

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende
tisagenlecleucel som
mulig
standardbehandling til
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 mulig 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 anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. februar 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. februar 2019
Dokumentnummer	41439
Versionsnummer	1.0

© 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, 20. februar 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi	4
6	Høring.....	4
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	4
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog	7
11	Bilag.....	8

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-cellemarkør, 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 anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** tisagenlecleucel som mulig standardbehandling til voksne patienter med relaps eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom efter flere systemiske behandlinger.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

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?

3 Formål

Formålet med baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende tisagenlecleucel som mulig standardbehandling til diffust storcellet B-celle-lymfom er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4 Baggrund

Diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) er en aggressiv kræftform, som diagnosticeres hos ca. 500 patienter årligt i Danmark. Omkring 100 af disse patienter er refraktære eller oplever recidiv efter to eller flere linjer af systemisk behandling. Heraf forventes ca. 25-50 patienter årligt at være kandidater til tisagenlecleucel, vurderet på baggrund af alder, performancestatus og tidligere behandling.

Denne patientgruppe tilbydes aktuelt den bedste tilgængelige behandling (kemoterapi), da der ikke er evidens for at anbefale et bestemt regime. 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.

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning den 30. november 2018 og godkendte denne den 12. december 2018. Vurderingsrapporten, version 1.0, blev præsenteret og godkendt på rådsmødet den 30. januar 2019. Anbefalingen blev behandlet på rådsmødet den 20. februar 2019. Samlet har behandlingstiden varet 10 uger.

5 Medicinrådets vurdering af samlet 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-celle-lymfom efter flere systemiske behandlinger. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet mener, at der er behov for et mere solidt evidensgrundlag.

6 Høring

Ansøger har den 6. februar 2019 indsendt et høringssvar, som ikke gav anledning til en ændring af Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros vurderer, at der ikke er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for tisagenlecleucel (Kymriah) ved behandling af voksne patienter med relaps eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), som efter to eller flere linjer af systemisk behandling vurderes at være kandidater til tisagenlecleucel.

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

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

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20.02.2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag for tisagenlecleucel (Kymriah)
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse for tisagenlecleucel (Kymriah)
- Høringssvar fra ansøger vedr. tisagenlecleucel (Kymriah)
- Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for tisagenlecleucel til diffust storcellet B-celle-lymfom
- Ansøgers endelige ansøgning vedr. tisagenlecleucel (Kymriah)
- Protokol for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi for tisagenlecleucel til diffust storcellet B-celle-lymfom

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af tisagenlecleucel (Kymriah) som mulig standardbehandling af voksne patienter med relaps eller refraktær diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling, som vurderes at være kandidater til tisagenlecleucel (Kymriah). Vurderingen er baseret på lægemidlets meromkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	20-02-2019
Firma	Novartis Healthcare A/S (ansøger)
Lægemiddel	Tisagenlecleucel (Kymriah)
Indikation	Behandling af voksne patienter med relaps eller refraktær diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling, som vurderes at være kandidater til tisagenlecleucel.

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for tisagenlecleucel (Kymriah) ved behandling af voksne patienter med relaps eller refraktær diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling, som vurderes at være kandidater til tisagenlecleucel.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, tisagenlecleucel (Kymriah) giver **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med den nuværende standardbehandling af voksne patienter med relaps eller refraktær diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

Behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med den nuværende standardbehandling til behandling af voksne patienter med relaps eller refraktær diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

Meromkostningerne drives primært af prisen på tisagenlecleucel (Kymriah).

Med den nuværende aftalepris på tisagenlecleucel (Kymriah) vurderer Amgros, at meromkostningerne **ikke** er rimelige sammenlignet med den kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder.

Amgros har indgået en aftale med ansøger om indkøb af tisagenlecleucel (Kymriah) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for tisagenlecleucel (Kymriah).

Andre overvejelser

Amgros og ansøger har indgået en alternativ prisaftale gældende fra december 2018 til december 2020 med mulighed for forlængelse. Ansøger kan i 2019 og 2020 leverer et begrænset antal behandlinger, da produktionskapaciteten er under udvidelse.

Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på aftalepriser)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Behandling af voksne patienter med relaps eller refraktær diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling, som vurderes at være kandidater til tisagenlecleucel.	Bedste nuværende standardbehandling (DHAP)	Ingen dokumenteret merværdi	Meget lav evidens kvalitet	Ikke rimeligt

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for tisagenlecleucel (Kymriah). Foretages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger, men meromkostningerne er stadig meget høje. Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med den bedste nuværende standardbehandling.

I tabel 2 illustreres de estimerede meromkostninger ved behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med bedste nuværende behandling.

Tabel 2 Estimerede gennemsnitlige meromkostninger per patient, DKK, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger
Tisagenlecleucel (Kymriah)	Bedste nuværende standardbehandling (DHAP)	2,6 mio. DKK

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer, at anbefaling af tisagenlecleucel (Kymriah) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 100 mio. DKK per år ved behandling af 38 patienter om året.

TISAGENLECLEUCEL (KYMRIAH)

BEHANDLING AF DIFFUS STORCELLET B-CELLE-LYMFOM

AMGROS 23. januar 2019

OPSUMMERING

Baggrund

Tisagenlecleucel (Kymriah) er en genetisk modificeret autolog anti-CD19 chimeric antigenreceptor (CAR) T-celle-terapi indiceret til 3.-linje behandling af patienter med refraktær eller recidiverende diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL). Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Novartis Healthcare A/S.

Analyse

I analysen af meromkostninger per patient sammenlignes behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) med bedste tilgængelige behandling for voksne patienter (> 18 år) med relaps eller refraktær DLBCL efter to eller flere linjer af systemisk behandling. I analysen sammenlignes behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) med behandling med cisplatin, cytarabin, dexamethason og eventuelt rituximab (DHAP).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med DHAP.

I scenariet, som Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for tisagenlecleucel (Kymriah) ca. 2,6 mio. DKK per patient sammenlignet med DHAP.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af tisagenlecleucel (Kymriah) som standardbehandling vil være ca. 100 mio. DKK.

Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med DHAP. Meromkostningerne drives primært af prisen på tisagenlecleucel (Kymriah).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
ALL	Akut lymfatisk Leukæmi
DKK	Danske kroner
DLBCL	Diffus storcellet B-celle-lymfom
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
SoC	Standardbehandling
KOL	Key Opinion Leader
IVIG	Immunglobulin indgivet intravenøst

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med tisagenlecleucel (Kymriah)	6
1.3.1 Komparator	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9

3 Resultater	18
3.1 Ansøgers hovedanalyse	18
3.2 Amgros' hovedanalyse	19
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	19
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	20
3.2.3 Usikkerhed af resultaterne ??	20

Fejl! Bogmærke er ikke defineret.

4 Budgetkonsekvenser	22
4.1 Ansøgers estimater	22
4.1.1 Patientpopulation	22
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	22
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	23
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyser	24

5 Diskussion	25
---------------------	-----------

6 referencer	26
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Novartis Healthcare A/S
Handelsnavn:	Kymriah
Generisk navn:	Tisagenlecleucel
Indikation:	Tisagenlecleucel er indiceret til behandling af voksne patienter med relaps eller refraktær diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling, som vurderes at være kandidater til tisagenlecleucel.
ATC-kode:	L01X

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	07-12-2018
Endelig rapport færdig:	05-02-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	60 dage
Arbejdsgruppe:	Mark Friborg Line Brøns Jensen Pernille Winther Johansen Louise Greve Dal Lianna Christensen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Tisagenlecleucel (Kymriah) er en genetisk modificeret autolog anti-CD19 chimeric antigenreceptor (CAR) T-celleterapi indiceret til behandling voksne patienter med relaps eller refraktær diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling. Novartis Healthcare A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af tisagenlecleucel (Kymriah) og har den 03.01.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af tisagenlecleucel (Kymriah) som standardbehandling på danske sygehuse til den nævnte indikation. Som led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere meromkostningerne per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af tisagenlecleucel (Kymriah) som standardbehandling til behandling af refraktær eller recidiverende DLBCL-patienter. I analyserne sammenlignes tisagenlecleucel (Kymriah) med bedste tilgængelige behandling som er en kombinationsbehandling bestående af cisplatin, cytarabin, dexamethason og eventuelt rituximab (DHAP).

1.2 Patientpopulation

DLBCL udgør omkring 40 % af NHL (non-Hodgkins Lymfom). I Danmark diagnosticeres ca. 500 patienter årligt med DLBCL. Risikoen for at udvikle DLBCL stiger med alderen, og medianalderen i Danmark ved diagnose er 67 år(1). 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 (Kymriah), vurderet på baggrund af alder, performance status og tidligere behandling(1).

1.3 Behandling med tisagenlecleucel (Kymriah)

Indikation

Tisagenlecleucel (Kymriah) er indiceret til behandling af voksne patienter med relaps eller refraktær diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

Virkningsmekanisme

Patientens perifere blodmononukleære celler opsamles ved brug af leukaferese (stamcellehøst). Herfra isoleres T-cellerne, som modificeres genetisk ved brug af en lentiviral 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. Inden tisagenlecleucel (Kymriah) kan administreres, skal patienten igennem cellehøst af patientens hvide blodceller, som skal nedfryses, samt en kemoterapicyklus for at "tømme" patienten for lymfocytter(2).

Dosering

Tisagenlecleucel (Kymriah) gives som en enkelt intravenøs infusion, hvorefter cellerne ekspanderes ved celledeling in vivo. Den anbefalede dosis af tisagenlecleucel (Kymriah) er 0,6 til 6×10^6 levedygtige CAR T-celler (ikke vægtbaseret). Før administration behandles patienten med et immunsuppressivt kemoterapiregime, som sikrer, at T-cellerne ekspanderer optimalt i patienten og udviser optimal antitumoraktivitet(3).

1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret bedste tilgængelige behandling som kan være flere forskellige regimer. Disse regimer er nævnt nedenfor.

- GDP (gemcitabin, dexamethason og cisplatin)
- CEOP (cyclophosphamid, vincristin, epirubicin 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
- Pixantron
- Bendamustin

Ovenstående behandlinger bliver i nogle tilfælde kombineret med rituximab.

Ansøger har valgt at sammenligne regimet DHAP med tisagenlecleucel (Kymriah) og opfylder dermed protokolens retningslinjer(1). Derudover har ansøger valgt at antage, at en andel af patienterne der modtager denne behandling, også modtager rituximab.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med nuværende standardbehandling til voksne patienter (>18 år) med relaps eller refraktær DLBCL efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analyse sammenlignes tisagenlecleucel (Kymriah) med DHAP til behandling af voksne med relaps eller refraktær diffus storcellet B-celle-lymfom efter to eller flere linjer af systemisk behandling, hvilket er i overensstemmelse med protokollen fra Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

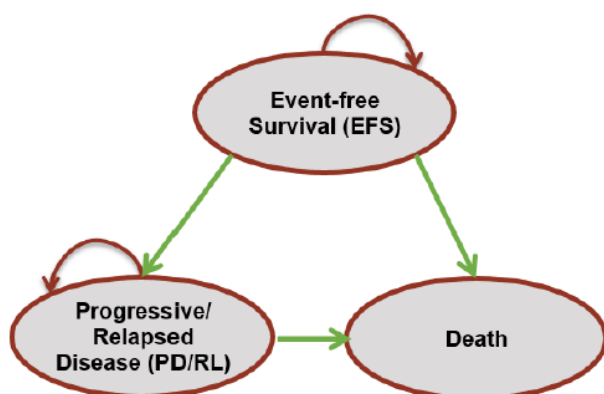
Ansøgers model er effektdata for henholdsvis to kliniske fase 2-studier med DLBCL-patienter. JULIET-studiet af Schuster et al. og 'University of Pennsylvania'-studiet af Schuster et al.(4,5). Komparator data er baseret på CORAL-studiet af Van Den Neste et al.(6,7). Yderligere data, som for eksempel DRG-takster, er danske. Hvor disse ikke forefindes er der brugt norske og engelske data.

Ansøger har indsendt en partitioned survival model bestående af tre helbredsstadier. Modellen er baseret på data fra de kliniske studier JULIET, 'University of Pennsylvania' og CORAL EXT 1 og 2(4,5,6,7). En cyklus på en måned blev anvendt til at estimere proportionen af patienter i hver stadie over tid. Transitionssandsynligheder er estimeret per cyklus for at modellere den behandlingsspecifikke effekt af tisagenlecleucel (Kymriah) og DHAP. I hver cyklus bliver patienter redistribueret mellem de tre stadier med død som det absorberende stadie.

'University of Pennsylvania'-studiet har en median opfølgningstid på 28,6 måneder og en maksimal opfølgningstid på 37,9 måneder(5). CORAL EXT 2-studiet har en median opfølgningstid på 32,9 måneder og tiden som patienter er i studiet, rangerer fra 24,3 måneder til 45,8 måneder(7).

Modellen består af følgende helbredsstadier:

- Event-free Survival (EFS): Defineret fra start af behandling indtil død, relaps, eller ineffektiv behandling
- Progressive disease (PD): Defineret som tiden i sygdomsprogression. Proportionen af dette stadie er sat til at være lig differencen mellem patienter i EFS og antallet af levende patienter, som er baseret på overlevelseskurven
- Death: Defineret som død. Fungerer som et absorberende stadie i modellen



Figur 1: Modelstruktur (kilde: Novartis Healthcare A/S)

Patienten starter i stadiet EFS og bevæger sig igennem modellen som vist i figur 1, der illustrerer ansøgers modelstruktur. Patienten har mulighed for at blive i stadiet EFS eller fortsætte til enten PD-stadiet eller Death-stadiet. Derudover er omkostninger til bivirkninger samt opfølgningssomkostninger som rutineovervågning inkluderet. Disse omkostninger er også specifikke til hver stadie. Tisagenlecleucel (Kymriah) administreres ved modelens start, og derefter antages det, at patienten ikke kan genbehandles med tisagenlecleucel (Kymriah).

Modellen antager i base case, at der ingen forskel er på mortalitetsraten mellem tisagenlecleucel (Kymriah) og DHAP efter fem år. Hvilket vil sige at modellen antager at patienterne dør i samme rate uanset behandling efter fem år. Ansøger har estimeret mortalitetsraten ved brug af ekstrapoleret data fra CORAL-studiet, grundet den længere opfølgningstid. Den naturlige mortalitet af den generelle population er blevet brugt som nedre grænse.

PFS-data er ikke tilgængelig fra sidste relaps for tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med data fra CORAL-studiet for komparator, altså DHAP. Ansøger har derfor valgt at estimere PFS (Progression-free survival) ved at bruge OS (Overall Survival) data til at beregne en kumulativ hazard ratio. Den kumulative hazard ratio mellem OS og PFS for DHAP er estimeret med data fra Gisselbrecht et al.-studiet, og den kumulative hazard ratio mellem OS og PFS for tisagenlecleucel (Kymriah) er estimeret med data fra JULIET-studiet(4,8).

Efterfølgende stamcelletransplantation (SCT) er også indregnet i ansøgers model som proportionen af patienter der modtager SCT. Dette gælder både autolog og allogen SCT. For tisagenlecleucel (Kymriah) er der anvendt efterfølgende SCT-rater observeret i JULIET studiet(4).

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at den overordnede struktur og opbygning af modellen er rimelig i forhold til beskrivelsen af sygdomsforløbet og omkostningerne forbundet med behandling af DLBCL.

Ansøgers model anvender ekstrapolering som blandt andet antager, at dødeligheden for de succesfuldt behandlede patienter er lig den generelle befolkningsmortalitet. Dette mener Amgros er en usikker antagelse, fordi tidligere kræftpatienter ofte bærer en øget dødelighed resten af livet. Ekstrapoleringen er dog udført metodisk grundigt og tilfredsstillende beskrevet. Og denne forskel i dødelighed ses først efter mange år.

Amgros accepterer modeltilgangen, men vurderer at resultaterne bør tolkes med forsigtighed, eftersom data er fase 2-studier med en relativ kort opfølgningstid samt at JULIET-studiet er et single arm-studie. Amgros er dog opmærksom på, at den anvendte data er den bedste tilgængelige.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen har et begrænset samfundsperspektiv og en tidshorizont på livstid som i modellen løber 100 år frem med den sidste patient der forlader modellen efter 45 år. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Valget af tidshorizont i en økonomisk analyse skal være tilstrækkeligt langt for at opfange betydelige relevante forskelle mellem intervention og komparator i analysen under hensyntagen til det naturlige sygdomsforløb for diagnosen. Langtidseffekten af behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) er af gode grunde endnu ikke kendt, da behandlingen er ny og studierne fåtallige, samt kortvarige.

Amgros godtager analysens perspektiv, da den inkluderer patientens fulde potentielle levetid. Denne faktor er usikker men grundet den tilgængelige data eller mangel på bedre, accepterer Amgros i dette konkrete tilfælde ansøgers analyseperspektiv.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

I modellen gives tisagenlecleucel (Kymriah) i sidste linje, men inden dette kan lade sig gøre skal patienten igennem cellehøst af patientens hvide blodceller, som skal nedfryses, samt en kemoterapicyklus for at "tømme" patienten for lymfocytter. Ansøger har estimeret omkostningerne forbundet med denne cellehøst og nedfrysningen heraf som det vises i tabel 1.

Tabel 1 Omkostning af cellehøst og nedfrysning af cellehøst.

Procedure	DKK	Kilde
Cellehøst	4.957	4210413 TILLÆG- CELLEHØST- L (DKK 4 866 justeret til 2018 DKK) (Rigshospitalet, 2016)
Nedfrysning	6.500	Estimat af ansøgers KOL
Samlet omkostning	11.457	

KOL: Key Opinion Leader

Modellen sammenligner to forskellige regimer for kemoterapi, der skal administreres før infusion med tisagenlecleucel (Kymriah).

Tabel 2 illustrerer priserne på de to forskellige regimer, der kan bruges i forbindelse med at eliminere patientens lymfocytter. Disse priser er beregnet med AIP-priser og jævnfør den dosis og protokol, der er brugt i studiet JULIET(4).

Tabel 2 Kemoterapi før tisagenlecleucel (Kymriah).

Behandling	DKK (AIP)	Kilde
Behandlingsmulighed 1		
Fludarabinphosphat	3.930	Pris per pakke x antal infusioner x hætteglas per infusion
Cyclophosphamid	461	Pris per pakke x antal infusioner x hætteglas per infusion
Samlet pris	4.392	
Behandlingsmulighed 2		
Bendamustin	1.383	Pris per pakke x antal infusioner x hætteglas per infusion
Samlet pris	1.383	

AIP: Apotekets indkøbspriser; Alle priser er fra medicinpriser.dk (december 2018).

Tabel 3 viser omkostningerne forbundet med administrationen af hver behandlingsmulighed for kemoterapien. Omkostningerne tager højde for forskel i antallet af infusioner, samt den ambulante takst. Derudover bliver lægemiddelprisen også inkluderet. Fordelingen af patienter i JULIET-studiet er på henholdsvis 73,91 % af patienterne for behandlingsmulighed 1 og 19,13 % af patienterne for behandlingsmulighed 2(4).

Tabel 3 Omkostningerne forbundet med administration af kemoterapi.

Behandling	DKK	Beregning/Kilde
Ambulant administration	2.906	Sundhedsdatastyrelsen, 2016 (DAGS: GR2722_F, justeret til 2018 DKK)
Behandlingsmulighed 1	8.718	Ambulant administration x antal infusionsdage (3)
Behandlingsmulighed 2	5.812	Ambulant administration x antal infusioner (2)

DAGS: Ambulant takstsystem.

Lægemiddelomkostninger

Listepriisen (AIP) på tisagenlecleucel (Kymriah) er 2.379.477 DKK per infusion.

Lægemiddelomkostningerne til standardbehandling er baseret på laveste AIP, da flere alternativer er mulige. For doser baseret på vægt, har ansøger taget udgangspunkt i det gennemsnitlige kropsareal udregnet ud fra vægt og højde fra JULIET-studiet (1,91 m²)(4).

I modellen falder omkostninger primært efter første cyklus for patienter behandlet med tisagenlecleucel (Kymriah), i modsætning til komparator, som gennemgår traditionel kemobehandling, der forløber over flere måneder/cykluser. Tabel 4 viser behandlingsomkostninger for tisagenlecleucel (Kymriah).

Tabel 4 Behandlingsomkostninger for tisagenlecleucel (Kymriah), AIP fra jan. 2019

Procedure	Omkostning per behandling i DKK
Lægemiddel/procedure	2.379.477
Administration*	171
Hospitalisering	110.816
Samlet behandlingsomkostninger	2.490.464

*Administration antages at blive foretaget under indlæggelse

Ansøger har valgt at anvende en behandlingsrekommandation, som er fra de britiske NHS guidelines. Behandlingskombinationen kaldes DHAP og indeholder dexamethason, cytarabine, cisplatin og eventuelt rituximab. Doseringsskemaet, antal cykler og cyklus længde er fra London Cancer Guidelines(9). Ansøger antager at 60,8 % af patienterne modtager DHAP med rituximab baseret på Danese 2017, som dog består af en amerikansk population(10). Lægemiddelomkostninger for DHAP kan ses i tabel 5.

Tabel 5 Lægemiddelomkostninger for DHAP, AIP.

Lægemiddel	DKK	Beregning
Dexamethason	680	Dosis fra London Cancer Guidelines x medicinpriser.dk
Cytarabine	170	Dosis fra London Cancer Guidelines x medicinpriser.dk
Cisplatin	232	Dosis fra London Cancer Guidelines x medicinpriser.dk
Rituximab	7.719	Dosis fra London Cancer Guidelines x medicinpriser.dk x proportion af patienter behandlet med rituximab
Første cyklus	8.779	Gennemsnitlig antal cykler: 1
Efterfølgende cykler	8.779	Gennemsnitlig antal cykler: 2
Samlet for regimet	26.396	Summen af 3 gennemsnitlige cykler

Indlæggelsesomkostninger

Modellen inkluderer omkostninger til indlæggelser, som er beregnet i modellen med estimater fra Wang et al. og danske takster(11).

Estimaterne for indlæggelse er baseret på studiet Wang et al., som udregner et gennemsnit for patienternes indlæggelsestid(11). Indlæggelsestiden er ganget med taksten for 1 dags indlæggelse for at finde den samlede omkostning for hospitalisering. Ansøger har estimeret omkostninger til hospitalisering af komparator (DHAP) vist i tabel 6.

Tabel 6 Hospitalisering omkostninger for DHAP.

Procedure	DKK/dage	Kilde
Total ambulant omkostninger	14.705	DAGS: GR2722_F x med raten af patienter der modtager behandling ambulant x 2 gennemsnitlige antal cykler antal dage patienten modtager infusion
Total hospitalisering	19.828	Indlæggelsestakst på hæmatologisk på Rigshospitalet (3.958) x med antal dage indlagt (5 dage) fra Wang et al.
Samlet omkostninger	34.533	

Omkostninger til efterfølgende stamcelletransplantation

De estimerede omkostninger til efterfølgende stamcelletransplantation er baseret på et gennemsnit af DRG-takster, input fra en dansk klinisk ekspert indhentet af ansøger, samt tidligere estimater fra tidligere afrapporteringer. Tabel 7 viser omkostningerne for de kirurgiske procedurer inklusiv stamcelletransplantation.

Tabel 7 Anvendte takster for kirurgiske procedurer.

