning af nytteværdier	54
3.3.3	Resultater for nytteværdier	57
3.3.4	Fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af bivirkninger	57
3.4	Omkostninger	58
3.4.1	Lægemedielomkostninger	59
3.4.2	Hospitalsomkostninger	60



3.4.3	Bivirkningsomkostninger	61
3.4.4	Efterfølgende behandlinger	63
3.4.5	Patientomkostninger	63
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	64
3.6	Resultater.....	65
3.6.1	Medicinrådets følsomhedsanalyser	66
4.	Budgetkonsekvenser.....	70
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	70
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	70
5.	Referencer	71
6.	Sammensætning af fagudvalg	73
7.	Versionslog.....	74
8.	Bilag	75
8.1	Bilag A – inklusion- og eksklusionskriterier for ALLELE og RS002	75
8.2	Bilag B – Yderligere baselinekarakteristik	77
8.3	Bilag C – Single-arm-data fra ALLELE og RS002, samtlige kohorter	80
8.4	Bilag D – Proportional hazards antagelse	81
8.5	Bilag F Digitalisering af Tab-cel KM data for OS fra ALLELE	89
8.5.1	Digitaliseret data	89
8.5.2	Analyse og antagelser	89
8.5.3	Valg af ekstrapoleringer	90
8.6	Bilag G Ekstrapolerede OS og PFS data for tab-cel (anvendes kun i følsomhedsanalyser)	92



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 overførbare 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 73.



Begreber og forkortelser

CR:	Komplet respons (<i>Complete Response</i>)
DOR:	<i>Duration of Response</i>
DLBCL:	Storcellet B-celle lymfom
EBV:	Epstein-Barr virus
ECOG-PS:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FACT-lym:	<i>Functional Assessment of Cance Therapy-Lymphoma</i>
FAS:	<i>Full Analysis set population</i>
GVHD:	<i>Graft-versus host disease</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HSCT:	Allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (<i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
IORA:	uafhængig reviewgruppe
IR:	Ubestemt respons (<i>Indeterminant Response</i>)
ITT:	<i>Intention to treat</i>
IV:	Intravenøst
KM:	Kaplan Meier
LDH:	Laktatdehydrogenase
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	<i>Objective Response Rate</i>
OS:	Overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PASS:	<i>Post Authorization Safety Study</i>
PD:	Progressiv sygdom (<i>Progressive Disease</i>)



PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression free survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PR:	Partiel respons (<i>Partial Response</i>)
PTLD:	Post transplantations lymforproliferativ sygdom
PS:	Propensity score
Q:	Kvartil
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RIS:	Reduktion af immunsupprimerende behandling
RR:	Relativ risiko
R/R:	Recidicerende/refraktær
RTX:	Rituximab
SD:	Stabil sygdom (<i>Stable Disease</i>)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SoC:	<i>Standard of Care</i>
SOT:	Organtransplantation (<i>Solid Organ Transplantation</i>)
Tab-cel:	Tabelecleucel
TTR:	<i>Time to Response</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet tabellecleucel til behandling af voksne og pædiatriske patienter fra 2 år og derover med recidiveret eller refraktær Epstein-Barr-virus-positiv posttransplantations-lymfoproliferativ sygdom, der har fået mindst én tidligere behandling. Hos patienter, der har gennemgået organtransplantation, omfatter tidligere behandling kemoterapi, medmindre kemoterapi er uhensigtsmæssig.

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

Pierre Fabre fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 16. december 2022.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Pierre Fabre. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Post-transplantations lymfoproliferativ sygdom forårsaget af Epstein-Barr virus

Post transplantations lymfoproliferativ sygdom (PTLD) er en sjælden hæmatologisk sygdom, og er en komplikation til allogent hæmopoetisk stamcelletransplantation (HSCT) eller til solid organtransplantation (SOT). Sygdommen er alvorlig og forbundet med en høj dødelighed. Komplikationen opstår som følge af, at kroppen forud for transplantation og efter transplantation bliver behandlet med immunsupprimerende midler for at undgå at transplanterede organer afstødes, eller at et allogent transplantat reagerer mod værten (Graft versus Host Disease / GvHD). Den immunsupprimerende behandling gør kroppen sårbar over for infektioner herunder reaktivering af fx Epstein-Barr virus (herefter; EBV). I langt de fleste tilfælde er PTLD associeret med EBV, enten som konsekvens af en reaktivering af tidligere infektion med EBV eller primær EBV-infektion. EBV-infektionen forårsager typisk transformation af B-cellerne som udvikler malign hæmatologisk sygdom, og lymfomet siges derfor at være EBV-drevet. Det betyder også, at hvis EBV behandles, så vil sygdommen forsvinde, der kan dog være risiko for at sygdommen blusser op igen. EBV+ PTLD opstår typisk hurtigt efter transplantation: inden for få måneder efter HSCT eller inden for 1-2 år efter SOT. Der kan dog også være tilfælde hvor sygdommen først optræder langt senere, primært for SOT-patienter, da de bliver immunsupprimeret hele livet for at undgå organafstødning.



Den klinisk præsentation af EBV+ PTLD kan være meget varierende, hvilket bl.a. afhænger af grad og varighed af immunsuppression, alder, type af transplantat, serologisk mismatch og genetiske faktorer. Patienter kan optræde upåvirket til svært medtaget. Almindelige symptomer omfatter nattesved, vægttab, feber, træthed og hudkløe. Hos en svært medtaget patient ses yderligere organinvolvering. PTLD involverer ofte lymfeknuder, mave-tarm-kanal, lunger og lever. Sygdommen kan forekomme i alle aldersgrupper.

Prognosen for patienter med EBV+ PTLD, som er refraktære (dvs. ikke har respons) eller har tilbagevendende sygdom (dvs. recidiv) på deres første behandling, er meget dårlig og uden klare eller effektive standardbehandlinger. Median overlevelse for refraktær/recidiv (R/R) EBV+ PTLD er 3-4 måneder for SOT-patienter, mens den er 1-2 måneder for HSCT-patienter [1–3].

Der kan forventes ca. fire nye patienter i alt pr. år i Danmark som får R/R EBV+ PTLD efter enten SOT eller HSCT. Der findes ingen prævalent population, på grund af sygdommens dødelighed.

1.3 Tabelecleucel

Tabelecleucel (herefter: Tab-cel) markedsføres under handelsnavnet Ebvallo®. Det fik markedsføringsgodkendelse d. 16. december 2022 til følgende indikation:

Ebvallo er indiceret som monoterapi til behandling af voksne og pædiatriske patienter fra 2 år og derover med recidiveret eller refraktær Epstein-Barr-virus-positiv posttransplantations-lymfoproliferativ sygdom (EBV+ PTLD), der har fået mindst én tidligere behandling. Hos patienter, der har gennemgået organtransplantation, omfatter tidligere behandling kemoterapi, medmindre kemoterapi er uhensigtsmæssig

Lægemidlet er i det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) klassificeret som et *orphan medicinal product* og et *advanced therapy medicinal product* (ATMP). Lægemidlet blev af EMA vurderet gennem en accelereret proces, som følge af et stort *unmet need*.

Lægemidlet er godkendt under særlige omstændigheder i EMA. Det skyldes, at ansøger ikke har haft tilstrækkelige data for effekt og sikkerhed, men det accepteres, da sygdommen er sjælden og der er et stort behov for behandling. Lægemidlet er af den årsag også under yderligere overvågning i EMA. Det betyder, at ansøger er forpligtiget til årligt at levere yderligere data i et post-autorisationsstudie (PASS), som skal beskrive effekt og sikkerhed af tab-cel i en *real-world setting* i Europa.

Tab-cel er en immunterapi fremstillet af T-celler høstet fra raske donorer (dvs. en form for allogent T-celle terapi), der efterfølgende stimuleres med EBV-inficerede antigenpræsenterende celler og opformeres til et stort antal EBV-reaktive T-celler. De opformede EBV-reaktive T-celler fra én donor nedfryses i flere portioner (lots) og ligger klar til afsendelse. De nedfrosne T-celler genkender EBV-specifikke peptider udstillet på HLA molekyler. HLA-restriktionen afgøres af donors vævstype/HLA (klasse 1) profil. Tab-cel produktet er altid donorspecifikt. Forud for anvendelse vælges et tab-cel produkt (lot), hvor der er HLA-match mellem recipienten (patienten) og donor.



Tab-cel administreres intravenøst (IV) i en 35 dages cyklus, hvor patienten modtager lægemidlet på dag 1, 8 og 15 efterfulgt af observation indtil dag 35. Respons bliver målt på dag 28. En enkelt dosis af tab-cel indeholder 2×10^6 T-celler pr. kilo kropsvægt. Dosis administreres over 5 – 10 minutter. Patienter skal ifølge EMA's produktresumé (SmPC) monitoreres i mindst 1 time efter behandling for tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner (IRR).

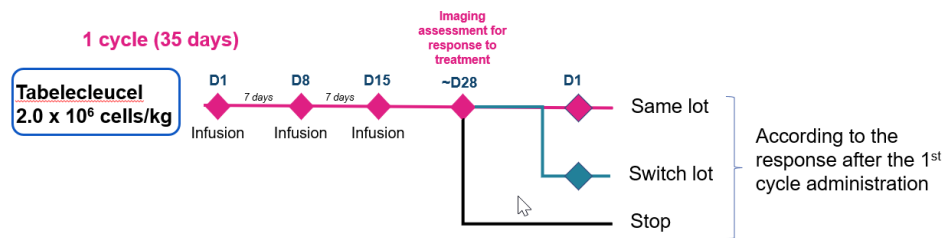
Behandlingsvarighed kan være 2-3 cykler med samme lot, hvilket afhænger af den opnåede respons. Se Tabel 1 for type respons og dertilhørende handling.

Tabel 1. Behandlingsalgoritme

Observeret respons	Handling
Komplet respons (CR)	Administrer endnu en cyklus af Ebvallo® med samme HLA-restriktion. Hvis patienten opnår 2 på hinanden følgende CR'er (maksimalt respons), anbefales ingen yderligere behandling med Ebvallo®.
Partielt respons (PR)	Administrer endnu en cyklus af Ebvallo® med samme HLA-restriktion. Hvis patienten opnår 3 på hinanden efterfølgende PR'er (maksimalt respons), anbefales ingen yderligere behandling med Ebvallo®.
Stabil sygdom (SD)	Administrer endnu en cyklus af Ebvallo® med samme HLA-restriktion. Hvis den efterfølgende cyklus resulterer i stabil sygdom (SD) igen, skal Ebvallo® administreres med en anden HLA-restriktion.
Progressiv sygdom (PD)*	Administrer endnu en cyklus af Ebvallo® med en anden HLA-restriktion.
Ikke-fastslået respons (IR)	Administrer endnu en cyklus af Ebvallo® med samme HLA-restriktion. Hvis den efterfølgende cyklus resulterer i ikke-fastslået respons (IR) igen, skal Ebvallo® administreres med en anden HLA-restriktion.

* Komplet respons ved slutningen af en af en cyklus, efterfulgt af partiel respons eller anden respons ved hvilken som helst efterfølgende cyklus, anses som progressiv sygdom.

Af Figur 1 ses administration og hvornår man skal skifte lot, fortsætte samme lot, eller stoppe behandlingen af tab-cel. Det er tilladt at skifte lot maks 4 gange.



Figur 1. Tab-cel behandlingscyklus

1.4 Nuværende behandling

Nuværende behandling retter sig mod at behandle EBV, da lymfomet er EBV-drevet.

Førstelinjebehandling i Danmark består i at reducere immunsupprimerende behandling (RIS), og som følge heraf suppleres med steroid for at forhindre afstødningssreaktion for SOT-patienter. For patienter som ikke opnår komplet respons på RIS behandles med rituximab monoterapi (375 mg/m²), der gives 4 gange med 1 uges mellemrum. Opnår patienten herefter komplet respons fortsættes med yderligere 4 behandlinger med 3 ugers mellemrum. Rituximab er et monoklonalt antistof, der retter sig mod B-cellernes overfaldemolekyle, CD20, for at eliminere EBV-inficerede B-celler. Opnår patienten ikke komplet respons efter de indledende 4 behandlinger med rituximab eller progredierer patienten anbefales **andenlinjebehandling** med rituximab plus kemoterapi (fx R-CHOP se indholdsstoffet i Tabel 2). Det er dog sjældent, at man anvender kemoterapi til HSCT-patienter som følge af behandlingens toxicitet. Generelt for HSCT-patienter, er man mere varsom med at behandle med aggressive regimer for ikke at ødelægge graftfunktionen, og behandlingen kan derfor forekomme mere individualiseret end ved SOT. Der er ingen standardbehandling for **senere behandlingslinjer** og prognosen er meget dårlig.

Allogene og eventuelt donorspecifikke virusspecifikke T-celler har i dansk klinisk praksis i ganske få tilfælde været anvendt efter HSCT til patienter med R/R EBV+ PTLD efter førstelinjebehandling er svigtet, men data er meget usikre. Adgang til sådanne celler beror på individuelle henvendelser til akademiske centre og er på kompassinate use basis og kan derfor ikke anses som standardbehandling.

Ved sen relaps (tilbagefald), fx hvis relaps opstår 3 år efter initialt respons, kan det være usikkert, hvorvidt det er ny sygdom eller reelt relaps af tidligere EBV+ PTLD. Patienter kan i disse tilfælde tilbydes samme type behandling, som patienten tidligere har responderet på.



Tabel 2. R-CHOP indholdsstoffer

Lægemiddel	Administrationsmetode	ATC-kode	Dosis
R-CHOP			
Rituximab	IV	L01FA02	375 mg/m ² én gang hver 21. dag
Cyclophosphamid	IV	L01AA01	750 mg/m ² én gang hver 21. dag
Doxorubicin	IV	L01DB01	50 mg/m ² én gang hver 21. dag
Vincristin	IV	L01CA02	1,4 mg/m ² én gang hver 21. dag, maks dosis 2 mg
Prednison	Oral	H02AB07	100 mg dagligt dag 1-5 uanset størrelse hver 21. Dag

Forkortelser: IV=intravenøs

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning og i den sammenhæng indsendt fase III studiet *ALLELE* som datagrundlag for effekt og sikkerhed af tab-cel. For komparator har ansøger indsendt et observationelt *real-world* studie *RS002*, som anvendes som ekstern kontrolarm til tab-cel i *ALLELE*-studiet. I *RS002* undersøges overlevelsen hos patienter som har fået standardbehandling (SoC, Standard of Care), efter de har fejlet på mindst én tidligere behandling.

Da *RS002* ikke rapporterede bivirkninger, har ansøger lavet en målrettet litteratursøgning vedr. bivirkninger ved SoC. For R-CHOP fandt ansøger ét studie (Vitolo et al. 2017)[4], på ubehandlede patienter med storcellet B-celle lymfom (DLBCL). Ansøger anvender samme studie til at give input om bivirkninger til den sundhedsøkonomiske model, sammen med et andet studie, som rapporterer bivirkninger for kemoregimet GDP.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 3. Relevante studier i vurderingen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ALLELE (ATA129-EBV-302), [NCT03394365]	39 patienter med EBV+ PTLD som er recidive eller refraktære (R/R) efter behandling med rituximab (HSCT) eller rituximab+kemoterapi (SOT).	Tab-cel	Ingen, enkeltarmet studie	Primært effektmål: ORR Sekundære effektmål: OS, DOR, PFS, TTR, CR, PR, Udvalgte eksplorative: EQ-5D-5L, FACT-lym, PFS	OS
RS002 (ATA129-RS002), [ingen NCT]	55 patienter med EBV+ PTLD som er recidive eller refraktære (R/R) efter behandling med rituximab (HSCT) eller rituximab+kemoterapi (SOT).	Standard of care (SoC): R-CHOP eller R-monoterapi	Ingen, observationalt studie	OS	OS

Forkortelser: DOR=duration of response. FACT-lym=Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma. ORR =objective response rate. TTR=time to response. OS=overall survival. PFS=progression free survival. CR=complete response. PR=partial response

Da lægemidlet har fået markedsføringstilladelse under *særlige* omstændigheder, er markedsføringsindehaveren forpligtet til at levere følgende studier[5], angivet i Tabel 4:



Tabel 4. Igangværende studier efterspurgt af EMA

Beskrivelse	Tidsfrist
Årlige opdateringer vedr. tab-cels sikkerhed og virkning	Årligt (med revurdering)
PASS: et observationelt, post-autorisations studie til at beskrive sikkerhed og effekt af tab-cel hos patienter med EBV+ PTLD i real-world setting i Europa.	Under studiets forløb: årligt (med revurdering)
ATA129-EBV-302 (ALLELE): indsendelse af endelige resultater af tab-cels langsigtede virkning og sikkerhed hos patienter med EBV+ PTLD	Foreløbige rapporter: med årlig revurdering Endelige rapport: december 2027



2.2.1 ALLELE (tab-cel)

ALLELE er et ukontrolleret enkeltarmet fase-III studie. Studiet er fortsat i gang, og har inkluderet patienter siden 2018, og rekrutterer fortsat (studiet forventes afsluttet i 2027). Formålet med studiet er at demonstrere effekt og sikkerhed af tab-cel hos patienter med R/R EBV+ PTLD efter HSCT eller SOT. Data som anvendes i Medicinrådets vurdering, er fra cut-off dato 29. juli 2022, hvor der indgår 53 patienter.

Inklusionskriterierne i ALLELE var patienter med EBV+ PTLD opstået efter SOT eller HSCT som var R/R på mindst én tidligere behandling. SOT-patienter kunne enten have modtaget rituximab eller rituximab+kemoterapi tidligere. HSCT-patienter skulle have modtaget behandling med rituximab. Yderligere inklusions- og eksklusionskriterier kan ses af Bilag A.

Forud for inklusion i studiet blev tab-cel matchet til hver patient ud fra et HLA-bibliotek.

Patienterne blev inddelt i præspecificerede kohorter baseret på transplantationstype og type behandlingssvigt. De præspecificerede kohorter var:

1. SOT-R kohorte: SOT patienter, som er R/R efter rituximab. Denne kohorte var ikke en del af den godkendte indikation fra EMA, og derfor ikke inkluderet i vurderingen.
2. SOT-R+C kohorte: SOT patienter, som er R/R efter behandling på rituximab og kemoterapi
3. HSCT-kohorte: HSCT-patienter som er R/R på behandling med rituximab.

Tab-cel blev administreret i cykler, som hver havde en varighed af 5 uger (35 dage). Ved dag 28 blev patientens respons bestemt klinisk og radiografisk af investigator, og efterfølgende ved et uafhængigt review. Behandlingen fortsatte indtil enten maksimalt respons, uacceptable bivirkninger, initiering af anden behandling uden for protokol, svigt af behandling på trods af skifte til anden HLA-restriktion/andet tab-cel produkt (2 skift for SOT patienter, og 4 skift for HSCT-patienter).

Stop af behandling ved maksimalt respons blev defineret som enten tre på hinanden følgende responsevalueringer med partielt respons (PR), eller to på hinanden følgende responsevalueringer med komplet respons (CR).

Efter behandling med tab-cel blev patienterne undersøgt for relaps/progression hver 3. måned i op til 24 måneder fra cyklus 1 dag 1, og derefter ift. overlevelseshstatus hver 6. måned i op til 5 år fra cyklus 1 dag 1.

Investigators vurdering blev anvendt til at lave kliniske vurderinger, mens det overordnede respons blev bestemt af IORA. Luganao classification response criteria med the LYRIC modification blev anvendt til at definere respons.

Primært effektmål var objektiv respons rate (ORR), beregnet som andel patienter med CR eller PR.



Alle inkluderede patienter som modtog mindst en dosis af tab-cel blev inkluderet i Full Analysis set (FAS-)populationen. FAS og ITT (intention-to-treat) er i vurderingen derfor det samme. Antal patienter i FAS fremgår af Tabel 5.

Tabel 5. Antal patienter i analysen (cut off dato 29. juli 2022)

	C-SOT-R [^]	C-SOT-R+C	Total C-SOT	C-HSCT	Samlet Total [C-PTLD]
All Enrolled Analysis Set*	14	19	33	20	53
Full Analysis Set (FAS)**	14	19	33	20	53
Evaluable Analysis Set***	13	19	32	20	52

*Analysesæt med alle deltagere inklusiv patienter, som er vurderet egnet til studiet og blev indskrevet heri.

**Fuldt analysesæt bestående af alle patienter, som fik mindst én dosis af Ebvallo®

***Evaluert analysesæt bestående af alle patienter, der modtog >1 dosis af Ebvallo® og havde >1 evaluerbar sygdomsvurdering efter baseline (bedømt af IORA), eller afbrød studiet, eller modtog ikke-protokolleret anti-PTLD-behandling.

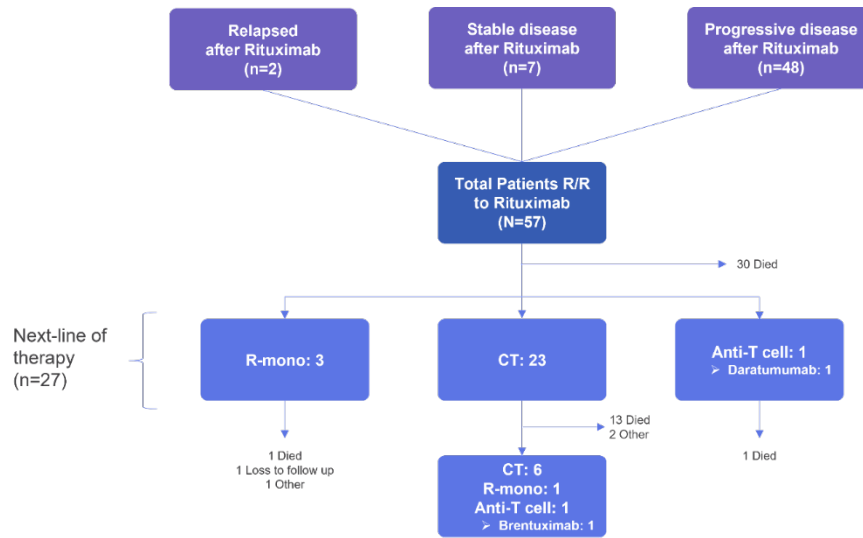
[^]Denne kohorte er ikke en del af vurderingen

2.2.2 RS002 (SoC)

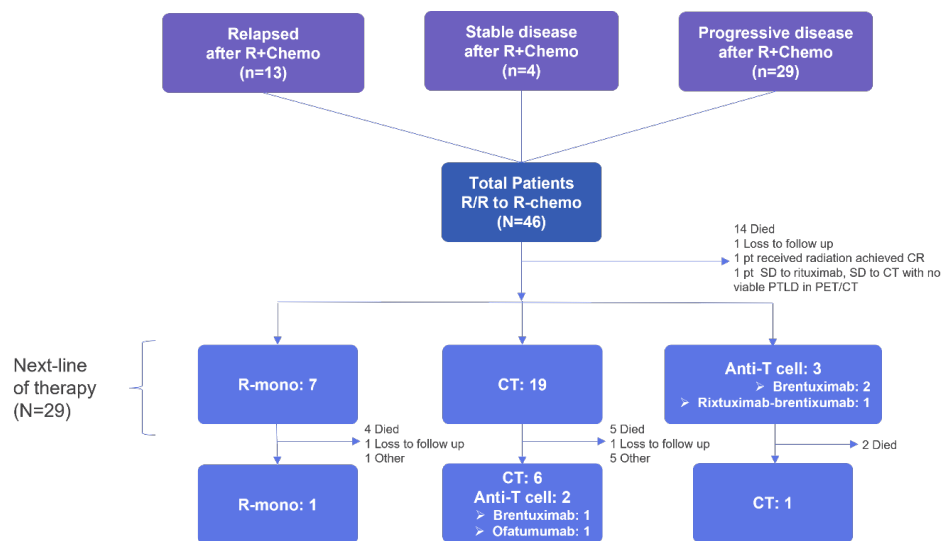
RS002 er et stort observationelt registerstudie med real-word data fra patienter med EBV+ PTLD. Det indeholder data fra 29 centre i Nordamerika og Europa, samlet retrospektivt over en ca. 20 år periode. RS002 inkluderede patienter med R/R EBV+ PTLD (bekræftet ved biopsi) efter HSCT eller SOT, patienterne skulle have modtaget behandling med rituximab eller rituximab+kemoterapi. Yderligere inklusions- og eksklusionskriterier kan ses af Bilag A.

Patienterne i RS002 er inkluderet januar 2000 – december 2018. Ansøger tager kun udgangspunkt i patienter med en index-dato mellem 2010 – 2018, som enten var HSCT patienter der havde fejlet på rituximab, eller SOT patienter der havde fejlet på rituximab+kemoterapi. Dette for at få mest sammenlignelige patienter med i dag. Data cut-off for RS002 i denne vurdering er d. 26. januar 2021.

Figur 2 og Figur 3 viser patientflow opdelt på HSCT-patienter, som er R/R på tidligere rituximab-behandling (HSCT-kohorte), og SOT-patienter som er R/R på tidligere rituximab+kemoterapibehandling (SOT-R+C kohorte). Figurerne viser, hvilken behandling patienterne i de to kohorter modtog efter R/R på deres tidligere behandling (navngivet ved 'next-line of therapy' i figurerne).



Figur 2. HSCT-kohorte fra RS002, index-dato 2010 – 2018



Figur 3. SOT-R+C-kohorte, index-dato 2010-2018.

RS002 indeholder information om dato for PTLD-diagnose, dato for hvornår patienterne blev R/R på 1. linjebehandling, dato for start af næste behandling, og dato for død (af en hver årsag).



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 6. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter ≥ 2 år med EBV+ PTLD, som har modtaget og er R/R på mindst en tidligere behandling (rituximab +/- kemoterapi). For SOT inkluderede tidligere behandling kemoterapi medmindre det ikke var hensigtsmæssigt	Som indikationen	Som indikationen
Intervention	Tabelecleucel 2×10^6 viable T-celler pr. kg kropsvægt.	Svarer til Medicinrådets foreløbige forventning til behandling med tab-cel.	Svarer til Medicinrådets foreløbige forventning til behandling med tab-cel.
Komparator	Kemoterapi eller rituximab monoterapi. Enkelte fik anden behandling.	I Dansk klinisk praksis vil man oftest anvende R-CHOP eller rituximab som monoterapi (specielt hos HSCT-patienter).	R-CHOP
Effektmål	OS Helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L og FACT-lym)	OS og livskvalitet anses som dækkende for vurderingen af effekt.	OS , PFS og responsrater

Forkortelser: FACT-lym= Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma. HSCT=hæmtopoietisk stamcelle transplantation. OS=overlevelse (overall survival). SoC=Standard of Care. SOT=Solid organ transplantation

2.3.1 Population

Populationen er patienter ≥ 2 år med EBV+ PTLD som er R/R efter mindst én tidligere behandling. Populationen opdeles yderligere i patienter som har fået en stamcelletransplantation (HSCT) og patienter som er blevet organtransplanteret (SOT). Tidligere behandlinger inkluderede for HSCT-patienterne rituximab og for SOT-patienterne rituximab og kemoterapi (SOT-R+C).

