

Medicinrådets vurdering af
klinisk merværdi for
tisagenlecleucel til
behandling af diffust
storcellet B-celle-lymfom

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	30. januar 2019
Ikrafttrædelsesdato	11. februar 2019
Dokumentnummer	42115
Versionsnummer	1.1

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 11. februar 2019

Indhold

1.	Lægemiddelinformationer	3
2.	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	4
3.	Forkortelser.....	5
4.	Formål.....	6
5.	Baggrund	6
6.	Metode.....	7
7.	Litteratursøgning	8
8.	Databehandling.....	9
9.	Klinisk merværdi	10
	Konklusion klinisk spørgsmål	10
	Gennemgang af studier.....	10
	Resultater og vurdering	11
	Evidensens kvalitet.....	14
	Konklusion for det kliniske spørgsmål.....	15
10.	Andre overvejelser.....	16
11.	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	16
12.	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	16
13.	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	17
14.	Referencer.....	18
15.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
16.	Versionslog.....	20
17.	Bilag 1: Data indsendt af ansøger.....	21

1. Lægemiddelinformationer

Handelsnavn	Kymriah®
Generisk navn	Tisagenlecleucel
Firma	Novartis
ATC-kode	-
Virkningsmekanisme	Patientens egne T-celler genmodificeres til at udtrykke receptorer (chimeric antigen receptor (CAR)), der genkender den generelle B-celle-markør, CD19. De modificerede T-celler indgives intravenøst til patienten, hvor de binder sig til B-celler og slår disse ihjel.
Administration/dosis	Administration af én intravenøs infusion af tisagenlecleucel med en target dosis på 2×10^6 CAR T-celler/kg kropsvægt (dag 0). Før transfusion af tisagenlecleucel behandles patienten med lavdosis konditionerende kemoterapi bestående af fludarabinphosphat (30 mg/m ² /d) og cyclophosphamid (500 mg/m ² /d) på dag -5, -4 og -3.
EMA-indikation	Tisagenlecleucel er indiceret til behandling af voksne patienter (≥ 18 år) med relaps eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

2. Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at tisagenlecleucel giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med bedste tilgængelige behandling, for voksne patienter med relaps eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom efter flere systemiske behandlinger. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet er enig med fagudvalget i, at der er behov for et mere solidt evidensgrundlag.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

3. Forkortelser

CAR:	<i>Chimeric antigen receptor</i>
CHOP:	Cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison
CNS:	Centralnervesystem
CRS:	<i>Cytokine release syndrome</i>
CVP:	Cyclophosphamid, vincristin og prednison
DHAP:	Cisplatin, cytarabin, dexamethason
DLBCL:	Diffust storcellet B-celle-lymfom
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment reports</i>
FACT-Lym:	<i>Functional assessment of cancer therapy - lymfoma</i>
GDP:	Gemcitabin, dexamethason og cisplatin
GemOx:	Gemcitabin og oxaliplatin)
ICE:	Ifosfamid, carboplatin, etoposid
IPI:	<i>International Prognostic Score</i>
NHL:	Non-Hodgkins lymfom
OS:	Samlet overlevelse
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PMBCL:	Primært mediastinal B-celle-lymfom
SAE:	<i>Serious adverse events</i>
SF-36:	Kort version af det generiske spørgeskema til livskvalitet (<i>Short form 36</i>)
TFL:	Transformeret follikulært lymfom

4. Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af tisagenlecleucel til diffust storcellet B-celle-lymfom er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om tisagenlecleucel anbefales som mulig standardbehandling.

5. Baggrund

Diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) er en aggressiv undertype af Non-Hodgkin lymfom (NHL). DLBCL udgør omkring 40 % af NHL. I Danmark diagnosticeres ca. 500 patienter årligt med DLBCL [1,2]. Risikoen for at udvikle DLBCL stiger med alderen, og medianalderen i Danmark ved diagnose er 67 år [2]. Prognosen er forholdsvis god med en 5-årsoverlevelse på 65-90 % afhængigt af risikoprofil (IPI). Patienter med DLBCL har typisk en eller flere hurtigt voksende lymfeknuder, ofte lokaliseret på hals, i mediastinum og/eller i abdomen. Hos 40 % af patienterne præsenterer sygdommen sig dog med ekstranodal involvering af for eksempel mave-tarm-kanalen og det centrale nervesystem (CNS) [1,2]. Flere ekstranodale manifestationer er forbundet med dårlig prognose, og visse lokalisationer er forbundet med øget risiko for CNS-recidiv.

Det estimeres, at omkring 100 patienter med DLBCL årligt er refraktære eller oplever recidiv efter to eller flere linjer af systemisk behandling. Af disse patienter forventes ca. 25-50 patienter årligt at være kandidater til tisagenlecleucel, vurderet på baggrund af alder, performancestatus og tidligere behandling.

Nuværende behandling

I henhold til de nuværende retningslinjer findes der ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til 3. linjebehandling af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL [2,3]. Denne patientgruppe tilbydes den bedste tilgængelige behandling. Hvis sygdommen er kemosensitiv, kan allogen knoglemarvstransplantation anvendes til at konsolidere behandlingen og er potentielt kurativ. Hvis der ikke er mulighed for allogen knoglemarvstransplantation, kan det ikke forventes, at 3. linjebehandling vil være kurativ. Det anbefales at overveje eksperimentel behandling, når denne er tilgængelig. Behandlingsregimerne har forskellig intensitet og bivirkningsprofil. Valget af behandling vurderes for den enkelte patient og afhænger blandt andet af muligheden for allogen stamcelletransplantation, performancestatus, komorbiditet, tidligere behandlinger og alder. Følgende regimer kan overvejes med eventuelt tillæg af CD20-antistof (rituximab), såfremt det vurderes, at patienten kan tolerere behandlingen:

- GDP (gemcitabin, dexamethason og cisplatin)
- CHOP (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison)
- CVP (cyclophosphamid, vincristin og prednison)
- GemOx (gemcitabin og oxaliplatin)
- DHAP (cisplatin, cytarabin, dexamethason)
- ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid)

Alternativt kan følgende enkeltstofbehandlinger overvejes:

- Gemcitabin
- Pixantrone
- Bendamustin

Anvendelse af det nye lægemiddel

Tisagenlecleucel er en autolog anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-celleterapi indiceret til 3. linjebehandling af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL.

