

Medicinrådets anbefaling vedrørende axicabtagene ciloleucel til andenlinje- behandling af patienter med DLBCL

*Patienter, der recidiverer inden for 12
måneder efter gennemførelse af, eller er
refraktær til, førstelinje kemo-immunterapi*

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt	27. november 2024
Ikrafttrædelsesdato	27. november 2024
Dokumentnummer	207175
Versionsnummer	1.2

Sagsoplysninger

Lægemiddel	Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta)
Indikation	Yescarta er indiceret til behandling af voksne patienter med diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og high-grade B-cellelymfom (HGBL), der recidiverer inden for 12 måneder efter gennemførelse af, eller er refraktær til, førstelinje kemo-immunterapi.
Lægemiddelfirma	Kite Pharma EU B.V.
ATC-kode	L01XX70

Sagsbehandlingstid - version 1.0

Anmodning modtaget fra ansøger	8. april 2022
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	27. februar 2023
Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden	18. august 2023
Rådets anbefaling	27. september 2023
Sagsbehandlingstid	212 dage
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende lymfekræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** axicabtagene ciloleucel (axi-cel) til patienter med kræfttypen diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og high-grade B-cellelymfom (HGBL), der recidiverer inden for 12 måneder efter gennemførelse af eller er refraktær til førstelinje kemo-immunterapi.

Anbefalingen gælder kun patienter, som er i god almen tilstand (performance status 0 og 1).

Medicinerådet vurderer, at behandling med axi-cel udskyder tiden til sygdomsprogression, og øger patienternes overlevelse sammenlignet med et stamcelletransplantationsforløb, som er den nuværende standardbehandling. Den samlede bivirkningsbyrde er sammenlignelig, men typerne af bivirkninger for axi-cel og den nuværende standardbehandling er forskellige, dog med væsentlig hæmatologisk toksicitet til fælles.

Behandling med axi-cel er dyrere end den nuværende standardbehandling. Samlet set vurderer Medicinerådet dog, at omkostningerne til behandlingen er rimelige i forhold til effekten.

Medicinerådets anbefaling omfatter muligheden for at anvende holding- og bridging-terapi til de patienter, som er kandidater til behandlingen, og som har samtykket til at modtage behandling med axi-cel. Medicinerådet understreger vigtigheden af, at tid fra leukaferese til infusion af axi-cel er på niveau med tiden observeret i ZUMA-7.

Medicinerådet opfordrer Dansk Lymfom Gruppe til at opsamle data vedrørende behandlingens indikation, effekt, sikkerhed, anvendelse af holding- og bridging-terapi samt tid fra leukaferese til infusion. Opsamling af sikkerhedsdata skal inkludere forekomst og varighed af alvorlige bivirkninger og hypogammaglobulinæmi. Medicinerådet vil revurdere anbefalingen efter to års dataopsamling.

©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 axicabtagene ciloleucel til behandling af patienter med primær refraktær sygdom eller relaps af DLBCL (R/R) inden for 12 måneder efter førstelinjebehandling

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomhederne Gilead og Kite Pharma EU B.V.

Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)

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

Medicinrådet vurderer, at 150 DLBCL-patienter årligt vil være kandidater til behandling i anden eller tredje linje i Danmark. Af disse vil ca. 50 patienter være egnede til stamcelletransplantation. Fra diagnostetidspunkt er 5-års overlevelsen for danske DLBCL patienter ca. 65 % [1]. Prognosen for de ca. 50 patienter egnede til høj dosis terapi (HDT) med R/R DLBCL er bedre end for ikke HDT-egnede patienter. Data fra det kliniske studie CORAL, der inkluderede HDT-egnede DLBCL-patienter med R/R sygdom efter 1. linjebehandling, fandt en 3-års overlevelse på 49 % [2]. For ikke-HDT egnede patienter med R/R sygdom er prognosen væsentligt ringere.

Axicabtagene ciloleucel (axi-cel)

Axi-cel er et genetisk modificeret autologt T-celle-immunterapiprodukt rettet mod CD19. Den enkelte patient leukafereres, hvorefter T-lymfocytter isoleres, aktiveres og genmanipuleres til at udtrykke den CD19-specifikke kimære antigenreceptor (CAR). Det færdige produkt reinfunderes i patienten, som forinden har fået en forbehandling med en lymfocytdepleterende kemoterapi. Når en CAR-T-celle genkender antigen på tumorcellen, aktiveres den, hvorved den prolifererer, bliver cytotoxisk og dræber tumorcellen.

Nuværende behandling i Danmark

I henhold til de nuværende kliniske retningslinjer anbefales remissionsinducerende kemoterapi efterfulgt af højdosis kemoterapi med stamcelletransplantation til patienter under 65-70 år med R/R DLBCL [3].

For ældre HDT-egnede patienter, hvor HDT-forløb kan være forbundet med betydelig toksicitet, kan et mindre intensivt kemoterapiregime anvendes med efterfølgende stillingtagen til HDT afhængig af den faktiske toksicitet [3]. I dansk praksis er det dog få patienter over 70 år, som modtager HDT og transplanteres.



Såfremt patienten tolererer kemoterapien og opnår et respons, vil patienten blive tilbudt et HDT-forløb med en konditionerende højdosisbehandling bestående af carmustin, etoposid, cytosar og melphalan (BEAM) med efterfølgende infusion af tidligere høstede autologe stamceller.

Effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for vurdering af axi-cel til indikationen består af et direkte sammenlignende studie (ZUMA-7), som er et open-label, multicenter fase III-forsøg, hvor R/R DLBCL-patienter (N = 359) efter førstelinjebehandling blev randomiseret 1:1 til enten axi-cel eller standardbehandling (SoC), bestående af remissionsinducerende kemoterapi efterfulgt af højdosiskemoterapi med stamcelletransplantation. Kun patienter anset for at være kandidater til HDT kunne inkluderes.

En oversigt over centrale resultater fra ZUMA-7 ses i Tabel A. Patienterne randomiseret til axi-cel havde en længere overlevelse end patienter randomiseret til SoC. Dette gælder især, hvis OS-data justeret for overkrydsning i SoC-armen til CAR-T behandling tages i betragtning. Patienter, der blev behandlet med axi-cel, havde desuden 11-måneders længere PFS end patienter behandlet med SoC.

Bivirkningsprofilerne for axi-cel og SoC er meget forskellige, dog med væsentlig hæmatologisk toksicitet til fælles. For axi-cel er særligt alvorlig *cytokine release syndrom*, neurologiske bivirkninger og langvarige behandlingskrævende hypogammaglobulinæmier klinisk relevante. SoC er særligt forbundet med knoglemarvsinsufficiens og febril neutropeni samt risiko for sekundære maligniteter.

Tabel A. Oversigt over centrale resultater fra ZUMA-7

Effekt mål	Axi-cel	SoC	Resultat
Median OS	NE (28,6; NE)	31,1 mdr. (17,1; NE)	NE HR: 0,73 (0,54; 0,98)
OS-rate, 4 år	54,6 % (47,0; 61,6)	46,0 % (38,4; 53,2)	8,6 %-point
Median PFS	14,7 mdr. (5,4; 43,5)	3,7 mdr. (2,9; 5,3)	11 mdr. HR: 0,49 (0,37; 0,65)
Median OS ved justering for overkrydsning*	■	■	■
Sikkerhed			
Andel patienter med grad ≥ 3 uønsket hændelse	91 % (87; 95)	83 % (78; 89)	8 %-point (1; 15) RR: 1,1 (1,0; 1,2)



Effekt mål	Axi-cel	SoC	Resultat
Andel patienter med mindst en alvorlig uønsket hændelse	50 % (43; 58)	46 % (38; 53)	4 %-point (-6,5; 15) RR: 1,1 (0,9; 1,4)

Intervaller i parentes angiver 95 % CI. Forkortelser: NE = *not estimable*, OS = *overall survival*, PFS = *progression free survival*. * 57 % af patienter i SoC-armen fik efterfølgende behandling med CAR-T celledterapi. Justeringen af OS-data er foretaget med RPSFTM med fuld recensurering – se afsnit 2.4.3

Datagrundlaget er usikkert særligt pga. forskellene mellem studiepopulationen i ZUMA-7 og den danske patientpopulation og herunder, hvornår en DLBCL-patient er kandidat til HDT med stamcelletransplantation. Desuden er der et assymetrisk frafald af patienter i studiet med 170 ud af 180 patienter randomiseret til axi-cel, der modtog behandling, og kun 62 ud af 179 patienter randomiseret til SoC, som modtog selve stamcelletransplantationen (se bilag 9.2). Den væsentlige overkrydsning i studiet fra SoC til CAR-T behandling som fandt sted for 57 % af patienterne besværliggør fortolkningen af effekten på OS i en dansk klinisk kontekst, da CAR-T ikke er standardbehandling af DLBCL i 3. linje. Der foreligger ikke data fra ZUMA-7 specifikt for den undergruppe af patienter, der opnår respons på induktionsbehandling og gennemgår HDT med stamcellestøtte. For denne subgruppe er det derfor usikkert, om axi-cel er en mere effektiv behandling end SoC (se afsnit 2.4.3).

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse til at estimere omkostningseffektiviteten af axi-cel sammenlignet med SoC. Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en partitioned survival model og tager udgangspunkt i data fra ZUMA-7 studiet. Analysen er baseret på ZUMA-7 data for event-fri overlevelse (EFS), samlet overlevelse (OS) og tid til næste behandling (TTNT). Nyttelværdier er baseret på data fra både ZUMA-1 studiet og ZUMA-7 studiet.

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af axi-cel sammenlignet med SoC til 3,6 QALY (4,4 leveår), mens de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [redacted] DKK. Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel B. QALY-gevinsten er drevet af en overlevelsesgevinst til axi-cel sammenlignet med SoC, men der er usikkerhed omkring størrelsen af overlevelsesgevinsten, og Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse viser, at QALY-gevinsten varierer mellem ca. 2 og ca. 5 QALYs. Der er ikke væsentlig usikkerhed forbundet med at estimere de inkrementelle omkostninger, som er drevet af lægemiddelmomkostningerne til axi-cel.

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Axi-cel	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	9,2	4,8	4,4



	Axi-cel	SoC	Forskel
Totale QALY	7,6	4,0	3,6
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 535.147	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 646.763	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

Budgetkonsekvenser

Medicinerådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af axi-cel som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 68,7 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 30 nye patienter årligt.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Diffust stor-cellet B-cellelymfom (DLBCL)	12
1.3	Axicabtagene ciloleucel (axi-cel)	13
1.4	Nuværende behandling	14
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning	14
2.2	Kliniske studier	15
2.2.1	ZUMA-7	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	17
2.3.1	Population i ZUMA-7	18
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	22
2.3.4	Effektmål	23
2.4	Sammenligning af effekt	23
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	23
2.4.2	Oversigt over effektestimater	23
2.4.3	Samlet overlevelse (OS)	24
2.4.4	Eventfri overlevelse (<i>Event-free survival</i> (EFS))	27
2.4.5	Progressionsfri overlevelse (PFS)	28
2.4.6	Helbredsrelateret livskvalitet	30
2.4.6.1	EQ-VAS	30
2.5	Sammenligning af sikkerhed	32
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	34
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	36
3.1	Analyseperspektiv	36
3.2	Model	36
3.3	Ekstrapolering	38
3.3.1	Ekstrapolering af EFS i den sundhedsøkonomiske analyse	39
3.3.2	Ekstrapolering af OS i den sundhedsøkonomiske analyse	42
3.3.3	Ekstrapolering af TTNT i den sundhedsøkonomiske analyse	47
3.4	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	49
3.5	Omkostninger	51
3.5.1	Lægemediomkostninger	51
3.5.2	Hospitalsomkostninger	52
3.5.2.1	Forløb med axi-cel	52
3.5.2.2	Forløb med SoC	53
3.5.2.3	Øvrige administrationsomkostninger	56
3.5.2.4	Øvrige monitoreringsomkostninger	56



3.5.3	Bivirkningsomkostninger	57
3.5.4	Efterfølgende behandlinger	58
3.5.5	Patientomkostninger	59
3.6	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	61
3.7	Resultater.....	62
3.7.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	62
3.7.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	63
4.	Budgetkonsekvenser.....	66
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	66
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	67
5.	Diskussion	67
6.	Referencer.....	69
7.	Sammensætning af fagudvalg	72
8.	Versionslog.....	73
9.	Bilag	74
9.1	Igangværende studier af axicabtagene cilouleucel.....	74
9.2	Flow diagram for randomisering, behandling og follow-up og frafald i ZUMA-7	76



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 72.



Begreber og forkortelser

AE	<i>Adverse event</i>
AIP	Apotekernes indkøbspris
ASCT	Autologous stem cell transplantation
Axi-cel	Axicabtagene Ciloleucel
BEAM	Carmustin, etoposid, cytosar og melphalan
CR	<i>Complete respons</i> (komplet respons)
DLBCL	<i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>
DOR	<i>Duration of response</i>
EFS	<i>Event-free survival</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
HDT	Højddosis terapi
HGBL	<i>High grade B-cell lymphoma</i>
HR	Hazard ratio
I.V	Intravenøs
IHC	Immunhistokemi
IPCW	<i>Inverse probability of censoring weights</i>
IPI	International prognostic index
ITT	<i>Intention to treat</i>
LDH	Laktatdehydrogenase
MCM	Mixture cure model
NHL	Non-hodgkins lymfom
OR	Odds ratio
OS	<i>Overall survival</i>



PFS	<i>Progression-free survival</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)
PP	<i>Per protocol</i>
PR	Partielt respons
R-CHOP	Rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vincristin og prednison
RCT	<i>Randomised controlled trial</i> (randomiseret kontrolleret studie)
R-DHAP	Rituximab, ifosfamid, carboplatin og etoposid
R-DHAX	Rituximab, dexamethason, cytarabin og oxaliplatin
R-ESHAP	Rituximab, etoposid, methylprednisolon, cytarabin og cisplatin
R-GDP	Rituximab, gemcitabin, dexamethason og cisplatin
R-ICE	Rituximab, ifosfamid, carboplatin og etoposid
RPSFT	<i>Rank preserving structural failure time</i>
RR	Relativ risiko
R/R	Refraktær/relaps
SAE	<i>Serious adverse event</i> (alvorlig uønsket hændelse)
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
SD	<i>Stable disease</i> (stabil sygdom)
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SoC	<i>Standard of care</i>
TEAE	<i>Treatment emergent adverse event</i>
TTNT	Tid til næste behandling (<i>time to next treatment</i>)
WHO	<i>World health organisation</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet axicabtagene ciloleucel til behandling af patienter med refraktær DLBCL eller relaps inden for 12 måneder efter førstelinjebehandling.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomhederne Gilead og Kite Pharma EU B.V.

Kite Pharma EU B.V. fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 14. oktober 2022.

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

1.2 Diffust stor-cellet B-cellelymfom (DLBCL)

DLBCL er en aggressiv undertype af non-Hodgkin-lymfom (NHL), der kan opstå *de novo* eller udvikles fra andre undertyper af NHL. Der diagnosticeres ca. 500 tilfælde årligt i Danmark, og incidensen er stigende [4]. Risikoen for at udvikle DLBCL øges med alderen, og medianalderen ved diagnosetidspunktet er 67 år [4]. DLBCL-patienter udgør en meget heterogen gruppe, hvor behandlingsvalg efter første linje i høj grad afhænger af parametre som alder, WHO-performance score (indeks for funktionsniveau), komorbiditet, tidligere behandlinger og patientpræferencer. Størstedelen af patienterne, heraf en stor andel over 65 år, vil være i stand til at tåle standardbehandling i første linje som består af kombinationskemoterapi (typisk R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, og prednison). Patienter, som får relaps eller er refraktære overfor førstelinjebehandlingen, og som er under 65-70 år, kan efterfølgende tilbydes konsoliderende højdosis kemoterapi i kombination med stamcelletransplantation [4]. Alder over 75 år og en performancestatus større end 2 er forbundet med en højere rate af komplikationer og et dårligere udfald [4,5].

DLBCL viser sig typisk som en eller flere forstørrede lymfeknuder, ofte på hals, i mediastinum og/eller i abdomen [4]. Hos 40 % af patienterne kan sygdommen lokaliseres til andet væv. Prognosen er stadiafhængig og forværres med antallet af ekstranodale manifestationer [4].

Omkring 35 % af alle DLBCL-patienter vil opleve relaps eller være refraktære overfor førstelinjebehandling [4,5]. Medicinrådet skønner, at 150 DLBCL-patienter årligt vil være kandidater til behandling i anden eller tredje linje i Danmark. Af disse vil 100 patienter ikke være egnede til stamcelletransplantation grundet alder, dårlig performance status, komorbiditet, toleranceproblemer med forudgående kemoterapi før højdosis kemoterapi eller insufficient respons på induktionskemoterapi før HDT. Omtrent 60 % af de HDT-



egnede patienter (dvs. ca. 30) forventes at være R/R indenfor 12 måneder efter fuldført førstelinjebehandling.

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

Fra diagnosetidspunkt er 5-års overlevelsen for danske DLBCL-patienter 65 % [1]. Prognosen for de ca. 50 HDT-egnede patienter med R/R DLBCL er bedre end for ikke HDT-egnede patienter. I det internationale kliniske studie CORAL [2], hvor effekten af R-ICE blev sammenlignet med R-DHAP for HDT-egnede R/R DLBCL-patienter efter 1. linjebehandling (R-CHOP-[lignende]), var 3-års overlevelsen 49 % (40 % for patienter, der tidligere havde modtaget rituximab) for begge behandlingsarme.

Idet ikke alle HDT-egnede patienter vil kunne gennemføre et HDT-forløb med efterfølgende autolog stamcelletransplantation pga. manglende respons, progression eller uacceptabel toksicitet, kan populationen af DLBCL-patienter opdeles efter, hvorvidt de gennemfører HDT og autolog stamcelletransplantation eller skifter til 3. linjebehandling pga. manglende respons eller uacceptabel toksicitet. For patienter, der gennemfører HDT og stamcelletransplantation, forventes OS at være bedre end for patienter, der skifter til 3. linjebehandling [3,6–8].

1.3 Axicabtagene ciloleucel (axi-cel)

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

Axi-cel er et CD19-rettet genetisk modificeret autologt T-celle-immunterapiprodukt, der binder til CD19-udtrykkende cancerceller og normale B-celler. Derfor må den enkelte patient først leukafereres. Fra leukafereseproduktet isoleres og aktiveres T-lymfocytter, der efterfølgende genmanipuleres til at udtrykke den specifikke CD19 CAR. Til sidst ekspanderes CAR-T-cellerne. Det færdige produkt reinfunderes i patienten, som forinden har fået en forbehandling med lymfocytdepleterende kemoterapi, som beskrives nedenfor.

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

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



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

Denne rapport vedrører en indikationsudvidelse for axi-cel til behandling af voksne patienter med diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og high-grade B-cellelymfom (HGBL), der recidiverer inden for 12 måneder efter gennemførelse af, eller er refraktær til, førstelinje kemo-immunterapi.

Axi-cel er desuden indiceret til behandling af voksne patienter med R/R DLBCL og primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom efter to eller flere andre systemiske behandlinger. Medicinrådet har 15. maj 2019 vurderet og ikke anbefalet axi-cel til denne indikation. Medicinrådet har 2. april 2023 besluttet at igangsætte en revurdering af axi-cel som 3. linjebehandling.

1.4 Nuværende behandling

I henhold til de nuværende kliniske retningslinjer anbefales remissionsinducerende kemoterapi efterfulgt af højdosiskemoterapi med stamcelletransplantation til patienter under 65-70 år med R/R DLBCL [3]. Den remissionsinducerende kemoterapi består af: rituximab i kombination med dexamethason, cytarabin og cisplatin (R-DHAP); eller rituximab i kombination med ifosfamid, carboplatin og etoposid (R-ICE).

For patienter, der er egnede til HDT, men hvor forløbet kan være forbundet med betydelig toksicitet, f.eks. patienter der er $\geq 65-70$ år gamle, kan rituximab i kombination med gemcitabin, dexamethason og cisplatin (R-GDP) anvendes med efterfølgende stillingtagen til HDT, afhængig af den faktiske toksicitet [9].

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

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

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har vedlagt det direkte sammenlignende kliniske studie ZUMA-7 og har derfor jf. Medicinrådets metoder ikke udført nogen systematisk litteratursøgning.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 1. Studier, som Medicinerådets vurdering baserer sig på

Studienavn og NCT-nummer	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ZUMA-7, [10] NCT03391466	Patienter med R/R DLBCL < 12 måneder, der er kandidater til HDT med stamcellestøtte	Axi-cel	SoC	Primært effekt mål: EFS Sekundære effekt mål: ORR, OS, PFS, DOR, sikkerhed, EQ-VAS & EQ-5D-5L	EFS, OS, TTNT, EQ-5D-5L, sikkerhedsdata

Forkortelser: DOR = *duration of respons*, EFS = *event free survival*, EQ = EuroQoL, ORR = *objective respons rate*, OS = *overall survival*, PFS = *progression free survival*, TTNT = *time to next treatment*, VAS = *visual analog scale*.

Ansøger har vedlagt en tabel over igangværende studier af axi-cel (se bilag 9.1).



2.2.1 ZUMA-7

ZUMA-7 [10,11] er et open-label, multicenter fase-III klinisk studie, hvor R/R DLBCL patienter (n=359), der kandiderer til stamcelletransplantation blev randomiseret 1:1 til enten axi-cel eller standardbehandling (SoC). 437 patienter blev screenet, hvoraf 359 blev randomiseret til behandling fordelt på 77 centre.