Disse patientpopulationer repræsenteres i studierne RS002 og ALLELE.



Baselinekarakteristik kan ses herunder i Tabel 7. Yderligere baselinekarakteristik for ALLELE kan ses af Bilag B.

Tabel 7. Sammenlignende baselinekarakteristik for RS002 og ALLELE

Characteristics	RS002 (N=55*)	ALLELE (N=39)
Alder ved initiering af behandling (år)		
Median (Q1, Q3)	44,1 (32,6; 60,1)	42,4 (24,0; 65,1)
Min - Max	3,3 – 73,6	3,2 - 81,5
alder, n (%)		
< 60 (lav risiko)	41 (74,5)	25 (64,1)
≥ 60 (høj risiko)	14 (24,5)	14 (35,9)
Kvinder, n (%)		
	22 (40,0)	17 (43,6)
Extra nodal sites af PTLD, n (%)		
	34 (61,8)	28 (71,8)
Tidlig PTLD onset, n (%) [†]		
	26 (47,3)	17 (43,6)
Response på initial RTX-behandling, n (%)		
Responders (CR+PR),	17 (30,9)	14 (35,9)
Non-responders (SD+PD)	38 (69,1)	25 (64,1)
Antal tidligere behandlinger, n (%)		
1	38 (69,1)	22 (56,4)
≥2	17 (30,9)	17 (43,6)
Transplantat type		
HSCT	27 (49,1)	20 (51,3)
SOT	28 (50,9)	19 (48,7)
Transplantat organ type** n, (%)		
N	28	19
Nyre	11 (39)	7 (36,8)
Lever	5 (18)	0 (0)
Lunge	7 (25)	1 (5,3)
Hjerte	3 (11)	7 (36,8)
Andre	1 (6)	0 (0)
Multiorgan [^]	1 (6)	4 (21,1)
Tid fra transplantat til PTLD-diagnose, måneder		
Median (Q1, Q3)	6,5 (3,0; 100,8) ^{^^}	6,7 (3,7; 63,7) [†]
Min - Max	0,9 – 334,5	0,6 – 282,5
Tid fra PTLD-diagnose til index-dato "next-line of therapy", måneder		
Median (Q1, Q3)	3,8 (1,0; 12,5)	3,7 (1,8; 13,0)
Min, max	0,1 - 77,4	0,7 - 190,5
ECOG PS /Karnofsky (Lansky) score, n (%)		



Characteristics	RS002 (N=55*)	ALLELE (N=39)
< 2/≥70% (lav risiko)	12 (21,8)	26 (66,7)
≥ 2/<70% (høj risiko)	15 (27,3)	13 (33,3)
Manglende data	28 (50,9)	0 (0)
Serum LDH, n (%)		
Normal (lav risiko)	9 (16,4)	8 (20,5)
Forhøjet (høj risiko)	35 (63,6)	29 (74,4)
Manglende data	11 (20,0)	2 (5,1)

[†] Defineret som tiden fra transplantat til PTLD-diagnose: tidlig onset (sen onset) var defineret som ≤100 (>100) dage for HSCT-patienter, og ≤ 2 (>2) år for SOT-patienter. *en patient fra SOT-R+C kohorten i RS002 blev ikke inkluderet i den indirekte sammenligning, da patienten fik PR efter rituximab + kemo. **kun for SOT-kohorten. ^multiorgan transplantat: I RS002 var der en som fik transplanteret både lever+lunge. I ALLELE var der 2 som fik transplanteret nyre+bugspytskirtel, 1 som fik transplanteret lunge+bugspytskirtel+tarm+mave, og 1 som fik bilateral lever+lunge transplanteret. ^^opdelt på HSCT: 3,0 mdr median (0,9-100,8), og for SOT-R+C: 66,0 (2,1 – 334,5).

Forkortelser: CR=komplet respons. ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. LDH=laktatdehydrogenase. PD=progredieret sygdom. PR=partielt respons. PTLD=posttransplantation-lymfoproliferativ sygdom. Q=kvartil. RTX=rituximab. SD=stabil sygdom.

Medicinerådet har yderligere efterspurgt data vedrørende tid fra sidste behandling til nuværende behandling i RS002 (index-dato i RS002 'next-line of therapy') eller tab-cel behandling i ALLELE. Disse data fremgår af Tabel 8 herunder.

Tabel 8. Tid fra afslutning af sidste behandling (R/R) til hhv. tab-cel i ALLELE eller nuværende standardbehandling ('next line of therapy' i RS002).

	Min	Q1	Gennemsnit	Median	Q3	Max
HSCT, ALLELE	8 dage	20,8 dage	47,4 dage	31,5 dage	67,25 dage	180 dage
HSCT, RS002	0	6 dage	59,5 dage	9,5 dage	27,5 dage	660 dage
SOT-R+C, ALLELE	7 dage	23,5 dage	138 dage	48 dage	137,5 dage	618 dage
SOT-R+C, RS002	4 dage	23,5 dage	157,44 dage	42 dage	237 dage	756 dage

Medicinerådets vurdering af population

ALLELE og RS002 har to forskellige studiedesigns, og typen af datakilde er også forskellig, hvilket bidrager til en stor usikkerhed i vurderingen af tab-cel vs. SoC. Patienterne i ALLELE kan forventes at være langt mere selekterede og homogene, og følges mere tæt og struktureret end patienter som indgik i RS002 (og dermed risiko for bias i patientselektion).



Vigtige prognostiske faktorer er alder, ECOG PS, antal tidligere behandlinger og respons på tidligere behandling(er). Der var flere som havde fået ≥ 2 tidligere behandlinger i ALLELE sammenlignet med RS002 (43,6 % vs. 30,9%), hvilket kan betyde at ALLELE patienterne er dårligere.

Af in- og eksklusionskriterier fremgår det, at der ikke var krav til ECOG PS i RS002, dette kan have betydet, at patienter med høj ECOG PS (og dermed dårligere prognose) er inkluderet i den eksterne kontrolarm (RS002). Det fremgår også af Tabel 7, at der er langt flere patienter med lav ECOG PS score i ALLELE, dog er den reelle fordeling mellem studierne svær at vurdere, eftersom der for 50 % af patienter i RS002 mangler information om ECOG PS. Det må dog formodes, at der som minimum er lige så mange patienter med ECOG PS ≥ 2 i RS002, som i ALLELE.

Indikationen for tab-cel retter sig både mod børn og voksne. Medicinrådet gør opmærksom på at børn og voksne kan respondere forskelligt på behandlinger, og alder er derfor en vigtig prognostisk faktor. Af bilag B, baselinekarakteristik for ALLELE ses det, at der er væsentligt flere voksne (hhv. 16 (84 %) og 19 (95%) i SOT-R+C og HSCT) end børn <18 (hhv. 3 (16%) og 1 (5%) i SOT-R+C og HSCT). Medicinrådet vurderer derfor at evidensen for effekt af behandling med tab-cel hos børn er meget usikker. Fordelingen i alder er ikke rapporteret for RS002, men fra baselinekarakteristik ses at medianalderen var 44,1 med 25 % værende mellem 3,3 år og 32,6 år.

Jf. Tabel 8 er mediantiden fra afslutning af sidste behandling til hhv. behandling med tab-cel eller SoC kortere i RS002 end ALLELE, specielt for HSCT-kohorten. Kort tid mellem diagnostik af R/R til næste behandling igangsættes kan have stillet patienterne i RS002 lidt bedre end patienterne i ALLELE.

For SOT-patienterne er transplantationstyperne hjerte og lunge forbundet med størst risiko, disse patienter har også typisk behov for større grad af immunsuppression end patienter, som har fået transplanteret andre organer. Disse transplantationstyper er til sammen sammenlignelige mellem studierne, men isoleret er der en del flere som har fået hjertetransplantation i ALLELE (37% vs. 6 % i RS002). SOT-patienterne i ALLELE har derudover flere multiorgan transplantationer. Transplantationstyperne i ALLELE kan derfor have stillet disse patienter dårligere sammenlignet med SOT-patienterne i RS002.

Taget i betragtning at selvom in- og eksklusionskriterierne mellem studierne er forskellige, vurderer Medicinrådet at de to populationer samlet set må skønnes at være sammenlignelige. Summen af forskellene mellem populationerne skønnes at medføre et neutralt bias eller en beskedent overlevelsfordel til RS002-kohorten.

Medicinrådet kan ikke vurdere om populationerne i studierne kan sammenlignes med en dansk population, da erfaringerne med disse patienter i dansk klinisk praksis er meget sparsom.



2.3.2 Intervention

Interventionen er tab-cel, og administreres som beskrevet i afsnit 1.3.

I ALLELE (data-cut november 2021 anvendt af EMA) var det mediane antal cykler 2 (spredning 1-14 cykler) fordelt over median 1,7 måneders behandling (spredning dag 1 – 52,5 måneder). En post-hoc analyse (data-cut juli 2022) af HLA-restriktioner i den samlede kohorte viste at 18/53 (34 %) havde behov for et andet tab-cel lot end deres oprindelige. Af disse 18 patienter havde 15 patienter 1 lot-skifte og 3 patienter havde 2 lot-skifte.

Medicinerådets vurdering af intervention

Ovenstående beskrivelse svarer til Medicinerådets forventning til behandlingsforløbet med tab-cel i dansk klinisk praksis, man forventer dog at spredningen på antal cykler vil være mindre i klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

Behandlingerne i RS002 (*next line of therapy* i Figur 2 og Figur 3) udgør komparator (SoC) i vurderingen af tab-cel.

RS002 består af en HSCT-kohorte, som er R/R efter rituximab, og en SOT-kohorte som er R/R efter rituximab+kemoterapi.

Efterfølgende behandling for HSCT-patienterne var enten rituximab (11 %), eller kemoterapi (85%), en enkelt fik også det monoklonale antistof, daratumumab (4%).

Efterfølgende behandling for SOT-patienterne var enten rituximab (24 %), kemoterapi (66%) eller anden behandling (brentuximab 7 %, eller rituximab+brentuximab 3 %)

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet vurderer, at der kan være forskelle mellem behandlingerne, som blev benyttet i RS002 og behandlingerne som tilbydes i dansk klinisk praksis ved R/R EBV+ PTLD, men at de er svære at anslå som følge af der ikke rigtig findes nogen veletableret og effektiv behandling når først patienten er R/R på rituximab +/- CHOP.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt effektmål fra ALLELE-studiet og RS002-studiet. Fra ALLELE har ansøger indsendt data for følgende effektmål: objektiv respons rate (ORR), duration of response (DOR), time to response (TTR) og time to best response (TTBR), overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS), patientrapporterede effektmål (EQ-5D-5L og FACT-lym) og sikkerhedsdata.

Fra RS002 har ansøger alene indsendt OS-data.

Da OS er det eneste overlappende effektmål mellem de to studier, har ansøger lavet en indirekte sammenligning af OS. Læs mere herom i afsnit 2.4.1.



Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at OS, livskvalitet og sikkerhed er dækkende for evalueringen af effekt. Medicinerådet inddrager ikke PFS i den kliniske gennemgang af data, da det væsentligste i vurderingen er, hvorvidt patienterne vil overleve længere tid med tab-cel i en ellers meget dødelig sygdom. Derudover findes der ingen komparativ data for PFS. Det er dog kun OS hvor der findes en sammenlignende analyse mellem tab-cel og nuværende standardbehandling (SoC).

Der findes data fra ALLELE vedr. helbredsrelateret livskvalitet (målt ved EQ-5D-5L og FACT-lym) og sikkerhedsdata, som Medicinerådet anvender i vurderingen. Disse analyser inkluderer patienter fra samtlige kohorter af ALLELE, dvs. inkl. kohorten SOT-R (SOT-patienter som er R/R alene på rituximab n=14), hvilket ikke er en del af indikationen for tab-cel.

Medicinerådet supplerer også med data (responstype) fra ALLELE specifikt vedr. børn.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Evidensgrundlaget for vurdering af tab-cel består af det enkeltarmede studie, ALLELE, og er derfor uden en direkte sammenligning med en relevant komparator. Ansøger har af den årsag valgt at lave en indirekte sammenligning med SoC baseret på RS002. Den indirekte sammenligning har kun været mulig at lave for effektmålet OS, da det er det eneste effektmål som RS002 og ALLELE har tilfælles.

Den indirekte sammenligning baseres på såkaldt inverse probability weighting (IPW) baseret på propensity scores (PS), som har til formål at justere for forskelle mellem ALLELE og RS002 i effektmodifikatorer og prognostiske variable.

Analyserne baserer sig på totalt 94 patienter fordelt på de to studier således:

	RS002 (patienter inkluderet i årene 2010-2018 med index-dato fra 'next-line of therapy')	ALLELE (data-cut 29. juli 2022)
Totalt antal	N=55	N=39
HSCT-kohorte, som var R/R efter tidligere behandling med rituximab. n (%)	27 (49%)	20 (51%)
SOT-kohorte, som var R/R efter tidligere behandling med rituximab + kemoterapi. n (%)	28* (51%)	19 (49%)

* Oprindeligt var der 29 patienter, men en patient kunne ikke inkluderes i MAIC-analysen eftersom patienten fik partielt respons efter rituximab + kemoterapi).



Den sammenlignende analyse pooler data på tværs af SOT- og HSCT- patienter, så der ikke skelnes mellem SOT og HSCT. Det skyldes, at patientpopulationerne ellers vil blive meget små.

Ved indirekte sammenligninger med registerstudier såsom RS002, er det vigtigt at starttidspunktet for opfølgningen (tid 0) i registerstudiet, stemmer så godt overens som muligt med start for opfølgningen i det kliniske studie (ALLELE). Det betyder, at det er af stor betydning, hvilken index-dato som anvendes for RS002. Ansøger præsenterer indexdatoer fra flere forskellige tidspunkter i RS002:

- 'PTLD diagnosis date'
- 'R/R date to any rituximab containing therapy' er defineret som datoen fra R/R af rituximab (HSCT-patienter) eller rituximab+kemoterapi (SOT patienter).
- 'start date of next line of therapy' defineret som datoen for opstart i næste linje behandling.

Sidstnævnte anvendes i de indirekte sammenligninger, da det vil være det tidspunkt hvor patienterne ville kunne have opstartet i tab-cel behandling.

Ansøger har kontrolleret for følgende baselinevariable i deres PS-analyser (prognostiske faktorer): alder, køn, laktatdehydrogenase (LDH)-risiko, PTLD start, transplantations type (HSCT vs. SOT), PTLD extra nodal sites, antal tidligere behandlinger, tid fra PTLD-diagnose til dato for R/R.

De justerede analyser baserer sig på PS-baserede vægte. Fremgangsmåden til bestemmelse af vægtene er først at estimere PS for hver patient, dernæst udregne vægte, og til sidst undersøge baseline variable før og efter vægtning. Der blev anvendt *average treatment effect among treated* vægte, hvor tab-cel patienterne bliver givet en vægt på 1 og SoC patienter blev givet en vægt på $PS/(1-PS)$. Vægtningen vægter SoC-patienter, så de kommer til at ligne tab-cel patienterne. Dette resulterer i et estimat af den gennemsnitlige behandlingseffekt i en population svarende til tab-cel-population. Sammenligneligheden af patienterne i de to studier blev evalueret for hver karakteristika med *standard mean difference* (SMD) før og efter vægtningen af RS002.

I Tabel 9 (og grafisk i Figur 4) er SMD før og efter vægtningen vist. En SMD på $< 0,1$ indikerer god balance.

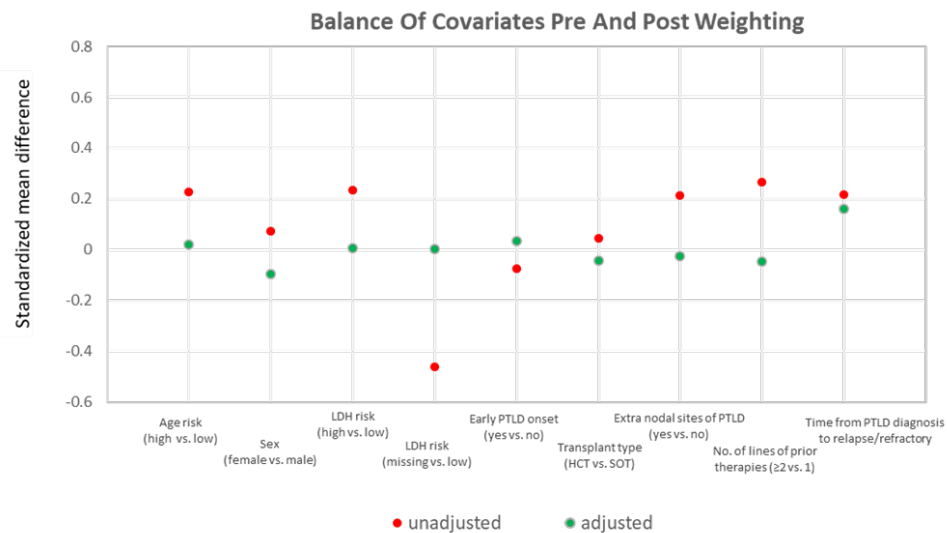
Tabel 9. sammenlignelighed af prognostiske variable før og efter vægtning

Baselinevariabel	Sammenligning	Standardized Mean Difference (SMD)	
		Ujusteret	Justeret
Alders risiko	Høj risiko (≥ 60 år) vs. lav risiko (< 60 år)	0.228	0.022
Køn	Kvinde vs. mand	0.073	-0.095



Baselinevariabel	Sammenligning	Standardized Mean Difference (SMD)	
		Ujusteret	Justeret
LDH risiko	høj (forhøjet niveau ≥ 250 U/L) vs. lav (normalt niveau < 250 U/L)	0.233	0.005
	Manglende data vs. lav	-0.460	0.003
Tidlig onset af PTLD*	Tidlig vs. sen	-0.074	0.036
Transplantat type	HSCT vs. SOT	0.044	-0.044
Extra nodal sites af PTLD	Ja vs. nej	0.213	-0.024
Antal tidligere behandlingslinjer	≥ 2 vs. 1	0.265	-0.046
Tid fra PTLD-diagnose til R/R	–	0.218	0.160

*Tidlig onset definition: ≤ 100 dage for HSCT og ≤ 2 år for SOT. Sent onset definition: > 100 dage for HSCT og > 2 år for SOT.



Figur 4. Sammenlignelighed af prognostiske baseline variable før (røde pletter) og efter (grønne pletter) vægtning.

Det ses af Tabel 9 og Figur 4, at der er god balance mellem størstedelen af variablene efter vægtning, dog er SMD $> 0,1$ for tid fra PTLD-diagnose til R/R på første behandling¹.

¹ Median tid fra PTLD til R/R var 1,5 mdr (Q1; 0,6 og Q3; 5,5) i RS002 og 1,9 mdr (Q1; 0,9 og Q3; 6,6) i ALLELE



Medicinrådets vurdering af analysemetode

Ansøgers analyse er en uforankret indirekte sammenligning. Ansøger har i denne sammenligning forsøgt at udligne eventuelle forskelle i studiepopulationerne (prognostiske faktorer) mellem ALLELE og RS002 ved hjælp af inverse probability weighting. Det er usikkert hvor godt det lykkedes, da studierne har forskellige designs og metode og ansøger ikke har kunnet kontrollere for alle potentielle faktorer der kan have betydning for effekten. Det har fx ikke været muligt at justere for ECOG-PS score, som kan have betydning for patienternes prognose og hvordan de responderer på en behandling. Det er heller ikke lykkedes at kontrollere tilstrækkeligt for variabelen 'PTLD-diagnose til R/R', som dog kun havde en forskel på median 0,4 måneder, hvorfor det vurderes af minimal klinisk betydning

Overordnet er der betydelige usikkerheder ved analysemetoden, som svækker vurderingen af OS.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Effekt mål	Tab-cel	SoC	Resultat
Median OS (sammenlignende analyse)	Median: Ikke opnået (95% CI 5,68; NE)	Median: 4,5 mdr. (95% CI 2,1; 19,4)	Forskel i median OS kan ikke beregnes, da den ikke var opnået ved tab-cel. HR justeret: 0,41 (95 % CI: 0,23; 0,72) HR ujusteret: 0,51 (95% CI: 0,29; 0,90)
1 års OS-rate (naive resultater), % (95% CI)	SOT-R+C: 62,7 (37,2; 80,2)* HSCT: 66,0 (38,5; 83,5)**	SOT-R+C: 52,0 (36,0; 75,2)^ HSCT: 29,6 (16,6; 53,0)^^	10,7 % point 36,4 % point
Median OS (naive resultater), måneder (95% CI)	SOT-R+C: 16,4 (3,5; NE)* HSCT: NE (5,7; NE)**	SOT-R+C: 19,4 (3,3; NA)^ HSCT: 2,1 (1,4; 14,5)^^	-3 måneder NE

*median opfølgningstid (min-max): 5,9 måneder (0,4-30,6). **median opfølgningstid (min-max): 8,4 måneder (1,0-46,2). ^median opfølgningstid (min-max): 6,9 måneder (0,5-91,6). ^^median opfølgningstid (min-max): 2,1 måneder (0,1-107,1). Forkortelser: CI=konfidensinterval. HR=Hazard Ratio, NA=Not Applicable. NE=Not Estimable. OS=overlevelse

2.4.3 Overlevelse (OS)

Sygdommen er alvorlig og forbundet med forkortet levetid. Det er derfor afgørende for vurderingen af tab-cel, at vurdere hvorledes overlevelsen ændrer sig med behandlingen. Først præsenteres den indirekte sammenligning mellem de to studier, dernæst single-arm data fra hhv. ALLELE og RS002. Af Bilag C kan yderligere single-arm data ses for de ikke relevante kohorter i vurderingen.



Sammenlignende analyse:

Som tidligere beskrevet er den sammenlignende analyse

- ikke opdelt på kohorter (dvs. HSCT og SOT-R+C), men præsenteres som aggregeret data. Dette for at få en mere robust analyse
- baseret på data fra index-dato (tiden 0) 'next-line of therapy' i RS002.
- udført med og uden inverse probability weighting (justeret/ujusteret).

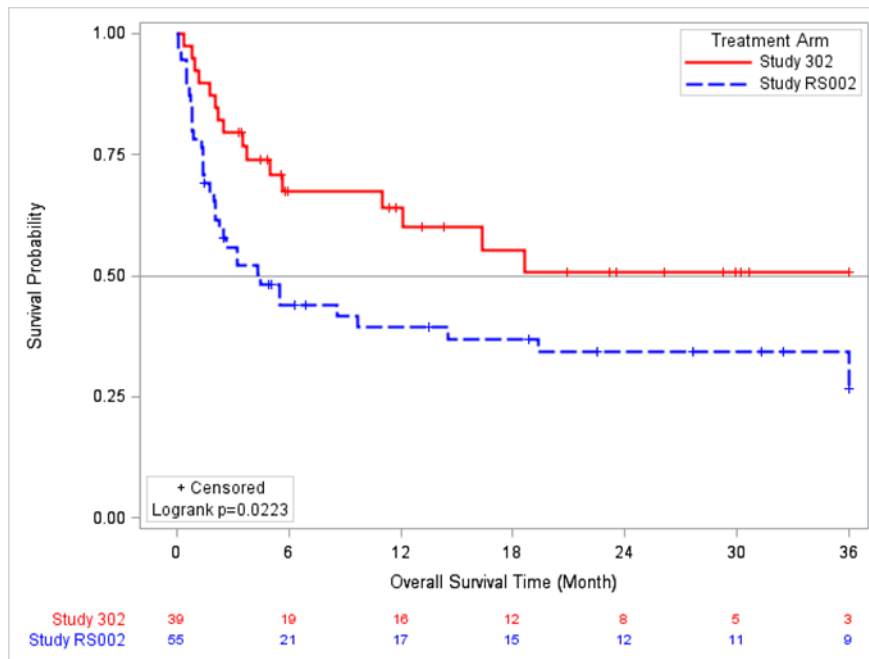
Resultaterne kan ses af Tabel 10 og Tabel 11, med tilhørende Kaplan-Meier (KM-) plots i Figur 5 (ujusteret) og Figur 6 (justeret).

Tabel 10. Median OS

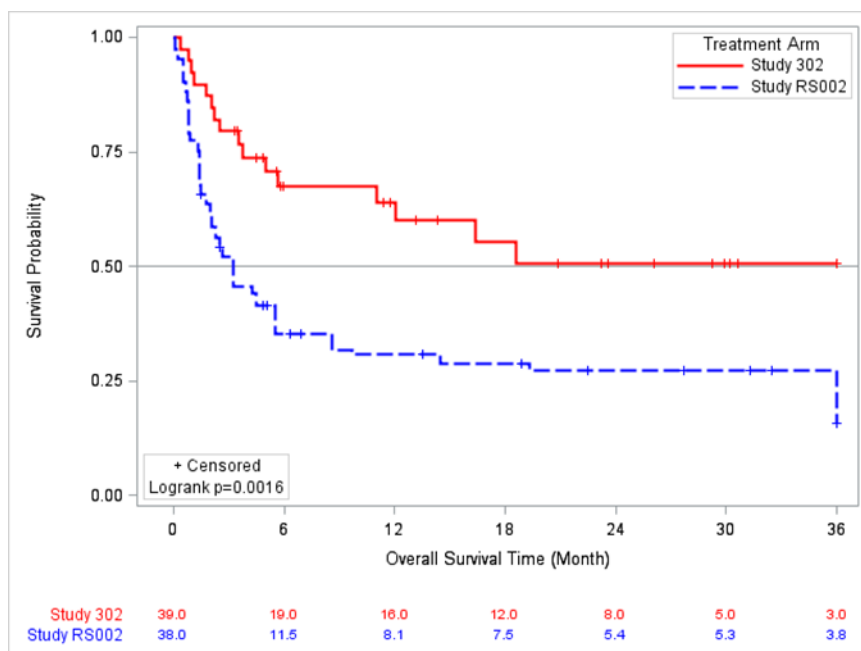
Studie/behandling	Median OS (måneder)	95% CI
RS002 (n=55)/SoC	4,5	1,2; 19,4
ALLELE (n=39)/tab-cel	Ikke opnået	5.68, ikke opnået

Tabel 11. OS HR, ujusteret og justeret ved vægtning af RS002

	HR (95% CI)
Ujusteret	0,51 (0,29; 0,90)
Justeret	0,41 (0,23; 0,72)



Figur 5. KM for OS, ujusteret, ALLELE = Study 302. Antal censoreringer: I RS002 blev 19/55 (34,6%) af patienterne censoreret, mens 23/39 (59%) blev censoreret i ALLELE.