En del af patientens hvide blodlegemer (perifere, mononukleære celler) opsamles ved brug af leukaferese. Herfra isoleres T-cellerne, som modificeres genetisk ved brug af en retroviral vektor, som indsætter CAR i T-cellerne. De CAR-modificerede T-celler ekspanderes og føres tilbage til patienten via blodbanen, hvor de lokaliserer og binder sig til alle CD19-positive B-celler og dræber disse [4].

Tisagenlecleucel gives som en enkelt intravenøs infusion i en dosis på 2×10^6 CAR T-celler/kg legemsvægt (dag 0). Forud for administration af tisagenlecleucel (dag -5, -4 og -3) behandles patienten med lavdosis kemoterapi bestående af fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) og cyclofosamid ($500 \text{ mg/m}^2/\text{d}$). Dette skal sikre, at T-cellerne ekspanderer optimalt i patienten og udviser optimal antitumoraktivitet.

6. Metode

Ansøgningen er valideret af Medicinrådet. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen, som er udarbejdet af fagudvalget vedrørende lymfekræft og godkendt i Medicinrådet den 19. september 2018.

I protokollen stillede fagudvalget ét klinisk spørgsmål for at belyse effekten af tisagenlecleucel sammenlignet med bedste tilgængelige behandling til voksne patienter med relaps eller refraktær DLBCL efter to eller flere linjer af systemisk behandling. De kliniske studier omhandlende tisagenlecleucel er enarmede, det vil sige, det er ikke randomiserede kontrollerede studier. Derfor er det ikke muligt at lave direkte sammenlignende analyser af effekten af tisagenlecleucel i forhold til en komparator.

Ansøger har leveret følgende:

- For effektmålene samlet overlevelse (OS) efter to år og responsrate (fortsat komplet remission (CR) efter 1 år) har ansøger sammenlignet tisagenlecleucel indirekte med bedste tilgængelige behandling ved *'Matching Adjusted Indirect Comparison'* (MAIC)-analyse af data fra to separate studier. Ved en MAIC-analyse er det muligt at justere for udvalgte forskelle i baselinekarakteristika mellem studierne patientpopulationer, som forventes at kunne påvirke effekten af interventionen (*effect modifiers*), eller som har prognostisk betydning (*prognostic factors*).
- For effektmålet uønskede hændelser har ansøger beskrevet tisagenlecleucel i forhold til bedste tilgængelige behandling fra et andet studie og lavet en naiv sammenligning mellem andelen, der oplevede henholdsvis alvorlige uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger. Ansøger har desuden beskrevet *cytokin release syndrom* og neurologiske bivirkninger samt givet en opgørelse af grad 3, 4 og 5 bivirkninger.
- For effektmålene livskvalitet og progressionsfri overlevelse (PFS) er der kun data for tisagenlecleucel og ikke for komparator. Det er derfor ikke muligt at sammenligne behandlingerne, og ansøger har beskrevet resultater alene for tisagenlecleucel.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7. Litteratursøgning

Ansøger har søgt litteratur som beskrevet i protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen. EMAs EPAR for tisagenlecleucel er blevet konsulteret i udarbejdelsen af vurderingen [5]. Ansøger har identificeret fem datakilder, som er anvendt til at besvare det kliniske spørgsmål i ansøgningen (tabel 1). Fra disse kilder findes data vedrørende effekten af henholdsvis tisagenlecleucel og den bedste tilgængelige behandling (kemoterapi og stamcelletransplantation).

Tabel 1: Datakilder identificeret af ansøger ved litteratursøgning til besvarelse af det kliniske spørgsmål samt Medicinrådets anvendelse i vurderingen af klinisk merværdi.

	Datakilde	Klinisk studie	N	Effektmål	Analyse i ansøgning	Anvendt i Medicinrådets vurdering
Komparator	Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study, <i>Van Imhoff, Journal of Clinical Oncology, 2018</i>	ORCHARRD NCT01014208 [6]	445	Uønskede hændelser	<i>Naiv indirekte analyse</i>	<i>Nej (se afsnit 8)</i>
	Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study, <i>Van Den Neste, Bone Marrow Transplantation, 2017</i>	CORAL EXT-1 NCT00137995 [7]	75	OS Responstrate	<i>MAIC-analyse</i>	<i>MAIC-analysen anvendes ikke (se afsnit 8)</i> <i>Data anvendt i en naiv indirekte sammenligning</i>
	Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. <i>Van Den Neste, Bone Marrow Transplantation, 2016</i>	CORAL EXT-2 NCT00137995 [8]	203			
Tisagenlecleucel	Tisagenlecleucel in Adult Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, <i>Schuster, New England Journal of Medicine, 2018</i>	C2201 / JULIET NCT02445248 [9]	111	OS	-	<i>Nej (se afsnit 8)</i>
				Responstrate	-	<i>Nej (se afsnit 8)</i>
				PFS	<i>Kun data for tisagenlecleucel</i>	<i>Ja</i>
			115	OS	<i>MAIC-analyser</i>	

JULIET, nyeste opfølgingsdata fra maj 2018	C2201 / JULIET NCT02445248 [10]		Responstrate		<i>MAIC-analyserne anvendes ikke (se afsnit 8) Data anvendt i naiv indirekte sammenligning</i>
			Livskvalitet	<i>Kun data for tisagenlecleucel</i>	<i>Ja</i>
			Uønskede hændelser	<i>Naiv indirekte sammenligning + beskrivelse</i>	<i>Data fra JULIET anvendes alene (se afsnit 8)</i>
Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. <i>Schuster, New England Journal of Medicine, 2017</i>	A2101J NCT02030834 [11]	14	OS Responstrate PFS	-	<i>Nej (se afsnit 8)</i>

8. Databehandling

Medicinrådets fagudvalg vurderer, at datakilderne JULIET, CORAL EXT-1 og CORAL EXT-2 kan anvendes til vurdering af den kliniske merværdi af tisagenlecleucel. Dog påpeger fagudvalget, at data skal tolkes med forbehold, idet populationerne ikke er direkte sammenlignelige samt de generelle metodiske forbehold ved sammenligning med observationelle data. Det generelle evidensgrundlag for behandling i 3. linje er sparsomt, hvilket yderligere vanskeliggør en sammenligning.

Den MAIC-analyse, som ansøger har lavet for effektmålet OS, kan ikke anvendes af følgende årsager:

- Antagelsen om proportional hazard er ikke opfyldt.
- Da analysen ikke er forankret med en fælles komparator, kan der ikke beregnes en relativ effekt. Det vil sige, at kun de absolutte tal er tilgængelige, hvilket ikke kan anvendes i en MAIC-analyse.
- Der burde være justeret for primær diagnose (DLBCL vs. non-DLBCL).

Den MAIC-analyse, som ansøger har lavet for effektmålet responstrate, kan ikke anvendes af følgende årsager:

- Da analysen ikke er forankret med en fælles komparator, kan der ikke beregnes en relativ effekt. Det vil sige, at kun de absolutte tal er tilgængelige, hvilket ikke kan anvendes i en MAIC-analyse.
- Der burde være justeret for primær diagnose (DLBCL vs. non-DLBCL).

Derfor har fagudvalget taget udgangspunkt i en naiv indirekte sammenligning for effektmålene overlevelse og responstrate.

To af de datakilder, som ansøger har inddraget, kan ikke anvendes:

A2101J er et case-serie-studie og falder derfor udenfor de studiedesigns, som Medicinrådet anvender i vurderingen af nye lægemidler. Derfor anvendes data fra dette studie ikke i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har medtaget ORCHARRD for at kunne sammenligne uønskede hændelser ved behandling med tisagenlecleucel i forhold til komparator. Medicinrådets fagudvalg vurderer imidlertid, at ORCHARRD-studiet ikke kan anvendes til sammenligning af følgende årsager:

- ORCHARRD-studiet skiller sig ud, idet studiepopulationen er patienter, som har modtaget én tidligere behandling og dermed er tidligere i behandlingsforløbet og i bedre almen tilstand, end indikationen for tisagenlecleucel tilskriver.
- Ansøger har givet en opgørelse af grad 3, 4 og alle *bivirkninger* for tisagenlecleucel og grad 3, 4 og alle *uønskede hændelser* for komparator. Opgørelsen fremgår af bilag 1. Bivirkninger udgør den

delmængde af uønskede hændelser, som vurderes at være relateret til behandlingen. Derfor kan bivirkninger og uønskede hændelser ikke sammenlignes, og data fra ORCHARRD medtages ikke i vurderingen.

Derfor har fagudvalget taget udgangspunkt i data fra JULIET sammenholdt med deres kliniske erfaring for effektmålene uønskede hændelser, livskvalitet og PFS.

9. Klinisk merværdi

Konklusion klinisk spørgsmål

Hvilken klinisk merværdi tilbyder tisagenlecleucel sammenlignet med nuværende standardbehandling til voksne patienter (>18 år) med relaps eller refraktær DLBCL efter to eller flere linjer af systemisk behandling?

Fagudvalget vurderer, at tisagenlecleucel til patienter med diffust storcellet B-celle-lymfom giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med bedste tilgængelige behandling. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Gennemgang af studier

JULIET-studiet er ublindt og ikkekontrolleret, det vil sige, at alle de inkluderede patienter, der blev vurderet til at kunne tåle behandlingen, blev behandlet med tisagenlecleucel. Data fra studiet, opgjort i december 2017, er publiceret i en artikel udgivet i december 2018. Ansøger har desuden indsendt data opgjort i maj 2018. Da der som udgangspunkt ønskes data med længst mulig opfølgningstid, baserer fagudvalget sin vurdering på data fra maj 2018.

CORAL EXT-1 og EXT-2 er observationelle opfølgingsstudier af et ublindt, randomiseret studie, som sammenligner de to kemoterapiregimer R-DHAP (rituximab, dexamethason, cytarabin, cisplatinum) og R-ICE (rituximab, ifosfamid, carboplatinum, etoposide). CORAL EXT-1 omfatter patienter, der fik relaps efter stamcelletransplantation, og CORAL EXT-2 omhandler patienter, der ikke var kandidater til stamcelletransplantation efter to tidligere behandlinger. Data for disse to grupper indgår i ansøgers analyse. Fagudvalget vurderer, at dette er rimeligt, idet begge patientpopulationer ville være kandidater til behandling med tisagenlecleucel.

Karakteristika

Tabel 2: Studie- og baselinekarakteristika for studierne der ligger til grund for Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi

	JULIET (data fra maj 2018)	CORAL EXT-1	CORAL EXT-2
Design	Enarmet, ublindt, multicenter, internationalt, fase 2-studie. Dataindsamlingen er fortsat i gang.	Ublindt, randomiseret fase 3-studie (subgruppe som fik relaps efter stamcelletransplantation)	Ublindt, randomiseret fase 3-studie (subgruppe som ikke responderede på induktionsbehandlingen før stamcelletransplantation og dermed var kandidater til 3. linje)
Antal deltagere	115 modtog infusion ud af 167 inkluderede	75	203
Median opfølgning, mdr. (min-max)	19,25 (0,4-28,9)	32,8	30,1
Intervention	Én dosis a 1-5 x 10 ⁸ CTL019-transducerede celler	R-DHAP (rituximab, dexamethason, cytarabin, cisplatinum) +/- vedligeholdelsesbehandling (rituximab)	R-DHAP (rituximab, dexamethason, cytarabin, cisplatinum) +/- vedligeholdelsesbehandling (rituximab)