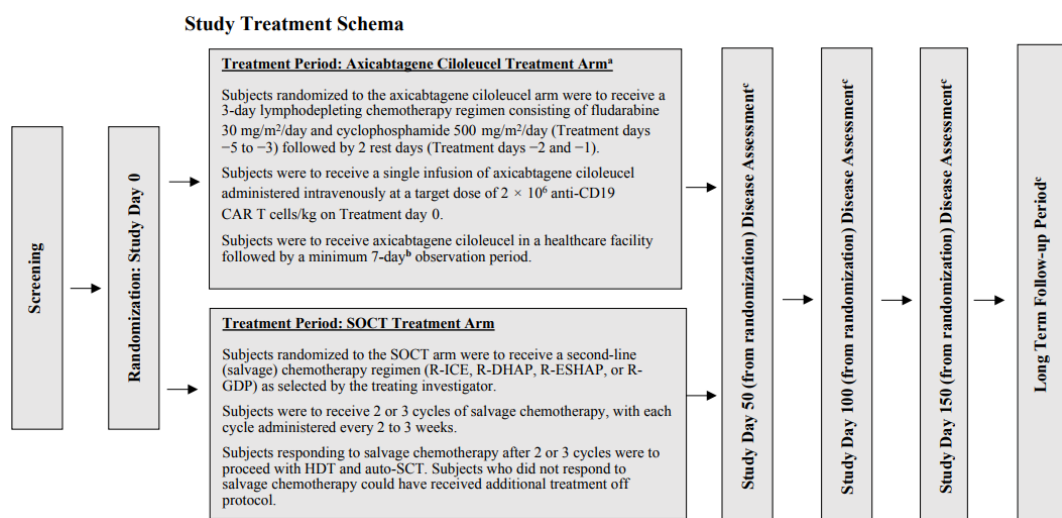
Patienterne blev stratificeret efter respons på førstelinjebehandling bestående af kemo-immunterapi (primært refraktær; relaps ≤ 6 måneder eller relaps > 6 måneder og ≤ 12 måneder) samt aldersjusteret *International Prognostic Index* (aIPI) (≤ 1 eller ≥ 2).

Patienter randomiseret til axi-cel blev behandlet med lymfodepleterende kemoterapi efterfulgt af en enkelt IV-infusion af axi-cel. Kun *bridging*-terapi med kortikosteroider var tilladt forud for lymfodepleterende kemoterapi (*bridging* med kemoterapi var ikke tilladt).

Patienter randomiseret til SoC blev behandlet med et enkelt protokol-defineret, platinbaseret *rescue* kemoterapiregime udvalgt af investigator. Patienter, der responderede på kemoterapien, fortsatte til HDT med eller uden total kropsbestråling, efterfulgt af autolog stamcelletransplantation (ASCT). Efterfølgende behandling (3L og derover) blev registreret i opfølgningstiden for alle inkluderede patienter.

Patienter, der ikke havde et respons på SoC, kunne modtage cellulær immunterapi uden for protokol (behandlingsskift). Patienter i SoC-gruppen, som fik tilbagefald eller ikke reagerede på behandlingen, kunne skifte til CAR T-celleterapi (f.eks. tisagenlecleucel eller axi-cel).

Det primære endemål var EFS bedømt ved *blinded central review*. Sekundære endemål var ORR, OS, EFS bedømt af investigator, PFS, DOR, varighed af CR, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet. Median opfølgningstid for ZUMA-7 på tidspunktet for modtagelse af ansøgningen var 24,9 måneder (udtræk fra 18. marts 2021).



Figur 1. Oversigt over behandlingsarme i ZUMA-7



I løbet af vurderingsprocessen, 5. juni 2023, er der blevet publiceret opfølgende overlevelsesdata fra ZUMA-7 [11]. Heri var den mediane opfølgningstid på 47,2 mdr., og minimum opfølgningstid var 39,8 mdr. Den nye publikation indeholder desuden OS-rater efter 4 år. Data fra den nye publikation har næsten dobbelt så lang opfølgningstid og resultaterne er derfor inkluderet i vurderingsrapporten.

Gilead har samme forbindelse opdateret den sundhedsøkonomiske analyse med det nyeste data (se afsnit 3.3). I gennemgangen af resultater i afsnit 2.4 er data vedr. overlevelse, EFS og PFS således fra det nyeste dataudtræk (47,2 måneders median opfølgning), mens øvrige resultater stammer fra dataudtrækket fra 18. marts 2021 (24,9 måneders median opfølgning).

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med R/R DLBCL \leq 12 måneder fra gennemført 1. linjebehandling, som er egnet til HDT med stamcelletransplantation	Der er forskel mellem studiepopulationen i ZUMA-7 og danske DLBCL-patienter, der er kandidater til HDT, og danske patienter, der ikke er kandidater til HDT.	Ækvivalent med sammenligning i effekt og sikkerhed
Intervention	Lymfodepleterende kemoterapi bestående af fludarabin 30 mg/m ² /dag og cyclophosphamid 500 mg/m ² /dag i 3 dage, efterfulgt af 2 hviledage før infusion af axicabtagene ciloleucel: 2 x 10 ⁶ anti-CD19 CAR T-celler/kg	Ansøgers beskrivelse svarer til Medicinrådets foreløbige forventning til behandling med axi-cel.	Ækvivalent med sammenligning i effekt og sikkerhed
Komparator	Protokoldefineret <i>rescue</i> kemoterapi (R-ICE, R-DHAP/R-DHAX, R-ESHAP eller R-BNP) valgt af investigator, administreres hver 2.-3. uge i 2-3 cyklusser. Patienter, der responderede <i>rescue</i> kemoterapi efter 2 eller 3 behandlingsserier, skulle	I dansk klinisk praksis anvendes R-ICE og R-DHAP. Alternativt R-GDP til mere skrøbelige patienter.	67 % modtager R-ICE i gennemsnitligt 2,7 serier. 33 % modtager R-DHAP i gennemsnitligt 2,7 serier. Patienter, der responderer, fortsætter til HDT med stamcelletransplantation.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	fortsætte med HDT-auto-SCT.		
Effekt mål	<u>Primært effekt mål</u> : EFS <u>Sekundære effekt mål</u> : ORR, OS, PFS, DOR, uønskede hændelser, helbredsrelateret livskvalitet	Data vedr. responsrater er ikke inkluderet i denne vurdering, fordi EFS, PFS og OS anses for dækkende for evalueringen af effekt.	EFS, OS, TTNT EQ-5D-5L Sikkerhedsdata (grad ≥ 3 bivirkninger)

2.3.1 Population i ZUMA-7

Tabel 3. Baselinekarakteristika i ZUMA-7

Baselinekarakteristika	Axi-cel (N = 180)	SoC (N = 179)	Total (N = 359)
Alder			
Median (spænd) – år	58 (21-80)	60 (26-81)	59 (21-81)
≥ 65 år – no. (%)	51 (28)	58 (32)	109 (30)
Mænd – no. (%)	110 (61)	127 (71)	237 (66)
ECOG performance-status score 1 – no. (%)	85 (48)	79 (44)	164 (46)
Sygdomsstadie – no. (%)			
I eller II	41 (23)	33 (18)	74 (21)
III eller IV	139 (77)	156 (82)	285 (79)
2L aldersjusteret IPI 2 eller 3, no. (%)	82 (46)	79 (44)	161 (45)
Molekylær undergruppe ifølge centralt laboratorie – no. (%)			
Germinal center B-cell-like	109 (61)	99 (55)	208 (58)
Activated B-cell-like	16 (9)	9 (5)	25 (7)
Ikke-klassificeret	17 (9)	14 (8)	31 (9)



Baselinekarakteristika	Axi-cel	SoC	Total
<i>Not applicable</i>	10 (6)	16 (9)	26 (7)
<i>Missing data</i>	28 (16)	41 (23)	69 (19)
Respons på førstelinjebehandling ved randomisering – no. (%)			
Primær refraktær sygdom	133 (74)	131 (73)	264 (74)
Relaps ved ≤ 12 måneder	47 (26)	48 (27)	95 (26)
Sygdomstype ifølge centralt laboratorie – no. (%)			
Diffuse large B-cell lymphoma	126 (70)	129 (67)	246 (69)
High-grade B-cell lymphoma	0	1 (1)	1 (<1)
High-grade B-cell lymphoma, inkl. rearrangement af <i>MYC</i> med <i>BCL2</i> eller <i>BCL6</i> eller begge	31 (17)	25 (14)	56 (16)
Ikke bekræftet eller <i>missing data</i>	18 (10)	28 (16)	46 (13)
Andre	5 (3)	5 (3)	10 (3)
Prognostisk markør ifølge centralt laboratorie – no. (%)			
High-grade B-cell lymphoma, double or triple hit	31 (17)	25 (14)	56 (16)
Double-expressor lymphoma	57 (32)	62 (35)	119 (33)
<i>MYC</i> rearrangement	15 (8)	7 (4)	22 (6)
<i>Not applicable</i>	74 (41)	70 (39)	144 (40)
<i>Missing data</i>	3 (2)	15 (8)	18 (5)
CD19⁺ status ved IHC – no. (%)¹	144 (80)	134 (75)	278 (77)
Knoglemarvsinvolvering – no. (%)	17 (9)	15 (8)	32 (9)
Forhøjet LDH – no. (%)	101 (56)	94 (53)	195 (54)
Median tumorbyrde (spænd) mm²	2123 (181-22.538)	2069 (251-20.117)	2118 (181-22.538)

¹ IHC-analyse for CD19-status var ikke et inklusionskriterium.

Behandlingsarmene i ZUMA-7 var generelt velafbalancerede, der er dog en forskel på 10 %-point mellem axi-cel- og SoC-armen ift. køn (Tabel 3).



I registerstudiet af Arboe et al. 2019 [12], der undersøger behandlingsintensitet og overlevelse i en dansk kohorte på 1228 R/R DLBCL-patienter, estimeres medianalderen til at være 71 år, hvoraf 68 % var ≥ 65 år. 50 % af patienterne var primært refraktære overfor førstelinjebehandling. Median tid til relaps var 348 dage. 33 % havde én komorbiditet, og 30 % havde ≥ 2 komorbiditeter. Ansøger angiver, at medianalderen for danske R/R DLBCL-patienter er 69 år på baggrund af interview med kliniske eksperter.

I registerstudiet af Harrysson et al. 2022 [13] af svenske patienter (n = 736) med R/R DLBCL, der havde modtaget kurativt intenderet behandling i førstelinje, er medianalderen 71 år. 28 % var primært refraktære og 34 % havde relaps ≤ 12 måneder fra førstelinjebehandling. 45 % havde forhøjet LDH; 67 % havde stadie III/IV sygdom og 33 % var i ECOG PS 0; 39 % i PS 1 og 15 % var i PS ≥ 2 (manglende data for 12 %). Ved relaps havde 63,3 % af patienterne IPI 2-5, og 14,7 % havde IPI 0-1 (manglende data for 22 %).

I ZUMA-7 [10] skulle patienterne have modtaget passende førstelinjebehandling inklusiv et anti-CD20 antistof (rituximab-eksponeret) og et anthracyclin samt være kandidater til HDT. Patienter blev screenet for tilstrækkelig organfunktion (knoglemarv, nyre, lever, lunge og hjertefunktion). Patienter måtte ikke have tegn på spredning af lymfom til hjerte eller centralnervesystem samt en række andre eksklusionskriterier.

Medianalderen i ZUMA-7 er 59 år (interval: 21 til 81 år), og 30 % var ≥ 65 år. Størstedelen (66 %) var mænd og 75 % blev randomiseret i Nordamerika. 74 % af patienterne var primært refraktære og resterende 26 % havde relaps ≤ 12 måneder fra førstelinjebehandling. 54 % havde forhøjet LDH; 79 % havde stadie III/IV sygdom og 54 % var i ECOG PS 0; 46 % i PS 1. 45 % havde IPI 2-3 og 55 % 0-1.

Medianalderen ved tilbagefald i dansk klinisk praksis er 69 år sammenlignet med en medianalder for den samlede ZUMA-7-population på 59 år med et aldersspænd på 21-81 år. Omkring 67 % af dem, der får tilbagefald, er ≥ 65 år i Danmark. I ZUMA-7 er 30 % af studiepopulationen ≥ 65 år.

I dansk klinisk praksis har 50 % af den samlede R/R patientgruppe primær refraktær sygdom (versus relaps) efter førstelinjebehandling. Dvs. har stabil sygdom (SD) som bedste respons på førstelinjebehandling. I ZUMA-7 er det tilsvarende 74 % af studiepopulationen, der har primær refraktær sygdom efter førstelinjebehandling. Da danske data er baseret på alle R/R patienter (inkl. patienter med relaps efter > 12 måneder), og da de anvendte definitioner for refraktær sygdom ikke er enslydende, kan disse andele imidlertid ikke sammenlignes direkte.

Medicinrådets vurdering af population

Den samlede danske population af patienter med refraktær DLBCL eller relaps adskiller sig fra studiepopulationen i ZUMA-7 på en række punkter.

Først og fremmest er patienterne i ZUMA-7 gennemsnitligt yngre og har bedre performancestatus end den samlede danske population af R/R DLBCL-patienter. Det kan hænge sammen med, at patienter i ZUMA-7 skulle være kandidater til HDT med efterfølgende stamcelletransplantation. Til trods for den gennemsnitligt lavere alder i



ZUMA-7 blev patienter på op til 81 år allokeret til HDT med stamcelletransplantation i studiet, hvilket er ulig dansk praksis, hvor kandidater til HDT som regel er < 65 år og maksimalt 70 år. Oplysninger fra ansøger viser, at 26 patienter ≥ 70 år, heraf 11 patienter ≥ 75 , blev allokeret til SoC-armen bestående af HDT med stamcelletransplantation. Det fremgår ikke, hvor mange af disse ældre patienter, der gennemførte hele forløbet. Medicinrådet bemærker i den forbindelse, at det kun er 74 patienter ud af 179 (41 %) i SoC-armen i ZUMA-7, der får høstet stamceller. I dansk klinisk praksis vil man forvente, at det som minimum er halvdelen.

Studiepopulationen i ZUMA-7 er selekteret på baggrund af almentilstand og komorbiditet, hvor det i registerstudiet af Arboe et al. [12] fremgår, at 63 % af den danske kohorte havde ≥ 1 komorbiditet. Medicinrådet vurderer, at ca. 1/3-del af danske patienter, der lever op til indikationen, ikke vil leve op til ZUMA-7's inklusionskriterier vedr. antal trombocytter, forekomst af dybe venetromboser, almentilstand, knoglemarvsfunktion og CNS-involvering.

Der er således forskel mellem studiepopulationen i ZUMA-7 og den population, som indikationen beskriver. Derudover er der forskel mellem ZUMA-7 og dansk klinisk praksis ift., hvornår DLBCL-patienter vurderes at være kandidater til HDT med efterfølgende stamcellebehandling.

I ZUMA-7 var overgangsbehandling (*bridging therapy*) med kemoterapi fra randomisering og til infusion af axi-cel ikke tilladt. Dog modtog 36 % af patienterne overgangsbehandling med glukokortikoider. Det er i modsætning til de kliniske studier TRANSFORM og BELINDA, der undersøger andre CAR-T produkter, men til samme population. I TRANSFORM var der 63 %, der havde behov for behandling inden infusion og i BELINDA var det 83 %. Medicinrådet vurderer, at en del af patienterne, der lever op til ZUMA-7 indikationen, har behov for *bridging* før CAR-T afhængigt af tidshorizonten for CAR-T infusion.

2.3.2 Intervention

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

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

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

I ZUMA-7 var median tid fra randomisering til axi-cel infusion 29 dage. Median tid fra leukaferease til, at produktet blev klarmeldt til investigator, var 13 dage. Median tid fra leukaferease til, at produktet blev leveret til behandlingsstedet, var 18 dage.



Medicinrådets vurdering af intervention

Ovenstående beskrivelse svarer til Medicinrådets foreløbige forventning til behandling med axi-cel i dansk praksis. Medicinrådet bemærker dog, at det er usikkert, om ventetiden fra leukaferese til infusion observeret i ZUMA-7 kan reproduceres i klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

I studiet blev der givet enten to eller tre behandlingsserier af kemoimmunterapi (bestående af R-ICE, R-ESHAP, R-GDP, R-DHAP eller R-DHAX) med ca. 2-3 uger mellem hver serie. I Danmark anvendes primært R-DHAP eller R-ICE. En behandlingsserie forløber over 4 dage og indeholder:

R-DHAP

- Rituximab 375 mg/m² IV
- Cisplatin 100 mg/m² IV
- Cytarabin 2000 mg/m² IV
- Dexamethason 40 mg oralt

R-ICE

- Rituximab 375 mg/m² IV
- Ifosfamid 5000 mg/m² IV
- Carboplatin 400 mg/m² IV
- Etoposid 100 mg/m² IV

I SoC-armen i ZUMA-7 modtog 16 (10 %) af patienterne én behandlingsserie, 91 (54 %) modtog to behandlingsserier, og 61 (36 %) modtog tre behandlingsserier. Såfremt patienten i ZUMA-7 opnåede CR/PR på induktionsbehandlingen, ville patienten kunne behandles med BEAM (se nedenfor) og efterfølgende infusion af stamceller.

BEAM

- Carmustin 300 mg/m² IV
- Etoposid 200 mg/m² IV
- Cytarabin 200 mg/m² IV
- Melphalan 140 mg/m² IV

Medicinrådets vurdering af komparator

I dansk klinisk praksis vil der primært blive anvendt R-ICE og R-DHAP – alternativt R-GDP for ældre patienter, hvor HDT-forløb kan være forbundet med betydelig toksicitet. I ZUMA-7 modtog 50 % af patienterne i SoC-armen R-ICE, 25 % R-GDP og 22 % R-DHAP/R-DHAX. Der var ikke markante forskelligheder i andelen af patienter, der opnåede CR/PR med de forskellige induktionsregimer.



2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for EFS, ORR pr. *blinded central assessment*, OS, PFS, DOR, uønskede hændelser og helbredsrelateret livskvalitet.

Medicinerådets vurdering af effektmål

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

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Direkte sammenligning på baggrund af det kliniske studie ZUMA-7.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4. Oversigt over effektestimater

Effektmål	Axi-cel	SoC	Forskel
Median OS	NE (95 % CI: 28,6; NE)	31,1 måneder (95 % CI: 17,1; NE)	NE HR: 0,73 (95 % CI: 0,54; 0,98)
4-års OS-rate	54,6 % (95% CI: 47,0; 61,6)	46,0 % (95% CI: 38,4; 53,2)	8,6 %-point
Median OS justeret for overkrydsning*	■	■	■
Median EFS	10,8 måneder (95 % CI: 5,0, 25,5)	2,3 måneder (95 % CI: 1,7, 3,1)	8,5 måneder HR: 0,42 (95 % CI: 0,33; 0,55)
Median PFS	14,7 måneder (95 % CI: 5,4; 43,5)	3,7 måneder (95 % CI: 2,9; 5,3)	11 måneder HR: 0,51 (95 % CI: 0,38; 0,67)
Andel patienter med grad ≥ 3 uønsket hændelse	91 % (95 % CI: 87; 95)	83 % (95 % CI: 78; 89)	8 % (95 % CI: 1, 15) RR: 1,1 (95 % CI: 1,0; 1,2)
Andel patienter med mindst en alvorlig uønsket hændelse	50 % (95 % CI: 43; 58)	46 % (95 % CI: 38; 53)	4 % (95 % CI: - 6,5, 15) RR: 1,1 (95 % CI: 0,9; 1,4)

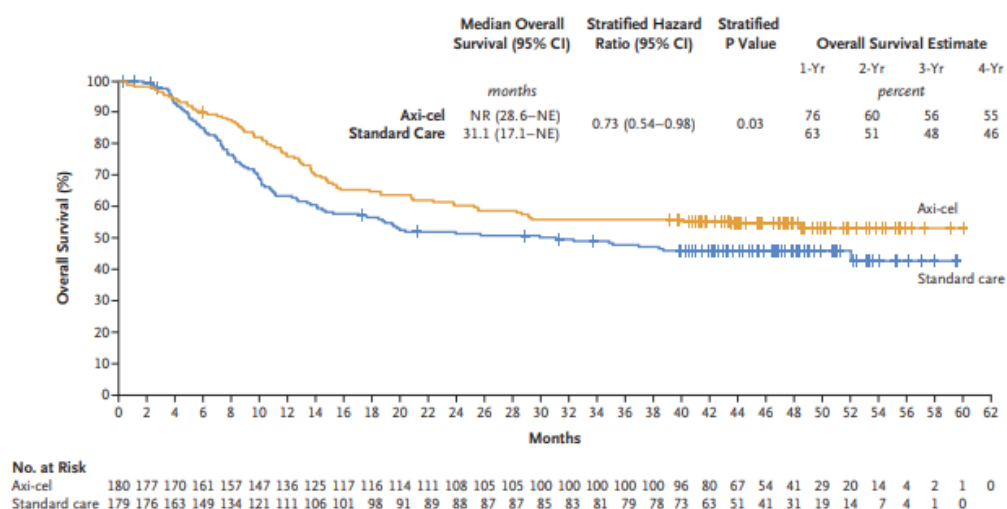
Forkortelser: NE = *not estimable*. Effektestimater baseret på udtræk med længst mulig opfølgning. * 57 % af patienter i SoC-armen fik efterfølgende behandling med CAR-T celleterapi. Justeringen af OS-data er foretaget med RPSFTM med fuld recensurering – se afsnit 2.4.3



2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

Samlet overlevelse var et sekundært endemål i ZUMA-7 og defineret som tiden fra randomisering til død uanset årsag.

Ved seneste opfølgning (median 47,2 mdr.) var der i alt 82 (46 %) dødsfald i axi-cel-armen og 85 (53 %) dødsfald i SoC-armen [11]. Median OS er ikke nået i axi-cel-armen (95 % CI: 28,6; NE, se Figur 2). I SoC-armen var median OS 31,1 mdr. (95 % CI: 17,1; NE). Stratificeret hazard ratio (HR) for død var 0,73 (95 % CI: 0,53; 0,98). Efter fire år var 55 % af patienterne behandlet med axi-cel i live sammenlignet med 46 % i SoC-gruppen.



Figur 2. KM-data for overlevelse fra ZUMA-7 [11]

Overkrydsning

I ZUMA-7 studiet modtog 102 ud af 179 patienter (57 %) i SoC-armen anden autolog CD19 CAR-T-celle terapi uden for protokol (78 % fik axi-cel) [11]. Ansøger har justeret for overkrydsning, da CAR-T behandling ikke er anbefalet som standardbehandling i tredje linje i dansk klinisk praksis. Derudover var der 19 patienter (11 %) i axi-cel-armen, der efterfølgende modtog behandling med stamcellestøtte, både autolog og allogent.

Ansøger beskriver overordnet to metoder til at justere for overkrydsning. *Rank preserving structural failure time* (RPSFT) og *inverse probability censoring weights* (IPCW).