Figur 6. KM for OS, justeret, ALLELE = Study 302



Single-arm OS data fra ALLELE:

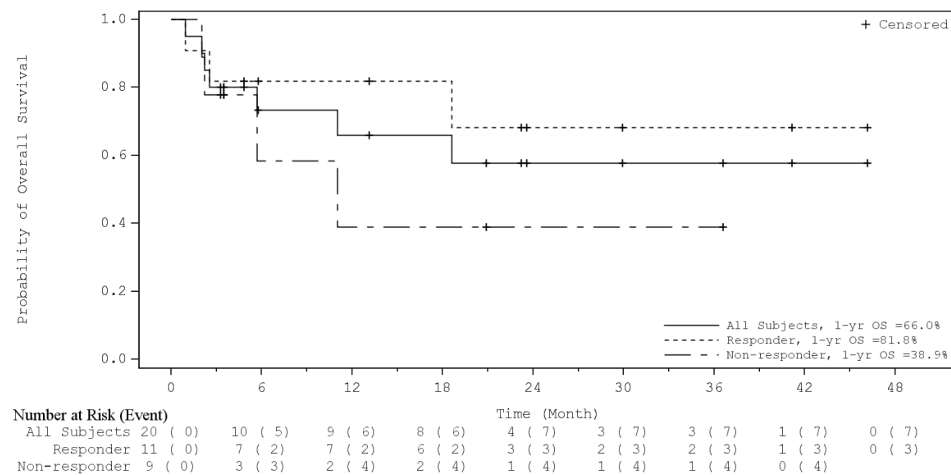
Opgørelser af overlevelsen ses af Tabel 12.

- HSCT-kohorten: 35 % (7/20) var døde. Median OS kunne ikke estimeres. 1 års-overlevelsesraten var 66 % (95 % CI: 38,5; 83,5)
- SOT-R+C-kohorten: 47,4 % (9/19) var døde. Median OS var 16,4 måneder (95 % CI 3,5; NE). 1 års-overlevelsesraten var 62,7 % (95% CI 37,2; 80,2).

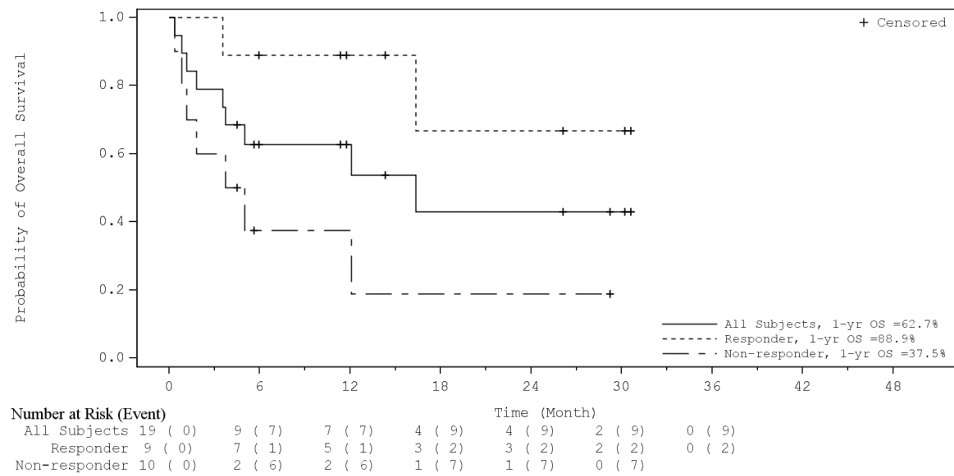
Tabel 12. Overblik over resultater for OS, ALLELE, data-cut 29. juli 2022

	C-SOT-R+C (N = 19)	C-HSCT (N = 20)
Status, n (%)		
Død	9 (47,4)	7 (35,0)
Censoreret	10 (52,6)	13 (65,0)
Opfølgningstid (måneder), n		
Median (min-max)	5,9 (0,4-30,6)	8,4 (1,0-46,2)
OS estimat (måneder), Median (95% CI)	16,4 (3,5; NE)	NE (5,7; NE)
OS rate (95% CI), %		
Ved 6 måneder	62,7 (37,2; 80,2)	73,3 (46,8; 88,1)
Ved 12 måneder	62,7 (37,2; 80,2)	66,0 (38,5; 83,5)
Ved 24 måneder	43,0 (16,6; 67,3)	57,8 (29,8; 78,0)

Kaplan Meier (KM) plot for OS i ALLELE (kun kohorterne vedr. HSCT og SOT-R+C) ses i figurerne herunder. De to figurer viser også OS for hhv. respondere og non-respondere på tab-cel. Responder er defineret som patienter der havde komplet og partielt respons. Non-responder var patienter der have stabil sygdom eller progression.



Figur 7. KM plot af OS for HSCT-kohorten, opdelt på respondere vs. non-respondere per IORA. FAS. Data cut 29. juli 2022



Figur 8. KM-plot af OS for SOT-R+C kohorten, opdelt på responders vs. non-responders per IORA. FAS. Data-cut 29. juli 2022

Single-arm OS data fra RS002

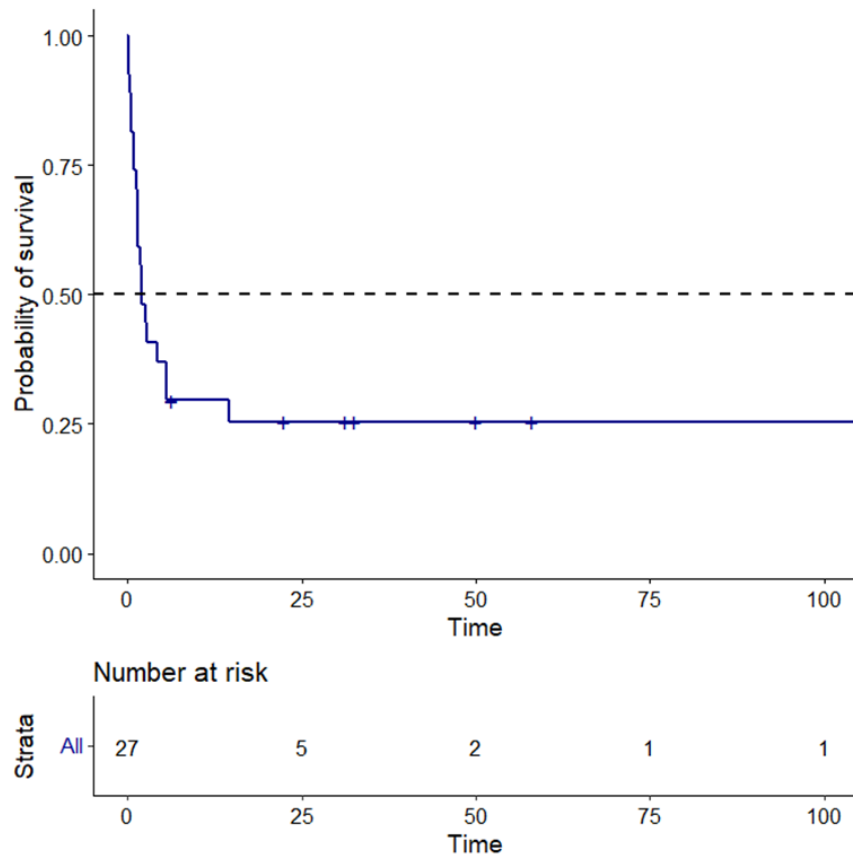
Resultater for OS ses af Tabel 13. Med en median opfølgningstid på hhv. 2,1 måned (HSCT) og 6,9 måned (SOT-R+C) var median OS 2,1 måneder (HSCT) og 19,4 måneder (SOT-R+C). 1 års-overlevelsese-rate var hhv. 29,6 % (HSCT) og 52 % (SOT-R+C)

Tabel 13. overblik over resultater for OS, RS002, index-dato 2010-2018

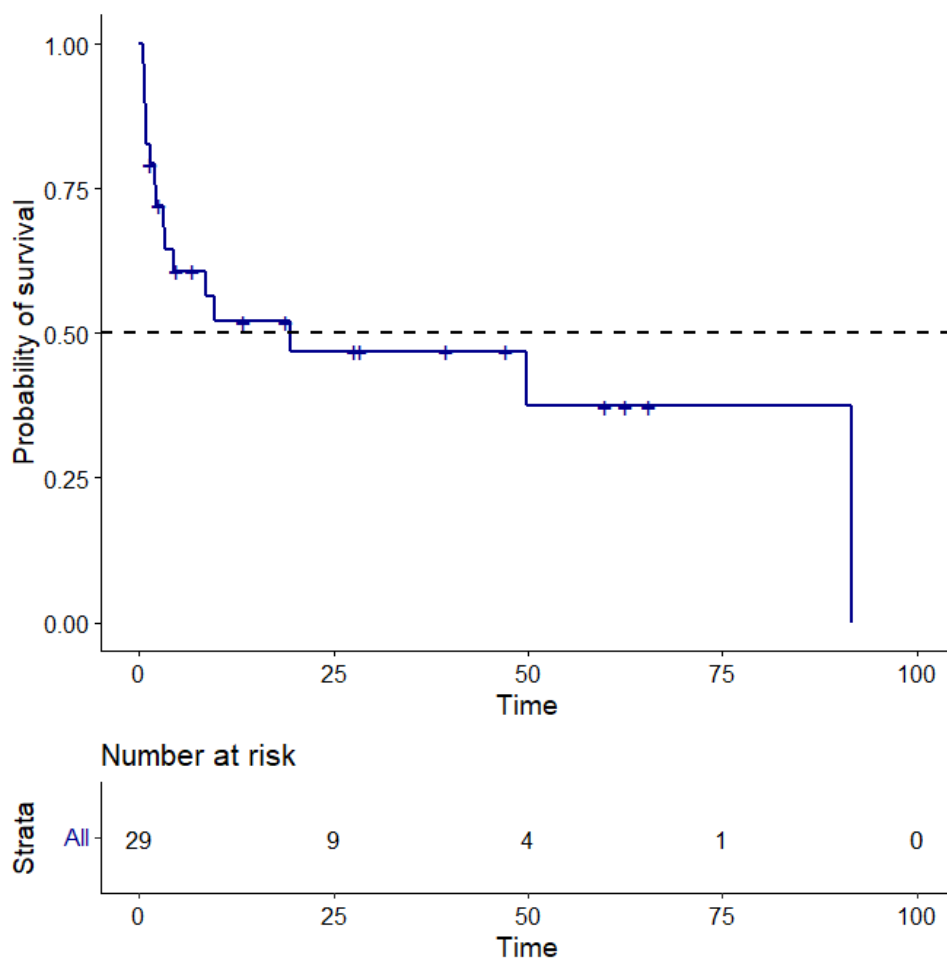
	HSCT-kohorte	SOT-R+C kohorte
Index-dato	Startdato for næste linjebehandling (N=27)	Startdato for næste linjebehandling (N=29)
Opfølgningstid (måneder), median (spredning)	2.1 (0.1-107.1)	6.9 (0.5, 91.6)
Median OS (måneder) (95% CI)	2.1 (1.4, 14.5)	19.4 (3.3, NA)
OS-Rate, % (95% CI)		
ved 3 måneder	40.7 (25.9, 64.2)	72.1 (57.4, 90.6)
ved 6 måneder	29.6 (16.6, 53.0)	60.7 (45.0, 81.9)
ved 12 måneder	29.6 (16.6, 53.0)	52.0 (36.0, 75.2)
ved 24 måneder	25.4 (13.2, 48.9)	46.8 (30.7, 71.5)



KM-plots for HSCT og SOT-R+C ses af Figur 9 og Figur 10.



Figur 9. Kaplan Meier kurve for OS HSCT, start af næste linje behandling ('start of next line of therapy')



Figur 10. Kaplan Meier kurve for OS SOT-R+C, start af næste linje behandling ('start of next line of therapy')

Medicinerådets vurdering af overlevelse

Både ansøgers justerede og ujusterede analyse indikerer, at patienter, der behandles med tab-cel, lever længere end patienter der behandles med SoC (ujusteret HR = 0,51 og justeret HR=0,41).

Der er imidlertid usikkerhed om forskellen mellem de to behandlinger pga. usikkerhederne vedr. den uforankrede indirekte sammenligning.

Resultaterne skal tolkes med forsigtighed, da der er et stort antal censoreringer i begge studier, og i den justerede analyser er der ved fx 12-måneders opfølgningstid kun hhv. 16 patienter tilbage i analysens behandlingsarm (tab-cel) og 8 patient tilbage i kontrolarmen (SOC).

Median OS for SOT-R+C og HSCT kombineret var 4,5 måneder i RS002, mens den ikke var nået i ALLELE, hvorfor den absolutte forskel for den mediane samlede overlevelse ikke kan estimeres på nuværende tidspunkt.



Overlevelsesraten ved 1 år var hhv. 10,7 (SOT-R+C) og 36,4 måneder (HSCT) i forskel til fordel for tab-cel. Resultaterne skal dog tolkes med forsigtighed, da opfølgningstiden var forskellig mellem RS002 og ALLELE, og analyserne naive, hvorfor forskelle i patientpopulationerne ikke kan udelukkes.

HSCT-patienterne oplever en bedre overlevelse med tab-cel (median OS ikke opnået), end SOT-R+C-patienterne (median OS 16,4 måneder), og OS-raten ved hhv. 1 og 2 år var 62,7 (SOT-R+C) vs. 66,0 (HSCT) og 43,0 (SOT-R+C) vs. 57,8 (HSCT). Sammenligningen skal dog tages med forbehold som følge af forskellige opfølgningstider for resultaterne; med en kortere opfølgningstid for SOT-R+C-patienterne på median 5,9 måneder (min 0,4 – max 30,6) vs. 8,4 måneder (min 1,0 – max 46,2) for HSCT-patienterne. Mulige forklaringer på forskellen kan dog være, at HSCT-patienter med tiden får et rask immunforsvar (efter stamcellerne har etableret sig), hvorimod SOT-patienter bliver ved med at være i risiko for sygdommen, som følge af den livslange immunsuppression for at undgå organafstødning. Derudover er SOT-patienterne en mere heterogen gruppe end HSCT, bl.a. med forskellige transplantationstyper.

2.4.4 Responsdata vedr. børn

Indikationen for tab-cel inkluderer børn over 2 år. Børn kan respondere anderledes på behandling end voksne, og er derfor interessante at vurdere separat.

Samtlige kohorter er inkluderet fra studiet, for at lave så robust en analyse som muligt på et allerede meget spinkelt datagrundlag.

Der var i alt 7 børn mellem 3 og 17 år i ALLELE, de fordelte sig som følger:

- 3-5 år: 1 patient med HSCT og komplet respons
- 6-11 år: 1 patient med SOT-R og komplet repons
- 12-17 år: 2 patienter med SOT-R (1 med partielt respons og 1 med progressiv sygdom) samt 3 patienter med SOT-R+C (1 med komplet respons og 2 med progressiv sygdom).

Medicinrådets vurdering af data for børn

Der er generelt meget sparsomme data for børn. Samlet i intervallet 3-17 år var der 7 børn, hvoraf 4 fik respons, mens 3 (alle i alderen 12-17 og tilhørende SOT-kohorten) ikke fik respons. Der findes kun data for ét barn i HSCT-kohorten, dette barn var i alderen 3-5 år og oplevede respons. På baggrund af det præsenterede data, finder Medicinrådet ikke årsag til betænkeligheder ved anvendelsen af tab-cel i populationen så længe indikationen er opfyldt. I denne kontekst er mulighederne i forvejen begrænsede, og uden gode alternative behandlingsmuligheder. Det forelagte data giver ikke belæg for en antagelse om at tab-cel virker forskelligt mellem børn og voksne.

2.4.5 Livskvalitet

Livskvalitet blev i ALLELE målt ved to instrumenter: EQ-5D-5L og FACT-Lym. Resultaterne præsenteres som ændring fra baseline i gennemsnitlig total scores, men ikke for subdomæner.

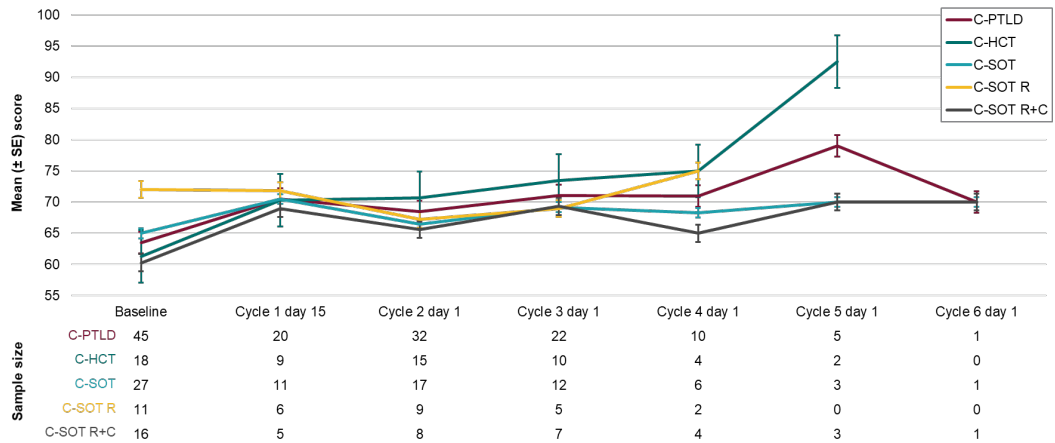


Spørgeskemaerne blev uddelt dag 1 (baseline) og dag 15 i cyklus 1 og på dag 1 i efterfølgende cykler. Derudover hhv. 30 og 180 dage efter sidste dosis og ved et opfølgingsbesøg efter 2 år. I Tabel 14 ses antal besvarelser ved de forskellige måletidspunkter. Resultaterne er dog præsenteret for den samlede population ≥ 16 år (EQ-5D-5L) og ≥ 18 år (FACT-Lym), og inkluderer derfor også besvarelser fra patienter som ikke er relevante for vurderingen af tab-cel (dvs. inklusive subgruppen SOT-R).

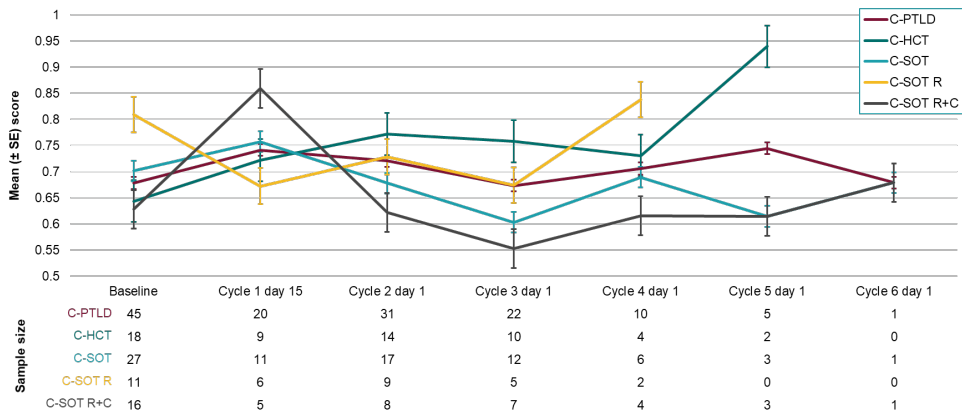
Tabel 14. antal besvarelser ved de forskellige måletidspunkter

	EQ-5D-5L (N=49)	FACT-Lym (N=46)
Baseline	45/49 (92%)	44/46 (96%)
Cyklus 1 Dag 15	20/49 (41%)	20/46 (43%)
Cyklus 2 Dag 1	32/49 (65%)	29/46 (63%)
Cyklus 3 Dag 1	22/49 (45%)	22/46 (48%)
Cyklus 4 Dag 1	10/49 (20%)	10/46 (22%)
Cyklus 5 Dag 1	5/49 (10%)	5/46 (11%)
Cyklus 6 Dag 1	1/49 (2%)	1/46 (2%)
30 dage efter sidste dosis	20/49 (41%)	20/46 (43%)
180 dage efter sidste dosis	13/49 (27%)	13/46 (28%)
2-års opfølgingsbesøg	9/49 (18%)	9/46 (20%)

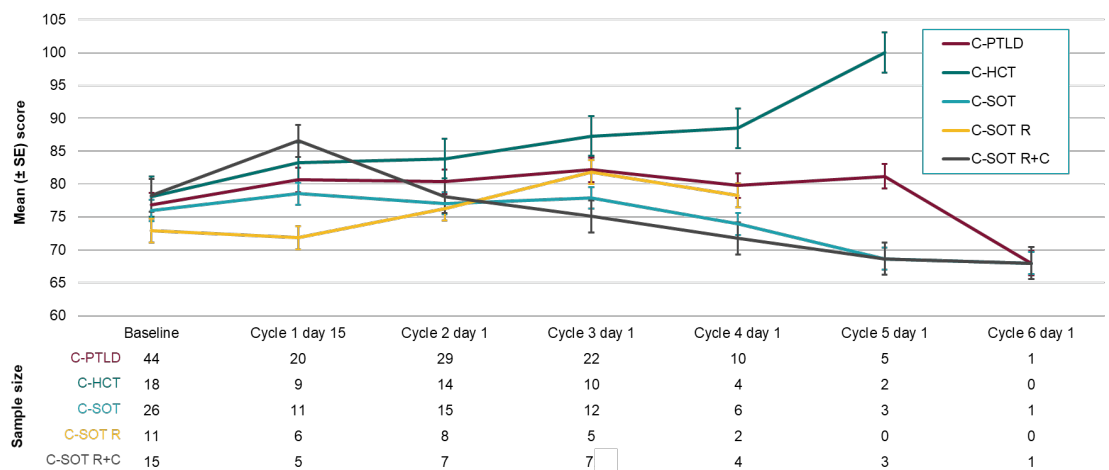
Af Figur 11 og Figur 12 ses ændringer fra baseline over tid for EQ-5D-5L (hhv. VAS-score og EQ-5D-5L nytteværdier). Af Figur 13 ses ændringer fra baseline over tid for FACT-Lym.



Figur 11. EQ-5D-5L VAS scores (alder ≥ 16 år). Gennemsnitlig score pr cyklus (FAS). Data cut-off 29. juli 2022



Figur 12. EQ-5D-5L nytteværdier (alder ≥ 16 år). Gennemsnitlig score pr cyklus (FAS). Data cut-off 29. juli 2022



Figur 13. FACT-Lym total scores (≥18 år). Gennemsnitlig score pr cyklus (FAS). Data cut-off 29. juli 2022



Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Resultaterne for livskvalitet i ALLELE indikerer ikke, at behandling med tab-cel medfører en forbedring i livskvalitet.

For både FACT-lym og EQ-5D-5L falder antal besvarelser betragteligt efter baselinebesvarelserne. Ændringer fra baseline bliver således meget usikre at fortolke, derudover er det også usikkert, hvor repræsentative de patienter som besvarer spørgeskemaerne efter baseline er for den samlede population.

Data bliver yderligere usikkert at konkludere på, da ALLELE var ublindet, og der dermed er risiko for bias i besvarelserne af EQ-5D-5L og FACT-lym.

Medicinerådet bemærker, at det er uvist hvorledes livskvalitet ændres hos børn, da det ikke er blevet målt hos børn under 16 år.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata baserer sig på den samlede kohorte i ALLELE, og inkluderer derfor også kohorten SOT-R, som ikke er relevant jf. indikationen for tab-cel. Samtlige kohorter er alligevel inddraget for at få størst muligt datagrundlag for vurderingen af sikkerhed.

90,6 % af patienterne i ALLELE oplevede en uønsket hændelse (adverse event, AE); 87,9 % i SOT-kohorten og 95,0 % i HSCT-kohorten. Andel med grad ≥ 3 AE var 73,6 % og andel med SAE (serious AE) var 58,5 % i den totale population. Den hyppigste årsag til grad ≥ 3 AE var sygdomsprogression (37,7 %) og fald i neutrofileceller (15,1 %).

Dødsfaldsraten, mens patienterne var i behandling, var 15,1 % (8/53). Årsag til død var sygdomsprogression (n=4), COVID-19 (n=1), *multiple organ dysfunction syndrome* (n=1), respiratorisk svigt (n=1) og chok (n=1). 34 % oplevede AE der ledte til behandlingsophør. Investigator vurderede at 37,7% af AE's var relateret til behandlingen, og vurderede at der ikke var behandlingsrelaterede AE's som ledte til død eller behandlingsophør.

Tabel 15. Opsummering af incidens af TEAE, FAS, ALLELE, data-cut 29. juli 2022

	C-SOT-R (N = 14)	C-SOTR+C (N = 19)	Total (N = 33)	C-HSCT (N = 20)	Overall Total [C-PTLD] (N = 53)
Hvilken som helst AE	11 (78.6)	18 (94,7)	29 (87.9)	19 (95,0)	48 (90.6)
Heraf Grad ≥ 3	10 (71.4)	15 (78,9)	25 (75.8)	14 (70,0)	39 (73.6)
Heraf SAE	8 (57.1)	11 (57,9)	19 (57.6)	12 (60,0)	31 (58.5)
Heraf Fatale	1 (7.1)	4 (21,1)	5 (15.2)	3 (15,0)	8 (15.1)
AE som ledte til behandlingsophør	5 (35.7)	6 (31,6)	11 (33.3)	7 (35,0)	18 (34.0)
AEs relateret til studiebehandlingen	6 (42.9)	8 (42,1)	14 (42.4)	6 (30,0)	20 (37.7)



	C-SOT-R (N = 14)	C-SOTR+C (N = 19)	Total (N = 33)	C-HSCT (N = 20)	Overall Total [C-PTLD] (N = 53)
Heraf grad ≥ 3	4 (28.6)	3 (15,8)	7 (21.2)	1 (5,0)	8 (15.1)
Heraf SAE	2 (14.3)	2 (10,5)	4 (12.1)	1 (5,0)	5 (9.4)
Heraf Fatale	0	0	0	0	0

De hyppigste TEAEs ved tab-cel var i ALLELE pyreksi (30 %), diarré (23 %), træthed (23 %), kvalme (17 %), neutrofilt fald (17 %), opkast (17 %).