Komparator	Ingen	R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatinum, etoposide)	R-ICE (rituximab, ifosfamid, carboplatinum, etoposid)
Analysepopulation	<i>All the patients who received an infusion (115)</i>	<i>“All patients with survival data”</i>	<i>“All patients with survival data”</i>
Population ^a	≥ 18 år, DLBCL, relaps/refraktær efter mindst 2 tidligere kemoterapier, ECOG [^] performance status på 0-1.	18-65 år, CD20-positiv DLBCL. Relaps efter to tidligere kemoterapier, ECOG [^] performancestatus på 0-2.	18-65 år, CD20-positiv DLBCL. Relaps efter to tidligere kemoterapier, ikke kandidat til stamcelletransplantation, ECOG [^] performancestatus på 0-2.
Median alder, år (min.-maks.)	56 (22-76)	56,1 (20,9-67,7)	55 (19-65)
Alder ≥ 65 år	23 %	-	-
Andel mænd	62 %	68 %	61 %
Tidligere behandlinger, median (min.-maks.)	3 (1-6)	2	2
ECOG performancestatus	0: 55 % 1: 45 %	-	-
IPI [#] status	< 2: 27 % ≥ 2: 73 %	0-2: 72 % > 2: 28 %	< 2: 30 % ≥ 2: 70 %

IQR: interquartile range, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (performancestatus 0 = fuld funktionsdygtighed), IPI: international prognostic index (0 = bedste prognose).

^a fyldestgørende beskrivelse af in- og eksklusionskriterier fremgår af ansøgningen.

Population

Fagudvalget vurderer, at populationen i JULIET-studiet og populationen i CORAL-studierne ikke er direkte sammenlignelige, men er det bedste tilgængelige data for sammenligning.

Fagudvalget vurderer, at populationerne i studierne overordnet set er sammenlignelige med den danske population, og at behandlingsregimerne anvendt i komparatorstudiet CORAL svarer til de, der anvendes i Danmark. Den population, som er defineret i protokollen, er patienter, som ikke længere har mulighed for kurativ behandling, fraset en mindre del som ville kunne gennemgå en mini allogene transplantation. Det stemmer overens med CORAL-studiet, hvor 17% blev transplanteret.

Fagudvalget vurderer, at effekterne påvist i studierne kan overføres til danske forhold. Fagudvalget bemærker dog, at studiepopulationerne udgør en selekteret undergruppe af den totale patientpopulation og er typisk yngre og med bedre funktionsniveau. Derfor er der i den kliniske virkelighed fortsat en patientgruppe med højere alder, større grad af komorbiditet og dårligere funktionsniveau, som ikke har nogen behandlingsmuligheder, og hvor effekten af tisagenlecleucel ikke er undersøgt.

Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Samlet overlevelse (overall survival, OS, kritisk)

Jævnfør protokollen er OS opgjort som andel, der opnår 2-årsoverlevelse. JULIET definerer OS som tiden fra tisagenlecleucelinfusion til død uanset årsag. CORAL-EXT-1 definerer OS som tiden fra relaps efter stamcelletransplantation til død uanset årsag. CORAL-EXT-2 definerer OS som tiden fra 'failure' på induktionsbehandling til død uanset årsag.

Som beskrevet i afsnit 8 kan de sammenlignende indirekte analyser, ansøger har lavet, ikke anvendes. Derfor er den kliniske merværdi for OS baseret på en naiv indirekte sammenligning.

I JULIET-studiet indgår patienter, der er sammenlignelige med den samlede population for CORAL EXT-1 og EXT-2. Ansøger har opgivet punktestimater for de to kohorter (ingen konfidensintervaller angivet).

I JULIET-studiet var der efter 2 år fortsat 39,6 % [28,4; 50,6], der var i live. Til sammenligning var der efter 2 år ca. 30 %, der var i live i CORAL EXT-1, og 15,7 % i CORAL EXT-2. Data indsendt af ansøger kan ses i bilag 1.

Fagudvalget bemærker, at der i JULIET-studiet kun var 115 ud af i alt 165 inkluderede patienter, der reelt modtog infusionen. Blandt de patienter, der ikke modtog infusionen, var der en overvægt af patienter med lav performance og refraktær sygdom forud for inklusionen. Overlevelseshdata skal således tolkes i lyset af en mulig selektionsbias grundet dette frafald.

De tilgængelige data viser, at tisagenlecleucel har effekt. Fagudvalget har en formodning om, at tisagenlecleucel har en gavnlige effekt i forhold til komparator, men det er ikke muligt at vurdere effektforskellens størrelsesorden. Ud fra fagudvalgets kliniske erfaring er en 2-årsoverlevelse på 40 % dog højere, end man almindeligvis ville forvente i en tilsvarende gruppe af patienter, der behandles med de nuværende behandlingstilbud.

Forskellen i effekten for CORAL EXT-1 og EXT-2 er forventelig, idet populationerne er forskellige. Fagudvalget forventer, at effekten for den samlede population vil ligge imellem de to estimater. Fagudvalget kan derfor ikke på baggrund af disse data vurdere den kliniske merværdi af tisagenlecleucel for effektmålet samlet overlevelse. Den kliniske merværdi er dermed **ikkedokumenterbar**.

Uønskede hændelser (vigtig)

Uønskede hændelser er et effektmål, der har til formål at belyse sikkerheden af tisagenlecleucel og inkluderer bivirkninger, som kan have betydning for patientens livskvalitet. Jævnfør protokollen skulle uønskede hændelser opgøres som:

- andel af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse (*serious adverse event, SAE*), herunder en opgørelse af alvorlige bivirkninger (grad 3, 4 og 5)
- en beskrivelse af *cytokin release syndrom* (CRS)
- en beskrivelse af neurologiske bivirkninger.

Andel af patienter der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse (SAE)

Som beskrevet i afsnit 8 er der ikke grundlag for at sammenligne alvorlige bivirkninger ved tisagenlecleucel med komparator. Forskellen kan derfor ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag, og en sammenligning af bivirkningsfrekvens mellem tisagenlecleucel og komparator kan ikke foretages.