RPSFT-metoden forsøger at estimere de overlevelsestider, der ville være observeret, såfremt overkrydsning ikke var foregået (*counterfactual survival times*). Metoden beror bl.a. på en antagelse om *common treatment effect*. Det indebærer, at effekten af axi-cel er ens ved randomisering i forhold til ved senere overkrydsning i studiet. Dvs. i dette eksempel, at effekten af axi-cel er lige stor i 2. som i 3. linje.

IPCW-metoden censurerer patienter, der overkrydser og kompenserer for dette ved at vægte de tilbageværende patienter på baggrund af de censurerede patienters kovariater



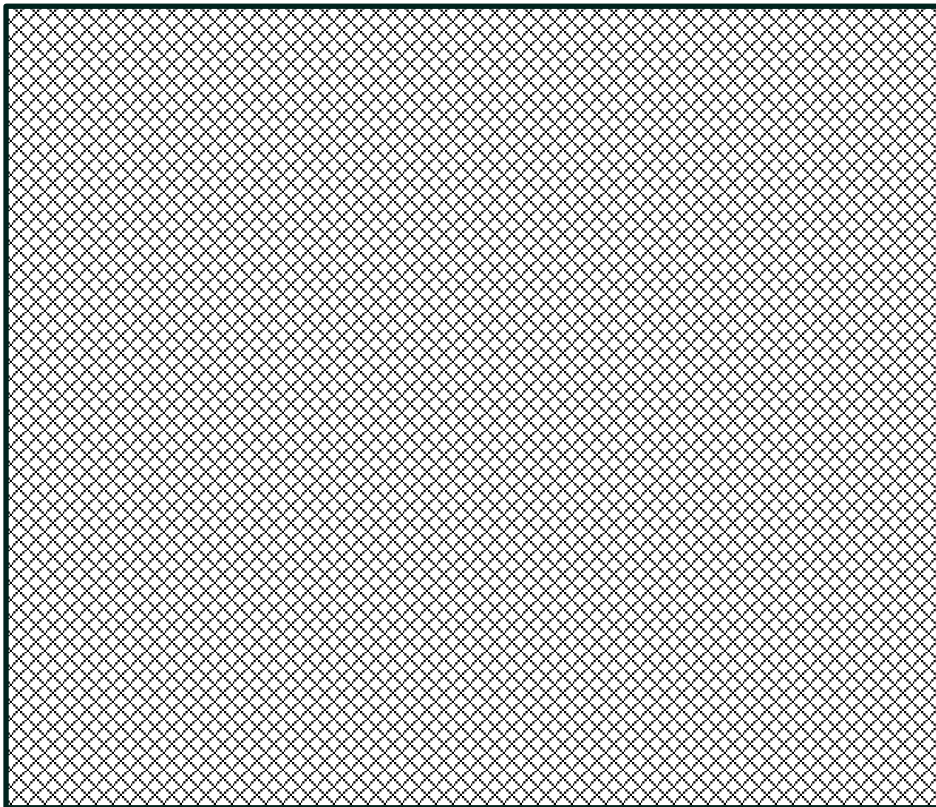
således, at fordelingen af kovariater ikke ændres. IPCW-metoden forudsætter, at alle kovariater, der påvirker sandsynligheden for at krydse over eller dø, er tilgængelige.

Neden for i Tabel 5 har ansøger listet HR for død estimeret med henholdsvis RPSFT og IPCW. Ansøger argumenterer med udgangspunkt i estimeret HR fra en tidligere indirekte sammenligning af det kliniske studie ZUMA-1 overfor det observationelle studie, SCHOLAR-1, at RPSFT-justering med fuld re-censurering er mest passende at anvende. Kaplan-Meier data justeret ved RPSFT er vist i Figur 3.

Tabel 5. HR for OS ved justering med RPSFT og IPCW

Model	Axi-cel – median OS, mdr. (95 % CI)	SoC – median OS, mdr. (95 % CI)	HR (95 % CI)
Ingen justering	NE (28,6; NE)	31,1 (17,6; NE)	0,73 (0,53; 0,98)
IPCW*	■	■	■
RPSFTM, ingen recensurering	■	■	■
RPSFTM, fuld recensurering	■	■	■
RPSFTM, recensurering – kun patienter, der overkrydser	■	■	■

NE = Not estimable. * IPCW overkrydsningsanalysen er foretaget pba. af det dataudtræk, der ligger til grund for ansøgningen fra 18. marts 2021, dvs. med en median opfølgning på 24,9 mdr. Øvrige analyser er baseret på data med længere opfølgning (47,2 mdr. median) publiceret 5. juni 2023 [11].



Figur 3. Kaplan-Meier-plot af OS-data fra ZUMA-7 justeret for overkrydsning med RPSFTM med fuld recensurering

Medicinrådets vurdering af OS

Overkrydsningen i studiet fra SoC til axi-cel eller tisagenlecleucel vanskeliggør fortolkningen af effekten på OS i en dansk klinisk kontekst, da CAR-T ikke er standardbehandling i 3. linjebehandling af DLBCL. Ansøger justerer for dette vha. RPSFT-metoden, som er en standardmetode, der anvendes til at justere for overkrydsning [14]. Metoden beror på en antagelse om, at effekten af behandling i dette eksempel er den samme i 2. linje som i 3. linje. Dvs. før HDT – og efter HDT-behandling. Det er usikkert, hvorvidt denne antagelse er opfyldt. Justeringen med RPSFT betyder også, at estimatpræcisionen reduceres (bredere konfidensinterval).

Ved seneste opfølgning efter 42,7 måneder er medianen fortsat ikke nået for axi-cel-gruppen.

Medicinrådet vurderer endvidere, at der er en del af patientpopulationen, der vil have god effekt af den nuværende 2. linjebehandling. Det gælder for patienter, der opnår et komplet eller partielt respons (CR/PR) på induktionsbehandlingen, og derfor tilbydes HDT med stamcellestøtte. Denne subgruppe, dvs. patienter med respons på induktionsbehandling, som når frem til stamcelletransplantation, udgør i dansk klinisk praksis ca. 50 % af patientpopulationen, og knapt halvdelen af disse vil være i live efter 5 år.



I det danske registerstudie af Arboe et al. 2019 [12] var overlevelsen for rituximab-eksponerede patienter (n=194), der modtog stamcelletransplantation i 2. linje mediant 38,5 måneder med en 5-års overlevelsesrate på 46 % (95% CI: 37 %; 59 %). For den samlede gruppe af patienter, der påbegyndte induktionsbehandling (svarende til SoC-populationen i ZUMA-7), var 5-års overlevelsesraten 31 % (95 % CI: 25; 39). I et retrospektivt studie af Tun et al. 2022 [15] undersøges overlevelsen hos amerikanske patienter med R/R DLBCL, der havde modtaget R-CHOP(-lignende) behandling i 1. linje og induktionsbehandling samt gennemført HDT og stamcelletransplantation. Median tid til 1. relaps for denne population var 1 år, og 62 % af patienterne var primært refraktære eller havde 1. relaps inden for 12 måneder. Median OS var i denne kohorte 5,4 år (95 % CI, 4,2; 7,4). Det er væsentligt at bemærke, at både Arboe et al. 2019 og Tun et al. 2022, modsat ZUMA-7 inkluderede alle R/R patienter, inkl. patienter med relaps efter > 12 måneder. Derfor må det formodes, at populationerne i de to registerstudier havde større sandsynlighed for at have kemosensitiv sygdom end populationen i ZUMA-7, og som konsekvens kan resultaterne ikke sammenholdes direkte.

I det retrospektive studie af Shadman et al. 2022 [16] sammenlignes patienter, der enten har modtaget HDT med stamcellestøtte eller axi-cel efter partiel remission. Vha. propensity score matching sammenlignes populationerne, og for hele gruppen estimeres HR til 1,63 (95 % CI: 1,14; 2,33) for axi-cel vs. HDT.

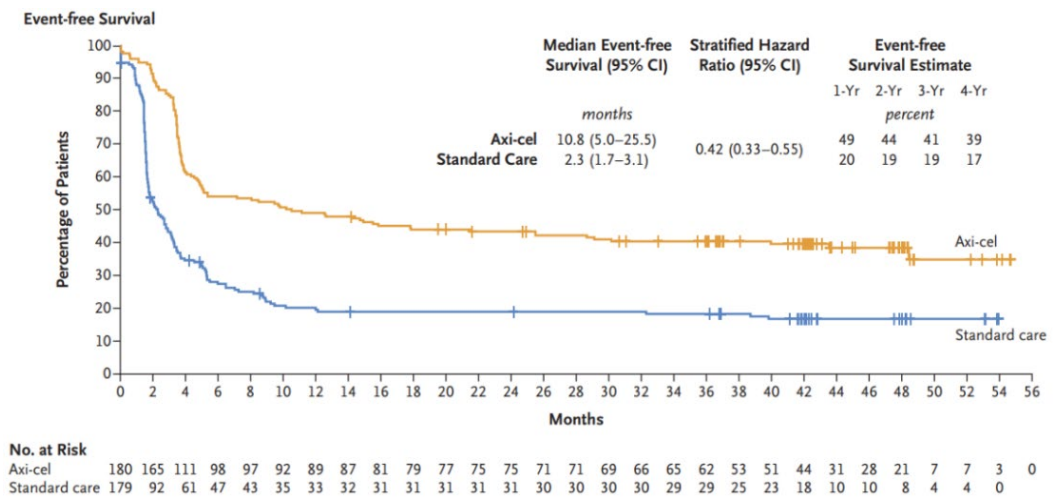
Disse data indikerer, at man kan ikke ud fra ZUMA-7 studiet sikkert konkludere, at overlevelsen efter CAR-T er bedre end standardbehandling i subgruppen, som gennemførte HDT og stamcellestøtte. Medicinrådet har anmodet om OS-data for patienter, der opnår CR/PR i SoC-armen i ZUMA-7, men det har ansøger ikke leveret. Dog foreligger der heller ikke data, som sammenligner axi-cel med den del af SoC-gruppen, som ikke responderede på kemoterapi, eller af anden årsag ikke var kandidater til HDT.

Trods usikkerhederne taler de justerede såvel som ujusterede OS-resultater dog for, at axi-cel har et kurativt potentiale for en del af patienterne, hvilket understøttes af resultater for EFS og PFS (afsnit 2.4.4 og 2.4.5 nedenfor). Det understøttes endvidere af resultater med 63,1 måneders median opfølgning fra ZUMA-1, der undersøgte axi-cel som tredjelinjebehandling af R/R DLBCL. I ZUMA-1 ses der tilsvarende et OS-plateau, og overlevelsesraten efter 5 år var 42,6 % [17].

2.4.4 Eventfri overlevelse (*Event-free survival (EFS)*)

I ZUMA-7 var eventfri overlevelse (EFS) det primære effektmål. EFS er et sammensat effektmål for tid til død, til næste behandling og tid til progression pr. Lugano-klassifikationen fra 2014 vurderet ved blindet uafhængigt centralt review (BICR). Patienter, for hvem bedste respons på behandling ind til dag 150 er stabil sygdom (SD), vil også indgå som en hændelse i EFS i ZUMA-7.

Baseret på det senest publicerede udtræk fra 5. juni 2023 var median EFS 10,8 måneder (95 % CI: 5,0; 25,5) i axi-cel-armen vs. 2,3 måneder (95 % CI: 1,7; 3,1) i SoC-armen [11]. Det medfører en forskel på 8,5 måneder i median EFS. HR for EFS var 0,42 (95 % CI: 0,33; 0,55, se Figur 4).



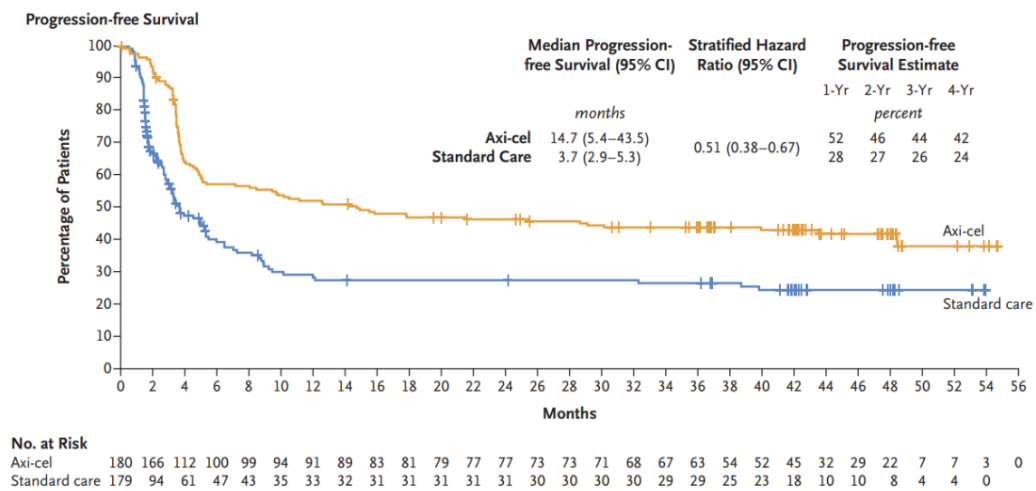
Figur 4. Kaplan-Meier-plot af EFS-data fra ZUMA-7 studiet [11]

2.4.5 Progressionsfri overlevelse (PFS)

I ZUMA-7 var progressionsfri overlevelse (PFS) (investigator bedømt) et sekundært effektmål. PFS er et sammensat effektmål og bruges til at skelne mellem patienter, som opnår en stabilisering/forbedring af symptomer, og patienter, som progredierer eller dør. I ZUMA-7 er progression defineret ved Lugano kriterierne fra 2014 [18]. PFS kan være et surrogatmål for OS, hvis der er en valideret korrelation mellem PFS og OS for pågældende sygdom, behandling og behandlingslinje.

I ZUMA-7 blev patienter, der modtog ny behandling uden forudgående progression, censureret i analysen af PFS. Det inkluderer patienter, der ikke kunne tolerere HDT-behandling, eller patienter, der ikke opnåede CR/PR på induktionsbehandlingen.

Baseret på det senest publicerede udtræk fra 5. juni 2023 er median tid til progression eller død 14,7 måneder (95 % CI: 5,4; 43,5) i axi-cel-armen vs. 3,7 måneder (95 % CI: 2,9; 5,3) i SoC-armen (Figur 5) [11]. Det medfører en forskel på 11 måneder for median PFS. HR for progression eller død er 0,51 (95 % CI: 0,38; 0,67), se Figur 5.



Figur 5. Kaplan-Meier-data for PFS fra ZUMA-7 [11]

Medicinerådets vurdering af PFS

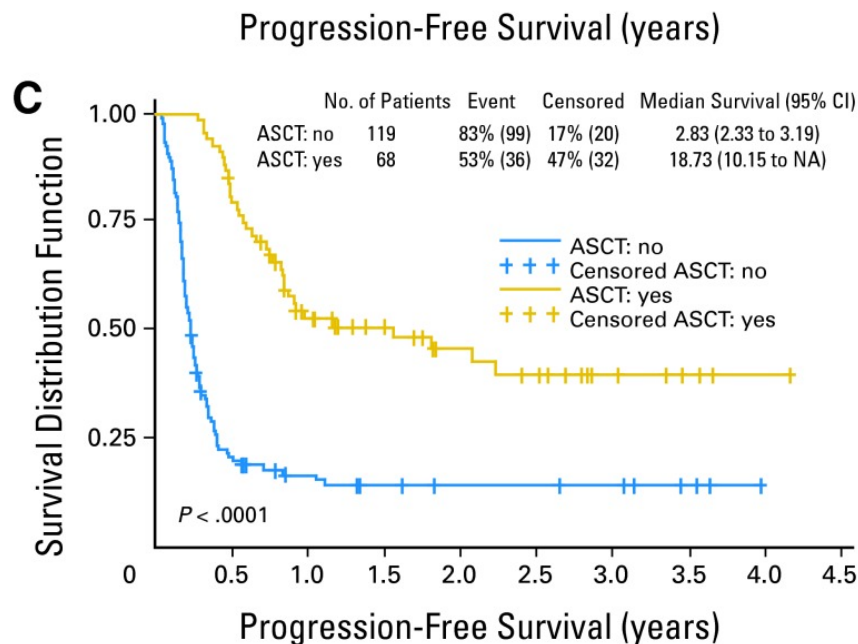
Det vanskeligør fortolkningen af PFS i ZUMA-7, at patienter i SoC-armen, der ikke kan tolerere HDT-behandling eller ikke opnår CR/PR, censureres, og at disse patienter udgør en væsentlig andel af populationen. Det medfører mange tidlige censureringer i opgørelsen af PFS, da en stor andel af patienter i SoC-armen skifter behandling inden for de første 6 måneder. Dette betyder, at der er 47 ud af 179 patienter tilbage efter 6-måneders opfølgning i SoC-armen.

Ligesom ift. OS (afsnit 2.4.3) forventer Medicinerådet, at patienter, der opnår CR/PR og gennemfører HDT og stamcelletransplantation, vil have en god effekt af den nuværende andenlinjebehandling.

Det retrospektive studie af Tun et al. 2022 [15] beskriver amerikanske patienter med R/R DLBCL, der havde modtaget R-CHOP(-lignende) behandling i 1. linje og induktionsbehandling samt gennemført HDT og stamcelletransplantation. Median tid til første relaps var 1 år. 62 % af patienterne var primært refraktære eller havde første relaps inden for 12 måneder. Median PFS i den samlede SoC-kohorte var 2,7 år (95 % CI: 1,5; 4,3).

Ligeledes er der i det kliniske studie CORAL [2] opgjort PFS for patienter, der er primært refraktære eller har første relaps inden for 12 måneder, og som gennemfører HDT og stamcelletransplanteres. Her er median PFS for de 68 patienter, der modtager stamcelletransplantation 18,7 måneder vs. 2,8 måneder for patienter, der ikke stamcelletransplanteres (Figur 6).

Ovenstående data viser, at man ikke med sikkerhed ud fra ZUMA-7 kan konkludere en øget PFS ved behandling med axi-cel, hvis man udelukkende havde sammenlignet med patienter, der opnår CR/PR på induktionsbehandling og efterfølgende gennemgår HDT med stamcellestøtte. Medicinerådet har anmodet om PFS-data for patienter, der opnår CR/PR i SoC-armen i ZUMA-7, men det har ansøger ikke leveret. Der foreligger heller ikke data, som sammenligner axi-cel med den del af SoC-gruppen, som ikke responderede på kemoterapi, eller af anden årsag ikke var kandidater til HDT.



Figur 6. PFS som funktion af gennemført versus ikke-gennemført stamcelletransplantation
Patienter, som tidligere har modtaget et rituximab-holdigt regime, og som er R/R < 12 måneder fra diagnostidspunktet. Data stammer fra CORAL [2].

2.4.6 Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har indsendt resultater fra ZUMA-7, hvor patienternes helbredsrelaterede livskvalitet blev målt med EQ-5D-5L. EQ-5D-5L er et generisk spørgeskema vedr. helbredsrelateret livskvalitet, som evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression. Disse data anvendes i udregning af QALY. EQ-5D-5L-spørgeskemaet indeholder en visuel analog skala (EQ-VAS), der giver et aggregeret estimat for patientens selvrapporterede helbredstilstand på en skala fra 0 til 100 (0 og 100 er hhv. det værst og det bedst tænkelige helbred). I ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed præsenteres målinger fra EQ-VAS.

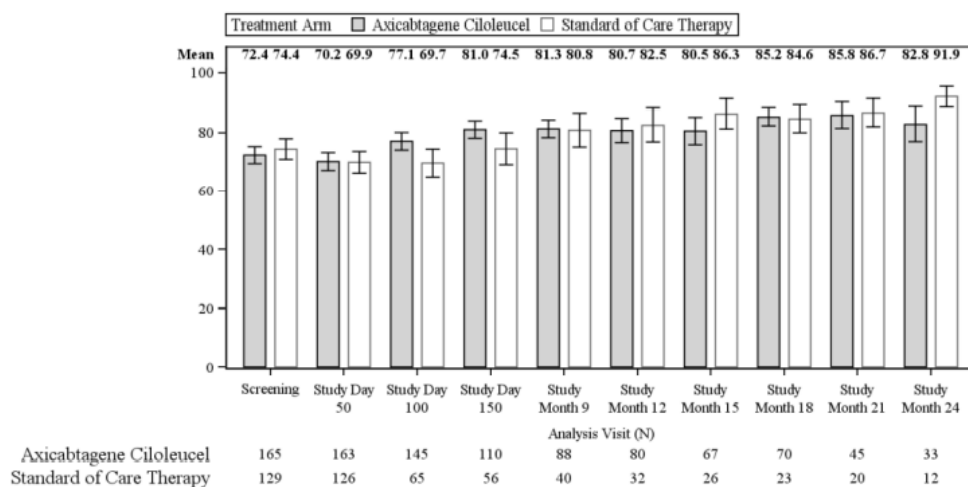
2.4.6.1 EQ-VAS

I ZUMA-7 blev EQ-VAS målt ved: screening; ved start af kemoterapi (inden for fem dage efter randomisering i SoC-armen og fem dage før infusion af axi-cel; ved axi-cel-administrationen eller stamcelletransplantation, ved dag 50 (-7 til +21 dage efter randomisering), ved dag 100 (± 14 dage) og dag 150 (± 14 dage).

Fra 9 til 24 måneders opfølgning blev EQ-VAS kun målt hver 3. måned (± 28 dage). Ud af de 359 patienter, der var inkluderet i ZUMA-7, var der en baseline-måling og mere end én opfølgingsmåling indtil dag 150 for 296 patienter i alt (165 i axi-cel-armen og 129 i SoC-armen). De præsenterede data vedrørende livskvalitet stammer fra udtrækket fra den 18. marts 2021, dvs. med 24,9 måneders median opfølgning.



EQ-VAS-målinger ved baseline var 72,4 for axi-cel og 74,4 for SoC.



Figur 7. EQ-VAS score (gennemsnit, [95 % CI]) over tid. OBS: data on file (Gilead)

Data er også analyseret med en *mixed effects model for repeated measures* (MMRM). Resultaterne fremgår af Tabel 6. Ansøger fremhæver, at der er en statistisk signifikant forskel ved 100 og 150 dage.