Ifølge EMA's SmPC (data-cut november 2021) var de mest alvorlige TEAE 1) 1 patient som fik tumor-flare-reaktion som opstod på doseringsdagen og varede 60 dage, patienten restituerede, 2) GvHD hos 5 patienter, hvoraf 4 restituerede. Der gik median 42 dage (min 8, max 44 dage) før GvHD indtræf, og medianvarigheden var 35 dage (min 7, max 133 dage).

Uønskede hændelser af særlig interesse ved tab-cel (data cut 29.juli 2022)

Der var fem (9,4 %) patienter som oplevede AE af potentiel risiko. Disse inkluderede 2 AE med organ afstødning i SOT-kohorten og tre AE med GvHD i HSCT-kohorten. Der var ingen patienter der oplevede tumor flare reactions.

Sikkerhed for R-CHOP

Studiet af Vitolo et al. 2017[4] anvender ansøger til at rapportere sikkerhed vedr. R-CHOP. Vitolo's safety-population inkluderede 703 ubehandlede DLBCL-patienter som blev behandlet med R-CHOP. Det har ikke været muligt for ansøger at identificere studier der rapporterer sikkerhed for en R/R EBV+ PTLD-population.

93,5% oplevede mindst en AE. De mest almindelige AEs var neutropeni (40,7%), infusionsrelaterede reaktioner (23,5%), kvalme (28,3%), forstoppelse (24,5%), Der var i alt 64,7% som oplevede en grad 3-5 AE, heraf var de mest almindelige neutropeni (38,1%), infektion (15,5%), febril neutropeni (15,2%) og leukopeni (10,1%). 37,6% oplevede en SAE.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Behandling med tab-cel kan være forbundet med uønskede hændelser, heraf flere svære. Opstart af behandling med tab-cel bør derfor nøje overvejes ift. patientens almen status, samt de begrænsede eller ikke-eksisterende behandlingsalternativer. Uønskede hændelser med særlig bevågenhed drejer sig især om GvHD og organafstødning. Det skyldes at tab-cel er donor T-celler, der teoretisk, skønt de er rettet mod EBV, har en iboende risiko for at kunne reagere mod patient eller graft. Da patienterne oftest allerede er taget ud af eller reduceret i immunsupprimerende behandling, er de derfor allerede i risiko for GvHD og organafstødning, hvorfor det må antages vanskeligt at afgøre årsagen til GvHD og organafstødning. I ALLELE-studiet vurderede man at den observerede GvHD ikke var releateret til tab-cel.



Vurdering af bivirkninger for komparator er usikker, da data baserer sig på en population med ubehandlet DLBCL, hvilket formodes at underestimere potentielle bivirkninger for den samme behandling i R/R EBV+ PTLD-populationen. Nydiagnosticerede patienter med primær DLBCL og tidligere ubehandlede patienter forventes at være mere modstandsdygtige overfor både milde og alvorlige bivirkninger og have færre komorbiditeter. R-CHOP kan ydermere være for toksisk for nogle patienter i populationen, særligt for HSCT-patienter, hvis transplantatet ikke er tilstrækkeligt etableret. Samlet set vurderer Medicinrådet at datagrundlaget vedr. bivirkninger er sparsomt og ikke tillader en meningsfuld sammenligning. Men bivirkningerne ved tab-cel vurderes forventelige og acceptable.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er større usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed. Det skyldes, at sammenligningsgrundlaget beror på en uforankret sammenlignende analyse hvor to meget forskellige studier sammenlignes. Derudover er datagrundlaget sparsomt i studierne med hhv. 55 patienter i RS002 og 39 patienter i ALLELE, og opfølgningstiderne er forskellige. Datagrundlaget bliver endnu mere sparsomt, såfremt man vurderer SOT og HSCT for sig, og number at risk bliver meget lille desto længere opfølgningstid. Et randomiseret dobbeltblindet studie havde været at foretrække, men tilstanden R/R EBV+ PTLD meget sjælden og alvorlig, hvorfor det af praktiske og etiske grunde ikke vurderes gennemførligt.

Medicinrådet vurderer dog, at tab-cel har en større effekt på overlevelse end standardbehandling. Det er ikke muligt at vurdere ud fra data, om patienterne får en bedre eller dårligere helbredsrelateret livskvalitet, og det tilfører yderligere usikkerheder til sammenligningen, at der ikke findes opgørelse for helbredsrelateret livskvalitet for SoC.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse, der sammenligner behandling med Tab-cel med dansk standardbehandling (SoC). Analysen estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved sammenligning af de to behandlinger, hvor der tages udgangspunkt i PFS- og OS-data stratificeret på respons fra ALLELE (tab-cel). Til estimering af PFS- og OS-effekt for SoC anvendes den justerede overlevelsesgevinst (HR) fra den indirekte sammenligning ml. tab-cel og SoC, som beskrevet i afsnit 2.4.2.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøgers analyse anvender et begrænset samfundsperspektiv med en tidshorisont på 50 år. Ved baseline antager ansøger at alderen er 42,1 år baseret på gennemsnitsalderen i ALLELE. Der anvendes en cykluslængde på 14 dage. Omkostninger og QALY-gevinster er diskonteret med 3,5 % og 2,5 % mellem hhv. år 1-35 og år 36-70.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender en diskonteringsrate på 3,5% over hele modellens tidshorisont. Ansøgers øvrige antagelser vedr. analyseperspektiv anvendes i Medicinrådets analyse.

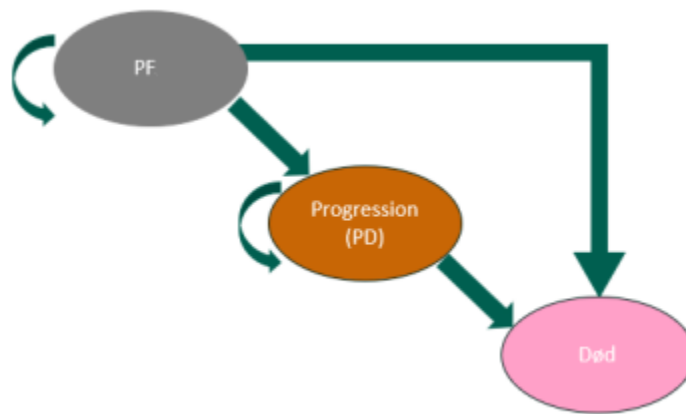
3.2 Model

Til at estimere patienternes sygdomsforløb og overlevelse ved behandling med hhv. Tab-cel og SoC har ansøger indsendt en *partitioned survival model* bestående af helbredsstadierne *Progressionsfri (PF)*, *Progredieret sygdom (PD)* og *Død*, se Figur 14. 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.

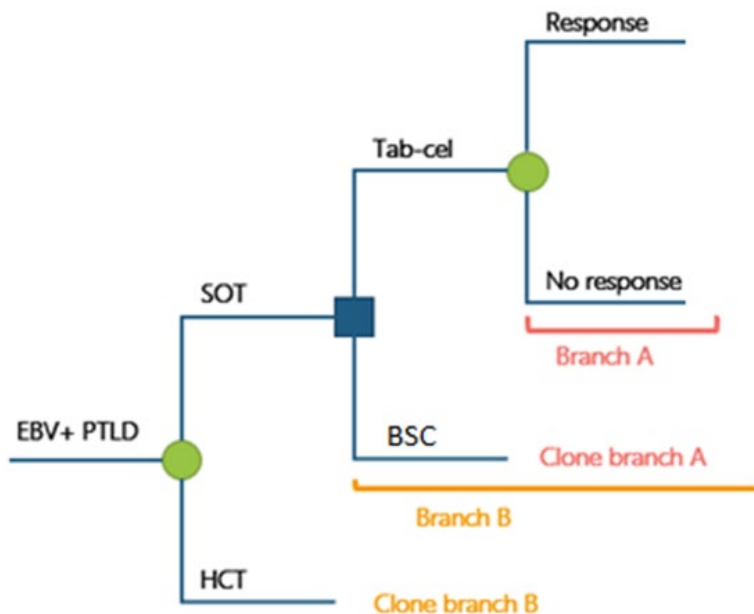
- Patienternes bevægelser gennem de tre helbredsstadier følger desuden nedenstående antagelser i ansøgers analyse:
- Patienterne antages kureret for EBV+PLTD efter et fast defineret kureringstidspunkt, der afhænger af, om patienterne er HSCT eller SOT. Patienter, der har gennemgået HSCT antages kureret efter 1 år, og patienter, der har gennemgået SOT antages kureret efter 3 år, se afsnit 3.2.1.1.
- OS og PFS for hhv. Tab-cel og SoC antages at afhænge af respons på behandling af EBV+PTLD (respons vs. ikke-respons) og typen af transplantation (HSCT vs. SOT), se Figur 15. Derved modelleres fire forskellige PFS og fire forskellige OS-forløb for hver behandlingsarm, som adskiller sig ved, at patienter, der opnår respons generelt har højere PFS og OS end patienter, der ikke opnår respons, og patienter, der har gennemgået HSCT antages kureret tidligere end patienter, der har gennemgået SOT.
- Samlet OS og PFS beregnes som et vægtet gennemsnit for hver behandlingsarm, hvor de forskellige OS og PFS-forløb vægtes med responsandel (respons vs. ikke-respons) og andel med hver transplantationstype (HSCT vs. SOT), se afsnit 3.2.2.



- Effekt af SoC er frem til de antagne kureringstidspunkter beregnet på baggrund af PFS og OS -data for Tab-cel (stratificeret på responsstatus), og den justerede HR fra den indirekte sammenligning mellem Tab-cel og SoC. (ikke stratificeret på responsstatus).
- Ansøger ekstrapolerer ikke studiedata, da der er studiedata frem til ansøgers definerede kureringstidspunkter, hvorefter der anvendes eksternt litteratur for dødelighed blandt patienter, der er transplanterede men uden EBV+PTLD, se afsnit 3.2.1.1.



Figur 14. Grafisk illustration af modelstruktur



Figur 15. Stratificering på transplantationstype og responsstatus i PF og PD



3.2.1 Samlet- og progressionsfri overlevelse

Samlet- og progressionsfri overlevelse ved behandling med Tab-cel frem til kurering

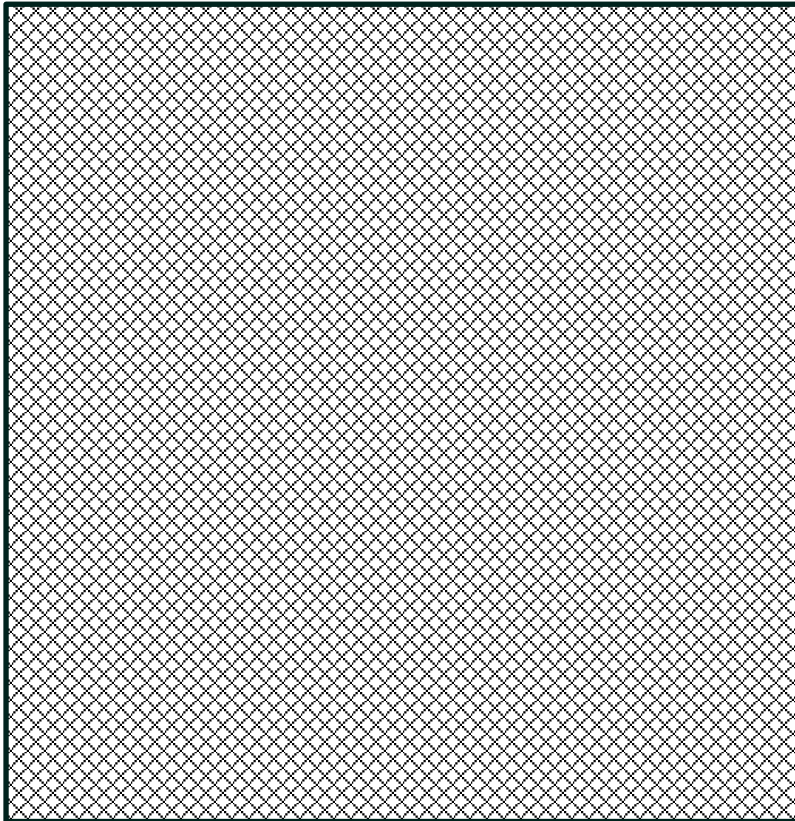
Til at estimere OS og PFS ved behandling med tab-cel frem til antaget kurering anvender ansøger observeret OS og PFS data fra ALLELE for patienter, der opnår respons, og patienter, der ikke opnår respons af behandling (se Figur 16 til Figur 19). I ansøgers hovedanalyse bliver data ikke ekstrapoleret, da der er studiedata tilgængeligt frem til år 3, hvorefter overlevelsen antages svarende til øvrige patienter, der er stamcelle- og organtransplanterede (HSCT og SOT) men i fravær af EBV+ PTLD. Se beskrivelse af kureringstidspunkt og anvendte data efter kurering i afsnit 3.2.1.1.

Samlet- og progressionsfri overlevelse ved behandling med SoC frem til kurering

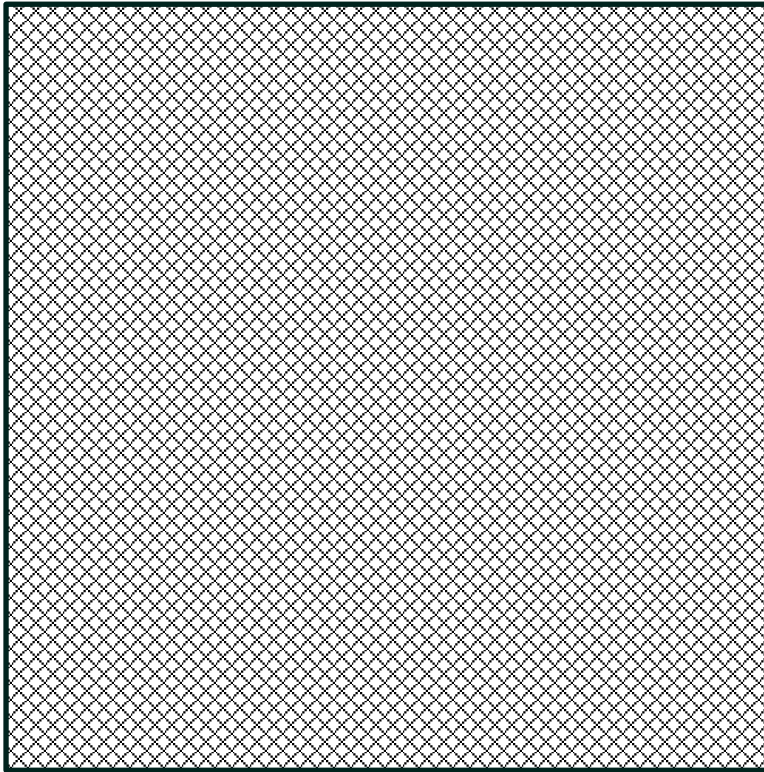
Overlevelse ved behandling med SoC er estimeret ved at gange den justerede HR fra den indirekte sammenligning på hazardraten for Tab-cel i hver cyklus. Det betyder, at den relative effekt af Tab-cel vs. SoC antages konstant over modellens tidshorisont. Dette forudsætter at der er proportionale hazards mellem tab-cel og SoC, se bilag D.

Da der ikke er PFS data fra studiet RS002 estimeres progressionsfri overlevelse ved behandling med SoC på baggrund af PFS-data for Tab-cel og den justerede HR for OS fra den indirekte sammenligning ml. SoC og Tab-cel. HR for OS ganges på hazardraten for PFS for Tab-cel, og det antages således, at den relative effekt af Tab-cel vs. SoC for OS er den samme som den relative effekt af Tab-cel vs. SoC for PFS.

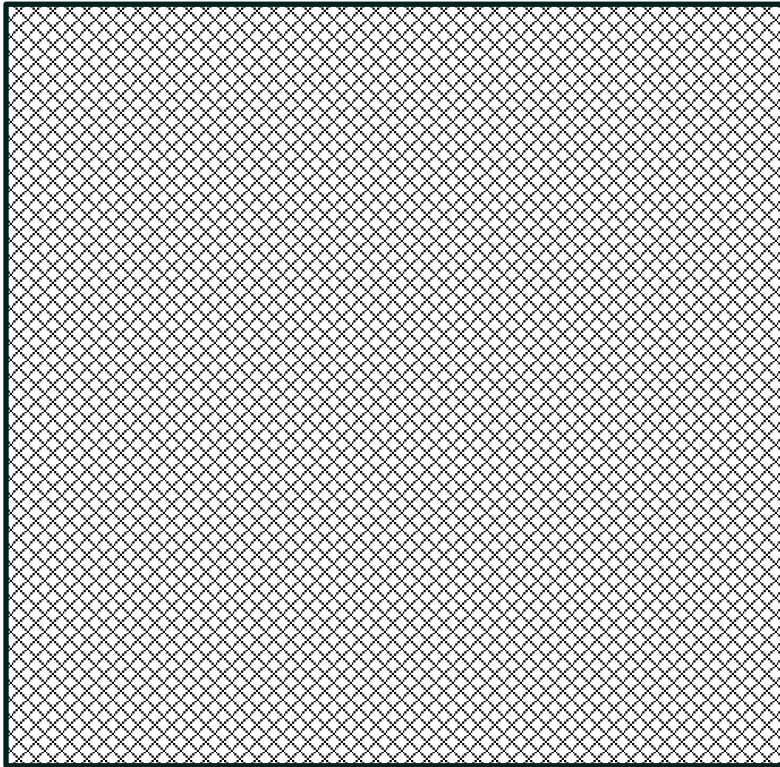
Den samme HR anvendes til at estimere OS og PFS for SoC ud fra data for hhv. patienter, der responderer og patienter, der ikke responderer på tab-cel.



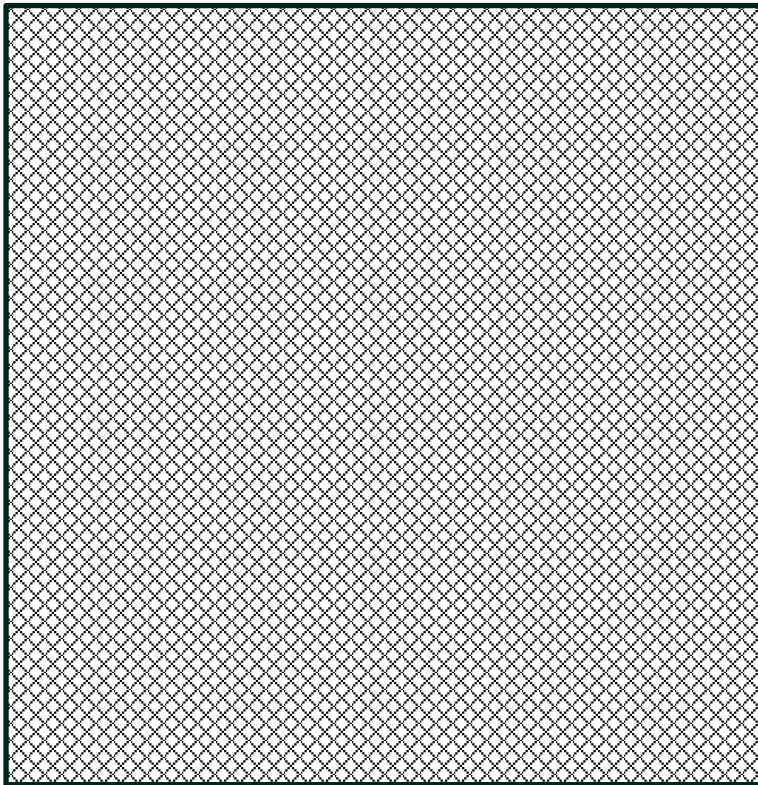
Figur 16. Rød kurve: Samlet overlevelse for *Responder (Både SOT og HSCT)* i ALLELE-studiet (CR+PR). Grå kurver: 95 % konfidensinterval.



Figur 17. Rød kurve: Samlet overlevelse for Non-Responders (Både SOT og HSCT) i ALLELE-studiet (SD + PD + NE). Grå kurve: 95 % konfidensinterval



Figur 18. Rød kurve: Progressionsfri overlevelse for *Responders* (Både SOT og HSCT) i ALLELE-studiet (CR+PR). Grå kurver: 95 % konfidensinterval



Figur 19. Rød kurve: Progressionsfri overlevelse for *Non-Responders* (Både SOT og HSCT) i ALLELE-studiet (SD + PD + NE). Grå kurver: 95 % konfidensinterval



3.2.1.1 Antagelser om kurering og overlevelse herefter

Ansøger antager, baseret på samtaler med en klinisk ekspert, at kureringstidspunktet indtræffer efter 1 år for patienter, hvor R/R EBV+ PTLD er induceret af stamcelletransplantation (HSCT), mens kureringstidspunktet antages at være efter 3 år for organtransplanterede (SOT) patienter. Til at understøtte vurderingen af kureringstidspunkt har ansøger indsendt *Landmark* analyser, hvor overlevelse blandt transplanterede patienter hhv. med og uden EBV+PTLD sammenlignes (Se Afsnit 0 bilag E).

Patienter, der fortsat lever ved det definerede kureringstidspunkt antages at være "funktionelt kureret" for EBV+ PTLD, således at deres overlevelse herefter er svarende til øvrige patienter, der er stamcelle- og organtransplanterede (HSCT og SOT) men i fravær af EBV+ PTLD. Ligeledes antages det efter kureringstidspunktet, at ingen patienter progredierer og kun frafalder PFS-stadiet ved død.

Efter kureringstidspunktet beregnes overlevelsen hos stamcelle- og organtransplanterede patienter som et vægtet gennemsnit af de gennemsnitlige overlevelsesestimater ved fravær af EBV+ PTLD for hver type af stamcelle- og organtransplantation og den respektive andel af patienter i ALLELE som havde modtaget netop den type af transplantation.

De gennemsnitlige overlevelsesestimater for hver type af stamcelle- og organtransplantationer efter kurering baseres på to studier, der undersøgte generel overlevelse blandt hhv. stamcelletransplanterede (Martin et al) [6] og organtransplanterede (Graham et al.) [7] i fravær af EBV+ PTLD.

- For HSCT-patienter anvendes baggrunds dødeligheden i den danske befolkning justeret med overdødelighed blandt HSCT-patienter. Overdødeligheden (standardised mortality ratio) baseres på et kohortestudie som undersøgte overlevelse blandt amerikanske HSCT-patienter i perioden 1970-2002 (Martin et al) [6].
- For SOT patienter anvendes et studie af Graham et al. [7], der undersøgte overlevelse blandt britiske- og amerikanske organtransplanterede patienter i perioden 1990-2018. I studiet estimeres separat spline-modeller for overlevelse for hhv. nyre-, lunge-, lever- og hjertetransplanterede, og estimater for disse spline-modeller anvendes i modellen. Ansøger anvender fordelingen på transplantationstyper fra ALLELE, hvor 42 % af patienterne er nyretransplanterede, 7 % er levertransplanterede, 31 % er hjertetransplanterede, og 19 % er lungetransplanterede.

3.2.2 OS og PFS vægtes med responsstatus og transplantationstype

Ansøger antager, at OS og PFS for hver behandling afhænger af respons på behandling af EBV+PTLD (respons vs. ikke-respons) og type af transplantation (HSCT vs. SOT). Derved modelleres fire forskellige PFS og fire forskellige OS-forløb for hver behandlingsarm, som foruden behandlingsarm adskiller sig ved, at patienter, der opnår respons generelt, har højere PFS og OS end patienter, der ikke opnår respons (Figur 16 til Figur 19), og ved



forskelle i kureringstidspunkt mellem patienter der gennemgår hhv. HSCT og SOT. Modellering af PFS og OS er beskrevet i afsnit 3.2.1.

Samlet OS og PFS beregnes som et vægtet gennemsnit, hvor henholdsvis de fire forskellige OS og fire forskellige PFS-kurver vægtes med responsandel (respons vs. ikke-respons) og type af transplantation (HSCT vs. SOT), se andele i Tabel 16.

Som følge af det lave patientantal i ALLELE modelleres sygdomsforløb og overlevelse ikke separat for patienter med *komplet respons* og *partielt respons*.

Tabel 16. Responsandele anvendt fra ALLELE og RS002 for hhv. Tab-Cel og SoC anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse.

Tab-Cel		
	HSCT (51 %)	SOT (49 %)
Respons (CR+PR)	████	████
Ikke-respons (SD+PD+NE)	████	████
SoC		
Respons	████	████
Ikke-respons	████	████

Forklaringer: CR, *complete response*; NE, *not evaluable*; PD, *progressed disease*; PR, *partial response*; SD, *stable disease*.

Medicinrådets vurdering af model

Usikkerheden om størrelsen af HR for overlevelse fra den indirekte sammenligning af tab-cel overfor SoC overføres til den sundhedsøkonomiske analyse. Betydningen af størrelsen af den estimerede HR belyses i følsomhedsanalyser ved at anvende henholdsvis nedre- og øvre grænse af konfidensintervallet som HR.

Der er også en strukturel usikkerhed forbundet med, at HR antages at være konstant over hele tidshorizonten i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådets vurdering af datagrundlag i den sundhedsøkonomiske analyse og modellering af effekt

Fra den sundhedsøkonomiske analyse anvendes den estimerede HR på OS og PFS kurver stratificeret på respons, og antagelser vedrørende kurering og langtidsoverlevelse stratificeres på HSCT og SOT patienter. Medicinrådet vurderer ikke, at der er belæg for, at effekten af behandling med tab-cel og SoC kan stratificeres på respons og transplantationstype, når den relative effekt (HR) ikke er stratificeret på respons.

Hvis HR mellem Tab-cel og SoC reelt afhænger af respons, da vil den estimerede effekt mellem armene ikke være retvisende. Medicinrådet vurderer samlet set, at



kombinationen af at anvende responsvægtning mellem armene og én fast HR uafhængig af respons vil resultere i overestimerede PFS og OS gevinster. Der er også en risiko for bias ved estimation af responsafhængig OS og PFS, idet respons ikke er defineret ved tid 0 (immortal time bias).

I Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse sættes responsandelene for SoC lig andelene for Tab-cel. Dette gøres fordi Medicinrådets vurderer, at vægtningen af respons medfører dobbelttælling af effekt, når effekten også estimeres ved brug af HR. Dette er ikke et udtryk for, at responsraterne i klinisk praksis vurderes at være identiske, men ændringen fjerner dobbelttællingen. Der er fortsat risiko for, at den relative effekt på OS og PFS *overestimeres*, da HR alt andet lige forventes at være forskellig for patienter, der responderer og ikke responderer på behandling.