Behandling	Omkostning per enhed (DKK)	Kilde
Stamcellehøst	4.957	DRG takst (4210413 TILLÆG Cellehøst L)
Allogene stamcelletransplantation	462.083	DRG takst (26MP24)
Opfølgning omkostninger i første år	414.089	Tidligere Amgros estimat
Opfølgning omkostninger i andet år	121.679	Tidligere Amgros estimat
GvHD (post allogene stemcelletransplantation)	151.047	Tidligere Amgros estimat anvendt på 55% af patienterne DKK=274.630
Samlet omkostning for allogene stamcelletransplantation	1.153.854	
Stamcellehøst	4.957	DRG takst (4210413 TILLÆG Cellehøst L)
Autolog stamcelletransplantation	208.156	DRG 26MP29
Opfølgning omkostninger i 1. år	414.089	Tidligere Amgros estimat
Opfølgning omkostninger i 2. år	121.679	Tidligere Amgros estimat
Samlet omkostning for autolog stamcelletransplantation	748.880	

GvHD: Graft versus host disease

De allogene stamcelletransplantationsrater for tisagenlecleucel (Kymriah) og DHAP er henholdsvis 5,22 % og 7,22 %.(4,7). Autologe stamcelletransplantationsrater for tisagenlecleucel (Kymriah) og komparator er henholdsvis, 0,87 % og 21,22 %. Raterne er fra studierne JULIET og Van Den Neste et al.(4,7).

Amgros' vurdering

Da nuværende praksis (DHAP) har en højere rate af stamcelletransplantationer i forhold til tilsvarende rate for tisagenlecleucel (Kymriah), så er der forbundet en besparelse forbundet med en anbefaling af tisagenlecleucel (Kymriah) for denne omkostning. I studierne, som ansøger baserer sine antagelser på, er tisagenlecleucel (Kymriah) anvendt som en erstatning til både kemoterapi og transplantation. Derfor transplanteres færre patienter for tisagenlecleucel (Kymriah) i forhold til DHAP.

Øvrige omkostninger forbundet med opfølgning

Ansøger har estimeret opfølgningssomkostninger i forbindelse med begge behandlinger opdelt i præ-progression og post-progression. Disse omkostninger omfatter laborietests, konsultationer og procedurer. Enhedsomkostningerne rangerer fra 13 DKK til 12.369 DKK (PET/CT-scanning) og er opgjort efter behandling i tabel 8. Omkostningerne er beregnet ud fra danske, norske og britiske takster. Frekvensen af opfølgninger er opgjort ud fra NICE guidelines (NICE, 2016) og fra JULIET-studiet i forhold til opfølgninger af patienter, der modtog tisagenlecleucel (Kymriah)(4).

Tabel 8 viser de månedlige opfølgningssomkostninger for hver behandling justeret for antal opfølgninger, over en periode over 5 år.

Tabel 8 Månedlige opfølgingsomkostninger justeret for frekvens over 5 år. Præ-progression

Helbredsstadie	Tisagenlecleucel (Kymriah) DKK	SoC DKK
PFS (1. år)	7.947	1.137
PFS (2. år)	2.623	1.137
PFS (3.-5. år)	1.583	569
PFS (efter 5 år)	256	569

PFS: Progression-free survival

Post-progressionsomkostninger blev opgjort ud fra studiet Muszbek et al.(12), som inkluderer sundhedspersonaleomkostninger og opfølgingsomkostninger i forbindelse med behandling af progredierede/recidiverede patienter. Disse omkostninger bliver opgøres i tabel 9. Hjemmepleje mm. omkostningerne omfatter blandt andet også hospice og lægebesøg i hjemmet.

Tabel 9 Opfølgingsomkostninger justeret for frekvens over 5 år. Post-progression

Service	Omkostning 2011-2012 DKK	Omkostnings- periode	Omkostning 2018 DKK
Hjemmepleje mm.	16.948	4 uger	17.633
Sundhedspersonale omkostninger	8.421	4 uger	8.761
Opfølgingsomkostninger	157	4 uger	163
Hospitalsomkostninger	16.847	Årlig	17.528
Samlet opfølgingsomkostninger			28.018

Kilde: Muszbek et al.(12). Omkostninger justeret til 2018 priser ved brug af forbrugerindekset fra Danmarks Statistik(13).

Behandlingsrelaterede bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til bivirkninger, cytokin release syndrome (CRS) også kaldet cytokinstorm og B-celle aplasi. Derudover er flere af bivirkningerne inkluderet i hospitalsindlæggelsestakster.

CRS er en formodet nødvendig reaktion på tisagenlecleucel (Kymriah) behandlingen som patienten skal igennem for at opleve effekt af behandlingen. Klinisk manifesterer CRS sig som alt fra relativ milde symptomer som feber, kvalme, opkast og muskelsmerter til mere seriøse symptomer som hypotension, respiratorisk insufficiens, nyre insufficiens og blødningsforstyrrelser. De fleste patienter vil kræve indlæggelse og intensiv behandling. Ansøger beregner CRS-omkostninger som summen af indlæggelsesomkostninger og behandling med tocilizumab. Ingen administrationsomkostninger blev inkluderet, eftersom disse antages at være inkluderet i indlæggelsesomkostningerne. Indlæggelseslængden blev beregnet ud fra JULIET-studiet som værende 8,5 dage i gennemsnit(4). Tabel 10 viser CRS-omkostningerne og hvilke parametre, der indgår i beregningen.

Tabel 10 viser beregningen af CRS-omkostninger.

Behandling	DKK	Kilde
Tocilizumab	7.648	8 hætteglas af 956 DKK
Antal infusioner	1,08	JULIET (4)
Behandling	8.236	
Heldøgnsindlæggelse på intensiv	7.915	Antaget at være dobbelt den hæmatologiske indlæggelsestakst fra Rigshospitalets takstkatalog 2017
Gennemsnitlig indlæggelsestid	8,5 dage	JULIET (4)
Indlæggelsesomkostning	67.281	Indlæggelsestakst x gennemsnitlig indlæggelsestid
Samlet CRS-omkostning per hændelse	75.517	
Omkostning per patient	17.067	Antaget CRS rate på 22,6 % (4)

CRS: Cytokine release syndrome

B-celle aplasi er en velkendt bivirkning for tisagenlecleucel (Kymriah) patienter og behandles med intravenøse immunoglobuliner (IVIG). Ansøger har derfor valgt at bruge et estimat på 14 % beregnet ud fra data-on-file tilsendt FDA ("Kymriah Prescribing Information", FDA) som Amgros har gennemgået.(14) Behandlingstiden er fra ELIANA-studiet på unge akut lymfatisk leukæmi patienter og herefter antaget at være lig for DLBCL patienter, dette estimat er en median(15). Medianer godtages normalt ikke af Amgros, men accepteres i dette konkrete tilfælde af Amgros. Amgros erstatter dog dette estimat i vores egen analyse. Ansøger estimerer, at 14% af tisagenlecleucel (Kymriah) patienterne blev behandlet i 11,4 måneder (median behandlingstid). Behandlingstid estimatet er fra ELIANA-studiet (som indeholder en ALL population) som behandles med tisagenlecleucel (Kymriah).(14,15) Proportionen af patienter, der modtager IVIG er 33 % i JULIET-studiet, men er dog blevet behandlet forud for B-celle aplasi. Dette estimat beskriver en andel af patienter der reelt modtager IVIG. Nogle af disse patienter modtager det før de udviser b-celle aplasi på baggrund en vurdering af de klinikere der er involveret i studiet JULIET(4).

Den totale omkostning blev beregnet ud fra et doseringsskema fra Compagno et al. som blandt andet ser på behandlingen af DLBCL-patienter i forhold til IVIG-behandling(16). Enhedsomkostninger er fra medicinpriser.dk. Administrationsomkostninger var baseret på ambulans takst (DAGS: GR2722_F) og justeret til 2018 priser. Den totale omkostning blev beregnet ud fra andelen af patienter der antages at modtage IVIG og den gennemsnitlige behandlingstid, der herefter blev anvendt som en "one-time" omkostning i modellen. Beregningen for IVIG-omkostninger er vist i tabel 11.

Tabel 11 Beregnede omkostninger per hændelse og per patient for IVIG.

Enhed	DKK	Kilde
IVIG-pakke	15.072	Ansøgers beregning
Ambulant besøg	2.906	DAGS: GR2722_F
Behandlingslængde	11,4 måneder	ELIANA studie(15)
Omkostning per hændelse	204.950	
Samlet omkostning per patient	28.693	Antaget rate på 14 % fra "Kymriah Prescribing information"(14)

Priser fra medicinpriser.dk; IVIG er beregnet ud fra en gennemsnitsvægt på 78,5 kg fra JULIET studiet(4)

Amgros' vurdering

Amgros har konsulteret danske kliniske eksperter, udpeget af danske regioner, for at få valideret ansøgers estimater for omkostningerne ved bivirkninger, CRS og IVIG. Flere af bivirkningerne forbundet med behandlingen er antaget at være indregnet i andre takster såsom indlæggelse på intensiv. Danske kliniske eksperter gør opmærksom på, at dette ikke altid er tilfældet og omkostningstunge bivirkninger ofte vil takseres individuelt. CRS-beregningen er velfunderet, men er dog en meget usikker omkostning, da patienter kan reagere vidt forskelligt på denne bivirkning. Danske kliniske eksperter mener, at 150.000 DKK til 200.000 DKK er et realistisk estimat, dog behæftet med stor usikkerhed. Ansøgers estimat er på ca. 75.000 DKK for en CRS takst.

Ansøger har argumenteret omfattende for de inkluderede omkostninger og begrundet antagelserne. I Amgros' hovedanalyse er der dog foretaget enkelte ændringer i ansøgers estimater bl.a. behandlingens længde og proportionen af patienter, der modtager IVIG-behandling for tisagenlecleucel (Kymriah). Ansøger har anvendt en median i stedet for et gennemsnit for behandlingens længde af IVIG. Dette estimat kan dog være en overestimering da der ikke findes data endnu på hvor langt tid patienter bliver i IVIG behandling. Derudover har Amgros anvendt data fra JULIET-studiet for proportionen af patienter, der modtager IVIG behandling, da Amgros vurderer at ansøgers estimat på 14 % kan være underestimerende i forhold til JULIET-estimatet på 33 %.(4,14) Det er dog værd at nævne at ansøgers estimat på 14 % er mere afspejlende af den faktiske bivirkningsrate, men estimatet som

Amgros vælger at anvende et estimat som vi vurderer er mere realistisk da der potentielt bliver brugt IVIG behandling i større omfang end bivirkningens reelle omfang som JULIET studiet antyder.(4) Amgros er ligeledes blevet gjort opmærksom på, at IVIG-estimatet på 11,4 måneders behandlingens længde kan være højere i praksis. Danske kliniske eksperter estimerer, at denne behandling kan ligge imellem 5 år og potentielt livsvarende, men Amgros har dog valgt at vælge det konservative estimat på 4,5 år. Amgros laver følsomhedsanalyse på behandlingens længden med IVIG samt proportionen af patienter, der modtager behandling med IVIG.

Amgros accepterer den valgte tilgang til estimering af bivirkningsomkostninger trods stor usikkerhed forbundet med disse estimater. Amgros vælger at bruge andre estimater i hovedanalysen.

Patienter og pårørendes tidsforbrug

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger for patienter og pårørende i ansøgers hovedanalyse. Ansøger opgiver disse omkostninger over de første fem år i tabel 12. Disse tal er beregnet ud fra Wang, CORAL og JULIET.(4,7,11) Tidsforbruget er sat til 182,72 DKK per time.

Tabel 12 Beregnede omkostninger for patienters og pårørendes tidsforbrug, DKK

Kategori	Tisagenlecleucel (Kymriah)	DHAP	Difference
Indlæggelse	450,26 timer	402,41 timer	47,85 timer
Intensiv indlæggelse	26,51 timer	0 timer	26,51 timer
Ambulant besøg	60,6 timer	47,16 timer	13,44 timer
Timer tabt	537,37 timer	449,57 timer	47,85 timer
Omkostning per time	182,77 DKK	182,77 DKK	
Samlet omkostning	98.215 DKK	82.168 DKK	16.047 DKK

Terminale omkostninger er også inkluderet i ansøgers model. Disse er baseret på dansk DRG-takst (DRG 1501) fra 2018. Denne takst på 83.157 DKK tildeles alle patienter, der dør i modellen. Ansøger antager, at 61 % af patienterne dør i løbet af de første 5 år for tisagenlecleucel (Kymriah) og 87 % af DHAP-patienterne dør i løbet af de første 5 år. Efter de fem år vil mortalitetsraten være ens som nævnt på side 9. Ansøger antager, at den palliative behandling indbefatter fire ugers indlæggelse.

Amgros' vurdering

Ansøger har baseret langt størstedelen af deres estimater på kliniske studier, deriblandt single arm-studier. Disse studier er på internationale patienter og visse estimater er derfor forbundet med stor usikkerhed. Studier har kort opfølgningstid, dette kan have signifikant betydning for resultatet over tid. Derfor har Amgros valgt at bruge estimater valideret af danske kliniske eksperter.

CRS takst estimatet blev beregnet med hjælp fra en dansk klinisk ekspert med specifik viden om behandlingsforløbet og dertil takst-systemet i forbindelse med indlæggelse på hæmatologisk afdeling. Dette blev gjort systematisk ud fra ansøgers estimat og beregning, med dertil ændringer i takster som ansøger antog at være inkluderet i den grundlæggende intensivtakst, som nævnt i CRS-beregningen.

Amgros har gennemgået relevante priser og estimater og justeret disse i Amgros' egen hovedanalysen. Amgros er enige i ansøgers tilgang og modelkonstruktion.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Ansøgers følsomhedsanalyserne viser at variation i behandlingsomkostningerne har størst indflydelse på resultatet. Variation i andre undersøgte parametre har mindre betydning for resultatet.

Amgros' vurdering

Da analysen hovedsagelig er drevet af lægemiddelomkostninger, vurderes det at denne er særlig vigtig for meromkostningerne. Ansøger har indleveret en grundig følsomhedsanalyse der belyser de fleste parametre af interesse. Dog mangler IVIG behandlingslængde og andel af patienter der modtager IVIG behandling. Amgros foretager derfor vores egen følsomhedsanalyse på dette parameter.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med DHAP på ca. 2,3 millioner DKK.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 13.

Tabel 13 Resultat af ansøgers hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

Kategori	Tisagenlecleucel (Kymriah) DKK	DHAP DKK	Inkrementelle omkostninger
Før behandling	15.427	0	15.427
Behandling	2.490.646	60.929	2.429.535
Procedure/lægemiddel	2.379.477	26.396	2.353.081
Administration	171	14.705	-14.534
Hospitalisering	110.816	19.828	90.988
Bivirkninger og utilsigtede hændelser	57.251	11.592	45.659
Opfølgning	118.637	10.418	108.219
Efterfølgende SCT	66.713	246.097	-179.384
Andel af patienter der modtager SCT	6,09 %	28,78 %	
Omkostning post progression	208.230	313.180	-104.950
Omkostninger forbundet med død	61.433	76.960	-15.527
Samlet meromkostninger	3.018.154	719.175	2.298.979

Den største årsag til de inkrementelle omkostninger mellem de to behandlingsalternativer er den store engangsomkostning for tisagenlecleucel (Kymriah). Derudover er der en betydelig omkostning til bivirkninger og særligt stamcelletransplantationer, især i forbindelse med behandling med DHAP.

Patientomkostninger for de første fem år er estimeret af ansøger til at være 98.215 DKK for tisagenlecleucel (Kymriah) og 82.168 DKK for DHAP. Dette er ikke en del af ansøgers hovedanalyse.

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse.

Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Anvendt det konservative estimat på 4,5 år for IVIG behandlingslængde baseret på antagelser fra danske kliniske eksperter
- Anvendt estimat på proportion af patienter, der modtager IVIG-behandling fra JULIET-studiedata på 33% i stedet for ansøgers estimat på 14%
- Anvendt estimat for CRS på 175.000 DKK baseret på antagelser fra danske kliniske eksperter i stedet for ansøgers estimat på 75.517 DKK

3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med DHAP på ca. 2,6 millioner DKK. Meromkostninger er primært drevet af prisen på tisagenlecleucel (Kymriah).

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 14.

Tabel 14 Resultat af Amgros' hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

Kategori	Tisagenlecleucel (Kymriah) DKK	DHAP DKK	Inkrementelle omkostninger
Før behandling	15.427	0	15.427
Behandling	2.490.464	60.929	2.429.535
Procedure/lægemiddel	2.379.464	26.396	2.353.081
Administration	171	14.705	-14.534
Hospitalisering	110.816	19.828	90.987
Bivirkninger og utilsigtede hændelser	342.286	11.592	330.695
Opfølgning	105.070	6.296	98.773
Efterfølgende SCT	66.713	246.097	-179.384
Andel af patienter der modtager SCT	6,09 %	28,78 %	
Omkostninger post progression	85.731	148.159	-62.428
Omkostninger forbundet med død	50.064	71.804	-21.740
Patientomkostninger			
Samlet meromkostninger	3.155.755	544.876	2.640.004

3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i centrale antagelser i hovedanalysen. Analyserne varierer udvalgte, usikre parametre anvendt i hovedanalysen en ad gangen med en specifik værdi, og måler betydningen af dette for resultaterne.

I tabel 14 optræder forskellige følsomhedsanalyser, som består af ændringer i følgende parametre:

- Andelen af patienter som modtager rituximab i DHAP-behandling er ændret fra 60,8 % til 100 %
- Taksten for CRS er ændret fra Amgros' estimat på 175.000 DKK til ansøgers estimat på 75.517 DKK
- Behandlingslængden for IVIG er varieret fra 0,5-20 år i stedet for 4,5 år.
- Ansøgers estimat på for andelen af patienter der modtager IVIG på 14 % er anvendt

Andelen af patienter, der modtager rituximab, mens de er i DHAP-behandling er justeret til 100% for at undersøge usikkerheden i estimatet på 60,8% i hovedanalysen. Dette estimat er en antagelse fra ansøger baseret på en amerikansk population i studiet Danese et al.(10).

Amgros har også valgt at anvende ansøgers estimat på omkostningerne ved CRS på 75.517 DKK. Da der ikke findes en takst for CRS, er der usikkerhed omkring omkostningerne forbundet med CRS.

Behandlingslængde for IVIG er undersøgt ved 0,5, 3, 5, 10 og 20 år i stedet for 4,5 år. Derudover har Amgros valgt at anvende ansøgers estimat for IVIG-behandling på 14%(14). IVIG er beregnet ud fra KOL-estimer. Behandlingslængden er dog behæftet med stor usikkerhed da der ikke er langvarige data på patienter der oplever b-celle aplasi og derfor skal behandles med IVIG. Dette er også grunden til det store spænd i følsomhedsanalysen. Dette er en usikkerhed der undersøgt i tabel 15, og som påvirker omkring en mindre andel af patienterne der bliver behandlet med tisagenlecleucel (Kymriah).

Amgros har illustreret resultaterne i tabel 15.

Tabel 15 Amgros' følsomhedsanalyser for IVIG og gns. pt. population på 18 år, DKK, diskonterede tal, AIP

Følsomhedsanalyser	+/- Inkrementelle omkostninger
Amgros' hovedanalyse	2.640.004
CRS omkostning på 75.517 DKK	2.617.520
Andel af DHAP patienter som modtager rituximab (100 %)	2.625.059
Andel af patienter der modtog IVIG (14 %)	2.455.548
Ved 0,5 års IVIG	2.355.230
Ved 3 års IVIG	2.533.214
Ved 5 års IVIG	2.675.600
Ved 10 års IVIG	3.031.566
Ved 20 års IVIG	3.743.499

Amgros vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger af tisagenlecleucel (Kymriah), eftersom visse parametre er forbundet med stor usikkerhed og kan medføre store ændringer i de inkrementelle omkostninger. Derudover er der flere steder anvendt median, for eksempel i forhold til IVIG behandlingslængde. Dette er behandlet i følsomhedsanalysen, der viser, at behandlingslængden for IVIG har stor betydning for resultatet. Denne usikkerhed er også undersøgt i form af proportionen, der modtager IVIG-behandling.

Tisagenlecleucel (Kymriah) er forbundet med høje meromkostninger ved igangsættelse af behandling sammenlignet med DHAP, og kan være forbundet med høje omkostninger mange år frem, hvis IVIG-behandlingslængden viser sig at være mangeårig. Denne behandling er dog kun aktuel for en andel af patienterne.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at tisagenlecleucel (Kymriah) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Tisagenlecleucel (Kymriah) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Tisagenlecleucel (Kymriah) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation

Ansøger har antaget, at patientpopulationen er 25 patienter per år, hvilket er baseret på medicinrådets estimat på 25-50 patienter. Ansøger estimerer selv at patientpopulationen er 10 patienter per år, som stammer fra estimater fra Rigshospitalet og norske register data, men anvender 25 patienter per år for at følge retningslinjerne fra protokollen.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at der er lille usikkerhed forbundet med ansøgers estimater, eftersom estimatet stammer fra fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer). Amgros har dog valgt at tage et gennemsnit af fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer)'s estimater på 25-50 patienter og anvende 38 patienter budgetkonsekvenserne.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af tisagenlecleucel (Kymriah) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 58 mio. per år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 16.

Tabel 16 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	68,6	69,8	70,6	71,4	72,1
Anbefales ikke	10,3	11,3	12,3	13,2	13,9
Samlet budgetkonsekvenser	58,3	58,4	58,3	58,2	58,1

4.1.3 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser

Ansøger har også foretaget en følsomhedsanalyse på patientpopulationen, da ansøger mener, at 10 patienter er et mere realistisk estimat end fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer) estimat på 25-50 nye patienter per året(1).

Tabel 17 Følsomhedsanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

Antal patienter	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
10	23,3	23,3	23,3	23,3	23,2
15	35,0	35,1	35,0	34,9	34,9
20	46,6	46,8	47,7	46,5	46,5
25 (base case)	58,3	58,4	58,3	58,1	58
30	70,0	70,1	70,0	69,8	69,7
50	116,6	116,9	116,6	116,4	116

Amgros' vurdering

Amgros anvender det samme patientantal for at holde sig indenfor fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer) oprindelige estimat på 25-50 patienter om året.(1) Der er tilføjet en følsomhedsanalyse på 10-70 patienter per år for at belyse usikkerheden omkring en eventuelt større patientpopulation.

Ansøgers estimater er i overensstemmelse med Amgros' metodevejledning, samt fagudvalget for lymfekræft's protokol og kan på baggrund heraf accepteres. Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, med ændring i følsomhedsanalyse til at inkludere op til 70 patienter. Budgetkonsekvensanalysen er baseret på ansøgers hovedanalyse hvor omkostningerne er begrænset til de første fem år.

4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostningerne fra Amgros' hovedanalyse anvendes med undtagelse af diskontering
- Amgros vælger at anvende et gennemsnit på 38 patienter i stedet for ansøgers 25 patienter

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af tisagenlecleucel (Kymriah) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 100 mio. DKK per år. Budgetkonsekvenserne er usikre og fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer) vurderer, at der potentielt er mellem 25-50 patienter, der kan komme i behandling om året. Amgros hovedanalyse for budgetkonsekvenser vil derfor tage udgangspunkt i gennemsnittet på de to tal, altså 38 patienter(1).

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 18.

Tabel 18 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	116,2	118	119,3	120,4	121,5
Anbefales ikke	15,7	17,2	18,7	20	21,2
Samlet budgetkonsekvenser	100,5	100,8	100,6	100,4	100,3

4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser

I tabel 9 optræder en følsomhedsanalyse som består af ændringer i følgende parameter. Amgros har valgt at undersøge usikkerheden på størrelsen patientpopulation ved at estimere budgetkonsekvenserne mellem 10-70 patienter.

Tabel 19 Amgros' følsomhedsanalyser for pt. population på 10-70 patienter, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

Antal patienter	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
10	26,5	26,5	26,5	26,4	26,4
15	39,7	39,8	39,7	39,6	39,9
20	52,9	53	53	52,9	52,8
25	66,1	66,3	66,2	66	66
30	79,4	79,6	79,4	79,3	79,2
50	132,3	132,6	132,4	132,1	131,9
60	158,7	159,1	158,8	158,5	158,3
70	185,2	185,6	185,3	184,9	184,7

5 DISKUSSION

Amgros vurderer, at behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med DHAP. Meromkostningerne er primært drevet af prisen på tisagenlecleucel (Kymriah).