Tabel 6. EQ-VAS-resultater med MMRM

EQ-5D-5L VAS MMRM	Estimat, forskel (95 % CI)	P-værdi
Dag 100	13,7 (8,5, 18,8)	< 0,0001
Dag 150	11,3 (5,4, 17,1)	0,0004
Måned nr. 9	3,8 (-2,3, 10,0)	0,2549
Måned nr. 12	0,3 (-6,3, 6,8)	nd
Måned nr. 15	-3,4 (-10,4, 3,6)	nd

Forkortelser: nd = *not determined*.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Der er en signifikant forskel i EQ-VAS ved 100 og 150 dage, hvilket muligvis skyldes, at behandlingen i SoC-armen stadig kan pågå ved dag 100 og efter, mens axi-cel behandlingen er overstået. Forskellen udlignes dog efter dag 150. Der er mange censureringer i SoC-armen pga. tidligere beskrevet frafald i SoC-armen som følge af f.eks. behandlingsskift og uacceptabel toksicitet.

Medicinrådet vurderer på det foreliggende datagrundlag, at det ikke kan konkluderes, at der er en klinisk meningsfyldt forskel i helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-VAS.

Til at udregne QALY anvendes tilsvarende EQ-5D-5L-data fra ZUMA-7 til at modellere helbredsrelateret livskvalitet for DLBCL-patienter ved 2. linjebehandling, se afsnit 3.3.



2.5 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger præsenterer sikkerhedsdata for sikkerhedspopulationen fra det kliniske studie ZUMA-7. Flere af nedenstående afsnit indeholder desuden data fra EPAR [19], som også inkluderer patienter, der fik axi-cel i ZUMA-1.

Sikkerhedspopulation fra ZUMA-7 omfatter patienter i axi-cel-armen, der modtog én axi-cel infusion (n = 170), og patienter i SoC-armen, der modtog mindst én dosis kemoterapi (n = 168). Der var ikke væsentlige forskelle på sikkerhedsdata mellem udtrækket fra 18. marts 2021 (24,9 mdr. median opfølgning) og det senest publicerede data med median opfølgning på 47,2 mdr. Dette afsnit er derfor udelukkende baseret på data fra udtrækket fra 18. marts 2021.

Nedenfor i Tabel 7 har ansøger angivet andelen af patienter, der oplever mindst én *treatment emergent adverse event* (TEAE) (enhver uønsket hændelse, der er forværret eller opstået efter modtagelse af første dosis behandling), grad ≥ 3 TEAE-hændelse eller en alvorlig uønsket hændelse.

Tabel 7. Overblik over resultater vedr. sikkerhed fra ZUMA-7 trial (sikkerhedspopulation)

	Axi-cel (N = 170)	SoC (N = 168)
Andel af patienter med mindst én uønsket hændelse (TEAE)	100 % (95 % CI: 98; 100)	100 % (95 % CI: 98; 100)
Andel af patienter med mindst én ≥ 3 grad uønsket hændelse (TEAE)	91 % (95 % CI: 86,9; 95,4)	83 % (95 % CI: 77,7; 89,0)
Andel af patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE)	50 % (95 % CI: 42,5; 57,5)	46 % (95 % CI: 38,3; 53,4)

Forkortelser: SAE = *serious adverse event*, TEAE = *treatment emergent adverse event*

Tabel 8 viser absolutte og relative forskelle i andelen af patienter, der oplever mindst én uønsket hændelse, grad ≥ 3 uønsket hændelse eller en alvorlig uønsket hændelse.

Tabel 8. Absolut og relativ forskel mellem axi-cel og SoC for uønskede hændelser (sikkerhedspopulation)

	Absolut forskel	Relativ forskel
Andel af patienter med mindst én uønsket hændelse (TEAE)	0 %-point (95 % CI: -2,0; 2,0)	RR: 1,0 (95 % CI: 1,0; 1,0)
Andel af patienter med mindst én ≥ 3 grad uønsket hændelse (TEAE)	7,8 %-point (95 % CI: 0,8; 14,9)	RR: 1,1 (95 % CI: 1,0; 1,2)
Andel af patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE)	4,2 %-point (95 % CI: -6,5; 14,8)	RR: 1,1 (95 % CI: 0,9; 1,4)



Forkortelser: SAE = *serious adverse event*, TEAE = *treatment emergent adverse event*

De mest hyppige ($\geq 10\%$) grad ≥ 3 *behandlingsrelaterede* uønskede hændelser rapporteret i hver behandlingsarm i ZUMA-7 var:

Axi-cel: Neutropeni $n = 43$ (25 %), lavt neutrofiltal $n = 21$ (12 %), encefalopati $n = 20$ (12 %) og hypotension $n = 18$ (11 %).

SoC: Anæmi $n = 62$ (37%), lavt trombocytal $n = 54$ (32 %), lavt neutrofiltal $n = 45$ (27 %), febril neutropeni $n = 43$ (26 %), trombocytopeni $n = 35$ (21 %), lavt leukocytal $n = 31$ (18 %), neutropeni $n = 27$ (16 %), hypofosfatæmi $n = 18$ (11 %) og lavt lymfocytal $n = 18$ (11 %).

Udvalgte uønskede hændelser uanset årsag af særlig interesse for patienter og behandlere

Cytokine release syndrome (CRS)

Cytokin release syndrom uanset grad forekom hos 92 % af patienterne i ZUMA-1 og ZUMA-7. 8 % af patienterne oplevede grad 3 eller højere CRS. Median tid til symptomstart var 3 dage (mellem 1 og 12 dage), og median varighed var 7 dage (fra 2 til 58 dage). Ingen patienter behandlet med standardbehandling (SoC) i ZUMA-7 oplevede CRS. De mest almindelige bivirkninger ($\geq 20\%$) forbundet med CRS, inkluderede pyreksi (89 %), hypotension (50 %), takykardi (47 %), kulderystelser (30 %) og hypoxi (24 %). Alvorlige bivirkninger forbundet med CRS, inkluderede pyreksi (12 %), hypertension (5 %), hypoxi (3 %), arytmi (3 %), hjertesvigt (2 %), træthed (2 %), hovedpine (2 %), takykardi (2 %), hjertestop (1 %), dyspnø (1 %) og takypnø (1 %)

Neurologiske bivirkninger

I ZUMA-1 og ZUMA-7 forekom neurologiske bivirkninger hos 62 % af patienterne. 21 % af patienterne oplevede grad ≥ 3 uønskede neurologiske hændelser. Hændelserne forekom inden for de første 7 dage efter axi-cel infusion hos 75 % af patienterne. Den mediane tid til symptomstart var 6 dage (mellem 1 og 133 dage). Den mediane varighed var 10 dage, bedring forekom inden for 3 uger hos 66 % af patienterne efter infusion.

Alvorlige neurologiske bivirkninger er blevet rapporteret hos patienter, herunder encefalopati (18 %), rysten (2 %), delirium (2 %), hemiparese (1 %) og krampeanfald (1 %). I ZUMA-7 blev der rapporteret encefalopati og rysten uanset grad hos 17 % og 26 % af patienterne behandlet med axi-cel sammenlignet med henholdsvis 1 % og 1 % for SoC.

Febril neutropeni og infektioner

Infektioner forekom hos 41 % af patienterne i ZUMA-7 behandlet med axi-cel mens infektioner grad ≥ 3 forekom hos 19 % af patienterne. De tilsvarende tal for SoC var hhv. 30 % og 11 %. I ZUMA-7 blev der rapporteret febril neutropeni og virale infektioner hos hhv. 2 % og 15 % af patienterne behandlet med axi-cel sammenlignet med henholdsvis 27 % og 5 % behandlet med SoC.

Cytopenier

Grad ≥ 3 neutropeni (herunder febril neutropeni), anæmi og trombocytopeni forekom hos hhv. 70 %, 30 % og 15 % af patienterne behandlet med axi-cel i ZUMA-7 mod hhv. 54



%, 39 % og 57 % af patienterne behandlet med SoC. Langvarig (som stadig er til stede efter dag 30 eller med start på dag 30 eller senere) grad ≥ 3 neutropeni, trombocytopeni og anæmi forekom hos hhv. 26 %, 6 % og 3 % af patienterne behandlet med axi-cel mod hhv. 36 %, 46 % og 34 % af patienterne behandlet med SoC.

Hypogammaglobulinæmi

Hypogammaglobulinæmi blev rapporteret hos 13 % af patienterne behandlet med axi-cel i ZUMA-7 eller ZUMA-1. 33 % af patienterne i ZUMA-1 modtog intravenøs immunglobulinterapi på tidspunktet for 54-måneders analysen, 16 % af patienterne modtog intravenøs immunglobulinterapi på tidspunktet for 23,2-måneders analysen. Der blev rapporteret fald i immunglobuliner hos 11 % af patienterne behandlet med axi-cel sammenlignet med 1 % af patienterne behandlet med SoC i ZUMA-7.

Dødsfald som følge af uønskede hændelser

6 (4 %) patienter døde i axi-cel-armen og 2 (1 %) patienter døde i SoC-armen som følge af en uønsket hændelse.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

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

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

Behandling med HDT og stamcelletransplantation er særligt forbundet med knoglemarvsinsufficiens og febril neutropeni samt risiko for sekundære maligniteter.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Som beskrevet i afsnit 2.3 er der usikkerhed i datagrundlaget særligt pga. forskellene mellem studiepopulationen i ZUMA-7 og den danske patientpopulation, og herunder hvornår en DLBCL-patient er kandidat til HDT med stamcelletransplantation. Desuden er der et markant asymmetrisk frafald af patienter i studiet, hvor 170 ud af 180 patienter randomiseret til axi-cel modtog axi-cel, og hvor kun 62 ud af 179 patienter randomiseret til SoC modtog stamcelletransplantation (se bilag 9.2). Derudover er der usikkerhed forbundet med, at effekt og sikkerhed kun er forbundet i et enkelt randomiseret klinisk studie, og at studiet ikke var blindet, hvilket medfører vanskelighed ifm. at fortolke effekten på helbredsrelateret livskvalitet.

Den væsentlige overkrydsning i studiet fra SoC til axi-cel eller tisagenlecleucel, som fandt sted for 57 % af patienterne, besværliggør fortolkningen af effekten på OS i en dansk klinisk kontekst, da CAR-T ikke er standardbehandling af DLBCL i 3. linje herhjemme (se afsnit 2.4.3). Ansøgers justering beror på en antagelse om, at effekten af behandling i



dette eksempel er den samme i 2. linje som i 3. linje, dvs. før HDT versus efter HDT-behandling. Justeringen medfører, at estimatpræcisionen for hazardratioen for OS reduceres (bredere konfidensinterval).

Medicinrådet vurderer endvidere, at der er en del af patientpopulationen i 2. linje, der har god effekt af den nuværende 2. linjebehandling. Det gælder for patienter, der opnår et komplet eller partielt respons (CR/PR) på induktionsbehandlingen, og derfor tilbydes HDT med stamcellestøtte. For denne gruppe af patienter, der udgør ca. 50 % af den samlede patientpopulation, er det på baggrund af data svært at afgøre, om stamcelletransplantation eller axi-cel er den mest effektive behandling. Modsat foreligger der heller ikke data specifikt for den del af patientgruppen, som potentielt har mest gavn af behandling med axi-cel, dvs. de som ikke responderer på kemoterapi eller af anden årsag ikke er kandidater til HDT. Medicinrådet vurderer, at der er størst klinisk behov for nyt behandlingsalternativ til patienter, der ikke er egnede til HDT-behandling med efterfølgende stamcelletransplantation i 2. linje eller som 3. linjebehandling af DLBCL.

Medicinrådet er opmærksom på resultaterne fra BELINDA-studiet, der undersøgte tisagenlecleucel (et andet CD19 CAR-T produkt) i anden linje hos patienter med R/R DLBCL, dvs. en population, der i vidt omfang svarer til patienterne i ZUMA-7 [20]. Kontrolgruppen i BELINDA fik standardbehandling sammenlignelig med kontrolgruppen i ZUMA-7, og andelen af patienter, der krydsede over i de to studier var også sammenlignelig (50,6 % af patienterne i SoC-gruppen i BELINDA krydsede over til behandling med tisagenlecleucel, og 57 % af patienterne i ZUMA-7 krydsede over til enten axi-cel eller tisagenlecleucel). Modsat ZUMA-7 fandt BELINDA ingen forskel i EFS (HR: 1,07 [0,82; 1,40]) eller OS (HR: 0,99 [0,64; 1,52]) mellem tisagenlecleucel og SoC [20]. Det, at der for en anden CAR-T-behandling i en tilsvarende population og behandlingslinje samt i et studie med en sammenlignelig komparator ikke blev identificeret nogen forskel for EFS eller OS, er bemærkelsesværdigt. Det er uklart, hvad der ligger til grund for forskellen mellem resultaterne fra ZUMA-7 og BELINDA, men tiden fra aferese til infusion var væsentligt længere i BELINDA (median 52 dage mod 29 dage¹ i ZUMA-7). Desuden var overgangsbehandling med kemoterapi tilladt i BELINDA og fandt sted for 83 % af patienterne (i ZUMA-7 var overgangsbehandlingen med kemoterapi forud for axi-cel ikke tilladt) [11,20–22]. Da der både er forskelle i studiedesigns og forskelle mellem de to CAR-T-produkter, f.eks. forskellige co-stimulatoriske molekyler (CD28 for axi-cel og 4-1BB for tisagenlecleucel [23]), bør man være varsom med at drage paralleller mellem BELINDA og ZUMA-7.

¹ For axi-cel er tiden opgjort fra randomisering til infusion. I ZUMA-7 fik patienterne i axi-cel-armen foretaget leukaferese indenfor ca. 5 dage efter randomisering.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med axi-cel sammenlignet med SoC til patienter med R/R DLBCL senest 12 måneder efter førstelinjebehandling.

Analysen er baseret på data fra ZUMA-7, hvorfra der anvendes data for eventfri overlevelse (EFS), samlet overlevelse (OS), tid til næste behandling (TTNT) og helbredsrelateret livskvalitet.

Ansøger har valideret en række antagelser og modelinputs med én dansk kliniker:

[REDACTED]

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. I modellen anvendes en tidshorisont på 50 år, da det er den tidshorisont ansøger vurderer relevant til at opfange langtidsremission og kurering forbundet med behandling med axi-cel sammenlignet med SoC. Ansøger benytter en cyklusvarighed på en måned og anvender *half-cycle correction*.

Alderen på patienterne, når de indtræder i modellen, er 57,2 år svarende til den gennemsnitlige alder i ZUMA-7.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet vurderer, at ansøgers analyseperspektiv kan danne grundlag for vurderingen.

3.2 Model

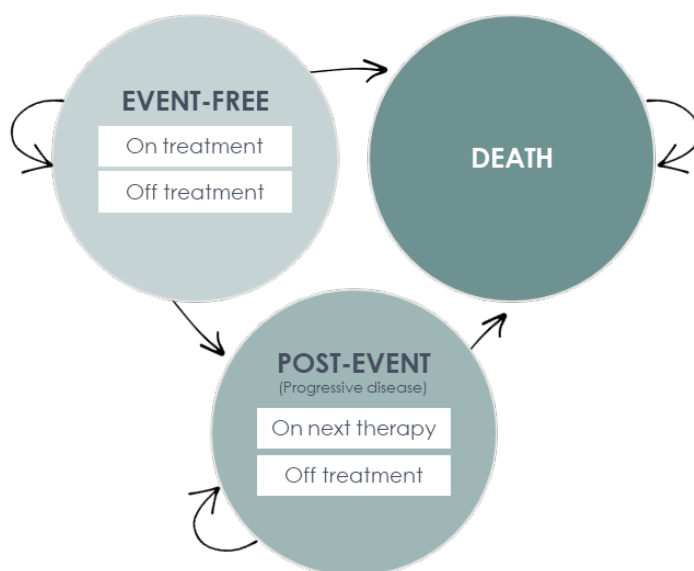
Ansøger har indsendt en *partitioned survival* model med tre helbredstilstande til at afspejle sygdomsforløbet for DLBCL-patienter, som er R/R indenfor 12 måneder efter førstelinjebehandling.

De tre helbredstilstande i modellen er:

- Event-fri: Patienter i denne helbredstilstand modtager andenlinjebehandling med Axi-cel eller SoC. Patienterne er ikke progredieret, skiftet til senere behandlingslinjer eller døde.
- Post-event: Når tumorprogression er identificeret, bevæger patienterne i modellen sig til denne helbredstilstand. Andenlinjebehandling antages afsluttet, mens efterfølgende linjer kan påbegyndes.
- Død.



Modelstrukturen er præsenteret i Figur 8. Alle patienter starter i stadiet event-fri og bevæger sig over tid til det absorberende stadie død med mulighed for at tilbringe tid i stadiet post-event undervejs. Andel af patienter i stadiet event-fri i en given cyklus er bestemt af EFS-kurven. EFS er et komposit udfald, hvor sygdomsprogression, påbegyndelse af næste behandlingslinje² og død udgør udfaldet. Andel patienter i stadiet død i en given cyklus er givet ved OS-kurven. Andel patienter, der befinder sig i stadiet post-event i en given cyklus er bestemt af forskellen mellem EFS og OS kurven, dvs. andelen af patienter, som fortsat er i live, men som ikke længere er event-fri. Andel patienter, der modtager 3. linjebehandling i post-event stadiet er bestemt af TTNT kurven. I stadiet event-fri og post-event kan patienterne enten være på en behandling (on treatment, on next therapy) eller ikke være på behandling (off treatment), hvorfor lægemiddelomkostninger kun tilskrives patienter, der modtager behandling i en given cyklus.



Figur 8. Modelstruktur i ansøgers model

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet vurderer, at ansøgers model og modelstruktur kan danne grundlag for vurderingen. Medicinerådet bemærker, at der benyttes data for event-fri overlevelse (EFS) fremfor progressionsfri overlevelse (PFS). Dette betyder, at stadiet *post-event* både omfatter patienter, hvis sygdom er progredieret, patienter med stabil sygdom som bedste respons indtil dag 150 og patienter, som er skiftet til andre behandlingslinjer uden at have oplevet sygdomsprogression. Medicinerådet vurderer, at kun få patienter vil overgå til en ny behandlingslinje uden at have oplevet sygdomsprogression samt at resultaterne for EFS og PFS i ZUMA-7 er sammenlignelige, hvorfor det er rimeligt at anvende EFS som proxy for PFS.

² Patienter, der opnår *stable disease* som bedste respons på axi-cel eller SoC påbegynder 3. linjebehandling.



3.3 Ekstrapolering

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende axi-cel sammenlignet med SoC er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede studiedata, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ansøger antager, at der er tale om to grupper af patienter: Patienter, som dør af DLBCL, og patienter, som kureres, og derved vil være langtidsoverlevende, hvilket vil manifestere sig som et plateau på KM-kurven. Patienter med DLBCL, som ikke oplever relaps inden for 5 år efter behandling, antages kureret og vil derfra antages at have en overlevelse, som tilnærmer sig den generelle befolkning [8]. Ansøger antager, at DLBCL-patienter, som ikke har relaps indenfor 5 år, har en dødelighed, som er 9 % højere end baggrundsbefolkningen. Dette estimat stammer fra et fransk/amerikansk registerstudie, der sammenligner baggrunds dødeligheden med DLBCL-patienter, som ikke havde haft et EFS-event 24 måneder efter førstelinjebehandling [24].

Kureringsandelen kan enten estimeres ved brug af studiedata (outputmetode) eller ved brug af en ekstern kilde (inputmetode). I den sundhedsøkonomiske analyse anvender ansøger en outputmetode og estimerer derfor kureringsandelen på baggrund af studiedata fra ZUMA-7. Ansøger anvender en mixture-cure model, hvor den samlede overlevelse (OS) i en behandlingsarm på et givent tidspunkt beregnes som et vægtet gennemsnit af overlevelsen for de kurerede og ikke-kurerede patienter, hvor vægtingen er baseret på den estimerede andelen af kurerede patienter i studiepopulationen. Tilsvarende beregnes samlet event-fri overlevelse (EFS) og tid til næste behandlingslinje (TTNT) som et vægtet gennemsnit af kurerede og ikke-kurerede patienter. For EFS og TTNT er kurering ækvivalent med at være fri for det pågældende event 5 år efter behandling. I mixture-cure modellen, hvor EFS er en afhængig variabel, måles alene event-fri kurering af anden linjebehandling, men ikke kurering som følge af senere behandlingslinjer. Ved OS måles kurering fra både anden og senere linjer, og derfor forventes det, at kureringsandelen vil være højere for OS end for EFS.

For hvert endemål ekstrapoleres det observerede studiedata med de syv standard parametriske fordelinger, og herfra opnås hazardfunktioner for individer, der ikke antages at være kurerede. Til estimering af kureringsandelen benyttes en logistisk regression, hvor sandsynligheden for kurering estimeres. Kureringsandel og parametrisk fordeling estimeres simultant for hvert af endemålene EFS, OS og TTNT ved maksimum likelihood estimation. Herefter kan det vægtede gennemsnit af overlevelsen for de kurerede og ikke-kurerede patienter beregnes.

Ansøger underbygger antagelsen om kurering med et studie [25], hvor forskellige ekstrapoleringsmodeller blev fittet til 12-måneders overlevelsen målt i ZUMA-1 studiet, hvorefter det blev undersøgt, hvor nøjagtigt hver af modellerne kunne forudsige follow-up data fra hhv. måned 24, 36 og 48. Her udviste mixture-cure modeller et bedre statistisk fit end standard parametriske modeller, *non-mixture cure* modeller og *spline*-modeller. Ansøger understreger, at der ikke pålægges en kureringsantagelse for OS i SoC-armen, hvorfor OS i SoC-armen ikke ekstrapoleres med en mixture-cure model, se begrundelse herfor samt beskrivelse af ekstrapolering af OS i SoC-armen i afsnit 3.3.2.