Baseret på det tilgængelige datagrundlag og den lille studiepopulation, vurderer Medicinrådet, at det havde været mere retvisende at estimere den relative effekt baseret på den fulde population, der indgik i den indirekte sammenligning (respons+ikke-respons og SOT+HCT, n=39) gennemgået i afsnit 2.4.3, hvorfra den anvendte HR også er beregnet. Til at validere den estimerede leveårsgevinst i den sundhedsøkonomiske analyse, har Medicinrådet som følsomhedsanalyse digitaliseret og ekstrapoleret KM-data for OS for den fulde population, og beregnet leveårsgevinsten. I Medicinrådets analyse anvendes HR fra den indirekte sammenligning på den population og det datagrundlag, som HR'en oprindeligt er estimeret på baggrund af, og der ekstrapoleres over hele tidshorizonten fremfor at inkludere eksterne datakilder for langtidsoverlevelse. Alle forskelle på tværs af behandlingsarmene vil her være drevet af forskelle i HR. Medicinrådet vurderer, at denne følsomhedsanalyse bedst reflekterer datagrundlaget, som HR er estimeret på i den indirekte sammenligning. Resultat af følsomhedsanalysen fremgår af afsnit 3.6.1, mens digitaliseret data, ekstrapoleringer og antagelser i Medicinrådets følsomhedsanalyse er gennemgået i appendix afsnit 8.5.

Medicinrådets vurdering af antagelser vedr. kurering

Medicinrådet er enige i, at en andel af patienterne kan blive langtidsoverlevende, men at det er forbundet med stor usikkerhed, hvornår patienterne kan antages at være kurerede. En indikation på kurering vil være, at KM kurven for OS "flader ud" og danner et længerevarende plateau. Medicinrådet vurderer, at der er tegn på plateaudannelse på OS-kurverne fra ALLELE, men der er for få patienter til at kunne drage konklusioner om kureringstidspunkt. Validiteten af de indsendte landmark analyser er meget begrænset af det lave patientantal, og vurderes ikke at understøtte ansøgers antagelser om kureringstidspunkt.

Medicinrådet vurderer ikke, at der er tilstrækkeligt belæg for, at patienter, der har gennemgået HSCT kureres efter 1 år. Da der heller ikke er et klart klinisk rationale for forskel i kureringstidspunkt mellem HSCT og SOT patienter, sættes kureringstidspunktet til 3 år for både HSCT og SOT patienter i Medicinrådets analyse.

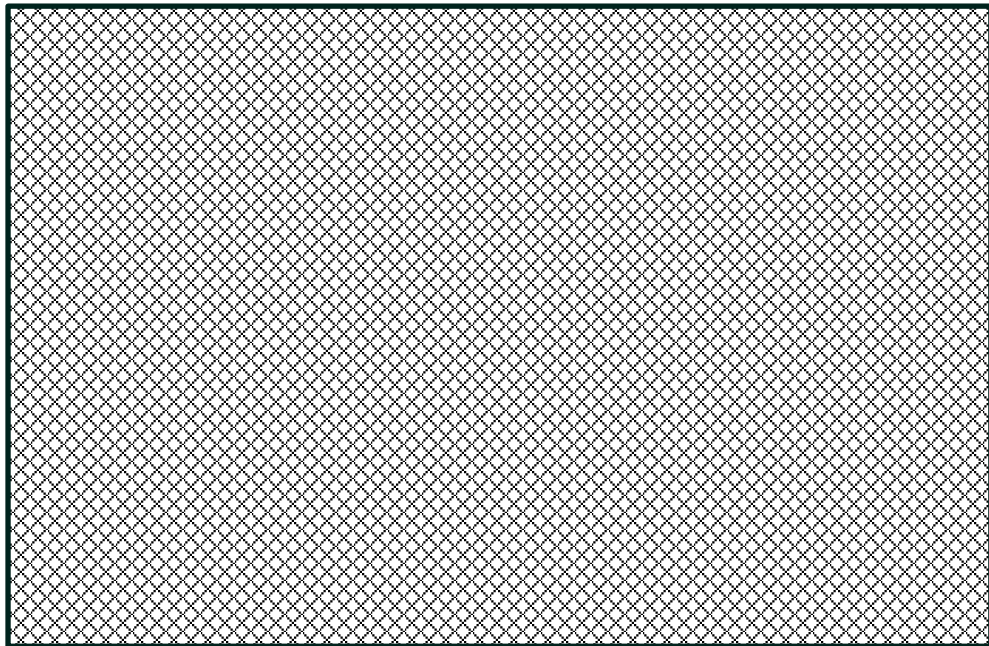
Det bemærkes, at den måde, hvorpå ansøger har indlagt kurering i modellen, gør, at en andel patienter vil blive langtidsoverlevende til trods for at have progredieret sygdom, da patienter der lever med progredieret sygdom, men som fortsat er i live ved år 3 antages kureret. Ligeledes bemærkes det, at der for patienter, der responderer på behandling,



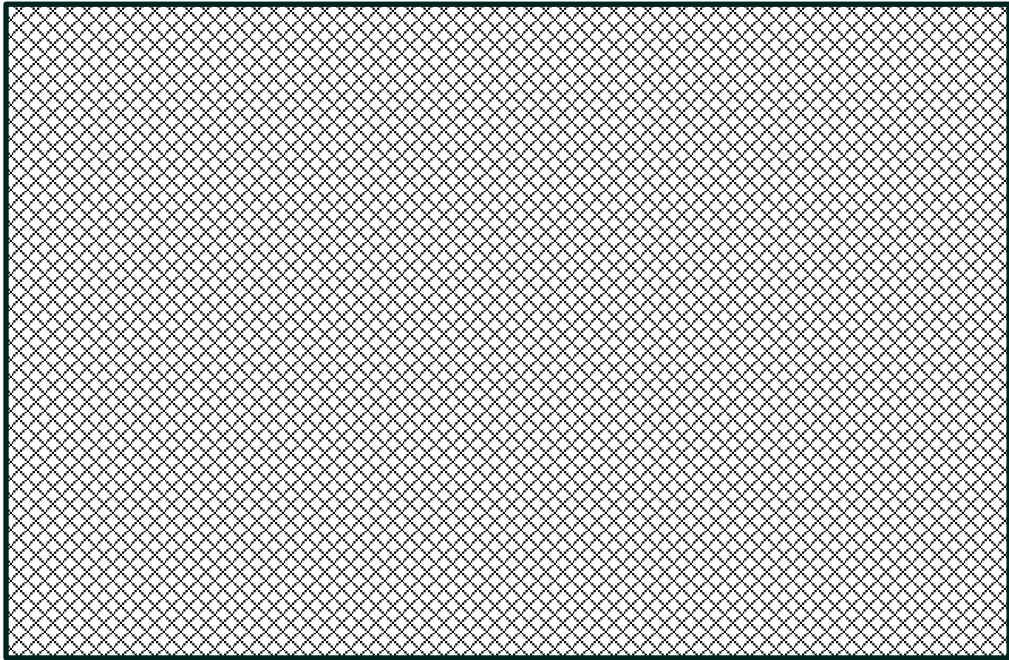
ikke er tegn på plateaudannelse på PFS-kurven fra ALLELE ved år 3, og dette taler imod, at kureringstidspunktet allerede er indtruffet ved år 3. Grundet det lave patientantal i analyserne og sygdommens sjældenhed, kan Medicinrådet ikke konkludere endegyldigt om kurering efter 3 år er en realistisk antagelse, og der er en risiko for, at andelen af patienter, der bliver langtidsoverlevende, overestimeres, og at QALY-gevinsten derfor overestimeres. Derfor præsenteres en følsomhedsanalyse, hvor kureringstidspunkt ændres til 5 år. Denne følsomhedsanalyse indebærer, at Medicinrådet ekstrapolerer studiedata fra ALLELE frem til kureringstidspunktet, se nærmere beskrivelse af valg af ekstrapolering for følsomhedsanalysen i appendix afsnit 8.6.

3.2.3 Modelleret overlevelse i Medicinrådets hovedanalyse

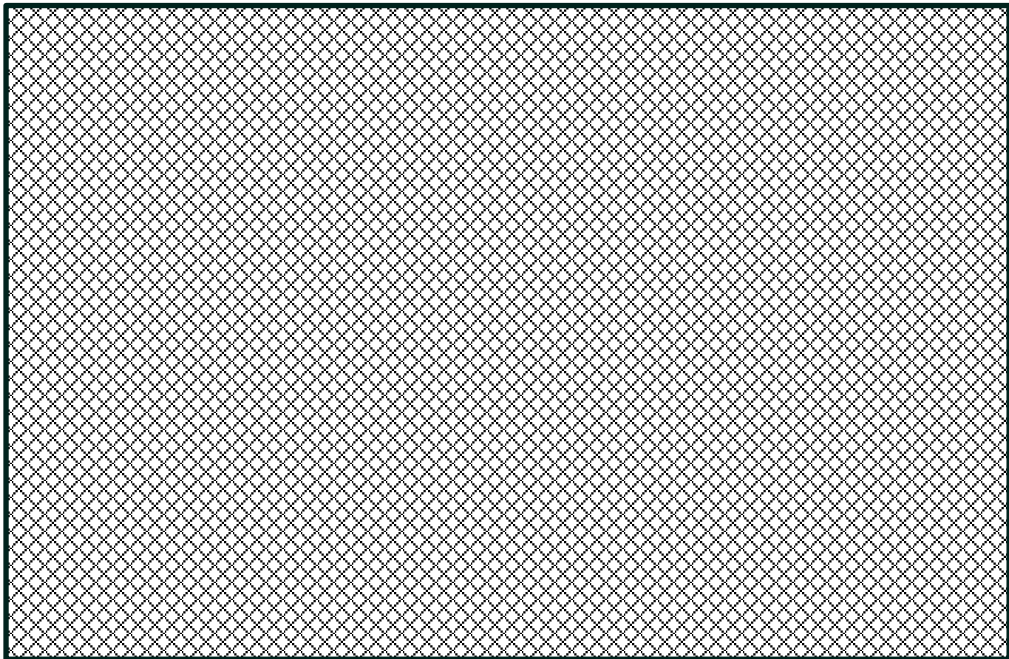
Af Figur 20 til Figur 23 fremgår modelleret overlevelse for hhv. tab-cel og SoC stratificeret på respons og transplantationstype. Det fremgår af figurerne, at der anvendes Kaplan-Meier data frem til år 3, hvorefter antagelser om langtidsoverlevelse stratificeret på transplantationstype indtræffer.



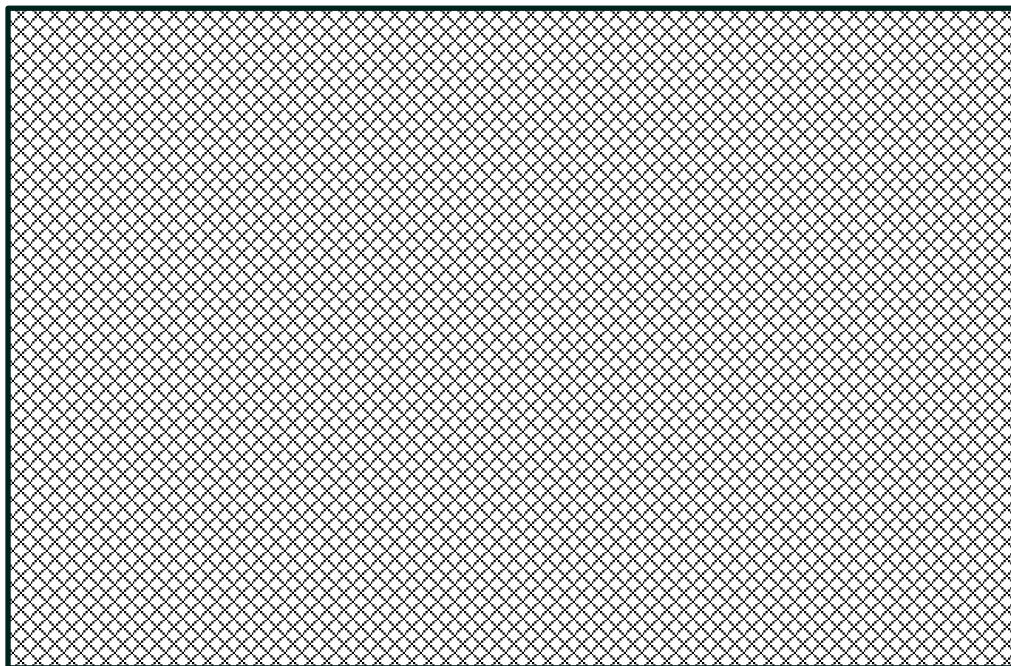
Figur 20. OS Tab-cel, respons, Medicinrådets hovedanalyse



Figur 21. OS SoC, respons, Medicinrådets hovedanalyse



Figur 22. OS Tab-cel, ikke-respons, Medicinrådets hovedanalyse



Figur 23. OS SoC, ikke respons, Medicinrådets hovedanalyse

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

3.3.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdier anvendes besvarelser fra det generiske instrument EQ-5D-5L indsamlet blandt patienter i behandling med Tab-cel i ALLELE. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte.

Der suppleres med nytteværdier fra eksterne kilder til at tage højde for progressionsstatus og patienternes underliggende sygdom (transplantationstype) samt til at beregne fald i helbredsrelateret livskvalitet forbundet med bivirkninger.

Nytteværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, således, at nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

3.3.2 Beregning af nytteværdier

Progressionsfri sygdom

For patienter med progressionsfri sygdom, anvender ansøger nytteværdier fra en sundhedsøkonomisk analyse af Fagnoni et al. [8] hvor omkostningseffektiviteten af stamcelleterapi + kemoterapi til behandling af non-Hodgkins lymfom blev undersøgt. Der tages udgangspunkt i data fra patienter i komplet remission i den pågældende analyse.



Progredieret sygdom

For patienter med progredieret sygdom, anvender ansøger EQ-5D-5L data indsamlet i ALLELE ved baseline, til trods for at ingen af disse patienter havde progredieret sygdom på det pågældende tidspunkt.

EQ-5D-5L besvarelsesandele og gennemsnitlig nytteværdi ved de enkelte indsamlingstidspunkter i ALLELE fremgår af Tabel 17. Udviklingen i nytteværdier er illustreret grafisk i afsnit 2.4.5, hvor det også er beskrevet, at der ikke er et tydeligt mønster i udviklingen, og det bemærkes, at beregningerne af nytteværdier er baseret på et meget lavt antal besvarelser som er faldende hen over behandlingsperioden, og at studiet ikke har været blændet. Nytteværdien beregnet på baggrund af besvarelserne ved baseline er den laveste nytteværdi (0,68) på tværs af indsamlingstidspunkterne.

Tabel 17. Nytteværdier, EQ-5D-3L med UK-vægte, ALLELE (ikke tilgængelig på EQ-5D-5L DK-vægte)

	Nytteværdi (95 % CI ikke oplyst af ansøger)	Antal besvarelser (Besvarelsesandel i % siden randomisering, N=49*)
Baseline	■	■
Dag 15, Cyklus 1 Dag 15	■	■
Dag 70, Cyklus 2 Dag 1	■	■
Dag 105, Cyklus 3 Dag 1	■	■
Dag 140, Cyklus 4 Dag 1	■	■
Dag 175, Cyklus 5 Dag 1	■	■
Dag 216, Cyklus 6 Dag 1	■	■
Opfølgning 30 dage efter sidste behandling	■	■
Opfølgning 180 dage efter sidste behandling	■	■
Opfølgning 2 år efter sidste behandling	■	■

*samlede PTLD-kohorte i ALLELE ≥ 16 år



Tabel 18. Nyttværdier i de enkelte helbredsstadier, EQ-5D-5K DK-vægte

	Nyttværdi (95% CI ikke oplyst af ansøger)	Instru- ment	Præferen- cevægte	Antal besvarelser	Kilde
Progressio nsfri	■	EQ5D- 5L	Ikke oplyst af ansøger	Ikke oplyst af ansøger	Fagnoni et al
Progredier et	■	EQ5D- 5L	Danske	45	ALLELE

Korrektion for underliggende sygdom (transplantationstype)

Ansøger har korrigeret nyttværdierne for PF (baseret på Fagnoni et al. [8]) og PD (baseret på ALLELE) for hvilken type af underliggende sygdom patienten har (HSCT vs. SOT samt type af organ, patienten har fået transplanteret). Dette gøres ved anvendelse af en multiplikativ metode hvor nyttværdier for de separate helbredsstadier (PF og PD) multipliceres med nyttværdierne fra de komorbide helbredstilstande (transplantationstype). Til bestemmelse af nyttværdier for de enkelte transplantationstyper har ansøger identificeret en række studier, der rapporterer EQ-5D nyttværdier for de forskellige typer af transplantationer. Nyttværdier for de forskellige transplantationstyper fremgår af Tabel 19. Det fremgår af tabellen, at nyttværdierne identificeret i studierne er baseret på forskellige instrumenter og præferencevægte, og for flere af nyttværdierne har ansøger ikke kunne oplyse hvilke instrumenter og vægte, der er anvendt.

De endelige nyttværdier korrigeret for transplantationstype fremgår af Tabel 20.

Tabel 19. Nyttværdier for de forskellige transplantationstyper

	Nyttværdi (95% CI)	Instrument	Præferencevægte	Kilde
HSCT	0,84 (NA)	N/A	N/A	Crespo et al [10]
SOT	0,81 (0,72-0,90)	EQ5D-3L	Britiske	Liem et al [11]
Hjertetransplanteret	0,83 (0,82-0,84)	EQ5D-3L	N/A	Clarke et al [12]
Levertransplanteret	0,84 (0,77-0,93)	EQ5D-3L	Amerikanske	Bethea et al [13]
Lungetransplanteret	0,83 (0,5-1,2)	EQ5D-5L	Britiske	Anyanwu et al [14]



3.3.3 Resultater for nytteværdier

Tabel 20. Estimerede nytteværdier for komorbide tilstande ved brug af multiplikativ metode

Helbredstilstand (stadie*transplantationstype)	Nytteværdi (95% CI ikke oplyst af ansøger)
Progressionsfri og Stamcelletransplanteret	■
Progressionsfri og Nyretransplanteret	■
Progressionsfri og Levertransplanteret	■
Progressionsfri og Hjertetransplanteret	■
Progressionsfri og Lungetransplanteret	■
Progredieret og Stamcelletransplanteret	■
Progredieret og Nyretransplanteret	■
Progredieret og Levertransplanteret	■
Progredieret og Hjertetransplanteret	■
Progredieret og Lungetransplanteret	■

3.3.4 Fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af bivirkninger

For hver bivirkning der forekom hos mere end 5 % af patienterne i ALLELE har ansøger identificeret fald i helbredsrelateret livskvalitet (disnytte) og gennemsnitlig varighed af bivirkningen i litteraturen via ikke-systematisk litteratursøgninger. Bivirkningsfrekvenser ved behandling med Tab-cel er baseret på ALLELE, mens bivirkningsfrekvenser for SoC er baseret på randomiserede studier, der undersøgte effekt og sikkerhed af R-CHOP. Tabel 21 viser type af bivirkning, disnytte og varighed af bivirkningen, dvs. hvor længe disnyttens fratrækkes nytteværdien ved progressionsfri sygdom. Desuden vises samlet QALY-tab per bivirkning i ansøgers analyse. Det fremgår, at disnytte har relativt lille betydning for den samlede QALY-effekt, men af de inkluderede bivirkninger, er det neutropeni og infektion, der er af størst betydning, hvilket skyldes en kombination af forekomsten og varigheden af de to bivirkninger.

Tabel 21. Fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af bivirkninger (disnytte), inkl. varighed og samlet QALY-tab per bivirkning

Bivirkning	Disnytte	Varighed (dage)	QALY-tab	Kilde
Anæmi	0,12	14,00	0,0046	Petersohn S, et al. (2022). [15]
Neutropeni	0,09	47,00	0,0116	Petersohn S, et al. (2022). [15]



Bivirkning	Disnytte	Varighed (dage)	QALY-tab	Kilde
Nedsat neutrofilantal	0,15	17,00	0,0070	Petersohn S, et al. (2022). [15]
Infektion	0,20	34,00	0,0182	Tolley K, et al. (2013). [16]
Trombose	0,06	21,00	0,0036	Jakubowiak A, et al. (2016).[17]
Træthed	0,07	31,50	0,0063	Nafees B, et al. (2008). [18]
Opkast	0,05	6,00	0,0008	Nafees B, et al. (2008). [18]
Febril neutropeni	0,15	7,14	0,0029	Nafees B, et al. (2008). [18]
Akut nyresvigt	0,15	7,00	0,0029	Petersohn S, et al. (2022). [15]
Sepsis	0,15	7,00	0,0029	Petersohn S, et al. (2022). [15]
Hypertension	0,15	5,00	0,0021	Petersohn S, et al. (2022). [15]
Lungebetændelse	0,15	7,00	0,0029	Petersohn S, et al. (2022). [15]
Respirationssvigt	0,15	7,00	0,0029	Petersohn S, et al. (2022). [15]
Leukopeni	0,15	21,00	0,0086	Petersohn S, et al. (2022). [15]
Hypotension	0,15	5,00	0,0021	Petersohn S, et al. (2022). [15]

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at der er væsentlig usikkerhed associeret med de anvendte nytteværdier og modelleret fald i helbredsrelateret livskvalitet, da der indgår nytteværdier beregnet på baggrund af forskellige kilder, instrumenter, præferencevægte og sygdomspopulationer. Desuden vurderer Medicinerådet, at den multiplikative metode er associeret med stor usikkerhed relativt til, hvis nytteværdierne for de komorbide tilstande var tilgængelige fra patienter med de komorbide tilstande (transplantation og EBV+PTLD). Medicinerådet er dog enige i, at data fra ALLELE ikke er anvendeligt til at estimere nytteværdier på tværs af modellens sygdomsstadier, som følge af det lave antal besvarelser, og er ikke bekendt med andre data for helbredsrelateret livskvalitet, der kan indgå i beregningen af nytteværdier for den respektive patientpopulation. Som følge deraf anvender Medicinerådet ansøgers antagelser vedrørende nytteværdier, mens følsomheden af de enkelte nytteværdiers betydning testes i en række følsomhedsanalyser i afsnit 3.6.1.

3.4 Omkostninger

Ansøger inkluderer lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandlinger samt patientomkostninger.



3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger antager, at patienter gennemsnitlig modtager 2,56 behandlingscykluser, baseret på gennemsnittet i ALLELE. Ved afslutningen af studiets opfølgningstid havde 97,4% af patienterne afsluttet behandlingen. Hver cyklus består af tre behandlinger med tab-cel på dag 1, 8 og 15. Udgifter til Tab-cel pr. cyklus og det fulde behandlingsforløb fremgår af Tabel 22. Lægemiddelprisen for én behandling (dvs. en infusion) med tab-cel fremgår af Tabel 23.

Tabel 22. Estimerede lægemiddeludgifter til Tab-cel anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse

Pris pr. cyklus (infusion med tab-cel på dag 1, 8 og 15))		■ DKK
Gennemsnitligt antal cyklusser i ALLELE	2,56	
Estimerede lægemiddeludgifter for et gennemsnitligt behandlingsforløb med Tab-cel (pris pr. cyklus gange gennemsnitligt antal cyklusser)		■ DKK

Tabel 23. Lægemiddelpris anvendt for Tab-cel, DKK

	Pakningsstørrelse	Administrationsform	Vare ATC-kode-tekst	Pakningsdistributør Navn	AIP	SAIP
Ebvallo	1 (1-6 hætteglas)	IV		Pierre Fabre	558.000	■

Lægemiddelomkostninger i SoC-armen er baseret på en sammensætning af kemoterapi (R-CHOP), som ansøger har vurderet repræsentativ for dansk klinisk praksis efter samtale med egen klinisk ekspert. Lægemiddelpriser for SoC fremgår af Tabel 24. Omkostninger som følge af spild er medregnet i analysen (ingen antagelse om deling af hætteglas mellem patienter). De samme lægemiddelpriser anvendes ved estimering af omkostninger til efterfølgende behandling, se afsnit 3.4.4.



Tabel 24. Lægemiddelpriser anvendt for SoC og efterfølgende behandling

Styrke	Pakningsstørrelse	Administrationsform	Vare ATC-kode-tekst	Pakningsdistributør Navn	AIP	SAIP
1 g	1 stk.	pulver til injektionsvæske, op	L01AA01 - Cyclophosphamid	Baxter A/S	335,00	■
31,25 mg	6 x 125 ml	rektalvæske, opløsning	A07EA01 - Prednisolon	Unimedic	310,00	■
2 mg/ml	100 ml	koncentrat til infusionsvæske,	L01DB01 - Doxorubicin	Accord Healthcare B.V.	350,00	■
500 mg	1 stk.	koncentrat til infusionsvæske,	L01FA01 - Rituximab	Sandoz	6.687,00	■
1 mg/ml	1 ml	injektionsvæske, opløsning	L01CA02 - Vincristin	Orifarm	404,64	■

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser i den sundhedsøkonomiske analyse.

3.4.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til HLA-test for patienter, der behandles med tab-cel. Der er heller ikke medregnet omkostninger til administration af tab-cel i ansøgers analyse. Administration af lægemidler i komparatorarmen er baseret på DRG takst for ambulant besøg pr. behandling (17MA98, 2.005 DKK)

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger for ambulant besøg, indlæggelser og diagnostiske tests. Disse omkostninger antages at være afhængige af hvilket stadie patienterne befinder sig i (progressionsfri vs. progredieret) og transplantationstype (SOT vs. HSCT). Frekvenserne er baseret på en analyse udarbejdet af *National Institute of Care and Excellence* (NICE) hvor axicabtagene ciloleucel (axi-cel) blev vurderet til 3L-behandling af DLBCL[19], mens enhedsomkostningerne er baseret på danske takster. Efter kureringspunktet er det antaget at patienterne ikke afholder omkostninger til administration og monitorering såfremt de stadig er progressionsfrie. Patienter i det progredierede stadie har de samme omkostninger både før og efter



kureringsstidspunktet. Omkostning pr. cyklus i det progressionsfrie og progredierede stadie fremgår af Tabel 25.

Tabel 25. Hospitalsomkostninger pr. patient pr. cyklus (2 uger) anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

	HSCT	SOT
Progressionsfri før kurering	27.658 kr.	26.175 kr.
Progressionsfri efter kurering	0 kr.	0 kr.
Progredieret (uanset kurering)	53.634 kr.	28.821 kr.

Medicinrådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinrådet bemærker, at de stadieomkostninger, som ansøger estimerer på baggrund af frekvenser fra NICE vurderingen af axi-cel, er betydeligt højere end hvad der anvendes i Medicinrådets vurderinger af CAR-T og bispecifikke antistoffer til behandling af 2L/3L DLBCL-patienter. Medicinrådet vurderer dog samtidigt, at patienter med EBV+ PTLD vil have betydeligt mere kontakt med sundhedsvæsenet end DLBCL-patienter i dansk klinisk praksis, og derfor er det præcise niveau svært at fastsætte. Medicinrådet anvender derfor hovedparten af ansøgers antagelser vedr. stadiespecifikke hospitalsomkostninger, men foretager følgende ændringer:

- Inklusion af administrationsomkostninger for tab-cel. Der inkluderes en omkostning for hele forløbet med behandlinger med tab-cel. Medicinrådet anvender DRG taksten for *Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling* (17MA01, 48.340 DKK) i første modelcyklus.
- Medicinrådet anvender hospitalsomkostninger for HSCT til både HSCT og SOT patienter. Det skyldes, at Medicinrådet ikke vurderer at der vil være så substantielle forskelle i omkostning pr. cyklus mellem de to patientgrupper.
- Medicinrådet antager, at alle kurerede patienter – uanset progressionsstatus - vil have hospitalsomkostninger på 0 kr.

Det er dog fortsat Medicinrådets vurdering, at der er betydelig usikkerhed vedr. niveauet af hospitalsomkostninger for denne sygdomspopulation som følge af sygdommens sjældenhed, og de anvendte stadieomkostninger er forbundet med stor usikkerhed, hvorfor betydningen af hospitalsomkostninger for det samlede resultat testes i følsomhedsanalyser i afsnit 3.6.1.

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har også inkluderet omkostninger til behandling af bivirkninger. På samme vis som ved estimering af bivirkningers indvirkning på helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 3.3) tages der udgangspunkt i bivirkninger, der forekom hos mere end 5% af patienterne i ALLELE. Bivirkningsfrekvenser ved behandling med Tab-cel er baseret på ALLELE, mens



bivirkningsfrekvenser for SoC baserer sig på randomiserede studier der undersøgte effekt og sikkerhed af hhv. GDP og R-CHOP. Omkostninger forbundet med bivirkningerne er estimeret ved brug af DRG-takster, se Tabel 26.

Tabel 26. Enhedsomkostninger forbundet med bivirkninger

Bivirkning	Enhedsomkostning (DKK)	DRG-takst
Anæmi	4.210	16MP06 Mangelanæmier, fuld omkostning divideret med antal dage (21)
Neutropeni	38.209	16MA03 Granulo- og trombocytopeni.
Nedsat neutrofilantal	2.002	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.
Infektion	41.862	18MA08 Andre infektioner eller parasitære sygdomme.
Trombose	30.716	01MP12 Trombolysebehandling af akut apopleksi.
Træthed	4.728	23MA03, Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.
Opkast	3.425	06MA17 Observation for sygdom i fordøjelsesorganerne, u. endoskopi.
Febril neutropeni	19.631	18MA04 Feber af ukendt årsag, pat. mindst 18 år, uden biopsi og/eller skopi.
Akut nyresvigt	45.038	11MA01 Akutte medicinske nyresygdomme uden dialyse og uden plasmaferese.
Sepsis	46.987	18MA01 Sepsis.
Hypertension	17.304	05MA11 Hypertension. Kilde: Sundhedsdatastyrelsen.
Lungebetændelse	33.134	04MA14 Lungebetændelse og pleuritis, pat. 18-59 år.
Respirationssvigt	38.476	04MA10 Lungeødem og respirationssvigt.
Leukopeni	2.005	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.
Hypotension	17.304	Antages det samme som hypertension

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet anvender tilsvarende antagelser for bivirkningsomkostninger i sin hovedanalyse.



3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger i forbindelse med efterfølgende behandlinger såfremt en patient progredierer. Det antages, at patienten behandles med de samme lægemidler som initialt anvendes for SoC (R-CHOP) uanfægtet af, hvorvidt patienten er behandlet med Tab-cel eller R-CHOP initialt (se afsnit 3.4.1 for yderligere detaljer om hvilke lægemidler der indgår i behandlingsregimerne). Ved progression antages det, at alle patienter behandles og modtager 4 behandlingscykluser af R-CHOP. Der inkluderes omkostninger til palliativ behandling ved død (DRG 15MP01 gange 30 dage, svarende til 60.330 kr.)

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Der er usikkerhed omkring, hvor meget efterfølgende behandling samt palliativ behandling, som patienterne får. Medicinerådet anvender tilsvarende antagelser for omkostninger som ansøger, idet disse omkostninger tillægges begge behandlingsarme og er af mindre betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse.,

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger ifm. tid og transport brugt på administration og monitorering af lægemidler og anden behandling, der relaterer sig til sygdommen. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender tilsvarende antagelser om patientomkostninger.



3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget en række ændringer i ansøgers model, se Tabel 27.

Tabel 27. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Ændringer i model som følge af fejl og uoverensstemmelse mellem ansøgers ansøgning og ansøgers model

- Fejl i ansøgers trace for stadiemkostninger, hvor omkostning for levertransplanterede baseres på andel nyretransplanterede
- Ændring af rituximab pakning der anvendes (fra Mabthera 1.400 mg til Rixathon 500)
- Ændring af drop-down for modellering af overlevelse, således, at der anvendes fast HR for både OS og PFS, da det er dette, ansøger anvender i sin hovedanalyse i ansøgningen.
- Rettelse af fejl vedr. modellering af OS effekt for organtransplanterede, hvor det i ansøgningen beskrives, at der på baggrund af Graham et al. estimeres separat overlevelse for hhv. nyre-, lunge-, lever- og hjertetransplanterede efter kurering. I modellen var denne modellering lagt ind fra uge 0 og ikke fra kureringstidspunktet ved år 3. Dette er rettet til først at indtræffe efter kureringstidspunktet, således at OS-forløbet er identisk for SOT og HSCT-patienter frem til kurering.
- Rettelse af fejl vedr. justering af HSCT-patienters overlevelse, hvor det i ansøgningen er beskrevet, at HSCT-patienter følger baggrundsbefolkningens dødelighed justeret for overdødelighed blandt HSCT-patienter. I modellen er denne justering for overdødelighed lagt ind før kurering også. Dette er rettet til først at indtræffe efter kurering, således at OS-forløbet er identisk for SOT og HSCT-patienter frem til kurering.

Ændring af antagelse mellem ansøgers hovedanalyse og Medicinrådets analyse	Ansøgers antagelse	Medicinrådets antagelse	Begrundelse
Responsandele mellem Tab-cel og SoC	Forskellige andele på tværs af behandlingsarme, se 3.2.2	Identiske andele. Tab-cel andele anvendes i begge arme	Afsnit 3.2
Diskonteringsrate	Aftagende (2,5 %) efter år 35	3,5% hele tidshorizonten	Afsnit 3.1
Kureringstidspunkt for HSCT sættes lig tidspunkt for SoT	1 år	3 år	Afsnit 3.2
Hospitalsomkostninger for SOT sættes lig omkostninger for HSCT	PF: 27.658 kr. PD: 53.634 kr.	PF: 26.175 kr. PD: 28.821 kr.	Afsnit 3.4.2
Tillæg af administrationsomkostning for tab-cel til hospitalsomkostninger	0 kr.	48.340 kr.	Afsnit 3.4.2
Medicinrådet antager, at alle kurerede patienter – uanset progressionsstatus - vil have hospitalsomkostninger på 0 kr.	Omkostning per cyklus i PD efter kurering: 53.634 kr	Omkostning per cyklus i PD efter kurering: 0 kr	Afsnit 3.4.2



3.6 Resultater

Resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse fremgår af **Tabel 28**.

Resultatet af viser, at de estimerede inkrementelle omkostninger mellem tab-cel og SoC er ca. [redacted] DKK mens den estimerede QALY-gevinst er ca. [redacted] QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. QALY-gevinsten er drevet af øget overlevelse ved tab-cel relativt til SoC. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostninger til tab-cel.

Hvis analysen udføres med AIP er de inkrementelle omkostninger 4,7 mio. DKK mens den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio (ICER) er ca. 1,6 mio. DKK pr. QALY

Der er usikkerhed forbundet med resultatet, hvor der er en risiko for, at leveårsgevinsten overestimeres, idet den estimerede HR ikke anvendes på det datagrundlag, HR'en er beregnet på baggrund af, men i stedet anvendes på responsafhængige OS og PFS-kurver (se Medicinrådets vurdering af modellering af effekt i afsnit 3.2). Som beskrevet i afsnit 3.2 har Medicinrådet til validering af den estimerede leveårsgevinst i hovedanalysen udført en følsomhedsanalyse på baggrund af den studiepopulation, som HR'en blev beregnet på baggrund af i den indirekte sammenligning.

Tabel 28. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse, Scenarie 1, diskonterede tal, DKK

Scenarie 1	Tab-cel	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	48.340	40.577	7.763
Bivirkningsomkostninger	16.472	26.607	-10.135
Monitoreringsomkostninger	1.632.472	985.786	646.687
Efterfølgende behandling, herunder palliativ behandling	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patientomkostninger	171.818	118.621	53.197
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.063.557
	Beregnet med SAIP: [redacted]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.636.593
	Beregnet med SAIP: [redacted]



3.6.1 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Validering af leveårsgevinst

Se beskrivelse af rationale for følsomhedsanalyse under Medicinrådets vurdering i afsnit 3.2 samt metode i appendix afsnit 8.5.

Tabel 29 viser resultatet af følsomhedsanalysen, hvoraf det fremgår, at Medicinrådet - afhængigt af valg af ekstrapoleringsmodel - estimerer leveårsgevinster mellem ■■■ og ■■■ leveår, som derved er hhv. ■■■ og ■■■ leveår lavere end i hovedanalysen baseret på responsafhængige OS og PFS-kurver. Medicinrådet forventer således, at den estimerede QALY-gevinst vil være lavere end i den præsenterede hovedanalyse, om end størrelsen af overestimeringen er usikker, omend Medicinrådets analyser også er behæftet med usikkerhed, fx vedr. størrelsen af HR.

Medicinrådet har ikke haft mulighed for at beregne en QALY-effekt, idet der ikke er PFS data fra den indirekte sammenligning tilgængeligt. Ydermere har Medicinrådet ikke analyseret effekterne på omkostningssiden, som også vil påvirkes af anden valg af modellering af effekt, idet omkostningerne afhænger af andel overlevende patienter, og derfor vil man forvente at forskellen i særligt monitoreringsomkostninger vil være mindre, hvis der vindes færre leveår.

Tabel 29. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse af leveårsgevinst, diskonteret, korrigeret for baggrundsbefolkningens dødelighed samt overdødelighed (SMR=1,27), tidshorisont på 50 år

Ekstrapolering	Leveårsgevinst	Forskel fra hovedanalyse (Leveårsgevinst på 4,4 år)
Weibull	■■■	■■■
Log-logistisk	■■■	■■■

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådets deterministiske følsomhedsanalyser fremgår af Tabel 30. De deterministiske følsomhedsanalyser viser, at ICERen særligt er følsom overfor de parametre, der påvirker den modellerede overlevelsesgevinst, herunder størrelse af HR samt kureringstidspunkt og valg af ekstrapolering frem til kureringstidspunktet.

Resultatet er robust overfor ændringer i monitoreringsomkostninger, i SOT transplantationstyper og responsandele på tværs af HSCT og SOT patienter. Ændringer i nytteværdier har en indflydelse på resultatet, men det er af mindre betydning sammenlignet med betydningen af de parametre, der påvirker den modellerede overlevelse.



Tabel 30. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement elle QALY	Inkrement elle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			■	■	■
HR	Nedre grænse af konfidensinterval HR=0,23	Usikkerhed om størrelsen på HR grundet bredt konfidensinterval	■	■	■
HR	Øvre grænse af konfidensinterval HR=0,72	Usikkerhed om størrelsen på HR grundet bredt konfidensinterval	■	■	■
Responsandele generelt højere	20 %-point flere HSCT patienter med respons	Test af betydning af responsandele	■	■	■
Responsandele generelt højere	20%-point flere SOT patienter med respons	Test af betydning af responsandele	■	■	■
Responsandele generelt højere	20 %-point flere HSCT og SOT patienter med respons	Test af betydning af responsandele	■	■	■
Fordeling af SOT transplantations-typer	Før ændring: <i>Nyre: 42 % Lever: 8 % Hjerte: 31 % Lunge: 19 %</i> Efter ændring: Alle: 25 %	Test af betydning på fordeling af SOT typer, da langtids-overlevelse efter kurering modelleres med forskellige funktioner for de enkelte SOT typer	■	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement elle QALY	Inkrement elle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskul fra hovedanalysen)
Fordeling af HSCT og SOT patienter, HSCT andel 20 % point højere	<p>Før ændring:</p> <p>HSCT: 51 % SOT: 49 %</p> <p>Efter ændring:</p> <p>HSCT: 71% SOT: 29 %</p>		■	■	■
Kureringstidspunkt	<p>5 år fremfor 3 år</p> <p>Alle KM data ekstrapoleres med log-normalfordelinger fra år 0 til 5</p>	Usikkerhed om kureringstidspunkt og dermed andel langtidsoverlevende	■	■	■
Kureringstidspunkt	<p>5 år fremfor 3 år</p> <p>Alle KM data ekstrapoleres med Weibull fra år 0 til 5</p>	Usikkerhed om kureringstidspunkt og dermed andel langtidsoverlevende	■	■	■
Kureringstidspunkt	<p>5 år fremfor 3 år</p> <p>Alle KM data ekstrapoleres med Generaliseret gamma fra år 0 til 5</p>	Usikkerhed om kureringstidspunkt og dermed andel langtidsoverlevende	■	■	■
Nytteværdi i PF	<p>Nedjusteres med 10% (mindre forskel mellem PF og PD)</p> <p>Før ændring:</p> <p>PF: 0,83 PD: 0,71</p>	Usikkerhed om nytteværdier	■	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement elle QALY	Inkrement elle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskell fra hovedanalysen)
Efter ændring: PF: 0,75 PD: 0,71					
Nytteværdi i PD	Nedjusteres med 10 % (større forskel mellem PF og PD)	Usikkerhed om nytteværdier	■	■	■
Før ændring: PF: 0,83 PD: 0,71					
Efter ændring: PF: 0,83 PD: 0,64					
Hospitalsomkostninger i PF før kurering	Omkostning per cyklus halveres	Usikkerhed om niveau for hospitalsomkostninger	■	■	■
Hospitalsomkostninger i PD før kurering	Omkostning per cyklus halveres	Usikkerhed om niveau for hospitalsomkostninger	■	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) for at estimere den samlede parameterusikkerhed for sammenligningen af tab-cel og SoC. 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.

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 ansøger anvender en HR på et datagrundlag, som HR'en ikke er beregnet på baggrund af, og at leveårsgvinsten forventes overestimeret. Da de strukturelle usikkerheder har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenterer Medicinrådet ikke resultatet af PSA'en.



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger vurderer, at der vil være 4 nye patienter årligt, som er kandidater til behandling med tab-cel. Over en femårig periode vil markedsoptaget gradvist øges fra 25 % til 95 % af patienterne.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet anvender ansøgers estimat for patientantal og markedsandele.

Tabel 31. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Tab-cel	1	3.6	3.8	3.8	3.8
SoC	3	0.4	0.2	0.2	0.2
Anbefales ikke					
Tab-cel	0	0	0	0	0
SoC	4	4	4	4	4

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anbefaling af tab-cel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 18,3 mio. DKK i år 5.

Tabel 32. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, 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. Dharnidharka V, Thirumalai D, Jaeger U, Zhao W, Dierickx D, Xun P, et al. P1107 CLINICAL OUTCOMES OF SOLID ORGAN TRANSPLANT PATIENTS WITH EBV + PTLD WHO FAIL RITUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY : A MULTINATIONAL , RETROSPECTIVE CHART REVIEW STUDY. 2022;1920–1.
2. Sanz J, Storek J, Socié G, Thirumalai D, Guzman-Becerra N, Xun P, et al. Clinical Outcomes of Patients with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation Who Fail Rituximab: A Multinational, Retrospective Chart Review Study. *Blood* [internet]. 2021 [citeret 17. februar 2023];138(Supplement 1):1454–1454. Tilgængelig fra: https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement_1/1454/480552/Clinical-Outcomes-of-Patients-with-Epstein-Barr
3. Socié G, Pigneux A, Herbaux C, Chauvet P, Xu H, Thirumalai D, et al. Clinical Outcomes of EBV + PTLD Patients Following HCT Who Fail Rituximab: A Retrospective Chart Review Study from France.
4. Vitolo U, Trneny M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large b-cell lymphoma. *J Clin Oncol* [internet]. 2017 [citeret 12. september 2024];35(31):3529–37. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.73.3402>
5. (EMA) EMA. Produktresumé - Ebvallo [internet]. 2024. Tilgængelig fra: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf
6. Martin PJ, Counts GW, Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* [internet]. 2010 [citeret 13. september 2024];28(6):1011–6. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20065176/>
7. Graham CN, Watson C, Barlev A, Stevenson M, Dharnidharka VR. Mean lifetime survival estimates following solid organ transplantation in the US and UK. *J Med Econ* [internet]. 2022 [citeret 13. september 2024];25(1):230–7. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35068310/>
8. Fagnoni P, Milpied N, Limat S, Deconinck E, Nerich V, Foussard C, et al. Cost effectiveness of high-dose chemotherapy with autologous stem cell support as initial treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Pharmacoeconomics* [internet]. 2009 [citeret 13. september 2024];27(1):55–68. Tilgængelig fra: <https://link.springer.com/article/10.2165/00019053-200927010-00006>
9. Ara R, Wailoo A. Using health state utility values in models exploring the cost-effectiveness of health technologies. *Value Heal*. 2012;15(6):971–4.
10. Crespo C, Pérez-Simón JA, Rodríguez JM, Sierra J, Brosa M. Development of a population-based cost-effectiveness model of chronic graft-versus-host disease in Spain. *Clin Ther* [internet]. 2012 [citeret 13. september 2024];34(8):1774–87. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22835778/>
11. Liem YS, Bosch JL, Myriam Hunink MG. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health* [internet]. 2008 [citeret 13. september 2024];11(4):733–41. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18194399/>
12. Clarke A, Pulikottil-Jacob R, Connock M, Suri G, Kandala NB, Maheswaran H, et al. Cost-effectiveness of left ventricular assist devices (LVADs) for patients with advanced heart failure: analysis of the British NHS bridge to transplant (BTT) program. *Int J Cardiol* [internet]. 2014 [citeret 13. september 2024];171(3):338–45. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24424339/>



13. Bethea ED, Chen Q, Hur C, Chung RT, Chhatwal J. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology* [internet]. 2018 [citeret 13. september 2024];67(3):837–46. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29059461/>
14. Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA, Murday AJ. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax* [internet]. 2001 [citeret 13. september 2024];56(3):218. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11758767/>
15. Petersohn S, Salles G, Wang M, Wu J, Wade SW, Simons CL, et al. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. *J Med Econ* [internet]. 2022 [citeret 13. september 2024];25(1):730–40. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35611697/>
16. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ* [internet]. 2013 [citeret 13. september 2024];14(5):749–59. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22941034/>
17. Jakubowiak AJ, Campioni M, Benedict Á, Houisse I, Tichy E, Giannopoulou A, et al. Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective. *J Med Econ* [internet]. 2016 [citeret 13. september 2024];19(11):1061–74. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27224006/>
18. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* [internet]. 2008 [citeret 13. september 2024];6. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18939982/>
19. NICE. Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. *Technology appraisal guidance [TA559]*. 2019;



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

Forperson

Ahmed Ludvigsen Al-Mashhadi
Afdelingslæge

Indstillet af

Region Midtjylland

Medlemmer

Jakob Madsen
Overlæge

Region Nordjylland

Peter Brændstrup
Afdelingslæge

Region Syddanmark

Rasmus Bo Dahl-Sørensen
Afdelingslæge

Region Sjælland

Dorte Maegaard Tholstrup
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Pernille Sindal Blohm
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Kenneth Skov
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Michael Boe Møller
Overlæge

Dansk Patologiselskab

Kenneth Thomsen
Læge

Dansk Dermatologisk Selskab

Marianne Rosenkrantz Segelcke Ifversen
Overlæge

Inviteret af forpersonen

Jørn Søllingvrå
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



7. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	27. november 2024	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Bilag A – inklusion- og eksklusionskriterier for ALLELE og RS002

Inklusionskriterier

ALLELE	RS002
<ul style="list-style-type: none">• Prior SOT of kidney, liver, heart, lung, pancreas, small bowel, or any combination of these (SOT cohort); or prior allogeneic HSCT (HSCT cohort).• Biopsy-proven EBV+ PTLD.• Availability of appropriate partially HLA-matched and restricted Eivallo® confirmed by the sponsor.• Measurable 18F-deoxyglucose-avid (Deauville score ≥ 3) systemic disease using Lugano classification response criteria.• Treatment failure of rituximab or interchangeable commercially available biosimilar monotherapy (C-SOT-R or C-HSCT cohorts) or rituximab plus any concurrent or sequentially administered chemotherapy regimen (C-SOT-R+C) for treatment of PTLD.• Males and females of any age.• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 3 for patients aged ≥ 16 years; Lansky score ≥ 20 for patients < 16 years.• For HSCT cohort only: if allogeneic HSCT was performed as treatment for an acute lymphoid or myeloid malignancy, the underlying primary disease for which the patient underwent transplant must have been in morphologic remission.• Adequate organ function.• Patient or patient's representative was willing and able to provide written informed consent.	<ul style="list-style-type: none">• Patient of any age diagnosed with EBV+ PTLD after allogeneic HSCT or SOT• Patient receiving rituximab or rituximab plus chemotherapy for PTLD between 01 January 2000 and 31 December 2018• Patient who relapsed or failed to respond to rituximab or rituximab plus chemotherapy• Data records available



Eksklusionskriterier

ALLELE	RS002
<ul style="list-style-type: none">• Burkitt lymphoma, classical Hodgkin lymphoma, or any T-cell lymphoma.• Daily steroids of >0.5 mg/kg prednisone or glucocorticoid equivalent, ongoing methotrexate, or extracorporeal photopheresis.• Untreated CNS PTLD or CNS PTLD for which the patient was actively receiving CNS-directed chemotherapy (systemic or intrathecal) or radiotherapy at enrolment.• Suspected or confirmed grade ≥ 2 GvHD.• Ongoing or recent use of a checkpoint inhibitor agent• For HSCT cohort only: active adenovirus viremia.• Need for vasopressor or ventilatory support.• Antithymocyte globulin or similar anti-T-cell antibody therapy ≤ 4 weeks prior to enrolment.• Treatment with EBV-CTLs or chimeric antigen receptor T cells directed against B cells within 8 weeks of enrolment (SOT or HSCT cohorts) or unselected donor lymphocyte infusion within 8 weeks of enrolment (HSCT cohort only).• Female who was breastfeeding or pregnant, or female of childbearing potential, or male with a female partner of childbearing potential unwilling to use a highly effective method of contraception.• Inability to comply	<ul style="list-style-type: none">• Patients with Hodgkin lymphoma, peripheral T-cell lymphoma and Burkitt lymphoma• Patients diagnosed with EBV-negative PTLD• Primary central nervous system (CNS) patients• Patients who received investigational EBV cytotoxic T lymphocytes (EBV-CTL) based therapy at any time• Patients who received donor lymphocyte infusion (DLI) after the diagnosis of PTLD



8.2 Bilag B – Yderligere baselinekarakteristik

Tabel 33. Baselinekarakteristik for ALLELE opdelt på samtlige kohorter (FAS-population), cut off dato 29. juli 2022

	C-SOT-R (N = 14)	C-SOT-R+C (N = 19)	Total C- SOT (N = 33)	C-HSCT (N = 20)	Overall Total [C-PTLD] (N = 53)
Sex, n (%)					
Male	10 (71.4)	9 (47.4)	19 (57.6)	13 (65.0)	32 (60.4)
Female	4 (28.6)	10 (52.6)	14 (42.4)	7 (35.0)	21 (39.6)
Race, n (%)					
Asian	0	1 (5.3)	1 (3.0)	1 (5.0)	2 (3.8)
Black or African American	1 (7.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.9)
Native Hawaiian/ Other Pacific Islander	0	1 (5.3)	1 (3.0)	0	1 (1.9)
White	11 (78.6)	17 (89.5)	28 (84.8)	18 (90.0)	46 (86.8)
Other	2 (14.3)	0	2 (6.1)	1 (5.0)	3 (5.7)
Ethnicity - n (%)					
Hispanic/Latino	3 (21.4)	1 (5.3)	4 (12.1)	4 (20.0)	8 (15.1)
Not Hispanic/Not Latino	11 (78.6)	17 (89.5)	28 (84.8)	16 (80.0)	44 (83.0)
Unknown	0	1 (5.3)	1 (3.0)	0	1 (1.9)
Age (years), median (min, max)	52.9 (6.1, 75.7)	37.2 (12.9, 81.5)	42.8 (6.1, 81.5)	49.3 (3.2, 73.2)	44.4 (3.2, 81.5)
Age Category, n (%)					
<17 years	2 (14.3)	2 (10.5)	4 (12.1)	1 (5.0)	5 (9.4)
≥17 years	12 (85.7)	17 (89.5)	29 (87.9)	19 (95.0)	48 (90.6)
<18 years	3 (21.4)	3 (15.8)	6 (18.2)	1 (5.0)	7 (13.2)
≥18 years	11 (78.6)	16 (84.2)	27 (81.8)	19 (95.0)	46 (86.8)
Extranodal disease at screening					
Yes	11 (78.6)	15 (78.9)	26 (78.8)	13 (65.0)	39 (73.6)
No	3 (21.4)	4 (21.1)	7 (21.2)	7 (35.0)	14 (26.4)
Number of lines of prior systemic therapies, median (min, max)	1 (1, 2)	2 (1, 5)	1 (1, 5)	1 (1, 4)	1 (1, 5)
Patient who discontinued treatment					
Disease progression	8 (57.1)	12 (63.2)	20 (60.6)	11 (55.0)	31 (58.5)
Death	4 (28.6)	5 (26.3)	9 (27.3)	6 (30.0)	15 (28.3)
Adverse event	1 (7.1)	3 (15.8)	4 (12.1)	1 (5.0)	5 (9.4)



	C-SOT-R (N = 14)	C-SOT-R+C (N = 19)	Total C- SOT (N = 33)	C-HSCT (N = 20)	Overall Total [C-PTLD] (N = 53)
Additional matched product not available	1 (7.1)	1 (5.3)	2 (6.1)	1 (5.0)	3 (5.7)
Initiation of subsequent non-protocol treatment	1 (7.1)	1 (5.3)	2 (6.1)	0	2 (3.8)
Other ^a	0	1 (5.3)	1 (3.0)	1 (5.0)	2 (3.8)
Withdrawal by patient	1 (7.1)	0	1 (3.0)	1 (5.0)	2 (3.8)