Fagudvalget bemærker, at det er forventeligt, at tisagenlecleucel giver andre bivirkninger end kemoterapi, hvilket også afspejles i den store forskel på hvilke bivirkninger/uønskede hændelser, der er opgjort i ansøgningen (se bilag 1). Andelen, der oplever mindst én alvorlig bivirkning efter tisagenlecleucel, er 48,7 % (JULIET-studiet). Der er således en stor andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser efter behandling med tisagenlecleucel. Der er tale om en væsentligt anderledes bivirkningsprofil i forhold til komparator, derfor er bivirkningerne ikke direkte sammenlignelige. Idet komparator er kemoterapi med betydelige bivirkninger, mener fagudvalget, at der også for tisagenlecleucel kan accepteres væsentlige bivirkninger. Bivirkningerne ved tisagenlecleucel er håndterbare, og der var ingen dødsfald relateret til behandlingen.

Cytokin release syndrom (CRS)

CRS begynder typisk med forholdsvis milde symptomer som feber, muskelsmerter, svimmelhed og opkastning, men kan udvikle sig til mere alvorlige symptomer med stigende feber, lavt blodtryk, åndedrætsbesvær, ændringer i blodets evne til at størkne og nyresvigt.

Jævnfør protokollen lagde fagudvalget vægt på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af CRS.

Ansøger beskriver, at der i JULIET-studiet var 66 ud af de 115 patienter, der fik tisagenlecleucel (57,4 %), som oplevede CRS (alle grader) og 26 (22,6 %), som oplevede alvorlig CRS (grad 3 og 4). Dog var der 27

patienter, som blev indlagt på intensiv afdeling med en median varighed på 5,5 dage (2 til 24 dage). Syv patienter blev behandlet med kredsløbsstabiliserende medicin, 28 patienter fik ilttilskud, 9 patienter blev mekanisk ventileret, 5 patienter fik dialyse, og 18 patienter fik tocilizumab, et lægemiddel som er målrettet interleukin-6 (IL-6), og som sædvanligvis hjælper hurtigt på patientens tilstand. Ud af de 18 patienter, som fik tocilizumab, fik 8 patienter en enkelt dosis, og de resterende fik 2 doser. Den mediane tid, før CRS satte ind, var 3 dage, og den mediane varighed var 7 dage.

Ansøger påpeger, at vurdering af CRS er foretaget ud fra UPenn-skalaen, hvor grad 3/4 ikke svarer til den gradering, som anvendes ved alvorlige uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer ikke, at dette giver anledning til at ændre på konklusionen.

Fagudvalget lægger vægt på, at mere end halvdelen af patienterne oplevede CRS. I forhold til komparator med en helt anden bivirkningsprofil er det ikke relevant at sammenligne, men der er tale om en hyppig og potentielt alvorlig bivirkning. Dog bemærkes, at der ikke har været tilfælde af CRS med dødelig udgang ved den seneste opfølgning (median 19,2 mdr.).

Neurologiske bivirkninger

Jævnfør protokollen lagde fagudvalget vægt på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af neurologiske bivirkninger.

Der er set neurologiske bivirkninger ved forskellige CAR-T-behandlinger, herunder dødelige bivirkninger som akut væskeophobning i hjernen. Dette er dog ikke observeret med tisagenlecleucel. Neurologiske bivirkninger giver typiske symptomer som påvirket hjernefunktion, følelsesmæssige forstyrrelser, forvirring, delirium og i sjældne tilfælde kramper. Generelt går symptomerne over af sig selv, men patienterne skal overvåges og udredes grundigt for andre årsager til symptomerne. Det er ikke klart, hvorfor symptomerne opstår, og de kan forekomme både med, uden, før, under og efter CRS.

Ansøger beskriver, at der i JULIET-studiet var 23 ud af 115 patienter, der fik neurologiske bivirkninger (20 %), heraf havde 13 alvorlige bivirkninger (grad 3 eller 4). Ingen patienter fik alvorlige epileptiske anfald. Ét tilfælde af grad 2 væskeophobning i hjernen blev observeret. De rapporterede neurologiske bivirkning uanset grad var forvirring (7,8 %), anormal hjernefunktion (6,1 %), synkebesvær (3,5 %), talebesvær (2,6 %), delirium (2,6 %) og følelsesmæssige forstyrrelser (1,7 %).

Den mediane tid, før de neurologiske bivirkninger viste sig, var 6 dage, med en varighed på 14 dage. Ni af de 13 patienter, der fik alvorlige neurologiske bivirkninger, fik også CRS. Ansøger beskriver, at hos de fleste af de 13 patienter ophørte symptomerne efter behandling (for eksempel med binyrebarkhormon). Ansøger har efterfølgende oplyst i deres hørings svar, at der ikke fandtes vedvarende neurologiske hændelser blandt patienterne i JULIET-studiet.

Samlet vurdering for uønskede hændelser

Fagudvalgets samlede vurdering er, at både tisagenlecleucel og den nuværende bedste tilgængelige behandling er associeret med høj toksicitet, som er en belastning for patienterne. Bivirkningsprofilen er væsentlig anderledes for tisagenlecleucel, idet den langt hyppigste bivirkning er CRS og neurologiske bivirkninger, som ikke ses ved nuværende bedste tilgængelige behandling.

Fagudvalget vurderer samlet set, at bivirkningsprofilen for tisagenlecleucel ikke er værre end for komparator, og at den overordnet set er acceptabel taget patienternes prognose i betragtning. Desuden bemærker fagudvalget, at bivirkningerne er håndterbare og for de flestes vedkommende forbigående.

Fagudvalget opfordrer til, at der indsamles omfattende data for CRS og neurologiske bivirkninger relateret til behandling med tisagenlecleucel, som kan være alvorlige og varige.

På baggrund af tilgængelige data vurderer fagudvalget, at for effektmålet uønskede hændelser har tisagenlecleucel en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi**.

Helbredsrelateret livskvalitet (vigtig)

Jævnfør protokollen er helbredsrelateret livskvalitet opgjort som ændring fra baseline til ét års opfølgning, målt med det generiske spørgeskema SF-36, som er opdelt i to subskalaer (fysisk og mentalt helbred), og det sygdomsspecifikke spørgeskema FACT-Lym. Der findes kun data for patienter, der blev behandlet med tisagenlecleucel, fra JULIET-studiet.

Tabel 3: Helbredsrelateret livskvalitet, opgjort som ændring fra baseline til ét års opfølgning, målt med spørgeskemaerne SF-36 og FACT-Lym.

	Resultat for tisagenlecleucel
Absolutte forskelle SF-36 (n=108)	Fysisk helbred: + 1,9 point (fra 44,3 ved baseline på en skala fra 0-100) Mentalt helbred: + 2,9 point (fra 48,1 ved baseline på en skala fra 0-100)
Absolutte forskelle FACT-Lym (n=107)	+ 9,6 point (fra 121,2 ved baseline på en skala fra 0-168)

Da der kun findes data for patienter behandlet med tisagenlecleucel, er det ikke muligt at sammenligne med komparator. Derfor er den kliniske merværdi i forhold til livskvalitet **ikkedokumenterbar**.

Fagudvalget bemærker, at behandlingen med tisagenlecleucel tilsyneladende ikke påvirker patienternes livskvalitet negativt.

Responsrate (vigtig)

Jævnfør protokollen er responsrate opgjort som andel patienter, der fortsat er i komplet remission efter 1 år.

Som beskrevet i afsnit 8 kan de sammenlignende indirekte analyser, ansøger har lavet, ikke anvendes. Derfor er den kliniske merværdi for responsrate baseret på en naiv indirekte sammenligning.

I JULIET-studiet var der efter 1 år 40,4 %, der fortsat var i komplet remission. Til sammenligning var der efter 1 år ca. 32 %, der var i komplet remission i CORAL EXT-1 og 27,1 % i CORAL EXT-2 (ingen konfidensintervaller angivet). Data indsendt af ansøger kan ses i bilag 1.

Fagudvalget vurderer, at en andel på 40 % i fortsat komplet remission efter ét år er en god effekt sammenlignet med nuværende behandlingsmuligheder uden kurativt potentiale. Det er ikke muligt at vurdere effektforskellen i forhold til komparator. Fagudvalget kan derfor ikke på baggrund af disse data vurdere den kliniske merværdi af tisagenlecleucel for effektmålet responsrate. Den kliniske merværdi er dermed **ikkedokumenterbar**.

Progressionsfri overlevelse, PFS (vigtig)

Jævnfør protokollen er progressionsfri overlevelse opgjort som median PFS. Dog findes kun data for patienter, der blev behandlet med tisagenlecleucel i JULIET-studiet. For disse patienter var den mediane PFS 2,9 mdr. [95 % CI 2,3; 4,2]. Da der kun findes data for patienter behandlet med tisagenlecleucel, er det ikke muligt at sammenligne med komparator. Derfor er den kliniske merværdi i forhold til effektmålet PFS **ikkedokumenterbar**.

Fagudvalget bemærker, at den mediane PFS betyder, at mindst halvdelen af de behandlede patienter har sygdomsprogression inden for tre måneder. Det betyder, at en stor, men ukendt, andel af patienterne ikke har gavn af behandlingen. Til gengæld er der stor effekt for de patienter, som har gavn af behandlingen.

Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for det kliniske spørgsmål er samlet vurderet som værende **meget lav**.

Der findes ikke velvaliderede værktøjer til at vurdere evidensens kvalitet for ikkekomparative studier. Der foreligger derfor ikke en stringent vurdering af Risk of Bias eller en GRADE-profil. Evidensens kvalitet er beskrevet med inspiration fra de gængse værktøjer.

JULIET er et ikkekontrolleret studie, hvilket giver risiko for systematiske fejl (bias), idet man ikke har mulighed for at vide, hvordan det ville være gået patienterne, hvis de havde fået en anden behandling. Det medfører også en risiko for bias, at JULIET er udført af ansøger, som har en interessekonflikt. CORAL EXT-1 og EXT-2 er begge observationelle studier af hver sin subgruppe, som er indgået i et randomiseret studie. Det giver risiko for bias, idet randomiseringen ikke længere er gældende. Alle tre studier er ublindede, hvilket giver risiko for bias, idet forventninger til behandlingernes effekt kan påvirke nogle af resultaterne. Alle studierne vurderes derfor at have høj risiko for bias, hvilket påvirker evidensens kvalitet negativt. Evidensgrundlaget er meget sparsomt, derfor vurderes det, at resultaterne er meget usikre. Da der ikke er nogen direkte sammenligninger i studierne, er evidensen indirekte, hvilket påvirker evidensens kvalitet negativt. Evidensen er desuden indirekte, fordi studiepopulationerne er en selekteret gruppe af de patienter, der behandles i praksis på grund af eksklusionskriterier i forhold til funktionsniveau, komorbiditet og alder.

Fagudvalget anser manglen på et randomiseret studie med en direkte sammenligning mellem tisagenlecleucel og bedst tilgængelige standardbehandling som den væsentligste faktor i vurderingen af evidensens kvalitet.

Konklusion for det kliniske spørgsmål

For alle effektmål vurderer fagudvalget, at tisagenlecleucel giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med bedste tilgængelige behandling for voksne patienter med diffust storcellet B-celle-lymfom efter flere systemiske behandlinger. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Det har ikke været muligt at udføre statistisk forsvarlige komparative analyser mellem tisagenlecleucel og bedste tilgængelige behandling på baggrund af tilgængelige data. Der findes derfor ikke relative effektforskelle, som den kliniske merværdi kan vurderes ud fra, og i stedet er der udført en naiv indirekte sammenligning. Der er ikke data, som underbygger effekten af tisagenlecleucel i forhold til komparator for nogen effektmål, og fagudvalget vurderer derfor, at den kliniske merværdi i forhold til komparator er ikkedokumenterbar.

Fagudvalget antager, ud fra tilgængelige data, at *tisagenlecleucel* har en bedre klinisk effekt end komparator. Fagudvalget bemærker desuden, at bivirkningsprofilen – til trods for at være væsentlig forskellig fra – ikke er mere toksisk end bedste tilgængelige behandling. Overordnet finder fagudvalget, at bivirkningsprofilen for tisagenlecleucel er acceptabel, når patienternes prognose tages i betragtning.

Fagudvalget anser derfor tisagenlecleucel som et muligt behandlingsalternativ for patienter, som ikke længere har et reelt kurativt behandlingstilbud, bortset fra enkelte patienter som kan få allogent knoglemarvstransplantation. Det er ikke muligt at forudsige, hvilke af disse patienter der vil have effekt af behandlingen.

Fagudvalget efterspørger derfor et mere solidt evidensgrundlag med længere opfølgningstid og en direkte sammenligning med aktuell standardbehandling i et randomiseret design. Fagudvalget opfordrer til, at såfremt tisagenlecleucel tages i brug, bør data indsamles systematisk, således det kan indgå i en fremtidig revurdering af den kliniske merværdi. Da det tyder på, at ikke alle patienter har samme gavnlige effekt af tisagenlecleucel, efterspørger fagudvalget herunder viden om, hvilke subgrupper der har gavn af behandlingen.

10. Andre overvejelser

CAR-T er en ny behandlingsform i Danmark, og fagudvalget bemærker følgende i forhold til dette:

Behandlingen kræver særlige ressourcer og tilladelser. Leukaferesen skal udføres af vævscentre godkendt af Styrelsen for Patientsikkerhed. Produktet er et lægemiddel, hvor apoteket har tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen til opbevaring og udlevering.

Fagudvalget påpeger, at selv om CRS er håndterbart, kræver det for en stor del af de behandlede patienter indlæggelse på intensiv afdeling.

Sikkerhed for patienter: På grund af risikoen for udvikling af CRS skal der være min. 4 doser tocilizumab tilgængelige før infusion. Der er ingen kendte risikofaktorer for udvikling af CRS hos voksne patienter med DLBCL. Der skal sørges for forebyggende og terapeutisk behandling af infektioner, og der må ikke være infektion forud for infusion. På grund af risikoen for CRS skal patienten efter infusion være indlagt til observation/indlæggelse i 10 dage. Desuden skal patienten være i nærheden af behandlingsstedet i min. 4 uger efter infusion.

Spild: Det er vigtigt, at optøningen af tisagenlecleucel planlægges nøje, da lægemidlet skal administreres indenfor 30 min. efter optøning. Der er risiko for udsættelse eller aflysning af behandlingen, hvis patienten har for højt niveau af hvide blodceller eller har alvorlige bivirkninger efter kemoterapi, som påvirker lunger eller hjerte. Hvis optøningen af lægemidlet er påbegyndt, kan lægemidlet ikke genfryses, og behandlingen vil være spildt.

11. Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at tisagenlecleucel giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med bedste tilgængelige behandling for voksne patienter med relaps eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom efter flere systemiske behandlinger. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Der er ikke data, som direkte underbygger effekten af tisagenlecleucel i forhold til bedste tilgængelige behandling, derfor er den kliniske merværdi i forhold til komparator er ikkedokumenterbar, jævnfør de præspecificerede kategorier.

Fagudvalget formoder dog, på baggrund af det foreliggende evidensgrundlag, at tisagenlecleucel har en bedre klinisk effekt end komparator og en acceptabel bivirkningsprofil for nogle af de patienter, som ikke længere har et reelt kurativt behandlingstilbud, fraset enkelte patienter som kan få allogen knoglemarvstransplantation. Det er ikke muligt at forudsige, hvilke af disse patienter der vil have effekt af behandlingen.

Fagudvalget efterspørger et mere solidt evidensgrundlag med længere opfølgningstid og en direkte sammenligning med aktuel standardbehandling i et randomiseret design, herunder viden om prognostiske markører. Såfremt *tisagenlecleucel* tages i brug, bør data indsamles systematisk og indgå i evidensgrundlaget for en fremtidig revurdering af den kliniske merværdi.

12. Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet tilslutter sig fagudvalgets vurdering.

13. Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der er ingen eksisterende behandlingsvejledninger på området.

14. Referencer

1. Dansk Lymfom Gruppe. Malignt Lymfom og CLL - National Årsrapport. 2016;(december):61. Available from: www.lymphoma.dk
2. Jørgensen J, Madsen J, Hansen PB, Larsen TS, Stoltenberg D, Petersen PM, et al. Retningslinjer for diagnostik og behandling af diffust storcellet b-celle lymfom (DLBCL). Dansk Lymfomgruppe 2015 [Internet]. 2015. Available from: <http://lymphoma.dk/download.php?cad7731e718ef310f65392ce41f5582d&target=1>
3. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(August):vii78-vii82.
4. Sharpe ME. T-cell Immunotherapies and the Role of Nonclinical Assessment: The Balance between Efficacy and Pathology. *Toxicol Pathol*. 2018;46(2):131–46.
5. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report (EPAR) - tisagenlecleucel. 2018;
6. Van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshna KM, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab versus rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The ORCHARRD study. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):544–51.
7. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: An analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):216–21.
8. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):51–7.
9. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;NEJMoa1804980. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804980>
10. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;Accepted (to be published at ASH).
11. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2017;377:2545–54.
12. Schuster SJ, Bishop MR, Tam C, Borchmann P, Jaeger U, Waller EK, et al. Sustained Disease Control for Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of Juliet, a Global Pivotal Phase 2 Trial of Tisagenlecleucel. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):ASH Abstract #1684.

15. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

Formand	Indstillet af
Lars Møller Pedersen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
Næstformand	
Paw Jensen <i>Ledende overlæge</i>	Udpeget af Region Nordjylland
Medlemmer	Udpeget af
Jakob Madsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Peter Martin Hjørnet Kamper <i>Funktionsledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Jacob Haaber Christensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Dorte Maegaard Tholstrup <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Michael Pedersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Kathrine Bruun Svan <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kenneth Skov <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Boe Møller <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Jørn Søllingvraa <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig) Ditte Marie Irwin-Clugston (sundhedsvidenskabelig konsulent) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Diana Odrobináková (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

16. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	11.02.2019	<p>s. 10: patienter i ORCHARRD-studiet har modtaget én (ikke to) tidligere behandling.</p> <p>s. 11, tabel 2: Antal inkluderede i JULIET-studiet er ændret til 167 i stedet for 165 patienter. Analysepopulationen er ændret til: "All the patients who received an infusion (115)"</p> <p>s. 14: Følgende sætning er tilføjet: "Ansøger har efterfølgende oplyst i deres høringssvar, at der ikke fandtes vedvarende neurologiske hændelser blandt patienterne i JULIET-studiet."</p> <p>Følgende sætning er slettet: "Fagudvalget udtrykker en bekymring for, om nogle patienter kan få varige neurologiske bivirkninger. Dette fremgår ikke af ansøgers data."</p>
1.0	30.01.2019	Godkendt af Medicinrådet.

17. Bilag 1: Data indsendt af ansøger

Samlet overlevelse

Table 16 – OS of Kymriah versus Standard of Care (CORAL extension studies)

	JULIET (C2201)		A2101J	CORAL	
	Dec 2017 (n = 111)	May 2018 (n = 115)	DLBCL pts (n = 14)	EXT-1 (n = 75)	EXT-2 (n = 203)
Overall survival from infusion, or last relapse*					
Events, n (%)	53 (47.7)	61 (53.0)	N/A	N/A	N/A
Median, months (95% CI)	11.7 (6.6 to NE)	11.1 (6.6 to NE)	22.2 (N/A)	10.0 (6.6 to 12.6)	4.4 (3.4 to 5.9)
% event free probability at 12 months (95% CI) at 24 months (95% CI)	49.0 (38.5 to 58.7) N/A	48.3 (38.4 to 57.4) 39.6 (28.4 to 50.6)	~65 (N/A) ~45 (N/A)	39.1 (N/A) ~30 (N/A)	23.0 (16.8 to 29.8) 15.7 (N/A)

Abbreviations: CI = Confidence interval; DLBCL = Diffuse large B-cell Lymphoma; N/A = Not available; NE = Not estimable

* OS is from infusion for the Kymriah data and from last relapse for the CORAL EXT-1 & 2

Bivirkninger og uønskede hændelser

Table 17 SAEs post Kymriah infusion, suspected to be study drug related, by preferred term and maximum grade, and AEs during salvage chemo-immunotherapy

Preferred term	C2201 [12] JULIET n = 115 May 2018			ORCHARRD [6] (R-DHAP + O-DHAP cohort) n = 445		
	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of patients with at least 1 SAE	56 (48.7)	27 (23.5)	18 (15.7)	233 (52.4)	N/A	N/A
Cytokine release syndrome	31 (27.0)	12 (10.4)	8 (7.0)	N/A	N/A	N/A
Febrile neutropenia	7 (6.1)	6 (5.2)	1 (0.9)	(13)	N/A	N/A
Pyrexia	6 (5.2)	3 (2.6)	0	N/A	N/A	N/A
Encephalopathy	4 (3.5)	1 (0.9)	3 (2.6)	N/A	N/A	N/A
Thrombocytopenia	N/A	N/A	N/A	(5)	N/A	N/A
Pancytopenia	3 (2.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	N/A	N/A	N/A
Acute kidney injury	2 (1.7)	0	2 (1.7)	N/A	N/A	N/A
Acute renal failure	N/A	N/A	N/A	(5)	N/A	N/A
Bone marrow failure	2 (1.7)	0	2 (1.7)	N/A	N/A	N/A
Fatigue	2 (1.7)	2 (1.7)	0	N/A	N/A	N/A
Vomiting	N/A	N/A	N/A	(5)	N/A	N/A
Lung infection	2 (1.7)	2 (1.7)	0	N/A	N/A	N/A
Neutropenia	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	N/A	N/A	N/A
Neutrophil count decreased	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	N/A	N/A	N/A
Pneumonia	2 (1.7)	2 (1.7)	0	N/A	N/A	N/A

Abbreviations: AE = adverse event; N/A = not available; O-DHAP = ofatumumab, cisplatin, cytarabine, dexamethasone; R-DHAP = rituximab, cisplatin, cytarabine, dexamethasone; SAE = Serious adverse event

Responstrate
Table 19 – Results per study in the four studies used to assess efficacy of Kymriah and Standard of Care

	JULIET (C2201)		A2101J DLBCL pts (n=14)	CORAL	
	Dec 2017 (n=111)	May 2018 (n=115)		EXT-1 (n=75)	EXT-2 (n=203)
Overall response rate (ORR), n (%) (95% CI)	48 (51.6)* (41.0 to 62.1)	53 (53.5)** (43.2 to 63.6)	7 (50) (23.0 to 77.0)	33 (44) (32.6 to 55.9)^	79 (38.9) (32.2 to 46.0)^
CR, n (%)	37 (39.8)	40 (40.4)	6 (42.9)	24 (32.0)	55 (27.1)
PR, n (%)	11 (11.8)	13 (13.1)	1 (7.1)	9 (12.0)	24 (11.8)
Duration of response (DoR)					
Median, months (95% CI)	NE (10.0 to NE)	NE (10.0 to NE)	NE (N/A)	N/A	N/A
% event free probability					
at 12 months (95% CI)	65 (49 to 78)	63.5 (47.8 to 75.6)	85.7 (N/A)	N/A	N/A
at 18 months (95% CI)	N/A	63.5 (47.8 to 75.6)	85.7 (N/A)	N/A	N/A

Abbreviations: CI = Confidence interval; CR = Complete response; DLBCL = Diffuse large B-cell lymphoma; N/A = Not available; NE = Not estimable; PR = partial response.

* 93 patients were evaluable for response, ORR calculation is based on 48/93

**99 patients were evaluable for response, ORR calculation is based on 53/99