Medicinrådets vurdering af antagelse om kurering

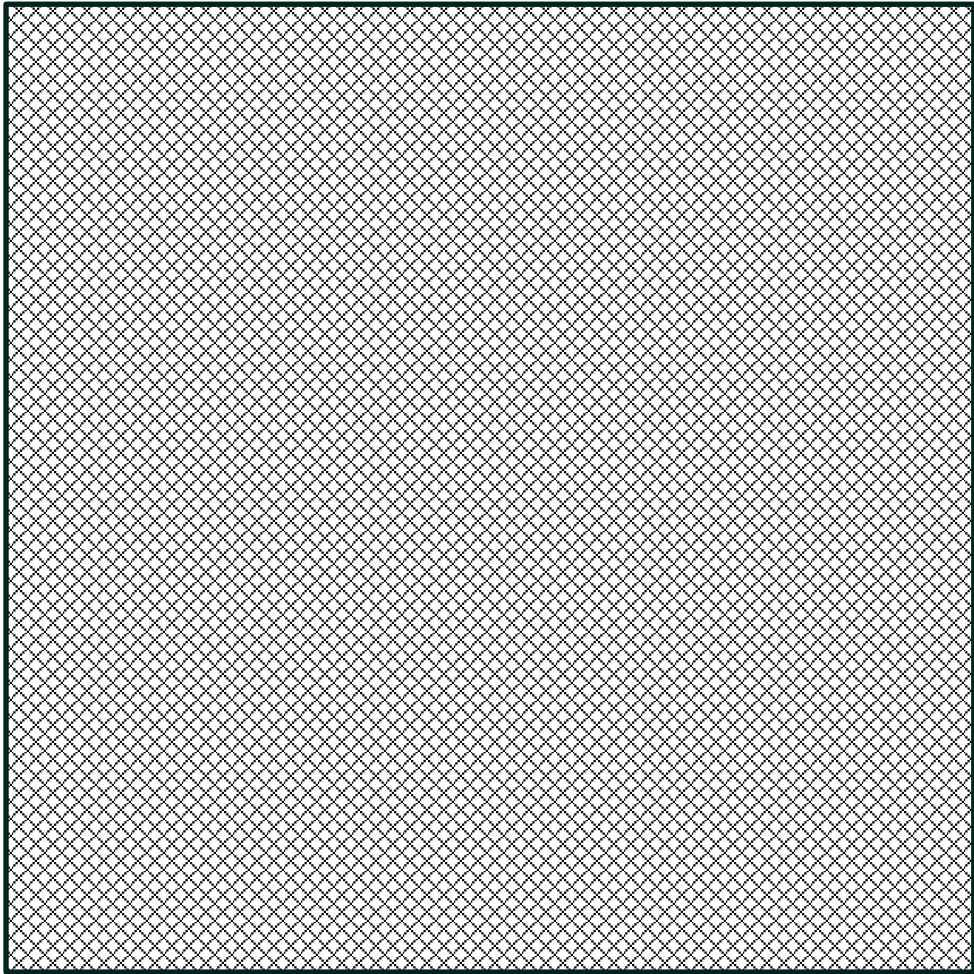
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til ekstrapolering af endemålene. Herunder vurderer Medicinrådet, at ansøgers antagelse om et kureringstidspunkt ved år 5 er i overensstemmelse med, hvad vi kan forvente i dansk klinisk praksis baseret på, at der ved år 5 fremgår tydelige persistente plateauer i Kaplan-Meier kurverne for axi-cel armen for både OS og EFS (se Figur 3 og Figur 4) og for SoC-armen for EFS (Figur 4). Der er med nuværende overkrydsnings-justerede OS data (Figur 3) ikke indikationer på kurering i SoC-armen for OS, hvorfor Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til ekstrapolering af OS for SoC-armen, se uddybning i afsnit 3.3.2.

Medicinrådet anvender ansøgers estimat på en 9 % højere dødelighed efter kurering, men bemærker, at den eksakte procentsats i dansk klinisk praksis er ukendt, og der er derfor usikkerhed forbundet med, om der er en overdødelighed.

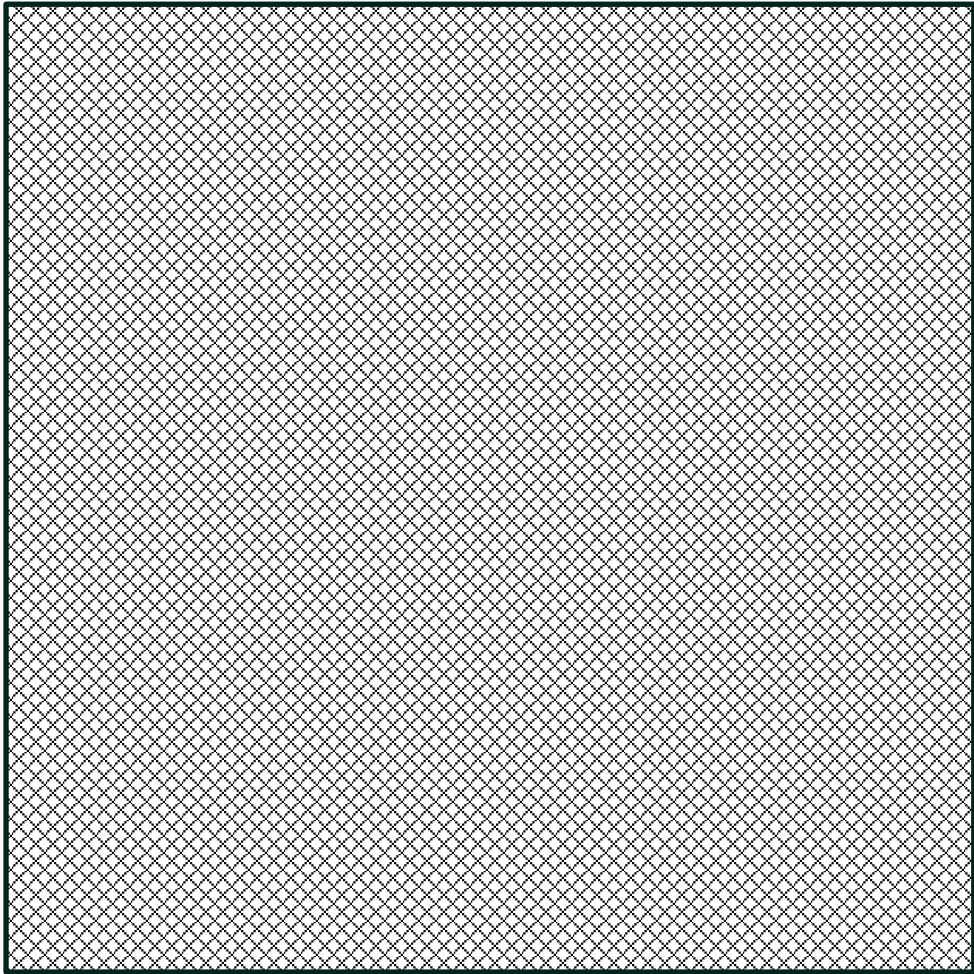
3.3.1 Ekstrapolering af EFS i den sundhedsøkonomiske analyse

For EFS vurderer ansøger, at der ikke er proportionale hazardrater mellem intervention og komparator, og derfor ekstrapoleres data med en mixture-cure model med separate fits for hver behandlingsarm.

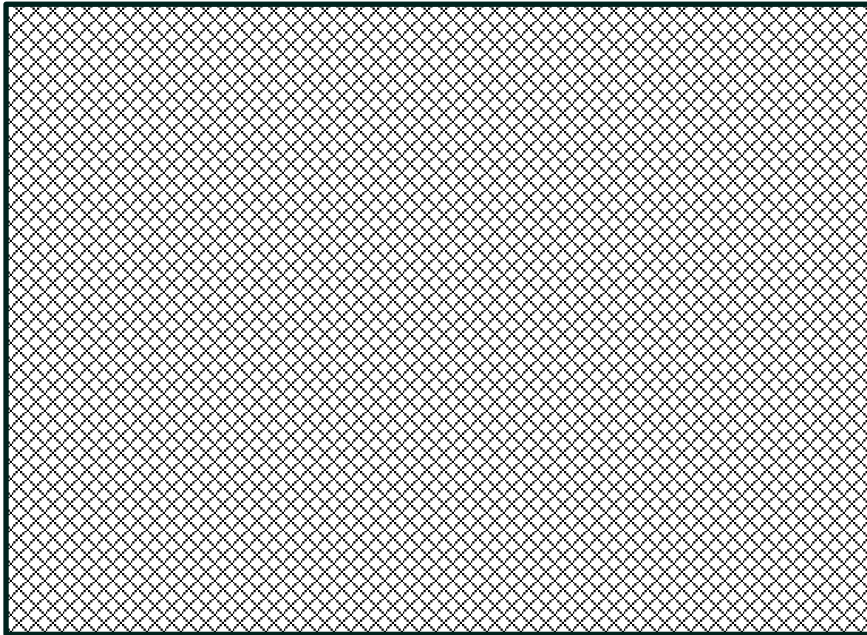
Af Figur 9 og Figur 10 fremgår de syv standardparametriske fordelinger, hvor ansøger baseret på klinisk plausibilitet og statistisk fit har valgt at anvende en Gompertz fordeling til at ekstrapolere EFS for axi-cel (Figur 9) og en eksponentiel fordeling for SoC (Figur 10).



Figur 9. Ansøgers ekstrapolerede EFS-kurver for axi-cel baseret på mixture-cure-model



Figur 10. Ansøgers ekstrapolerede EFS-kurver for SoC baseret på mixture-cure-model



Figur 11. Ansøgers valg af ekstrapolering for EFS baseret på mixture-cure model

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for EFS

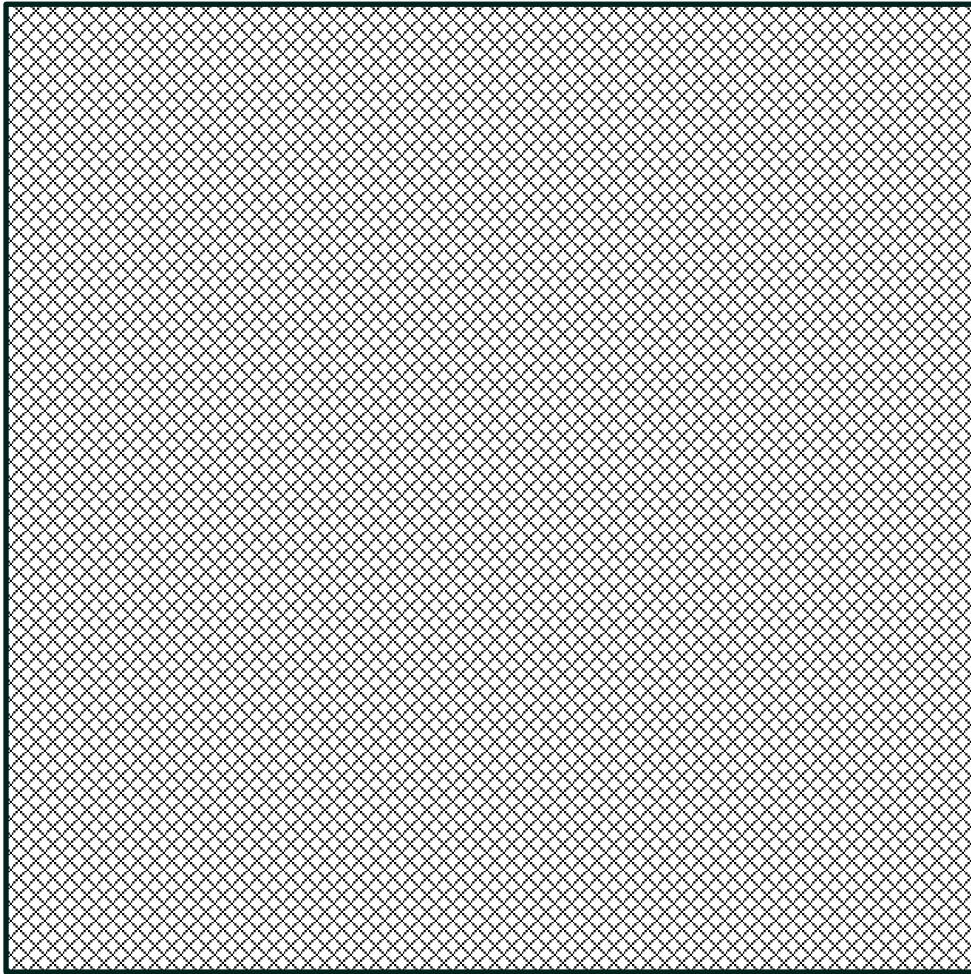
Medicinrådet anvender ansøgers valg af ekstrapolering, da de præsenterede ekstrapoleringer varierer meget lidt, og derfor har valg af ekstrapolering kun mindre betydning for analysens resultat.

Derudover vurderer Medicinrådet, at det er klinisk plausibelt, at ca. 20 % af populationen, der behandles med SoC, vil opnå kurering,

████████████████████. Medicinrådet bemærker derudover, at 3-års EFS-raten fra CORAL studiet for patienter, der er R/R < 12 måneder, er ca. 20 %, hvilket understøtter erfaringerne fra dansk klinisk praksis.

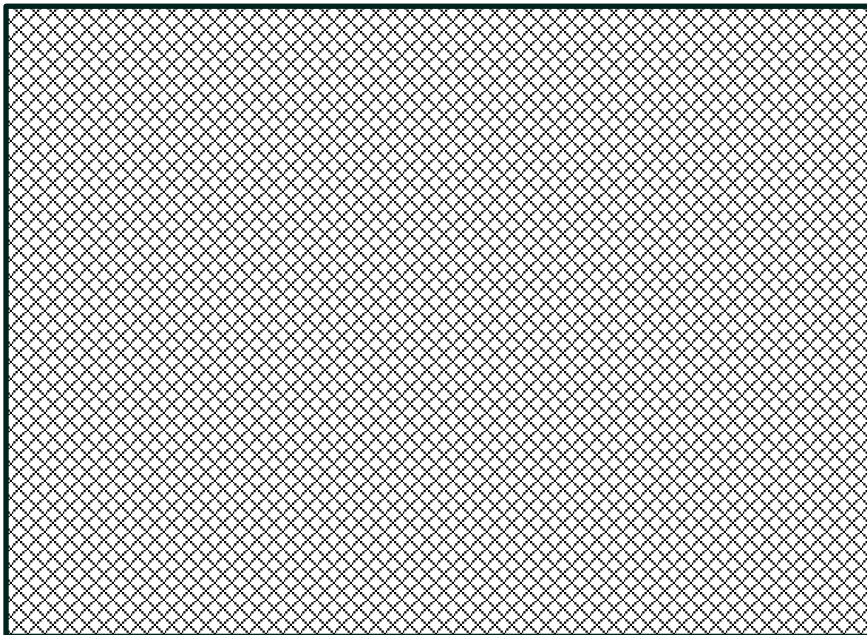
3.3.2 Ekstrapolering af OS i den sundhedsøkonomiske analyse

For OS vurderer ansøger ligeledes, at der ikke er proportionale hazardrater mellem intervention og komparator, og derfor ekstrapoleres data med separate fits for hver behandlingsarm. Af Figur 12 fremgår de syv standardparametriske fordelinger for axi-cel, hvor ansøger baseret på klinisk plausibilitet og statistisk fit har valgt at anvende gamma-fordelingen til at ekstrapolere OS.



Figur 12. Ansøgers ekstrapolerede OS-kurver for Axi-Cel baseret på mixture-cure-model

Idet størstedelen (57 %) af patienterne i SoC-armen oplevede et event og overkrydsede til CAR-T, ekstrapolerer ansøger OS-data justeret for overkrydsning med fuld recensurering, se afsnit 2.4.3 for beskrivelse af RSPFT-model til overkrydsningsjustering. Ansøger vurderer, at ekstrapolering af overkrydsningsjusteret OS-data for SoC-armen kan foretages ved enten individuel ekstrapolering med standard parametriske funktioner, som ved ekstrapolering af OS for axi-cel eller ved en HR-ratio tilgang. Ansøger har valgt en HR-ratio tilgang, hvor ansøger anvender en fast HR overfor axi-cel, der er estimeret på baggrund af RPFST-modellen. Modellen giver en reciprok HR på [redacted] for axi-cel vs. SoC. For at ekstrapolere forløbet for SoC hen over modellens tidshorisont ganger ansøger den reciprokke HR på [redacted] på hazardraten for axi-cel-armen, se Figur 13.



Figur 13. Ansøgers modellerede overlevelse for axi-cel og SoC justeret for baggrundsbefolkningens dødelighed sammenholdt med observeret data

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

For axi-cel vurderer Medicinrådet, at ansøgers valg af en gamma fordeling er et klinisk plausibelt bud på ekstrapolering af OS-data. Medicinrådet bemærker ligeledes, at de præsenterede standardparametriske fordelinger i Figur 12 varierer meget lidt, og derfor har valg af fordeling kun mindre betydning for ekstrapoleringen af OS for axi-cel.

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed omkring den forventede effekt på OS, hvor justering for overkrydsning reducerer den effektive opfølgningstid for SoC-armen. Medicinrådet vurderer, at analysen med en fast HR kan anvendes til ekstrapolering af SoC-armen, men påpeger, at estimatet for HR på [redacted] er behæftet med usikkerhed, da estimatet har et bredt konfidensinterval [redacted]. Medicinrådet bemærker yderligere, at ved anvendelse af en fast HR mellem SoC og axi-cel fremfor at ekstrapolere SoC-data direkte, antages hazarden for SoC at være proportional med hazarden for axi-cel både før og efter længerevarende remission. Dette vurderes at være usikkert, men kan ikke afvises.

For patienterne, der er R/R < 12 måneder, og som gennemgik SoC-behandling svarende til SoC-armen i ZUMA-7, fandt CORAL-studiet en 3-års OS-rate på 39 % [6]. Ved ansøgers ekstrapolering af overkrydsningsjusteret OS-data fra ZUMA-7 er 3-års OS-raten [redacted] %. Årsagen til denne forskel på [redacted]-point kan delvist skyldes, at patienterne i SoC-armen i ZUMA-7 gennemsnitligt var ældre og mere skrøbelige end patienterne i CORAL. CORAL er dog ikke helt repræsentativ for dansk klinisk praksis, da en del af patienterne var rituximab-naive. Samlet set er der en risiko for, at OS-raten i SoC-armen fra ZUMA-7 er for lav relativt til effekten af tilsvarende standardbehandling i dansk klinisk praksis (se desuden afsnit 2.4.3). Omvendt taler det for overførbareheden af OS-resultaterne fra ZUMA-7, at det danske registerstudie af Arboe et al. 2019 [26] fandt en 5-års overlevelsesrate på 31 % [95 % CI: 25; 39] for den samlede gruppe af patienter, der



påbegyndte induktionsbehandling (svarende til SoC-populationen i ZUMA-7). Dette er [REDACTED].

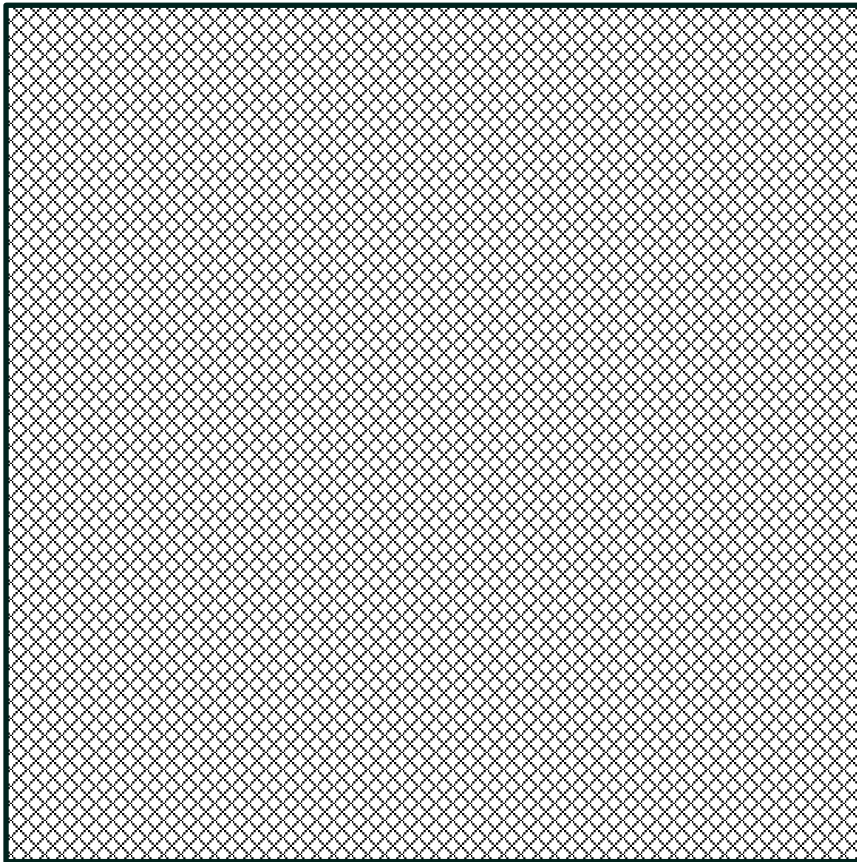
Medicinrådet vurderer samlet set, at ansøgers valg af ekstrapoleringer for behandlingsarmene udgør klinisk plausible bud på effekten på overlevelse, men hæfter sig fortsat ved, at punkttestimatet for HR på [REDACTED] er usikkert.

Yderligere præsenteres en deterministisk følsomhedsanalyse, hvor overkrydsningsjusteret OS-data i SoC-armen ekstrapoleres separat med en generaliseret gammafordeling, som er den fordeling blandt de syv standard parametriske, der giver det klinisk mest plausible bud på individuel ekstrapolering af OS i SoC-armen. Ved individuel ekstrapolering af OS i SoC-armen anvender ansøger ikke en mixture-cure model, idet ansøger argumenterer for, at en mixture-cure model på overkrydsningsjusteret data giver urealistiske fremskrivninger, da mixture-cure modellen, uanset valg af parametriske fordeling, prædikterer et plateau i OS-kurven ved omkring 50 % som resultat af kraftig censorering og tab af information ved recensorering. Et niveau på 50 % vurderes usandsynligt, idet den eneste kurative behandling i SoC-armen i dansk klinisk praksis er ASCT. I SoC-armen i ZUMA-7 modtog 34,6 % af patienterne ASCT, og det bedst tænkelige scenarie for kurering som følge af ASCT blandt patienterne, der indgik i studiet, vil derfor være en kureringsandel på maksimalt 35 %. Medicinrådet er overordnet enige i disse betragtninger fra ansøger.

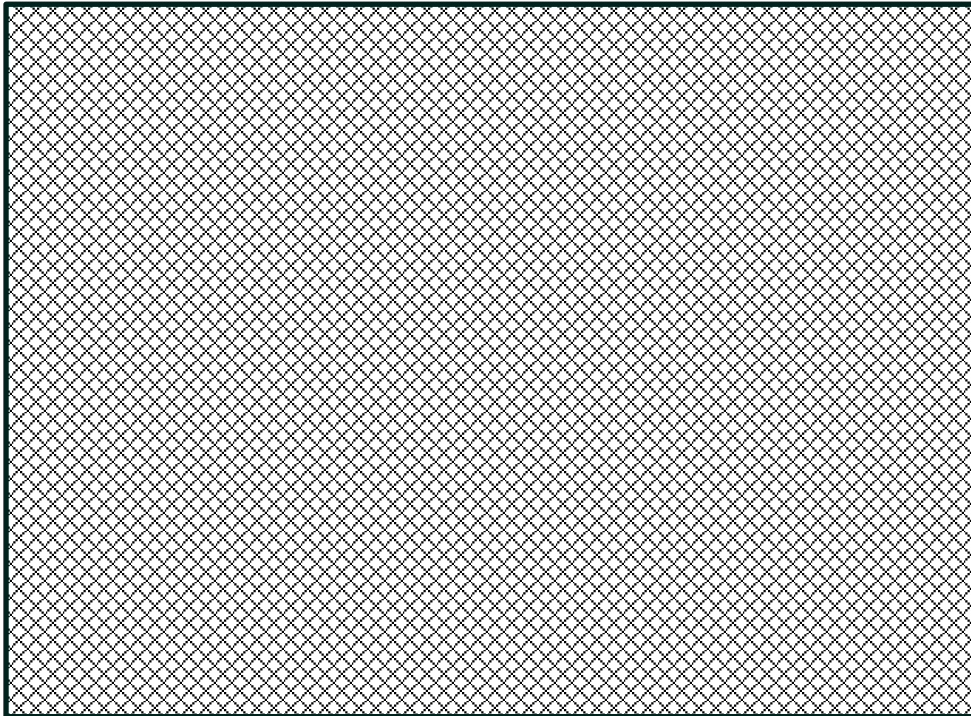
Af Figur 14 fremgår ekstrapolering af overkrydsningsjusteret OS-data for SoC-armen med de syv standardparametriske fordelinger, hvoraf det ses, at en generaliseret gamma fordeling er den højest beliggende kurve, og denne rammer et niveau ved år 3 på godt [REDACTED], hvilket Medicinrådet vurderer klinisk plausibelt og i tråd med estimatet fra HR-analysen. Af Figur 15 fremgår ekstrapolering af SoC ved hhv. HR-ratio tilgang og individuel ekstrapolering, hvor det ses, at 3-års overlevelsen [REDACTED]

[REDACTED], og 5-års OS-raten er [REDACTED] end i det danske registerstudie af Arboe et al. 2019.

Endeligt præsenteres en deterministisk følsomhedsanalyse, hvori den ujusterede hazardratio fra ITT-populationen anvendes i ekstrapoleringstilgangen med fast HR. Denne følsomhedsanalyse har til formål at belyse størrelsen af QALY-effekten, hvis axi-cel indføres i 2. linje i et hypotetisk scenarie, hvor axi-cel allerede er til rådighed i 3. linje. Det vil sige, hvor det antages, at overkrydsningen i ZUMA-7 er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Følsomhedsanalysen tager *ikke* højde for de meromkostninger der ville være i et scenarie med axi-cel-behandling i 3. linje, sammenlignet med nuværende dansk praksis, og derfor præsenteres inkrementelle omkostninger og ICER ikke for denne analyse.



Figur 14. Ekstrapolerede OS-kurver for SoC (ikke mixture-cure model, overkrydsningsjusteret RPSFTM)

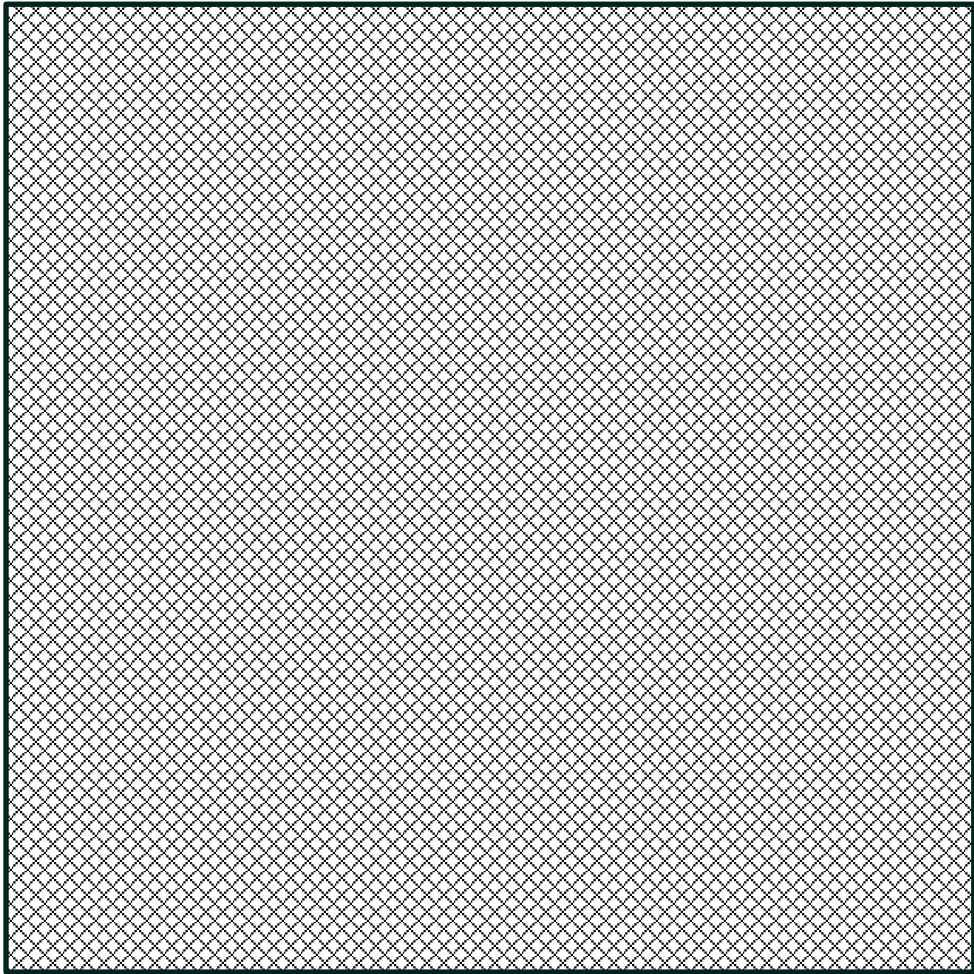


Figur 15. Ekstrapolerede OS kurver for SoC: Individuel ekstrapolering (ikke mixture-cure model) og HR-ratio tilgang

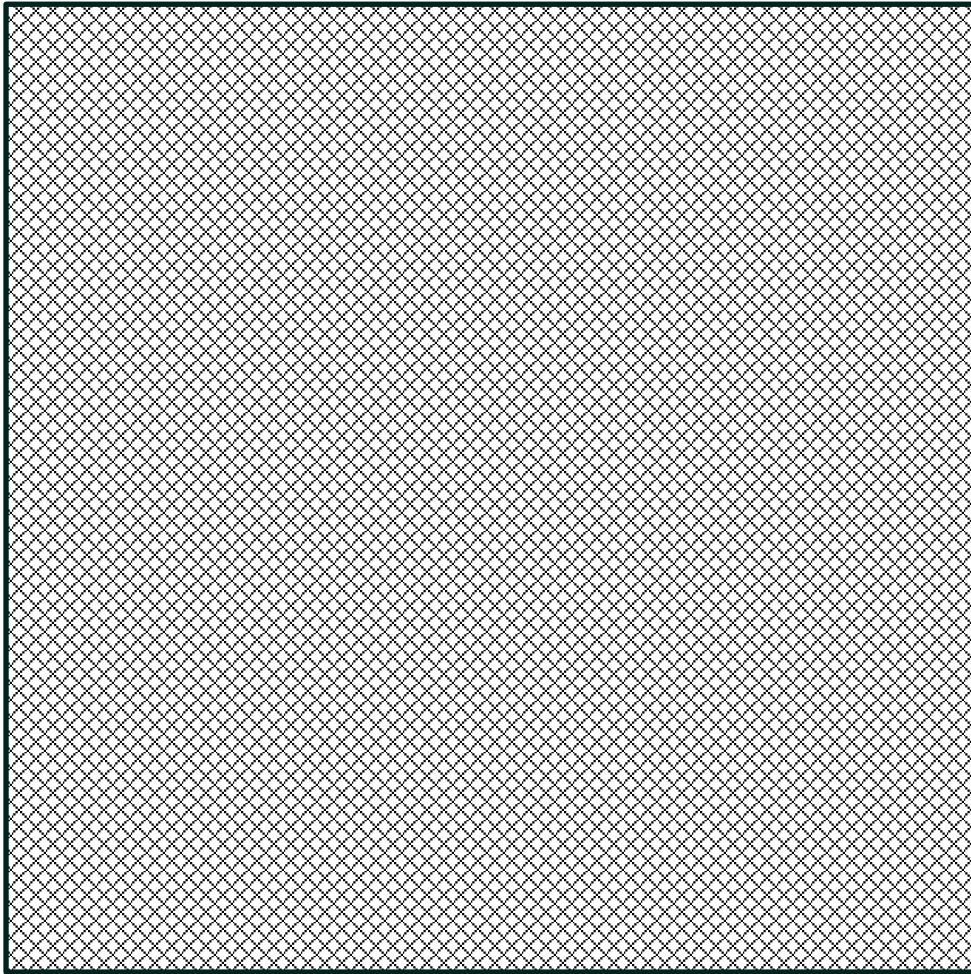
3.3.3 Ekstrapolering af TTNT i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger vurderer, at der for TTNT ikke er proportionale hazardrater mellem intervention og komparator, og derfor ekstrapoleres data med separate fits for hver behandlingsarm.

Af Figur 16 og Figur 17 fremgår de syv standardparametriske fordelinger, hvor ansøger har valgt at anvende en log-logistisk fordeling til at ekstrapolere TTNT for axi-cel (Figur 16) og en gammafordeling for SoC (Figur 17).



Figur 16. Ansøgers ekstrapolerede TTNT-kurver for axi-cel baseret på mixture-cure-model



Figur 17. Ansøgers ekstrapolerede TTNT-kurver for SoC baseret på mixture-cure-model

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for TTNT

Medicinrådet anvender ansøgers valg af ekstrapolering til at estimere tiden til næste behandlingsopstart, da der er meget lidt variation mellem de standard parametriske fordelinger i Figur 17. Samtidig vurderer Medicinrådet, at niveauet for TTNT er i overensstemmelse med, hvad der forventes i dansk klinisk praksis.

3.4 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Til opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet er der i ZUMA-7 indsamlet data med det generiske EQ-5D-5L-spørgeskema i den tid, patienterne befinder sig i det event-frie stadie (dvs. inden patienterne opstarter ny behandling, progredierer eller dør). Jf. Medicinrådets vurdering i 3.1 anvendes EFS-data som proxy for PFS, hvorfor event-fri sidestilles med progressionsfri i nedenstående gennemgang af data for helbredsrelateret livskvalitet.

Ansøger har indsamlet EQ-5D-5L-besvarelser for hele ITT-populationen (359 patienter), mens kun 296 patienter blev inkluderet i analysen af EQ-5D-5L-besvarelser, hvoraf 165 modtog axi-cel, og 129 modtog SoC. Besvarelserne er for axi-cel indsamlet på



screeningsdag, første dag med konditionskemoterapi, ved administration af axi-cel og 2, 3, 5, 9, 12, 15, 18, 21 og 24 måneder efter randomisering. For SoC blev data indsamlet på screeningsdagen, fem dage efter randomisering, ved sygdomsvurdering, dagen for ASCT og derefter ved måned 3, 5, 9, 12, 15, 18, 21 og 24 måneder. Antal observationer ved de enkelte indsamlingstidspunkter fremgik af Figur 7.

Idet ZUMA-7 ophørte med indsamling af EQ-5D-5L-besvarelser ved event, anvender ansøger for patienter post-progression EQ-5D-5L-besvarelser fra sikkerhedskohorten i ZUMA-1-studiet pre-progression. ZUMA-1 er et fase-II studie, der undersøger effekten af axi-cel i 3. linjebehandling DLBCL, hvorfor nytteværdien pre-progression i ZUMA-1 kan afspejle post-progression i ZUMA-7. Data fra ZUMA-1 består af 87 EQ-5D-5L-besvarelser fra 34 patienter.

Ansøger antager, at livskvaliteten i stadiet eventfri er afhængig af, hvilken behandling patienterne modtager, mens livskvaliteten post-progression er uafhængig af behandling. Da patienter, der behandles med axi-cel eller SoC, kan opnå langtidsremission, inkluderes også livskvalitet forbundet med langtidsremission (ingen behandling) i modellen.

Besvarelserne fra patienterne, der deltog i henholdsvis ZUMA-1 og ZUMA-7, er konverteret til indeksværdier med danske præferencevægte. Ansøger har på baggrund af EQ-5D-5L-besvarelserne estimeret stadiespecifikke nytteværdier for hhv. progressionsfri sygdom fordelt på behandlingsarm og ingen behandling samt post-progression, se Tabel 9. Ansøger har aldersjusteret nytteværdierne for at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder jf. Medicinrådets metodevejledning.

Tabel 9. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

Stadie og behandling	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument	Reference
Før progression (baseret på EFS data)			
Axi-cel behandling	■	EQ-5D-5L	ZUMA-7
SoC behandling	■	EQ-5D-5L	ZUMA-7
Ingen behandling	■	EQ-5D-5L	ZUMA-7
Efter progression			
Post-progression	■	EQ-5D-5L	ZUMA-1

Ansøger har ikke inkluderet fald i helbredsrelateret livskvalitet, idet ansøger argumenterer for, at fald i helbredsrelateret livskvalitet forbundet med bivirkninger er opfanget i de behandlingsspecifikke HRQoL-målinger i ZUMA-7. Ansøger tilføjer, at der i studiet blev opsamlet HRQoL ca. 4 gange i de første 150 dage, hvorefter HRQoL blev opsamlet hver 3. måned. Ansøger henviser ligeledes til, at antallet af rapporterede



bivirkninger for både axi-cel og SoC er lav, og at den kumulerede sandsynlighed for bivirkninger kun stiger begrænset mellem målingerne.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer ud fra de behandlingsspecifikke nytteværdier og tilhørende konfidensintervaller i Tabel 9, at der ikke er en klinisk relevant forskel i livskvalitet mellem patienter behandlet med axi-cel og SoC. Ligeledes hæfter Medicinrådet sig ved, at ZUMA-7 studiet ikke var blindet, og derfor er der en risiko for bias i indsamlingen af livskvalitetsbesvarelserne, hvorfor Medicinrådet anvender nytteværdien for axi-cel i begge behandlingsarme. Medicinrådet anvender ansøgers nytteværdi for stadiet *'ingen-behandling'*, som har en marginalt højere nytteværdi end ved behandling.

Medicinrådet anvender ansøgers nytteværdi i stadiet post-progression, men bemærker, at stadiet er baseret på et lavt antal besvarelser (■ besvarelser fra ■ patienter) fra ZUMA-1 studiet, og konfidensintervallet omkring estimatet er relativt bredt. Medicinrådet vurderer, at niveaue for nytteværdien ved post-progression er sammenligneligt med lignende sygdomme efter progression, og faldet fra pre-progression til post-progression reflekterer sygdomsudviklingen.

Medicinrådet vurderer, at det er usikkert, hvorvidt bivirkninger er opsamlet i tilstrækkelig grad i livskvalitetsmålingerne fra ZUMA-7, da der er relativt langt tid mellem indsamlingstidspunkterne (1 måned), og da bivirkningsbyrden forbundet med axi-cel forventes relativt tung (neurologiske events og CRS relaterede bivirkninger).

3.5 Omkostninger

Den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger. Ansøger har derudover inkluderet omkostninger til palliativ behandling.

Medicinrådet ekskluderer omkostninger til palliativ behandling i analysen, idet usikkerheden omkring, hvor mange patienter, der modtager palliativ behandling, er for stor. Denne ændring vurderes at have minimal betydning for analysens resultater.

Det er særligt lægemiddelomkostninger til axi-cel, som har betydning for de inkrementelle omkostninger.

3.5.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer (SPC'er) og som anvendt i ZUMA-7-studiet, se afsnit 2.3.2 og 2.3.3 for beskrivelsen af dosering for axi-cel og SoC.

Ansøger har inkluderet lægemidler til behandling med lymfodepleterende kemoterapi, R-ICE, R-DHAP og BEAM.



For lægemidler doseret efter kropsvægt og kropsoverfladeareal (BSA) anvender ansøger baseret på ZUMA-7-studiet en gennemsnitlig vægt på 84,1 kg og en gennemsnitlig BSA på 1,97 m².

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers estimat for kropsvægt og BSA. Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), Tabel 10.

Tabel 10. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (februar 2023)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris	Kilde
Axicabtagene ciloleucel		1 stk.	■	Amgros
Dexamethason	4 mg	100 stk.	■	Amgros
Fludarabin	25 mg/ml	5 x 2 ml	■	Amgros
Cyclophosphamid	200 mg	1 stk.	■	Amgros
Rituximab	500 mg	1 stk.	■	Amgros
Cisplatin	1 mg/ml	50 ml	■	Amgros
Cytarabine	100 mg/ml	10 ml	■	Amgros
Ifosfamide	1 mg	1 stk.	■	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	15 ml	■	Amgros
Carmustine	100 mg	1 stk.	■	Amgros
Etoposide	20 mg/ml	5 ml.	■	Amgros
Melphalan	50 mg	1 stk.	■	Amgros
Epirubicin	2 mg/ml	25 ml.	■	Amgros

3.5.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af lægemidlerne på hospitalet, indlæggelse og monitorering efter udskrivelse fra hospitalet.

3.5.2.1 Forløb med axi-cel

Ved behandlingsforløb med axi-cel gennemgår patienten et behandlingsforløb forud for behandling med axi-cel.



Indledende høstes patienten for leukocytter i form af en aferese. Herefter vil en andel af patienterne modtage overgangsbehandling (*bridging-therapy*) med dexamethason. Forinden administration af axi-cel vil patienten modtage lymfodepleterende kemoterapi for at forberede kroppen til axi-cel administration.

Aferese

Ansøger har inkluderet omkostninger til aferese for de patienter, der skal behandles med axi-cel. Ansøger antager, at aferese foregår i ambulatoriet og anvender DRG-takst 16PR03, svarende til 9.580 kr.

I ZUMA-7 studiet modtog 97,9 % af patienterne aferese, og ansøger anvender dette estimat.

Overgangsbehandling (bridging)

Overgangsbehandlingen består af 30 mg dexamethason dagligt. Dexamethason er en oral behandling, hvorfor ansøger ikke inkluderer administrationsomkostninger hertil. I ZUMA-7 studiet modtog 36 % af patienterne overgangsbehandling med dexamethason (bridging med kemoterapi var ikke tilladt), og ansøger anvender dette estimat.

Lymfodepleterende kemoterapi

Lymfodepleterende kemoterapi administreres på dag 5, 4 og 3 inden administration af axi-cel. Patienterne modtager lymfodepleterende kemoterapi i form af 30 mg/m² fludarabin intravenøst pr. dag og 500 mg/m² cyclofosamid intravenøst pr. dag.

Da patienter skal indlægges 7 dage forinden administration med axi-cel, og antager ansøger, at lægemiddeladministration af lymfodepleterende kemoterapi bliver foretaget på hospitalet i løbet af de 7 dage. Her benyttes DRG-takst 27MP24, svarende til 10.106 kr. I ZUMA-7 studiet modtog 96,7 % af patienterne lymfodepleterende kemoterapi, og ansøger anvender dette estimat.

Administration af axi-cel

For administration af CAR-T behandlede celler ved infusion af axi-cel benyttes DRG-takst 16PR01, svarende til 5.831 kr. Efterfølgende vurderer ansøger, at patienten skal monitoreres dagligt de første 10 dage grundet risiko for udvikling af alvorlige bivirkninger. For de 10 dage benyttes DRG-takst 17MA01 på 42.568 kr. svarende til 4.257 kr. dagligt i de 10 dage. Den totale omkostning er derfor 48.399 kr. for administration af axi-cel.

Ansøger antager yderligere, at patienter vil gennemgå tre CT-scanninger ifm. behandlingsforløbet, henholdsvis i begyndelsen af behandlingsforløbet, i løbet af behandlingsforløbet og efter infusion axi-cel. Ansøger anvender DRG-takst 30PR05, svarende til 3.753 kr.

3.5.2.2 Forløb med SoC

Ved behandlingsforløb med SoC gennemgår patienten et behandlingsforløb forud for behandling med ASCT.



Indledende vil patienten gennemgå remissionsinducerende behandling med R-ICE eller R-DHAP. Dernæst høstes patienten for leukocytter i form af en aferese, hvorefter patienten gennemgår et højdosis kemoterapiforløb med BEAM administration efterfulgt af re-infusion af stamceller.

Kemoterapi i form af R-ICE eller R-DHAP

Behandling R-ICE eller R-DHAP afhænger af patientens individuelle behov, hvoraf ansøger antager, at 33 % af patienterne vil modtage R-DHAP, mens 67 % vil modtage R-ICE. Både R-DHAP og R-ICE modtages i ca. 2,73 cykler, som er et gennemsnitsestimat, der bygger på antagelsen om, at alle patienter modtager mindst to cyklusser, mens kun patienter, der gennemgår aferese, vil modtage tre cyklusser.

Ansøger antager, at både R-DHAP eller R-ICE gives ifm. indlæggelse på hospitalet i hhv. 4 og 3 dage. Ansøger anvender DRG-taksten 27MP24, svarende til 10.106 kr. til estimering af omkostninger forbundet med indlæggelseskrævende behandling.

Aferese

Ansøger har inkluderet omkostninger til aferese for de patienter, der skal behandles med SoC. Ansøger antager, at aferese foregår i ambulatoriet og anvender DRG-takst 16MP05, svarende til 18.391 kr. I ZUMA-7 studiet modtog 41,3 % af patienterne aferese, og ansøger anvender dette estimat.