Tabel 34. Baselinekarakteristik fra RS002, index-dato 2010 – 2018

Characteristics	C-HSCT (N=57)	C-SOT-R+C (N=46)
Country of origin, n (%)		
Austria	1 (1.8)	2 (4.4)
Belgium	4 (7.0)	2 (4.4)
Canada	14 (24.6)	3 (6.5)
France	17 (29.8)	3 (6.5)
Germany	2 (3.5)	7 (15.2)
Italy	2 (3.5)	7 (15.2)
Spain	15 (26.3)	3 (6.5)
USA	2 (3.5)	19 (41.3)
Early PTLD onset ^a , n (%)	32 (56.1)	20 (43.8)
Age at transplant (years), median (range)	49.9 (1.6-74.9)	36.4 (0.4-73.6)
Age at PTLD diagnosis (years), median (range)	51 (2-75)	44.0 (1.0-75.0)
Time to PTLD from transplant (months), median (range)	3.0 (0.8-100.8)	45.5 (1.6, 334.5)
Male, n (%)	33 (57.9)	26 (56.5)
SOT transplant type ^b , n (%)		
Kidney	-	17 (37.0)
Liver	-	9 (19.6)
Lung	-	13 (28.3)
Heart	-	9 (19.6)
PTLD histology type, n (%)		
Early lesions	2 (3.5)	1 (2.2)
Polymorphic	10 (17.5)	10 (21.7)
Monomorphic	39 (68.4)	35 (76.1)
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	34 (59.6)	31 (67.4)
Missing	6 (10.5)	0 (0.0)



Characteristics	C-HSCT (N=57)	C-SOT-R+C (N=46)
CD 20 marker at diagnosis, n (%)		
Positive	36 (63.2)	40 (87.0)
Negative	12 (21.1)	2 (4.4)
Unknown	9 (15.8)	4 (8.7)
Extra nodal sites of PTLD, n (%)	42 (73.7)	32 (69.6)
PTLD stage at initial diagnosis, n (%)		
Stage I	2 (3.5)	5 (10.9)
Stage II	2 (3.5)	4 (8.7)
Stage III	11 (19.3)	12 (26.1)
Stage IV	34 (59.6)	21 (45.7)
Unknown	8 (14.0)	1 (2.2)
Secondary CNS PTLD, n (%)	5 (8.8)	5 (10.9)

Abbreviations: CR, complete response; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, lactate dehydrogenase; PD, progressive disease; PR, partial response; PTLD, post-transplant lymphoproliferative disease; Q, quartile; R/R, relapse/refractory; SD, stable disease

^a Defined according to the time from transplant to PTLD diagnosis: early onset (late onset) was defined as ≤ 100 (>100) days for HSCT patients and ≤ 2 (>2) years for SOT patients

^b Not mutually exclusive



8.3 Bilag C – Single-arm-data fra ALLELE og RS002, samtlige kohorter

Tabel 35. Overblik over resultater for OS, ALLELE, samtlige kohorter, data-cut 29. juli 2022

	C-SOT-R (N = 14)	C-SOT-R+C (N = 19)	Total C-SOT (N = 33)	C-HSCT (N = 20)	Samlet Total [C-PTLD] (N = 53)
Status, n (%)					
Død	7 (50,0)	9 (47,4)	16 (48,5)	7 (35,0)	23 (43,4)
Censoreret	7 (50,0)	10 (52,6)	17 (51,5)	13 (65,0)	30 (56,6)
Opfølgningstid (måneder), n					
Median (min-max)	8,4 (0,5-42,2)	5,9 (0,4-30,6)	7,8 (0,4-42,2)	8,4 (1,0-46,2)	7,8 (0,4-46,2)
OS estimat (K-M) (months), Median (95% CI)	18,4 (1,8; NE)	16,4 (3,5; NE)	16,4 (5,0; NE)	NE (5,7; NE)	18,6 (9,0; NE)
OS rate (95% CI) (K-M), %					
Ved 6 måneder	69,2 (37,3; 87,2)	62,7 (37,2; 80,2)	65,4 (46,2; 79,2)	73,3 (46,8; 88,1)	68,1 (53,1; 79,1)
Ved 12 måneder	52,7 (23,4; 75,5)	62,7 (37,2; 80,2)	57,9 (38,5; 73,1)	66,0 (38,5; 83,5)	60,6 (45,1; 73,0)
Ved 24 måneder	39,6 (11,9; 66,8)	43,0 (16,6; 67,3)	41,6 (21,6; 60,5)	57,8 (29,8; 78,0)	47,6 (31,3; 62,3)

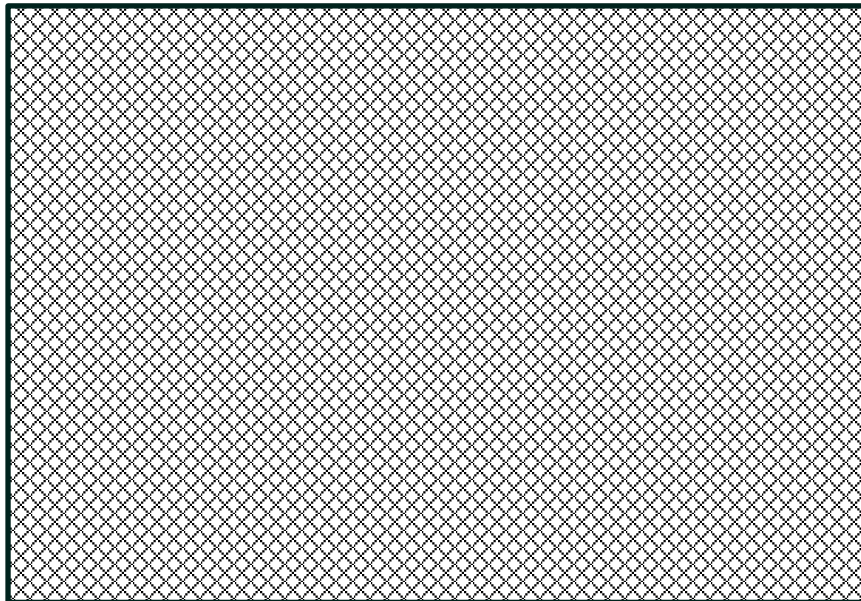
Tabel 36. overblik over resultater for OS, RS002, samtlige index-datoer 2010-2018

	OS – Index dato					
	HSCT-kohorte			SOT-R+C kohorte		
	PTLD diagnose dato (N=57)	R/R dato for en hver rituximab indeholdende behandling (N=57)	Startdato for næste linjebehandling (N=27)	PTLD diagnose dato (N=46)	R/R dato for en hver rituximab indeholdende behandling (N=46)	Startdato for næste linjebehandling (N=29)
Opfølgningstid (måneder), median (spredning)	2.1 (0.03-107.6)	0.9 (0.03-107.1)	2.1 (0.1-107.1)	13.5 (0.8-116.3)	3.7 (0.03-92.9)	6.9 (0.5, 91.6)
Kaplan Meier median OS	2.1 (1.6, 2.6)	0.9 (0.4, 1.7)	2.1 (1.4, 14.5)	15.9 (8.7, 62.4)	4.1 (2.3, NA)	19.4 (3.3, NA)



(måneder) (95% CI)						
Kaplan Meier OS- Rate, % (95% CI)						
ved 3 måneder	31.6 (21.6, 46.3)	24.6 (15.6, 38.7)	40.7 (25.9, 64.2)	91.3 (83.5, 99.8)	56.2 (43.5, 72.7)	72.1 (57.4, 90.6)
ved 6 måneder	21.1 (12.7, 34.8)	17.5 (10.0, 30.8)	29.6 (16.6, 53.0)	73.6 (61.8,87 .6)	44.9 (32.4, 62.0)	60.7 (45.0, 81.9)
ved 12 måneder	15.8 (8.7, 28.8)	15.6 (8.5, 28.7)	29.6 (16.6, 53.0)	59.8 (47.0, 76.1)	39.3 (27.0, 57.0)	52.0 (36.0, 75.2)
ved 24 måneder	12.0 (5.9, 24.5)	11.7 (5.7, 24.2)	25.4 (13.2, 48.9)	34.9 (23.0, 52.9)	36.0 (23.9, 54.3)	46.8 (30.7, 71.5)

8.4 Bilag D – Proportional hazards antagelse



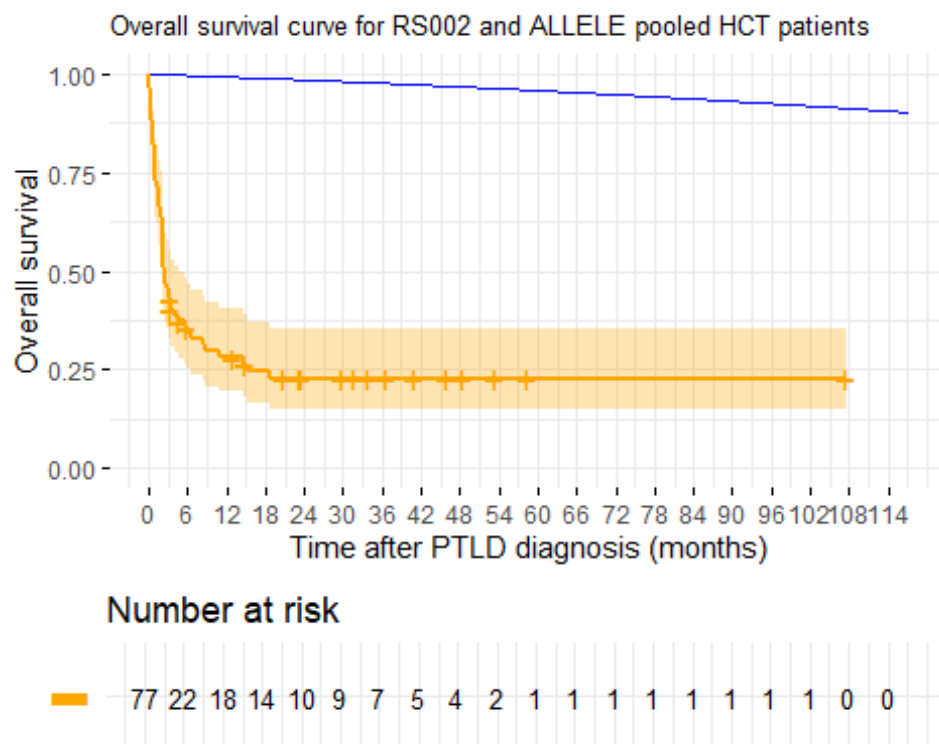
Figur 24. Log-log plots af OS for hhv. Tab-cel og SoC. X-akse: År (*ansøger har ikke indleveret korrekt plot*)



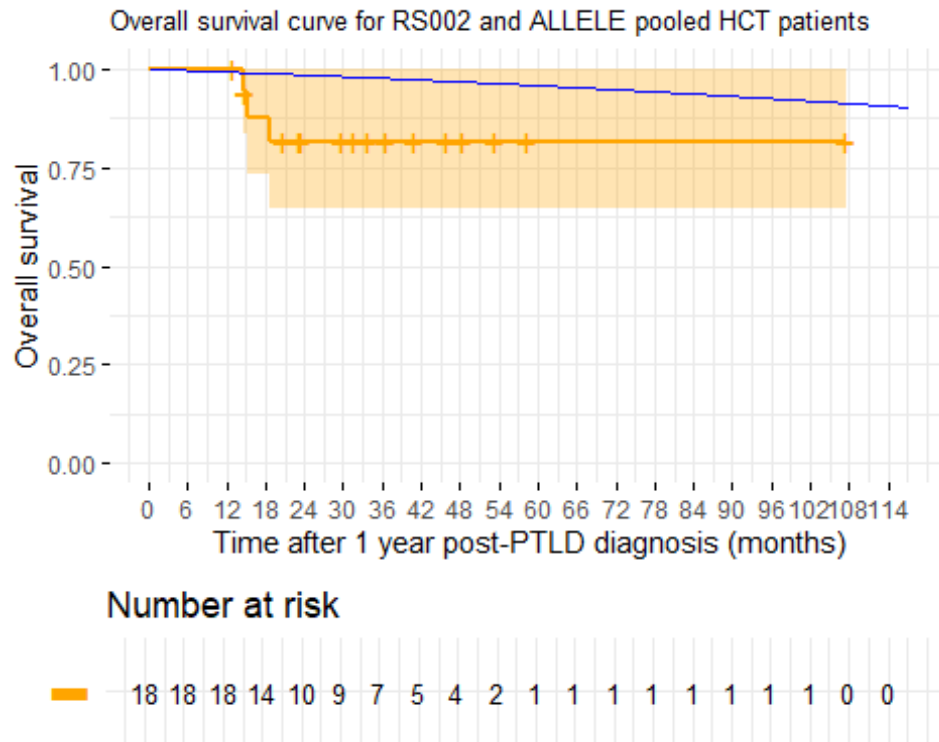
Bilag E – Landmark-analyser

Formålet med landmark analyserne er at vurdere antagelser om kureringstidspunkt ved at sammenligne overlevelsedata blandt transplanterede patienter, der ikke har EBV+PTLD, med det observerede overlevelsedata for patienter, der opstartes i behandling for EBV+PTLD med Tab-cel eller SoC. Data for tab-cel og SoC sammenlægges for at have et højere patientantal at lave analysen på (pooled data for Tab-cel (ALLELE) og SoC (RS002)). For patienter, der ikke har EBV+PTLD, baseres overlevelsedata på det eksterne data beskrevet i afsnit 3.2.1.1

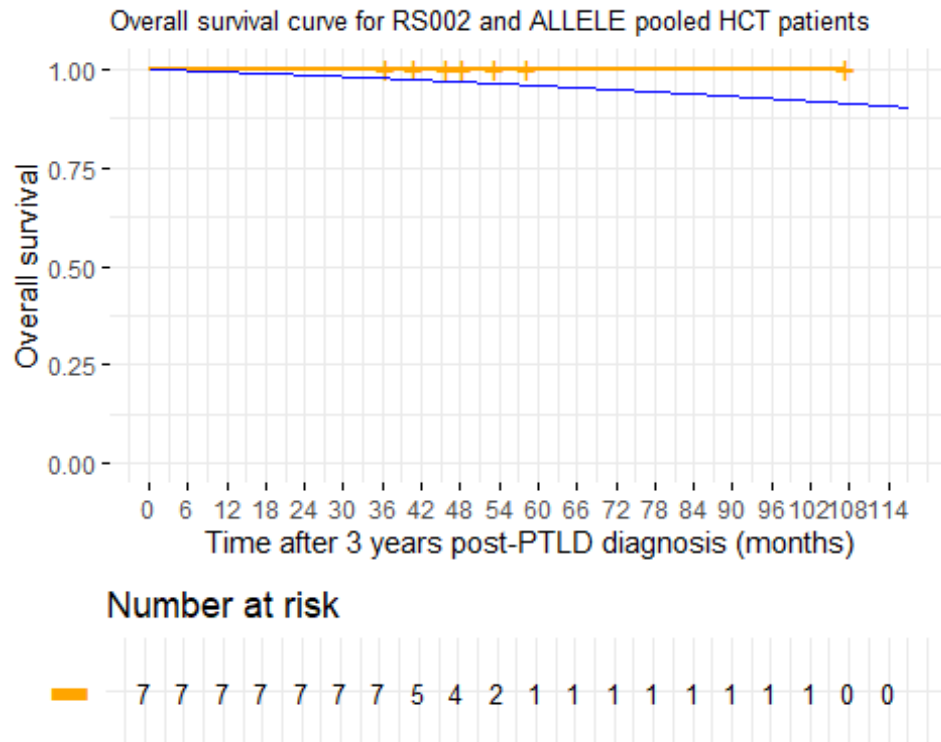
I de viste grafer angiver den blå kurve overlevelsen blandt transplanterede patienter, der ikke har EBV+PTLD, mens den orange kurve udgør patienter, der har EBV+PTLD.



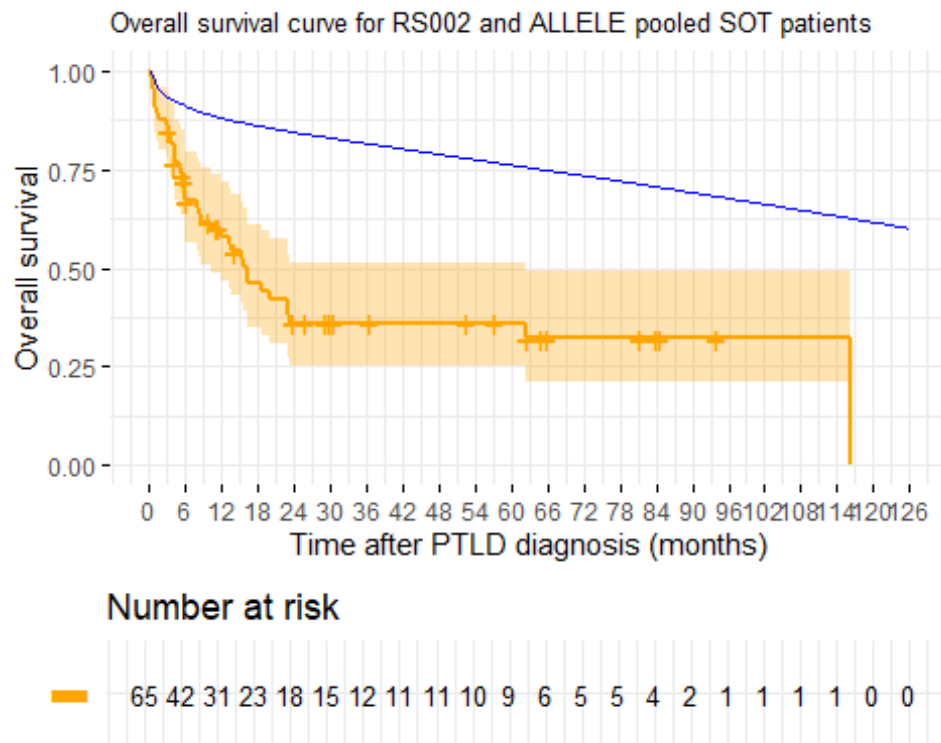
Figur 25. Landmark analyse for OS, RS002 og ALLELE, HSCT-population



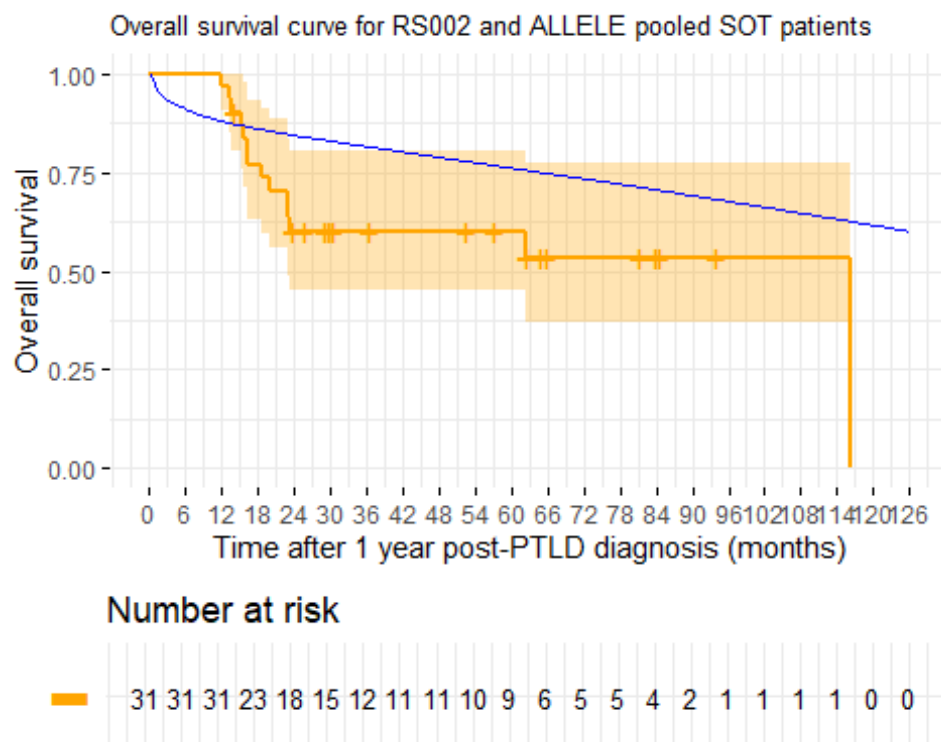
Figur 26. Landmark analyse OS, RS002 og ALLELE, HSCT, tid efter 1 år post PTLD-diagnose



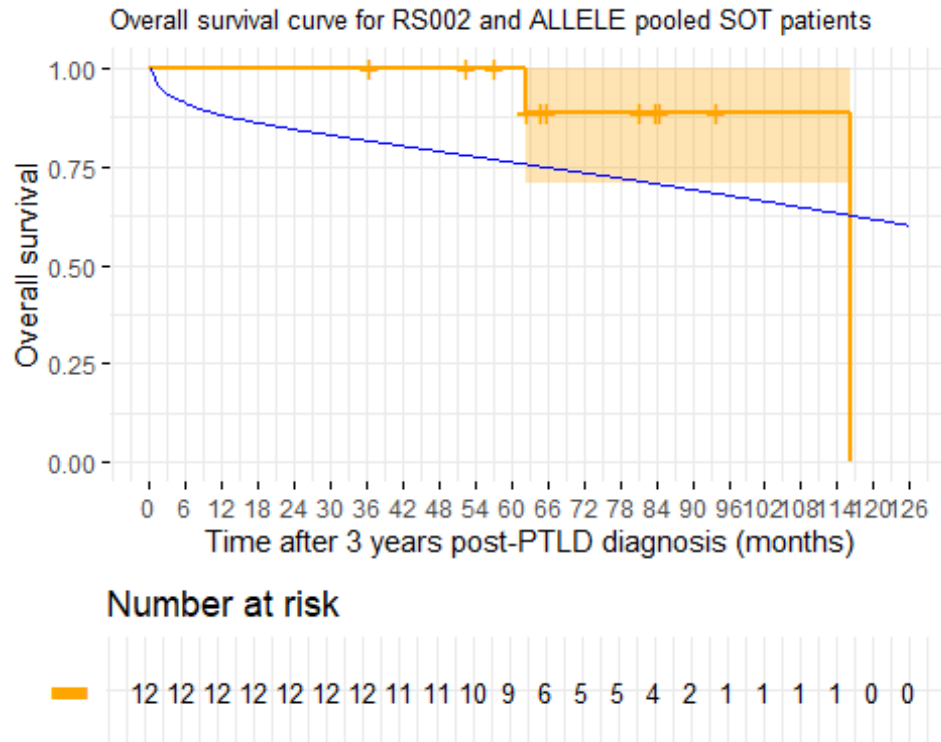
Figur 27. Landmark analyse for OS, RS002 og ALLELE, HSCT-population, tid efter 3 år post PTLD-diagnose



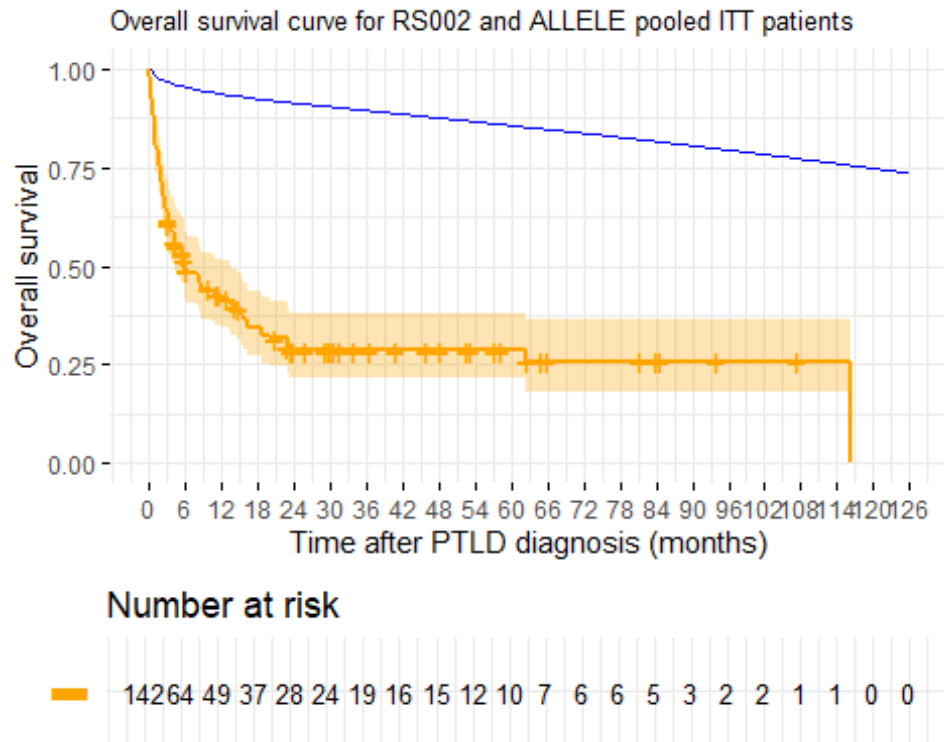
Figur 28. Landmark analyse for OS, RS002 og ALLELE, SOT population



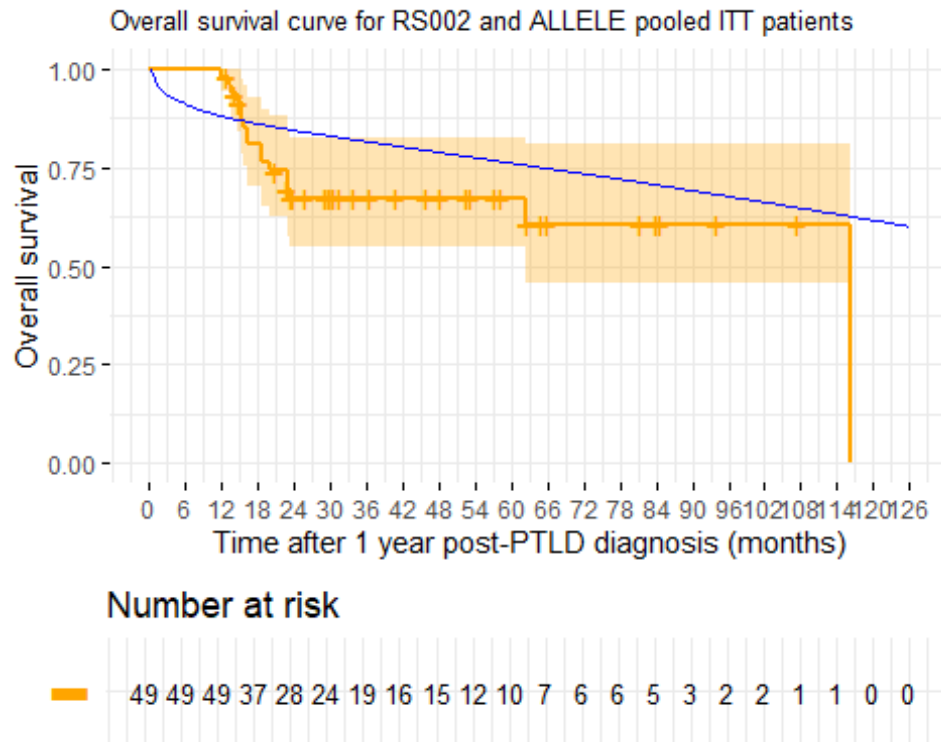
Figur 29. Landmark analyse OS, RS002 og ALLELE, SOT patienter, tid efter 1 år post PTLD diagnose



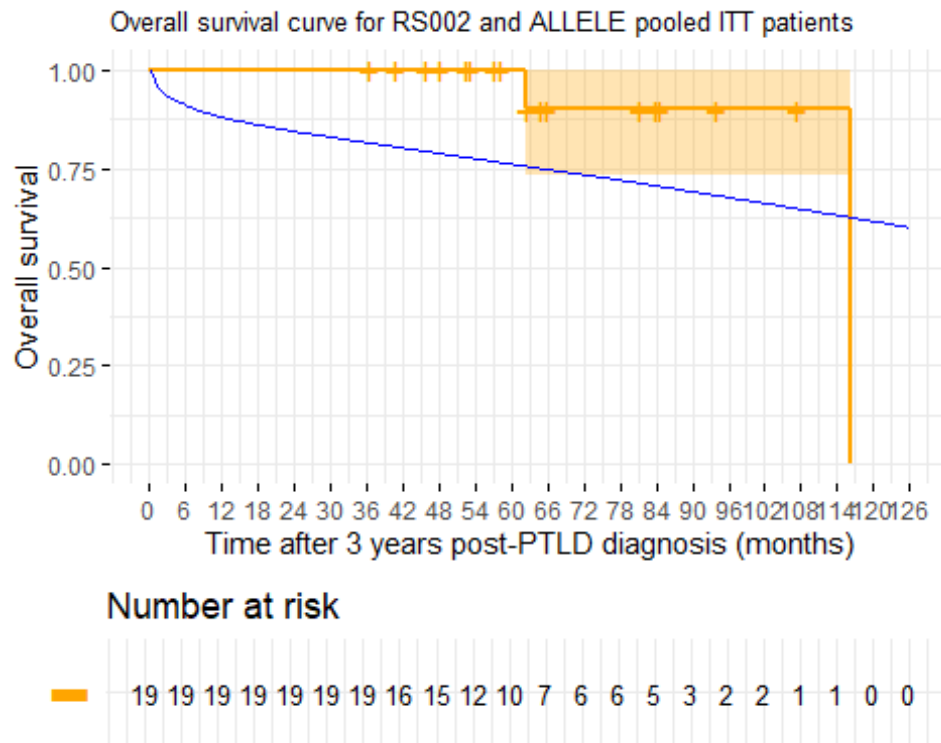
Figur 30. Landmark analyse for OS, RS002 og ALLELE, SOT population, tid efter 3 år post PTLD-diagnose



Figur 31. Landmark analyse for OS, RS002 og ALLELE, ITT-population (SOT+HSCT)



Figur 32. Landmark analyse OS, RS002 og ALLELE, ITT-population (SOT+HSCT), tid efter 1 år post PTLD-diagnose



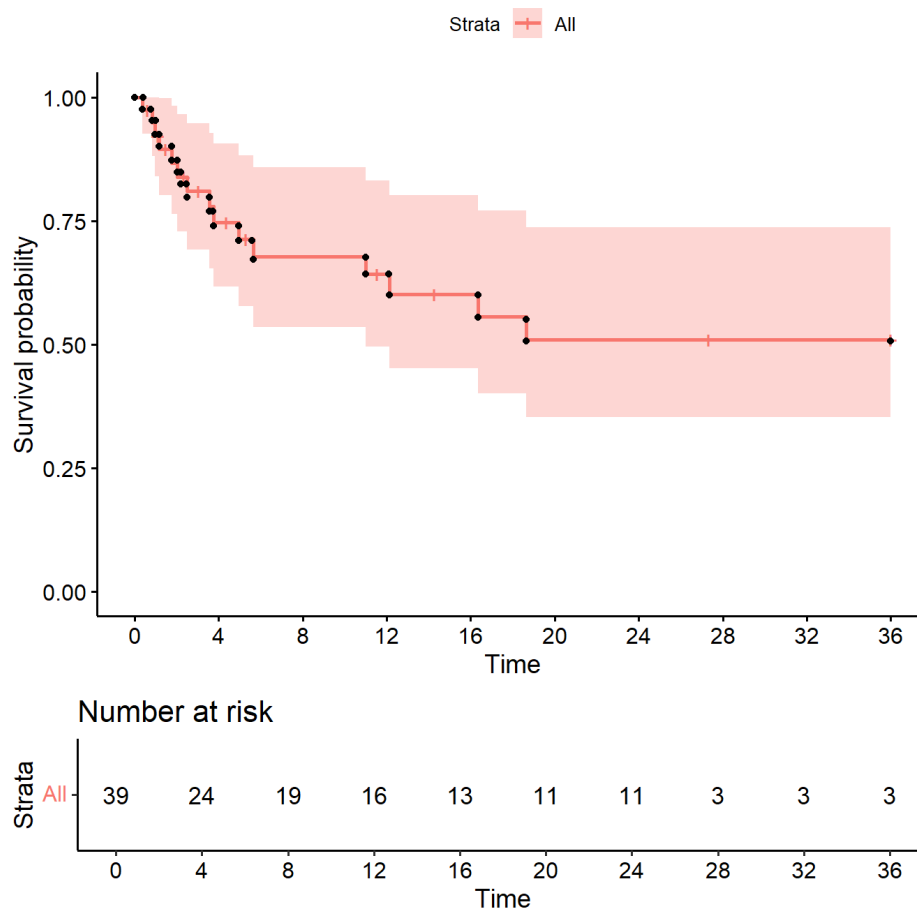
Figur 33. Landmark analyse OS, RS002 og ALLELE, ITT-population (SOT+HSCT), tid efter 3 år post PTLD-diagnose



8.5 Bilag F Digitalisering af Tab-cel KM data for OS fra ALLELE

8.5.1 Digitaliseret data

OS-data for den fulde population i ALLELE (n=39) er digitaliseret med R-pakken IPDfromKM.



Figur 34. Digitaliseret Tab-cel KM-data for OS fra ALLELE

8.5.2 Analyse og antagelser

Medicinerådet ekstrapolerer KM-data for OS for den fulde tab-cel population, der blev anvendt i den indirekte sammenligning. Der ekstrapoleres med standard parametriske fordelinger estimeret med flexsurv-pakken i R (eksponentiel, log-logistisk, Weibull, log-normal, Gompertz, og generaliseret gamma). Overlevelse ved behandling med SoC er – ligesom i ansøgers analyse - estimeret ved at gange den justerede HR (HR=0,42) fra den indirekte sammenligning på hazardraten for Tab-cel i hver cyklus. Det betyder, at den relative effekt på hazard-skala af Tab-cel vs. SoC antages konstant over tid.



I Medicinrådets analyser justeres der for den danske baggrundsbefolknings dødelighed med en overdødelighed på 27 % relativt til baggrundsbefolkningen. De 27 % er den overdødelighed, som også er antaget i Medicinrådets vurderinger af hhv. axicabtagene ciloleucel og tisagenlecleucel til DLBCL 3L.

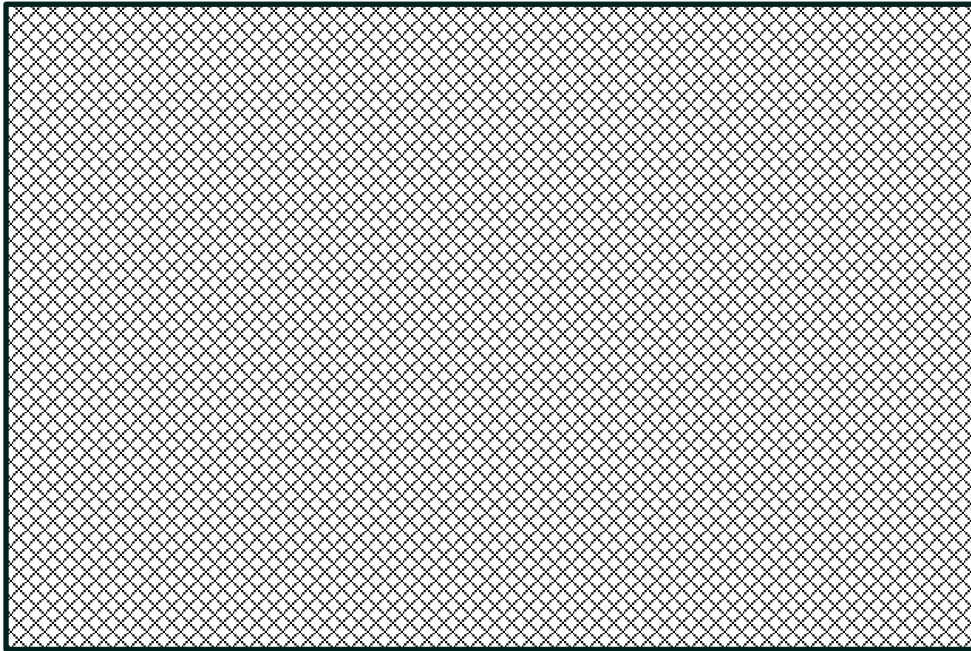
Leveårsgevinsterne diskonteres med 3,5 %.

Der inkluderes ikke en separat antagelse om kureringstidspunkt.

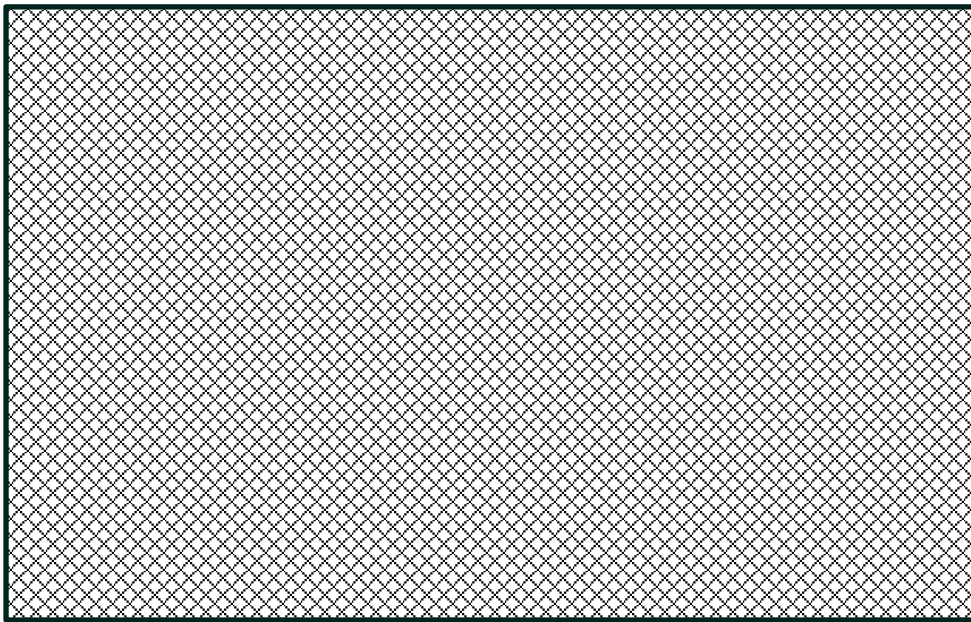
8.5.3 Valg af ekstrapoleringer

Af Tabel 37 fremgår det statistiske fit for ekstrapoleringsmodellerne. Der er ikke store forskelle i statistisk fit på tværs af modellerne, men eksponentialfordelingen har et lidt dårligere fit end de øvrige fordelinger. Af Figur 25 og Figur 26 fremgår ekstrapoleringsmodellerne hhv. 5 og 50 år frem. Medicinrådet vælger at beregne leveårsgevinsterne baseret på ekstrapoleringerne med hhv. Weibull og log-logistisk, idet disse fordelinger udgør de mest plausible forløb for langtidsoverlevelsen. Leveårsgevinsten beregnes ikke på baggrund af eksponentialfordelingen, da denne havde et lidt dårligere fit end de øvrige fordelinger og der er kun få overlevende efter 10 år, hvilket ikke vurderes at være plausibelt. Ligeledes beregnes leveårsgevinsten ikke på baggrund af Gompertz-fordelingen eller den generaliserede gamma-fordeling idet disse vurderes at være for optimistiske i forhold til andelen af langtidsoverlevende.

Tabel 37. AIC og BIC



Figur 35. Ekstrapoleringsmodeller 5 år frem, ikke korrigeret for baggrundsødelighed

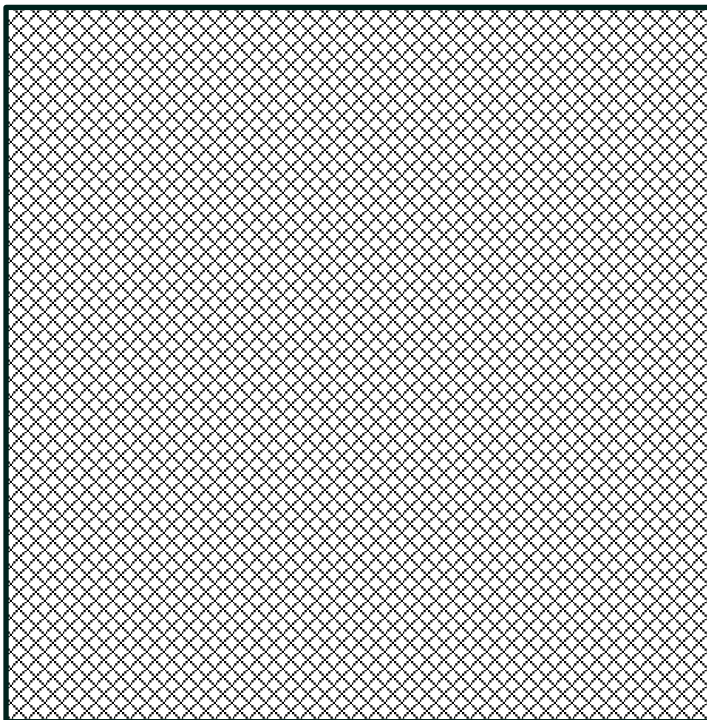


Figur 36. Ekstrapoleringsmodeller 50 år frem, ikke korrigeret for baggrundsødelighed

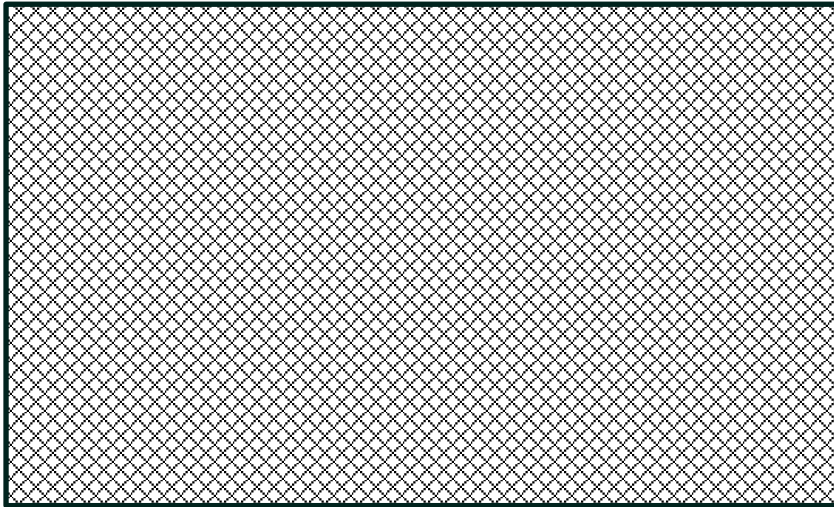


8.6 Bilag G Ekstrapolerede OS og PFS data for tab-cel (anvendes kun i følsomhedsanalyser)

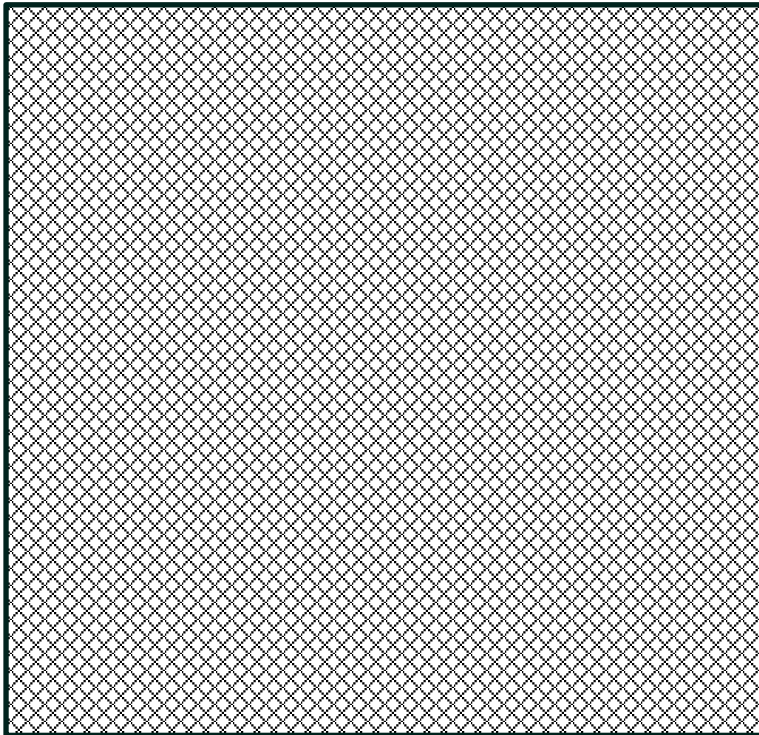
I nogle af Medicinrådets følsomhedsanalyser anvendes et kureringstidspunkt på 5 år fremfor 3 år. Idet der alene er studiedata tilgængeligt frem til år 3, anvendes ekstrapoleret OS og PFS data frem til år 5 i disse følsomhedsanalyser. Medicinrådet vurderer at det er klinisk mest plausibelt at ekstrapolere PFS og OS data med hhv. log-normalfordelingen og Weibull fordelingen, men inkluderer også den generaliserede gammafordeling for at illustrere betydningen af den valgte ekstrapolering. Det understreges at data alene ekstrapoleres frem til år 5, hvorefter ansøgers antagelser vedr. langtidsoverlevelse anvendes.



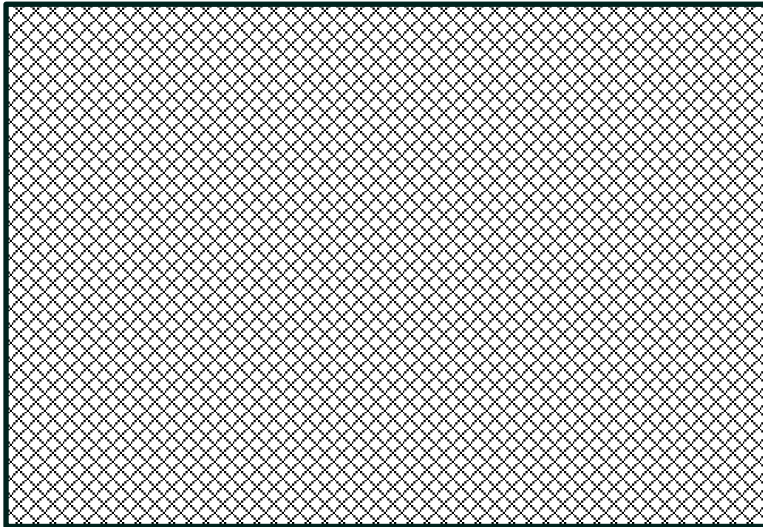
Figur 37. Ekstrapolering af OS for responders, tab-cel



Figur 38. Ekstrapolering af OS for responders, tab-cel, hele tidshorisonten



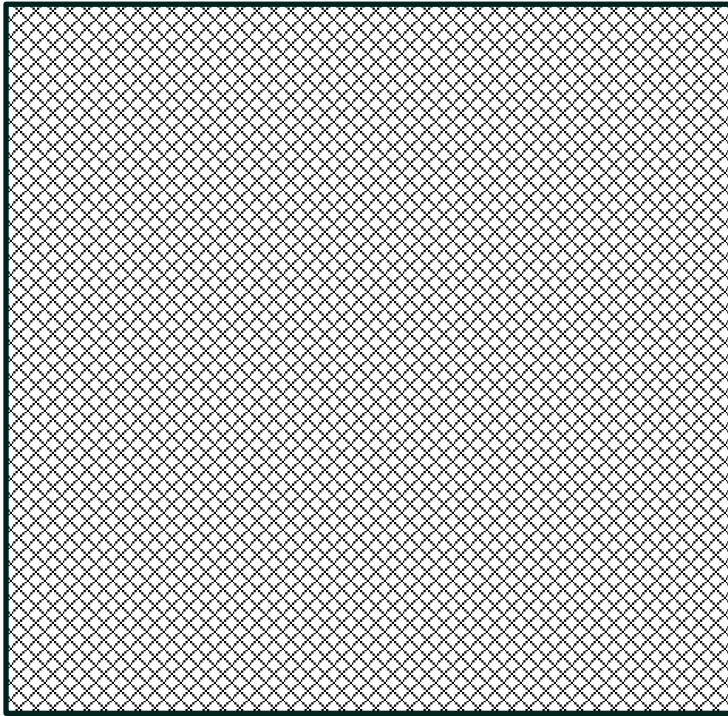
Figur 39. Ekstrapolering af OS for non-responders, tab-cel



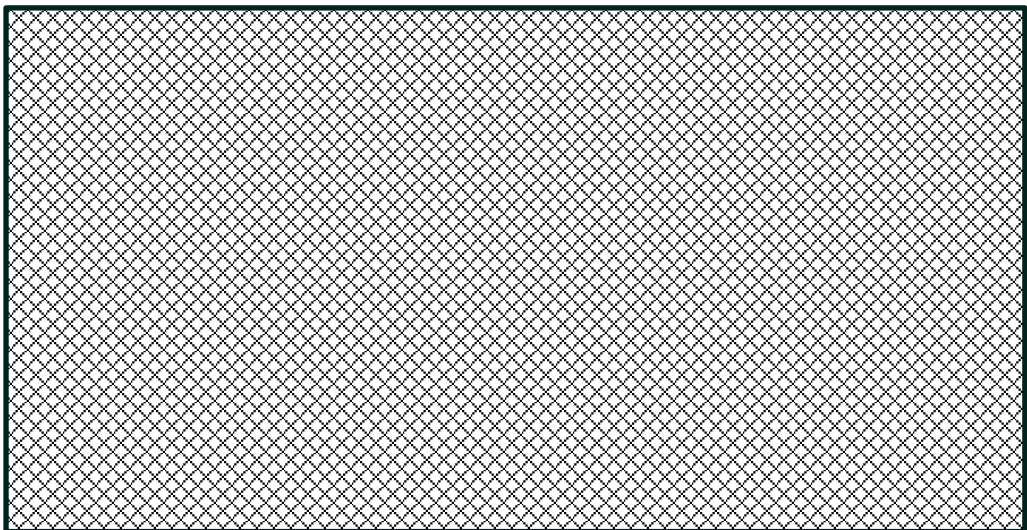
Figur 40. Ekstrapolering af OS for non-responders, tab-cel, hele tidshorisonten

Tabel 38. AIC og BIC for OS, Ekstrapoleringer for tab-cel

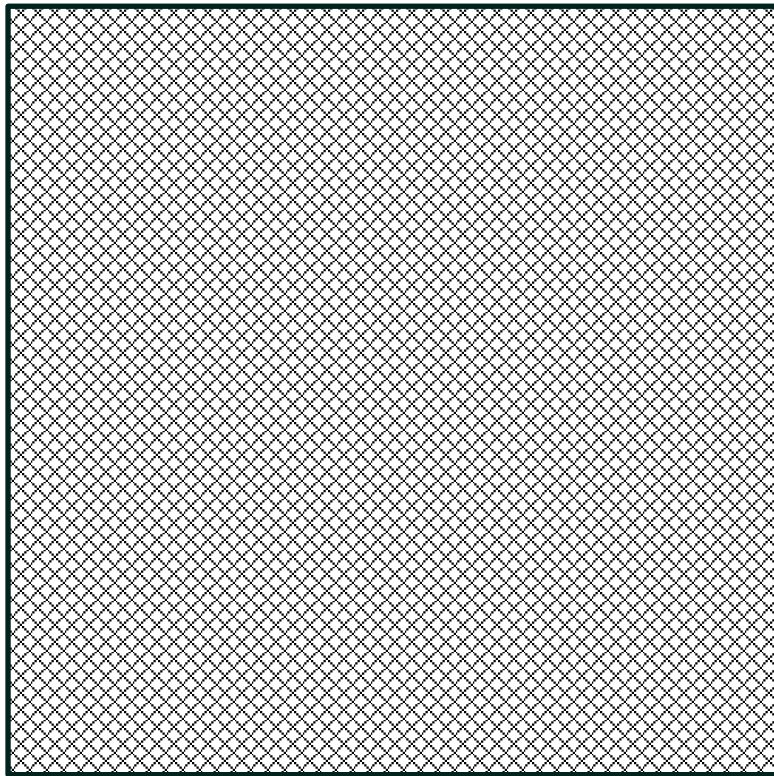
Ekstrapoleringsmodel	OS			
	Responders		Non-responders	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■
Generalised gamma	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■
Log-logistic	■	■	■	■
Lognormal	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■



Figur 41. Ekstrapolering af PFS for responders, tab-cel



Figur 42. Ekstrapolering af PFS for responders, tab-cel, hele tidshorizonten



Figur 43. Ekstrapolering af PFS for non-responders, tab-cel, hele tidshorisonten

Tabel 39. AIC og BIC for PFS, Ekstrapoleringer for Tab-cel

Ekstrapoleringsmodel	PFS			
	Responders		Non-responders	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	71.82	72.82	44.68	45.63
Gamma	73.64	75.63	35.91	37.79
Generalised gamma	73.98	76.97	34.56	37.40
Gompertz	73.35	75.34	43.98	45.86
Log-logistic	73.25	75.24	32.03	33.92
Lognormal	72.61	74.60	33.41	35.30
Weibull	73.56	75.55	38.90	40.79

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk