

# Medicinrådets anbefaling vedr. lisocabtagene maraleucel til tredjelinjebehandling af patienter med DLBCL, PMBCL eller FL3B

*Patienter med tilbagevendende eller refraktær  
DLBCL, PMBCL og FL3B efter to eller flere linjer  
systemisk behandling*

# Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 26. marts 2025

**Ikrafttrædelsesdato** 26. marts 2025

**Dokumentnummer** 212886

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi)

**Indikation** Voksne patienter med recidiveret eller refraktært (R/R) diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom (PMBCL) eller follikulært lymfom grad 3B (FL3B) efter to eller flere andre systemiske behandlinger.

**Lægemiddelfirma** Bristol Myers Squibb

**ATC-kode** L01XL08

### Sagsbehandling

**Proces** 18-ugers proces

**Anmodning modtaget fra ansøger** 21. februar 2024

**Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden** 24. juli 2024

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 14. februar 2025

**Rådets anbefaling** 26. marts 2025

**Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)** 34 uger og 1 dag (171 arbejdsdage)

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende lymfekræft



# Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** lisocabtagene maraleucel (liso-cel) til behandling af voksne patienter med kræfttyperne recidiveret eller refraktært (R/R) diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom og follikulært lymfom grad 3B efter to eller flere andre systemiske behandlinger.

Anbefalingen gælder patienter i god almen tilstand (performance status 0 og 1).

Medicinerådet vurderer, at liso-cel har sammenlignelig effekt og sikkerhed med axicabtagene ciloleucel (axi-cel), som patienterne tilbydes i dag. Dokumentationen er usikker, da den bygger på en sammenligning af to ukontrollerede studier. Studierne viser dog meget ensartede resultater, og Medicinerådet vurderer derfor, at den kliniske effekt og sikkerhed er ligeværdig.

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 liso-cel. Medicinerådet understreger vigtigheden af, at tiden fra leukaferese til infusion af liso-cel ikke er væsentligt længere end tiden observeret i det kliniske studie.

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, ligesom for axi-cel.

Omkostningerne til behandling med liso-cel er på niveau med omkostningerne for axi-cel. Medicinerådet anbefaler, at regionerne anvender den behandling, der er forbundet med de laveste omkostninger.



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet lisocabtagene maraleucel til tredjelinjebehandling af patienter med storcellet B-celle lymfom (DLBCL).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostninger og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Myers Squibb.

## Storcellet B-celle lymfom

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

Med udgangspunkt i danske registerdata fra perioden 2015-2020 estimeres ca. 30 DLBCL-patienter om året at påbegynde tredjelinjebehandling. Dog vil kun 2-3 af disse være kandidater til CAR-T-behandling.

Den samlede population af patienter med tilbagefald eller refraktær DLBCL har en dårlig prognose, og patienter, der er primært refraktære over for førstelinjebehandling, har en dårligere prognose end patienter, der får tilbagefald.

## Lisocabtagene maraleucel

Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) er indiceret til behandling af voksne med refraktær eller recidiveret DLBCL, PMBCL eller FL3B efter to eller flere andre systemiske behandlinger. Liso-cel er et CAR-T-celleprodukt, der genkender antigen på tumorcellen og dræber cellerne.

Liso-cel leveres som en celleduspension af CAR-positive autologe T-celler. Måldosen er  $100 \cdot 10^6$  CAR-positive, levedygtige T-celler (inden for et interval på 44 -  $120 \cdot 10^6$  celler).

Liso-cel har ATC-koden L01XL08 og er et '*advanced therapy medicinal product*' (ATMP).

Liso-cel er desuden indiceret til andenlinjebehandling af samme sygdom, hvis patienterne har oplevet manglende respons eller recidiv inden for 12 måneder ved førstelinjebehandlingen. Denne indikation vurderes sideløbende af Medicinrådet.

## Nuværende behandling i Danmark

Patienter, der er egnede til CAR-T-cellebehandling, og som ikke tidligere har modtaget dette, behandles i dag med CAR-T-produktet axicabtagene ciloleucel (axi-cel). Medicinrådet anslår, at dette gælder 2-3 patienter om året.

## Effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for sammenligningen af liso-cel med axi-cel er en uforankret indirekte sammenligning baseret på to ukontrollerede kliniske studier. I TRANSCEND undersøges



effekt og sikkerhed af måldosen af liso-cel hos 216 patienter, mens ZUMA-1 undersøger effekt og sikkerhed af axi-cel hos 101 patienter. Patienterne i begge studier har recidiv eller refraktær DLBCL, har tidligere modtaget minimum 2 behandlingslinjer og har performance status 0 eller 1. Der er dog forskelle mellem patientpopulationer og studieprotokoller (bl.a. brug af bridging-terapi i TRANSCEND), der betyder, at det er usikkert at sammenligne data fra de to studier. Ansøger foretager en uforankret justeret analyse for at udligne nogle af skævhederne mellem populationerne. Medicinrådet ser dog bort fra denne, da analysen samlet set ikke reducerer usikkerheden.

Medicinrådet sammenligner effekten af behandlingen på samlet overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) og helbredsrelateret livskvalitet (målt ved EQ5D). Samlet set tyder data på, at effekten af liso-cel og axi-cel er sammenlignelig for disse effektmål. Median OS ved behandling med liso-cel var 27,3 måneder (95 % CI: 13,3; 45,6 måneder), mens den var 25,8 måneder (95 % CI: 14,6 måneder; ikke nået) ved axi-cel. Forløbene af Kaplan-Meier-kurverne var sammenlignelige, hvilket giver sig til udtryk i en hazard ratio på [redacted]. Median PFS var 5,0 måneder (95 % CI: 3;9,1 måneder) for liso-cel og 5,8 måneder (95 % CI: 3,4; 15 måneder) for axi-cel, igen med sammenlignelig hazard ratio ([redacted]). Helbredsrelateret livskvalitet var kun sammenlignet med EQ5D5L utility index score, hvilket ikke er et følsomt værktøj til at estimere forskelle mellem behandlinger.

Medicinrådet har vurderet sikkerheden på baggrund af TRANSCEND og ZUMA-1 og har suppleret vurderingen med en metaanalyse af de kliniske studier af liso-cel og axi-cel samt data fra klinisk brug af begge lægemidler (real world data). Overordnet set er der med enkelte undtagelser rapporteret væsentlig lavere hyppighed for de fleste uønskede hændelser for liso-cel end for axi-cel, når der alene vurderes på baggrund af TRANSCEND og ZUMA-1. Dette indikerer umiddelbart en mildere bivirkningsprofil for liso-cel end axi-cel. Flere forskelle mellem studierne kan have påvirket dette. Den udbredte brug af bridging-terapi i TRANSCEND kan have medført færre uønskede hændelser, da et af formålene med bridging-terapi netop er at reducere tumorbyrden forud for CAR-T-infusionen og derved minimere forekomsten af uønskede hændelser. Medicinrådet har i vurderingen haft særligt fokus på forekomsten af alvorlige (grad  $\geq 3$ ) bivirkninger kaldet 'cytokine release syndrome' (CRS) og 'Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome' (ICANS), da særligt alvorlige ICANS kan medføre svære og nogle gange livstruende komplikationer. På baggrund af metaanalysen af de kliniske studier for liso-cel og axi-cel samt data fra klinisk brug af lægemidlerne, vurderer Medicinrådet, at data ikke viser en anderledes forekomst af alvorlig CRS eller ICANS ved liso-cel end ved axi-cel, selvom det tyder på, at der er en lavere forekomst af mildere grader af begge ved liso-cel end ved axi-cel.

#### **Omkostningseffektivitet**

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, der sammenligner omkostninger ved brug af henholdsvis liso-cel og axi-cel til behandling af patienter med storcellet B-celle lymfom, der recidiverer inden for 12 måneder efter gennemførelse af eller er refraktære til førstelinje kemo-immunterapi.



Analysen tager udgangspunkt i TRANSCEND- og ZUMA-1 studierne, hvorfra data vedrørende bridging-terapi, antal indlæggelsesdage og bivirkninger er hentet.

Ansøger antager, at der er forskel på omkostninger til bridging-terapi, administrationsomkostninger, bivirkningsomkostninger, hospitalomkostninger samt patient- og pårørendeomkostninger i forbindelse med indlæggelse på hospitalet. Medicinrådet har på baggrund af en gennemgang af den indsendte analyse foretaget ændringer, så analysen i højere grad afspejler dansk klinisk praksis. Medicinrådet har justeret ansøgers antagelser, så forskellen mellem de to lægemidler udelukkende består af lægemiddelomkostninger. Resultaterne i den sundhedsøkonomiske analyse er derfor udelukkende drevet af forskellen i lægemiddelomkostningerne mellem de to behandlinger.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, som baserer sig på en 1-årig tidshorisont, viser, at de inkrementelle omkostninger mellem liso-cel og axi-cel er ca. [redacted] pr. patient. Udføres analysen med AIP, resulterer den i en omkostning på ca. 183.680 DKK pr. patient.

Medicinrådet har udført en følsomhedsanalyse for at undersøge effekten på de inkrementelle omkostninger ved inkludering af bivirkningsomkostninger. Denne følsomhedsanalyse er udført, da studiedata indikerede, at der kunne være en forskel i forekomsten af CRS og neurotoksicitet-bivirkninger mellem de to behandlinger. Dog vurderer Medicinrådet, at evidensen ikke er stærk nok til med sikkerhed at kunne bekræfte denne forskel, hvorfor forskellen ikke er medtaget i hovedanalysen, men testet i en følsomhedsanalyse.

**Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal**

	Liso-cel	Axi-cel	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Totale omkostninger</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### **Budgetkonsekvenser**

Medicinrådet vurderer, at ca. [redacted] patienter om året vil være kandidater til behandling med liso-cel. Hvis liso-cel anbefales til behandling af storcellet B-celle lymfom, estimerer Medicinrådet, at regionerne vil have en årlig merudgift på [redacted]. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. [redacted] DKK årligt.