HDT med BEAM og reinfusion af stamceller

Ansøger har valgt at konsolidere omkostningerne for de to sidste trin i behandlingsforløbet (HDT med BEAM og reinfusion af stamceller), idet ansøger anvender DRG-takst 26MP24 for hele behandlingsforløbet, svarende til 111.255 kr. Herunder antager ansøger, at administrationsomkostningerne forbundet med BEAM er inkluderet i DRG-taksten. Ansøger inkluderer ikke yderligere omkostninger i forbindelse med, at patienten er indlagt til observation. DRG-taksten har et trimpunkt på 36 dage, hvilket betyder, at omkostningerne, der indgår i taksten, dækker op til 36 indlæggelsesdage.

I ZUMA-7 studiet gennemgik 34,6 % af patienterne HDT med BEAM og re-infusion, og ansøger anvender dette estimat.

Ansøger antager, at patienter vil gennemgå tre CT-scanninger ifm. behandlingsforløbet, henholdsvis i begyndelsen af behandlingsforløbet, i løbet af behandlingsforløbet og efter re-infusion af stamceller. Ansøger anvender DRG-takst 30PR05, svarende til 3.753 kr.

Medicinrådets vurdering af behandlingsløb for axi-cel og SoC

Medicinrådet bemærker, at ansøger har anvendt to forskellige DRG-takster forbundet med aferese (stamcellehøst). Medicinrådet vurderer ikke, at der vil være forskelle mellem måden at foretage aferese mellem axi-cel og SoC, og anvender DRG-takst 16PR05, svarende til 18.391 kr. i begge behandlingsarme.

Medicinrådet vurderer, at en større andel af patienter i dansk klinisk praksis vil modtage bridging terapi og øger andelen fra 36 % til 60 %.



Medicinrådet vurderer, at andelen, der gennemgår induktionsbehandling med R-DHAP eller R-ICE og modtager aferese i SoC-armen, er for lav sammenlignet med nuværende dansk klinisk praksis (se afsnit 1.4). I dansk klinisk praksis forventes andelen af patienter, der modtager induktionsbehandling og aferese at være omkring 52 %, og dette estimat anvendes derfor for SoC i Medicinrådets analyser.

Ansøger vurderer, at patienterne vil være indlagt 10 dage efter infusion af axi-cel. I ZUMA-7 studiet var den gennemsnitlige indlæggelsestid ifm. axi-cel infusion 18,6 dage, og Medicinrådet vurderer, at dette er meget tæt på det antal dage, der forventes i dansk klinisk praksis, hvor patienten forventes at være indlagt i 21 dage efter infusion af axi-cel. Medicinrådet ændrer derfor antallet af dage, at patienten er indlagt fra 10 til 18,6 dage med dagstaksten 4.257 kr. svarende til den daglige omkostning ved brug af DRG-takst 17MA01 på 42.568 kr. Således bliver de samlede administrations- og indlæggelsesomkostninger 85.007 kr. og består af 5.831 kr. for infusion af axi-cel og 18,6 indlæggelsesdage af 4.257 kr.

For SoC-armen vurderer Medicinrådet, at en større andel af patienterne i dansk klinisk praksis vil gennemgå HDT med BEAM og reinfusion med stamceller. Data fra CORAL-studiet viste, at ca. 52 % af patienterne gennemgik HDT med BEAM og reinfusion med stamceller. Medicinrådet ændrer derfor andelen af patienter, der får HDT med BEAM og reinfusion med stamceller fra henholdsvis 34,6 og 41,3 til 52 %.

Medicinrådet vurderer, at patienterne ikke vil modtage CT-scanninger, men i stedet vil modtage PET-scanninger. Da der er lige mange scanninger i begge behandlingsarme, påvirker omkostningen til scanninger ikke de inkrementelle omkostninger, og derfor ændres DRG-taksten ikke.

Se Tabel 11 for enhedsomkostninger relateret til et behandlingsforløb med axi-cel og Tabel 12 for enhedsomkostninger relateret til et behandlingsforløb med SoC.

Tabel 11. Omkostninger til behandlingsforløb med axi-cel

Ressourceforbrug	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Aferese	18.391	Sundhedsdatastyrelsen (2022) – DRG 16PR05
Lymfodepleterende kemoterapi	46.055	Sundhedsdatastyrelsen (2022) – DRG 27MP24
Axi-cel administration	5.831	Sundhedsdatastyrelsen (2022) – DRG 16PR01
Observation i 10 dage	42.568	Sundhedsdatastyrelsen (2022) – DRG 17MA01
CT-scanning	3.753	Sundhedsdatastyrelsen (2022) – DRG 30PR05



Table 12. Omkostninger til behandlingsforløb med SoC

Ressourceforbrug	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Aferese	18.391	Sundhedsdatastyrelsen (2022) – DRG 16PR05
Administration og indlæggelse	10.106	Sundhedsdatastyrelsen (2022) – DRG 27MP24
HDT med BEAM og re-infusion af stamceller	111.255	Sundhedsdatastyrelsen (2022) – DRG 26MP24
PET-scanning	3.753	Sundhedsdatastyrelsen (2022) – DRG 30PR05

3.5.2.3 Øvrige administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemiddeladministration for de behandlinger, der administreres ved infusion, mens lægemidler, der administreres oralt, ikke genererer nogle omkostninger i modellen.

Table 13. Omkostninger relateret til infusion af lægemiddel

Ressourceforbrug	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Lægemiddeladministration	3.225	Sundhedsdatastyrelsen (2022) – DRG 17MA98

3.5.2.4 Øvrige monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger efter udskrivelse fra hospitalet ved hhv. behandling med axi-cel og SoC. Ved langtidsremission ved år 5 antages monitoreringen at stoppe.

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger relateret til modellens helbredsstadier. For axi-cel antager ansøger, at patienterne monitoreres ca. hver 6. uge i løbet af det første år, og derefter hver 3. måned indtil år 5. Patienter, der modtager SoC, monitoreres ca. hver 2. måned det første år, og derefter halvårligt indtil år 5. For patienter, der progredierer, antager ansøger, at patienterne vil blive fulgt tættere, hvor de vil blive monitoreret 2 gange månedligt de første fem år. Hertil antager ansøger, at patienter, der er i langtidsremission efter år 5, ikke længere monitoreres.

Ansøger anvender DRG-taksten 17MA98, svarende til 3.225 kr. pr. ambulant besøg. Ansøger antager, at der ved hvert monitoreringsbesøg bliver taget blodprøver.

Medicinrådets vurdering af administrations- og monitoreringsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om, at der ikke monitoreres efter år 5 ved langtidsremission.



Idet ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger til monitorering, er omkostninger til blodprøver indeholdt i DRG-taksterne. Medicinrådet foretager ingen ændringer, da eksklusion af ekstraomkostning til blodprøver har minimal indflydelse på de inkrementelle omkostninger.

Medicinrådet vurderer, at patienterne monitoreres fire gange årligt (udover behandling) fremfor to gange månedligt de første fem år efter progression. Medicinrådet ændrer ikke dette i Medicinrådets hovedanalyse, men udfører en følsomhedsanalyse, hvor frekvensen for monitorering nedsættes fra 2 til 0,33 månedligt de første fem år efter progression for at belyse betydningen af dette.

3.5.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger antager, at størstedelen af bivirkningerne vil blive håndteret ifm. indlæggelsen/observationen efter axi-cel administrationen. Dog vælger ansøger at inkludere omkostninger til håndtering af særlige grad ≥ 3 bivirkninger herunder cytokin release syndrom (CRS), neurologiske events og hypoxi.

Til håndtering af CRS-grad ≥ 3 anvender ansøger EBMT-EHA guidelines [27], *CAR-T Cell Handbook*, der anbefaler, at patienter indlægges på intensiv afdeling og får administreret tocilizumab. I ZUMA-7 studiet var det gennemsnitlige dage indlagt på intensivafdelingen 5 dage, hvilket ansøger anvender i modellen. Ansøger anvender kombinationer af diagnosekoder til estimering af omkostning for 5-dages indlæggelse på intensiv afdeling samt behandling med tocilizumab, svarende til 52.166 kr. Ansøger vælger at anvende den samme enhedsomkostning for håndtering af hypoxi.

Til håndtering af neurologiske events, der indebærer håndtering af *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (ICANS), anvender ansøger de samme EBMT-EHA guidelines. Ansøger vælger at udregne gennemsnittet mellem håndtering af grad 3 og grad 4 til estimering af omkostningerne. Jf. EBMT-EHA guidelines [27] vil patienter med grad 3 ICANS få tilbudt en neurologisk konsultation, mens grad 4 kræver indlæggelse på intensivafdelingen i 5 dage og behandling med methylprednisolon. Til estimering af håndtering for grad 3-4 ICANS anvender ansøger en enhedsomkostning, svarende til 26.440 kr.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Det er vanskeligt at vurdere ansøgers anvendte estimat for håndtering af grad > 3 CRS, men Medicinrådet vurderer, at niveauet på 52.166 kr. er sammenligneligt med andre sager, hvor DRG-taksten 17MA02, svarende til 51.879 kr., er anvendt. Medicinrådet anvender derfor ansøgers estimat, men bemærker at der er risiko for højere omkostninger ifm. håndtering af CRS, da patienten potentielt kan overføres til intensivafdeling, hvis det vurderes at være nødvendigt

Medicinrådet bemærker, at ansøger kun har inkluderet omkostninger forbundet med grad ≥ 3 CRS. Jf. EBMT-EHA guidelines vil grad 2 CRS kræve behandling med tocilizumab for at bremse udviklingen af CRS. På samme tidspunkt anbefales det, at ved grad 2 CRS, at intensivafdelingen informeres, hvis CRS udvikler sig yderligere. Jf. EBMT-EHA guidelines kan CRS opstå få timer efter axi-cel infusion, hvorfor patienten vil være indlagt



på det aktuelle tidspunkt. I ZUMA-7 studiet var median tid til CRS 3 dage efter axi-cel infusion. Da patienten jf. forventningen til dansk klinisk praksis vil være indlagt på dette tidspunkt, vil ekstraomkostningen alene være omkostninger til administration af tocilizumab, og denne omkostning er af mindre betydning for den samlede håndtering af bivirkninger og dermed de inkrementelle omkostninger, hvorfor Medicinrådet ikke inkluderer denne omkostning.

Medicinrådet ekskluderer ansøgers estimering af bivirkningsomkostninger relateret til hypoksi, idet Medicinrådet vurderer, at det er fortløbende til udvikling af CRS.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers metode til at estimere omkostningerne forbundet med ICANS/neurologiske events ikke stemmer overens med de guidelines, der henvises til. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til håndtering af grad 3 ICANS, men jf. guidelines vil grad 3 ICANS udløse i.v.-behandling med 10-20 mg dexamethason. Medicinrådet anvender i stedet DRG-taksten 26MP23, svarende til 67.373 kr., der omhandler observation af allogen stamcelletransplantation.

3.5.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandlinger bestående af lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger og monitorering.

Ansøger antager, at alle patienter, der progredierer, vil modtage efterfølgende behandling. For patienter, der har modtaget axi-cel, antages det, at ca. 89 % af patienterne vil modtage kemoterapi eller strålebehandling i gennemsnitligt 4,5 behandlingsserier, ca. 6 % af patienterne vil modtage immunterapi i gennemsnitligt 4,5 behandlingsserier, og ca. 5 % vil modtage ASCT.

For patienter, der har modtaget SoC, antager ansøger, at ca. 6 % af patienterne vil modtage immunterapi i gennemsnitligt 4,5 behandlingsserier, ca. 5 % vil modtage Allogen SCT, ca. 35 % vil modtage prednison i gennemsnitligt 4,5 behandlingsserier, ca. 10 % rituximab og lenalidomid i gennemsnitligt 4,5 behandlingsserier, ca. 10 % rituximab og bendamustin i gennemsnitligt 4,5 behandlingsserier, ca. 20 % palliativ strålebehandling, mens ca. 15 % vil indgå i kliniske protokoller.

Lægemiddelpriser fremgår af Tabel 10 i afsnit 3.4.1.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Jf. de kliniske retningslinjer er der ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til 3. linjebehandling af DLBCL, hvorfor der skal tages højde for den enkelte patients komorbiditeter, som flertallet af patienterne vil have, hvilket udelukker intensive terapeutiske tilgange. Derfor vil den enkelte patient tilbydes protokolleret behandling. Medicinrådet vurderer, at patienterne, der progredierer, tilbydes konsoliderende kemoterapi, strålebehandling, ASCT/Allo-SCT-forløb (herunder indgår behandling med kemoterapi) eller diverse (kliniske protokoller, prednisolon eller andet palliativ behandling). Det antages for behandlingskategorien "diverse", at der ikke er omkostninger forbundet med behandling i denne kategori, da det indeholder kliniske protokoller, som ikke er en eksisterende del af dansk klinisk praksis, og da prednisolon og



anden palliativ behandling indebærer en mindre økonomisk byrde. Denne antagelse har derfor ikke en væsentlig betydning for de inkrementelle omkostninger.

Tabel 14. Medicinrådets vurdering vedr. andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling

Behandling i tredje linje	Behandling i anden linje	
	Axi-cel (%)	SoC (%)
Kemoterapi	40 %	25 %
Strålebehandling	0 %	10 %
ASCT	30 %	0 %
Allo SCT	5 %	5 %
Diverse herunder protokolleret behandling	25 %	60 %

3.5.5 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. I forbindelse med indlæggelse vurderer ansøger, at effektiv patienttid pr. døgn er 16 timer.

Behandlingsforløb med axi-cel

Patienttid relateret til behandling med axi-cel indebærer aferese, lymfodepleterende kemoterapi og axi-cel infusion med observation. Ansøger har baseret patienttiden forbundet for aferese på estimerer fra Rigshospitalet, hvor patienten får høstet stamceller ambulantly i ca. 3 timer. Idet understøttende behandling er en oral behandling med dexamethason, inkluderer ansøger ikke patientomkostninger hertil. Til estimering af omfanget af lymfodepleterende kemoterapi, anvender ansøger estimerer fra Rigshospitalets CAR-T guideline [28], hvor patienter indlægges 7 dage op til axi-cel infusion ifm. lymfodepleterende kemoterapi. Efter axi-cel infusion skal patienterne observeres dagligt i 10 dage, jf. SPC'et, for at monitorere udviklingen af bivirkninger.

Ansøger inkluderer yderligere patientomkostninger forbundet med tre CT-scanninger, som patienten vil have foretaget i løbet af sit axi-cel forløb. Ansøger har ikke inkluderet transportomkostninger hertil, da det antages, at CT-scanningerne foretages, mens patienten er indlagt.



Behandlingsforløb med SoC

Patienttid relateret til behandling med SoC indebærer behandling med R-ICE eller R-DHAP, aferese, ASCT reinfusion og observation. Ansøger baserer patienttiden forbundet for R-ICE eller R-DHAP på estimater fra Aarhus Universitets hospital [29,30], hvor patienten indlægges og modtager behandling i hhv. 3 og 4 dage.

Til estimering af omfanget af HDT-kemoterapi og infusion af ASCT, anvender ansøger estimater fra Rigshospitalets ASCT guideline, hvor patienter indlægges ugen op til ASCT-infusion ifm. HDT-kemoterapi. Derudover fastslår ansøgers adspurgte klinikere, at patienter er indlagt ca. 17,5 dag ifm. ASCT-observation.

Ansøger inkluderer yderligere patientomkostninger forbundet med tre CT-scanninger, som patienten skal have foretaget i løbet af sit SoC forløb. Ansøger har ikke inkluderet transportomkostninger hertil, da det antages, at CT-scanningerne foretages, mens patienten er indlagt.

Patientomkostninger relateret til bivirkninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger relateret til behandlingskrævende bivirkninger, som CRS, neurologiske events og hypoxi. Ansøger har baseret omfanget af håndteringen på baggrund af guidelines beskrevet i afsnit 3.4.3.

Patienter, der oplever CRS og/eller hypoxi, skal indlægges i ca. 5 dage på intensivafdelingen. For patienter, der oplever neurologiske events, vælger ansøger at tage et vægtet gennemsnit af patienttiden relateret til håndteringen af grad 2 og grad 3. Ansøger argumenterer for, at grad 2 ikke kræver særlig håndtering, mens grad 3 kræver indlæggelse i ca. 5 dage på intensivafdelingen.

Patientomkostninger relateret til efterfølgende behandling

Ansøger har inkluderet patientomkostninger relateret til efterfølgende behandling, som præsenteres i Tabel 14.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedrørende de anvendte enhedsomkostninger relateret til patientomkostninger, men ændrer den effektive patienttid forbundet med indlæggelse fra 16 timer til 24 timer således, at patienttiden reflekterer hele tiden, patienten er indlagt.

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed omkring patienternes indlagte tid forbundet med både axi-cel og SoC. Begge behandlingsforløb er længerevarende, som kræver indlæggelse ifm. behandling og observation, som kan variere meget for den enkelte patient. Resultaterne forbundet med patientomkostninger skal fortolkes med forsigtighed, da der er stor usikkerhed forbundet med dem.

Behandlingsforløb med axi-cel

Medicinrådet anvender ansøgers estimat forbundet med aferese samt forventningen til, at patienten indlægges 7 dage op til axi-cel administration ifm. lymfodepleterende kemoterapi. Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med den



efterfølgende tid, som patienten vil være indlagt ifm. axi-cel observation. Jf. SPC'et skal patienten observeres i ca. 10 dage. Jf. Rigshospitalets beskrivelse af CAR-T forløbet kan patienten risikere at være indlagt i få dage til flere uger. Dette afspejles også i ZUMA-7 studiet, hvor indlæggelse varierede fra 5 til 103 dage. Den estimerede gennemsnitlige indlæggelsestid forbundet med axi-cel fra ZUMA-7 var 18,6 dage, hvilket Medicinrådet anvender.

Medicinrådet vurderer, at patienterne ikke vil blive CT-scannet, men i stedet vil blive PET-scannet. Da dette ikke har betydning for patienttiden, foretages ingen ændringer.

Behandlingsforløb med SoC

Medicinrådet anvender ansøgers estimer for patienttid relateret til behandling med R-ICE eller R-DHAP, hvor patienten indlægges i henholdsvis 3 og 4 dage. Ydermere anvender Medicinrådet ansøgers estimat for aferese. Medicinrådet anvender ansøgers antagelse forbundet med længden på indlæggelsen forbundet med ASCT (17,5 dage), da denne er tæt på den mediane indlæggelsestid fra ZUMA-7 studiet for SoC, hvor gennemsnittet var 21 dage.

Medicinrådet vurderer, at patienterne ikke vil blive CT-scannet, men i stedet vil blive PET-scannet. Da der er lige mange scanninger i begge behandlingsarme, påvirker omkostningen til scanninger ikke de inkrementelle omkostninger, og derfor foretages ingen ændringer.

Patientomkostninger relateret til bivirkninger og efterfølgende behandling

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse forbundet med patientomkostninger relateret til efterfølgende behandling.

3.6 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse. Ændringerne er listet i Tabel 15.

Tabel 15. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Nytteværdier pre-progression	Axi-cel: ■■■■ SoC: ■■■■	Axi-cel og SoC: ■■■■	Afsnit 0
Omkostninger til palliativ behandling	Inkluderer	Ekskluderer	Afsnit 3.4
Patienttid ved indlæggelse	16 timer per døgn	24 timer per døgn	Afsnit 3.4.5



Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Begrundelse
Axi-cel: Antal indlæggelsesdage efter infusion af axi-cel	10	18,6	Afsnit 3.4.2
Axi-cel: DRG-takst for aferese	16PR03 9.580 kr.	16PR05 18.391 kr.	Afsnit 3.4.2
Omkostninger til håndtering af bivirkninger		Ændring af DRG-takster	Afsnit 3.4.3
Fordeling af efterfølgende behandling		Ændring af fordeling	Afsnit 3.4.4
Axi-cel: Andel, der gennemgår bridging	36,1 %	60 %	Afsnit 3.4.2
SoC: Andel, der gennemgår induktionsbehandling, aferese og transplantation	Høst af stamceller: 41,3 % HDT: 35,8 % Auto-SCT: 34,6 %	52 %	Afsnit 3.4.2

3.7 Resultater

3.7.1 Resultat af Medicinerådets hovedanalyse

I Medicinerådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af axi-cel sammenlignet med SoC til 3,6 QALY (4,4 leveår), mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 2,35 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 645.000 DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel 16.

Tabel 16. Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Axi-cel	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	186.048	117.300	68.748
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	170.524	117.024	53.500



	Axi-cel	SoC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	9,2	4,8	4,4
Totale QALY	7,6	4,0	3,6

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 535.147
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	
	Beregnet med AIP: 646.763
	Beregnet med SAIP: ■

3.7.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af analysen er behæftet med usikkerheder. I Tabel 17 fremgår Medicinrådets følsomhedsanalyser.

Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			3,6	■	■
Ekstrapolering af OS for SoC	Individuel ekstrapolering, generaliseret gammafordeling fremfor fast HR	Se afsnit 3.3.2	4,1	■	■
Ekstrapolering af OS for SoC	Reciprokke HR fra ITT-population på 1,37 anvendes ved	Se afsnit 3.3.2	1,9		



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
	ekstrapolering med fast HR*				
Monitoreringsfrekvens post-progression	Ændres fra 2 gange månedligt til 0,333 gange månedligt (4 gange årligt)	Se afsnit 3.4.2.4	3,6	■	■

* Denne følsomhedsanalysen tager ikke højde for de meromkostninger der ville være i et scenarie med axi-cel-behandling i 3. linje sammenlignet med nuværende dansk praksis, og derfor præsenteres inkrementelle omkostninger og ICER ikke for denne analyse.