Amgros identificerede flere usikkerheder og begrænsninger i ansøgers model og indsendte materiale. De kliniske studier af tisagenlecleucel (Kymriah) var single arm-studier med relativt små populationer og kort opfølgningstid. Studierne mangler kontrolarme og derfor er det ikke muligt at sammenligne resultaterne fra disse studier med resultaterne fra komparator studierne uden en betydelig grad af usikkerhed. Patienter, der oplever hypogammaglobulinæmi på grund af B-celle aplasi har en øget risiko for infektioner, der nødsager dem til at modtage behandling med IVIG i et uvist antal år. Andelen af patienter, der kræver IVIG og behandlingslængden af IVIG er ikke kendt. Det må dog også nævnes, at patientpopulationens størrelse og alvorligheden af sygdommen vanskeliggør udførelsen af randomiserede kontrollerede studier. Amgros anerkender, at optimale data er begrænsede og at disse begrænsninger har ført til kompromisser. Amgros har undersøgt og belyst disse usikkerheder i afrapporteringen.

6 REFERENCER

1. Fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer). Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for tisagenlecleucel til behandling af diffust storcellet B-celle-lymfom [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 11]. Available from: https://medicinraadet.dk/media/9903/protokol_nye-laegemidler_tisagenlecleucel.pdf
2. Sharpe ME. T-cell Immunotherapies and the Role of Nonclinical Assessment: The Balance between Efficacy and Pathology. *Toxicol Pathol* [Internet]. 2018 Feb 22 [cited 2018 Nov 28];46(2):131–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29471776>
3. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Oct 16 [cited 2018 Nov 28];371(16):1507–17. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1407222>
4. 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]. 2019 Jan 3 [cited 2019 Jan 14];380(1):45–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804980>
5. 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* [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2019 Jan 14];377(26):2545–54. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1708566>
6. 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* [Internet]. 2016 Jan 14 [cited 2019 Jan 14];51(1):51–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/bmt2015213>
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* [Internet]. 2017 Feb 19 [cited 2019 Jan 14];52(2):216–21. Available from: <http://www.nature.com/articles/bmt2016213>
8. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Sep 20 [cited 2019 Jan 14];28(27):4184–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660832>
9. Cancer L. London Cancer Guidelines for the management of Lymphoma [Internet]. 2014 [cited 2019 Jan 25]. Available from: <http://www.londoncancer.org/media/84337/london-cancer-lymphoma-radiotherapy-guidelines.pdf>
10. Danese MD, Griffiths RI, Gleeson ML, Dalvi T, Li J, Mikhael JR, et al. Second-line therapy in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): treatment patterns and outcomes in older patients receiving outpatient chemotherapy. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2017 May 4 [cited 2019 Jan 22];58(5):1094–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27659997>
11. Wang H-I, Smith A, Aas E, Roman E, Crouch S, Burton C, et al. Treatment cost and life expectancy of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a discrete event simulation model on a UK population-based observational cohort. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2017 Mar 11 [cited 2019 Jan 17];18(2):255–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26969332>
12. Muszbek N, Kadambi A, Lanitis T, Hatswell AJ, Patel D, Wang L, et al. The Cost-effectiveness of Pixantrone for Third/Fourth-line Treatment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin Ther* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Jan 17];38(3):503–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26856929>
13. Danmarks Statistik. Forbrugerprisindeks [Internet]. [cited 2019 Jan 17]. Available from: <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/priser-og-forbrug/forbrugerpriser/forbrugerprisindeks>
14. FDA N. Kymriah prescribing information [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 18]. Available from: www.fda.gov/medwatch.
15. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Feb [cited 2018 Nov 28];378(5):439–48. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709866>
16. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jan 18];5:626. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538710>

København 6. februar 2019

Til Medicinrådet

Høringssvar til vurderingsrapporten 1.0 på tisagenlecleucel til voksne med r/r DLBCL

Novartis vil gerne benytte lejligheden til at takke for en god og konstruktiv dialog med sekretariatet.

Novartis noterer sig at Medicinrådet mener at effektforskellen ikke kan kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag, men samtidig er enig med fagudvalget i formodningen om, at tisagenlecleucel har en bedre klinisk effekt end komparator og en acceptabel bivirkningsprofil. Novartis fandt denne kategorisering overraskende set i lyset af, at Medicinrådet mente at datapakken for tisagenlecleucel i ALL kunne evalueres og kvantificeres på baggrund af fase II data, præcis som den nærværende indikation.

Novartis noterer sig desuden at Medicinrådet er enig med fagudvalget i, at der er behov for et mere solidt evidensgrundlag, men at dele af den kliniske evidens (A2101J) som EMA valgte at anvende som supporterende evidens ikke fandt anvendelse i Medicinrådet. Novartis finder det overraskende at Medicinrådet ser bort fra et fase IIa studie med henvisning til at studiet omtales som et case-series studie. Dette studiedesign er ikke et eksklusionskriterium i literatursøgningen, som er valideret af Medicinrådets sekretariatsfunktion. Den gældende metodehåndbog, og den kommende metodehåndbog, synes ikke at definere dette design som uacceptabelt. Novartis stiller sig uforstående overfor, at et pivotalt fase II studie kan evalueres af både EMA og Medicinrådet, mens et fase IIa studie kun kan evalueres af EMA men ikke er anvendeligt for Medicinrådet.

Som opfølgning på fagudvalget bekymring om varigheden af neurologiske hændelser har Novartis undersøgt kildedata for seneste datacut af JULIET (maj 2018) og kan berette at der ikke fandtes vedvarende neurologiske hændelser blandt JULIET patienterne fra Schuster et al. 2019 NEJM studiet.

I tråd med EMAs krav til ATMPs vil Novartis følge alle kommercielle patienter i et register i 15 år efter infusionen med tisagenlecleucel. Ligeledes vil den kliniske afprøvning af tisagenlecleucel fortsætte i tidligere linjer, og andre sygdomsområder, og derved løbende komplementere den forsatte opfølgning på eksisterende studier.

Med venlig hilsen,
Lars Oddershede, PhD
Sundhedsøkonom
Novartis Oncology

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-celle-lymfom 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 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 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

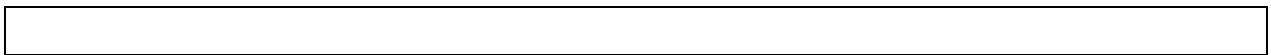
**99 patients were evaluable for response, ORR calculation is based on 53/99

Application for the assessment of clinically added value of KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) for adult patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy.

Contents

1	Basic information	2
2	Abbreviations	5
3	Summary	7
4	Literature search	8
4.1	Relevant studies	14
4.2	Main characteristics of included studies	15
5	What clinically added value does tisagenlecleucel offer compared to current standard of care for adult patients (>18years) with relapsed or refractory DLBCL after two or more prior lines of systemic therapy?	29
5.1	Presentation of relevant studies	29
5.2	Results per study	31
5.3	Comparative analyses	31
5.3.1	Overall Survival	32
5.3.2	Adverse Events	33
5.3.3	Health-related quality of life	36
5.3.4	Response rate	37
5.3.5	Progression-free survival	39
6	References	40
7	MAIC Appendix	43

7.1	Study Objectives	43
7.2	Data Sources	43
7.3	Overview of the Study Design.....	44
7.4	JULIET vs. Pooled CORAL Extension Studies	45
7.4.1	Methods	45
7.4.2	Results	47
7.5	Comparison of Trial Design for JULIET vs. CORAL Extension Studies.....	54



1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Lars Oddershede
Title	Health Economist
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 21267253
E-mail	Lars.Oddershede@novartis.com
Name	David Alsadius
Title	Medical Manager, Cell & Gene Therapy
Area of responsibility	Medical
Phone	+46 (0)708-89 34 34
E-mail	david.alsadius@novartis.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	KYMRIAH®
Generic name	Tisagenlecleucel
Marketing authorization holder in Denmark	Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens vej 14, 3rd floor DK-2300 Copenhagen S Denmark Company registration number (CVR) 20575786
ATC code	Not yet assigned.
Pharmacotherapeutic group	Other antineoplastic agents.
Active substance(s)	Each ethylene vinyl acetate (EVA) infusion bag of Kymriah contains tisagenlecleucel cell dispersion at a batch dependent concentration of autologous T cells genetically modified to express an anti CD19 chimeric antigen receptor (CAR positive viable T cells).
Pharmaceutical form(s)	Dispersion for infusion.
Mechanism of action	Tisagenlecleucel is an autologous, immunocellular cancer therapy, which involves reprogramming a patient's own T cells with a transgene encoding a chimeric antigen receptor (CAR) to identify and eliminate CD19 expressing cells. The CAR is comprised of a murine single chain antibody fragment, which recognises CD19 and is fused to intracellular signaling domains from 4 1BB (CD137) and CD3 zeta. The CD3 zeta component is critical for initiating T cell activation and antitumor activity, while 4 1BB enhances the expansion and persistence of tisagenlecleucel. Upon binding to CD19 expressing cells, the CAR transmits a signal promoting T cell expansion and persistence of tisagenlecleucel.
Dosage regimen	0.6 to 6 x 10 ⁸ CAR positive viable T cells as a single infusion.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy.
Other approved therapeutic indications	Paediatric and young adult patients up to 25 years of age with B cell acute lymphoblastic leukaemia (ALL) that is refractory, in relapse post transplant or in second or later relapse.
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes, and also restricted to certified treatment centers.
Combination therapy and/or co-medication	Lymphodepleting chemotherapy is recommended to be administered before Kymriah infusion unless the white blood cell (WBC) count within one week prior to infusion is ≤1,000 cells/μL. Kymriah is recommended to be infused 2 to 14 days after completion of the lymphodepleting chemotherapy. The availability of Kymriah must be confirmed prior to starting the lymphodepleting regimen. If there is a delay of more than 4 weeks between completing lymphodepleting chemotherapy and the infusion and the WBC count is >1,000 cells/μL, then the patient should be re treated with lymphodepleting chemotherapy prior to receiving Kymriah. The recommended lymphodepleting chemotherapy regimen in this indication is:

	<ul style="list-style-type: none"> - Fludarabine (25 mg/m² intravenous daily for 3 days) and cyclophosphamide (250 mg/m² intravenous daily for 3 days starting with the first dose of fludarabine). <p>If the patient experienced a previous Grade 4 haemorrhagic cystitis with cyclophosphamide, or demonstrated a chemorefractory state to a cyclophosphamide containing regimen administered shortly before lymphodepleting chemotherapy, then the following should be used:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bendamustine (90 mg/m² intravenous daily for 2 days). <p>Lymphodepleting chemotherapy may be omitted if a patient's white blood cell (WBC) count is $\leq 1,000$ cells/μL within 1 week prior to Kymriah infusion.</p>
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Kymriah 1.2×10^6 – 6×10^8 cells dispersion for infusion. Each ethylene vinyl acetate (EVA) infusion bag of Kymriah contains tisagenlecleucel cell dispersion at a batch dependent concentration of autologous T cells genetically modified to express an anti CD19 chimeric antigen receptor (CAR positive viable T cells). 10 mL – 50 mL per bag.
Orphan drug designation	Yes.

2 Abbreviations

AE	Adverse event
ASCT	Autologous stem cell transplantation
Allo-SCT	Allogeneic stem cell transplantation
ASH	American Society of Hematology
ATMP	Advanced therapy medicinal products
BEAM	Carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan
CAR	Chimeric antigen receptor
CAR-T	Chimeric antigen receptor T-cell
CD	Cluster of differentiation
CHMP	Committee for medicinal products for human use
CI	Confidence interval
CNS	Central nervous system
CR	Complete response
CRS	Cytokine release syndrome
CRu	Complete response, unconfirmed
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
DoR	Duration of Response
EAS	Efficacy analysis set
ECOG	European Cancer Oncology Group
EHA	European Hematology Association
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment reports
FAS	Full analysis set
FDA	Food and drug administration
FPFV	First patient first visit
HDT	High-dose chemotherapy
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health-related quality of Life
IPI	International prognostic index
IRC	Independent review committee
KM	Kaplan-Meier curve
LPFV	Last patient first visit
LYFO	The Danish national lymphoma database
MA	Marketing authorization
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
MCID	Minimally clinical important difference

NA	Not applicable / Not available
NE	Not estimable
NEJM	New England Journal of Medicine
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PICO	Population, intervention, comparator and outcome
PMBCL	Primary mediastinal large B-cell lymphoma
PR	Partial response
R-CHOP	Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone
R-DHAP	Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and cisplatin
R-ICE	Rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide
r/r	Relapsed or refractory
SAE	Serious adverse event
SCT	Stem cell transplantation
TFL	Transformed follicular lymphoma
UPenn	University of Pennsylvania

3 Summary

On June 29th, 2018 EMA CHMP issued a positive opinion for Kymriah and the marketing authorization was granted on August 23rd, 2018 by the European Commission for the indication:

KYMRIAH® is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy

Kymriah consists of autologous T-cells genetically modified to express an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR), referred to as CAR-T cells. Kymriah will be offered as a single intravenous infusion contained in 1-3 bags at a qualified treatment center. The living drug, the CAR-T cells, are manufactured individually for each patient using his or her own T-lymphocytes harvested by leukapheresis. Kymriah continues to persist and expand once infused in the patient.

The safety and efficacy of Kymriah treatment in adults with relapsed or refractory (r/r) DLBCL were evaluated in one pivotal (C2201) and one supportive (A2101J) study, both open label, single armed trials (129 patients in total). Scientific advice was sought from EMA when planning the pivotal trial C2201. Due to the promising results from early phase trials at the University of Pennsylvania as well as the lack of a standard of care for this patient population, a single arm phase 2 trial design was considered appropriate by EMA. The trial ran across the US, Europe, Japan and Australia, meaning a diverse group of investigators, Ethical Committees and Institutional Review Boards have also seen it as an acceptable and ethical trial design.

There is no single treatment constituting the standard of care in Denmark. Standard of care involves salvage chemotherapies such as GDP±R (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin ± rituximab), DHAP±R (cisplatin, cytarabine, dexamethasone ± rituximab), and ICE±R (ifosfamide, carboplatine, etoposide ± rituximab). Taking into account that Kymriah trials were single arm trials, a matching adjusted indirect comparison of efficacy was performed versus relevant records.

The pivotal Kymriah trial confirmed that the treatment-related toxicity had a quick onset and was manageable. Treatment with Kymriah is associated with cytokine release syndrome (CRS) and neurological adverse events. These adverse events were observed across CD19-directed CAR-T therapies, although the actual manifestations differ between different CAR-T constructs. Neurological adverse events can present with various symptoms primarily encephalopathy, agitation, confusion, delirium and in rare cases, seizures. They are generally self-limiting but require careful monitoring and differential diagnostics to rule out other etiologies. The most severe neurological adverse event seen with CD19-directed CAR-T therapies is cerebral edema, which has been fatal in several cases, all of which have occurred in patients treated with CD19-directed CAR-Ts using the CD28 costimulatory domain. Cerebral edema has not been observed in patients treated with Kymriah. In general, patients receiving a Kymriah infusion experience serious adverse event to the same numerical extent as patient receiving R-DHAP, but importantly, the literature report higher treatment-related mortality for R-DHAP.

Results demonstrate a CR rate of 40.4% with Kymriah, 12.6% higher than for standard salvage chemotherapies. The CRs are remarkably durable with 79% still in remission 1 year post infusion. 2 year overall survival was 39.6% in the pivotal JULIET trial (benchmark 16% at 2 years in CORAL EXT-2) which was supported by A2101J where the 2 year OS probability was approximately 45%. As of Dec 2017, no patient in response from Kymriah received a transplant in JULIET, demonstrating that investigators viewed Kymriah as a definitive therapy rather than as a bridge to transplant.

4 Literature search

The systematic search was performed in accordance with the protocol. The search in Medline via OVID was performed on October 31st, 2018 and the search strategy plus results are listed in Table 3. Likewise, the CENTRAL search was performed on October 31st, 2018 and the strategy + results for CENTRAL search via Cochrane Library is presented in Table 4.

Table 3 – Search strategy and results for Medline via OVID

Line no.	Search terms	Number of records
1	exp Lymphoma\$, Large B-Cell, Diffuse/	18119
2	(diffuse large b cell lymphoma? or DLBCL).ti,ab.	11387
3	(primary and (mediastinal or mediastinum) and large b-cell lymphoma?).ti,kw.	183
4	(1 or 2) not 3	22964
5	exp Adult/ or adult?.ti,ab.	7214380
6	(juvenil* or paediatric* or pediatric* or child*).ti,kw.	908474
7	exp Child/	1793785
8	5 not (6 or 7)	472734
9	Recurrence/ or Neoplasm Recurrence, Local/	278072
10	(relaps* or refractory or recurren* or treatment failure or (failed adj3 (treatment or therap*))).ti,ab.	748178
11	9 or 10	838542
12	4 and 8 and 11	2061
13	exp Animals/ not Humans/	4510078
14	12 not 13	2061
15	limit 14 to (english or danish or norwegian or swedish)	1828
16	(review or editorial or letter or case reports or comment or meeting abstracts or news or technical report).pt. or (case report or review).ti.	6007397
17	15 not 16	1094
18	limit 17 to (clinical study or clinical trial, all or comparative study or multicenter study or observational study)	407
19	17 not 18	687
20	journal article.pt.	27134083
21	19 and 20	687
22	((clinical or randomi#ed or controlled or comparative or single arm or multigent* or multicent* or single cent* or intervention or interventional or observational or prospective or retrospective) adj4 (trial? or study or studies)).ti,ab.	1656354
23	((phase 2 or phase 3 or phase 4) adj4 (trial? or study or studies)).ti,ab.	12524
24	(phase adj (II or two or III or three or IV or four) adj4 (trial? or study or studies)).ti,ab.	57750
25	(open study or open label or ((single or doubl* or triple) adj (blind* or mask*))).ti,ab.	195232
26	Retrospective study/ or Prospective study/	1180208
27	or/22-26	2441333
28	21 and 27	308
29	18 or 28	715
30	limit 29 to yr="2007-Current"	511
31	(tisagenlecleucel or kymriah* or CTL019 or "CTL 019").ti,ab,kf,nm.	87

32	(GDP or RGDP or R-GDP).ti,ab,kf. or GDP protocol.px,nm.	13618
33	Deoxycytidine/aa or (deoxycytidine or gemcitabine).ti,ab,kf,nm.	27097
34	Dexamethasone/ or dexamethasone.ti,ab,kf,nm.	67596
35	Cisplatin/ or cisplatin.ti,ab,kf,nm.	69609
36	(DHAP or RDHAP or R-DHAP).ti,ab,kf. or DHAP protocol.px,nm.	682
37	Cytarabine/ or (cytarabine or ara-c or arabinocytidine or cytosine arabinoside).ti,ab,kf,nm.	18868
38	(ICE or RICE or R-ICE).ti,ab,kf. or ICE protocol 3.px,nm.	74832
39	Ifosfamide/ or (ifosfamide or iphosphamide).ti,ab,kf,nm.	6924
40	Carboplatin/ or carboplatin.ti,ab,kf,nm.	16263
41	Etoposide/ or etoposide.ti,ab,kf,nm.	24189
42	(salvage adj3 (treat* or therap* or chemotherap*)).ti,ab. or Salvage Treatment/ or (autologous stem cell transplant*).ti,ab.	24707
43	or/31-42	306575
44	30 and 43	207

Table 4 – Search strategy and results for CENTRAL via Cochrane Library

Line no.	Search terms	Number of records
1	[mh "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"]	328
2	(diffuse large b cell lymphoma* or DLBCL):ti,ab,kw	1140
3	(primary and (mediastinum or mediastinal) and large and "b cell" and lymphoma*):ti,kw	30
4	(#1 or #2) not #3	1122
5	[mh Adult] or adult*:ti,ab,kw	509182
6	#4 and #5	519
7	[mh Child] or (juvenil* or paediatric* or pediatric* or child* or juvenile or adolescent*):ti,kw	183959
8	#6 not #7	411
9	[mh recurrence] or [mh "neoplasm recurrence, local"]	15074
10	("recurrent disease" or relaps* or refractory or recurren* or "treatment failure"):ti,ab,kw or (failed near/2 (treatment or therap*)):ti,ab,kw	87214
11	#9 or #10	87237
12	#8 and #11	220
13	("tisagenlecleucel T" or tisagenlecleucel or kymriah* or CTL019 or "CTL 019"):ti,ab,kw	18
14	(GDP or RGDP or R-GDP):ti,ab,kw	195
15	(deoxycytidine or gemcitabine):ti,ab,kw	4549
16	dexamethasone:ti,ab,kw	8673
17	cisplatin:ti,ab,kw	10814
18	(DHAP or RDHAP or R-DHAP):ti,ab,kw	136
19	(cytarabine or ara-c or arabinocytidine or cytosine arabinoside):ti,ab,kw	2873
20	(ICE or RICE or R-ICE):ti,ab,kw	2667
21	(ifosfamide or iphosphamide):ti,ab,kw	1208
22	carboplatin:ti,ab,kw	4934
23	etoposide:ti,ab,kw	3474
24	(salvage near/3 (treat* or therap* or chemotherap*)):ti,ab,kw or [mh "Salvage Treatment"] or (autologous stem cell transplant*):ti,ab,kw	4534
25	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24	34122

26	#12 and #25	102
27	conference abstract:pt or nct*:au	246643
28	#26 not #27 with Publication Year from 2007 to 2018, in Trials	32

In addition, one record was identified through other sources. This additional record is the soon to be published journal article of the pivotal phase II trial JULIET (C2201)[1]. Results of the systematic literature search is reported in Figure 1 below. Having removed 21 duplicates, a total of 219 unique records were assessed for eligibility based on the criteria in Table 5.

Table 5 - Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	<p>Population: Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy</p> <p>Intervention: Kymriah (tisagenlecleucel)</p> <p>Comparator(s): Salvage chemotherapy, including GDP±R (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin ± rituximab), DHAP±R (cisplatin, cytarabine, dexamethason ± rituximab), ICE±R (ifosfamide, carboplatine, etoposide ± rituximab)</p> <p>Outcomes: overall survival (OS), adverse events (AEs), health-related quality of life (HRQoL), complete remission (CR) rate, transplant-related mortality (TRM), duration of response (DoR), and event-free survival (EFS).</p> <p>Study design: Randomized clinical trial, single arm trials, prospective studies</p> <p>Language restrictions: English, Danish, Swedish, and Norwegian</p>
Exclusion criteria	<p>Population: paediatric DLBCL patients, PMBCL patients, Mantle-cell lymphoma patients, Burkitt's lymphoma patients and, DLBCL patients in 1st salvage attempt (refractory only, or in first relapse)</p> <p>Intervention: Not the CAR-T cells of interest</p> <p>Comparator(s): no use of salvage chemotherapy combinations: GDP±R, DHAP±R, or ICE±R</p> <p>Outcomes: No outcomes of interest</p> <p>Study design: case reports, editorials, opinion pieces, reviews, retrospective studies</p> <p>Language restrictions: Any other language than English, Danish, Swedish, and Norwegian</p> <p>Other: records published prior to 2007</p>

Screening of titles and abstracts lead to exclusion of 205 records, and the remaining 14 records were selected for full-text screening. Results of the full-text assessment is provided in Table 6.

Figure 1 - PRISMA diagram of systematic literature search

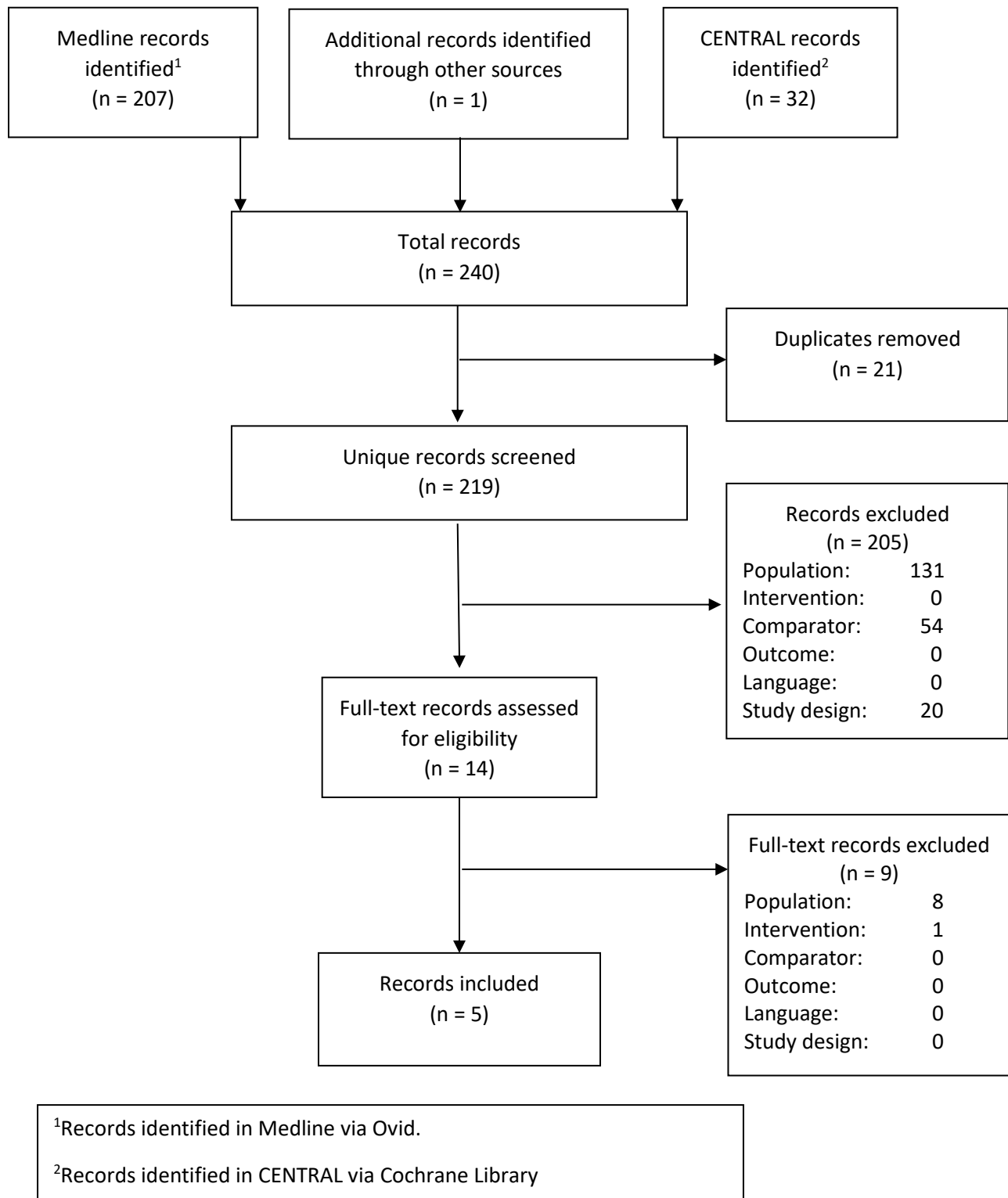


Table 6 – Full-texts assessed for inclusion

No.	First Author & year [source]	Title	Study	Included/ Excluded (reason)	Comment
1	Witzig et al. 2008 [2]	Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group.		Excluded (Population)	Non-DLBCL patients included
2	Van Imhoff et al. 2017 [3]	Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study.	“ORCHARRD” NCT01014208	Included	Met criteria for exclusion (1 st salvage) but had relevant AE data
3	Van Den Neste et al. 2017 [4]	Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study.	Extension 1 of “CORAL” NCT00137995	Included	2 nd salvage attempt for DLBCL patients relapsing after ASCT
4	Van Den Neste et al. 2016 [5]	Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study.	Extension 2 of “CORAL” NCT00137995	Included	2 nd salvage attempt for DLBCL patients not responding to 1 st salvage attempt
5	Simpson et al. 2007 [6]	Effectiveness of second line salvage chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and etoposide in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma not responding to cisplatin, cytosine arabinoside, and dexamethasone.		Excluded (Population)	Single center study (Mayo clinic), 1/3 had no prior rituximab. Patients included from 1998 to 2005.
6	Schuster et al. 2018 [1]	Tisagenlecleucel in Adult Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	“C2201”/“JULIET” NCT02445248	Included	Pivotal registration trial
7	Schuster et al. 2017 [7]	Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas.	“A2101J” NCT02030834	Included	UPenn Phase IIA study
8	Sarid et al. 2016 [8]	Reduced-dose ICE chemotherapy +/-rituximab is a safe and effective salvage therapy for fit elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma.		Excluded (Population)	1 st salvage attempt, elderly patients on dose reduced ICE±R
9	Nagle et al. 2013 [9]	Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell		Excluded (Population)	Single center (UPenn) retrospective study, confirms CORAL ext-1, e.g. 9.9 vs 10.0

		transplantation in the rituximab era.			months median OS, but the study is smaller and hence inferior to CORAL ext-1
10	Kuruville et al. 2015 [10]	Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation for transformed indolent lymphoma: a subset analysis of NCIC CTG LY12.		Excluded (Population)	1 st salvage attempt
11	Kochenderfer et al. 2017 [11]	Lymphoma Remissions Caused by Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Are Associated With High Serum Interleukin-15 Levels.		Excluded (Intervention)	Not the CAR-T of interest
12	Cuccuini et al. 2012 [12]	MYC+ diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation.		Excluded (Population)	1 st salvage attempt
13	Crump et al. 2017 [13]	Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study.[Erratum appears in Blood. 2018 Feb 1;131(5):587-588; PMID: 29437609]		Excluded (Population)	Included non-DLBCL patients
14	Calvo-Villas et al. 2010 [14]	Effect of addition of rituximab to salvage chemotherapy on outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation.		Excluded (Population)	Approximately 3 out of 4 patients did not receive prior rituximab

None of the studies that meet all inclusion/exclusion criteria reported on safety data. As such, we chose to disregard the exclusion criteria defined in Table 5 “DLBCL patients in 1st salvage attempt (refractory only, or in first relapse)” to include the Van Imhoff et al. 2017 study [3]. The Van Imhoff study reports safety data for DHAP + rituximab, and DHAP + ofatumumab, in a contemporary study of patients in 1st salvage attempt. While Novartis holds a MA for ofatumumab in chronic lymphatic leukemia, we would like to emphasize that ofatumumab is not approved for use in DLBCL.

The Schuster et al. 2018 publication, soon to be published in NEJM, reports on the Dec 2017 data cut of pivotal study C2201 – JULIET [1]. Likewise, the EPAR of Kymriah reports on this data cut and provides the results of the matching-adjusted indirect comparison (MAIC) versus CORAL extensions 1 and 2 [15].

As a newer data cut of JULIET (May 2018) will be presented at ASH 2018 [16], we likewise report here on the outcomes and MAIC results of this data cut to allow the Medicines Council to base their assessment on the data they find most appropriate.

4.1 Relevant studies

The five relevant records identified are provided with further details in Table 7.

Table 7 Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for outcome clinical question 5.1
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	March 29, 2010, and December 4, 2013	Safety
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	The original CORAL study, for which this is an extension, ran from July 2003 to June 2008	OS Response rate
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	The original CORAL study, for which this is an extension, ran from July 2003 to June 2008	OS Response rate
Tisagenlecleucel in Adult Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, <i>Schuster, New England Journal of Medicine, 2018</i>	C2201 / JULIET	NCT02445248	FPFV: 17 aug 2015 LPFV: 02 nov 2017 Enrolment is completed and data collection is ongoing	OS Safety HRQoL Response rate PFS
Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. <i>Schuster, New England Journal of Medicine, 2017</i>	A2101J	NCT02030834	March 11, 2014, and August 2, 2016; clinical outcome data were up to date as of May 7, 2017. Data collection is ongoing	OS Response rate PFS

4.2 Main characteristics of included studies

Table 8 - Main study characteristics – C2201 (JULIET)

Trial name	C2201 (JULIET)
NCT number	NCT02445248
Objective	Evaluate the efficacy of tisagenlecleucel in r/r DLBCL defined as the ORR, which includes CR and PR based on the Lugano Classification as determined by a central independent review committee (IRC).
Publications – title, author, journal, year	Dec 2017 data cut: Tisagenlecleucel in Adult Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Schuster, New England Journal of Medicine, 2018 May 2018 data cut: 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, Schuster, ASH abstract, 2018
Study type and design	This pivotal study (C2201 – JULIET) is a single arm, open-label, multi-center, Phase II study conducted to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel in adult patients with r/r DLBCL.
Follow-up time	The primary analysis used the March 2017 data cut, n=99 infused with a median follow-up 5.6 months (min 0 and max 17.1 months); however, this data cut is outdated and the application will present results from: <ul style="list-style-type: none"> • December 2017 data cut, n=111 infused: median follow-up 13.93 months (min: 0.1 and max 26.2 months) • May 2018 data cut, n=115 infused: median follow-up 19.25 months (min: 0.4 and max 28.9 months)
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: <ol style="list-style-type: none"> 1. Written informed consent was obtained prior to any screening procedures 2. Patients were ≥ 18 years of age 3. Histologically confirmed DLBCL at last relapse (by central pathology review before enrollment). <ol style="list-style-type: none"> a. Sufficient formalin-fixed paraffin-embedded tumor samples were available for histological and molecular subtype (cell of origin) testing along with a corresponding pathology report. A recent tumor sample obtained for the purpose of the study was submitted; however, if not clinically feasible, an archival tumor biopsy from the most recent relapse was submitted instead. Excisional biopsies were submitted wherever possible; in cases where this was not possible, a core needle biopsy was allowed. Fine needle aspiration was not allowed. 4. Relapsed or refractory disease after ≥ 2 lines of chemotherapy, including rituximab and anthracycline, and either having failed autologous SCT, or being ineligible for or not consenting to autologous SCT. 5. Measurable disease at time of enrollment: <ol style="list-style-type: none"> a. Nodal lesions greater than 20 mm in the long axis, regardless of the length of the short axis

	<p>b. Extranodal lesions (outside lymph node or nodal mass, but including liver and spleen) ≥ 10 mm in long AND short axis</p> <p>6. Life expectancy ≥ 12 weeks</p> <p>7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status that was either 0 or 1 at screening</p> <p>8. Adequate organ function:</p> <p>a. Renal function defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A serum creatinine of $\leq 1.5 \times$ upper limit of normal (ULN) OR • Estimated glomerular filtration rate ≥ 60 mL/min/1.73 m² <p>b. Liver function defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alanine aminotransferase (ALT) ≤ 5 times the ULN for age • Bilirubin ≤ 2.0 mg/dl with the exception of patients with Gilbert–Meulengracht syndrome; patients with Gilbert–Meulengracht syndrome may be included if their total bilirubin is $\leq 3.0 \times$ULN and direct bilirubin $\leq 1.5 \times$ULN <p>c. Must have a minimum level of pulmonary reserve defined as \leq grade 1 dyspnea and pulse oxygenation $>91\%$ on room air</p> <p>d. Hemodynamically stable and left ventricular ejection fraction $\geq 45\%$ confirmed by echocardiogram or multiple uptake gated acquisition</p> <p>e. Adequate bone marrow reserve without transfusions defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute neutrophil count $>1.000/\text{mm}^3$ • Absolute lymphocyte count $>300/\text{mm}^3$, and absolute number of CD3+ T-cells $>150/\text{mm}^3$ • Platelets $\geq 50.000/\text{mm}^3$ • Hemoglobin >8.0 g/dL <p>9. Must have an apheresis product of non-mobilized cells accepted for manufacturing.</p> <p>10. Women of child-bearing potential defined as all women physiologically capable of becoming pregnant, and all male participants used highly effective methods of contraception for at least 12 months following tisagenlecleucel infusion and until CAR T-cells were no longer present by quantitative polymerase chain reaction (qPCR) on two consecutive tests.</p> <p>11. Sexually active males accepted to use a condom during intercourse for 12 months after treatment and they did not fathered a child in this period. A condom was used also by vasectomized men (as well as during intercourse with a male partner or sterile female partner) as white blood cells (WBCs) are a normal part of semen and transmission of tisagenlecleucel transduced cells may occur.</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prior treatment with any prior anti-CD19/anti-CD3 therapy, or any other anti-CD19 therapy 2. Treatment with any prior gene therapy product 3. Active central nervous system (CNS) involvement by malignancy 4. Prior AlloSCT 5. Eligible for and consenting to autologous SCT 6. Chemotherapy other than LD chemotherapy within 2 weeks of infusion
--	--

	<p>7. Investigational medicinal product within the last 30 days prior to screening. Note: Investigational therapies were not used at any time while on study until the first progression following tisagenlecleucel infusion.</p> <p>8. The following medications were excluded:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Steroids: Therapeutic doses of steroids were stopped >72 hours prior to leukapheresis and >72 hours prior to tisagenlecleucel infusion. However, the following physiological replacement doses of steroids were allowed: <12 mg/m²/day hydrocortisone or equivalent b. Immunosuppression: Any other immunosuppressive medication was stopped ≥ 2 weeks prior to leukapheresis and ≥ 2 weeks prior to tisagenlecleucel infusion. This could include check point inhibitors (monoclonal antibodies and small molecule modulators). c. Antiproliferative therapies other than LD chemotherapy within 2 weeks of leukapheresis and 2 weeks prior to infusion <ul style="list-style-type: none"> • Short acting drugs used to treat leukemia or lymphoma (e.g. TKIs, and hydroxyurea) was stopped >72 hour prior to leukapheresis and >72 hours prior to tisagenlecleucel infusion • Other cytotoxic drugs, including low dose daily or weekly maintenance chemotherapy, were not given within two weeks prior to leukapheresis and within two weeks prior to tisagenlecleucel infusion. • Fludarabine may be associated with prolonged lymphopenia. This was taken into consideration when evaluating the optimal timing for leukapheresis collection. d. Antibody use including anti-CD20 therapy within four weeks prior to infusion or five half-lives of the respective antibody, whichever is longer. Note: Rituximab is excluded within four weeks prior to infusion. e. CNS disease prophylaxis must be stopped >1 week prior to tisagenlecleucel infusion (e.g. intrathecal methotrexate) <p>9. Prior radiation therapy within 2 weeks of infusion</p> <p>10. Active replication of or prior infection with hepatitis B or active hepatitis C (hepatitis C virus ribonucleic acid-positive)</p> <p>11. Human immunodeficiency virus-positive patients</p> <p>12. Uncontrolled acute life threatening bacterial, viral or fungal infection (e.g. blood culture positive ≤ 72 hours prior to infusion)</p> <p>13. Unstable angina and/or myocardial infarction within 6 months prior to screening</p> <p>14. Previous or concurrent malignancy with the following exceptions:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Adequately treated basal cell or squamous cell carcinoma (adequate wound healing is required prior to study entry) b. In situ carcinoma of the cervix or breast, treated curatively and without evidence of recurrence for at least 3 years prior to the study c. A primary malignancy which has been completely resected and in complete remission for ≥ 5 years <p>15. Pregnant or nursing (lactating) women. Note: female study participants of reproductive potential had a negative serum or urine pregnancy test performed within 24 hours before lymphodepletion</p> <p>16. Intolerance to the excipients of the tisagenlecleucel cell product</p> <p>17. Cardiac arrhythmia not controlled with medical management</p> <p>18. Prior treatment with any adoptive T cell therapy</p>
--	---

	<p>19. Patients with T-cell rich/histiocyte rich large B-cell lymphoma, primary cutaneous large B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Epstein-Barr virus-positive DLBCL of the elderly, Richter’s transformation, and Burkitt lymphoma.</p> <p>20. Patients with active neurological auto immune or inflammatory disorders (e.g. Guillain-Barré Syndrome, amyotrophic lateral sclerosis)</p>
Intervention	A single dose of 1 to 5 x 10 ⁸ of autologous CTL019 transduced cells.
Baseline characteristics	<p>Among the 111 infused patients with diffuse large B-cell lymphoma that were infused at the December 2017 data cutoff, the median age was 56 years (range 22-76 years). The median number of previous therapies was 3 (range 1-6). Median ECOG performance status score was 0 (range 0-1). 55% of patients suffered from refractory disease and 49% had undergone previous autologous stem-cell transplantation. 19% suffered from transformed follicular lymphoma.</p> <p>Among the 115 infused patients with diffuse large B-cell lymphoma that were infused at the May 2018 data cutoff, the median age was 56 years (range 22-76 years). The median number of previous therapies was 3 (range 1-6). Median ECOG performance status score was 0 (range 0-1). 54% of patients suffered from refractory disease and 49% had undergone previous autologous stem-cell transplantation. 18% suffered from transformed follicular lymphoma.</p> <p>Further information on baseline characteristics is offered in Table 13, section 5.1, alongside the other included trials</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary Outcome Measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall Response Rate (ORR) [Time Frame: 5 years] <p>Secondary Outcome Measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidence and severity of adverse events (AEs) [Time Frame: 5 years] • Time to response (TTR) [Time Frame: 5 years] • Duration of overall response (DOR) [Time Frame: 5 years] • Event free survival (EFS) [Time Frame: 5 years] • Progression free survival (PFS) [Time Frame: 5 years] • Overall survival (OS) [Time Frame: 5 years] • In vivo cellular Pharmacokinetic (PK) profile of CTL019 transduced cells into target tissues [Time Frame: 5 years] • Incidence of immunogenicity to CTL019 [Time Frame: 5 years] • Number of Participants with presence of exposure to replication-competent lentivirus (RCL) as Assessed by quantitative polymerase chain reaction (qPCR) [Time Frame: 5 years] • Prevalence of immunogenicity to CTL019 [Time Frame: 5 years]
Method of analysis	All efficacy analyses were per-protocol analyses. Overall survival, event-free survival and duration of overall response were estimated with the use of the Kaplan–Meier method. The ORR was estimated with the use of 95% confidence intervals.
Subgroup analyses	All efficacy analyses were prespecified per-protocol analyses of the population that received the study intervention.

Table 9 - Main study characteristics – A2101J

Trial name	A2101J
NCT number	NCT02030834
Objective	Autologous T cells that express a CD19-directed CAR (CTL019) were used to treat patients with diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma that had relapsed or was refractory to previous treatments. Patients were monitored for response to treatment, toxic effects, the expansion and persistence of CTL019 cells in vivo, and immune recovery.
Publications – title, author, journal, year	Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. Schuster SJ et al. The New England Journal of Medicine. 2017.
Study type and design	Ongoing, open-label, single-arm, phase IIa study. Crossover not applicable.
Follow-up time	May 2017 data cut: Median follow-up of 28.6 months (range 3.5-37.9 months)
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> •Male or female subjects with CD19+ B cell lymphomas with no available curative treatment options (such as autologous or allogeneic SCT) who have a limited prognosis (several months to <2 year survival) with currently available therapies will be enrolled. The study will enroll 51 evaluable subjects as follows: •CD19+ Lymphoma <p><u>Cohort A Subjects:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> a. Follicular lymphoma, previously identified as CD19+: i. At least 2 prior chemotherapy or immunochemotherapy regimens (not including single agent monoclonal antibody therapy) ii. Patients who progress within 2 years after second or higher line of therapy will be eligible. For instance, patients who have progression of lymphoma < 2 years after second or greater line therapy, but who have responded to their most recent treatment (3rd line or higher) will be eligible. Patients may have progression, stable disease or responding disease at the time of enrollment. iii. Patients with a history of large cell transformation are eligible. b. Mantle cell lymphoma, previously identified as CD19+: i. Beyond 1st CR with relapsed disease, progressive disease during first line rituximab-chemotherapy combination, or persistent disease after first line rituximab-chemotherapy combination and not eligible or appropriate for conventional allogeneic or autologous SCT. ii. Relapsed after prior autologous SCT. c. Diffuse large B cell lymphoma, previously identified as CD19+: i. Residual disease after primary therapy and not eligible for autologous SCT ii. Relapsed or persistent disease after prior autologous SCT iii. Beyond 1st CR with relapsed or persistent disease and not eligible or appropriate for conventional allogeneic or autologous SCT iv. Patients with an antecedent history of follicular lymphoma or CLL/SLL are eligible. <p><u>Cohort B Subjects:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> a. Diffuse large B cell lymphoma, previously identified as CD19+: i. Residual disease after primary therapy and not eligible for autologous SCT ii. Relapsed or persistent disease after prior autologous SCT iii. Beyond 1st CR with relapsed or persistent disease and not eligible or appropriate for conventional allogeneic or autologous SCT iv. Patients with an antecedent history of follicular lymphoma or CLL/SLL are eligible. v. Patients with T cell/histiocyte-rich disease as confirmed by surgical pathology report <p><u>Cohort C Subjects:</u></p>

	<p>a. Diffuse large B cell lymphoma, previously identified as CD19+: i. Residual disease after primary therapy and not eligible for autologous SCT ii. Relapsed or persistent disease after prior autologous SCT iii. Beyond 1st CR with relapsed or persistent disease and not eligible or appropriate for conventional allogeneic or autologous SCT iv. Patients with an antecedent history of follicular lymphoma or CLL/SLL are eligible.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Age ≥18 years •Creatinine < 1.6 mg/dL •ALT/AST < 3x upper limit of normal •Bilirubin <2.0 mg/dL, unless subject has Gilbert's Syndrome (<3.0 mg/dL) •Any relapse after prior autologous SCT will make patient eligible regardless of other prior therapy. •Patients with relapsed disease after prior allogeneic SCT (myeloablative or non-myeloablative) will be eligible if they meet all other inclusion criteria and: <ol style="list-style-type: none"> 1. Have no active GVHD and require no immunosuppression 2. Are more than 6 months from transplant •Measurable or assessable disease according to the "Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma" (Cheson et al., J. Clin. Onc., 1999)108. Patients in complete remission with no evidence of disease are not eligible. •Performance status (ECOG) 0 or 1. •Left Ventricle Ejection Fraction (LVEF) > 40% confirmed by ECHO/MUGA •Written informed consent is given. Successful T cell test expansion (first 10 subjects). <p>Exclusion Criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> •Pregnant or lactating women. The safety of this therapy on unborn children is not known. Female study participants of reproductive potential must have a negative serum pregnancy test at enrollment. A urine pregnancy test will be performed within 48 hours before infusion. •Uncontrolled active infection. •Active hepatitis B or hepatitis C infection. •Concurrent use of systemic steroids. Recent or current use of inhaled steroids is not exclusionary. For additional details regarding use of steroids •Any uncontrolled active medical disorder that would preclude participation as outlined. •Class III/IV cardiovascular disability according to the New York Heart Association Classification •HIV infection. •Patients with active CNS involvement by malignancy. Patients with prior CNS disease that has been effectively treated will be eligible providing treatment was >4 weeks before enrollment •Patients in complete remission with no assessable disease. •Patients with a known history or prior diagnosis of optic neuritis or other immunologic or inflammatory disease affecting the central nervous system.
Intervention	14 patients with diffuse large B-cell lymphoma received 1.00×10^8 to 5.00×10^8 CTL019 cells as a single infusion.
Baseline characteristics	Among the 14 patients with diffuse large B-cell lymphoma that were treated, the median age was 58 years (range 25-77 years). 3 patients (21%) were females and the median number of previous therapies was 3 (range 1-8). Median ECOG performance status score was 1 (range 0-1). 12 patients (86%) suffered from refractory disease and 7 patients (50%) had undergone autologous stem-cell transplantation. 3 patients (21%) had bone marrow involvement and 8 patients (57%) had elevated lactate dehydrogenase.

	Further information on baseline characteristics is offered in Table 13, section 5.1, alongside the other included trials
Primary and secondary endpoints	The primary objective of the study was the overall response rate at 3 months for all patients receiving the protocol-specified dose of CTL019 cells, with the response evaluated with the use of the 1999 International Working Group response criteria; complete response was confirmed on 18F-fluorodeoxyglucose–positron-emission tomography. Response rates for diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma were analyzed separately as secondary objectives.
Method of analysis	All efficacy analyses were per-protocol analyses. Progression-free survival and duration of response were estimated with the use of the Kaplan–Meier method. The median survival time and probability of survival were estimated with the use of 95% confidence intervals.
Subgroup analyses	Characteristics of the diffuse large B-cell population were CD19+ diffuse large B-cell lymphoma with no curative treatment options, a limited prognosis (<2 years of anticipated survival), and a partial response to or stable disease after the most recent therapy. Patients were eligible if they had measurable disease after primary and salvage therapies, had relapsed or residual disease after autologous stem-cell transplantation, or were not eligible for autologous or allogeneic stem-cell transplantation. The subgroup analysis was pre-specified and according to per-protocol. The validity of estimates was ensured by using 95% confidence intervals, but as no formal hypothesis testing was undertaken there was no calculation of statistical power.

Table 10 - Main study characteristics – ORCHARRD

Trial name	ORCHARRD
NCT number	NCT01014208
Objective	To compare the efficacy of ofatumumab versus rituximab in combination with DHAP as salvage treatment, followed by HDT and ASCT (HDT/ASCT) in patients with relapsed or refractory DLBCL, aiming to improve response and PFS.
Publications – title, author, journal, year	Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study, Journal of Clinical Oncology, volume 35, 2017
Study type and design	Open-label, parallel-arm, patients randomized to investigational drug or active comparator, phase 3 trial
Follow-up time	Median follow-up was 10.9 months (22.2 months for patients still alive)
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adult Subjects (male or female) with CD20 positive DLBCL or grade 3b follicular lymphoma (FL) at original diagnosis. Refractory to, or relapsed following, first-line treatment with rituximab combined with anthracycline- or anthracenedione-based chemotherapy as defined by the protocol. • CT with involvement of 2 or more clearly demarcated lesions/ nodes with a long axis > 1.5 cm and short axis \geq 1.0cm or 1 clearly demarcated lesion/ node with a long axis > 2.0 cm and short axis \geq 1.0 cm. • Baseline FDG-PET scans must demonstrate positive lesions compatible with CT defined anatomical tumor sites. • Age 18 yrs or older. • ECOG performance status of 0, 1 or 2. • Eligible for high dose chemotherapy and ASCT. • Resolution of toxicities from first-line therapy to a grade that in the opinion of the investigator does not contraindicate study participation. • Signed written informed consent. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Previous cancer therapy for lymphoma, with the exception of first-line rituximab/ anthracycline- or anthracenedione-based chemotherapy, monotherapy rituximab prior to or combined with first-line chemotherapy, as maintenance therapy, and radiotherapy in a limited field or as a part of the first-line treatment plan. • Any anti-cancer therapy, except limited field radiotherapy, within 2 weeks prior to start of study therapy. • Planned post-randomization chronic glucocorticoid use (limited acute use is allowed and defined by the protocol) unless administered as therapy for mild COPD or asthma.

	<ul style="list-style-type: none"> • Clinically significant cardiac disease, active or chronic infections, serious significant diseases, other cancer within last 5 years. History of significant cerebrovascular disease. • Prior treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies with the exception of rituximab. • Abnormal/ inadequate WBC count, liver, and kidney function. • Pregnant or lactating women or female patients of child-bearing potential (or male patients with such partners) not willing to use adequate contraception during and up to 1 year following dosing completion.
Intervention / Comparator	223 patients commenced R-DHAP, 222 commenced O-DHAP
Baseline characteristics	<p>A total of 445 of 447 randomly assigned patients were included in the intention-to-treat and safety populations. Approximately 36% of patients were in follow-up at the time of study termination. Baseline characteristics were well-balanced between treatment arms. Median age was 57 years, and 17% were older than 65 years of age. Only 29% of patients had experienced CR of > 1 year in duration after first-line treatment; all others had experienced disease progression within 1 year, or were refractory to, first line treatment, including 16% of patients with primary PD.</p> <p>More details are provided in table 13</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Progression-free Survival as Assessed by Independent Reviewers Time Frame: From randomization until the date of stable disease after two cycles of salvage chemotherapy, progression, or death (assessed for up to 5 years)</p> <p>Progression-free survival is defined as the interval of time from the randomization date until the date of stable disease (SD; failure to attain the criteria needed for a CR or PR and no fulfillment of the criteria for progressive disease [PD]) after two cycles of salvage chemotherapy, progression, or death, whichever occurs first. Disease progression was based on the assessments of independent reviewers for the disease under study. Disease progression was based on imaging data via the Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (RRCML)</p> <p>Secondary endpoints included:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Number of Participants With Overall Response (OR) and Complete Response (CR) After Salvage Chemoimmunotherapy • Number of Participants With Overall Response (OR) and Complete Response (CR) Three Months After Autologous Stem Cell Transplant • Event-free Survival • Overall Survival (OS) • Number of Participants With the Ability to Mobilize at Least 2 Million Cluster of Differentiation (CD)34+ Cells Per Kilogram From Peripheral Blood • Number of Participants Completing Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) • Change From Baseline in Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) During Treatment • Change From Baseline in the Functional Assessment of Cancer Therapy Lymphoma Trial Outcome Index (FACT-Lym TOI) Total Score During Treatment

	<ul style="list-style-type: none"> • Time to Neutrophil and Platelet Recovery After Each Cycle of Salvage Chemotherapy • Time to Engraftment After High-dose Therapy (HDT)/ASCT
Method of analysis	<p>PFS, the primary end point, was defined as the time from random assignment until SD after cycle 2, progression, or death from any cause, whichever came first. Failure to achieve response after two cycles was considered treatment failure and included as an event. Secondary end points were response after completion of salvage therapy and 3 months post-ASCT; mobilization failure and recovery of neutrophil and platelet counts after each cycle of salvage therapy; completion of HDT/ASCT; successful engraftment; OS; and EFS. Events for EFS were defined as those for PFS, including commencement of new antilymphoma treatment. Statistical significant on primary endpoint was reported as a HR with 95% CI</p>
Subgroup analyses	<p>PFS in subgroups were analyses according to primary endpoint. Subgroups included: Patient without CR or CR of <1 year in duration after first line therapy Patients that were PET positive vs PET negative</p>

Table 11 - Main study characteristics – CORAL EXT-1

Trial name	CORAL
NCT number	NCT00137995
Objective	<p>The main objective of the CORAL study was to compare two salvage regimens (R-DHAP (rituximab, dexamethasone, cytarabine, cisplatinum) or R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatinum, etoposide))</p> <p>Secondary objective: The CORAL study provided a unique opportunity to look at 75 patients who relapsed after BEAM/ASCT and to shed more light on the outcome and prognostic factors in this population who had an initial response to first salvage treatment.</p>
Publications – title, author, journal, year	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 Transplantation (2017) 52
Study type and design	Open label, randomized phase 3 trial
Follow-up time	Median follow-up: 32.8 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>To qualify for the subgroup analysis, patients had to have relapsed after one ASCT</p> <p>General study criteria</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with CD20-positive diffuse large B-cell lymphoma. Disease must be histologically proven in case of relapse or partial response. • Aged 18 to 65 years • First relapse after complete remission (CR), less than partial remission (PR) or partial response to first line treatment not achieving documented or confirmed complete remission. • Eligible for transplant • Previously treated with chemotherapy regimen containing anthracyclines with or without rituximab. • ECOG performance status 0 to 2. • Minimum life expectancy of 3 months. • Signed written informed consent prior to randomization. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Burkitt, mantle-cell and T-cell lymphoma. • CD20-negative diffuse large cell lymphoma • Documented infection with HIV and hepatitis B virus [HBV] (in the absence of vaccination) • Central nervous system or meningeal involvement by lymphoma. • Not previously treated with anthracycline-containing regimens

	<ul style="list-style-type: none"> • Prior transplantation • Contra-indication to any drug contained in the chemotherapy regimens. • Any serious active disease or co-morbid condition (according to the investigator's decision and information provided in the Investigational Drug Brochure [IDB]). • Poor renal function (creatinine level > 150µmol/l or 1.5-2.0 x upper limit of normal [ULN]); poor hepatic function (total bilirubin level > 30mmol/l [> 1.5 x ULN], transaminases > 2.5 maximum normal level) unless these abnormalities are related to the lymphoma; poor bone marrow reserve as defined by neutrophils < 1.5G/l or platelets < 100G/l, unless related to bone marrow infiltration. • Any history of cancer during the last 5 years with the exception of non-melanoma skin tumors or stage 0 (in situ) cervical carcinoma. • Treatment with any investigational drug within 30 days before planned first cycle of chemotherapy and during the study. • Pregnant women • Adult patients unable to provide informed consent because of intellectual impairment.
Intervention	<p>Salvage therapy including: ICE-like, DHAP-like, Gemitabine-containing, CHOP-like, Miscellaneous</p> <p>Second transplantation including: ASCT, Allo-SCT, no transplantation</p>
Baseline characteristics	<p>The median age at relapse was 56.1 years (range 20.9–67.7), and the sex ratio was 51 males/24 females. For the patients in the second relapse, tIPI could be determined and was 0–2 in 71.6% and 42 in 28.4%. Of these patients, 49.3% were in the rituximab arm, and 45.3% were in the observation arm of the CORAL study; 5.3% relapsed before the second randomization</p> <p>More details are provided in table 13</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Overall survival was considered as the only relevant endpoint</p>
Method of analysis	<p>OS defined as the time from the date of relapse after ASCT until death. The median follow-up was 32.8 months (range 24.3–45.8 months). The Kaplan–Meier method was used to estimate the OS. The Wilcoxon's signed-rank test or χ^2-test was used to compare the patient characteristics. Cox regression analysis was used to calculate the hazard ratio (HR) between different patient categories.</p>
Subgroup analyses	<p>Subgroups were identified and compared according to prognostic factors including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tertiary IPI at second relapse: 0-2 ; >2 • DFI after ASCT: <6 months; >/=6, <12 months; >/=12 months • Response to third-line therapy: CR/Cru; PR; s.d./PD • Transplantation: Yes ; No

Table 12 - Main study characteristics – CORAL EXT-2

Trial name	CORAL
NCT number	NCT00137995
Objective	<p>The main objective of the CORAL study was to compare two salvage regimens (R-DHAP (rituximab, dexamethasone, cytarabine, cisplatinum) or R-ICE (rituximab, ifosfamide, carboplatinum, etoposide))</p> <p>Secondary objective: Investigate the overall survival in the 203 remaining patients who did not proceed to per-protocol ASCT and who were candidates for a third-line regimen</p>
Publications – title, author, journal, year	Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study, Bone Marrow Transplantation, 2016
Study type and design	Open label, randomized phase 3 trial
Follow-up time	Patients were recruited between July 2003 and June 2008, median follow up was 30.1 months for the 203 patients included in this sub-analysis
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Specific criteria to qualify for this sub-analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients failing to proceed to per-protocol ASCT but who were candidates for a third-line regime. <p>General study criteria</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with CD20-positive diffuse large B-cell lymphoma. Disease must be histologically proven in case of relapse or partial response. • Aged 18 to 65 years • First relapse after complete remission (CR), less than partial remission (PR) or partial response to first line treatment not achieving documented or confirmed complete remission. • Eligible for transplant • Previously treated with chemotherapy regimen containing anthracyclines with or without rituximab. • ECOG performance status 0 to 2. • Minimum life expectancy of 3 months. • Signed written informed consent prior to randomization. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Burkitt, mantle-cell and T-cell lymphoma. • CD20-negative diffuse large cell lymphoma • Documented infection with HIV and hepatitis B virus [HBV] (in the absence of vaccination) • Central nervous system or meningeal involvement by lymphoma.

	<ul style="list-style-type: none"> • Not previously treated with anthracycline-containing regimens • Prior transplantation • Contra-indication to any drug contained in the chemotherapy regimens. • Any serious active disease or co-morbid condition (according to the investigator's decision and information provided in the Investigational Drug Brochure [IDB]). • Poor renal function (creatinine level > 150µmol/l or 1.5-2.0 x upper limit of normal [ULN]); poor hepatic function (total bilirubin level > 30mmol/l [$> 1.5 \times$ ULN], transaminases > 2.5 maximum normal level) unless these abnormalities are related to the lymphoma; poor bone marrow reserve as defined by neutrophils < 1.5G/l or platelets < 100G/l, unless related to bone marrow infiltration. • Any history of cancer during the last 5 years with the exception of non-melanoma skin tumors or stage 0 (in situ) cervical carcinoma. • Treatment with any investigational drug within 30 days before planned first cycle of chemotherapy and during the study. • Pregnant women • Adult patients unable to provide informed consent because of intellectual impairment.
Intervention	<p>Salvage therapy including: ICE-like, DHAP-like, Gemcitabine-containing, Dexamethasone-BEAM, CHOP-like, Miscellaneous</p> <p>Transplantation including: ASCT, Allo-SCT, no transplantation</p>
Baseline characteristics	<p>203 patients were included in the analysis, median age was 55 (19-65) at CORAL inclusion, 61.1% of patients were men. The percentage of patients, for whom information was available with IPI score at CORAL failure 0 or 1 was 30.4%, 2-3 was 52.2% and 4-5 was 17.4%</p> <p>More details are provided in table 13</p>
Primary endpoints	Overall survival was considered as the only relevant endpoint
Method of analysis	OS defined as the time from the date of the patients was declared having failed CORAL induction until death. The median follow up was 30.1 month. The Kaplan–Meier method was used to estimate the OS. The Wilcoxon's signed-rank test or χ^2 -test was used to compare the patient characteristics. Cox regression analysis was used to calculate the hazard ratio (HR) between different patient categories.
Subgroup analyses	<p>Subgroups were identified and compared according to prognostic factors including:</p> <p>Tertiary IPI at second relapse: 0-2 ; >2</p> <p>Third-line immunotherapy: Yes , No</p> <p>Response to third-line therapy: CR/Cru; PR; s.d./PD</p> <p>Transplantation: Yes ; No</p> <p>Transplantation: Type; ASCT</p>

5 What clinically added value does tisagenlecleucel offer compared to current standard of care for adult patients (>18years) with relapsed or refractory DLBCL after two or more prior lines of systemic therapy?

5.1 Presentation of relevant studies

The pivotal trial JULIET (C2201) and the supportive study A2101J provide the evidence base for Kymriah in DLBCL. Both trials are single arm phase two trials. For that reason, a comparator was sought in the literature. Two extensions of the CORAL trial were identified. CORAL EXT-1 provides a benchmark of the efficacy of standard of care in third line for patients not responding to the first salvage attempt, i.e. without a prior ASCT. CORAL EXT-2 provides a benchmark for the efficacy of standard of care in third line for patients relapsing after responding to the first salvage attempt but relapsing following an ASCT. These four studies meet our defined inclusion/exclusion criteria.

A fifth study was included to provide a benchmark for safety of R+DHAP (and ofatumumab+DHAP, O+DHAP). This benchmark should be interpreted with caution as the patients in this study underwent their first salvage attempt. Novartis considers this a conservative benchmark for the safety of standard of care, as patients in their first salvage attempt may be in a better performance status than patients in their second, or later, salvage attempts.

Patients who received more prior therapies may be expected to have worse efficacy outcomes compared to those who received fewer lines of prior therapy. Likewise, patients with a higher IPI are likely to have worse efficacy outcomes compared to those who a lower IPI. The same is true for ECOG, however, the ECOG performance status is a part of the IPI calculation. Patients in the CORAL extension studies were generally comparable to patients in the Kymriah trials. However, Kymriah patients were more heavily pre-treated and had more double/triple-hit mutations than patients in the CORAL extension studies. Double/triple-hit mutations are a known effect-modifiers and this should therefore be taken into consideration in the comparative analyses.

The baseline characteristics in the five studies are presented in Table 13, including a further breakdown of the two data cuts for JULIET.

Table 13 – Baseline characteristics in the five studies included

	JULIET (C2201)		A2101J DLBCL pts (n=14)	ORCHARRD R-DHAP (n=223)	CORAL EXT-1 (n=75)	CORAL EXT-2 (n=203)
	Dec 2017 (n=111)	May 2018 (n=115)				
Age, median (range)	56 (22 to 76)	56 (22 to 76)	58 (25 to 77)	56 (18 to 79)	56 (21 to 68)	55 (19 to 65)
Male, n(%)	68 (61)	71 (62)	11 (79)	135 (61)	51 (68)	124 (61)
Histology						
DLBCL, not otherwise specified	88 (79)	92 (80)	11 (79)	208/220 (95)	N/A*	N/A*
TFL	21 (19)	21 (18)	3 (21)	0 (0)		
other	2 (2)	2 (2)	0 (0)	12/220 (5)		
Refractory to last line	61 (55)	62 (54)	12 (86)	135 (61)	75 (100)	0 (0)
Double/triple-hit (undefined)	19/70 (27)	20/73 (27)	2/5 (40)	N/A	1/26 (4)	6/54 (11)
c-MYC	N/A	N/A	N/A	N/A	3/27 (11)	10/54 (19)
BCL2	N/A	N/A	N/A	N/A	11/26 (42)	13/57 (23)
BCL6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ECOG, median (range)	0 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-2)	N/A	N/A
Cell of origin				N/A		
Germinal center B-cell type	63/108 (58)	63/112 (56)	7/12 (58)		16/44 (36)	48/102 (47)
Non-germinal center B-cell type	45/108 (42)	49/112 (44)	5/12 (42)		28/44 (64)	54/102 (53)
Prior therapies, median (range)	3 (1 to 6)	3 (1 to 6)	3 (1 to 8)	1 (N/A)	2 (N/A)	2 (N/A)
IPI at study entry, n(%)			N/A		N/A**	
<2	31 (28)	31 (27)		133/220 (60)		35/115 (30)
>=2	80 (72)	84 (73)		87/220 (39)		80/115 (70)
Bone marrow involvement,n(%)	8 (7)	8 (7)	3 (21)	12 (5)	N/A	N/A
Prior ASCT, n(%)	54 (49)	56 (49)	7 (50)	0 (0)	75 (100)	0 (0)

Abbreviations: ASCT = Autologous stem cell transplantation; DLBCL = diffuse large B-cell Lymphoma; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance

Status; IPI = international prognostic index; N/A = not available; R-DHAP = Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and cisplatin; TFL = transformed follicular lymphoma

* 13 of the original 396 (3.3%) patients in the CORAL trial did not have DLBCL. It is not known if this is unchanged in the CORAL EXT-1 and EXT-2

** IPI reported as 0-2 and >2 (71.6% and 28.4%, respectively)

5.2 Results per study

In Table 14, the efficacy results per study is summarized.

The safety data for Kymriah versus R-DHAP in the ORCHARRD is provided in Section 5.3.2.

Table 14 – Results per study in the four studies used to assess efficacy of Kymriah and Standard of Care

	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 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) at 18 months (95% CI)	65 (49 to 78) N/A	63.5 (47.8 to 75.6) 63.5 (47.8 to 75.6)	85.7 (N/A) 85.7 (N/A)	N/A N/A	N/A N/A
Progression-free survival (PFS)					
Events, n (%)	66 (59.5)	68 (59.1)	N/A	N/A	N/A
Median, months (95% CI)	2.9 (2.2 to 4.2)	2.9 (2.3 to 4.2)	3.2 (0.9 to NE)	N/A	N/A
% event free probability at 12 months (95% CI) at 24 months (95% CI)	33.7 (24.4 to 43.2) N/A	34.9 (25.7 to 44.2) 34.9 (25.7 to 44.2)	43 (18 to 66) 43 (18 to 66)	N/A N/A	N/A N/A
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)
Health-related quality of life (HRQoL)					
SF-36 change: baseline to 1 year					
Physical health total score	2.7	1.9	N/A	N/A	N/A
Mental health total score	3.3	2.9			
FACT-Lym change: baseline to 1 year	11.6	9.6	N/A	N/A	N/A

Abbreviations: CI = Confidence interval; CR = Complete response; DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; FACT-Lym = Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; N/A = Not available; NE = Not estimable; PR = partial response; SF-36 = 36-Item Short Form Survey

* 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

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

^ 95% CI calculated using https://www.medcalc.org/calc/test_one_proportion.php

5.3 Comparative analyses

As an addition to the narrative assessment of Kymriah in r/r DLBCL, Novartis conducted a matching adjusted indirect comparison (MAIC) of JULIET versus the CORAL extension studies. The details of this analysis can be found in Section 7, MAIC Appendix.

5.3.1 Overall Survival

As C2201 (JULIET) was a single arm phase II trial, Novartis conducted a MAIC against the main comparator studies identified in the systematic literature review; the CORAL extension studies. The results of this analysis was also shared with EMA in the assessment of Kymriah in r/r DLBCL and the results were based on the Dec 2017 data cut [1]. However, the Dec 2017 data cut of is no longer the most recent and for that reason we consider the MAIC published in the EMA a supportive analysis. The results of the MAIC using either the Dec 2017 or the May 2018 data cut from JULIET are summarized in Table 15 below.

Table 15 – OS of Kymriah versus Standard of Care (CORAL extension studies) from MAIC analyses

MAIC	C2201 (JULIET) Data cut	OS Hazard Ratio (95% CI)	Source
Main analysis	May 21, 2018 (all 115 patients infused)	0.42 ^[a] (0.32 to 0.55)	Section 7, MAIC appendix
Supportive	Dec 7, 2017 (111 patients infused, 4 pending infusion)	0.41 ^[a] (0.31 to 0.54)	EPAR p 111-113 [15]

Abbreviations: CI = Confidence interval; EPAR = European public assessment reports; MAIC = Matching adjusted indirect comparison; OS = Overall survival;
[a] OS from last relapse.

The HR (95% CI) of 0.42 (0.32 to 0.55) indicates that Kymriah is associated with a more than 50% reduction in the risk of death. The narrow confidence intervals from the MAIC is indicative of a substantial certainty of the added benefit.

A description of the limitations of the analysis is offered in Section 7.4.2 – Limitations.

Table 16 summarizes the OS results from C2201 (JULIET), the supportive study A2101J, and from the two CORAL extensions. A 2 year survival of 39.6% (95% CI of 28.4% to 50.6%) was observed in JULIET and supported by A2101J. 2 year survival in the CORAL extensions studies was reported to be 15.7% to roughly 30%. As such, the absolute risk reduction exceeded the 10% at 2 years, which was defined as the MCID in the Medicines Council protocol.

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

	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 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)	49.0 (38.5 to 58.7)	48.3 (38.4 to 57.4)	~65 (N/A)	39.1 (N/A)	23.0 (16.8 to 29.8)
at 24 months (95% CI)	N/A	39.6 (28.4 to 50.6)	~45 (N/A)	~30 (N/A)	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

5.3.2 Adverse Events

The protocol from the Medicines Council posed three questions on adverse events: One regarding the percentage of patients with one or more serious adverse events (SAEs) following treatment with Kymriah and Standard of Care, a second regarding a narrative description of CRS and a final regarding a narrative description of neurological side effects.

Serious adverse events

The safety data from the Dec 2017 data cut will be published in NEJM [1]. However, in this data cut, 4 patients were still pending infusion.

Thus, for the question on SAEs, the newest data cut off for C2201 (JULIET), May 2018 n=115 infused, was chosen. As of this data cut, no patients were pending infusion and enrollment was complete. Some of the efficacy and safety data from the May 2018 data cut of JULIET will be presented at ASH 2018 [16]; however, the safety information in Table 17 is largely unpublished.

As a comparator, the ORCHARRD study [3] was identified as the best available alternative. In addition to the narrative comparison across studies, there are two central limitations to be aware of. Firstly, the ORCHARRD study is a second line study and patients are most likely in a less severe condition and this may impact the number of, and severity of, SAEs. While the ORCHARRD study also included patients with ECOG performance status 2, the IPI scores were substantially lower in the ORCHARRD study, see baseline characteristics in Table 13. This underscores the increased likelihood of a better outcome for patients in the ORCHARRD study as compared to the patients in JULIET. Secondly, the ORCHARRD study grouped safety data from the rituximab+DHAP with the ofatumumab+DHAP but confirmed that results were generally similar across treatment arms:

“A total of 233 patients (52%) had one or more serious AE (SAE) during the study. Incidence of SAEs was similar between treatment arms. The most frequently reported SAE was febrile neutropenia (13%), followed by acute renal failure (5%), thrombocytopenia (5%), and vomiting (5%). Fatal SAEs were infrequent (6%) during the study and were mainly related to infectious complications and reported in a similar proportion of patients in both treatment group.”

When comparing the overall rate of SAEs suspected to be related to Kymriah (48.7%) to the standard of care (52.4%), the numerical difference does not meet the MCID defined by the Medicines Council. See Table 17 for details.

Notably, no treatment-related mortality was reported in the C2201 (JULIET) trial as of the newest data cut off (May 2018, n=115 infused)[16], nor in the A2101J [7].

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

	C2201 [16] JULIET n = 115 May 2018			ORCHARRD [3] (R-DHAP + O-DHAP cohort) n = 445		
Preferred term	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, dexamethason; R-DHAP = rituximab, cisplatin, cytarabine, dexamethasone; SAE = Serious adverse event

As the SAE event rates differ from the reporting of grade 3/4 events, we remind the reader to not look for a 1:1 overlap between SAEs and grade 3/4, e.g. in CRS.

Narrative description of CRS

Cytokine release syndrome is an on-target toxicity resulting from the expected expansion and activation of modified T-cells and related killing of normal and malignant CD19+ cells. It presents as an acute process associated with a spectrum of clinical symptoms and a substantial but transient surge in pro-inflammatory cytokines, most notably interleukin 6 (IL-6). CRS has been observed across CD19-directed CAR-T therapies (Kymriah, Yescarta, lisocabtagene maraleucel, others) as well as with the CD19-CD3-bispecific antibody Blincyto (blinatumomab). Clinically, CRS generally develops in the first two weeks post-infusion. It typically begins with milder symptoms such as fever, myalgias, nausea and vomiting, that may develop into more severe symptoms with increasing fever, hypotension, respiratory distress, coagulopathy, and renal insufficiency. Many cases of mild CRS are managed by low-grade intervention. Patients experiencing more advanced grades may require additional supportive care, with severe cases requiring intensive care admission. Treatment may in these cases consist of directed anti IL-6 therapy (tocilizumab), high-dose vasopressors, low dose steroids, mechanical ventilation, and fibrinogen substitution. A comprehensive Kymriah CRS treatment algorithm has been developed to guide clinical practice. CRS usually resolves in a median of 7 days and only a few cases of persistent CRS contributing to fatal outcomes are reported with Kymriah, described below. There is a significant clinical overlap between CRS and Macrophage Activation Syndrome (MAS) and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

(HLH). CRS also shares a similar clinical presentation with cytokine storm, but contrary to the latter, which is a tumor-independent reaction, CRS is an on-target effect and it is driven by different cytokines than the cytokine storm. Symptoms that cannot be attributed to other etiologies like infection should always be ascribed to CRS and treated per the CRS algorithm, even if MAS or HLH is identified.

CRS seems to have a higher incidence and severity in r/r pediatric and young adult ALL compared to the r/r adult DLBCL population.

In the most recent data cut from C2201/JULIET (n=115 infused, May 2018), 66 patients (57.4%) experienced CRS of any grade, 26 (22.6%) experienced severe CRS (grade 3 and 4) [16], the median time to CRS onset was 3 days and the median duration was 7 days. Out of the 66 patients experiencing CRS 27 patients were admitted to the intensive care unit for CRS management with a median stay of 5.5 days (range, 2 to 34). 7 patients were treated with high-dose vasopressors, 28 patients received oxygen supplementation, 8 patients received mechanical ventilation, 5 patients underwent dialysis and 18 received tocilizumab [16], a drug targeting IL-6 and which usually induces rapid improvement in the patient's condition. Out of the 18 patients receiving tocilizumab, 8 patients had a single dose and the remaining 10 had 2 doses.

As of the May 2018 data cut for C2201/JULIET (n=115 infused), no deaths were attributed to CRS in, nor was this observed in A2101J [7].

In Kymriah trials, CRS has thus far been graded on the Penn grading scale, whereas other CD19-directed CAR-T trials typically use the Lee grading scale. The Penn scale is more conservative than the Lee scale, making comparisons across trials difficult [17]. An effort is underway to harmonize CRS grading and reporting.

Treatment centers certified to administer Kymriah have received mandatory risk management training on the diagnosis, management, as well as patient and guardian education, of CRS.

Narrative description of neurological side effects

Neurological adverse events have, as with CRS, been observed across CD19-directed CAR-T therapies and blinatumomab, although the actual manifestations differ between different CAR-T constructs. Importantly, fatal neurological events, in particular acute cerebral edema, have been reported with other CD19-directed CAR-T therapies, but not with Kymriah. Neurological adverse events can present with various symptoms primarily encephalopathy, agitation, confusion, delirium and in rare cases, seizures. They are generally self-limiting but require careful monitoring and differential diagnostics to rule out other etiologies. Although, a slight cerebral spinal fluid (CSF) enrichment of CD4⁺ CAR-T cells and high-levels of specific cytokines (e.g. IFN- γ , IL-6 and TNF- α) in patients with severe neurotoxicity [18,19], the etiology of these adverse events is not clearly understood, and they can occur with, without, during and after CRS. If they occur during CRS, the CRS treatment algorithm is to be followed. If not, treatment is supportive only. Steroids are discouraged except for severe cases due to the potential lymphocytic effect. Differential diagnostics remains key to ensure no other underlying pathology is responsible for the patient's symptoms, and the recommended workup includes a thorough physical and neurological exam, brain imaging, lumbar puncture, chemistry laboratory workup and EEG.

In the most recent data-cut of C2201, JULIET, (n=115 infused, May 2018), neurologic adverse events occurred in 23 of 115 patients (20%). 13 patients (11.3%) had grade 3 or 4 neurologic events; no patients had grade 3/4 seizures. One case of grade 2 cerebral edema was reported. The most common neurologic events of any grade were confusional state (7.8%), encephalopathy (6.1%), dysphagia (3.5%), aphasia (2.6%), delirium (2.6%), tremor (2.6%), and agitation (1.7%).

In the Dec 2017 data-cut of JULIET, the median time to onset of neurological adverse events was 6 days and median duration was 14 days [1]. Among the thirteen patients who had grade 3/4 events, the majority were resolved by data cutoff (Dec 2017) with supportive treatment following local guidelines (e.g., glucocorticoids) [1]. The majority of patients with grade 3/4 neurological events had concurrent cytokine release syndrome (9 of 13) [1].

Treatment centers certified to administer Kymriah have received mandatory risk management training on the diagnosis, management, as well as patient and guardian education of Kymriah-associated neurological adverse events.

5.3.3 Health-related quality of life

HRQoL was evaluated using SF-36 as well as FACT-Lym in the C2201 (JULIET) trial. HRQoL was measured at baseline every 3 months for patients in CR or PR. As of the latest C2201 (JULIET) data cut from May 2018, there was a consistent positive benefit in HRQoL over time. Table 18 provides further details.

Table 18 – Health related quality of life gain from baseline to 1 year for Kymriah patients

	JULIET (C2201)	
	Dec 2017 (n=111)	May 2018 (n=115)
SF-36 change: baseline to 1 year		
Physical health total score	2.7	1.9
Mental health total score	3.3	2.9
FACT-Lym change: baseline to 1 year	11.6	9.6

Abbreviations: FACT-Lym = Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; SF-36 = 36-Item Short Form Survey

As for SF-36, the MCID assessment required the SD at baseline for all patients. The SDs were reported to be 9.2 for Physical Health and 10.5 for Mental Health in the May 2018 data cut of C2201 (JULIET).

The MCID for physical health would be $9.2 * 0.5 = \underline{4.6}$

The MCID for mental health would be $10.5 * 0.5 = \underline{5.25}$

As of the May 2018 data cut from JULIET, the physical health score was improved by 1.9 and mental health score by 2.9, see Table 18. As such, the MCID defined by the Medicines Council protocol for SF-36 is not met.

Novartis notes that the literature in other disease areas supports a difference of 2.0 as a MCID [20]. We question whether it should be the variability in HRQoL measurements (the SD) that should define the MCID in a disease. In other disease areas, the benefit observed in SF-36 following Kymriah infusion would be considered clinically meaningful.

The results of the FACT-lym confirms this. A 4 point difference in FACT-Lym is considered a MCID and a 9.6 point difference is observed in DLBCL post Kymriah infusion, see Table 18.

5.3.4 Response rate

The Medicines Council has requested a comparison of the number of patients of patients reaching, and maintaining, a CR at 1 year.

A best overall response of CR with Kymriah is reported in 40.4% of patients in the JULIET trial and this is supported by the 42.9% observed in the A2101J. In the CORAL extension studies, standard of care showed a CR rate of 28.4% ((24+55)/(75+203)). See Table 19.

As such, a roughly 12 % difference in CR rates for a naïve comparison.

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

	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 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

To reduce the uncertainty involved with naïve comparisons, Novartis also conducted a MAIC for CR (and ORR) rates for Kymriah versus the CORAL extension studies. The MAIC results conducted with the JULIET data cut of Dec 2017 [1] is provided in the EPAR [15]. The details of this exercise and the MAIC results using the May 2018 data cut is provided in Section 7, the MAIC Appendix. The results of both MAIC analyses are summarized in Table 20 and show a statistically significant CR difference of 12.6% (95% CI 1.8% to 23.4%).

Table 20 – CR rates of Kymriah versus Standard of Care (CORAL extension studies) from MAIC analyses

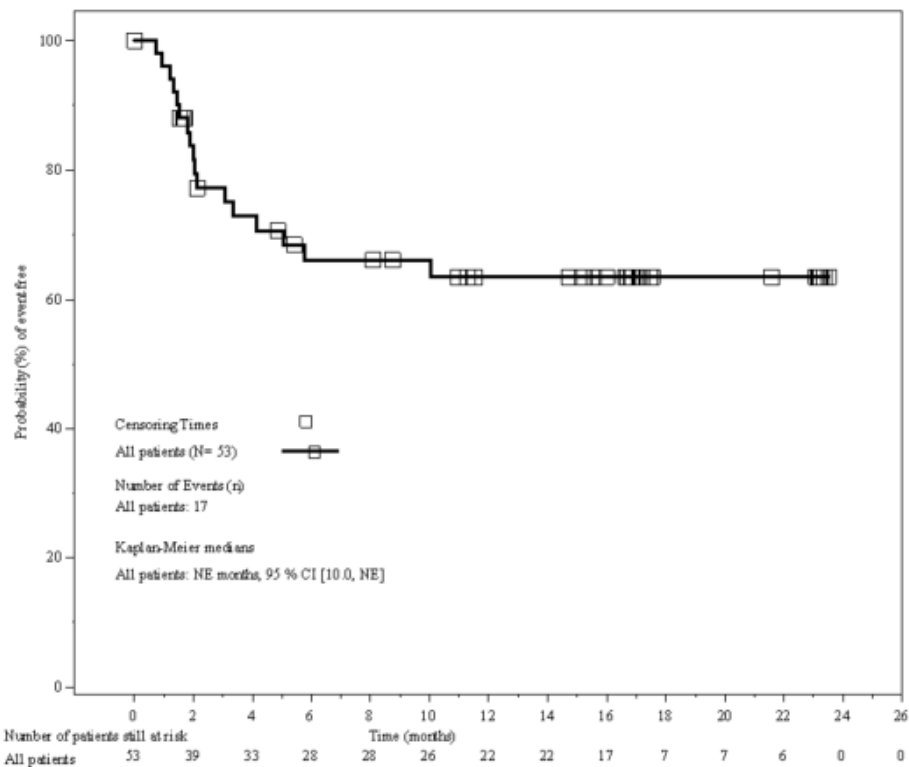
MAIC	C2201 (JULIET) Data cut	CR Difference (95% CI)	Source
Main analysis	May 21, 2018 (all 115 patients infused)	12.6% (1.8%, 23.4%)	Section 7, MAIC appendix
Supportive	Dec 7, 2017 (111 patients infused, 4 pending infusion)	12.2% (1.1%, 23.3%)	EPAR p 111-113 [15]

Abbreviations: CI = Confidence interval; CR = Complete response; EPAR = European public assessment reports; MAIC = Matching adjusted indirect comparison;

However, the 12.6% (95% CI; 1.8% to 23.4%) difference in a best overall response of CR only partially answers the question posed by the Medicines Council. The durability of the response is key to the

assessment of the difference in CR at 1 year. The duration of response (DoR) for patients with a best overall response of CR or PR (May 2018 data cut of JULIET) is shown in Figure 2 and summarized in Table 19. No loss of response occurred beyond 10 months and the median DoR was not reached in JULIET. This is supported by the A2101J where the median DoR also was not reached [7].

Figure 2 – Kaplan-Meier plot of duration of response – JULIET, May 2018 data cut



Abbreviations: CR = complete response; NE = not estimable; PR = partial response

Note: Kaplan-Meier plot of duration of response for patients with a best overall response of CR or PR by independent review committee assessment

Specifically on the DoR in patients with a CR, Schuster et al. reports from the Dec 2017 data cut of JULIET:

“... 79% (95% CI, 60%-89%) of completely responding patients and 65% (95% CI, 49%-78%) among all responding patients are projected to remain relapse-free at 12 months after achieving a response”

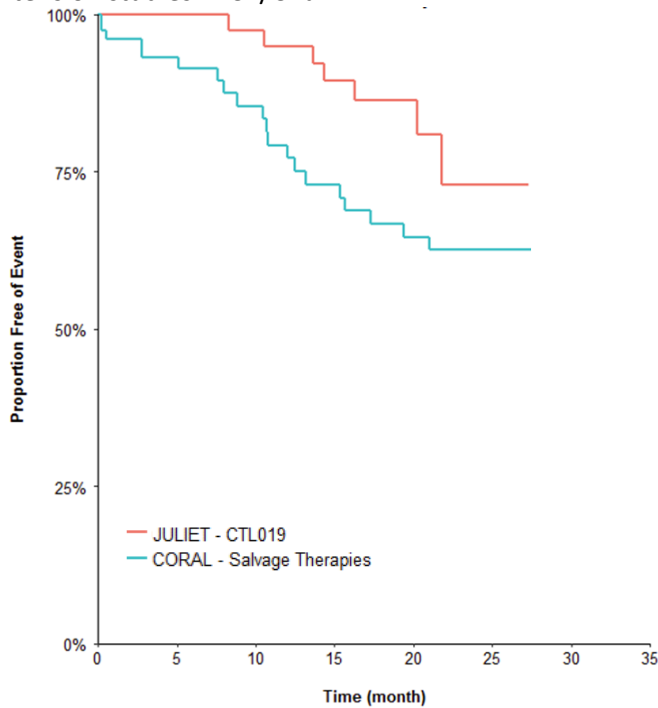
The 1 year probability of maintaining response following Kymriah infusion was estimated to be 63.5% in JULIET and 86% in A2101J.

As such, roughly 32% ($40.4 * 0.79$) of patients infused with Kymriah can be expected to obtain and maintain a CR at 1 year post infusion.

The DoR following standard salvage chemotherapies appears to have a considerably shorter duration. The CORAL extension studies reported the OS for patients in CR/CRu and by plotting this data versus the OS for Kymriah patients in CR, a proxy for DoR is obtained, see Figure 3 from the EPAR page 116.

We therefore argue that the 12.6% (95% CI 1.8% to 23.4%) difference in CR rates estimated from the MAIC is likely maintained at 1 year, and is likely a conservative estimate given the shorter DoR with standard salvage chemotherapies.

Figure 3 – Kaplan-Meier plot of OS comparing JULIET patients in CR to patients from the CORAL extension studies in CR/CRu



Note: Data cut-off date for JULIET: 8-December-2017; the trial is still ongoing. OS from most recent relapse for CORAL extensions and JULIET. All data for CORAL were used in generating the KM curve; the KM curve displayed was truncated at the maximum of JULIET follow-up. Source: EPAR, figure 20, page 116

5.3.5 Progression-free survival

In the protocol from the Medicines Council, data for median PFS is requested. Novartis agrees to the statement that PFS is a measure of duration of disease control. We do, however, question the relevance of using the *median* as the relevant metric for disease control.

The median PFS observed in the JULIET trial was 2.9 months (95% CI; 2.3 to 4.2).

None of the studies identified in the literature review contained data on PFS and as such we do not have a relevant benchmark for this analysis.

6 References

- [1] 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).
- [2] Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ, Colgan JP, Inwards DJ, Micallef INM, et al. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: A phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1074–80. doi:10.1080/10428190801993470.
- [3] Van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeschna 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;35:544–51. doi:10.1200/JCO.2016.69.0198.
- [4] 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;52:216–21. doi:10.1038/bmt.2016.213.
- [5] 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;51:51–7. doi:10.1038/bmt.2015.213.
- [6] Simpson L, Ansell SM, Colgan JP, Habermann TM, Inwards DJ, Ristow KM, et al. Effectiveness of second line salvage chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and etoposide in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma not responding to cis-platinum, cytosine arabinoside, and dexamethasone. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1332–7. doi:10.1080/10428190701435259.
- [7] 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. doi:10.1056/NEJMoa1708566.
- [8] Sarid N, Joffe E, Gibstein L, Avivi I, Polliack A, Perry C, et al. Reduced-dose ICE chemotherapy ± rituximab is a safe and effective salvage therapy for fit elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1633–9. doi:10.3109/10428194.2015.1106532.
- [9] Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, Nasta SD, Stadtmauer E, Mick R, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am J Hematol* 2013;88:890–4. doi:10.1002/ajh.23524.
- [10] Kuruvilla J, MacDonald DA, Kouroukis CT, Cheung M, Olney HJ, Turner AR, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation for transformed indolent lymphoma: a subset analysis of NCIC CTG LY12. *Blood* 2015;126:733-738. doi:10.1182/blood-2015-01-622084.
- [11] Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, Shi V, Bot A, Rossi J, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J Clin Oncol* 2017;35:1803–13. doi:10.1200/JCO.2016.71.3024.
- [12] Cuccini W, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Rosenwald A, Sundstrom C, et al. MYC+ diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation. *Blood* 2012;119:4619-4624. doi:10.1182/blood-2012-01-

406033.

- [13] Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruville J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130:1800–8. doi:10.1182/blood-2017-03-769620.
- [14] Calvo-Villas JM, Martín A, Conde E, Pascual A, Heras I, Varela R, et al. Effect of addition of rituximab to salvage chemotherapy on outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation. *Ann Oncol* 2010;21:1891–7. doi:10.1093/annonc/mdq035.
- [15] European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report (EPAR) - tisagenlecleucel 2018.
- [16] 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:ASH Abstract #1684.
- [17] Schuster SJ, Maziarz RT, Ericson SG, Rusch ES, Signorovitch J, Romanov V V, et al. Consensus Grading of Cytokine Release Syndrome (CRS) in Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (r/r DLBCL) Treated with Tisagenlecleucel on the JULIET Study. *Blood* 2018;132:ASH abstract #4190.
- [18] Taraseviciute A, Tkachev V, Ponce R, Turtle CJ, Snyder JM, Liggitt HD, et al. Chimeric antigen receptor T cell–mediated neurotoxicity in nonhuman primates. *Cancer Discov* 2018;8:750–63. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-1368.
- [19] Santomasso BD, Park JH, Salloum D, Riviere I, Flynn J, Mead E, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with car t-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* 2018;8:958–71. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-1319.
- [20] Swigris JJ, Brown KK, Behr J, du Bois RM, King TE, Raghu G, et al. The SF-36 and SGRQ: Validity and first look at minimum important differences in IPF. *Respir Med* 2010;104:296–304. doi:10.1016/j.rmed.2009.09.006.
- [21] Signorovitch J, Ayyagari R, Cheng D, Wu EQ. Matching-adjusted indirect comparisons: A simulation study of statistical performance. *Value Heal* 2013;16:A48. doi:10.1016/j.jval.2013.03.271.
- [22] Pocock SJ. The combination of randomized and historical controls in clinical trials. *J Chronic Dis* 1976;29:175–88.
- [23] Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: A method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics* 2010;28:935–45. doi:10.2165/11538370-000000000-00000.
- [24] Phillippo DM, Ades A, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE 2016.
- [25] Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect

comparisons: A new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Heal* 2012;15:940–7. doi:10.1016/j.jval.2012.05.004.

- [26] Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika* 1983;70:41–55.

Efficacy of Tisagenlecleucel versus Historical Controls for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma – Matching Adjusted Indirect Comparison

7.1 Study Objectives

The primary objective of this study was to compare efficacy outcomes (ORR, CR, OS, and PFS) between populations receiving tisagenlecleucel and historical control groups receiving chemotherapies for R/R DLBCL.

Tisagenlecleucel-infused patients from JULIET (efficacy analysis set [EAS]/full analysis set [FAS]) were included and compared with the following historical control groups:

- 1) Patients receiving salvage chemotherapies in two CORAL extension studies who
 - a. relapsed after autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) OR
 - b. failed to proceed to ASCT after second line of treatment

7.2 Data Sources

The data sources used in the present study are described below.

- **Patient-level data from C2201 (JULIET)**[16]: JULIET is an ongoing pivotal single arm, open-label, multi-center, phase II study to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in adults with R/R DLBCL. Adults with relapsed or refractory disease after ≥ 2 lines of chemotherapy, including rituximab and anthracycline, and either having failed ASCT, or were ineligible for or did not consent to ASCT, were enrolled.

As of May 21, 2018, a total of 167 patients were enrolled and 115 patients were infused with tisagenlecleucel (FAS, n=115). The EAS (n=99) includes patients who received a tisagenlecleucel infusion at least three months (90 days) (or discontinued earlier) prior to data cutoff.

- **Published aggregate data from the CORAL extension studies** [4,5]: CORAL is a phase III, multi-center, randomized trial that compared the efficacy of three cycles of rituximab, ifosfamide, carboplatin, and etoposide (R-ICE) or rituximab, dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin (R-DHAP) as second-line therapy, followed by ASCT with or without rituximab maintenance, in patients with relapsed DLBCL.

Among the 477 patients randomized to R-ICE or R-DHAP, 255 patients who achieved CR, PR, or SD after the third cycle of salvage treatment with adequate stem cell collection received consolidation with BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan), followed by ASCT; 75 patients relapsed thereafter and received mixed third-line salvage chemotherapies. The remaining 222 patients did not proceed to planned ASCT according to the protocol because of an event leading to withdrawal between cycle 1 of R-ICE or R-DHAP and scheduled ASCT. Among these 222 patients, 6 withdrew their consent and 13 died before planned ASCT. CORAL patients enrolled in the following two extension studies were included in the current analysis:

- CORAL extension study 1: 75 patients in the CORAL observational follow-up phase who relapsed after ASCT
- CORAL extension study 2: 203 patients in the CORAL observational follow-up phase who failed to proceed to ASCT

Aggregate data for patient characteristics, CR, and ORR were obtained from each CORAL extension study publication [4,5]. In addition, the KM curves for OS, numbers of deaths, and numbers of patients at risk at various time points were extracted and used to develop proxy IPD for OS outcomes.

7.3 Overview of the Study Design

The present study is a retrospective, non-randomized comparison between patients in the JULIET trial and selected historical control groups. As a non-randomized comparison to external controls, this type of study design is subject to limitations. Published technical guidance have included descriptions of settings in which comparisons to external controls can be appropriate [21,22]. The suitability of the historical control groups included in the present study was assessed, following a systematic literature review.

When comparing outcomes between JULIET and historical control groups deemed suitably similar, additional steps were undertaken to account for any differences in patient baseline characteristics via statistical adjustment when possible. These adjustments were accomplished using the MAIC approach [23–25], which is an extension of propensity score weighting [26] to settings in which only aggregate data are available for external controls. In particular, each patient in the study with available IPD (patients from JULIET, in this case) is re-weighted based on a propensity score model such that after re-weighting, the average baseline characteristics among these patients match those reported for the external control group. After such adjustment, patient outcomes (e.g., CR, ORR, and OS) are compared across balanced populations, thereby mitigating the risk of bias due to differences in observed patient characteristics.

Both unadjusted and adjusted comparisons (using MAIC) were conducted for JULIET vs. vs. the CORAL extension studies.

The abovementioned comparisons were conducted for the tisagenlecleucel-infused patient population from JULIET.

7.4 JULIET vs. Pooled CORAL Extension Studies

7.4.1 Methods

Patient Population

All JULIET patients, regardless of number of prior lines of therapy, were included in the analyses to provide sufficient sample sizes for baseline adjustment in comparisons to the CORAL extension studies. It was noted that this choice might result in bias against JULIET when comparing outcomes, since some patients in JULIET failed more than two lines of prior therapy, whereas patients in the CORAL extension study were required to fail only two lines of prior therapy[4,5]. Patients who received more prior therapies may be expected to have worse efficacy outcomes compared to those who received fewer lines of prior therapy.

Patients from both CORAL extension studies, including patients who relapsed after ASCT or failed to proceed to per-protocol ASCT, were pooled in the analysis to be comparable to the JULIET patient population: patients either having failed ASCT or who were not ineligible for or did not consent to ASCT.

Details of the comparisons of study design are presented in Table A4. The following two sets of analyses were performed:

- Comparison of ORR/CR: JULIET patients in the Main Cohort of the EAS vs. pooled CORAL patients
- Comparison of OS: JULIET patients in both cohorts of the FAS vs. pooled CORAL patients

Outcome definition

In the CORAL extension studies, response was measured by an investigator using the 1999 IWG response criteria, where CRu was included as a response category. Patients who achieved CR or CRu were considered complete responders in the present study. Best overall disease response at any time point was used to define ORR and CR.

In the CORAL extension studies, OS was defined as the time from relapse post-ASCT to death from any cause for patients who had ASCT as the most recent therapy and, for patients who failed to proceed to ASCT, as the time from failure of CORAL induction therapy to death from any cause. Per trial protocol of JULIET, OS was defined as the time from first tisagenlecleucel infusion to death due to any reason among infused patients. To align with the definition of OS in the CORAL extension studies, a different OS definition was used in JULIET when comparing with CORAL extension studies. OS was defined as the time from a) relapse after the most recent therapy, b) the last dose of the most recent therapy, or c) the most recent ASCT, whichever occurred the latest before enrollment, to death from any cause.

Unadjusted Comparisons of Efficacy Outcomes

Differences in ORR and CR between JULIET and salvage chemotherapies in CORAL Extension studies were calculated, along with 95% CIs, and were statistically compared using Chi-squared tests. HRs comparing tisagenlecleucel vs. salvage chemotherapies and corresponding 95% CIs were estimated

using a Cox proportional hazards model (with treatment indicator as the only covariate). The proportional hazards assumption was tested.

Adjusted Comparisons of Efficacy Outcomes (MAIC)

Patient characteristics that are potentially associated with treatment response, based on input from clinical experts, and consistently reported across compared studies were included in the adjustment. Baseline characteristics were measured at screening in the JULIET trial. In the CORAL extension studies, baseline characteristics were measured at second relapse for patients who relapsed after ASCT and at CORAL failure for patients who failed to proceed to ASCT. Matching of patient characteristics was based on the pooled CORAL extension studies and respective JULIET populations specified for each outcome as described above in the *Patient Population Section*. In each comparison, JULIET patients with missing values in the baseline characteristics to be matched were excluded from the analysis. Variables included in the matching adjustment were:

- Gender
- IPI risk classification (<3 vs. ≥3)
- ASCT as the most recent therapy and relapsed after ASCT (yes vs. no)
- Refractory to last line of treatment (yes vs. no)

Age, ECOG performance status and disease stage were not individually matched as they are already included as components in the IPI risk classification. Adjusting for the number of lines of prior therapy was not feasible since all patients in the CORAL extension studies received exactly two lines of prior therapy. Similarly, the primary diagnosis (DLBCL vs. non-DLBCL) was not matched because all patients in the CORAL extension studies were considered to have DLBCL as the primary diagnosis.

To balance average baseline characteristics between JULIET and the CORAL extension studies using the MAIC approach, the selected JULIET patients were assigned weights such that:

- 1) Weighted mean baseline characteristics in the selected JULIET patients exactly matched those reported for patients in the CORAL extension studies
- 2) Each individual patient's weight was equal to the patient's estimated odds (relative propensity) of being in the CORAL extension studies vs. JULIET, given their baseline characteristics

Weights meeting these conditions were obtained from a logistic regression model for the propensity of inclusion in the CORAL extension studies versus JULIET, with all matched-on baseline characteristics included as independent variables in the model. Because only summary statistics for baseline characteristics were available from the CORAL extension studies, the logistic regression model was estimated using the method of moments rather than the usual maximum likelihood approach [23–25]. The distribution of the weights was inspected for potential extreme values, which could indicate poor overlap between the study populations in the distributions of patient characteristics.

After matching, baseline characteristics were compared between the JULIET and the CORAL extension populations using weighted *t*-tests for continuous variables and weighted Chi-squares tests for categorical variables.

Weighted ORR and CR outcomes were calculated for JULIET patients incorporating the same weights that were used to match average baseline characteristics. The weighting does not impact the ORR and

CR outcomes reported for the CORAL extension populations (for whom only published, aggregate data are available), since weights were only applied to JULIET patients (for whom IPD were available). Weighted Chi-square tests were used to conduct the comparisons after matching.

For OS, the weighted median OS and the corresponding 95% CI for patients in JULIET were calculated using the Nelson-Aalen estimator to incorporate the weights. The weighting does not impact the OS outcomes reported for the CORAL extension populations (for whom only published, aggregate data are available), since weights were only applied to JULIET patients (for whom IPD were available). A weighted log-rank test was performed for the comparison of these two survival curves (unweighted curve for the CORAL extension studies and weighted curve for JULIET). The HR and corresponding 95% CI after matching were estimated using a weighted Cox proportional hazards model (with treatment indicator as the only covariate). The proportional hazards assumption was tested.

All analyses were conducted using SAS 9.4 software (SAS Institute Inc. Cary NC) and R software version 3.3.2 (R Foundation for Statistical Computing). Statistical significance was considered at a level of 0.05 ($\alpha=0.05$).

7.4.2 Results

ORR and CR

Ninety-nine patients in the JULIET infused in the Main Cohort of the EAS were included in the MAIC of ORR/CR. Eight patients with best overall response unknown were imputed as non-responders. Comparisons of ORR and CR were conducted against 278 patients in the CORAL extension studies (75 who relapsed after ASCT, 203 who failed to proceed to ASCT). Among those 278 patients, 45 patients (8 who relapsed after ASCT, 37 who failed to proceed to ASCT) with responses of not evaluable or not applicable (NE/NA) were imputed as non-responders, which was similar to the imputation method used in the JULIET trial.

The comparisons of baseline characteristics before and after matching between JULIET (EAS, Main Cohort) and CORAL extension patients are shown in Table A1. Before matching, the baseline characteristics of gender, the proportion with IPI risk classification <3 , the proportion with ASCT as the most recent relapsed therapy and relapsed after ASCT, and the proportion who were refractory to last line of treatment were comparable between the two populations. After matching, all matched-on baseline characteristics were exactly balanced between the study populations. The effective sample size after matching was 98, indicating that there was no evidence of extreme weights.

The comparisons of ORR and CR between JULIET (EAS, Main Cohort) and the pooled CORAL extension studies before and after matching are shown in Table A3. Before matching, tisagenlecleucel was associated with significantly higher CR and ORR compared to salvage chemotherapies in the pooled CORAL extension studies (CR: 40.4% vs. 28.4%, p -value <0.05 ; ORR: 53.5% vs. 40.3%, p -value <0.05). After matching on gender, IPI risk classification, ASCT as the most recent relapsed therapy and relapsed after ASCT, and refractory to last line of treatment, both CR and ORR were significantly higher for tisagenlecleucel (CR: 41.0% vs. 28.4%, p -value <0.05 ; ORR: 53.6% vs. 40.3%, p -value <0.05). Response rates for tisagenlecleucel vs. salvage chemotherapies after matching were higher by 12.6 percentage points (95% CI: 1.8%, 23.4%) for CR and by 13.3 percentage points (2.2%, 24.4%) for ORR.

OS

One hundred fifteen JULIET infused patients in both cohorts (FAS) were included in the MAIC of OS. The comparison of OS was conducted against 266 patients with OS data available in the CORAL extension studies (73 who relapsed after ASCT and 193 who failed to proceed to ASCT).

The comparisons of baseline characteristics before and after matching between JULIET (FAS, both cohorts) and the CORAL extension patients are shown in Table A2. Before matching, gender, the proportion with IPI risk classification <3, the proportion with ASCT as the most recent relapsed therapy and relapsed after ASCT, and the proportion who were refractory to last line of treatment were comparable between the two populations. After matching, all matched-on baseline characteristics were exactly balanced between the study populations. The effective sample size after matching was 115, indicating that there was no evidence of extreme weights.

The comparison of OS between JULIET (FAS, both cohorts) and the pooled CORAL extension studies before and after matching is shown in Table A4 and Figure A1. Before matching, tisagenlecleucel was associated with a 58% lower hazard of death than salvage chemotherapies (log-rank p-value<0.01; HR [95% CI] = 0.42 [0.32, 0.57]). The proportional hazards assumption was not met indicating that the HR between two treatments may vary over time. The survival curves of the two arms do not cross as shown in Figure A1, which displays the treatment difference without assuming proportional hazards. After matching, the hazard of death remained significantly lower with tisagenlecleucel vs. salvage chemotherapies (weighted log-rank p-value<0.01; HR [95% CI] = 0.42 [0.32, 0.55]).

TABLE A1 - MATCHING PATIENT CHARACTERISTICS BETWEEN JULIET INFUSED (EAS, MAIN COHORT) AND POOLED CORAL EXTENSION STUDIES (FOR ORR/CR COMPARISON)

	Before Matching			After Matching		
	JULIET EAS Main Cohort ^[1]	CORAL Extension Studies ^[2]	P-value ^[3]	JULIET EAS Main Cohort ^{[1],[4]}	CORAL Extension Studies ^[2]	P-value ^[5]
	N=99	N=278		N=99	N=278	
Male	63.6%	62.9%	1.00	62.9%	62.9%	1.00
Low IPI risk classification (< 3) ^[6]	55.6%	59.3%	0.59	59.3%	59.3%	1.00
ASCT as the most recent therapy and relapsed after ASCT	26.3%	27.0%	1.00	27.0%	27.0%	1.00
Refractory to last line of treatment ^[7]	50.5%	52.9%	0.77	52.9%	52.9%	1.00

Abbreviations: ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation; EAS: Efficacy Analysis Set; IPI: International Prognostic Index. Notes:

[1] JULIET patients with tisagenlecleucel infused (EAS, Main Cohort) who had at least 3 month follow-up prior to data cutoff date (May 21, 2018) were included. The patient characteristics for JULIET were calculated using patient-level data.

[2] CORAL patients who relapsed after ASCT (N=75) or failed to proceed to ASCT (N=203) were included. Among 222 CORAL patients who failed to proceed to ASCT, 203 patients enrolled in the extension study were included; 13 patients died and 6 patients withdrew by patient request before enrollment to the extension study. The patient characteristics for CORAL extension studies were extracted from the following two publications; the data extracted were pooled using weighted averages.

1. Van Den Neste, E., Schmitz, N., Mounier, N., 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 transplantation* 2017;52:216-21.

2. Van Den Neste, E., Schmitz, N., Mounier, N., 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 transplantation* 2016;51:51-7.

[3] Chi-squared tests were used to compare patient characteristics before matching.

[4] All 99 patients were reweighted to match the average patient characteristics for pooled CORAL extension studies patients. An effective sample size was calculated to detect situations in which extreme weights may lead to low statistical power for the comparison. The effective sample size after matching was 98, indicating that there was no evidence of extreme weights.

[5] Weighted Chi-squared tests were used to compare patient characteristics after matching. The weights were estimated from matching the selected patient characteristics between JULIET infused (EAS, Main Cohort) and CORAL extension studies.

[6] The IPI risk classification assessed at study entry in JULIET was assumed to be comparable to that in the CORAL extension studies (at second relapse for those who relapsed after ASCT and at failure for those who failed to proceed to ASCT). For the CORAL extension studies, patients whose IPI was missing or incompletely assessed were proportionally imputed into the low IPI risk (< 3) or intermediate to high IPI risk (≥ 3) categories.

[7] For the CORAL extension studies, 4% (12 out of 278) of patients had an unknown response status to last line of treatment. These patients were imputed as refractory to last line of treatment.

TABLE A2 - MATCHING PATIENT CHARACTERISTICS BETWEEN JULIET INFUSED (FAS, BOTH COHORTS) AND POOLED CORAL EXTENSION STUDIES (FOR OS COMPARISON)

	Before Matching			After Matching		
	JULIET FAS Both Cohorts ^[1]	CORAL Extension Studies ^[2]	P-value ^[3]	JULIET FAS Both Cohorts ^{[1],[4]}	CORAL Extension Studies ^[2]	P-value ^[5]
	N=115	N=278		N=115	N=278	
Male	61.7%	62.9%	0.91	63.0%	62.9%	1.00
Low IPI risk classification (< 3) ^[6]	58.3%	59.3%	0.93	59.3%	59.3%	1.00
ASCT as the most recent therapy and relapsed after ASCT	26.1%	27.0%	0.96	27.0%	27.0%	1.00
Refractory to last line of treatment ^[7]	53.9%	52.9%	0.94	52.9%	52.9%	1.00

Abbreviations: ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation; FAS: Full Analysis Set; IPI: International Prognostic Index.

Notes:

[1] JULIET patients infused (FAS, Main Cohort and Cohort A) were included. The patient characteristics for JULIET were calculated using patient-level data.

[2] CORAL patients who relapsed after ASCT (N=75) or failed to proceed to ASCT (N=203) were included. Among 222 CORAL patients who failed to proceed to ASCT, 203 patients enrolled in the extension study were included; 13 patients died and 6 patients withdrew by patient request before enrollment to the extension study.

The patient characteristics for CORAL extension studies were extracted from study publications; the data extracted were pooled using weighted averages.

[3] Chi-squared tests were used to compare baseline characteristics before matching.

[4] All 115 patients were reweighted to match the average patient characteristics for CORAL extension studies patients. An effective sample size was calculated to detect situations in which extreme weights may lead to low statistical power for the comparison. The effective sample size after matching was 115, indicating that there was no evidence of extreme weights.

[5] Weighted Chi-squared tests were used to compare patient characteristics after matching. The weights were estimated from matching the selected patient characteristics between JULIET infused (Main Cohort and Cohort A) and CORAL extension studies.

[6] The IPI risk classification assessed at study entry in JULIET was assumed to be comparable to that in the CORAL extension studies (at second relapse for those who relapsed after ASCT and at failure for those who failed to proceed to ASCT). For the CORAL extension studies, patients whose IPI was missing or incompletely assessed were proportionally imputed into low IPI risk (< 3) or intermediate to high IPI risk (≥3) categories.

[7] For CORAL extension studies, 4% (12 out of 278) of patients had an unknown response status to last line of treatment. These patients were imputed as refractory to last line of treatment.

TABLE A3 - COMPARISON OF EFFICACY OUTCOMES OF JULIET INFUSED AND POOLED CORAL EXTENSION STUDIES

	Before Matching				After Matching			
	JULIET Infused ^[1]	CORAL Extension Studies ^[2]	Response Difference (95% CI)	P-value ^[3]	JULIET Infused ^[1]	CORAL Extension Studies ^[2]	Response Difference (95% CI)	P-value ^[4]
	[A]	[B]	[A] - [B]		[A]	[B]	[A] - [B]	
Response Rates^[5]	N=99	N=278			N=99	N=278		
CR ^[6]	40.4%	28.4%	12.0% (0.9%, 23.1%)	<0.05*	41.0%	28.4%	12.6% (1.8%, 23.4%)	<0.05*
ORR (CR + PR)	53.5%	40.3%	13.2% (1.8%, 24.7%)	<0.05*	53.6%	40.3%	13.3% (2.2%, 24.4%)	<0.05*
OS^[7]	N=115	N=266			N=115	N=266		
HR, 95% CI ([A] vs. [B])	0.42 (0.32, 0.57)			<0.01*	0.42 (0.32, 0.55)			<0.01*

* Denotes p-value < 0.05

Abbreviations: ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation; CI: Confidence Interval; CR: Complete Response; HR: Hazard Ratio; KM: Kaplan-Meier; NA: Not Applicable; NE: Not Evaluable; ORR: Overall Response Rate; OS: Overall Survival; PR: Partial Response.

Notes:

[1] For response rates, JULIET patients with tisagenlecleucel infused (EAS, Main Cohort) who had at least 3 month follow-up prior to data cutoff date (May 21, 2018) were included. For OS, JULIET patients infused (FAS, Main Cohort and Cohort A) were included.

[2] For response rates, CORAL patients who relapsed after ASCT (N=75) or failed to proceed to ASCT (N=203) were included. Among 222 CORAL patients who failed to proceed to ASCT, 203 patients enrolled in the extension study were included; 13 patients died and 6 patients withdrew by patient request before enrollment to the extension study. OS data were reported for 266 CORAL patients in two study publications including 73 (out of 75) patients who relapsed after ASCT and 193 (out of 203) patients who failed to proceed to ASCT.

[3] Before matching, CR rate and ORR were compared using the Chi-squared test. For OS, the log-rank test was used to compare two KM curves, while the Cox proportional hazards model was developed for HR estimation. The proportional hazards assumption was not met indicating that the HR between two treatments may vary over time.

[4] After matching, the weighted Chi-squared test was used for CR rate and ORR comparison. For OS, the weighted log-rank test was used to compare KM curves, while the weighted Cox model was developed for HR estimation.

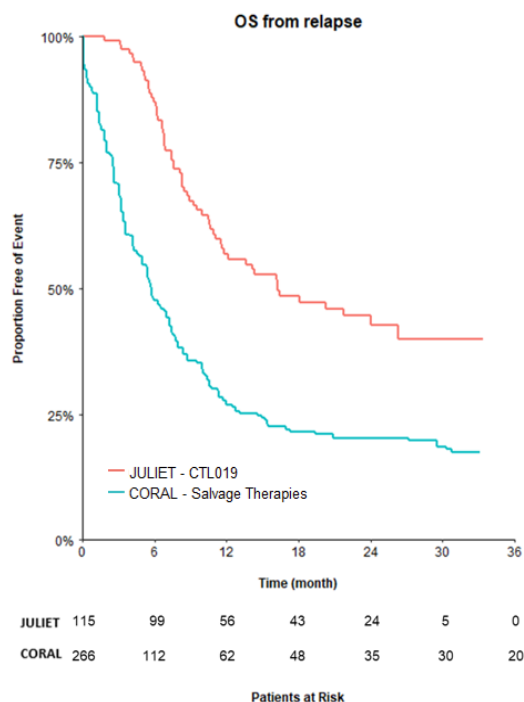
[5] Among 99 JULIET patients, 8 with best overall response unknown were imputed as non-responders. Among 278 CORAL patients, 45 patients (8 who relapsed after ASCT, 37 who failed to proceed to ASCT) had NE/NA response. Non-responder imputation was applied to those patients with NE/NA response.

[6] CR was assessed by Lugano Classification criteria in JULIET and by International Working Group 1999 criteria in the CORAL extension studies. CRu was a response category in the 1999 criteria and was removed from the Lugano Classification criteria. In the CORAL extension studies, patients who achieved CR or CRu were considered complete responders.

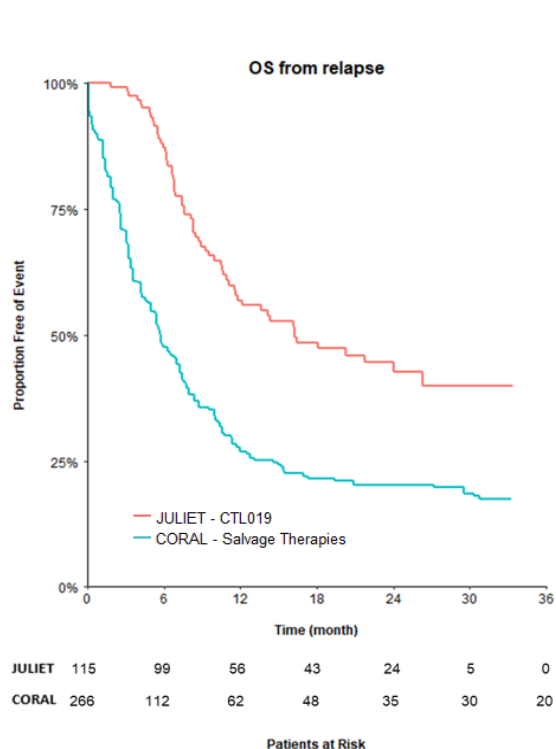
[7] In JULIET, OS was defined as the time from a) relapse after the most recent therapy, b) the last dose of the most recent therapy, or c) the most recent ASCT, whichever occurred the latest before enrollment, to death from any cause. For CORAL patients, OS was defined as the time from relapse post-ASCT to death from any cause for patients who had ASCT as the most recent therapy and as the time from failure of CORAL induction to death from any cause for patients who failed to proceed to ASCT.

FIGURE A1 - KAPLAN-MEIER CURVES OF OS COMPARING JULIET INFUSED (FAS) AND POOLED CORAL EXTENSION STUDIES

A. OS from most recent relapse before matching



B. OS from most recent relapse after matching



Notes:

[1] Data cutoff date for JULIET: May 21, 2018; the trial is still ongoing.

[2] All data for CORAL were used in generating the KM curves; the KM curves displayed were truncated at the maximum of JULIET follow-up.

Limitations

The comparisons between JULIET and external control groups drawn from the CORAL extension studies are subject to limitations.

- Not all cross-study differences could be addressed by baseline population adjustment. For example, although the inclusion criteria required two or more prior lines of treatment in the JULIET study, 51.3% of patients in the FAS received at least three lines of prior treatment, while the patients presented in the CORAL extension study were required to be candidates for third-line chemotherapy by design. As patients who received more prior therapies are expected to have worse efficacy outcomes with chemotherapies compared to patients who received fewer prior therapies, this difference in populations would be expected to bias the comparison of outcomes against the JULIET population. Additionally, in the CORAL extension study where patients failed to proceed to ASCT, 26 out of 203 patients achieved CR/CRu to second-line

regimen and 30 out of 203 patients achieved PR to second-line regimen. These results likely to confound response rate of the third-line regimen. However, given that more than half of the patients in the JULIET study had at least three lines of prior treatment, it is not feasible to adjust for such differences, which may bias the comparison results. Lastly, IPI data were only available for 115 (out of 203) patients who failed to proceed to ASCT and 67 (out of 75) patients who relapsed after ASCT in the CORAL extension studies, which may result in residual confounding due to inadequate adjustment for baseline IPI. As with any comparison of non-randomized treatment groups, this comparison was subject to potential bias due to unobserved or unmeasurable confounding.

- There were differences between studies in the assessment of response. First, different definitions of response were used (Lugano Classification for JULIET, 1999 IWG response criteria for the CORAL extension studies).

7.5 Comparison of Trial Design for JULIET vs. CORAL Extension Studies

TABLE A4 - COMPARISON OF STUDY DESIGN FOR JULIET vs. CORAL EXTENSION STUDIES

	JULIET [16]	CORAL extension study 1 [4]	CORAL extension study 2 [5]
Study design	<ul style="list-style-type: none"> Open-label, single arm, multi-center, multi-country, phase II study 	<ul style="list-style-type: none"> Extension study of CORAL, a randomized, multi-center, multi-country, phase III trial 	<ul style="list-style-type: none"> Extension study of CORAL, a randomized, multi-center, multi-country, phase III trial
Data cutoff date	May 21, 2018	N/A	N/A
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Tisagenlecleucel 	<ul style="list-style-type: none"> Salvage therapy (third-line chemotherapy; 3 patients received second ASCT and 13 allo-SCT) 	<ul style="list-style-type: none"> Salvage therapy (third-line chemotherapy; 56 patients received ASCT and 8 allo-SCT)
Sample size	<ul style="list-style-type: none"> Enrolled: N = 167 Full analysis set: N = 115 (All patients who received an infusion of tisagenlecleucel) <ul style="list-style-type: none"> Main cohort: N = 99 (US manufacturing, Morris Plains) Cohort A: N = 16 (EU manufacturing, Fraunhofer Institut für Zelltherapie, Leipzig, Germany) Efficacy analysis set: N = 115 (response results reported) 	<ul style="list-style-type: none"> Full analysis set (baseline characteristics reported): N = 75 Patients evaluated for response: N = 75 Patients evaluated for survival: N = 73 	<ul style="list-style-type: none"> Full analysis set (baseline characteristics reported): N = 203 (6 withdrew their consent and 13 died before planned ASCT) Patients evaluated for response: N = 203 Patients evaluated for survival: N = 193
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> Patients were ≥ 18 years of age Histologically confirmed DLBCL at last relapse (by central pathology review before enrollment) Relapsed or refractory disease after ≥ 2 lines of chemotherapy, including rituximab and 	<ul style="list-style-type: none"> Patients included in the CORAL study who relapsed after ASCT either before or after randomization to rituximab or observation <p><i>CORAL inclusion criteria¹⁹</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 18 to 65 years Aggressive CD20+ B-cell NHL, including DLBCL. Before enrollment, CD20+ aggressive B-cell lymphoma was histologically confirmed in all patients 	<ul style="list-style-type: none"> Patients included in the CORAL study who did not proceed to per-protocol ASCT because of an event leading to withdrawal between cycle 1 and scheduled ASCT and who were candidates for third-line regimen <p><i>CORAL inclusion criteria¹⁹</i></p> <ul style="list-style-type: none"> 18 to 65 years Aggressive CD20+ B-cell NHL, including DLBCL. Before enrollment, CD20+ aggressive B-cell lymphoma was histologically confirmed in all patients

	anthracycline, and either having failed ASCT, or being ineligible for or not consenting to ASCT <ul style="list-style-type: none"> • ECOG performance status of 0 or 1 at screening • Measurable disease at time of enrollment 	<ul style="list-style-type: none"> • Had experienced relapse or did not achieve CR with a standard anthracycline-based regimen composed of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) • ECOG performance status of 0 or 1 	<ul style="list-style-type: none"> • Had experienced relapse or did not achieve CR with a standard anthracycline-based regimen composed of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) • ECOG performance status of 0 or 1
Major exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Active central nervous system (CNS) involvement by malignancy • HIV-positive patients • Prior allo-SCT • Prior treatment with any adoptive T cell therapy or any prior gene therapy product 	<p><i>CORAL exclusion criteria</i>¹⁹</p> <ul style="list-style-type: none"> • CNS or meningeal involvement by lymphoma • History of HIV infection • Prior transplantation at CORAL enrollment 	<p><i>CORAL exclusion criteria</i>¹⁹</p> <ul style="list-style-type: none"> • CNS or meningeal involvement by lymphoma • History of HIV infection • Prior transplantation at CORAL enrollment
Tumor response measure	<ul style="list-style-type: none"> • Lugano Classification^{16,17} as determined by a central independent review committee 	<ul style="list-style-type: none"> • Assessed using conventional methods that included CT scans according to the 1999 IWG response criteria • Assessed by investigator 	<ul style="list-style-type: none"> • Assessed using conventional methods that included CT scans according to the 1999 IWG response criteria • Assessed by investigator

JULIET Infused Patients (N=115) vs. CORAL Patients in the Two Extension Studies with OS Assessed (N=266)

FIGURE A2 - LOG CUMULATIVE HAZARD - JULIET (INFUSED) VS. POOLED CORAL

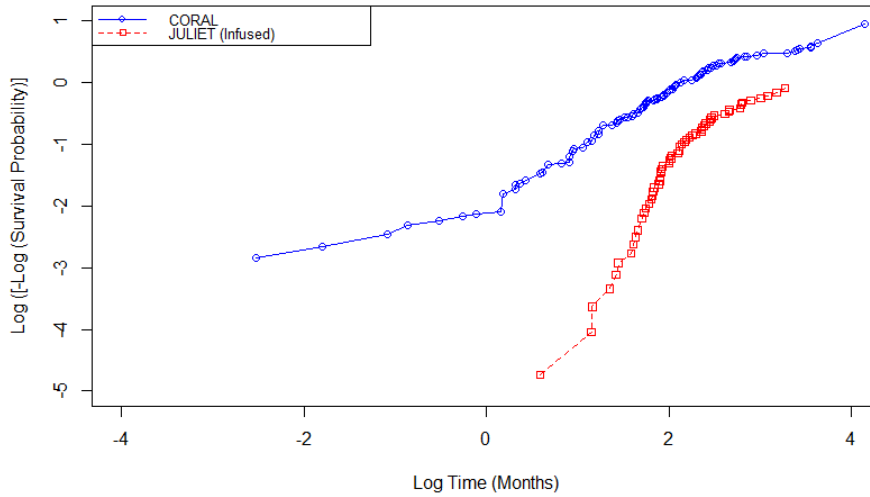
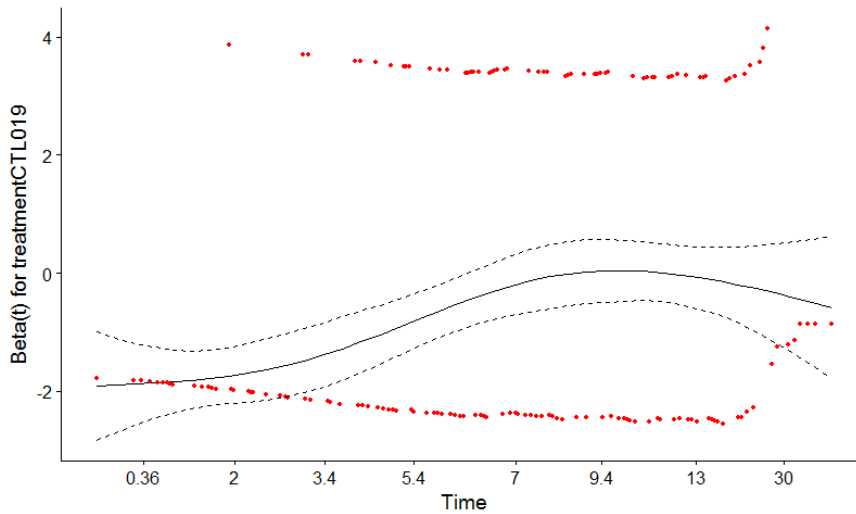


FIGURE A3 - SCHOENFELD RESIDUALS - JULIET (INFUSED) VS. POOLED CORAL (p<0.0001)



Note:

[1] In JULIET, OS was defined as time from a) relapse after the most recent therapy, b) the last dose of the most recent therapy, or c) the most recent ASCT, whichever occurred the latest before enrollment, to death from any cause. In CORAL, OS was defined as time from relapse post ASCT to death from any cause for patients who had ASCT as the most recent therapy and as time from failure of CORAL induction to death from any cause for patients who failed to proceed to ASCT.

TABLE A5 - SUMMARY STATISTICS FOR WEIGHTS:

	ESS	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
JULIET infused vs. CORAL extensions on ORR/CR	98	0.830	0.937	0.978	0.995	1.090	1.212
JULIET infused vs. CORAL extensions on OS	115	0.906	0.970	1.011	0.999	1.028	1.101

FIGURE A4 - HISTOGRAMS OF WEIGHTS – MAIC FOR ORR AND CR

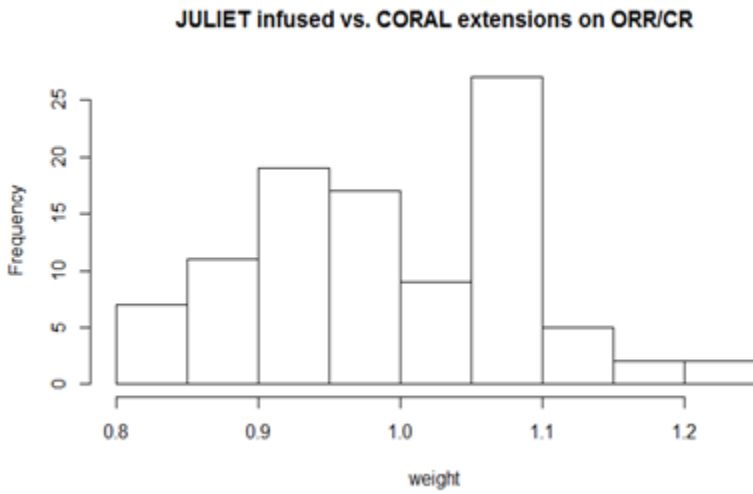
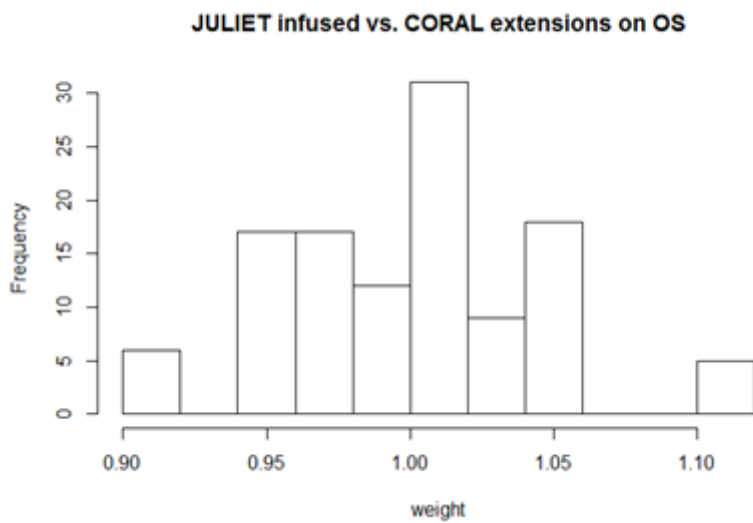


FIGURE A5 - HISTOGRAMS OF WEIGHTS – MAIC FOR OS



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

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.
Godkendelsesdato	20. september 2018
Offentliggørelsesdato	20. september 2018
Dokumentnummer	27015
Versionsnummer	1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund	4
2.1	Nuværende behandling	4
2.2	Tisagenlecleucel	5
3	Klinisk spørgsmål	5
3.1	Valg af effektmål	6
	Kritiske effektmål	7
	Vigtige effektmål	7
	Mindre vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	8
5	Databehandling/analyse.....	9
6	Referencer.....	11
7	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	12

Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
CAR:	<i>Chimeric antigen receptor</i>
CEOP:	Cyclophosphamid, vincristin, epirubicin og prednison
CNS:	Centralnervesystem
CR:	Komplet remission
CRS:	<i>Cytokine release syndrome</i>
CVP:	Cyclophosphamid, vincristin og prednison
DHAP:	Cisplatin, cytarabin, dexamethason)
DLBCL:	Diffust storcellet B-celle-lymfom
EFS:	Eventfri overlevelse
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)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICE:	Ifosfamid, carboplatin, etoposid
IPI:	<i>International Prognostic Score</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
NHL:	Non-Hodgkins lymfom
OR:	Odds ratio
ORR:	<i>Overall response rate</i>
OS:	Samlet overlevelse
PBMC:	Perifær blodmononukleær celle
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PMBCL:	Primært mediastinal B-celle-lymfom
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Serious adverse events</i>
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
SF-36:	Kort version af det generiske spørgeskema til livskvalitet (Short form 36)
TFL:	Transformeret follikulært lymfom

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af tisagenlecleucel som mulig standardbehandling af patienter med B-celle-lymfom. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende tisagenlecleucel modtaget den 14. juni 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af tisagenlecleucel sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem tisagenlecleucel og standardbehandlingen af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se Tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 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-års overlevelse på 65-90 %, afhængigt af risikoprofil (IPI). Patienter med DLBCL præsenterer sig typisk med et eller flere hurtigtvoksende lymfeknuder, ofte lokaliseret på hals, i mediastinum og/eller i abdomen. Hos 40 % af patienterne præsenterer sygdommen sig dog med ekstranodal involvering af mavetarmkanalen, testikler, knogler, skjoldbruskkirtlen, spytkirtler, lever, bryst, binyrer, bihuler eller 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, performance status og tidligere behandling.

2.1 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 transplantation bruges til at konsolidere behandlingen, og behandlingen er potentielt kurativ. Hvis der ikke er mulighed for allogen transplantation, 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, performance status, 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)
- CEOP (cyclophosphamid, vincristin, epirubicin 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

Herudover findes behandling med et palliativt sigte, hvor der eksempelvis anvendes peroral CCVP (cyclophosphamid, etoposid, lomustine og prednison) med eller uden rituximab. Stråleterapi bør overvejes ved lokaliseret recidiv.

2.2 Tisagenlecleucel

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

Patientens perifære blodmononukleære celler (PBMC'er) 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 cyclofosfamid ($500 \text{ mg / m}^2 / \text{d}$). Dette skal sikre, at T-cellerne ekspanderer optimalt i patienten og udviser optimal antitumoraktivitet.

3 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?

Population

Voksne patienter med med relaps eller refraktær diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling, som vurderes at være kandidater til tisagenlecleucel.

Subgruppe: Der ønskes en subgruppeanalyse for de patienter, der med nuværende behandlingsmuligheder vurderes at kunne behandles med kurativt sigte, dvs. patienter, som er yngre end 65 år, har performancestatus 0-1 og beskeden komorbiditet.

Intervention

Tisagenlecleucel.

Komparator

Da der i Danmark ikke findes en standardbehandling til den definerede population, er komparator 'bedste tilgængelige behandling'. De patienter, som vil være kandidater til behandling med interventionen, vil være selekteret på baggrund af alder, performance status og tidligere behandlinger. Til denne gruppe vil typisk vælges en kombinationsbehandling, og følgende er derfor valgt som komparatorer:

- GDP (gemcitabin, dexamethason og cisplatin) +/- R (rituximab)
- DHAP (cisplatin, cytarabin, dexamethason) +/- R (rituximab)

- ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid) +/- R (rituximab)

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1.

3.1 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i en af de fire kategorier (dødelighed, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet overlevelse (overall survival, OS)	Kritisk	Dødelighed	Andel af patienter, der opnår 2 års overlevelse	10 procentpoint
Uønskede hændelser (adverse events, AEs)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser (SAEs) [^]	10 procentpoint
			Narrativ beskrivelse af cytokin release syndrom og neurologiske bivirkninger. Dertil ønskes en detaljeret opgørelse af grad 3, 4 og 5 bivirkninger.	-
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	SF-36, ændring fra baseline til 1 år	En forskel mellem grupperne svarende til 0,5 SD af de poolede baseline score
			FACT-Lym, ændring fra baseline til 1 år	En forskel på 4 point mellem grupperne
Responstrate	Vigtigt	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der har opnået og fortsat er i CR ved 1 års opfølgning	10 procentpoint
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS	3 måneder

OS = Overall Survival, CR = komplet remission

*For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

[^]Der ønskes, udover den overordnede opgørelse, en specifik opgørelse over andelen af patienter, der oplever CRS (cytokine release syndrome).

Den samlede kliniske merværdi af tisagenlecleucel baseres på en tidshorisont ud fra data med længst mulig opfølgningstid.

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (overall survival): Er guldstandard for at demonstrere klinisk effekt i cancerstudier, herunder lymfomer. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. Fagudvalget finder det relevant at se på overlevelse efter 2 år. Denne tidshorisont er valgt ud fra et klinisk rationale om, at man efter 2 års opfølgning kan forvente, at evt. recidiv vil have vist sig, og at man har kendskab til, hvorvidt en kurativ behandling har været succesfuld. Fagudvalget estimerer, at omkring 20 % af den definerede population, svarende til 10 patienter, overlever mindst 2 år med nuværende behandlingsmuligheder. Fagudvalget vurderer, at 10 procentpoint vil være en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 2 års overlevelse.

Vigtige effektmål

Uønskede hændelser (adverse events, AE): Er et effektmål, der har til formål at vurdere sikkerheden af tisagenlecleucel og inkluderer bivirkninger, som har stor betydning for den enkelte patients livskvalitet og kan føre til ophør af behandling. Fagudvalget ønsker uønskede hændelser opgjort som andel af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse. En forskel mellem grupperne på 10 procentpoint anses som klinisk relevant, hvilket skal ses i lyset af, at behandlingen potentielt er kurativ. Derudover ønskes en særskilt opgørelse over andelen af patienter, der oplever cytokine release syndrome (CRS), som er en potentielt fatal bivirkning ved behandlingen. Fagudvalget ønsker desuden i forbindelse med vurderingen at der foretages en kvalitativ gennemgang af to betydende bivirkninger ved behandlingen: CRS samt neurologiske bivirkninger. Fokus her er at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne. Dertil ønskes en detaljeret opgørelse af grad 3, 4 og 5 bivirkninger.

Helbredsrelateret livskvalitet: SF-36 er et generisk instrument, som bygger på 36 spørgsmål udarbejdet til at vurdere livskvalitet. Spørgeskemaet er inddelt i 8 helbredsrelaterede domæner: fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, psykisk betingede begrænsninger, social funktion, fysisk smerte, psykisk helbred, energi samt alment helbred. Scoren måles på en skala fra 0-100, hvor højere score repræsenterer bedre livskvalitet [5]. Livskvalitet skal opgøres på den globale score af SF-36, hvor forskellen mellem grupperne i ændring fra baseline skal angives. For helbredsrelateret livskvalitet anses 0,5 SD af baselineværdier at være en klinisk relevant forskel [6], og fagudvalget har derfor valgt at anvende 0,5 SD af de poolede baselinescore som den mindste klinisk relevante forskel. Såfremt der ikke findes data for livskvalitet målt på SF-36, ønskes livskvalitet opgjort med det sygdomsspecifikke spørgeskema Functional assessment of cancer therapy - lymfoma (FACT-Lym), som er opdelt i subskalaerne: fysisk velvære, social-/familievelvære, følelsesmæssigt velvære, funktionelt velvære og yderligere bekymringer. Spørgeskemaet er valideret til patienter med Non-Hodgkins lymfom [7], og den mindste klinisk relevante score for denne patientgruppe er 3-5 point, ud af en total score der går fra 0-60 point [7]. På den baggrund har fagudvalget valgt 4 point som den mindste klinisk relevante forskel.

Responstrate: Fagudvalget ønsker effektmålet responstrate opgjort som andelen af patienter, der opnår komplet remission (CR). CR er defineret som forsvinden af alle synlige tegn på sygdom, jævnfør responskriterier for maligne lymfomer [8]. CR er et relevant effektmål, da opnåelse af komplet remission åbner muligheden for helbredelse, evt. via stamcelletransplantation. CR opgøres traditionelt umiddelbart efter afsluttet kemoterapi, dvs. efter 1-2 mdr. Farmakodynamikken omkring opnåelse af respons på CAR-T er ukendt, men fagudvalget antager at responset formentligt kommer langsommere end ved kemoterapi. Derfor er andelen af patienter, der har opnået og fortsat er i CR ved 1 års opfølgning valgt som effektmål. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint er en klinisk relevant forskel.

Progressionsfri overlevelse (PFS): Er defineret som tiden fra initiering af behandling til progression eller død uafhængigt af årsag. PFS anvendes som et udtryk for graden og længden af sygdomskontrol, som opnås efter behandling. Længden af den progressionsfrie periode for patienter, der behandles med nuværende

standardbehandling, er meget varierende. Baseret på fagudvalgets erfaringer med de nuværende behandlingsmuligheder vurderer fagudvalget, at det nye lægemiddel skal tilbyde en forbedring i median PFS på minimum 3 måneder.

Mindre vigtige effektmål

Eventfri overlevelse (EFS): Tid fra randomisering til tidspunktet hvor sidste induktionsbehandling ikke giver anledning til komplet remission eller ved relaps eller død, uanset årsag. Dette effektmål vurderes som mindre vigtigt, da samlet overlevelse er medtaget som et kritisk effektmål.

Behandlingsrelateret mortalitet: Alvorlige bivirkninger er et vilkår ved alle behandlingsalternativerne til patienter med refraktær eller relaps efter to eller flere behandlinger for DLCL. Disse bivirkninger har stor betydning for patienternes livskvalitet og kan i nogle tilfælde være fatale. Fagudvalget vurderer imidlertid, at den viden, som effektmålet ville give, belyses under effektmålet 'samlet overlevelse'.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i Tabel 2. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Tabel 2. Søgetermer

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
tisagenlecleucel, Kymriah <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR.</i>	Diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), primær mediastinal storcellet B-celle-lymfom, transformeret follikulært lymfom <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i>
GDP (gemcitabin, dexamethason og cisplatin) +/- R (rituximab), DHAP (cisplatin, cytarabin, dexamethason) +/- R (rituximab), ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposid) +/- R (rituximab) <i>Termer for de generiske navne, handelsnavne og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR.</i>	

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusionskriterier: populationen skal svare til den der er angivet i det kliniske spørgsmål, mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål skal være rapporteret.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, som hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra det forhåndsdefinerede kliniske spørgsmål, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis RR = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = 30 – 30 x 0,5 = 15 procentpoint).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet

forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal krydstjekke ekstraherede data med EPAR og begrunde eventuelle afvigelser. Vedr. data på effektmål: Oplysning om, hvor data på de enkelte effektmål stammer fra, begrundelse for eventuelle afvigelser fra EPAR samt beskrivelse af hvilke analysemetoder, der er blevet anvendt til hvilke effektmål, skal fremgå.

Effektanalyser

Ansøger har i den foreløbige ansøgning angivet, at effektanalyserne forventes at blive baseret på indirekte analyser med udgangspunkt i CORAL-studiet [9,10]. Fagudvalget bemærker i relation til dette, at analyserne bør tage højde for forskelle i patientpopulationerne, herunder f.eks.:

- Patienternes alder
- Forskelle i performance status
- Tidligere behandlinger.

Det er vigtigt, at både effektmodificerende og prognostiske faktorer, defineret i forbindelse med analyserne, beskrives. Desuden skal fordelingen af (individ)vægte i analyserne beskrives f.eks. ved hjælp af histogrammer og deskriptiv statistik.

6 Referencer

1. Dansk Lymfom Gruppe. Malignt Lymfom og CLL - National Årsrapport. 2016;(december):61.
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. 2015.
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. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473–83.
6. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41(5):582–92.
7. Hlubocky F, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D. The development and validation of a measure of health-related quality of life for Non-Hodgkin's lymphoma: the functional assessment of cancer therapy-lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma.* 2013;
8. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579–86.
9. 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.
10. 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.

7 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

Formand	Indstillet af
Lars Møller Pedersen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Næstformand	
Paw Jensen <i>Ledende overlæge</i>	
Medlemmer	Udpeget af
Jakob Madsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Paw Jensen <i>Ledende 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
Lars Møller Pedersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
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. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig) Ditte Marie Brix (sundhedsvidenskabelig konsulent) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)