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>11</b>
1.1	Om vurderingen .....	11
1.2	Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) .....	11
1.3	Lisocabtagene maraleucel (Liso-cel) .....	12
1.4	Nuværende behandling .....	12
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>14</b>
2.1	Litteratursøgning .....	14
2.2	Kliniske studier .....	15
2.2.1	TRANSCEND .....	17
2.2.2	ZUMA-1 .....	18
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål .....	19
2.3.1	Population .....	19
2.3.2	Intervention .....	22
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 .....	26
2.4.3	Samlet overlevelse (OS) .....	27
2.4.4	Progressionsfri overlevelse (PFS) .....	28
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet ved EQ-5D-5L .....	28
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	30
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	31
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>32</b>
3.1	Analyseperspektiv .....	32
3.2	Model .....	32
3.2.1	Bridging terapi .....	32
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet .....	33
3.4	Omkostninger .....	33
3.4.1	Lægemedielomkostninger .....	33
3.4.1.1	Lægemedielomkostninger for intervention og komparator .....	33
3.4.1.2	Lægemedelspild .....	34
3.4.2	Administrationsomkostninger .....	34
3.4.3	Monitoreringsomkostninger .....	35
3.4.4	Bivirkningsomkostninger .....	35
3.4.5	Hospitalsomkostninger .....	36
3.4.6	Efterfølgende behandlinger .....	36
3.4.7	Patientomkostninger .....	37



3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	37
3.6	Resultater.....	38
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	38
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	38
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser.....</b>	<b>39</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	39
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	40
<b>5.</b>	<b>Referencer.....</b>	<b>41</b>
<b>6.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>43</b>
<b>7.</b>	<b>Versionslog.....</b>	<b>44</b>





### Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 43.



# Begreber og forkortelser

<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>ASCT:</b>	Autolog stamcelletransplantation
<b>ATMP:</b>	<i>Advanced therapy medicinal product</i>
<b>Axi-cel:</b>	Axicabtagene ciloleucel
<b>CAR:</b>	Kimær antigenreceptor ( <i>Chimeric antigen receptor</i> )
<b>CRS:</b>	<i>Cytokine release syndrome</i>
<b>DCO:</b>	<i>Data cut-off</i>
<b>DLBCL:</b>	Diffust storcellet B-celle lymfom
<b>DOR:</b>	Responsvarighed ( <i>duration of response</i> )
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>FL3B:</b>	Follikulært lymfom grad 3B
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>HRQoL:</b>	Helbredsrelateret livskvalitet ( <i>health-related quality of life</i> )
<b>ICANS:</b>	<i>Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>Liso-cel:</b>	Lisocabtagene maraleucel
<b>MAIC:</b>	<i>Matching adjusted indirect comparison</i>
<b>NHL:</b>	Non-Hodgkins lymfom
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>ORR:</b>	Samlet responsrate ( <i>overall response rate</i> )
<b>OS:</b>	Samlet overlevelse ( <i>Overall survival</i> )
<b>PFS:</b>	Progressionsfri overlevelse ( <i>progression free survival</i> )



- PICO:** Population, intervention, komparator og effektmål (*Population, Intervention, Comparator and Outcome*)
- PMBCL:** Primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom
- RCT:** Randomiseret kontrolleret studie (*Randomised Controlled Trial*)
- R/R** Recidiveret eller refraktært
- SAIP:** Sygehusapotekernes indkøbspris
- SMD:** *Standardized mean difference*



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi) til behandling af voksne med recidiveret eller refraktært (R/R) diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom (PMBCL) eller follikulært lymfom grad 3B (FL3B) efter to eller flere andre systemiske behandlinger.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol-Myers Squibb.

Bristol-Myers Squibb fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 27. januar 2022.

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

## 1.2 Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)

DLBCL er en aggressiv undertype af non-Hodgkins lymfom (NHL), der kan opstå de novo eller udvikles fra andre undertyper af NHL. Der diagnosticeres ca. 500 tilfælde årligt i Danmark, og incidensen er stigende. Risikoen for at udvikle DLBCL øges med alderen, og medianalderen ved diagnosetidspunktet er 67 år [1]. Med i udgangspunkt i danske registerdata fra perioden 2015-2021, estimerer Medicinrådet, at ca. 30 DLBCL-patienter om året vil modtage tredjelinjebehandling. Af disse estimerer Medicinrådet, at 2-3 patienter årligt vil være kandidater til CAR-T behandling, og det er denne population, som denne vurdering omhandler [2].

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

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 [1,3-5]. Fra diagnosetidspunkt er 5-års overlevelsen for danske DLBCL-patienter 68 % [6]. Dog er prognosen væsentlig dårligere for patienter, som modtager tredje eller senere behandlingslinjer, hvor median overlevelsen er ca. 3-6 måneder baseret på registerstudier i Danmark og Holland [2,7]. Prognosen for patienter, der er egnede til at modtage autolog stamcelletransplantation (ASCT) eller CAR-T behandling er bedre end for ikke-egne patienter. Desuden



forværres prognosen med stigende alder, fremskreden sygdom og lavt funktionsniveau [4,5].

Den overordnede gruppe af NHL indeholder også andre subtyper af lymfomer. Af relevans for denne vurdering kan nævnes primært mediastinalt B-celle lymfom (PMBCL), som udgør ca. 2-3 % af gruppen af NHL samt follikulært lymfom grad 3B (FL3B). Disse subtyper varierer fra DLBCL i genetiske og morfologiske karakteristika, men har sammenlignelig prognose og behandlingsforløb [1,8].

### 1.3 Lisocabtagene maraleucel (Liso-cel)

Lisocabtagene maraleucel (Liso-cel) er indiceret til behandling af voksne med R/R DLBCL, PMBCL eller FL3B efter to eller flere andre systemiske behandlinger. Liso-cel er et CAR-T produkt. CAR-T-celler er T-celler, som er genetisk manipuleret til at udtrykke en kimær antigenreceptor (CAR), rettet imod et overfladeantigen på en tumorcelle. En CAR er således et fusionsprotein bestående af flere komponenter, herunder et ekstracellulært specifikt antigenbindende domæne, intracellulære signaleringsdomæner tilhørende T-celleceptoren og forskellige kostimulerende domæner. Når en CAR-T-celle genkender antigen på tumorcellen, aktiveres den, hvorved den prolifererer, bliver cytotoxisk og dræber tumorcellen.

Liso-cel er et CD19-rettet genetisk modificeret autologt T-celle-immunterapiprodukt, der består af oprensede CD8+ og CD4+ T-celler [9]. Fra leukafereseproduktet isoleres og aktiveres hhv. CD8+ og CD4+ T-celler, der transfekteres separat med en lentiviral vektor. Til sidst ekspanderes CAR-T-cellerne og cryopreserveres i separate portioner (CD8+/CD4+). Det færdige produkt reinfunderes i 1:1 ratio (CD8+/CD4+) i patienten.

Patienterne behandles med lavdosis kemoterapi bestående af tre dages behandling med fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup>/d) og cyclofosamid (300 mg/m<sup>2</sup>/d). Liso-cel administreres 2-7 dage efter endt lavdosis kemoterapi.

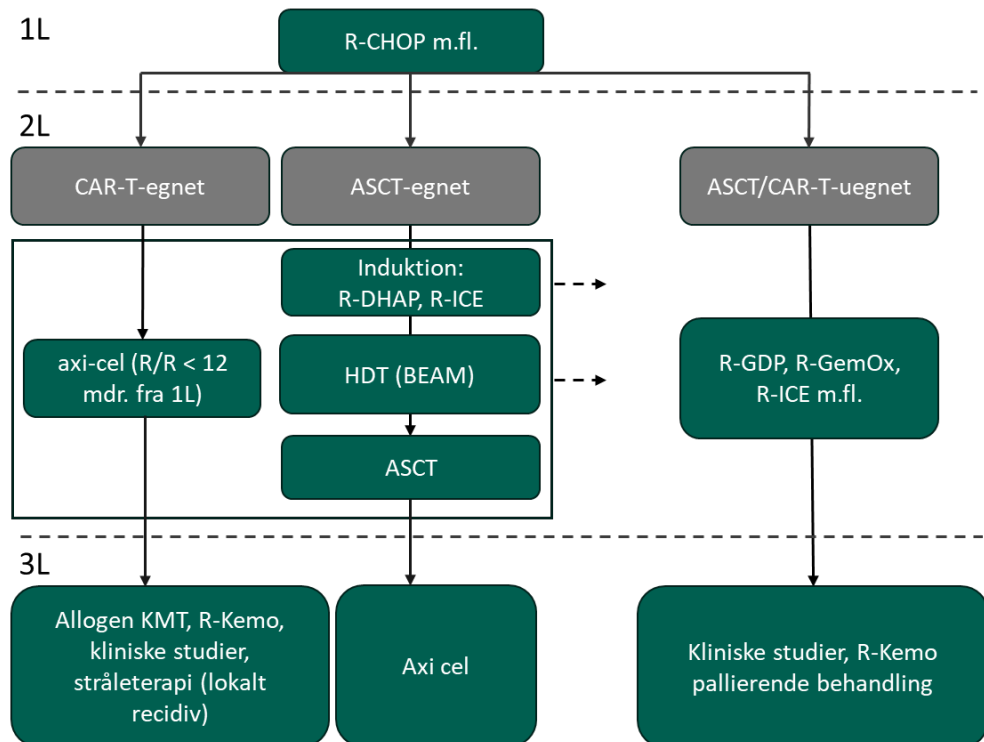
Liso-cel leveres som en celleduspension af CAR-positive autologe T-celler. Måldosen er  $100 \cdot 10^6$  CAR-positive, levedygtige T-celler (inden for et interval på  $44 - 120 \cdot 10^6$  celler).

Liso-cel har ATC-koden L01XL08 og er et advanced therapy medicinal product (ATMP).

Liso-cel er desuden indiceret til andenlinjebehandling af samme sygdom, hvis patienterne har oplevet manglende respons eller recidiv inden for 12 måneder ved førstelinjebehandlingen. Denne indikation vurderes sideløbende af Medicinrådet.

### 1.4 Nuværende behandling

Behandlingsalgoritmen i dansk klinisk praksis er vist i Figur 1.



**Forkortelser:**

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

**Figur 1. Oversigt over nuværende behandlingsalgoritme ved diffust storcellet B-celle lymfom**

Den nuværende behandling i tredje linje er afhængig af patienternes forudgående behandling og deres almene tilstand. CAR-T-egnede (performance status 0-1) og ASCT-egnede patienter (performance status 0-1, alder < 65-70 år) med DLBCL eller PMBCL, der var refraktære, eller som oplevede recidiv inden for 12 måneder efter behandlingen i første linje kan behandles med axicabtagene ciloleucel (axi-cel) i anden linje. Disse patienter genbehandles ikke med CAR-T i tredje eller senere linjer ved recidiv. En del ASCT-egnede patienter behandles med ASCT i anden linje, eksempelvis hvis der er gået mere end 12 måneder siden respons på behandlingen i første linje. I dansk klinisk praksis er erfaringen, at ca. halvdelen af de ASCT-egnede DLBCL/PMBCL-patienter i 2. linje gennemfører hele behandlingsforløbet. Ved recidiv efter ASCT-behandling i 2. linje kan disse patienter behandles med axi-cel, hvis de stadig er egnede til CAR-T behandling. Patienter der ikke var egnede til CAR-T eller ASCT i anden linje vil som regel heller ikke være egnede i senere behandlingslinjer.



## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning for at identificere kliniske studier, der undersøgte effekt og sikkerhed af liso-cel og forskellige mulige komparatorer for patienter, der havde modtaget minimum to tidligere systemiske behandlingslinjer. Dette resulterede i publikationer fra 81 studier, der dækkede forskellige komparatorer. Ansøger har efterfølgende gennemgået studierne, og identificeret studier, der undersøgte liso-cel og axi-cel, samt de tilhørende publikationer. De inkluderede studier og publikationer er opsummeret i Tabel 2.



## 2.2 Kliniske studier

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

**Tabel 2. Oversigt over kliniske studier anvendt til vurderingen af effekt og sikkerhed for lisocabtagene maraleucel**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
TRANSCEND [NCT02631044] rapporteret i: Abrahamson et al. 2020 [10] Abrahamson et al. 2024 [11]	Voksne med recidiveret eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (primært eller transformeret fra indolent lymfom), high-grade B-celle lymfom, primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom eller follikulært lymfom grad 3B efter to eller flere andre systemiske behandlinger	Lisocabtagene maraleucel	Ingen	Primære: Sikkerhed (andel med bivirkninger og dosis-limiterende toksicitet) Objektiv responsrate pr. Lugano kriterier Sekundære: Komplet responsrate pr. Lugano kriterier Responsvarighed Progressionsfri overlevelse Samlet overlevelse Helbredsrelateret livskvalitet (EORTC QLQ-C30 og EQ5D5L) Farmakokinetiske parametre ( $C_{max}$ , $T_{max}$ , AUC)	Ingen effekt mål anvendes, da effekten antages at være ens
ZUMA-1 [NCT02348216] rapporteret i: Neelapu et al. 2017 [12] Locke et al. 2019 [13]	Voksne med diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom eller transformeret follikulært lymfom. Patienter havde refraktær sygdom defineret	Axicabtagene ciloleucel	Ingen	Primære: Objektiv responsrate pr. IWG kriterier Sekundære: Responsvarighed	Ingen effekt mål anvendes, da effekten antages at være ens





Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Jacobson et al. 2020 [14]	som progressiv sygdom eller stabil sygdom som bedste respons på sidstevalgsbehandling eller sygdomsprogression inden for 12 måneder efter autolog stamcelletransplantation			Sikkerhed	
Neelapu et al. 2023 [15]				Progressionsfri overlevelse	
				Samlet overlevelse	
				Farmakokinetiske og farmakodynamiske parametre	

Ansøger har endvidere inkluderet en publiceret indirekte sammenligning af liso-cel og axi-cel, som de anvender som basis til at udføre en *matching adjusted indirect comparison* (MAIC) [16].

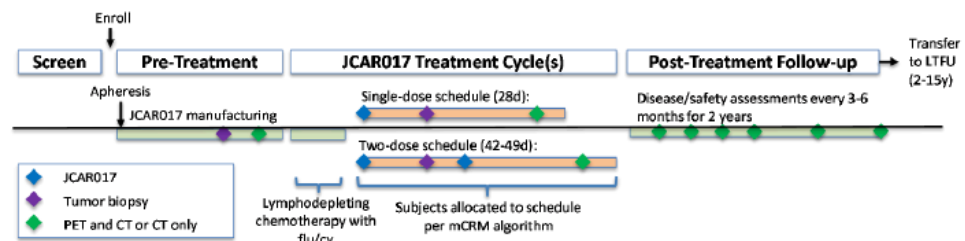


### 2.2.1 TRANSCEND

TRANSCEND er et enkeltarmet, fase 1/2, ublindet, multicenterstudie (14 centre i USA), der undersøger effekt og sikkerhed af behandling med liso-cel i voksne med recidiveret eller refraktært DLBL (primært eller transformeret fra indolent lymfom), high-grade B-celle lymfom (forandring i MYC samt enten BCL2, BCL6 eller begge), PMBL eller FL3B efter to eller flere andre systemiske behandlinger (herunder eventuelt ASCT). Patienterne skulle have ECOG-Performance score på 0 eller 1 ved screening og tilstrækkelig funktion af knoglemarv, nyre, lever, hjerte og lunger. Patienterne kunne dog have moderat komorbiditet i form af nedsat renal clearance (dog minimum 30 ml/min), nedsat ventrikulær ejakulationsfraktion (dog minimum 40 %), nedsat lymfocytal (ingen minimumsgrænse) eller sekundær CNS involvering.

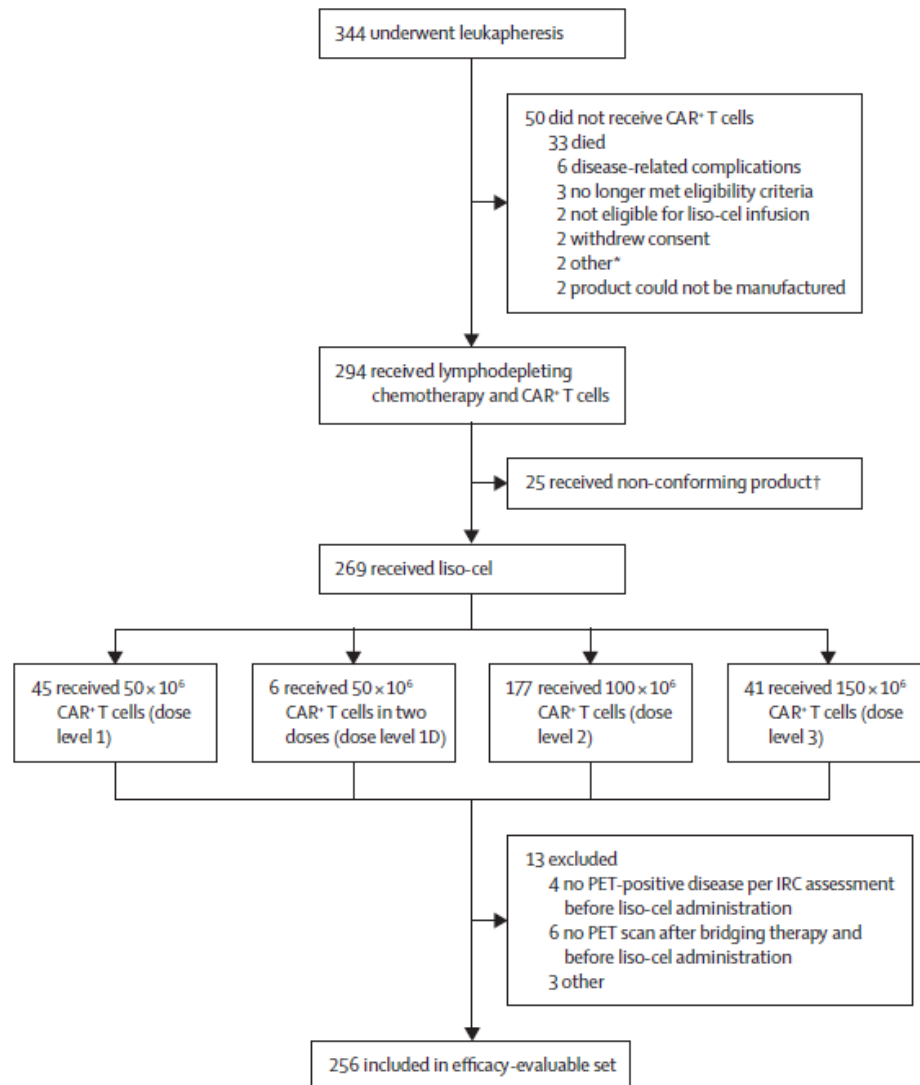
Patienter i studiet gennemgik leukaferese, hvorefter bridging terapi var tilladt i perioden indtil infusion af liso-cel. Bridging terapi kunne enten være kemoterapi, strålebehandling eller en kombination baseret på investigators valg. Patienterne modtog lymfodepleterende kemoterapi 3-7 dage før infusion af liso-cel i form af 3 dages behandling med fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup>/d) og cyclofosamid (300 mg/m<sup>2</sup>/d). Liso-cel blev administreret som to sekventielle infusioner af hhv. CD8+ og CD4+ T-celler. Studiet indeholdt flere dosis-kohorter for at finde den optimale dosering. Effektpopulationen omfattede patienter, der havde modtaget enten 50 · 10<sup>6</sup> eller 100 · 10<sup>6</sup> CAR-positive T-celler (dose level 1 eller 2).

Studiets design og patientflow ses i hhv. Figur 2 og Figur 3



CT = computed tomography; d = days; flu/cy = fludarabine/cyclophosphamide; LTFU = long-term follow-up; mCRM = modified continual reassessment method; PET = positron emission tomography; y = years.

Figur 2. Studiedesign af TRANSCEND [17]



**Figur 3. Patientflow i TRANSCEND [10]**

Studiets primære effektmål var objektiv responsrate bestemt ved Lugano kriterierne [18]. Herudover indgik bl.a. responsvarighed, progressionsfri overlevelse (PFS), helbredsrelateret livskvalitet, sikkerhed og samlet overlevelse (OS) som sekundære effektmål.

### 2.2.2 ZUMA-1

ZUMA-1 er et enkeltarmet, fase 1/2, ublindt, multicenterstudie, der undersøger effekt og sikkerhed af behandling med axi-cel i patienter med DLBCL inkl. PMBCL og transformeret follikulært lymfom. 111 patienter med R/R aggressiv B-celle non-Hodgkins lymfom (NHL) blev inkluderet. Effektpopulationen bestod af 101 patienter, som inkluderede patienter med histologisk bekræftet DLBCL (n = 77), PMBCL (n = 8) eller DLBCL-transformeret fra follikulært lymfom (n = 16). Egnede patienter var  $\geq 18$  år med refraktær sygdom defineret som progressiv sygdom (PD) eller stabil sygdom (SD) som



bedste respons på den senest forudgående behandlingslinje eller sygdomsprogression inden for 12 måneder efter ASCT.

Bridging-terapi var ikke tilladt i ZUMA-1.

Det primære endepunkt var samlet responsrate (ORR). Sekundære endepunkter inkluderede varighed af respons (DOR), samlet overlevelse (OS) og sikkerhed. Median opfølgningstid var 63,1 måneder fra infusion af axi-cel [15].

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	Patienter med R/R DLBCL, PMBCL eller FL3B efter to eller flere linjer systemisk behandling  ECOG-PS 0-1  Patienter kunne have behov for bridging terapi	Populationen stemmer tilstrækkeligt overens med den danske population	Samme population som i de kliniske studier (TRANSCEND og ZUMA-1)
<b>Intervention</b>	Liso-cel	Svarer til den forventede anvendelse i dansk klinisk praksis	Baseret på TRANSCEND
<b>Komparator</b>	Axi-cel	Svarer til dansk klinisk praksis	Baseret på ZUMA-1
<b>Effektmål</b>	PFS, OS og helbredsrelateret livskvalitet	Effektmålene er dækkende for evalueringen af patientrelevant effekt	Medicinrådet antager ligeværdig effekt og udarbejder derfor en omkostnings-minimeringsanalyse

### 2.3.1 Population

Ansøger har sammenlignet baselinekarakteristika for patienterne i TRANSCEND med patienterne i ZUMA-1. Nogle baselinekarakteristika var defineret forskelligt i TRANSCEND og ZUMA-1. Eksempelvis var partielt respons ved senest forudgående behandlingslinje defineret som refraktær i TRANSCEND, mens det var defineret som recidiv i ZUMA-1. Ansøger har anvendt definitionerne i ZUMA-1 og re-kategoriseret patienterne i TRANSCEND ud fra individuelle patientdata. Baselinekarakteristika for effektpopulationerne for hhv. TRANSCEND og ZUMA-1 er opsummeret i Tabel 4.



**Tabel 4. Oversigt over baselinekarakteristika for effektpopulationerne i TRANSCEND og ZUMA-1**

Karakteristika	TRANSCEND (n = 216)	ZUMA-1 (n = 101)
Alder, gennemsnit (standardafvigelse)	■	■
Køn (mand)	■	■
IPI-score* på: 0-2 / 3-4 / 5	■	■
ECOG PS på: 0 / 1 / 2	■	■
Sygdomsstadie hhv. I-II / III-IV	■	■
Tumorbyrde ( <i>sum of product diameter</i> før bridging eller lymfodepleterende behandling), gennemsnit (standardafvigelse)	■	■
Sekundær CNS involvering	■	■
Extranodal sygdom	■	■
Sygdomshistologi: DLBCL / tFL / PMBCL / FL3B	■	■
Antal tidligere behandlingslinjer: 1 / 2 / 3+	■	■
Resultat ved seneste behandlingslinje: Refraktær / Recidiv	■	■
Tidligere stamcelletransplantation	■	■
Bridging terapi før CAR-T	■	■
Creatinin clearance < 60 ml/min	■	■
Ventrikulær ejakulationsfraktion < 50 %	■	■

\* IPI-score (International Prognostic Index) er kategoriseret pba. definition i ZUMA-1.



### Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet har tidligere vurderet populationen i ZUMA-1 og konkluderet, at patienterne i ZUMA-1 udgør en selekteret gruppe med lavere alder og bedre performance status end tilsvarende patientgruppe i tredje linje i dansk klinisk praksis [19]. I denne vurdering er det dog af større relevans, hvorvidt populationerne i TRANSCEND og ZUMA-1 er sammenlignelige, da de nævnte forbehold for sammenlignelighed med den danske population allerede indgik i anbefalingen af axi-cel.

Der er flere betydende forskelle mellem studiepopulationerne for TRANSCEND og ZUMA-1:

- Andel, der modtog bridging terapi forud for CAR-T infusion ( [REDACTED] ). Patienter, der ikke har behov for bridging terapi har ofte mindre aggressivt voksende tumorer og kan derfor have bedre prognose. Medicinerådet kan dog ikke entydigt konkludere, at patienterne i ZUMA-1 har bedre prognose baseret på dette, da behov for bridging terapi er en individuel klinisk vurdering. Der kan derfor være patienter i ZUMA-1, der ville være blevet tilbudt bridging terapi i almindelig klinisk praksis, men som ikke har fået dette i ZUMA-1 grundet studieprotokollen
- Andel, der tidligere har modtaget stamcelletransplantation ( [REDACTED] ). Patienter, der tidligere har modtaget stamcelletransplantation, har ofte en dårligere prognose ved senere behandlingslinje, hvorved prognosen for PFS og OS i TRANSCEND kan være negativt påvirket ift. ZUMA-1 af denne parameter.
- Andel, der var refraktær over for seneste behandlingslinje ( [REDACTED] ). Disse patienter har typisk en dårligere prognose end patienter, der har oplevet recidiv efter respons, hvilket kan påvirke prognosen i TRANSCEND positivt ift. ZUMA-1
- Andel med sygdomsstadie III-IV ( [REDACTED] ). Patienter med højere sygdomsstadie har typisk dårligere prognose, hvilket kan påvirke prognosen i TRANSCEND positivt ift. ZUMA-1
- Andel med extranodal sygdom ( [REDACTED] ). Patienter med extranodal sygdom har typisk dårligere prognose, hvilket kan påvirke prognosen i TRANSCEND positivt ift. ZUMA-1
- Den gennemsnitlige tumorbyrde ( [REDACTED] ). Medicinerådet bemærker, at patienter med lavere tumorbyrde ofte oplever færre uønskede hændelser og har bedre prognose.

De resterende baselinekarakteristika var enten sammenlignelige eller med begrænset betydning for prognosen. Samlet set vurderer Medicinerådet, at der er forskelle mellem studiepopulationerne, der kan have betydning for resultaterne. Medicinerådet kan ikke entydigt konkludere om populationen i TRANSCEND samlet set har en bedre eller dårligere prognose end patienterne i ZUMA-1, da flere betydende faktorer påvirker den forventede prognose modsatrettet.



### 2.3.2 Intervention

Behandlingen med liso-cel består af to sekventielle infusioner med hhv. CD8+ og CD4+ fraktionerne af CAR-positive celler, som til sammen udgør liso-cel. Måldosen er  $100 \cdot 10^6$  CAR-positive, levedygtige T-celler (inden for et interval på  $44 - 120 \cdot 10^6$  celler). Patienterne behandles med lavdosis kemoterapi bestående af tre dages behandling med fludarabin ( $30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ ) og cyclofosamid ( $300 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ ). Liso-cel administreres 2-7 dage efter endt lavdosis kemoterapi.

Patienterne kan modtage bridging terapi (kemoterapi og/eller stråleterapi) i perioden mellem leukoferese og infusion af liso-cel.

I TRANSCEND var den mediane tid fra leukoferese til levering af lægemidlet 24 dage (tidsinterval: 17 til 51 dage), og den mediane tid fra leukoferese til infusion var 37 dage (tidsinterval: 27 til 224 dage).

#### Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at ovenstående beskrivelse svarer til den forventede anvendelse i dansk klinisk praksis. Medicinrådet bemærker, at det er vigtigt at ventetiden fra leukoferese til infusion ikke overstiger den observerede ventetid observeret i TRANSCEND.

### 2.3.3 Komparator

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

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

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

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

#### Medicinrådets vurdering af komparator

Ovenstående beskrivelse svarer til Medicinrådets foreløbige forventning til behandling med axi-cel i dansk praksis, bortset fra, at patienter i dansk klinisk praksis kan behandles med holding og/eller bridging terapi forud for infusion med CAR-T. Medicinrådet bemærker desuden, at det er afgørende, at ventetiden fra leukoferese til infusion observeret i ZUMA-1 kan reproduceres.



### 2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for OS, PFS, ORR, CR og HRQoL (EQ5D5L) for både liso-cel og axi-cel.

#### Medicinerådets vurdering af effektmål

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

## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har udført en uforankret *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) for OS, PFS og uønskede hændelser af særlig interesse (*adverse events of special interests/AESI*), samt en naiv sammenligning af EQ-5D-5L data.

Ansøger identificerede baselinekarakteristika, der potentiel kunne have væsentlig betydning for de enkelte effektmål pba. en targeteret litteratursøgning for prognostiske faktorer ved tredje linjebehandling af R/R DLBCL, inspektion af baselinekarakteristika med betydning for resultaterne i TRANSCEND og ZUMA-1, samt rådgivning fra et panel bestående af fem kliniske eksperter. Metoden blev anvendt for hvert individuelt effektmål og til sidst samlet til én liste med potentielle prognostiske faktorer. Målet var at sikre sammenlignelighed af prognostiske faktorer, afhængigt af det effektmål, der blev analyseret (Tabel 5).

Tabel 5. Overblik over baselinekarakteristika, der blev tilstræbt ensartet i ansøgers MAIC

Baselinekarakteristika	Matches for		
	OS	PFS	AESI
■			■
■			■
■			■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■





Baselinekarakteristika	Matches for		
	OS	PFS	AESI
■	■	■	■
■	■		
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

X: justeres i ansøgers hovedanalyse, 1: Justeres kun i ansøgers følsomhedsanalyse. 2: Ekskluderet i ansøgers analyse.

Ansøgers effektmålsafhængige justeringer medførte forskellige populationer med forskellig effektiv stikprøvestørrelse afhængig af effektmål.

**Tabel 6. Oversigt over populationsstørrelse og effektive stikprøvestørrelser for de enkelte effektmål efter ansøgers justering**

Effektmål	Patientantal ZUMA-1	Patientantal TRANSCEND (ujusteret)	Effektiv stikprøvestørrelse i TRANSCEND
OS	101	216	■
PFS	101	216	■
AESI	108	229	■

Ansøger har desuden foretaget to følsomhedsanalyser for hvert effektmål, hvor der varierer i, hvilke faktorer der indgår i justeringen (bl.a. udgår bridging terapi som faktor i følsomhedsanalyserne). Følsomhedsanalyserne har generelt set højere effektive stikprøvestørrelser end hovedanalysen, men de beskrives ikke yderligere i vurderingen.

Ansøger rapporterer justerede baselinekarakteristika for hvert effektmål inklusiv standardized mean difference (SMD). Justerede baselinekarakteristika varierer lidt mellem effektmålene grundet de forskellige faktorer i justeringerne, men uden væsentlige forskelle mellem effektmålene. Baselinekarakteristika for OS analysen er vist i Tabel 7.



**Tabel 7. Justerede baselinekarakteristika i ansøgers MAIC for OS**

Karakteristika	TRANSCEND justeret (OS)	ZUMA-1 (n = 101)	SMD
Alder, gennemsnit (standardafvigelse)	████	████	████
Køn (mand)	████	████	████
IPI-score* på: 0-2 / 3-4 / 5	████	████	████
ECOG PS på: 0 / 1 / 2	████	████	████
Sygdomsstadie hhv. I-II / III-IV	████	████	████
Tumorbyrde ( <i>sum of product diameter</i> før bridging eller lymfodepleterende behandling), gennemsnit (standardafvigelse)	████	████	████
Sekundær CNS involvering	████	████	████
Extranodal sygdom	████	████	████
Sygdomshistologi: DLBCL / tFL / PMBCL / FL3B	████	████	████
Antal tidligere behandlingslinjer: 1 / 2 / 3+	████	████	████
Resultat ved seneste behandlingslinje: Refraktær / Recidiv	████	████	████
Tidligere stamcelletransplantation, Allo / Auto	████	████	████
Bridging terapi før CAR-T	████	████	████
Creatinin clearance < 60 ml/min	████	████	████
Ventrikulær ejakulationsfraktion < 50 %	████	████	████



Individuelle patientdata fra TRANSCEND blev vægtet via propensity scores, hvor hver patients hændelse? vægtes i analysen.

Ansøger har anvendt forskellige dataudtræk fra studierne afhængig af effektmål. Fra TRANSCEND anvendes i alle tilfælde DCO januar 2021, mens DCO august 2018 anvendes for PFS fra ZUMA-1 og DCO august 2020 anvendes til OS fra ZUMA-1.

#### Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at der er væsentlige forskelle mellem TRANSCEND og ZUMA-1, både i baselinekarakteristika og deres definition (se afsnit 2.3.1). Medicinerådet vurderer dog, at MAIC-analysen samlet set ikke giver et mere sikkert datagrundlag til at vurdere effekt og sikkerhed end en naiv sammenligning af studiedata. Dette skyldes hovedsageligt, at den effektive stikprøvestørrelse for liso-cel falder betydeligt fra 216 til [redacted] afhængig af effektmål, hvilket øger usikkerheden om estimerne betragteligt. Desuden bemærker Medicinerådet, at der efter justering stadig er baselinekarakteristika med prognostisk betydning, der varierer mellem studierne, [redacted]. De resterende betydnende parametre er velbalancerede i MAIC-analysen ([redacted]), men Medicinerådet vurderer at dette ikke vægter tungere end ovennævnte usikkerheder ved MAIC-analysen. Medicinerådet baserer derfor hovedsageligt vurderingen på en naiv sammenligning, men perspektiverer de naive data til resultaterne fra ansøgers MAIC.

Endelig bemærker Medicinerådet, at ansøger har brugt tidligere data cuts fra ZUMA-1 i den indirekte sammenligning, på trods af, at der er publiceret data for både OS, PFS og sikkerhed efter 5 års opfølgning [15]. Dataestimerne ved seneste opfølgningstidspunkt fra ZUMA-1 er dog tilnærmelsesvis identiske med estimerne anvendt af ansøger, og Medicinerådet anvender derfor ansøgers analyser.

#### 2.4.2 Oversigt over effektestimater

Resultaterne fra hhv. den naive sammenligning fremgår i Tabel 8.

**Tabel 8. Oversigt over effektestimater ved naiv sammenligning mellem liso-cel og axi-cel**

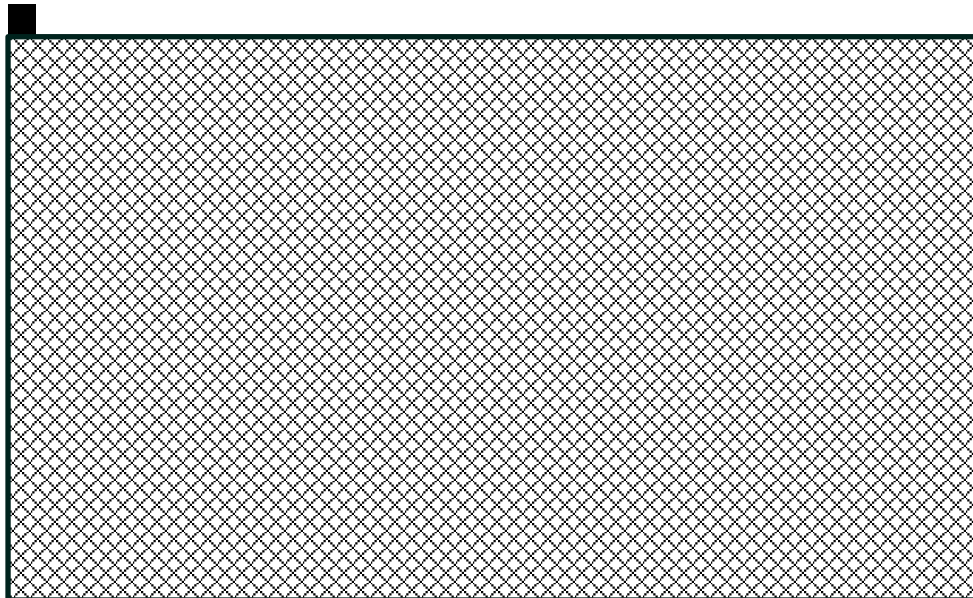
Effektmål	Liso-cel (n = 216)	Axi-cel (n = 101)	Resultat
OS	Median = 27,3 måneder (95 % CI: 13,3; 45,6 måneder)	Median = 25,8 måneder (95 % CI: 14,6 måneder; ikke nået)	HR [redacted]
PFS	5,0 måneder (95 % CI: 3; 9,1 måneder)	Median = 5,8 måneder (95 % CI: 3,4; 15 måneder)	HR = [redacted]
HRQoL ved EQ5D5L	Utility ved: Baseline: [redacted]	Utility ved: Baseline: 0,80 (0,17)	Ikke sammenlignet



Effekt mål	Liso-cel (n = 216)	Axi-cel (n = 101)	Resultat
	3 måneder efter behandling: [REDACTED]	3 måneder efter behandling: 0,80 (0,13)	

### 2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

Ansøger har anvendt OS-data fra TRANSCEND fra DCO i januar 2021 med en median opfølgningstid på 31 måneder. Ved dette DCO var median OS 27,3 måneder (95 % CI: 13,3; 45,6 måneder) [11]. For axi-cel har ansøger anvendt data fra ZUMA-1 fra DCO august 2020 med en median opfølgningstid på 51 måneder. Her var median OS = 25,8 måneder (95 % CI: 14,6 måneder; ikke nået). Ansøger har digitaliseret Kaplan Meier kurven for axi-cel ([REDACTED]) og udregnet en HR ved den naive sammenligning på [REDACTED]



[REDACTED]

#### Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse

Medicinrådet vurderer, at liso-cel og axi-cel sandsynligvis har en sammenlignelig effekt på patienternes overlevelse. Der er ikke statistisk signifikante forskelle mellem liso-cel og axi-cel. Ansøgers MAIC ændrer ikke på denne vurdering (HR = [REDACTED]). Endvidere har en nylig sammenligning af liso-cel og axi-cel baseret på real-world data fra et behandlingscenter vist sammenlignelig OS for patienter behandlet med liso-cel (12 mdr. OS = 71 %) og axi-cel (12 mdr. OS = 77 %) [20].

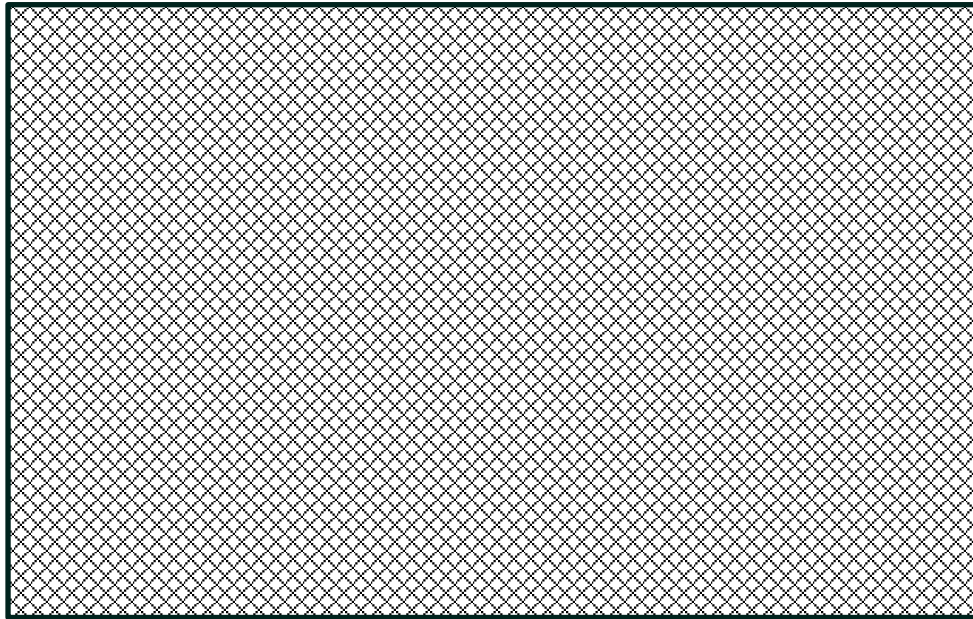
#### Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger antager ligeværdig effekt på OS og foretager derfor ingen ekstrapolering af OS-data i den sundhedsøkonomiske analyse.



#### 2.4.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Ansøger har anvendt PFS-data fra TRANSCEND fra DCO i januar 2021 med en median opfølgningstid på 31 måneder. Ved dette DCO var median PFS [REDACTED]). For axi-cel har ansøger anvendt data fra ZUMA-1 fra DCO august 2018 med median opfølgning 27 måneder. Her var median PFS = 5,8 måneder (95 % CI: 3,4; 15 måneder). Ansøger har digitaliseret Kaplan Meier kurven for axi-cel ([REDACTED]) og udregnet en HR ved den naive sammenligning på [REDACTED]).



[REDACTED]  
[REDACTED]

#### Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Medicinerådet vurderer, at liso-cel og axi-cel sandsynligvis har en sammenlignelig effekt på patienternes progressionsfriooverlevelse. Der er ikke statistisk signifikante forskelle mellem liso-cel og axi-cel. Ansøgers MAIC ændrer ikke på denne vurdering (HR = [REDACTED]).

#### Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger antager ligeværdig effekt på PFS og foretager derfor ingen ekstrapolering af PFS-data i den sundhedsøkonomiske analyse

#### 2.4.5 Helbredsrelateret livskvalitet ved EQ-5D-5L

Ansøger har indsendt data for EQ-5D-5L utility index score (ækvivalent til nytteværdi) fra TRANSCEND og ZUMA-1. Ansøger har ikke foretaget en justeret analyse for dette effektmål.



I TRANSCEND har 187 patienter ud af 216 besvaret EQ-5D-5L ved baseline. Spørgeskemaet er besvaret til og med 24 måneder efter liso-cel infusion, men med faldende patientantal med tiden. Ansøger har indsendt data for samme effektmål fra ZUMA-1. Her var væsentlig færre besvarelser, og det længste opfølgningstidspunkt var 6 måneder efter axi-cel infusion. Antal besvarelser samt gennemsnitlig score for patienter, der svarede ved de pågældende tidspunkter for både liso-cel og axi-cel er opgjort i Tabel 9.

**Tabel 9. Oversigt over EQ5D5L utility index scores til forskellige opfølgningstidspunkter i TRANSCEND og ZUMA-1**

Tidspunkt	Liso cel		Axi-cel	
	Antal besvarelser (% ift. baseline)	Gennemsnitlig utility index score (SD)	Antal besvarelser (% ift. baseline)	Gennemsnitlig utility index score (SD)
Baseline	████	████	33 (100 %)	0,80 (0,17)
1 måned	████	████	27 (82 %)	0,74 (0,15)
2 måneder	████	████	-	-
3 måneder	████	████	20 (61 %)	0,80 (0,13)
6 måneder	████	████	7 (21 %)	0,82 (0,21)
9 måneder	████	████	-	-
12 måneder	████	████	-	-
18 måneder	████	████	-	-
24 måneder	████	████	-	-

#### **Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet**

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget til at vurdere helbredsrelateret livskvalitet er overordentlig spinkelt, da der kun foreligger utility index scorer uden information om præferencevægte, samt manglende data fra sygdomsspecifikke værktøjer. Endvidere er opfølgningsperioden meget kort og antallet af besvarelser meget lavt for axi-cel. Ud fra de tilgængelige data er der dog ikke noget der tyder på, at patienternes livskvalitet påvirkes forskelligt, afhængig af om de behandles med liso-cel eller axi-cel. Derfor anvender Medicinrådet ansøgers antagelse om, at helbredsrelateret livskvalitet er ens mellem intervention og komparator.



## 2.5 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger har indsendt en naiv sammenligning af sikkerheden for liso-cel og axi-cel baseret på studiedata fra TRANSCEND og ZUMA-1. For TRANSCEND har ansøger anvendt den kliniske studierapport for DCO januar 2021, hvor den mediane opfølgningstid var 31 måneder og sikkerhedspopulationen bestod af 229 patienter. For ZUMA-1 har ansøger anvendt DCO august 2018, hvor den mediane opfølgningstid var 27 måneder og sikkerhedspopulationen bestod af 108 patienter [13].

Data fra den naive sammenligning er opsummeret i Tabel 10.

**Tabel 10. Opsummering af uønskede hændelser fra TRANSCEND (liso-cel) og ZUMA-1 (axi-cel)**

	Liso-cel (n = 229)	Axi-cel (n = 108)
Andel, der har oplevet minimum 1 uønsket hændelse	■	100 %
Andel, der har oplevet minimum 1 alvorlig uønsket hændelse	■	Ikke rapporteret
Andel, der har oplevet minimum 1 uønsket hændelse af grad $\geq 3$	■	98,1 %
Uønskede hændelser med særlig opmærksomhed		
Cytokin release syndrom, alle grader / grad $\geq 3$	■	92,6 % / 11,1 %
Neurotoksicitet, alle grader / grad $\geq 3$	■	66,7 % / 32,4 %
Neurologisk hændelse, alle grader / grad $\geq 3$	■	87 % / 31,5 %
Encefalopati, alle grader / grad $\geq 3$	■	58 % / 31 %
Afasi, alle grader / grad $\geq 3$	■	18 % / 7 %
Infektioner, grad $\geq 3$	■	26 %
Hypogammaglobulinæmi, alle grader	■	16 %
Forlænget anæmi, grad $\geq 3$	■	10,2 %
Forlænget neutropeni, grad $\geq 3$	■	25,9 %
Forlænget trombocytopeni, grad $\geq 3$	■	24,1 %
Febril neutropeni, alle grader / grad $\geq 3$	■	36,1 % / 32,4 %

### Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Overordnet set er der, med enkelte undtagelser, rapporteret væsentlig lavere hyppighed for de fleste uønskede hændelser i TRANSCEND end i ZUMA-1. Dette indikerer umiddelbart en mildere bivirkningsprofil af liso-cel end axi-cel. Flere forskelle mellem



studierne kan have påvirket dette. Den udbredte brug af bridging terapi i TRANSCEND kan have medført færre uønskede hændelser, da et af formålene med bridging terapi netop er at reducere tumorbyrden forud for CAR-T infusionen og derved minimere uønskede hændelser relateret til CAR-T medieret tumorlysis. Der er særlig opmærksomhed på *cytokine release syndrome* (CRS) og '*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*' (ICANS) ved CAR-T behandlinger. Særligt ICANS af grad  $\geq 3$  er alvorlige og medfører indlæggelse, ofte behandling på intensiv afdeling og somme tider irreversible, livstruende skader. Det er derfor vigtigt, om liso-cel er forbundet med lavere forekomst af alvorlige ICANS end axi-cel. Den samlede forekomst af grad  $\geq 3$  ICANS på tværs af kliniske studier af liso-cel og axi-cel er belyst i en metaanalyse [21].

Metaanalysen rapporterer vægtede gennemsnit fra 4 kliniske studier af liso-cel (heriblandt TRANSCEND) og 6 kliniske studier af axi-cel (heriblandt ZUMA-1). Analysen viste en samlet forekomst af grad  $\geq 3$  ICANS på 5,8 % (95 % CI: 2,5 %; 9,9 %) for liso-cel og 18,5 % (95 % CI: 10,6 %; 27,8 %) for axi-cel, mens forekomsten af grad  $\geq 3$  CRS var 0,9 % (95 % CI: 2,5 %; 9,9 %) for liso-cel og 18,5 % (95 % CI: 10,6 %; 27,8 %) for axi-cel [21]. Medicinrådet bemærker, at metaanalysen alene inkluderede prospektive kliniske studier, og de samme forbehold for at sammenligne bivirkningsrater mellem TRANSCEND og ZUMA-1 gør sig gældende her. Forekomsten af grad  $\geq 3$  ICANS og CRS er desuden undersøgt i to mindre studier, der rapporterer real-world data fra to forskellige behandlingscentre i USA [20,22]. Looka et al. rapporterer data fra ét behandlingscenter, hvor patienter er blevet behandlet med hhv. liso-cel (37 patienter) og axi-cel (50 patienter). Analysen viste en samlet forekomst af grad  $\geq 3$  ICANS på 11 % for liso-cel og 20 % for axi-cel, mens forekomsten af grad  $\geq 3$  CRS var 5 % for liso-cel og 6 % for axi-cel (ingen statistisk signifikante forskelle). Ligeledes var der ikke statistisk signifikante forskelle i andelen, der skulle indlægges til intensiv behandling eller længden på disse [20]. Portuguese et al. rapporterer i et abstract data for patienter behandlet med liso-cel (48 patienter) og axi-cel (81 patienter) ved ét behandlingscenter. I denne analyse var forekomsten af grad  $\geq 3$  ICANS 23 % for liso-cel og 19 % for axi-cel. Forekomsten af grad  $\geq 3$  CRS var sammenlignelig [22]. I både de prospektive studier og i real world data-opgørelserne er forekomsten af grad 1-2 CRS og ICANS væsentlig lavere for liso-cel end for axi-cel. Grad 1-2 CRS og ICANS er dog væsentlig mindre alvorlige og kan behandles i klinisk praksis. Samlet set vurderer Medicinrådet, at data ikke er stærke nok til at kunne konkludere, at liso-cel har en bedre sikkerhed end axi-cel.

## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Både intervention og komparator er alene undersøgt i ukontrollerede fase I-II forsøg for den relevante indikation. Dette giver en væsentlig usikkerhed i vurderingen af effekt og sikkerhed for begge lægemidler, hvilket medfører at sammenligningen også bliver meget usikker. Der er bl.a. væsentlige forskelle i patientpopulationerne og i definitionen af visse effektmål i de kliniske studier. Ansøger har justeret for tilgængelige potentielle effektmodifikatorer og variable med prognostisk betydning i en uforankret MAIC, men denne sammenligning er også usikker, da justeringerne medfører en væsentlig reduktion af den effektive stikprøvestørrelse for interventionen.





## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse baseret på antagelsen om, at effekt og livskvalitet er sammenlignelige for de to behandlinger. Derfor sammenligner ansøger udelukkende omkostninger relateret til behandlingen med liso-cel sammenlignet med axi-cel, som tredjelinjebehandling af DLBCL, PMBCL eller FL3B hos patienter med tilbagevendende eller refraktær sygdom efter to eller flere systemiske behandlingslinjer.

Omkostningsminimeringsanalysen er baseret på en indirekte sammenligning af axi-cel og liso-cel, hvor der tages udgangspunkt i studierne ZUMA-1 og TRANSCEND. Ansøger antager, at der er forskel på indlæggelsestid, bridging terapi og bivirkningsrelaterede omkostninger samt patient- og pårørendeomkostninger mellem liso-cel og axi-cel. Ansøger baserer forekomsten af bivirkninger på den indirekte sammenligning (MAIC) gennemgået i afsnit 2.4.1 og 2.5. Derudover inkluderer ansøger lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger og patientomkostninger.

### 3.1 Analyseperspektiv

Ansøger benytter et begrænset samfundsperspektiv med en tidshorizont svarende til 12 måneder. Tidshorizonten afspejler, at intervention og komparator begge er engangsbehandlinger, og alle forskelle i omkostninger mellem behandlingsforløbene derfor kan antages at opstå i første år.

#### **Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv**

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser om tidshorizont og analyseperspektiv i hovedanalysen.

### 3.2 Model

Omkostningsminimeringsanalysen bygger på en indirekte sammenligning af axi-cel og liso-cel. Analysen af liso-cel, som tredjelinjebehandling er baseret på data fra ZUMA-1 og TRANSCEND-studierne. I modellen inkluderer ansøger omkostninger relateret til lægemiddelforbrug, bridging terapi, administrationsomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger relateret til bivirkninger samt patient- og pårørendeomkostninger.

#### **Medicinerådets vurdering af model**

Medicinerådet anvender ansøgers antagelse om, at en omkostningsminimeringsanalyse er passende. Medicinerådets vurdering af de enkelte delelementer i modellen samt inkluderede omkostninger vil fremgå af de respektive afsnit.

#### **3.2.1 Bridging terapi**

Ansøger baserer omkostninger til bridging terapi på de kliniske studier, hhv. TRANSCEND og ZUMA-1. Da bridging terapi ikke var tilladt i ZUMA-1 antager ansøger, at patienter



behandlet med axi-cel ikke modtager bridging terapi, mens patienter behandlet med liso-cel kan modtage følgende behandlinger:

- R-GemOx: Gemcitabine, Oxaliplan og Rituximab (30 %)
- GemOx: Gemcitabine og Oxaliplatin (9 %)
- Rituximab (14 %)
- BR: Bendamustine og Rituximab (13 %)
- Steroider: Prednisolon (20 %)
- Strålebehandling (14 %)

Ansøger antager, at 64 % af patienterne behandlet med liso-cel modtager bridging terapi efter ovenstående fordeling.

#### **Medicinrådets vurdering af bridging terapi**

Medicinrådet vurderer, at anvendelsen af bridging terapi vil være ens i dansk klinisk praksis, uagtet om patienterne behandles med liso-cel eller axi-cel. Derfor ekskluderer Medicinrådet bridging terapi fra analysen.

### **3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet**

Ansøger antager, at helbredsrelateret livskvalitet ikke påvirkes forskelligt afhængig af om patienterne behandles med liso-cel eller axi-cel. Studiedata for helbredsrelateret livskvalitet er gennemgået i afsnit 2.4.5.

#### **Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet**

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse. Medicinrådets vurdering er uddybet i afsnit 2.4.5.

### **3.4 Omkostninger**

Den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, administrationsomkostninger, bivirkningsomkostninger samt patient- og pårørendeomkostninger.

#### **3.4.1 Lægemiddelomkostninger**

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret alle lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

##### **3.4.1.1 Lægemiddelomkostninger for intervention og komparator**

Da liso-cel og axi-cel begge er engangsbehandlinger, er lægemiddelomkostningerne hertil inkluderet i modellen som en engangsomkostning. Ansøger baserer lægemiddelprisen for axi-cel på AIP hentet fra medicinpriser.dk (Tabel 11).



**Tabel 11. Lægemiddelpriser for intervention og komparator anvendt i Medicinrådets hovedanalyse ([December, 2024])**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Lisocabtagene maraleucel (liso-cel)	-	1	■	Amgros
Axicabtagene ciloleucel (axi-cel)	-	1	■	Amgros

**Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger for intervention og komparator**  
Medicinrådet udskifter lægemiddelomkostningerne relateret til intervention og komparator fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).

#### 3.4.1.2 Lægemiddelspild

Ansøger antager, at der ikke er lægemiddelspild relateret til behandling med liso-cel og axi-cel og medtager derfor ikke omkostninger til lægemiddelspild i analysen.

#### Medicinrådets vurdering af lægemiddelspild

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om lægemiddelspild.

#### 3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer administrationsomkostninger forbundet med bridging terapi der kræver IV-administration, samt omkostninger relateret til engangsadministrationen af de to CART-T behandlinger. Derudover antager ansøger, at de lægemidler, der administreres oralt, ikke er forbundet med administrationsomkostninger. De inkluderede administrationsomkostninger er baseret på DRG-takster hentet fra Sundhedsdatastyrelsen (2024) jf. Tabel 12.

**Tabel 12. Omkostninger til lægemiddeladministration anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse**

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
CART-T administration	6.723	DRG: 16PR01 Transfusion af plasma og/eller behandlet blod Sundhedsdatastyrelsen (2024)
Standard kemoterapi administration	1.625	DRG: 09MA98 MDC09 dagsgruppe for patienter mindst 7 år. Sundhedsdatastyrelsen (2024)



### Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Da Medicinrådet har vurderet at bridging terapi bør ekskluderes fra hovedanalysen, bortfalder administrationsomkostninger hertil ligeledes. Desuden ekskluderes omkostninger forbundet med engangsadministrationen af CART-T behandlinger, da denne omkostning er ens for de to behandlingsarme.

### 3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at monitoreringsomkostninger relateret til behandling med liso-cel og axi-cel er ens og medtager ikke omkostninger relateret til monitorering i analysen.

### Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om monitoreringsomkostninger.

### 3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger medtager omkostninger til CRS og neurotoksicitets-relaterede bivirkninger, som er klassificeret som værende af grad 3 eller højere. Andelen af patienter, som oplever bivirkninger i de to behandlingsarme, er baseret på den justerede indirekte sammenligning mellem TRANSCEND og ZUMA-1 (se afsnit 2.4.1 og 2.5). Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster og medtager disse som engangsomkostninger (Tabel 13).

	Liso-cel [%]	Axi-cel [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
CRS af grad $\geq 3$	■	■	55.859	DRG: 17MA02 - Patienter med hæmatologiske komplikationer  (Sundhedsdatastyrelsen 2024)
Neurotoksicitet af grad $\geq 3$	■	■	82.186	DRG: 26MP23 - Tilstand med allogene knoglemarvstransplantation  (Sundhedsdatastyrelsen 2024)

### Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet bemærker, at der er forskel i definitionen af neurotoksicitets-bivirkninger samt i metoderne til dataindsamling mellem TRANSCEND- og ZUMA-1-studierne. Det vurderes, at forskellen kan have medført over- eller underestimeringer af bivirkningsfrekvenserne, som ikke vil være ens i de to behandlingsarme, hvilket udfordrer sammenligningsgrundlaget for de to studier og introducere usikkerheder i analysen. Endvidere vurderes det, at selvom data kan indikere en lavere forekomst af alvorlige CRS og neurotoksicitets-bivirkninger ved behandling med liso-cel sammenlignet



med axi-cel, er data ikke stærk nok til, at det kan konkluderes med sikkerhed, at der er en forskel i antallet af bivirkninger mellem liso-cel og axi-cel, jf. afsnit 2.5. Som resultat af disse usikkerheder vælger Medicinrådet ikke at medtage bivirkningsomkostninger i hovedanalysen. Betydningen af ekskluderingen testes i en deterministisk følsomhedsanalyse.

### 3.4.5 Hospitalsomkostninger

Ansøger medtager omkostninger relateret til indlæggelse på sygehuset som følge af, at patienterne har modtaget CART-T behandling i form af enten liso-cel eller axi-cel. Ansøger estimerer antallet af indlæggelsesdage for patienter i behandling med liso-cel på baggrund af det gennemsnitlige antal indlæggelsesdage i TRANSCEND studiet. Antallet af indlæggelsesdage som følge af behandling med axi-cel baserer ansøger på det gennemsnitlige antal indlæggelsesdage på antallet af indlæggelsesdage for andenlinjebehandling med axi-cel hentet fra ZUMA-7.

**Table 13. Hospitalsomkostninger inkluderet i ansøgers analyse**

Aktivitet	Antal indlæggelsesdage	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Kilde
Indlæggelsesdage Liso-cel	■	4.834	17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år	Sundhedsdatastyrelsen (2024)
Indlæggelsesdage Axi-cel	■	4.834	17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år	Sundhedsdatastyrelsen (2024)

#### Medicinrådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinrådet ændrer antagelsen om antallet af indlæggelsesdage, så de er ens for liso-cel og axi-cel. Dette medfører, at der ikke længere er forskelle i hospitalsomkostninger, og de ekskluderes derfor fra analysen.

### 3.4.6 Efterfølgende behandlinger

Ansøger antager at de efterfølgende behandlinger for de to behandlinger vil være ens og medtager ikke omkostninger forbundet med efterfølgende behandlinger.

#### Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse.



### 3.4.7 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patient- og pårørendeomkostninger relateret til indlæggelsestid på hospitalet (Tabel 15). Omkostningerne relateret hertil har ansøger baseret på Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8, hvori omkostninger relateret til patient- og pårørendetid er fastsat til 188 DKK/time. Ansøger antager, at hver indlæggelsesdag er forbundet med et tidsforbrug for patienterne svarende til 24 timer. Derudover antager ansøger, at 50 % af patienterne vil have behov for en pårørende ved alle 24 timer af hver indlæggelsesdag.

**Tabel 14. Patienter og pårørendes tidsforbrug i forbindelse med indlæggelser anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse**

Aktivitet	Andel	Tidsforbrug	Omkostning DKK/time	Kilde
Indlæggelse - patienter	100%	24 timer pr. indlæggelsesdag	188	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8
Indlæggelse - pårørende	50%	24 timer pr. indlæggelsesdag	188	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger version 1.8

#### Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet antager, at indlæggelsestiden er ens for liso-cel og axi-cel (se afsnit 3.4.6), hvorved eventuelle patient- og pårørende omkostninger også bliver ens. Derfor ekskluderer Medicinrådet disse.

## 3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

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

**Tabel 15. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Bridging terapi	Inkluderet	Udgår	Afsnit 3.2.1
Administrationsomkostninger	Inkluderet	Udgår	Afsnit 3.4.2
Monitoreringsomkostninger	Inkluderet	Udgår	Afsnit 3.4.3



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Bivirkningsomkostninger	Inkluderet	Udgår	Afsnit 3.4.4
Hospitalsomkostninger	Inkluderet	Udgår	Afsnit 3.4.5
Patient og pårørendeomkostninger ifm. indlæggelsestid på hospitalet	Inkluderet	Udgår	Afsnit 3.4.7

## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse påviser, at ibrugtagning af liso-cel fremfor axi-cel til behandling af DLBCL-patienter i Danmark, vil medføre inkrementelle omkostninger svarende til [REDACTED] pr. patient over en 1-årig tidshorison. Udføres analysen med AIP, bliver resultatet af analysen 183.680 DKK pr. patient. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Tabel 17.

**Tabel 16. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal**

	Liso-cel	Axi-cel	Forskel
Lægemedlalomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådets følsomhedsanalyse afdækker udsving i resultatet på baggrund inkludering af bivirkningsomkostninger. Resultatet af følsomhedsanalysen fremgår af Tabel 18.

**Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
<b>Resultat af hovedanalysen</b>			[REDACTED]
<b>Bivirkningsomkostninger til CRS</b>	Inkludering af bivirkningsomkostninger til CRS $\geq 3$	Undersøgelse af forskel i bivirkningsprofil	[REDACTED]



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
	Andelen af patienter og DRG-takst fremgår i tabel 18		
<b>Bivirkningsomkostninger relateret til neurotoksicitet</b>	Inkludering af bivirkningsomkostninger relateret til neurotoksicitet $\geq 3$	Undersøgelse af forskel i bivirkningsprofil	■ ■
	Andelen af patienter og DRG-takst fremgår i tabel 18		

## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. ■ patienter, som er R/R efter to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvoraf halvdelen forventes at starte tredjelinjebehandling med liso-cel, imens halvdelen fortsat vil blive behandlet med axi-cel. Derfor antager ansøger, at gennemsnitligt ■ patienter om året vil tilbydes behandling med liso-cel, hvis behandlingen anbefales, svarende til en markedsandel på 50 %.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet ændrer patientantallet så det stemmer overens med det patientantal der forventes i dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis vurderer Medicinerådet, at der vil være ca. ■ patienter om året, som er R/R efter to eller flere tidligere systemiske behandlinger. Heraf forventes det, at halvdelen starter tredjelinjebehandling med liso-cel, imens halvdelen fortsat vil blive behandlet med axi-cel, svarende til en markedsandel på 50 %. Da det samlede patientantal er under 5, er antallet markeret som fortroligt for at beskytte patienternes identitet jf. databeskyttelsesforanstaltningerne.





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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Liso-cel	■	■	■	■	■
Axi-cel	■	■	■	■	■
<b>Anbefales ikke</b>					
Liso-cel	■	■	■	■	■
Axi-cel	■	■	■	■	■

## 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af liso-cel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK årligt. Resultatet er præsenteret i tabel 20. Hvis analysen udføres med AIP priser, bliver de årlige budgetkonsekvenser ■■■■■.

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■



## 5. Referencer

1. Dansk Lymfomgruppe. Diffust storcellet B-celle lymfom. 2023.
2. Al-Mashhadi AL, Jakobsen LH, Brown P, Gang AO, Thorsteinsson A-L, Rasoul K, et al. Real-world outcomes following third or subsequent lines of therapy: A Danish population-based study on 189 patients with relapsed/refractory large B-cell lymphomas. *Br J Haematol*. 2024;204(3):839–48.
3. 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;4(9):2011–7.
4. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:498–505.
5. 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.
6. RKKP, Dansk Lymfom Database, Dansk Kronisk Lymfatisk Leukæmi Database. Malignt Lymfom og CLL - National årsrapport 2023. 2023.
7. Pennings ERA, Durmaz M, Visser O, Posthuma EFM, Issa DE, Chamuleau MED, et al. Treatment and outcomes for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a contemporary, nationwide, population-based study in the Netherlands. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):3.
8. Dansk Lymfomgruppe. Follikulært lymfom. 2022.
9. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Breyanzi. 2022.
10. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839–52.
11. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning M, Wang M, Arnason J, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood*. 2024;143(5):404–16.
12. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2531–44.
13. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell



- lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31–42.
14. Jacobson C, Locke FL, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-Term Survival and Gradual Recovery of B Cells in Patients with Refractory Large B Cell Lymphoma Treated with Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel). *Blood.* 2020;136(Supplement 1):40–2.
  15. 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;141(19):2307–15.
  16. Maloney DG, Kuruvilla J, Liu FF, Kostic A, Kim Y, Bonner A, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of liso-cel versus axi-cel in relapsed or refractory large B cell lymphoma. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):140.
  17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report - Breyanzi. 2022.
  18. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. Bd. 32, *Journal of Clinical Oncology.* American Society of Clinical Oncology; 2014. s. 3059–67.
  19. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. axicabtagene ciloleucel til behandling af diffust storcellet B-cellelymfom. 2024.
  20. Looka A, Qualls DA, Matthews D, Redd RA, Sakellis C, Duffy C, et al. A real-world comparison of commercial use axicabtagene ciloleucel and lisocabtagene maraleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2024;
  21. Yamshon S, Gribbin C, Alhomoud M, Chokr N, Chen Z, Demetres M, et al. Safety and Toxicity Profiles of CAR T Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024;24(6):e235-e256.e2.
  22. Portuguese AJ, Albittar A, Huang JJ, Liang EC, Wuliji N, Taheri M, et al. Real-World Comparison of Lisocabtagene Maraleucel (Liso-Cel) and Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel): Efficacy & Toxicity. *Transplant Cell Ther.* 2024;30(2):S192.



## 6. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinerådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

#### Formand

Ahmed Ludvigsen Al-Mashhadi  
*Afdelingslæge*

#### Indstillet af

Region Midtjylland (repræsenterer også Region  
Midtjylland som medlem)

#### Medlemmer

Paw Jensen\*  
*Overlæge*

Region Nordjylland

Peter Brændstrup  
*Afdelingslæge*

Region Syddanmark

Rasmus Bo Dahl-Sørensen  
*Afdelingslæge*

Region Sjælland

Dorte Mægaard Tholstrup  
*Afdelingslæge*

Region Hovedstaden

Kenneth Skov  
*Afdelingslæge*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Pernille Sindal Blohm  
*Farmaceut*

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Michael Boe Møller  
*Overlæge*

Dansk Patologiselskab

Kenneth Thomsen  
*Læge*

Dansk Dermatologisk Selskab

Jørn Søllingvrå  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter

\*Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurdering.



## 7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. marts 2025	Godkendt af Medicinrådet.