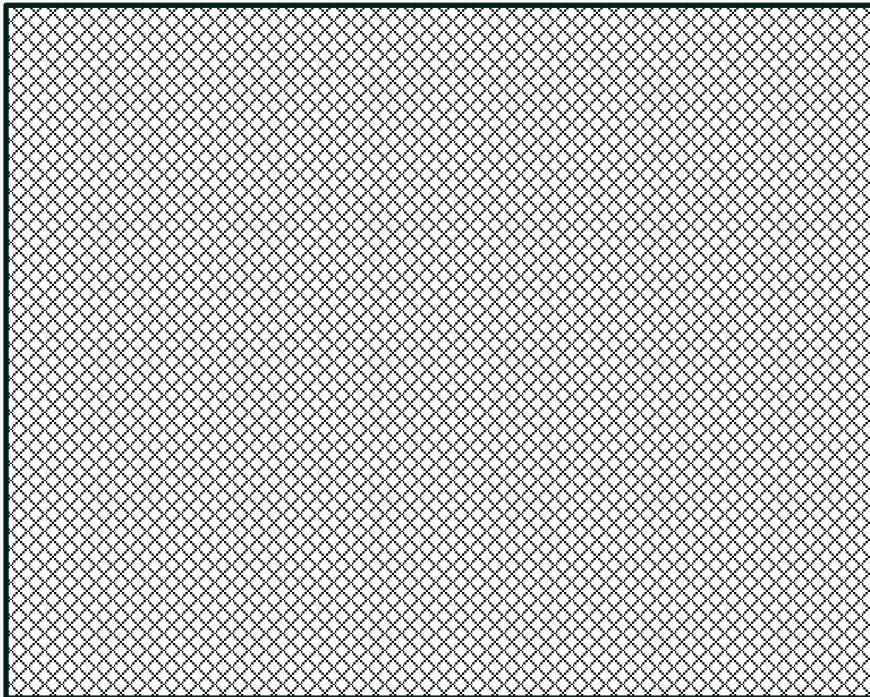
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har indsendt en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punkttestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparameterens fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

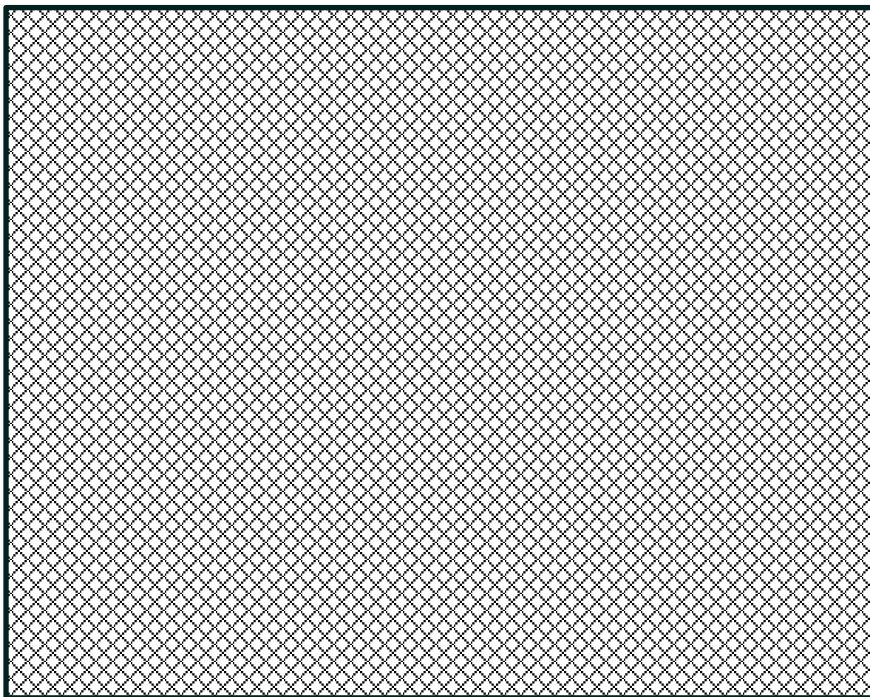
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre såsom HR for OS samt nytteværdier. Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Figur 18. Medicinrådet har ikke foretaget ændringer i hvilke parametre, som inkluderes i PSA'en, men har øget standardfejlen fra 5 % til 10 % af parameterestimatet i de tilfælde, hvor ansøger ikke har anvendt standardfejl baseret på observeret data. Af Figur 18 fremgår det, at QALY-effekten i størstedelen af simuleringerne er placeret mellem 2 og 5 QALYs, mens omkostningerne er mere stabile.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i modelparametrene i Medicinrådets hovedanalyse. Den probabilistiske følsomhedsanalyse tager ikke højde for strukturelle usikkerheder, som fx den usikkerhed, der er forbundet med den estimerede overlevelsesgevinst i det overkrydsningsjusterede data samt valg af ekstrapoleringstilgang for OS. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.

Figur 19 præsenterer sandsynligheden for, at axi-cel vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 18.



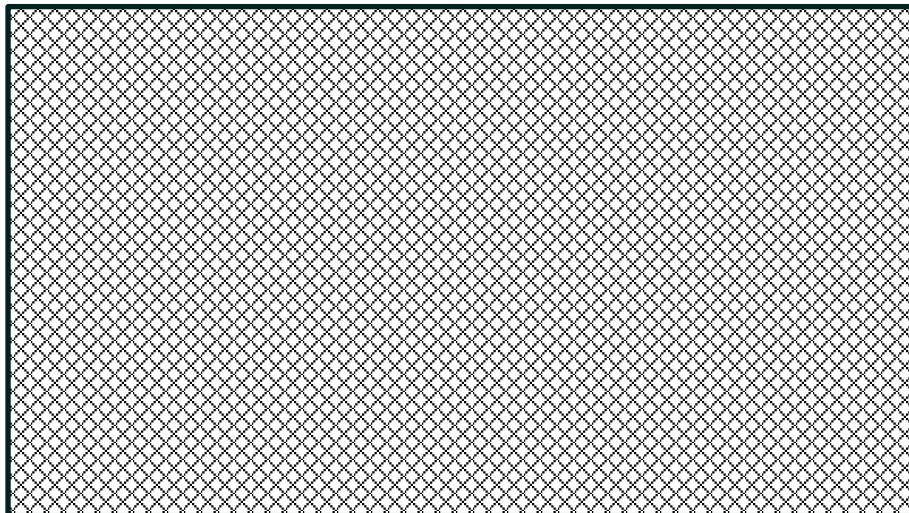
Figur 18. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. axi-cel sammenlignet med SOC



Figur 19. Cost-effectiveness acceptability curve for axi-cel



Da lægemiddelprisen på axi-cel er afgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer på AIP for axi-cel i Figur 21.



Figur 20. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for axi-cel beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 35 patienter, som er R/R indenfor 12 måneder om året, hvoraf 26 patienter forventes at starte anden linje behandling, og kun 10 patienter årligt modtager ASCT. Derfor antager ansøger, at 10 patienter om året vil tilbydes behandling med axi-cel, hvis behandlingen anbefales. Ansøger antager et stigende optag fra 40 % i år 1 til 90 % i år 5.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at 150 patienter om året vil være kandidater til 2. linjebehandling i dansk klinisk praksis. Heraf vil ca. 100 patienter ikke være egnede til ASCT, mens de resterende 50 patienter anses som ASCT-egne. Heraf vurderer Medicinrådet, at 60 % af patienterne er R/R indenfor 12 måneder efter fuldført førstelinjebehandling, hvilket svarer til, at der vil være 30 patienter pr. år, der forventes at være kandidater til behandling med axi-cel til den pågældende indikation.

Medicinrådet vurderer derfor, at ansøger underestimerer antallet af patienter og vurderer i stedet, at ca. 30 patienter om året vil blive tilbudt behandling med axi-cel, hvis



det anbefales. Medicinrådet anvender ansøgers markedsoptag i år 1, 2 og 3 (hhv. 40, 70 og 90 %), men vurderer, at alle patienterne behandles med axi-cel i år 4 og 5.

Tabel 18. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Axi-cel	12	21	27	30	30
SOC	18	9	3	0	0
Anbefales ikke					
Axi-cel	0	0	0	0	0
SOC	30	30	30	30	30

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

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

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 68,7 mio. DKK i år 5.

Tabel 19. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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

5. Diskussion

Medicinrådet har vurderet omkostningseffektiviteten af behandling med axi-cel sammenlignet med nuværende standard behandling i dansk klinisk praksis, som er et behandlingsforløb med ASCT.

Datagrundlaget for vurdering af axi-cel til indikationen, består af en direkte sammenligning fra ZUMA-7, som er et open-label, multicenter fase III-studie, hvor R/R DLBCL-patienter (n=359) blev randomiseret 1:1 til enten axi-cel eller standardbehandling. Resultaterne fra ZUMA-7 viser, at axi-cel forlænger tiden til progression med ca. 11



måneder sammenlignet med SoC. Data for overlevelse er mere usikre grundet overkrydsning i ZUMA-7 samt forskelle mellem studiepopulationen og danske patienter, der er kandidater til et stamcelletransplantationsforløb. Resultaterne for OS viser dog, at behandling med axi-cel er forbundet med en overlevelsesgevinst, omend størrelsen på denne er usikker. Selv uden hensyntagen til overkrydsning i studiet var der 8,6 %-point flere patienter i live efter 4 år i axi-cel-armen sammenlignet med SoC-armen.

I ZUMA-7 modtog 102 ud 179 patienter (57 %) i SoC-armen anden autolog CD19 CAR-T-celle terapi uden for protokol (77,5 % modtog axi-cel). Ansøger har derfor justeret for overkrydsning, da CAR-T behandling ikke er anbefalet som standardbehandling i tredje linje dansk klinisk praksis. Ved justeringen for overkrydsning har ansøger lavet en *full recencoring*, som beskrevet i afsnit 2.4.3, hvilket resulterer i et punkttestimat for HR med et bredt konfidensinterval ([REDACTED]), der ydermere hviler på nogle antagelser, som ikke kan testes. Dette forhold medfører, at resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse er forbundet med en væsentlig usikkerhed, der er drevet af usikkerhed omkring QALY-gevinsten fremfor de inkrementelle omkostninger.

De inkrementelle omkostninger er ca. [REDACTED] DKK, mens den gennemsnitlige QALY-gevinst i Medicinrådets hovedanalyse er 3,6 QALYs (4,4 leveår). QALY-gevinsten spænder mellem ca. 2 og ca. 5 QALYs i Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse, og det er således usikkert, hvad den reelle QALY-effekt og tilhørende ICER er. De inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK er drevet af lægemiddelomkostninger til axi-cel, mens hospitals- og patientomkostninger samt omkostninger til efterfølgende behandling udgør ca. 10 % af de inkrementelle omkostninger.

Medicinrådet bemærker, at ibrugtagning af CAR-T behandling forudsætter, at behandelende afdelinger bliver certificerede til behandlingen. Vurderingsrapporten adresserer ikke denne udfordring og det dertilhørende ressourcetræk.

Udover indikationen i nærværende rapport er axi-cel desuden indiceret til behandling af voksne patienter med R/R DLBCL og primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom efter *to eller flere* andre systemiske behandlinger. Medicinrådet har 15. maj 2019 vurderet og ikke anbefalet axi-cel til denne indikation. Medicinrådet har 2. april 2023 besluttet at igangsætte en revurdering af axi-cel som 3. linjebehandling. Ved potentiel ibrugtagning af axi-cel i 2. linje kan behandlingen fortsat være relevant i 3. linje for den del af patientpopulationen, som har relaps efter > 12 måneder, og som dermed ikke er omfattet af indikationen for axi-cel til 2. linje.



6. Referencer

1. RKKP, Dansk Lymfom Database, Dansk Kronisk Lymfatisk Leukæmi Database. Malignt Lymfom og CLL National årsrapport 2021. 2021;(december). Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689_aarsrapport-2021-lyfo-cll_anonymiseret.pdf
2. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184–90.
3. Dansk Lymfomgruppe. Diffust storcellet B-celle lymfom - Klinisk retningslinje - version 2.0 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dlg/dlg_diff_storcel_b-celle_lymfom_dlbc_v2.0_admgodk170122.pdf
4. Dansk Lymfomgruppe. Kliniske retningslinjer for diffust storcellet b-celle-lymfom. 2019.
5. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. I: *ASH Education Program Book 2011*. 2011. s. 498–505.
6. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* [internet]. 2010;28(27):4184–90. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660832>
7. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. I: *ASH Education Program Book*. 2011. s. 498–505.
8. Assouline S, Li S, Gisselbrecht C, Fogarty P, Hay A, van den Neste E, et al. The conditional survival analysis of relapsed DLBCL after autologous transplant: A subgroup analysis of LY.12 and CORAL. *Blood Adv*. 2020;
9. Dansk Lymfomgruppe. Kliniske retningslinjer for diffust storcellet B-celle-lymfom [internet]. 2019. Tilgængelig fra: http://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dlg_diffust-storcellet-b-celle-lymfom_v1.0_090419.pdf
10. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucl as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(7):640–54.
11. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales M-A, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucl in Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2023;1–10. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37272527>



12. Arboe B, Olsen MH, Gørløv JS, Duun-Henriksen AK, Dalton SO, Johansen C, et al. Treatment intensity and survival in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Denmark: a real-life population-based study. *Clin Epidemiol.* 2019;11:207–16.
13. Harrysson S, Eloranta S, Ekberg S, Enblad G, El-Galaly TC, Sander B, et al. Outcomes of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and influence of chimaeric antigen receptor T trial eligibility criteria in second line—A population-based study of 736 patients. *Br J Haematol.* 2022;
14. Latimer N, Abrams K. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting Survival Time Estimates in the Presence of Treatment Switching. I. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2014.
15. Tun AM, Maliske S, Wang Y, Inwards DJ, Habermann TM, Micallef I, et al. Progression-Free Survival at 24 Months as A Landmark After Autologous Stem Cell Transplant in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(9):610–7.
16. Shadman M, Pasquini M, Ahn KW, Chen Y, Turtle CJ, Hematti P, et al. Autologous transplant vs chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed DLBCL in partial remission. *Blood.* 2022;139(9):1330–9.
17. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood.* 2023;
18. Van Heertum RL, Scarimbolo R, Wolodzko JG, Klencke B, Messmann R, Tunc F, et al. Lugano 2014 criteria for assessing FDG-PET/CT in lymphoma: an operational approach for clinical trials. *Drug Des Devel Ther* [internet]. 2017;11:1719–28. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28670108>
19. CHMP. EMA assessment report - axicabtagene ciloleucel - No. EMEA/H/C/004480/II/0046. 2022.
20. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 2022;
21. Bommier C, Lambert J, Thieblemont C. Comparing apples and oranges: The ZUMA-7, TRANSFORM and BELINDA trials. *Hematological Oncology.* 2022.
22. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 2022;386(7):640–54.
23. Honikel MM, Olejniczak SH. Co-Stimulatory Receptor Signaling in CAR-T Cells. *Biomolecules.* 2022.



24. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol* [internet]. 2014;32(10):1066–73. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24550425>
25. Vadgama S, Mann J, Bashir Z, Spooner C, Collins GP, Bullement A. Predicting Survival for Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A Validation of Survival Models Using Follow-Up Data From ZUMA-1. *Value in Health*. 2022;
26. Arboe B, Olsen MH, Gørløv JS, Duun-Henriksen AK, Dalton SO, Johansen C, et al. Treatment intensity and survival in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Denmark: a real-life population-based study. *Clin Epidemiol* [internet]. 2019;Volume 11:207–16. Tilgængelig fra: <https://www.dovepress.com/treatment-intensity-and-survival-in-patients-with-relapsed-or-refracto-peer-reviewed-article-CLEP>
27. Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H, red. *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook* [internet]. The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook. Cham: Springer International Publishing; 2022. Tilgængelig fra: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-94353-0>
28. Afdeling for Blodsygdomme - Rigshospitalet. Behandling med CAR-T [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.rigshospitalet.dk/undersogelse-og-behandling/find-undersogelse-og-behandling/Sider/CAR-T---behandling-med--863130.aspx>
29. Aarhus Universitetshospital. (R)-ICE - Medicinsk kræftbehandling (Blodsygdomme) [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.auh.dk/patientvejledninger/blodsygdomme/medicinsk-kraftbehandling/lymfom/behandling-med-rice/>
30. Aarhus Universitetshospital. (R)-DHAP - Medicinsk kræftbehandling (Blodsygdomme) [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.auh.dk/patientvejledninger/blodsygdomme/medicinsk-kraftbehandling/lymfom/dhap-medicinsk-kraftbehandling/>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

Formand

Lars Møller Pedersen
Forskningsansvarlig overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk
Hæmatologisk Selskab samt udpeget som medlem af
Region Sjælland

Medlemmer

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

Udpeget af

Inviteret af formanden

Jakob Madsen
Overlæge

Region Nordjylland

Paw Jensen
Overlæge

Region Nordjylland

Ida Blok Sillesen
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Peter Brændstrup
Afdelingslæge

Region Syddanmark

Dorte Maegaard Tholstrup
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Ina Vierø Rinder
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Kenneth Skov
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Michael Boe Møller
Overlæge

Dansk Patologiselskab

Lise M. Lindahl
1. reservelæge

Dansk Dermatologisk Selskab

Jørn Søllingvrå
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.2	27. november 2024	Medicinrådet har besluttet, at anbefalingen vedrørende CAR-T-behandling til diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) skal opdateres med hensyn til anvendelse af holding- og bridging-terapi.
1.1	23. oktober 2024	Anbefalingen vedrørende CAR-T-behandling til diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) blevet opdateret med hensyn til anvendelse af bridging-terapi.
1.0	27. september 2023	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Igangværende studier af axicabtagene cilouleucel

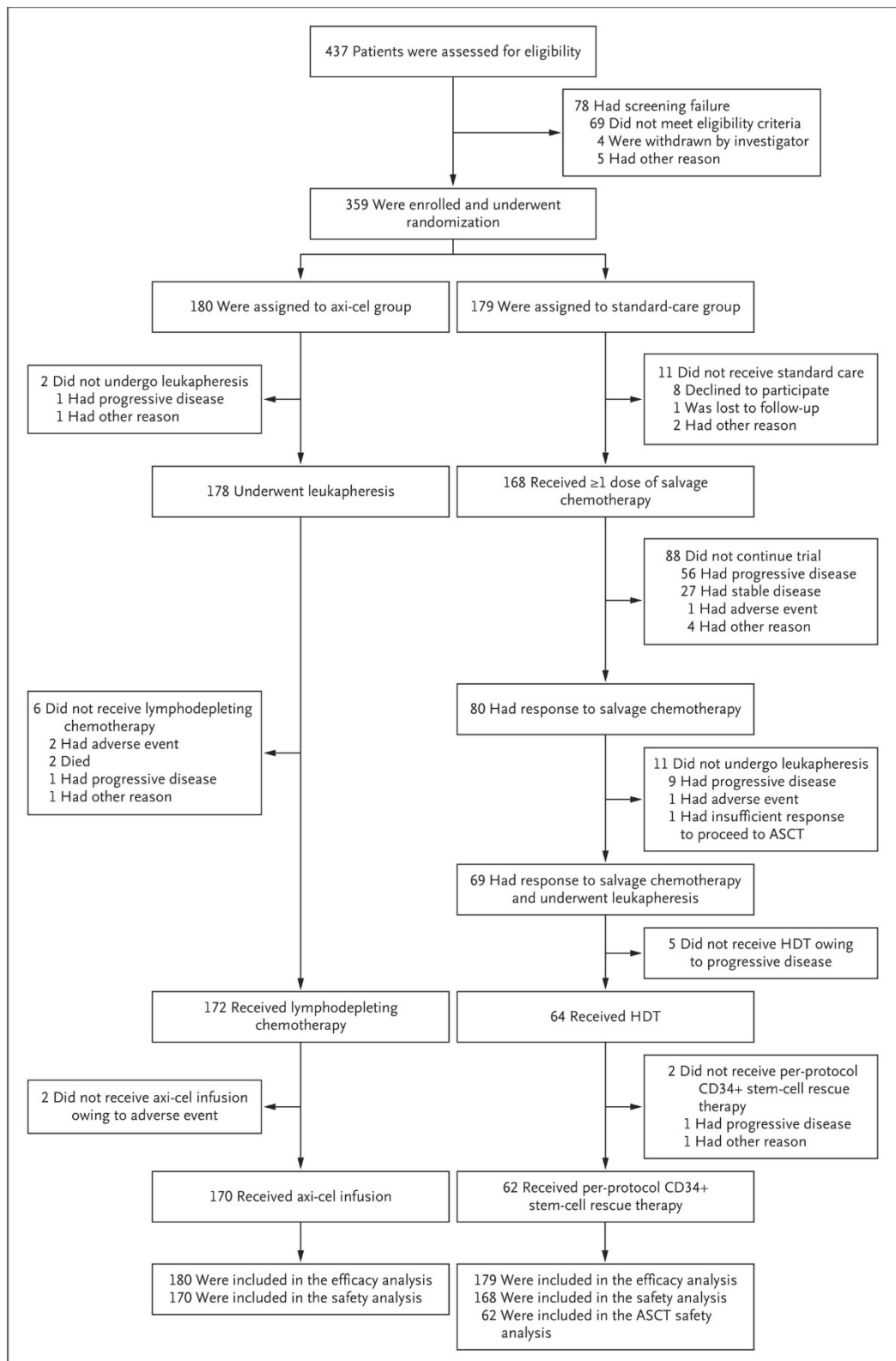
NCT Number	Study name	Status	Patient population/disease
NCT02926833	Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Adults With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	Active, not recruiting	Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma
NCT02348216	Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adult Participants With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma	Active, not recruiting	Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma Transformed Follicular Lymphoma (TFL) Primary Mediastinal B-cell Lymphoma (PMBCL) High Grade B-cell Lymphoma (HGBCL)
NCT03391466	Efficacy of Axicabtagene Cilouleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	Active, not recruiting	Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)
NCT03761056	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Axicabtagene Cilouleucel as First-Line Therapy in Participants With High-Risk Large B-Cell Lymphoma	Active, not recruiting	B-cell Lymphoma
NCT03105336	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Cilouleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma	Active, not recruiting	Follicular Lymphoma Marginal Zone Lymphoma Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma
NCT04071366	A Study of Itacitinib for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy	Recruiting	Cytokine Release Syndrome
NCT03704298	Safety and Efficacy of Axicabtagene Cilouleucel in Combination With	Active, not recruiting	Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma



NCT Number	Study name	Status	Patient population/disease
	Utomilumab in Adults With Refractory Large B-cell Lymphoma		
NCT02625480	Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Pediatric and Adolescent Participants With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	Active, not recruiting	Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma
NCT02614066	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3)	Active, not recruiting	Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia



9.2 Flow diagram for randomisering, behandling og follow-up og frafald i ZUMA-7



Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk