

Medicinrådets anbefaling  
vedr. tisagenlecleucel til  
behandling af diffust  
storcellet B-cellelymfom

Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 25. september 2024

**Ikrafttrædelsesdato** 25. september 2024

**Dokumentnummer** 200993

**Versionsnummer** 2.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Tisagenlecleucel

**Indikation** Tisa-cel er indiceret til voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

**Lægemiddelfirma** Novartis

**ATC-kode** L01XL04

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 22. december 2022

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 5. januar 2024

**Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden** 16. december 2024

**Rådets anbefaling** 25. september 2024

**Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)** 36 uger og 1 dag (181 arbejdsdage)

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende lymfekræft



## Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** tisagenlecleucel til voksne patienter med kræfttyperne recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

Medicinerådet vurderer, at behandling med tisagenlecleucel kan øge overlevelsen for patienter med DLBCL sammenlignet med nuværende standardbehandling med kemoterapi i kombination med rituximab. Det er dog meget usikkert, hvor stor overlevelsesgevinsten af tisagenlecleucel er i forhold til den nuværende standardbehandling.

Tisagenlecleucel er væsentligt dyrere end den nuværende standardbehandling. Medicinerådet vurderer samlet set, at omkostningerne til tisagenlecleucel ikke er rimelige i forhold til effekten af behandlingen, også når usikkerhederne om effekten tages i betragtning.

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinerådet, 26. september 2024



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet tisagenlecleucel til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

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

## Diffust storcellet B-cellelymfom

DLBCL er en aggressiv undertype af non-Hodgkin-lymfom (NHL), der kan opstå *de novo* eller udvikles fra andre undertyper af NHL. Der diagnosticeres ca. 500 tilfælde årligt i Danmark, og incidensen er stigende [4]. Risikoen for at udvikle DLBCL øges med alderen, og medianalderen ved diagnostetidspunktet er 67 år [4].

Med udgangspunkt i danske registerdata fra perioden 2015-2020 estimeres ca. 30 DLBCL-patienter om året at gå videre til 3. linjebehandling

Den samlede population af patienter med R/R DLBCL har en dårlig prognose, og patienter, der er primært refraktære overfor 1. linjebehandling, har en dårligere prognose end patienter, der får relaps [3,6–8].

## Tisagenlecleucel (tisa-cel)

Tisa-cel er indiceret til voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

Tisa-cel er et CD19-rettet genetisk modificeret autologt T-celle-immunterapiprodukt, der udtrykker en CAR, der binder til CD19-udtrykkende celler og indeholder det kostimulatoriske domæne *TNF-receptor superfamily member 9* (TNFRSF9/4-1BB). Efter leukaferese, isoleres og aktiveres T-celler, der efterfølgende transfekteres med en lentiviral vektor med den specifikke CD19 CAR. Til sidst ekspanderes CAR-T-cellerne. Det færdige produkt reinfunderes i patienten, som forinden har fået en forbehandling med lymfocytdepleterende kemoterapi.

Tisa-cel leveres som en celleduspension af CAR-positive autologe T-celler. Måldosen er  $0,6 \times 10^8$  til  $6 \times 10^8$  CAR-positive, levedygtige T-celler pr. patient.

Tisa-cel har ATC-koden: L01XL04 og er et advanced therapy medicinal product (ATMP).

## Nuværende behandling i Danmark

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 allogent knoglemarvstransplantation anvendes til at konsolidere behandlingen og er potentielt kurativ. Hvis der ikke er mulighed for allogent



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 allogene stamcelletransplantation, performancestatus, komorbiditet, tidligere behandlinger og alder.

### **Effekt og sikkerhed**

Datagrundlaget for vurdering af tisa-cel består af JULIET, som er et enkeltarmet, ublindt, multicenter fase 2-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af behandling med tisa-cel. Derudover benyttes CORAL EXT1 & 2, som er observationelle opfølgingsstudier af det ublindede, randomiserede studie CORAL, hvor patienterne behandles med kemoimmunterapi (SoC).

Medicinerådet inkluderer desuden det danske registerstudie af Al-Mashhadi et al. 2023 [1] i vurderingen af tisa-cel. I det studie beskrives behandling og overlevelse for danske DLBCL-patienter, der har modtaget tre linjer behandling.

Ansøger laver en indirekte sammenligning, hvor patienter fra CORAL EXT1 & 2 vægtes op imod patienter fra JULIET.

Median OS i FAS-populationen i JULIET ved 60 måneders opfølgningstid var [redacted]. Ved 60 måneders opfølgning er OS-raten i FAS-populationen [redacted]. I CORAL EXT1 & 2 (n=145) var median OS [redacted] før justering, og efter SMRW-justering var median overlevelse [redacted]. OS-raten ved 60 måneder var [redacted] før justering, og efter SMRW-justering var OS-raten [redacted]. Den justerede HR var [redacted].

Datagrundlaget tillader ikke, at effekt på PFS og helbredsrelateret livskvalitet kan sammenlignes mellem tisa-cel og SoC.

Bivirkningsprofilen for tisa-cel og SoC er forskellig, men med væsentlig hæmatologisk toksicitet til fælles. Medicinerådet vurderer, at det er bivirkningerne: CRS, neurologiske bivirkninger og langvarige behandlingskrævende hypogammaglobulinæmier, der er særligt klinisk relevante. Derudover er der usikkerhed ift. langtidsbivirkningerne efter behandling med tisa-cel. En kvantitativ sammenligning af resultater for sikkerhed er ikke mulig pga. manglende resultater for SoC.

Der er stor usikkerhed ved ansøgers uforankrede indirekte sammenligning af et enarmet fase 2-studie og det observationelle opfølgingsstudie. Der er grundlæggende metodiske forskelle på data fra JULIET og CORAL EXT1 & 2, som vanskeliggør sammenligningen. Den matchede population er markant yngre og i bedre almentilstand end patienter i dansk klinisk praksis.



Der er stor usikkerhed ift. overførbareheden til danske patienter, da studiepopulationen i JULIET er yngre, har mindre komorbiditet, og generelt er højselektede ift. danske patienter.

Derudover er der stor risiko for, at de ca. 30 % af studiepopulationen i JULIET, der ikke nåede frem til infusion med tisa-cel, var dårligere patienter end patienter, der modtog infusion med tisa-cel (FAS-population). Det introducerer en væsentlig bias ift. studiepopulationen.

En naiv sammenligning med danske registerdata indikerer, at effekten af komparator på OS er underestimeret i CORAL EXT-1 & 2, og at effektforskellen derfor er overestimeret i ansøgers analyse.

### **Omkostningseffektivitet**

Medicinerådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en *partitioned survival model* til at estimere omkostningseffektiviteten forbundet med brug af tisa-cel til 3. linjebehandling af DLBCL. Komparator er en kombination af forskellige kemoimmunoterapi, der anvendes i dansk klinisk praksis (SoC).

Analysen anvender data fra JULIET til estimere samlet- og progressionsfri overlevelse forbundet med tisa-cel (FAS-populationen), mens standard of care (SoC) baseres på data fra CORAL EXT-1 & 2. QALY-gevinst og inkrementelle omkostninger i tisa-cel armen er beregnet som et vægtet gennemsnit af patienter, der modtager tisa-cel (69,6 %), og patienter, der ikke modtager tisa-cel infusion, i tisa-cel armen (30,4 %). Overlevelse og inkrementelle omkostninger hos patienter, der ikke modtager tisa-cel infusion er baseret på omkostninger og overlevelse estimeret i SoC-armen (se afsnit 3.2 og Figur 9).

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem tisa-cel og SoC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. [REDACTED] QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. De inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelomkostninger til tisa-cel,

[REDACTED]

Der er en betydelig usikkerhed vedrørende resultatet af Medicinerådets hovedanalyse som følge af det studiedata, der anvendes til at estimere overlevelse for SoC, som beskrevet i *Effekt og Sikkerhed* ovenfor. Al-Mashhadi et al. finder en bedre overlevelse end i CORAL EXT-1 & 2. Medicinerådet vurderer som følge af dette, at QALY-gevinsten ved anvendelse af tisa-cel relativt til SoC sandsynligvis overestimeres i hovedanalysen, og at den faktiske ICER er højere.

Ligeledes tager ansøgers analyse udgangspunkt i den del af studiepopulationen, der modtog infusion med tisa-cel (FAS-populationen), fremfor ITT-populationen. Selvom fremtalte vægtning af overlevelse i tisa-cel armen, på basis af om patienten modtager infusion eller ej, mindsker problemet, vurderer Medicinerådet, at der fortsat er en risiko for at overestimere effekten af tisa-cel ved denne tilgang. Det skyldes en stor risiko





# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>13</b>
1.1	Om vurderingen .....	13
1.2	Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) .....	13
1.3	Tisagenlecleucel (tisa-cel) .....	14
1.4	Nuværende behandling .....	15
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>17</b>
2.1	Litteratursøgning.....	17
2.2	Kliniske studier.....	18
2.2.1	JULIET.....	19
2.2.2	CORAL EXT-1 og CORAL EXT-2.....	20
2.2.3	Real-world outcomes following third or subsequent lines of therapy: A Danish population-based study on 189 patients with relapsed/refractory large B-cell lymphomas. (Al-Mashhadi et al. 2023) .....	21
2.2.3.1	Subpopulation defineret som klinisk studieegnet .....	22
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	23
2.3.1	Population.....	23
2.3.2	Intervention .....	24
2.3.3	Komparator .....	24
2.3.4	Effektmål .....	26
2.4	Sammenligning af effekt .....	26
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	26
2.4.2	Samlet overlevelse (OS) .....	28
2.4.3	Progressionsfri overlevelse (PFS) .....	30
2.4.4	Helbredsrelateret livskvalitet, SF-36.....	31
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	32
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	35
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>35</b>
3.1	Analyseperspektiv.....	36
3.2	Model.....	36
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	42
3.4	Omkostninger .....	44
3.4.1	Lægemedielomkostninger .....	45
3.4.2	Administrationsomkostninger .....	48
3.4.3	Monitoreringsomkostninger .....	49
3.4.4	Bivirkningsomkostninger .....	49
3.4.5	Efterfølgende behandlinger .....	50
3.4.6	Patientomkostninger .....	51
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	51





3.6	Resultater.....	53
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	53
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	54
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>56</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	56
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	56
<b>5.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>57</b>
<b>6.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg.....</b>	<b>60</b>
<b>7.</b>	<b>Versionslog.....</b>	<b>61</b>
<b>8.</b>	<b>Bilag 1.....</b>	<b>62</b>
<b>9.</b>	<b>Bilag 2.....</b>	<b>63</b>



### Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 60.



# Begreber og forkortelser

<b>AE:</b>	<i>Adverse event</i>
<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>ASCT:</b>	<i>Autologous stem cell transplantation</i>
<b>AUC:</b>	Arealet under plasmakoncentrations-tidskurven
<b>Axi-cel:</b>	Axicabtagene ciloleucel
<b>BEAM:</b>	Carmustin, etoposid, cytosar og melphalan
<b>CR:</b>	<i>Complete respons</i> (komplet respons)
<b>CUA:</b>	<i>Cost-utility-analysis</i>
<b>DLBCL:</b>	<i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>
<b>DOR:</b>	<i>Duration of response</i>
<b>ECOG PS:</b>	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
<b>EFS:</b>	<i>Event-free survival</i>
<b>EMA:</b>	<i>European Medicines Agency</i> (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>ESS:</b>	Effektiv stikprøvestørrelse
<b>HDT:</b>	Højdosis terapi
<b>HGBL:</b>	<i>High grade B-cell lymphoma</i>
<b>HR:</b>	Hazard ratio
<b>i.v.:</b>	Intravenøs
<b>IHC:</b>	Immunhistokemi
<b>IPCW:</b>	<i>Inverse probability of censoring weights</i>
<b>IPI:</b>	International prognostic index
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>LDH:</b>	Laktatdehydrogenase
<b>MCM:</b>	Mixture cure model



<b>NHL:</b>	Non-Hodgkins lymfom
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>OS:</b>	<i>Overall survival</i>
<b>PD:</b>	Progredieret sygdom
<b>PF:</b>	Progressions fri
<b>PFS:</b>	Progressions fri overlevelse
<b>PH:</b>	Proportional hazard
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)
<b>PMBCL:</b>	Primær mediastinal B-celle-lymfom
<b>PP:</b>	<i>Per protocol</i>
<b>PR:</b>	Partielt respons
<b>QALY:</b>	Kvalitetsjusteret leveår
<b>R-CHOP:</b>	Rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vincristin og prednison
<b>RCT:</b>	<i>Randomised controlled trial</i> (randomiseret kontrolleret studie)
<b>R-DHAP:</b>	Rituximab, ifosfamid, carboplatin og etoposid
<b>R-DHAX:</b>	Rituximab, dexamethason, cytarabin og oxaliplatin
<b>R-ESHAP:</b>	Rituximab, etoposid, methylprednisolon, cytarabin og cisplatin
<b>R-GDP:</b>	Rituximab, gemcitabin, dexamethason og cisplatin
<b>R-ICE:</b>	Rituximab, ifosfamid, carboplatin og etoposid
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>R/R:</b>	Refraktær/relaps
<b>SAE:</b>	<i>Serious adverse event</i> (alvorlig uønsket hændelse)
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris
<b>SCT:</b>	Stamcelle transplantation
<b>SD:</b>	<i>Stable disease</i> (stabil sygdom)
<b>SD<sup>†</sup>:</b>	<i>Standardafvigelse</i>



<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>SoC:</b>	<i>Standard of care</i>
<b>TEAE:</b>	<i>Treatment emergent adverse event</i>
<b>tisa-cel:</b>	tisagenlecleucel
<b>trFL:</b>	Transformeret follikulært lymfom
<b>TTNT:</b>	Tid til næste behandling ( <i>time to next treatment</i> )
<b>TTOT:</b>	Tid til behandlingsophør
<b>WHO:</b>	<i>World Health Organisation</i>



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet tisagenlecleucel til behandling af voksne patienter med recidiveret eller refraktært R/R diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) efter to eller flere andre systemiske behandlinger.

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

Novartis fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 23. august 2018.

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

## 1.2 Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL)

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

DLBCL-patienter udgør en meget heterogen gruppe, hvor behandlingsvalg efter første linje i høj grad afhænger af parametre som alder, WHO-performance score (indeks for funktionsniveau), komorbiditet, tidligere behandlinger og patientpræferencer. Sygdommen viser sig typisk som en eller flere forstørrede lymfeknuder, ofte på hals, i mediastinum og/eller i abdomen [1]. Hos 40 % af patienterne kan sygdommen lokaliseres til andet væv. Prognosen forværres med stigende alder, fremskreden sygdom og lav funktionsniveau [4, 5].

Størstedelen af patienterne, heraf en stor andel over 65 år, vil være i stand til at tåle standardbehandling i første linje, som består af kombinationskemoterapi (typisk R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, og prednison). Omkring 35 % af alle DLBCL-patienter vil opleve relaps eller være refraktære R/R overfor 1. linjebehandling [1,2]. Patienter, som får relaps efter 1. linjebehandlingen, og som er under 65-70 år, kan efterfølgende tilbydes konsoliderende højdosis kemoterapi i kombination med stamcelletransplantation [1], og patienter med refraktær sygdom kan tilbydes CAR-T behandling (Axi-Cel).

Medicinrådet skønner, at 150 DLBCL-patienter årligt vil være kandidater til behandling i anden eller tredje linje i Danmark. Af disse vil 100 patienter ikke være egnede til stamcelletransplantation grundet alder, dårlig performancestatus, komorbiditet, toleranceproblemer med forudgående kemoterapi før højdosis kemoterapi (HDT) eller insufficient respons på induktionskemoterapi før HDT. Omtrent 60 % af de HDT-egnede



patienter (dvs. ca. 30) forventes at være R/R indenfor 12 måneder efter fuldført 1. linjebehandling.

Med udgangspunkt i danske registerdata fra perioden 2015-2021 estimeres ca. 30 DLBCL-patienter om året at gå videre til 3. linjebehandling [3].

Den samlede population af patienter med R/R DLBCL har en dårlig prognose, og patienter, der er primært refraktære overfor 1. linjebehandling, har en dårligere prognose end patienter, der får relaps [4–7].

Fra diagnosetidspunkt er 5-års overlevelsen for danske DLBCL-patienter 65 % [8]. Prognosen for de ca. 50 HDT-egnede patienter med R/R DLBCL er bedre end for ikke HDT-egnede patienter. I det internationale kliniske studie CORAL [9], hvor effekten af R-ICE blev sammenlignet med R-DHAP for HDT-egnede R/R DLBCL-patienter efter 1. linjebehandling (R-CHOP-[lignende]), var 3-års overlevelsen 49 % (40 % for patienter, der tidligere havde modtaget rituximab) for begge behandlingsarme.

### 1.3 Tisagenlecleucel (tisa-cel)

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

Tisa-cel er et CD19-rettet genetisk modificeret autologt T-celle-immunterapiprodukt, der udtrykker en CAR, der binder til CD19-udtrykkende celler og indeholder det kostimulatoriske domæne *TNF receptor superfamily member 9* (TNFRSF9/4-1BB). Efter leukafese, isoleres og aktiveres T-celler, der efterfølgende transfekteres med en lentiviral vektor med den specifikke CD19 CAR. Til sidst ekspanderes CAR-T-cellerne. Det færdige produkt reinfunderes i patienten, som forinden har fået en forbehandling med lymfocytdepleterende kemoterapi.

Forud for administration af tisa-cel (dag -5, -4 og -3) behandles patienten med lavdosis kemoterapi bestående af fludarabin (25 mg/m<sup>2</sup>/dag) og cyklofosamid (250 mg/m<sup>2</sup>/dag).

Tisa-cel leveres som en celleduspension af CAR-positive autologe T-celler. Måldosen er  $0,6 \times 10^8$  til  $6 \times 10^8$  CAR-positive, levedygtige T-celler pr. patient.

Tisa-cel har ATC-koden: L01XL04 og er et *advanced therapy medicinal product* (ATMP).

Tisa-cel er indiceret til voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

Tisa-cel er desuden indiceret til:



- Pædiatriske og unge voksne patienter op til og med 25 år med B-celle akut lymfoblastær leukæmi (ALL), der er refraktær, i post-transplantations relaps eller i andet eller senere relaps.
- Voksne patienter med recidiverende eller refraktært follikulært lymfom (FL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

## 1.4 Nuværende behandling

Standardbehandling i 1. linje består af kombinationskemoterapi (typisk R-CHOP: rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, og prednison) evt. med tillæg af etoposid.

Remissionsinducerende kemoterapi efterfulgt af højdosiskemoterapi med stamcelletransplantation anbefales til patienter under 65-70 år med R/R DLBCL som 2. linjebehandling [6]. Alternativt CAR-T-cellebehandling ved relaps/refraktær sygdom inden 12 måneder. Den remissionsinducerende kemoterapi består af: rituximab i kombination med dexamethason, cytarabin og cisplatin (R-DHAP); eller rituximab i kombination med ifosfamid, carboplatin og etoposid (R-ICE).

For patienter, der er egnede til HDT, men hvor forløbet kan være forbundet med betydelig toksicitet, fx patienter, der er  $\geq 65$  -70 år gamle, kan rituximab i kombination med gemcitabin, dexamethason og cisplatin (R-GDP) anvendes med efterfølgende stillingtagen til HDT, afhængig af den faktiske toksicitet [10].

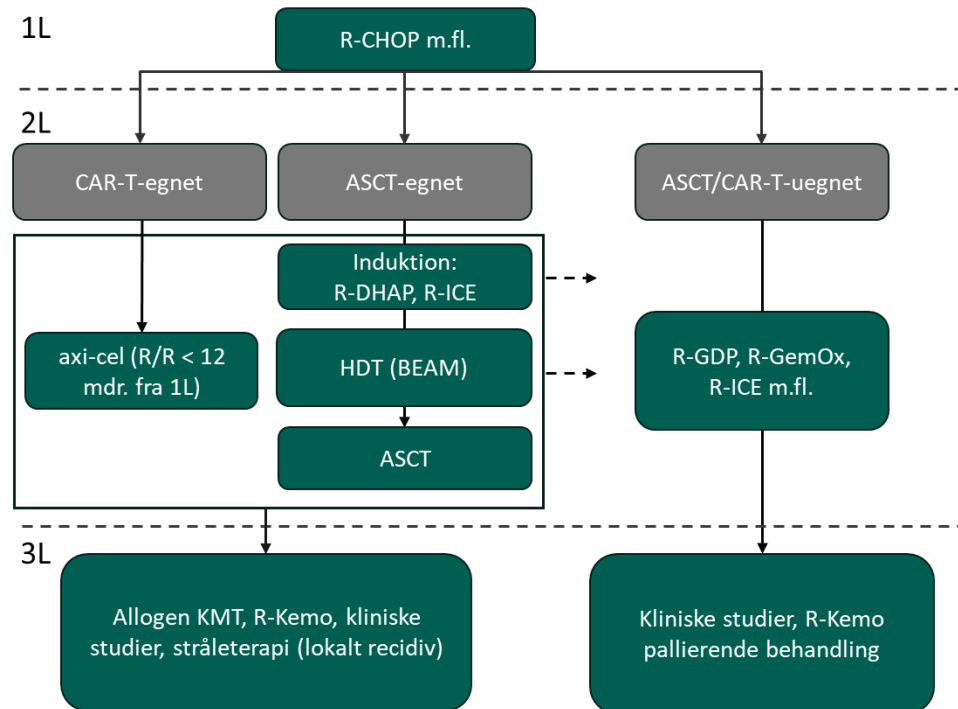
Såfremt patienten tolererer kemoterapien og opnår et komplet eller partielt respons (CR/PR) på behandlingen, vil patienten blive tilbudt et HDT-forløb med en konditionerende højdosisbehandling bestående af carmustin, etoposid, cytosar og melphalan (BEAM). Når koncentrationen af kemoterapi er tilstrækkelig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

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





Figur 1. Oversigt over nuværende behandlingsalgoritme



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

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)
- GemOx (gemcitabin og oxaliplatin)
- DHAP (cisplatin, cytarabin, dexamethason)
- ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid).



## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har vedlagt en systematisk litteratursøgning, hvor ansøger har identificeret 12 referencer, som screenes på fuldtekstniveau. På den baggrund udvælger ansøger 3 referencer.



## 2.2 Kliniske studier

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

**Tabel 1. Oversigt over studier anvendt i vurderingen**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator
CORAL EXT-1, NCT00137995[11]	Patienter med DLBCL i første tilbagefald efter CR; mindre end PR eller delvis respons på førstelinjebehandling; i alderen fra 18 til 65 år.	SoC	NA
CORAL EXT-2, NCT00137995[12]	Patienter med CD20+ DLBCL i første tilbagefald efter CR; mindre end PR eller delvis respons på 1. linjebehandling; i alderen fra 18 til 65 år.	SoC	NA
JULIET, NCT02445248[13]	Patienter med recidiverende eller refraktær diffust storcellet B-cellelymfom, som ikke er egnet til eller havde sygdomsprogression efter autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation.	Tisa-cel	NA

Som supplement til sammenligningen med SCHOLAR-1 har Medicinerådet yderligere inkluderet et dansk registerstudie, der beskriver 3. linjebehandling af DLBCL-patienter med relaps eller refraktær sygdom [3].



### 2.2.1 JULIET

JULIET er et enkeltarmet, ublindet, multicenter fase 2 studie, der undersøger effekt og sikkerhed af behandling med tisa-cel. Studiet inkluderede voksne patienter  $\geq 18$  år med histologisk bekræftet recidiverende eller refraktær R/R DLBCL efter  $\geq 2$  linjer med kemoterapi. Patienterne skulle have en forventet levetid på  $\geq 12$  uger og ikke være kvalificerede eller ikke være villige til stamcelletransplantation (SCT). Patienterne havde målbar sygdom på tidspunktet for inklusion, tilstrækkelig organfunktion og ECOG PS på 0 eller 1 ved screening. For hver patient blev afereseproduktet sendt til enten en amerikansk produktionsfacilitet eller en europæisk produktionsfacilitet.

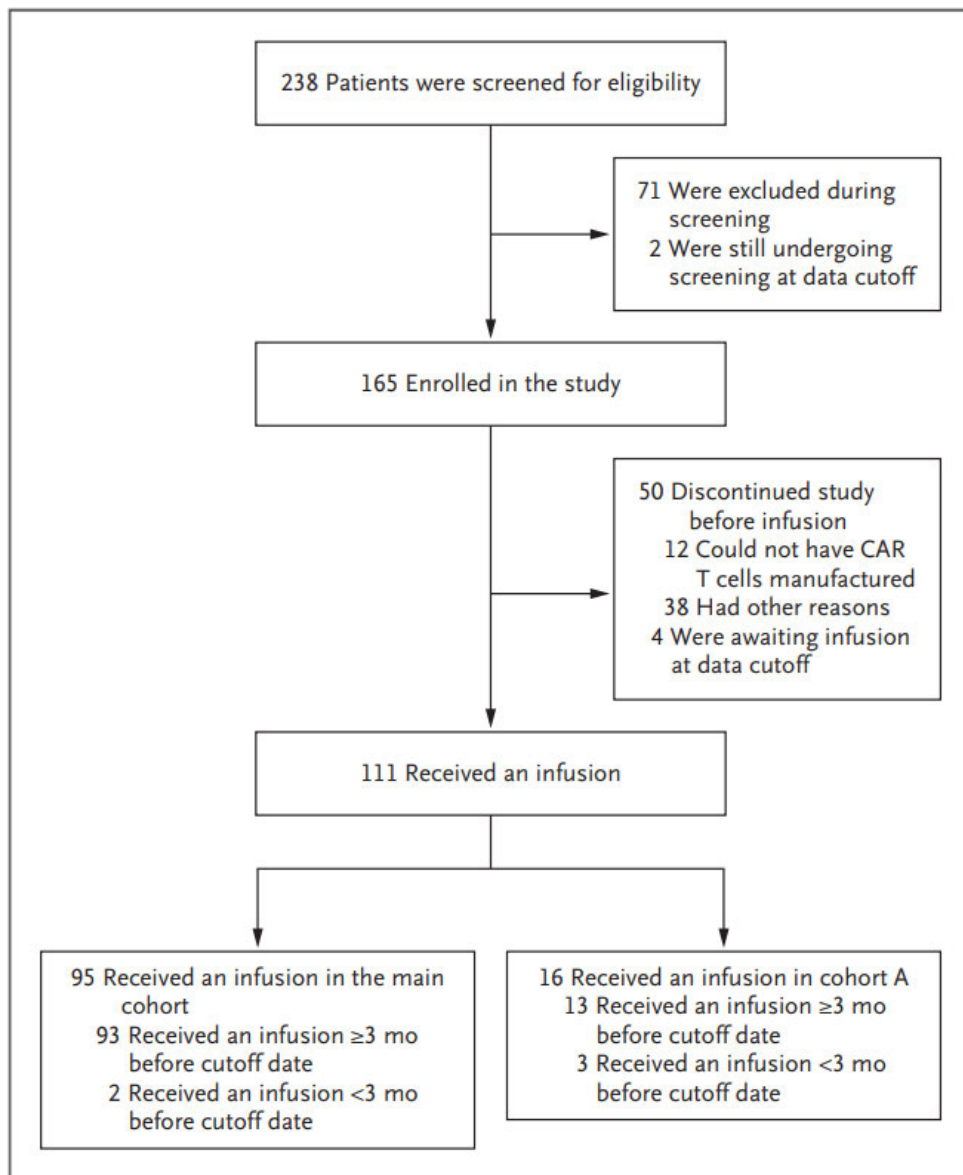
Alle patienter kunne modtage bridging-terapi med standard 3. linje antineoplastisk behandling på investigators skøn med det formål at stabilisere sygdommen, mens patienter ventede på infusion. Bridging-terapi blev givet til 90 % af patienterne i JULIET.

Primært effektmål var responsrate. Ved dataskæringen i december 2022 rapporterer ansøger, at median opfølgningstid var 14,6 måneder og maksimum opfølgningstid var 60,1 måneder.

Mellem juli 2015 og december 2017 blev 238 patienter screenet, hvoraf 166 blev inkluderet i studiet. 111 patienter modtog infusion med tisa-cel.



Figur 1 Consort diagram for JULIET

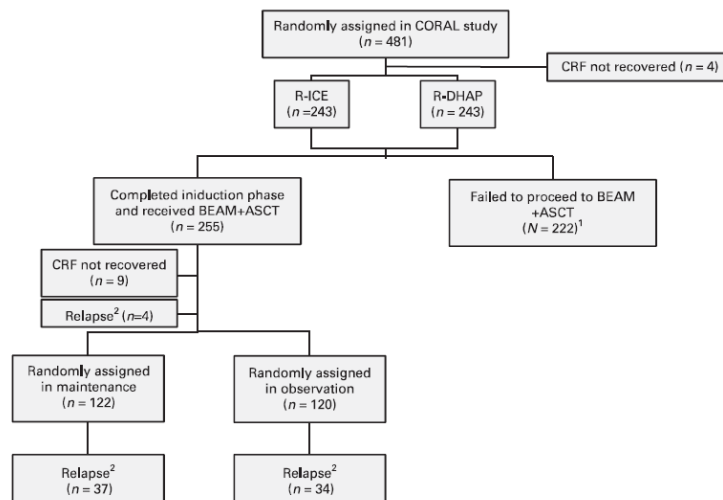


### 2.2.2 CORAL EXT-1 og CORAL EXT-2

CORAL EXT-1 og EXT-2 er observationelle opfølgingsstudier af det ublindede, randomiserede studie CORAL, som sammenligner de to kemoterapiregimer R-DHAP (rituximab, dexamethason, cytarabin, cisplatin) og R-ICE (rituximab, ifosfamid, carboplatinum, etoposid). CORAL EXT-1 omfatter 75 patienter, der fik relaps efter stamcelletransplantation, og CORAL EXT-2 omfatter 203 patienter, der ikke fortsætter til planlagt transplantation i henhold til protokollen på grund af en hændelse, der førte til tilbagetrækning mellem cyklus 1 og planlagt ASCT.

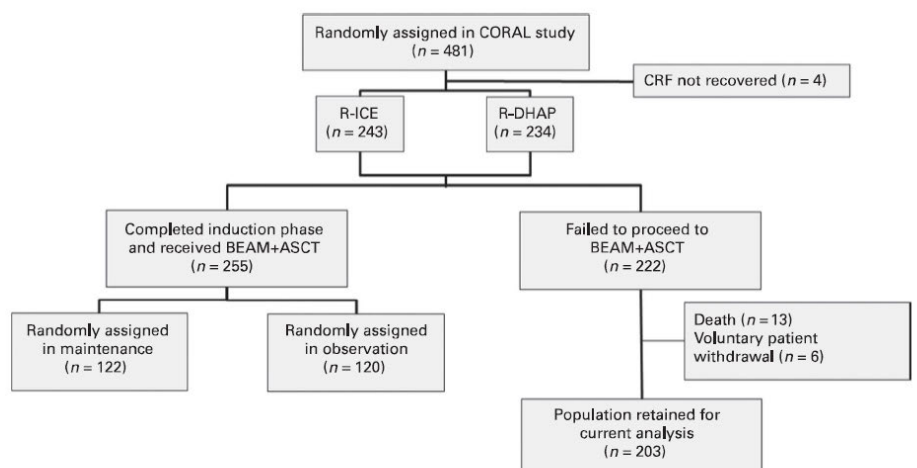


**Figur 2. Consort diagram CORAL EXT-2**



**Figure 1.** Complete diagram of the patient distribution. CRF = case report form; FU = follow-up. <sup>1</sup>The outcome of these patients was reported in reference 3; <sup>2</sup>Population of patients retained for the current analysis (n = 75).

**Figur 3. Consort diagram for CORAL EXT-2**



**Figure 1.** Consort diagram of patient distribution. CRF, case report form; FU, follow-up.

### 2.2.3 Real-world outcomes following third or subsequent lines of therapy: A Danish population-based study on 189 patients with relapsed/refractory large B-cell lymphomas. (Al-Mashhadi et al. 2023)

Det danske registerstudie (Al-Mashhadi et al. 2023) er et retrospektivt observationelt studie baseret på data fra det danske lymfomregister (LYFO). Studiet rapporterer resultater fra 3. linjebehandling i dansk klinisk praksis opdelt efter behandlingstype og studieegnethed.

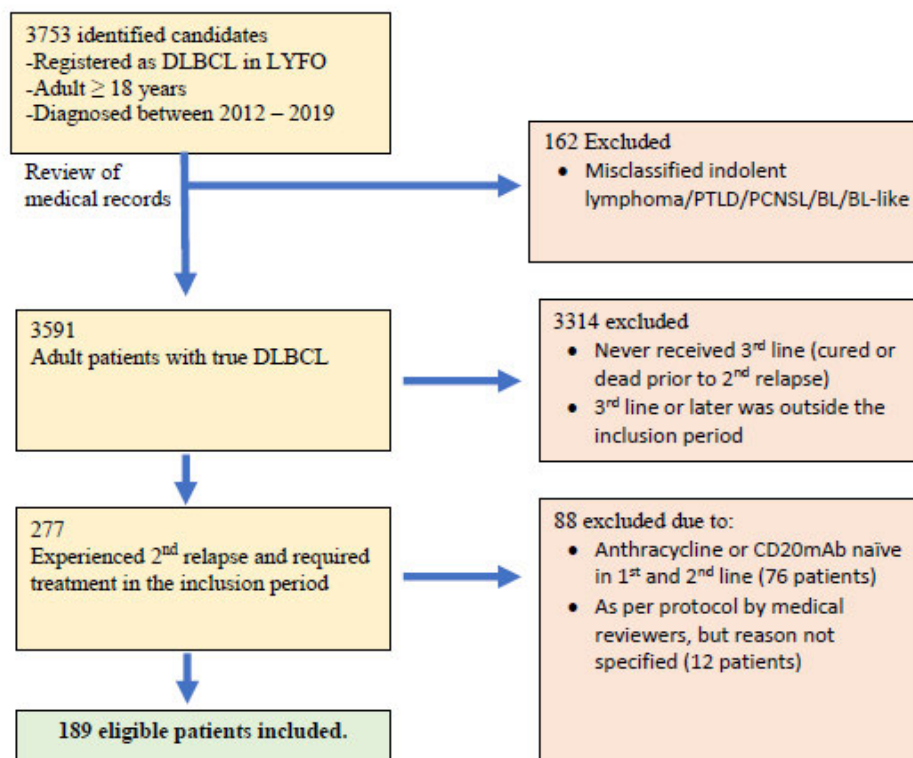
Voksne patienter ( $\geq 18$  år) diagnosticeret med DLBCL mellem 1. januar 2012 og 31. december 2019 blev screenet ift. inklusion. Patienter med DLBCL (NOS), highgrade B-cellelymfom (HGBL) og primært mediastinalt B-cellelymfom (PMBCL) blev inkluderet. Primært CNS-lymfom, posttransplantation lymfoproliferativ lidelse og Burkitt – eller



Burkitt-lignende lymfom blev ikke inkluderet. Patienter, der opstartede tredje eller senere behandlingslinje (3L+) mellem 1. januar 2015 og 31. august 2021 blev inkluderet, såfremt behandlingssvigt var opstået efter immunkemoterapi, herunder CD20-monoklonale antistoffer og antracykliner (dvs. CHOP/CHOEP/DA-EPOCH). Den første kvalificerede behandlingslinje efter 1. januar 2015 blev brugt som indeksslinje.

Patientjournaler blev gennemgået for at bestemme egnethed og for at indsamle kliniske oplysninger om baselinekarakteristika før behandlingsstart og respons på behandlingen samt PFS og OS-data. BSC blev defineret som ingen lymfom-rettet terapi bortset fra steroid alene eller anden symptom-rettet medicin. Refraktær sygdom blev defineret som en stabil eller progressiv sygdom med de bedste respons eller tilbagefald/progression inden for 12 måneder fra start af den forrige behandlingslinje. 3.753 patienter diagnosticeret mellem 2012 – 2019 blev registreret i dansk lymfomdatabase. 162 patienter blev ekskluderet grundet misklassifikation. 3.314 blev ekskluderet pga., at patienter aldrig nåede til 3. linje, eller at patienterne nåede 3. linje udenfor inklusionsperioden fra 2015 til 2021. Endelig blev der ekskluderet 76 patienter, der var anti-CD20 mAb/antracyclin naive, og derudover blev 12 patienter ekskluderet uden nogen angivet årsag. Se figur 4. Se baselinekarakteristika i Bilag 6.og Figur 4. Consort diagram for Al-Mashhadi et al. 2023s

**Consort Diagram**



s

### 2.2.3.1 Subpopulation defineret som klinisk studieegnet

Studieegnethed i Al-Mashhadi et al. 2023 blev defineret som ingen CNS-involvering ved tilbagefald, en performance score (PS) ≤ 2 og ingen organ dysfunktion.



Organdysfunktioner før behandling blev registreret, såfremt patienten havde: 1) erkendt venstre ventrikulær ejektionsfraktion (LVEF) <45%, 2) New York Heart Association score (NYHA) > 2, 3) kreatinin > 1,5 gange øvre normalgrænse (ULN), 4) bilirubin > 1,5 gange ULN, 5) alanintransaminase (ALT) > 3 gange ULN eller 6) betydelig lungesygdom, der påvirker lægernes valg af behandling.

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	Voksne patienter med histologisk bekræftet recidiverende eller refraktær (r/r) DLBCL efter ≥ 2 linjer med kemoterapi	Studiepopulationen er yngre og i bedre almentilstand end patienter i dansk klinisk praksis	Gennemsnitsalderen sættes til 71 jf. Al-Mashhadi et al.
<b>Intervention</b>	Tisa-cel	-	-
<b>Komparator</b>	R-kemo	-	-
<b>Effektmål</b>	OS, PFS, HRQoL, sikkerhed	-	-

### 2.3.1 Population

Patienter i JULIET måtte ikke være egnet eller villige til stamcelletransplantation.

I JULIET er medianalderen i FAS-populationen ved diagnose 56 år (spænd: 22; 76), 45 % er ECOG PS 1 og 55 % PS 0. 79 % af patienterne har DLBCL og 19 % har transformeret follikulært lymfom. 26,3 % har *international prognostic index* (IPI) 0-1, og 73,7 % har IPI 2 til 4. Median antal tidligere behandlinger er 3.

I CORAL EXT-1 er medianalderen 56,1 år og i CORAL EXT-2 er den 55 år. I CORAL EXT-1 er 72 % IPI 0-2, og i CORAL EXT-2 er 30 % IPI <2.

Med udgangspunkt i danske registerdata (Al-Mashhadi et al. 2023) er medianalderen for danske patienter i 3. linje 71 år, halvdelen er ECOG PS 0/1, hvoraf resten er 2-4 eller ukendt. Se Bilag 1 for baselinekarakteristika for Al-Mashhadi et al. 2023.

#### Medicinrådets vurdering af population

Studiepopulationen i JULIET er forskellig fra CORAL EXT-1 & 2. Med forbehold for at flere baselinekarakteristika ikke er opgjort i opfølgingsstudierne til CORAL, så udgør





studiepopulationerne i CORAL EXT-1 og & 2 samt JULIET en selekteret gruppe af den totale patientpopulation i 3. linje. Det betyder, at studiepopulationen er yngre og i bedre almentilstand end patienter forventes at være i dansk klinisk praksis.

Ansøger har ikke leveret effektdata fra ITT-populationen og det medfører en stor selektionsbias da det må antages, at det er de dårligste patienter, der udgår af studiet inden infusion af tisa-cel. Mediantiden fra inklusion til infusion i JULIET var 54 dage.

### 2.3.2 Intervention

Behandlingen med tisa-cel består af en enkelt infusion af CAR-positive autologe T-celler. Måldosen er  $0,6 \times 10^8$  -  $6 \times 10^8$  CAR-positive, levedygtige T-celler.

Forud for administration af tisa-cel (dag -5, -4 og -3) behandles patienten med lavdosis kemoterapi bestående af fludarabin ( $25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ ) og cyclofosfamid ( $250 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ ). Dette skal sikre, at CAR-T-cellerne ekspanderer optimalt.

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

Median tid fra inklusion i JULIET til infusion med tisa-cel var 54 dage (30 til 357).

#### Medicinerådets vurdering af intervention

Ovenstående beskrivelse svarer til Medicinerådets foreløbige forventning til behandling med tisa-cel i dansk praksis. Medicinerådet bemærker dog, at det er afgørende, at den observerede ventetid fra leukaferese til infusion kan reproduceres i dansk klinisk praksis.

### 2.3.3 Komparator

#### GDP +/- R (rituximab)

GDP er en kombinationsbehandling, der består af Gemcitabin (G), Dexamethason (D) og Cisplatin (P). GDP-kombinationsbehandlingen gives over otte dage hver tredje uge med et maksimum på seks behandlingsserier.

#### DHAP +/- R (rituximab)

Kombinationsbehandlingen DHAP består af Dexamethason (D), høj dosis Arabin/Cytarabin (HA) og Cisplatin (P). Den administreres over fire dage hver tredje uge, med et maksimum på 3-4 behandlingsserier.

#### ICE +/- R (rituximab)

ICE-kombinationsbehandlingen administreres over tre dage hver tredje uge med et maksimum på 3-4 behandlingsserier. ICE består af Ifosfamid (I), Carboplatin (C) og Etoposid (E).

#### GemOx +/- R (rituximab)



GemOx er en kombinationsbehandling bestående af gemcitabin (Gem) og oxaliplatin (Ox). Kombinationen administreres over en dag hver tredje uge i maksimum 8 behandlingsserier.

Ansøger har nedenfor beskrevet dosering for de individuelle lægemidler, der indgår i kombinationsbehandlingerne, og som anvendes som komparator.

Regime	Stof	Dosis	Dosis pr. serie
R-GDP	Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> /dag	2
	Dexamethasone	40 mg/dag	4
	Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup> /dag	1
R-DHAP	Dexamethasone	40 mg/dag	4
	Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup> /dag	1
	Cytarabin	2000 mg/m <sup>2</sup> /dag	2
R-ICE	Ifosfamid	5000 mg/m <sup>2</sup> /dag	1
	Carboplatin	450 mg/dag	1
	Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> /dag	3
R-GemOx	Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> /dag	1
	Oxaliplatin	100 mg/m <sup>2</sup> /dag	1
Rituximab	Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> /dag	1 serie i alle regimer

#### Medicinrådets vurdering af komparator

I opfølgingsstudierne fra CORAL er der også benyttet andre kemoimmunterapi-kombinationer i 3L end ovenstående, hvoraf flere ikke er anbefalet som standardbehandling i dansk klinisk praksis (ref.: Maziarz).

I dansk klinisk praksis forventes dosisreduktion ved behandling med SoC, men det vurderes ikke at have nogen væsentlig betydning for analysen.



#### 2.3.4 Effektmål

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

## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Der findes ikke en direkte sammenligning af tisa-cel og SoC. Ansøger har udført to indirekte sammenligninger:

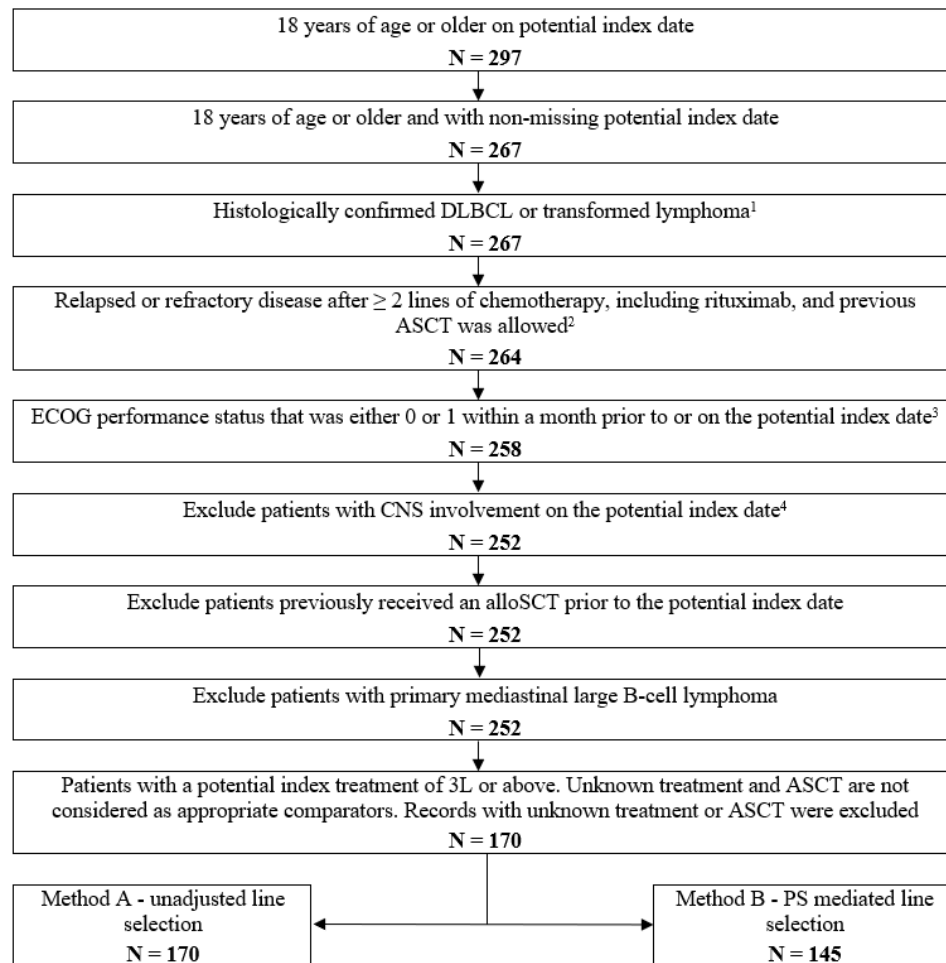
- en ujusteret analyse med en selekteret kohorte fra CORAL EXT-1 & 2 (n=170) overfor JULIET-studiepopulation, der modtog infusion med tisa-cel (FAS)
- en justeret MAIC-analyse, hvor kohorten fra CORAL EXT1 & 2 (n=145) justeres, så patienterne i højere grad ligner studiepopulationen fra JULIET, der modtog infusion med tisa-cel (FAS).

Den justerede analyse er en uforankret MAIC-analyse for OS, hvori resultater fra tisa-cel i JULIET sammenlignes med resultater for en justeret population i CORAL EXT-1 & 2. En uforankret MAIC beror på en antagelse om, at alle prognostiske samt effektmodificerende faktorer er kendt, og at der kan justeres for eventuelle forskelle i disse, samt at den absolutte effektforskel er konstant for ethvert niveau af de prognostiske – og effektmodificerende faktorer. Derfor er formålet med MAIC-analysen at justere for forskelle mellem studiepopulationernes prognostiske samt effektmodificerende faktorer.

Ansøger har filtreret opfølgingskohorten fra CORAL EXT-1 & 2 pba. inklusions- og eksklusionskriterier fra JULIET. Se figur 5.



Figur 5. Patientseleksion fra CORAL EXT-1 & 2



I den justerede analyse justerer ansøger patienterne i CORAL EXT1 & 2 således, at deres prognostiske samt effektmodificerende baselinekarakteristika i højere grad svarer til studiepopulationen fra JULIET. Der kan kun justeres på baselinekarakteristika, der er afrapporteret i begge studier og opgjort på sammenlignelig vis. De data, der blev brugt fra JULIET, var fra december 2022, hvor ansøger rapporterer, at median opfølgningstid var 14,6 måneder.

I den justerede analyse blev der foretaget sammenligninger mellem JULIET- og CORAL-opfølgningjustering for identificerede prognostiske og effektmodificerende kovariater med < 20 % manglende data ved brug af *fine stratification* (PS) weights og *standardised mortality ratio weights* (SMRW).

Tabel 3. Kovariate udvalgt til justering

Ansøgers udvalgte kovariater til justering
IPI
Age at initial diagnosis (≤ 60 vs. > 60)



#### Ansøgers udvalgte kovariater til justering

Ann Arbor disease stage (I, II vs. III, IV)

Extranodal site involvement (0 - 1 vs.  $\geq 2$  extranodal organs)

Status of disease (refractory to all prior lines, refractory to last line, relapse after last line)

Time to first relapse after diagnosis (< 12 vs.  $\geq 12$  vs. > 24 months)

Number of relapses

Previous HSCT (yes, no)

Se sammenligning efter justering i bilag 2.

Efter justering havde studiepopulationen i JULIET færre IPI-risikofaktorer sammenlignet med CORAL EXT-1 & 2. Der kunne ikke justeres for laktatdehydrogenase (LDH) serumniveau og performance score på grund af manglende data i CORAL-opfølgingspopulationen.

#### Medicinrådets vurdering af analysemetode

Der er stor usikkerhed ved ansøgers uforankrede indirekte sammenligning af et enarmet fase 2-studie (JULIET) med et observationelt opfølgingsstudie (CORAL EXT-1 & 2). Dels er opfølgingsstudiet baseret på relativt gamle data (patienterne blev inkluderet mellem 2003 og 2007), dels er der grundlæggende metodiske forskelle på data opsamlet fra et klinisk studie og et observationelt studie. Ansøgers tilgang betyder, at den selekterede CORAL opfølgingskohorte justeres til at ligne studiepopulationen fra JULIET på 7 udvalgte kovariater. Der er væsentlige kovariater, der ikke kan justeres for, da de enten ikke har været rapporteret i CORAL EXT-1 & 2, eller at det ikke har været teknisk muligt. Det gælder bl.a. serum LDH, ECOG-performance status, *double hit/triple hit*, *bulky disease* og molekylær subtype.

Medicinrådet har efterspurgt en analyse på hele ITT-populationen, men det har ansøger ikke leveret.

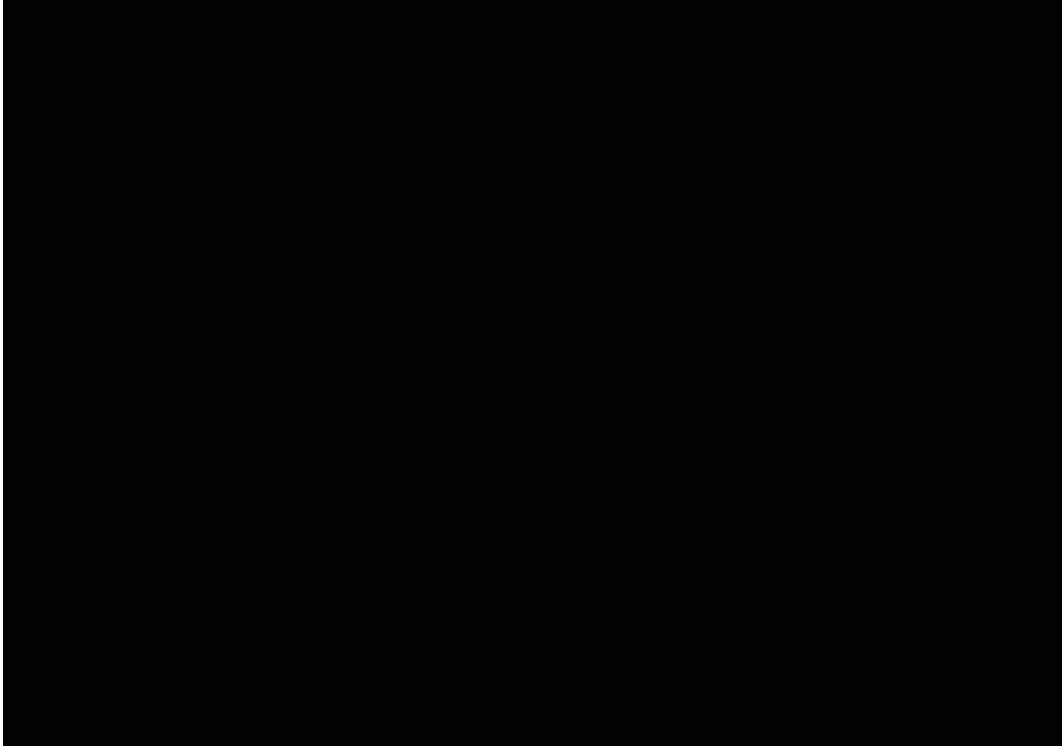
#### 2.4.2 Samlet overlevelse (OS)

OS var et sekundært effektmål i JULIET. Median OS i FAS-populationen i JULIET ved 60 måneders opfølgningstid var [REDACTED]. Kaplan-Meier-data for OS ses i figur 6. Ved 60 måneders opfølgning er OS-raten i FAS-populationen [REDACTED].

I CORAL EXT1 & 2 (n=145) var median OS [REDACTED] før justering, og efter SMRW-justering var median overlevelse [REDACTED]. OS-raten ved 60 måneder var [REDACTED] før justering, og efter SMRW-justering var OS-raten [REDACTED]. Den justerede HR var [REDACTED].



**Figur 6. OS fra JULIET (n=111) vs. CORAL EXT1 & 2 (n=145), FAS efter justering med SMRW**

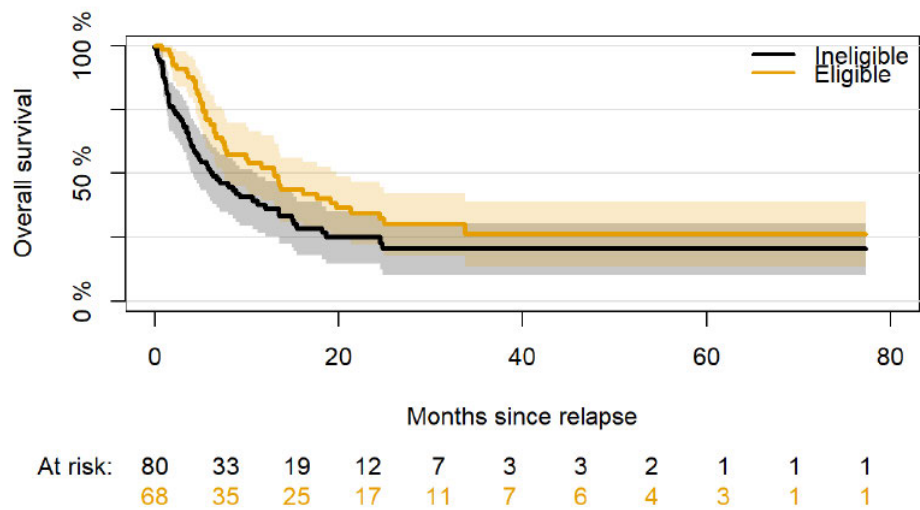


Jf. afsnit 2.2.3 var der i det danske registerstudie af 3. linje DLBCL-patienter defineret en gruppe af patienter, der var egnet til at indgå i et klinisk studie. De havde en medianalder på 71 år og fik alle aktiv behandling (n=68). Her indgik 19 ud af 68 i kliniske studier, 12 ud af 68 modtog DHAP/GDP/ICE, 17 ud af 68 modtog lav-intensiv kemobehandling, og 20 ud af 68 modtog "anden" behandling, der primært bestod af: IMiDs, BTK-hæmmere, CNS-guided behandling og rituximab monoterapi. En større andel af de patienter, der indgik i kliniske studier, har modtaget behandling med bispecifikke antistoffer.

I denne subpopulation af danske lymfompatienter var median OS 13,0 måneder. Den 2-årige OS-rate var 34,5 % (95% CI: 22,3; 46,8). Se figur 8.



**Figur 7. OS stratificeret ved studieegnethed (eligible). Patienter behandlet med BSC er ekskluderet fra analysen**



I en anden sub-population af patienter (n=24, medianalder 66 år, bedre almentilstand og mindre sygdomsbyrde end gennemsnittet), der modtog kemoterapi med enten DHAP/ICE/GDP var median OS 19,8 måneder (95 % CI: 10,7; NA). Den 2-årige OS-rate var 49,3 % (95% CI: 27,9; 70,7)[3].

#### Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

Medicinerådets konklusion vedrørende OS er besværliggjort af, at ansøger ikke har leveret OS-data for ITT-populationen, og at alle analyser derfor kun er baseret på de 111 patienter, der modtog infusion med tisa-cel, og ikke hele populationen på 166 patienter. Se afsnit 2.3.1.

Den uforankrede indirekte sammenligning af effekt på OS er usikker jf. afsnit 2.41. Samlet set er der væsentlig forskel mellem patienterne i JULIET og CORAL EXT-1 & 2 overfor danske lymfompatienter ved opstart til 3. linjebehandling. Se afsnit 2.3.1.

En naiv sammenligning med danske registerdata indikerer, at effekten af komparator på OS er underestimeret i CORAL EXT-1 & 2 og, at effektforskellen derfor er overestimeret i ansøgers analyse.

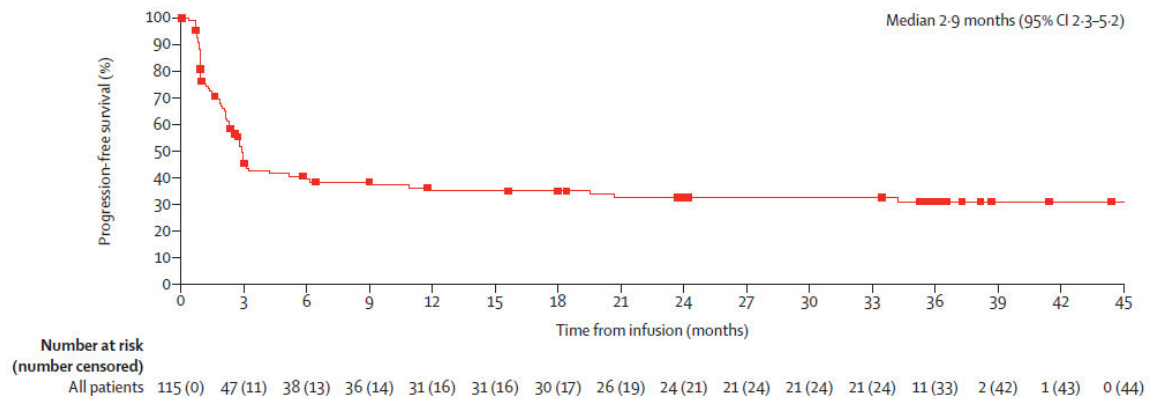
#### 2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS er et sammensat effektmål og bruges til at skelne mellem patienter, som opnår en stabilisering/forbedring af symptomer, og patienter, som progredierer eller dør. PFS kan være et surrogatmål for OS, hvis der er en valideret korrelation mellem PFS og OS for den pågældende sygdom, behandling og behandlingslinje.

PFS er et sekundært effektmål i JULIET. PFS blev vurderet for 99 patienter (FAS-population). Median PFS var [REDACTED]. PFS-raten ved 60 måneder var [REDACTED].



**Figur 8. Kaplan-Meier-kurve for PFS [14]**



Data for PFS er ikke opgjort i CORAL EXT-1 & 2.

#### Medicinrådets vurdering af PFS

Resultaterne vedr. PFS er inkonklusive, da ansøger ikke har leveret data for ITT-populationen.

Da der ikke er PFS-data for SoC, kan der ikke foretages en sammenligning med SoC.

#### 2.4.4 Helbredsrelateret livskvalitet, SF-36

I JULIET blev helbredsrelateret livskvalitet målt med værktøjet SF-36. SF-36 bygger på 36 spørgsmål og måler helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. To sammenfattede scorer kan opgøres: fysisk komponent summary og mental komponent summary. Scoren for hver komponent måles på en skala fra 0-100, hvor høj score repræsenterer bedre livskvalitet.

Ansøger har indsendt data for den sammenfattede score for den fysiske (PCS) og den mentale (MCS) komponent. Se tabel 4.

**Tabel 4. Resultater for helbredsrelateret livskvalitet fra JULIET**

	Full FAS population (N=115)		
	Baseline (n=110)	Month 60 (n=18)	Change from baseline (n=17)
Physical health total score (SD)	44.5 (9.24)	49.1 (6.46)	3.9 (6.37)
Mental health total score (SD)	47.9 (10.50)	50.5 (8.06)	2.3 (10.05)

SD: Standard deviation

Data for helbredsrelateret livskvalitet er ikke opgjort i CORAL EXT-1 & 2.





### **Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet, SF-36**

Ansøger har ikke vedlagt data for helbredsrelateret livskvalitet for SoC, og derfor kan der ikke foretages en indirekte sammenligning mellem tisa-cel og SoC.

Ansøger har anvendt resultater fra SF-36 til at udlede EQ-5D nytteværdier. Se afsnit 3.3.

## **2.5 Sammenligning af sikkerhed**

Ansøger har vedlagt sikkerhedsdata fra JULIET (n=115) og opgjort uønskede hændelser, der er opstået efter infusion med tisa-cel. Dvs. ikke fra leukaferese.

Uønskede hændelser blev rapporteret ved hver kontrol: dagligt til hver tredje dag indtil dag 28, derefter månedligt de første 6 måneder, derefter hver tredje måned indtil 24 måneder, derefter hver sjette måned indtil 60 måneder.

Ansøger har opgjort uønskede hændelser i tabel 5 efter grad, og efter hvornår hændelserne optrådte.

Ansøger har ikke kunnet identificere resultater for sikkerhed fra opfølgingsstudierne til CORAL.

Medicinrådet har suppleret ansøgers vedlagte sikkerhedsresultater med EMA's produktresumé for tisa-cel samt EMA's EPAR vedr. tisa-cel.



Tabel 5. Oversigt over uønskede hændelser i sikkerhedspopulationen fra JULIET

Preferred term	Within 8 weeks N=115			>8 weeks to 1 year N=100			>1 year N=47		
	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
<b>Number of patients with at least one AE</b>	<b>115 (100)</b>	<b>35 (30.4)</b>	<b>63 (54.8)</b>	<b>71 (71.0)</b>	<b>25 (25.0)</b>	<b>26 (26.0)</b>	<b>36 (76.6)</b>	<b>14 (29.8)</b>	<b>6 (12.8)</b>
Cytokine release syndrome	66 (57.4)	17 (14.8)	9 (7.8)	0	0	0	0	0	0
Anaemia	50 (43.5)	39 (33.9)	2 (1.7)	14 (14.0)	9 (9.0)	1 (1.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0
Platelet count decreased	38 (33.0)	6 (5.2)	25 (21.7)	10 (10.0)	3 (3.0)	5 (5.0)	1 (2.1)	0	0
Neutrophil count decreased	37 (32.2)	13 (11.3)	23 (20.0)	11 (11.0)	1 (1.0)	9 (9.0)	2 (4.3)	1 (2.1)	0
White blood cell count decreased	36 (31.3)	14 (12.2)	18 (15.7)	10 (10.0)	6 (6.0)	4 (4.0)	3 (6.4)	1 (2.1)	1 (2.1)
Pyrexia	35 (30.4)	3 (2.6)	0	7 (7.0)	3 (3.0)	0	2 (4.3)	0	0
Diarrhoea	31 (27.0)	1 (0.9)	0	7 (7.0)	0	0	0	0	0
Nausea	28 (24.3)	1 (0.9)	0	6 (6.0)	0	0	0	0	0
Hypotension	27 (23.5)	6 (5.2)	3 (2.6)	3 (3.0)	2 (2.0)	0	0	0	0
Hypokalaemia	22 (19.1)	6 (5.2)	0	6 (6.0)	4 (4.0)	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
Fatigue	21 (18.3)	5 (4.3)	0	10 (10.0)	2 (2.0)	0	2 (4.3)	0	0
Headache	21 (18.3)	1 (0.9)	0	4 (4.0)	0	0	0	0	0
Neutropenia	20 (17.4)	7 (6.1)	13 (11.3)	9 (9.0)	3 (3.0)	6 (6.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0
Hypomagnesaemia	19 (16.5)	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
Dyspnoea	17 (14.8)	5 (4.3)	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
Febrile neutropenia	17 (14.8)	15 (13.0)	2 (1.7)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (4.3)	2 (4.3)	0
Hypophosphataemia	17 (14.8)	13 (11.3)	0	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0
Chills	14 (12.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	14 (12.2)	0	0	4 (4.0)	0	0	0	0	0
Decreased appetite	13 (11.3)	4 (3.5)	0	3 (3.0)	0	0	1 (2.1)	0	0
Blood creatinine increased	12 (10.4)	4 (3.5)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0
Dizziness	12 (10.4)	0	0	2 (2.0)	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	12 (10.4)	2 (1.7)	9 (7.8)	8 (8.0)	4 (4.0)	4 (4.0)	0	0	0

A patient with multiple occurrences of an AE is counted only once in the AE category at the maximum toxicity grade.

PTs are presented in descending frequency of all grades column, as reported in the within 8 weeks column.

MedDRA version 25.1 and CTCAE version 4.03 have been used for the reporting of AEs.

Ifølge produktresuméet for tisa-cel var de mest almindelige ikke-hæmatologiske uønskede hændelser fra JULIET: CRS (57 %), infektioner (58 %), pyreksi (35 %), diarré (31 %), kvalme (29 %), træthed (27 %) og hypotension (25 %).

De mest almindelige hæmatologiske uønskede hændelser var fald i lymfocytaltal (100 %), fald i antal hvide blodlegemer (99 %), fald i hæmoglobinniveau (99 %), fald i neutrofilantal (97 %) og fald i trombocytaltal (95 %).

Bivirkninger af grad 3 og 4 blev rapporteret hos 88 % af patienterne. De mest almindelige ikke-hæmatologiske bivirkninger af grad 3 og 4 var infektioner (34 %) og cytokinfrigivelsessyndrom (23 %).



84 (73,0 %) patienter i JULIET oplevede mindst én alvorlig uønsket hændelse. De hyppigst rapporterede alvorlige uønskede hændelser ( $\geq 5$  % af patienterne) omfattede CRS (27,0 %), febril neutropeni (8,7 %) og lungebetændelse og pyreksi (7,8 % hver).

#### *Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)*

I JULIET blev der rapporteret cytokinfrigivelsessyndrom hos 57 % af patienterne (23 % med grad 3 eller 4).

CRS forekom mellem 1 og 9 dage (median debut: 3 dage) efter tisa-cel infusion. Medianvarigheden af CRS var 7 dage (2-18 dage).

Blandt DLBCL-patienter blev dissemineret intravaskulær koagulation rapporteret samtidig med CRS hos 3 patienter (5,3 %).

#### *Neurologiske bivirkninger*

Størstedelen af de neurotoksiske hændelser forekom inden for 8 uger efter infusion og var forbigående. Hos DLBCL-patienter opstod tegn på encefalopati og/eller delirium hos 20 % af patienterne (11 % var af grad 3 eller 4) inden for 8 uger efter infusion af tisa-cel.

De hyppigst rapporterede hændelser var konfusion (8,1 %), encefalopati (6,1 %) og dysfagi (4,0 %).

#### *Febril neutropeni og infektioner*

Hos DLBCL-patienter forekom der svære infektioner (grad 3 og højere), som kan være livstruende eller have dødelig udgang, hos 34 % af patienterne. Den samlede incidens (alle grader) var 58 % (uspecificeret 48 %, bakteriel 15 %, fungal 11 % og viral 11 %). 37 % af patienterne oplevede en infektion inden for 8 uger.

Der blev observeret svær febril neutropeni (grad 3 eller 4) hos 17 %.

#### *Cytopenier*

Cytopenier er meget almindelige ved tidligere kemoterapi og behandling med tisa-cel. Alle DLBCL-patienter havde cytopenier af grad 3 og 4 på et tidspunkt efter infusion af tisa-cel. Cytopenier af grad 3 og 4, der ikke var forsvundet ved dag 28, på baggrund af laboratoriefund, omfattede fald i trombocytaltal (39 %), fald i lymfocytaltal (29 %), fald i neutrofilantal (25 %), fald i antal hvide blodlegemer (21 %) og fald i hæmoglobinniveau (14 %).

#### *Hypogammaglobulinæmi*

Hypogammaglobulinæmi blev rapporteret hos 15 %.

#### **Medicinrådets vurdering af sikkerhed**

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

Medicinrådet vurderer, at det er bivirkningerne: CRS, neurologiske bivirkninger og langvarige behandlingskrævende hypogammaglobulinæmier, der er særligt klinisk



relevante. Derudover er der usikkerhed ift. langtidsbivirkningerne efter behandling med tisa-cel.

En kvantitativ sammenligning af resultater for sikkerhed er ikke mulig pga. manglende resultater for SoC.

## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er stor usikkerhed ved ansøgers uforankrede indirekte sammenligning af et enarmet fase 2-studie (JULIET) og det observationelle opfølgingsstudie (CORAL EXT-1 & 2). Se afsnit 2.4.1. Der er grundlæggende metodiske forskelle på data fra JULIET og CORAL EXT1 & 2, som vanskeliggør sammenligningen. Flere prognostiske/effektmodificerende variable er udeladt ved ansøgers vægtning i den indirekte sammenligning. Den matchede population er markant yngre og i bedre almentilstand end patienter i dansk klinisk praksis. Der er stor indirekthed ift. overførbareheden til danske patienter, da studiepopulationen fra JULIET er yngre, har mindre komorbiditet, og generelt er højselektede ift. danske patienter.

Derudover er der stor risiko for, at de ca. 30 % af studiepopulationen i JULIET, der ikke nåede frem til infusion med tisa-cel, var dårligere patienter, end patienter, der modtog infusion med tisa-cel (FAS-population). Det introducerer en væsentlig bias ift. studiepopulationen.

Manglen på ITT data betyder, at Medicinrådets analyse er afgrænset til patienter, der når frem til infusion, og Medicinrådet kan ikke vurdere effekten for alle patienter, der skal indlede et behandlingsforløb med tisa-cel.

Datagrundlaget tillader ikke, at effekt på PFS og helbredsrelateret livskvalitet kan sammenlignes mellem tisa-cel og SoC.

En naiv sammenligning med danske registerdata indikerer, at effekten af komparator på OS er underestimeret i CORAL EXT-1 & 2 og, at effektforskellen derfor er overestimeret i ansøgers analyse.

## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der sammenligner behandling med tisa-cel overfor nuværende dansk standardbehandling, der udgøres af en række forskellige kemoterapibehandlinger (R-DHAP/R-ICE/R-GDP, R-GemOx m.m.)

Analysen estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved sammenligning af de to behandlinger, hvor der tages udgangspunkt i KM-data fra FAS-populationen i JULIET og CORAL EXT-1 og 2.



### 3.1 Analyseperspektiv

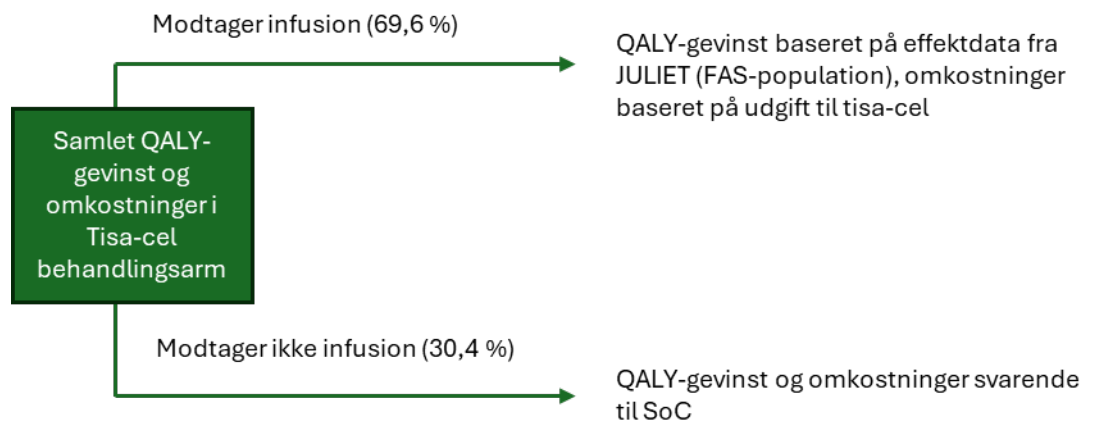
Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv med en tidshorisont på 28 år. Der er anvendt en cykluslængde på 30 dage. Ved baseline antager ansøger en gennemsnitsalder på 71 år, baseret på medianalderen fundet i registerstudiet af Al-Mashhadi et al., der undersøgte danske udfald hos danske DLBCL-patienter i 3. linje. Omkostninger og QALY-gevinster er diskonteret med 3,5 % pr. år.

#### Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang i sin hovedanalyse.

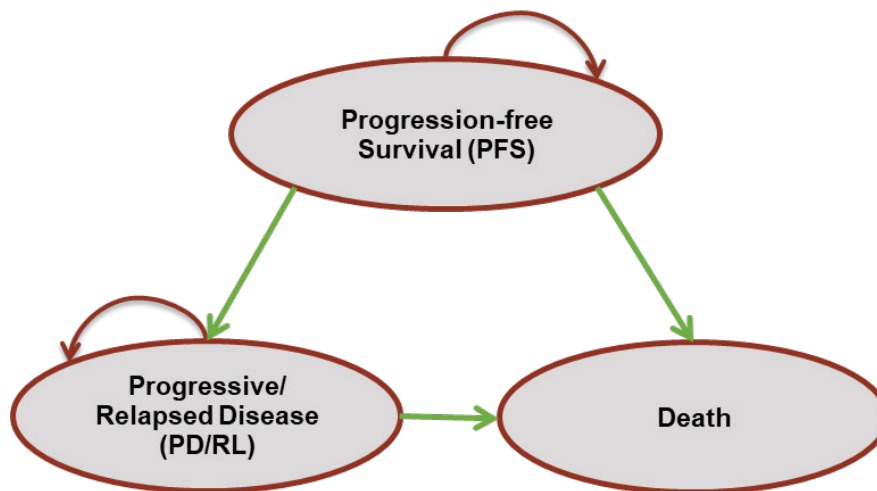
### 3.2 Model

Den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger er en *partitioned survival model* bestående af helbredsstadierne *Progressionsfri (PF)*, *Progredieret sygdom (PD)* og *Død*, se Figur 10 . Alle patienter starter i PF-stadiet og bevæger sig over tid til det absorberende stadie død med mulighed for at tilbringe tid i stadiet PD undervejs. Patienternes tid i stadierne PF og PD er estimeret på baggrund af ekstrapoleret forløbsdata for OS og PFS fra JULIET samt OS-data fra CORAL, se beskrivelse nedenfor.



Figur 9. Illustration af estimeret QALY-gevinst og omkostninger i tisa-cel behandlingsarm.

Vægtning gælder både OS og PFS



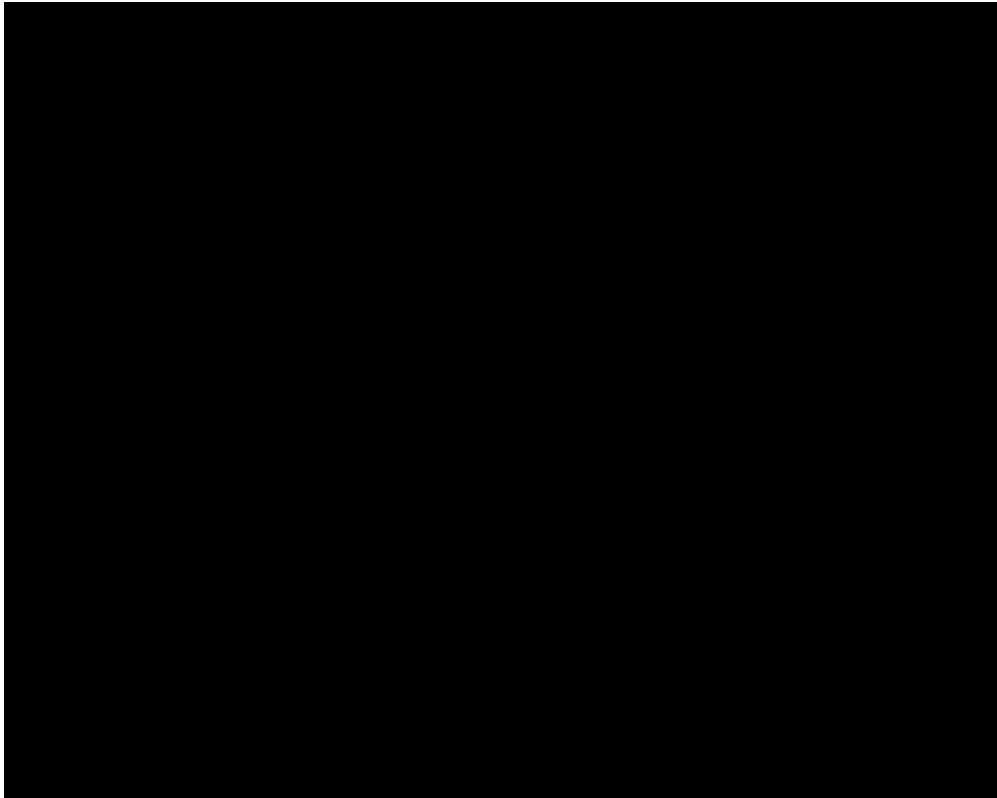
Figur 10. Grafisk illustration af modellen

I tisa-cel armen opnår 69,6 % af patienterne at modtage tisa-cel (FAS-populationen), mens de resterende 30,4 % ikke modtager tisa-cel. QALY-gevinst og inkrementelle omkostninger i tisa-cel armen beregnes derfor som et vægtet gennemsnit af patienter, der modtager tisa-cel infusion i tisa-cel armen (69,6%), og patienter, der ikke modtager tisa-cel infusion, i tisa-cel armen (30,4%) (se Figur 9). For den andel, der modtager tisa-cel infusion, anvendes der studiedata for tisa-cel effekten (FAS populationen i JULIET), og der tilskrives omkostninger til behandling med tisa-cel. Der er ikke opgjort separate effektdata for den andel, der ikke modtager tisa-cel infusion i tisa-cel armen, og derfor anvendes effektdata fra SoC-armen for denne andel patienter. Ligeledes tilskrives patienter i tisa-cel armen, der ikke modtager tisa-cel, samme omkostninger som SoC-armen.

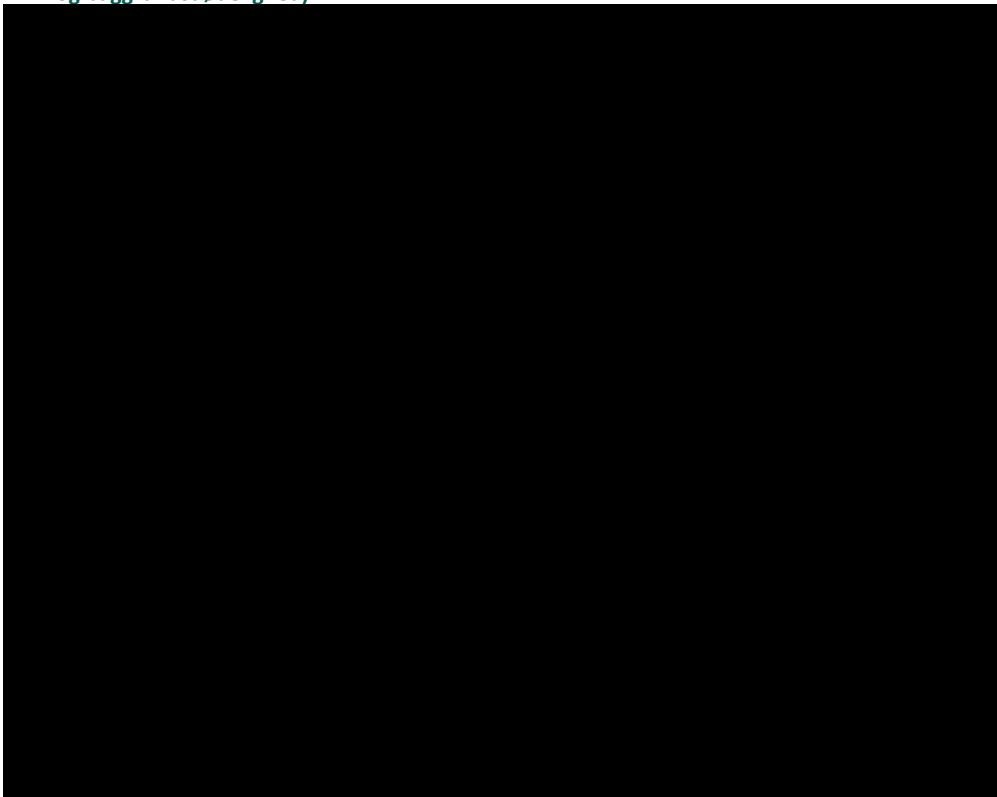
#### *Ekstrapolering af samlet overlevelse*

I den sundhedsøkonomiske analyse er samlet overlevelse for andelen, som modtager behandling med tisa-cel, baseret på det justerede KM-data fra FAS-populationen i JULIET, se beskrivelse af justering i afsnit 2.4. Samlet overlevelse for SoC baserer sig på KM-data fra CORAL EXT-1 & 2.

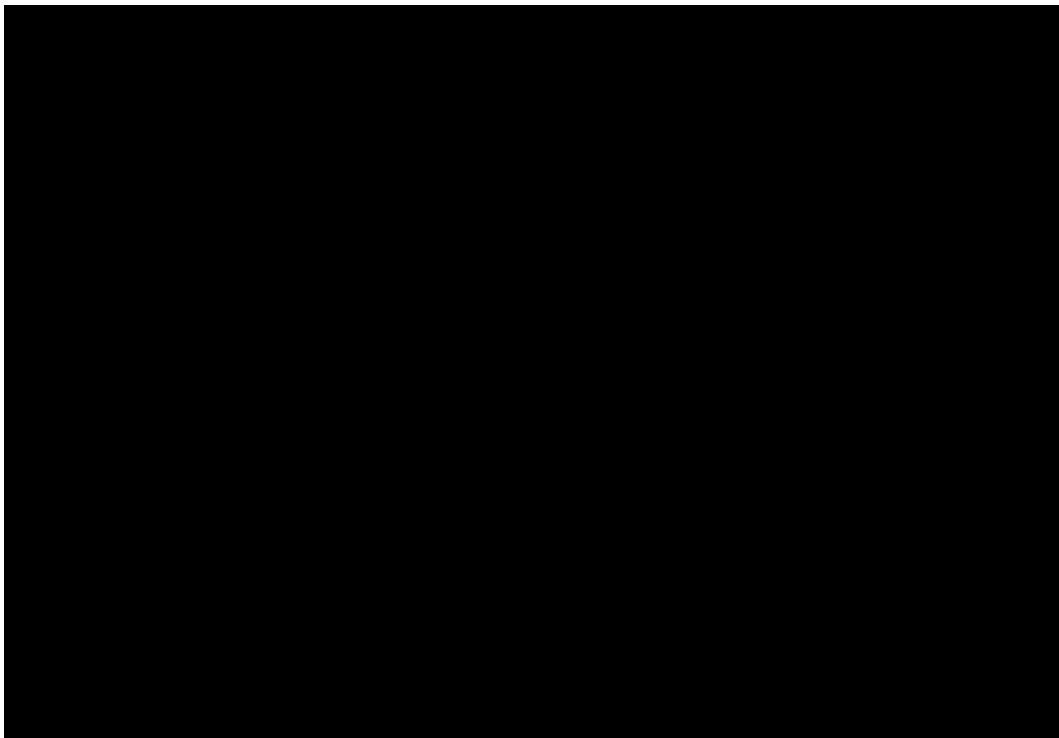
Som følge af modellens tidshorisont bliver data ekstrapoleret udover opfølgningstiden i studierne. Dette gøres ved at fitte individuelle ekstrapoleringskurver til hver behandlingsarm. Ansøger fitter både de seks standard parametriske modeller og spline-modeller (med en til fire knuder) til hver behandlingsarm. For tisa-cel SoC vurderer ansøger, at en spline-model med to knuder har det bedste fit til data baseret på en vurdering af AIC/BIC-estimer og visuel inspektion af fit til KM-data. Spline-model med én knude vurderes af ansøger at have det bedste fit til SoC-data baseret på samme tilgang. Ekstrapolerede overlevelseskurver fremgår af Figur 11 og Figur 12.



Figur 11. Ekstrapolering af OS-data for tisa-cel (obs. kurver ikke justeret for kureringsantagelse og baggrundsødelighed)



Figur 12. Ekstrapolering af OS-data for SoC. (obs. kurver ikke justeret for kureringsantagelse og baggrundsødelighed).



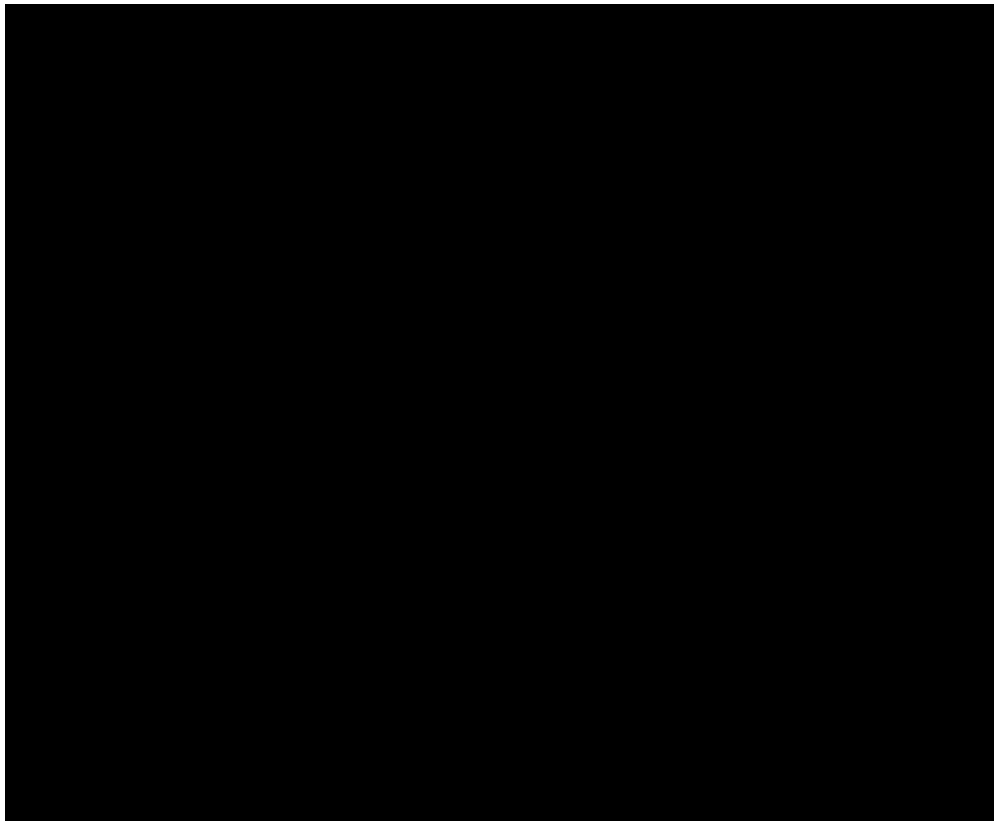
**Figur 13 Samlet overlevelse ved behandling med hhv. tisa-cel og SoC over den sundhedsøkonomiske analyses tidshorisont**

Både ved behandling med tisa-cel og SoC antager ansøger, at patienter, der er i live efter fem år, følger den generelle befolkningsoverlevelse, men med en overdødelighed på 9 % relativt til baggrundsbefolkningen som følge af senfølger fra sygdom og behandling. Den 9 % højere dødelighed er baseret på et kohortestudie af Maurer et al.[15], som undersøgte langtidsoverlevelse blandt amerikanske patienter med nydiagnosticeret DLBCL, som blev behandlet med R-CHOP(-lignende) regimer i perioden 2002-2009. Dette studie fandt en 9 % højere dødelighed relativt til den generelle befolkning hos de patienter, som havde *event free survival* (EFS) > 24 måneder.

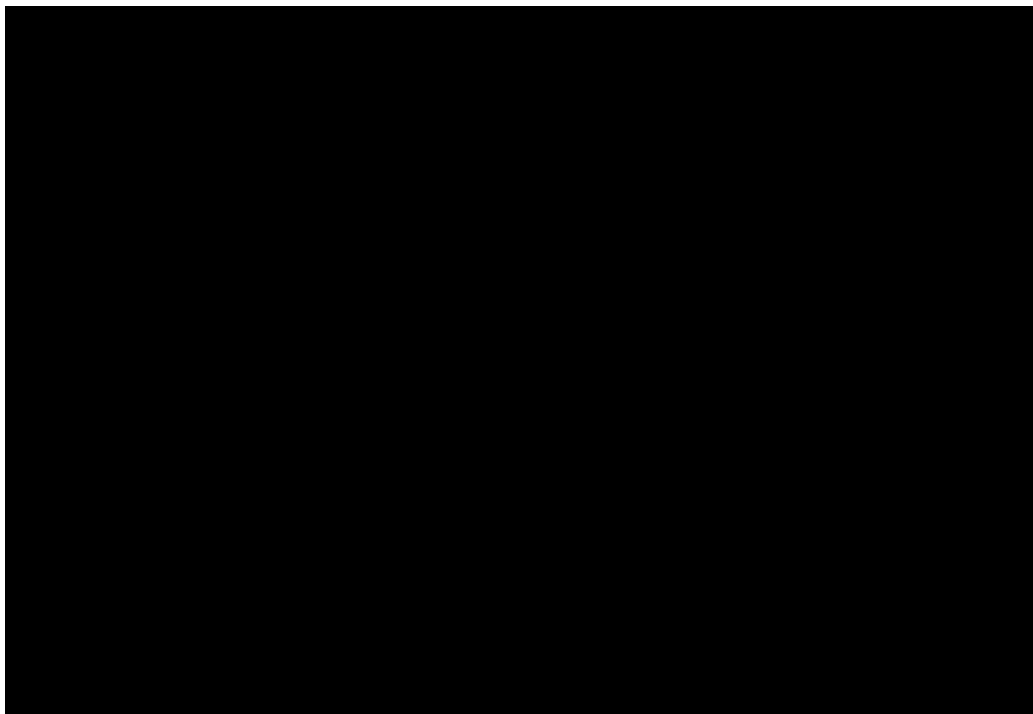
*Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse ved behandling med Tisa-cel*

Progressionsfri overlevelse estimeres ud fra ekstrapoleret PFS-data fra JULIET (FAS-population) ved at fitte de seks standard parametriske modeller og spline-modeller (med en og to knuder) til tisa-cel armen. I ansøgers hovedanalyse er der anvendt en spline-model med to-knuder, ligeledes baseret på en vurdering af fit til KM-data og AIC/BIC-værdier, samt hvordan kurven forløber sig i forhold til OS-kurven. Ekstrapolerede kurver af progressionsfri overlevelse fremgår af Figur 14. PFS-kurven kan på intet tidspunkt ligge over OS-kurven. De to kurver konvergerer, og efter år 5 frafalder patienter kun fra PFS-stadiet i tilfælde af død.





Figur 14. Ekstrapolering af PFS-data for tisa-cel. (obs. kurver ikke justeret for kureringsantagelse og baggrundsødelighed)



Figur 1515. Progressionsfri overlevelse ved behandling med hhv. tisa-cel og SoC over den sundhedsøkonomiske analyses tidshorisont



### Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse ved behandling med SoC

Data for progressionsfri overlevelse fremgår ikke af CORAL EXT 1 & 2 studierne. Som følge deraf har ansøger antaget, at det løbende relative forhold mellem OS og PFS-kurven for tisa-cel) også gælder for forholdet mellem OS og PFS for SoC.

**Tabel 6. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadierne, PFS og PD**

Behandling	PFS [år]	PD [år]
Tisa-cel	■	■
SoC	■	■

### Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelse om, at patienter er langtidsoverlevende, såfremt de er i live efter fem år er acceptabel. Denne antagelse indebærer, at den ekstrapolerede kurves forløb efter år 5 ikke har betydning for resultatet. Derfor vurderer Medicinerådet, at ansøgers valg af kurve baseret på visuelt fit til observeret KM-data også er passende. Dog vurderer Medicinerådet, som allerede beskrevet i afsnit 2.4, at ansøgers valg af at tage udgangspunkt i data fra FAS-populationen fra JULIET kan introducere en bias i estimeret OS, som potentielt overestimerer overlevelsesgevinsten ved anvendelse af tisa-cel.

Desuden vurderer Medicinerådet, at der er en betydelig risiko for at underestimere overlevelse for SoC, når der tages udgangspunkt i effektdata fra CORAL, siden Al-Mashhadi et al. finder en bedre overlevelse blandt danske DLBCL-patienter end estimeret ved brug af CORAL-data (se afsnit 2.4). Når overlevelsen ved SoC potentielt underestimeres, da vil overlevelsesgevinsten for tisa-cel relativt til SoC potentielt være overestimeret.

I fravær af tilgængeligt PFS-data accepterer Medicinerådet ansøgers metode til at estimere PFS for SoC ved brug af forholdet mellem OS og PFS for tisa-cel, men bemærker, at PFS-data for SoC er meget usikkert.

Medicinerådet vurderer, at der i praksis vil være nogle CAR-T relaterede omkostninger i tisa-cel armen, uanset om man modtager infusionen eller ej, heriblandt udgifter til leukafere og lymfodepleterende kemoterapi. Der bliver ikke taget højde for dette i ansøgers tilgang, hvor omkostninger i tisa-cel armen bliver vægtet mellem omkostninger til tisa-cel og SoC afhængig af, om man behandles med tisa-cel arm eller ej. Dette accepteres dog af Medicinerådet, da det vurderes at have lille betydning for resultatet af analysen.

Medicinerådet er bekendt med to yderligere studier, der undersøger langtidsoverlevelse blandt patienter med DLBCL relativt til den generelle befolkning. Et studie af Howlader et al. 2017 finder en overdødelighed på 41 pct. relativt til den generelle befolkning for patienter med 24 måneders *event free survival* blandt nordamerikanske patienter i perioden 2002-2011. Jakobsen et al. finder derimod en overdødelighed på 27 og 32 pct. ved hhv. 24- og 48 måneders *event free survival* hos danske patienter i samme tidsperiode. En overdødelighed på 27 % anvendes i Medicinerådets hovedanalyse, men



det bemærkes, at der er usikkerhed om overførbareheden af alle tre studier til den relevante population, da alle studierne undersøgte overlevelse blandt patienter med nydiagnosticeret DLBCL. Medicinrådet vurderer ikke, at det er muligt at konkludere, hvorvidt overdødeligheden vil være højere eller lavere end de 27 %, der antages i denne vurdering på baggrund af studiet af Jakobsen et al. På den ene side er patienter, der har overlevet frem til 3L, herunder kardielle bivirkninger ved doxorubicin, en mere selekteret patientpopulation på overlevelse relativt til nydiagnosticerede patienter. Dette kan potentielt medføre, at langtidsoverlevende i 3L, relativt set, vil have en lavere dødelighed. Omvendt har patienter i 3L været udsat for et større antal behandlinger, som kan påvirke overlevelsen negativt. Som følge af usikkerheden om graden af overdødelighed blandt langtidsoverlevende udarbejdes en følsomhedsanalyse, hvor overdødeligheden på 9 % fra Maurer et al. anvendes.

### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

EQ5D blev ikke indsamlet i JULIET. Ansøger har derfor estimeret nytteværdier på baggrund af SF-36 indsamlet i studiet, der mappes til EQ5D via en algoritme udviklet af Rowen [16]. Algoritmen, der anvendes, tager udgangspunkt i britiske EQ5D præferencevægte.

Ansøger har estimeret stadiespecifikke nytteværdier, og det antages, at nytteværdierne estimeret blandt patienter i behandling med tisa-cel kan overføres til patienter i behandling med SoC. Nytteværdierne er estimeret via en *generalised estimating equation model* (GEE), der tager højde for korrelation i besvarelser for den samme patient over tid. Antal besvarelser, der danner grundlaget for de estimerede nytteværdier og antal tilgængelige besvarelser over tid i JULIET, kan findes i Tabel 8.

Yderligere har ansøger inkluderet en reduktion i nytte (disutility) for SoC i perioden, hvor der behandles med kemoterapi. Reduktionen baserer sig på et estimat af Guadagnolo et al., som er en omkostningseffektivitetsanalyse blandt patienter med Hodgkins-lymfom.

Der inkluderes også reduktion i nytte som følge af grad 3 og 4 cytokine release syndrome ved behandling med tisa-cel. Patienter, der oplever CRS, som resulterer i indlæggelse, antages at have en nytte på 0,0 i fem dage, baseret på et estimat, der fremgår i en rapport udarbejdet af *National Institute of Care and Excellence* (NICE). Den antagne varighed er baseret på gennemsnitlig indlæggelsestid observeret i JULIET for patienter, der oplevede grad 3 og 4 CRS. Dette resulterer i en samlet reduktion i QALY på 0,003 for tisa-cel-armen

Der inkluderes også reduktion i nytte som følge af andre bivirkninger, der resulterede i indlæggelse, hvor der tilsvarende antages en nytteværdi på 0. På tilsvarende vis antages en nytteværdi på 0 over den estimerede gennemsnitlige indlæggelsestid (0,9 dage). Dette resulterer i en samlet reduktion på 0,002 for tisa-cel-armen.

Yderligere har ansøger også inkluderet reduktion i nytte for den andel af patienter, der forventer vil modtage stamcelletransplantation (SCT) efter behandling med hhv. tisa-cel og SoC. Reduktion i nytte (disutility) som følge af SCT er estimeret ud fra data fra førnævnte studie af Guadagnolo et al., der estimerer en reduktion på 0,3 som antages at



have en gennemsnitlig varighed på 365 dage. Andel, der behandles med SCT, er estimeret ud fra JULIET og UPENN[13].

**Tabel 7. Estimerede nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse og antal besvarelser disse er baseret på**

HRQoL	Estimeret nytteværdi	Instrument	Præferencevægte	Antal patienter	Antal besvarelser
Progressionsfri	■	SF-36 mappet til EQ5D-3L	Britiske	■	■
Progredieret	■	SF-36 mappet til EQ5D	Britiske	■	■

**Tabel 8. Antal SF-36 besvarelser over tid i opfølgningstiden af JULIET**

Indsamlingstidspunkt	Antal besvarelser
Screening	■
Måned 3	■
Måned 6	■
Måned 12	■
Måned 18	■
Måned 24	■
Måned 36	■
Måned 48	■
Måned 60	■

#### **Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet**

Medicinerådet vurderer, at der er betydelig usikkerhed associeret med de estimerede nytteværdier, da disse er estimeret på baggrund af SF-36 data, der er mappet til EQ5D-3L med britiske præferencevægte. Som følge af denne usikkerhed udarbejder Medicinerådet følsomhedsanalyser, hvor alternative nytteværdier anvendes. Disse følsomhedsanalyser tager udgangspunkt i nytteværdier anvendt i Medicinerådets vurdering af hhv. loncastuximab og glofitamab til 3L DLBCL, se Tabel 9.



Medicinerådet vurderer, at der er betydelig usikkerhed vedrørende ansøgers estimer for reduktion i nytte, men anvender ansøgers antagelser for dette, da det har minimal betydning for det samlede resultat

Medicinerådet vurderer at der er betydelig usikkerhed vedrørende ansøgers estimer for reduktion i nytte, men anvender ansøgers antagelser for dette, da det har minimal betydning for det samlede resultat

**Tabel 9. Nyttelværdier anvendt i Medicinerådets følsomhedsanalyser**

Stadie	Nyttelværdier	Instrument	Præferencevægte
<b>Nyttelværdier for Medicinerådets vurdering af loncastuximab</b>			
Progressionsfri overlevelse	■	EQ-5D-5L	Danske
Progredieret	■	EQ-5D-5L	Danske
<b>Nyttelværdier for Medicinerådets vurdering af glofitamab</b>			
Progressionsfri overlevelse	■	EQ-5D-3L	Britiske
Progredieret	■	EQ-5D-3L	Britiske

### 3.4 Omkostninger

I ansøgers sundhedsøkonomiske analyse indgår følgende omkostninger:

- Lægemedelomkostninger
- Administrationsomkostninger
- Monitoreringsomkostninger
- Bivirkningsomkostninger
- Omkostninger til efterfølgende behandling
- Patientomkostninger
- Palliativ behandling
- Diagnostiske tests

Hver omkostningskategori består af en række omkostninger, der enten varierer som følge af det sygdomsstadie, patienten befinder sig i, eller hvorvidt patienten behandles med tisa-cel eller SoC. Nedenstående afsnit beskriver antagelser foretaget i den sundhedsøkonomiske analyse for de inkluderede omkostninger.



Medicinrådet ekskluderer omkostninger til palliativ behandling fra den sundhedsøkonomiske analyse, idet usikkerheden omkring, hvor mange patienter, der modtager palliativ behandling, og hvilken behandling patienterne modtager, er for stor. Denne eksklusion vurderes at have minimal betydning for analysens resultater.

Medicinrådet ekskluderer omkostninger til diagnostiske tests, da Medicinrådet vurderer, at disse udgifter allerede bliver taget højde for i de øvrige DRG-takster, der inkluderes i analysen.

Det er særligt lægemiddelomkostninger til tisa-cel, der har betydning for analysens resultat.

### 3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger til selve 3. linjebehandlingen (tisa-cel/SoC). Ved behandling med tisa-cel har ansøger også inkluderet omkostninger til lymfodepleterende kemoterapi.

#### *Behandling med tisa-cel samt lymfodepleterende kemoterapi*

[Redacted text block]

Omkostninger til lymfodepleterende kemoterapi inden infusion med tisa-cel er desuden medregnet. Baseret på JULIET antages det, at [redacted] af patienterne behandles med en kombination af fludarabin (25 mg/m<sup>2</sup>) og cyclophosphamid (250 mg/m<sup>2</sup>). Derudover antages det, at [redacted] af patienterne bliver behandlet med bendamustin (to doser af 90 mg/m<sup>2</sup>), og de resterende [redacted] antages ikke at modtage lymfodepleterende kemoterapi. Der er for kemoterapierne antaget deling mellem hætteglas, hvorfor omkostninger til spild ikke indgår.

#### *Behandling med SoC*

Lægemiddelomkostningerne for patienter, der modtager SoC-behandling, er beregnet som et vægtet gennemsnit af en række af kemoterapibehandlinger, der anvendes i dansk klinisk praksis for den relevante patientpopulation (R-DHAP/R-ICE/R-GDP). Ansøger har ikke specificeret, hvilket data vægtene for hvert behandlingsregime er baseret på. Se Tabel 11 for de forskellige behandlingsregimer.



### Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 10.

Medicinrådet sætter andelen af patienter, der behandles med fludarabin og cyclophosphamid til 100 %. Ligeledes ændres dosis til 30 mg/m<sup>2</sup> og 500 mg/m<sup>2</sup> for hhv. fludarabin og cyclophosphamid. Medicinrådet vurderer, at udgifter til spild bør være medregnet, men accepterer, at dette ikke indgår, da det har minimal betydning for resultatet.

Medicinrådet vurderer, at en andel af patienter i dansk klinisk praksis vil blive behandlet med regimerne R-GemOx, R-Gem og R-bendamustin, som ansøger ikke har medtaget i sin analyse. Dette accepteres dog af Medicinrådet, da det er en mindre andel, og at der ikke er betydelige forskelle i omkostninger mellem behandlingsregimerne. Yderligere vurderer Medicinrådet, at det er R-ICE fremfor R-DHAP, som overvejende anvendes i dansk klinisk praksis, hvorfor vægtene justeres. De justerede andele fremgår af Tabel 11.

**Tabel 10. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (august 2024)**

	Styrke	Vare ATC-kode- tekst	AIP	SAIP
025372 - Holoxan	1 g	L01AA06 - Ifosfamid	380	■
137019 - Rixathon	500 mg	L01FA01 - Rituximab	6.687	■
374213 - Carboplatin "Fresenius Kabi"	10 mg/ml	L01XA02 - Carboplatin	226	■
393795 - Gemkabi	38 mg/ml	L01BC05 - Gemcitabin	163	■
412454 - Bendamustine "Fresenius Kabi"	2,5 mg/ml	L01AA09 - Bendamustin	367	■
478471 - Etoposid "Accord"	20 mg/ml	L01CB01 - Etoposid	90	■
537151 - Rixathon	100 mg	L01FA01 - Rituximab	2.676	■
541648 - Cytarabine "Accord"	100 mg/ml	L01BC01 - Cytarabin	200	■
550648 - Gemcitabin "SUN"	10 mg/ml	L01BC05 - Gemcitabin	310	■



	Styrke	Vare ATC-kode- tekst	AIP	SAIP
559404 - Oxaliplatin "Accord"	5 mg/ml	L01XA03 - Oxaliplatin	480	■
548680 - Cisplatin "Accord"	1 mg/ml	L01XA01 - Cisplatin	200	■
598049 - Cisplatin "Accord"	1 mg/ml	L01XA01 - Cisplatin	100	■
492479 - Fludarabinphosphat "Ebewe"	25 mg/ml	L01BB05 - Fludarabin	6.551	■
020264 - Sendoxan	1 g	L01AA01 - Cyclophosphamid	335	■
020307 - Sendoxan	500 mg	L01AA01 - Cyclophosphamid	192	■
514179 - Gemcitabin "SUN"	10 mg/ml	L01BC05 - Gemcitabin	420	■
076763 - Neofordex	40 mg	H02AB02 - Dexamethason	1.490	■
492479 - Fludarabinphosphat "Ebewe"	25 mg/ml	L01BB05 - Fludarabin	6.551	■
020264 - Sendoxan	1 g	L01AA01 - Cyclophosphamid	335	■
020307 - Sendoxan	500 mg	L01AA01 - Cyclophosphamid	192	■
170107 - RoActemra	20 mg/ml	L04AC07 - Tocilizumab	3.966	■
170062 - RoActemra	20 mg/ml	L04AC07 - Tocilizumab	803	■
126695 - Privigen	100 mg/ml	J06BA02 - Immunoglobuliner, normal human til intravasc. brug	6.120	■





**Tabel 11. Vægtning af behandlingsregimer anvendt i SoC-armen**

Behandlingsregime	Andel i ansøgers analyse	Andel i MR's hovedanalyse
R-GDP	15 %	20 %
R-DHAP	60 %	20 %
R-ICE	25 %	60 %

### 3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger til selve administrationen af lægemidlerne beskrevet i 3.4.1, hvor omkostningerne er estimeret ud fra DRG-takster.

#### *Administrationsomkostninger for patienter behandlet med Tisa-cel*

Patienter antages at være indlagt, mens de modtager lymfodepleterende behandling og efter de har modtaget behandling med tisa-cel. Omkostningen til dette er estimeret ud fra 2023 DRG-taksten 17MP09 (Biologisk modificerende stoffer på svulster i lymfatisk og bloddannende væv, pat. mindst 18 år, 111.321 DKK).

Ydermere har ansøger også inkluderet administrationsomkostninger til leukaferese ifm. behandling med tisa-cel. Omkostningen er ligeledes baseret på DRG-takst (Afereser, 16MP05, 28.449 DKK)

#### *Administrationsomkostninger for patienter behandlet med SoC*

Ansøger har antaget, at behandling med lægemidler SoC foregår ambulant for alle lægemidler og anvendt DRG-takst til at estimere dette (17MA98, 2.005 DKK). Baseret på en forventning om, at en andel af patienter vil blive indlagt i forbindelse med deres behandling, har ansøger også inkluderet omkostninger til dette. Ansøger estimerer en hyppighed på 1,1 indlæggelser pr. patient i forbindelse med behandling og en gennemsnitlig længde på 11 dage, baseret på et posterstudie af Huntington et al.[17] Omkostning pr. dag er baseret på langliggertaksten for DRG 2024.

#### **Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger**

Medicinerådet vurderer, at behandlingsregimerne R-GDP og ICE foregår under indlæggelse. Derfor ændres dette i Medicinerådets hovedanalyse, hvor DRG-taksten 27MP24 anvendes til at estimere omkostningen for disse behandlingsforløb (Kemoterapi



basis, 52.811 DKK). Som følge af denne ændring fjernes de ekstra indlæggelsesomkostninger baseret på Huntington et al. fra hovedanalysen.

### 3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Monitoreringsomkostninger i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er uafhængige af, hvilken behandling der gives, men afhænger af, hvilket sygdomsstadie patienten befinder sig i. Monitoreringsomkostningerne inkluderet af ansøger består af ambulante kontrol.

I det progressionsfrie stadie antages patienter at have ambulante kontrol hver 3. måned i det første år og to gange årligt i efterfølgende år.

I det progredierede stadie har ansøger estimeret omkostninger på baggrund af en analyse Muszbek et al.[18], der undersøgte omkostningseffektiviteten af 3L pixantrone til behandling af non-Hodgkins-lymfom i en britisk kontekst. Omkostningerne er blevet omregnet direkte til dansk valuta

#### Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelser er passende for monitoreringsomkostninger i det progressionfrie stadie, men fjerner udgifter til diagnostiske tests, da Medicinerådet vurderer, at disse udgifter allerede bliver taget højde for i de øvrige DRG-takster, der inkluderes i analysen. For det progredierede stadie ændrer Medicinerådet antagelserne i sin hovedanalyse, hvor det antages, at patienter har ambulante kontrol 3 gange månedligt, og at patienter er indlagt 7 dage om måneden gennemsnitligt. Til den ambulante kontrol anvendes DRG-taksten 17MA98 (MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, 1.989 DKK). Til at estimere omkostninger til indlæggelser anvender Medicinerådet DRG-taksten for *Patienter med hæmatologiske komplikationer* (17MA02, 55.859 DKK). Siden de 7 dage er det gennemsnitlige estimat af indlæggelsesdage pr. måned, og denne DRG-takst har et 15-dages trimpunkt, anvendes en omkostning pr. cyklus på 26.067 DKK.

### 3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med henholdsvis tisa-cel og SoC. For tisa-cel er type af bivirkninger og hyppighed baseret på JULIET. SoC baserer sig på Corazelli et al., et registerstudie, der undersøgte langtidseffekter af R-GemOx og GemOX til patienter med tilbagevendende eller refraktært B-cellelymfom.

Yderligere detaljer om type af bivirkninger, hyppighed og associerede omkostninger kan findes i ansøgers ansøgning, men nedenfor beskrives ansøgers antagelser vedr. bivirkningsomkostninger ved *Cytokine Release Syndrome* (CRS) og B-celle aplasi.



#### *Omkostninger til behandling af Cytokine Release Syndrome (CRS)*

CRS af grad 3 eller 4 forekom hos [REDACTED] af patienterne i JULIET. Ansøger antager, at den gennemsnitlige indlæggelsestid er 5 dage, og at der i gennemsnit behandles med 1,08 doser tocilizumab (8 mg/kg). Indlæggelsesomkostningerne er estimeret ved brug af DRG-taksten 17MA02 (*Patienter med hæmatologiske komplikationer*, 53.358 DKK).

#### *Omkostninger til behandling af B-Celle Aplasi*

Ansøger estimerer baseret på JULIET at [REDACTED] af patienter behandlet med tisa-cel vil modtage behandling med immunglobuliner som følge af B-celle aplasi. Behandlingslængde antages at være 4 måneder.

#### **Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger**

Medicinrådet antager i sin hovedanalyse, at patienter gennemsnitligt modtager 2 doser tocilizumab ved CRS. Derudover forventer Medicinrådet ikke, at tocilizumab kun vil blive anvendt ved grad 3+ CRS. Ligeledes vurderer Medicinrådet, at den kliniske praksis for behandling med tocilizumab har ændret sig siden JULIET, og at tocilizumab vil blive anvendt hos et højere antal patienter, og at kliniske praksis for behandling med tocilizumab har ændret sig, hvorfor at tocilizumab vil blive anvendt hos et højere antal patienter. Det antages derfor, at tocilizumab anvendes til 65 % af patienterne, der modtager behandling med tisa-cel. Ansøgers antagelser om indlæggelser ved grad 3+ CRS er passende at anvende i hovedanalysen. Medicinrådet anvender DRG-taksten 17MA01 til at estimere indlæggelsesomkostninger i forbindelse med CRS (Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år, 48.340 DKK).

Medicinrådet vurderer, at den antagne gennemsnitlige behandlingsvarighed med immunglobuliner ved B-celle-aplasi er for lav. Der er usikkerhed forbundet med at estimere denne, men 18 måneder vurderes at være en passende behandlingslængde at antage.

#### **3.4.5 Efterfølgende behandlinger**

Ansøger har medregnet efterfølgende omkostninger til allogene- og autolog stamcelletransplantation (SCT). Andel af patienter, der undergår SCT ved behandling med tisa-cel, er baseret på JULIET, mens andel for SoC er baseret på CORAL-studiet. Andel fremgår af Tabel 12. Omkostning er baseret på 2023 DRG-takster, se Tabel 13. I tillæg til selve behandlingen har ansøger også inkluderet omkostninger til monitorering.

**Tabel 12. Andel der modtager efterfølgende behandling med stamcelletransplantation i ansøgers indsendte analyse**

	Allogene SCT	Autolog SCT
Tisa-cel	[REDACTED]	[REDACTED]
SoC	[REDACTED]	[REDACTED]



### Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet sætter andelen, der modtager alloge og autolog stamcelletransplantation til 0 % ved behandling med tisa-cel, da denne behandling ikke anvendes som konsoliderende behandling efter CAR-T. Baseret på studiet af Al-Mashhadi et al. vurderer Medicinrådet, at ansøgers antagelser om andel af patienter, der modtager SCT i SoC-armen, er overestimeret. Andelen ændres derfor til 4 % for alloge- og autolog SCT i Medicinrådets hovedanalyse. Ligeledes opdaterer Medicinrådet omkostningerne til 2024-takster, og ekstra omkostninger til monitorering ekskluderes, da dette forventes inkluderet i selve DRG-taksten.

Medicinrådet bemærker, at der i ansøgers analyse ikke er taget højde for udgifter til lægemidler i 4L, såfremt patienter progredierer, hvor man vil anvende kemoterapi for begge behandlingsarme for en andel af patienterne. Da disse lægemidler er associeret med lave omkostninger, og andelen af progredierede patienter, der behandles med kemoterapi i 4L forventes at være sammenlignelige for de to behandlingsarme, vurderes dette at have lille betydning for resultatet. Medicinrådet accepterer derfor, at disse omkostninger ekskluderes.

**Tabel 13. DRG-takster for stamcelletransplantation**

Behandling	Omkostning DKK	Kilde
Allogen SCT	904.674	26MP22 "Allogen stamcelletransplantation" (2023)
Autolog SCT	100.181	26MP24 "Kemoterapi, højdosis, m. autolog stamcellestøtte" (2023)

### 3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

### Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet ændrer antagelser om patienttid brugt på behandling med lægemidler i SoC-armen, således at disse stemmer overens med Medicinrådets vurdering af axi-cel. Patienttid pr. behandlingscyklus ændres derfor fra 48 timer til 32 timer pr. behandlingscyklus for R-ICE og R-DHAP.

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

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 14.



**Table 14. Differences between applicant analysis and the Medical Board's main analysis**

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Overdødelighed (Standardized Mortality Ratio) anvendt efter cure point	1,09	1,27	3.2
Lægemidler anvendt i SoC-arm	Overvejende R-DHAP	Overvejende R-ICE	3.4.1
Anvendt lymfodepleterende kemoterapi ved behandling med tisa-cel	Fludarabin + cyclophosphamid eller bendamustin	Fludarabin + cyclophosphamid	3.4.1
Administrationsomkostning R-GDP og R-ICE	Ambulant	Indlæggelse	3.4.2
Monitoreringsomkostninger ved progredieret sygdom	Baseret på Muszbek et al.	Baseret på Medicinrådets vurdering af axicel	3.4.3
Omkostninger til diagnostiske tests	Inkluderet	Ekskluderet	3.4
Gennemsnitligt antal tocilizumab doser ved CRS	1,08	2,0	3.4.4
Andel der behandles med tocilizumab i tisa-cel-arm	■	65 %	3.4.4
Gennemsnitlig behandlingstid med immunglobuliner i tilfælde af B-celle aplasi	4 måneder	18 måneder	3.4.4
Andel, der behandles med SCT efter tisa-cel	Autolog: ■ Allogen: ■	Autolog: 0 % Allogen: 0 %	3.4.5
Andel, der behandles med SCT efter SoC	Autolog: ■ Allogen: ■	Autolog: 4 % Allogen: 4 %	3.4.5



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Terminale omkostninger	Inkluderet	Ekskluderet	3.4
Gennemsnitlig indlæggelsestid ved behandling med tisa-cel (i relation til patientomkostninger)	5 dage	8 dage	3.4.6

## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer i sin hovedanalyse, at anvendelse af tisa-cel vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK og en gevinst på ca. [REDACTED] kvalitetsjusterede leveår (QALY). Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. De inkrementelle omkostninger er drevet af lægemiddelomkostninger til tisa-cel,

[REDACTED]

**Tabel 15. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal**

	Tisa-cel	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger (baseret på pris-volume aftale og spænd fra 2 til 7 patienter årligt)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrations- og monitoreringsomkostninger	440.950	194.202	246.748
Bivirkningsomkostninger (inkl. lægemiddeludgifter til behandling af bivirkninger)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Omkostninger til efterfølgende behandling	12.229	40.194	-27.965
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale QALY</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet leveår</b>	<b>Beregnet med AIP: 863.962</b>		



	Tisa-cel	SoC	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med SAIP: ■	
		Beregnet med AIP: 1.065.404	
		Beregnet med SAIP: ■	

### 3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Følsomhedsanalyser med anvendelse af alternativt OS-data for SoC

Medicinrådet ville gerne have udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor overlevelsesdata for SoC tager udgangspunkt i studiet af Al-Mashhadi et al, men det er ikke en mulighed i den indsendte sundhedsøkonomiske analyse.

Ønsket om at udarbejde denne følsomhedsanalyse beror på forskellen, der estimeres i overlevelse mellem CORAL-EXT 1 & 2 og Al-Mashhadi et al. I CORAL EXT-1 & 2 var median OS ■ måneder, mens der findes en median overlevelse på 13 måneder i Al-Mashhadi et al. Ligeledes bemærker Medicinrådet, at plateauet ligger højere for Kaplan-Meier-kurverne i Al-Mashhadi et al. (ca. ved 25-35 %) end i CORAL (ca. ved ■ %), se Figur 6 og Figur 7. En sundhedsøkonomiske analyse, der tog udgangspunkt i Al-Mashhadi et al., ville derfor sandsynligvis også have estimeret en højere andel af langtidsoverlevende ved behandling med SoC, end den der estimeres i Medicinrådets hovedanalyse, og som følge deraf estimere en højere ICER ved anvendelse af tisa-cel.

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser for at undersøge betydning for resultatet af analysen, hvis disse parametre, der er associeret med usikkerhed, justeres.

■
■

Tabel 16. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			■	■	■
[Følsomhedsanalyse 1]	SMR på 1,09 anvendes efter Cure-Point ved år 5	Usikkerhed vedr. overdødelighed hos langtidsoverlev	■	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement eller QALY	Inkrement eller omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
		ere relativt til den generelle befolkning			
[Følsomhedsanalyse 2]	Nytteværdier fra Medicinrådets vurdering af loncastuximab anvendes	Usikkerhed vedr. helbredsrelateret livskvalitetsdata anvendt til at estimere nytteværdier	■	■	■
[Følsomhedsanalyse 3]	Nytteværdier fra Medicinrådets vurdering af glofitamab anvendes	Usikkerhed vedr. helbredsrelateret livskvalitetsdata anvendt til at estimere nytteværdier	■	■	■
[Følsomhedsanalyse 4]	Omkostninger til tisa-cel medregnes for patienter der ikke modtager infusionen	Undersøgelse af antagelsesbetydning for resultatet	■	■	■

### Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang. For hver parameter, der kan være behæftet med usikkerhed, tilskrives en plausibel sandsynlighedsfordeling, og modellens resultater simuleres et stort antal gange i hver simulering at trække en ny værdi fra parametrenes fordelinger.

### Medicinrådets vurdering af ansøgers probabilistiske sensitivetsanalyse

I tolkningen af PSA'en er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. PSA'en adresserer altså ikke strukturelle usikkerheder, såsom at anvendelse af CORAL-EXT 1 & 2 potentielt underestimerer overlevelse for SoC. Da de strukturelle usikkerheder har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenterer Medicinrådet ikke resultaterne af PSA'en.





## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 17-18 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med tisa-cel, og at 7 patienter vil modtage behandlingen årligt.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at der er 14 kandidater til behandling med tisa-cel årligt, og at ca. 7 patienter vil blive behandlet årligt i tilfælde af en anbefaling.

**Tabel 17. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år (OBS: Hvis der er < 5 patienter, skal det markeres som fortrolig information)**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Tisa-cel	7	7	7	7	7
SoC	7	7	7	7	7
<b>Anbefales ikke</b>					
Tisa-cel	0	0	0	0	0
SoC	14	14	14	14	14

### 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED], da resulterer anvendelsen af tisa-cel i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] årligt. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. [REDACTED] DKK årligt. Resultatet er præsenteret i Tabel 16.

**Tabel 18. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 5. Referencer

1. Dansk Lymfomgruppe. Kliniske retningslinjer for diffust storcellet b-celle-lymfom. 2019.
2. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. I: ASH Education Program Book 2011. 2011. s. 498–505.
3. Al-Mashhadi AL, Jakobsen LH, Brown P, Gang AO, Thorsteinsson A-L, Rasoul K, et al. Real-world outcomes following third or subsequent lines of therapy: A Danish population-based study on 189 patients with relapsed/refractory large B-cell lymphomas. *Br J Haematol*. 2024;204(3):839–48.
4. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* [internet]. 2010;28(27):4184–90. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660832>
5. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. I: ASH Education Program Book. 2011. s. 498–505.
6. Dansk Lymfomgruppe. Diffust storcellet B-celle lymfom - Klinisk retningslinje - version 2.0 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: [https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dlg/dlg\\_diff\\_storcel\\_b-celle\\_lymfom\\_dlbcl\\_v2.0\\_admgodk170122.pdf](https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dlg/dlg_diff_storcel_b-celle_lymfom_dlbcl_v2.0_admgodk170122.pdf)
7. Assouline S, Li S, Gisselbrecht C, Fogarty P, Hay A, van den Neste E, et al. The conditional survival analysis of relapsed DLBCL after autologous transplant: A subgroup analysis of LY.12 and CORAL. *Blood Adv*. 2020;
8. RKKP, Dansk Lymfom Database, Dansk Kronisk Lymfatisk Leukæmi Database. Malignt Lymfom og CLL National årsrapport 2021. 2021;(december). Tilgængelig



fra: [https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689\\_aarsrapport-2021-lyfo-cll\\_anonymiseret.pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/89/4689_aarsrapport-2021-lyfo-cll_anonymiseret.pdf)

9. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184–90.
10. Dansk Lymfomgruppe. Kliniske retningslinjer for diffust storcellet B-celle-lymfom [internet]. 2019. Tilgængelig fra: [http://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dlg\\_diffust-storcellet-b-celle-lymfom\\_v1.0\\_090419.pdf](http://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/godkendte-kr/dlg_diffust-storcellet-b-celle-lymfom_v1.0_090419.pdf)
11. 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.
12. 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.
13. 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.* 2019;380(1):45–56.
14. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(10):1403–15.
15. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1066–73.



16. Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:27.
17. Huntington SF, Keshishian A, Xie L, Baser O, McGuire M. Evaluating the Economic Burden and Health Care Utilization Following First-Line Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients in the US Medicare Population. *Blood*. 2016;128(22):3574–3574.
18. 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*. 2016;38(3):503–15.



## 6. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinerådets fagudvalg vedrørende lymfekræft

#### Formand

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

#### Indstillet af

Region Midtjylland

#### Medlemmer

Jakob Madsen  
*Overlæge*

Region Nordjylland

Paw Jensen (næstforperson)  
*Overlæge*

Region Nordjylland

Peter Brændstrup  
*Afdelingslæge*

Region Syddanmark

Rasmus Bo Dahl-Sørensen  
*Afdelingslæge*

Region Sjælland

Dorte Mægaard Tholstrup  
*Afdelingslæge*

Region Hovedstaden

Pernille Sindal Blom  
*Farmaceut*

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Kenneth Skov  
*Afdelingslæge*

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Michael Boe Møller  
*Overlæge*

Dansk Patologiselskab

Kenneth Thomsen  
*Læge*

Dansk Dermatologisk Selskab

Marianne Rosenkrantz Segelcke Ifversen  
*Overlæge*

Inviteret af formanden

Jørn Søllingvrå  
*Patient/patientrepræsentant*

Danske Patienter



## 7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	25. september 2024	Revurdering af tisagenlecleucel på baggrund af ny pris og nye data
1.0	20. februar 2019	Godkendt af Medicinrådet.



# 8. Bilag 1

**Tabel 19. Baselinekarakteristika for Al-Mashhadi et al. 2023.**

**TABLE 1** Demography and clinicopathological information at the time of index-line treatment for 189 R/R DLBCL patients.

	All patients (n = 189)	DHAP/ICE/GDP (n = 24)	BSC (n = 37)	Clinical trial (n = 25)	Low-intensive chemo (n = 42)	Other treatments (n = 61)
Age, median (range)	71.0 (20.0–90.0)	66.0 (20.0–81.0)	76.0 (47.0–87.0)	69.0 (42.0–80.0)	71.0 (50.0–90.0)	72.0 (44.0–90.0)
Months since diagnosis	20.5 (2.6–107.4)	13.8 (3.2–89.4)	18.5 (4.9–83.0)	24.2 (6.9–75.0)	19.8 (4.9–84.5)	21.7 (2.6–107.4)
Months since prev. line	5.9 (0.5–61.0)	3.4 (1.3–36.8)	5.4 (0.5–50.7)	6.0 (1.1–55.3)	6.1 (0.5–47.2)	6.7 (0.7–61.0)
<b>Ann Arbor stage, n (%)</b>						
I–II	51 (27.0)	4 (16.7)	6 (16.2)	5 (20.0)	8 (19.0)	28 (45.9)
III–IV	124 (65.6)	19 (79.2)	23 (62.2)	19 (76.0)	33 (78.6)	30 (49.2)
Unknown	14 (7.4)	1 (4.2)	8 (21.6)	1 (4.0)	1 (2.4)	3 (4.9)
<b>Performance status, n(%)</b>						
0–1	88 (46.6)	14 (58.3)	7 (18.9)	22 (88.0)	18 (42.9)	27 (44.3)
2–4	56 (29.6)	3 (12.5)	25 (67.6)	0 (0.0)	11 (26.2)	17 (27.9)
Unknown	45 (23.8)	7 (29.2)	5 (13.5)	3 (12.0)	13 (31.0)	17 (27.9)
<b>B symptoms, n (%)</b>						
Yes	30 (15.9)	1 (4.2)	8 (21.6)	2 (8.0)	9 (21.4)	10 (16.4)
No	117 (61.9)	17 (70.8)	17 (45.9)	23 (92.0)	22 (52.4)	38 (62.3)
Unknown	42 (22.2)	6 (25.0)	12 (32.4)	0 (0.0)	11 (26.2)	13 (21.3)
<b>Extra-nodal sites, n (%)</b>						
0	60 (31.7)	10 (41.7)	9 (24.3)	9 (36.0)	15 (35.7)	17 (27.9)
1	66 (34.9)	9 (37.5)	13 (35.1)	6 (24.0)	10 (23.8)	28 (45.9)
>1	53 (28.0)	4 (16.7)	9 (24.3)	9 (36.0)	17 (40.5)	14 (23.0)
Unknown	10 (5.3)	1 (4.2)	6 (16.2)	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
<b>LDH, n (%)</b>						
Normal	73 (38.6)	9 (37.5)	9 (24.3)	11 (44.0)	16 (38.1)	28 (45.9)
Elevated	108 (57.1)	14 (58.3)	22 (59.5)	14 (56.0)	26 (61.9)	32 (52.5)
Unknown	8 (4.2)	1 (4.2)	6 (16.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
<b>IPI, n (%)</b>						
0–2	87 (46.0)	15 (62.5)	6 (16.2)	15 (60.0)	15 (35.7)	36 (59.0)
3–5	98 (51.9)	9 (37.5)	27 (73.0)	10 (40.0)	27 (64.3)	25 (41.0)
Unknown	4 (2.1)	0 (0.0)	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>CNS involvement, n (%)</b>						
No	153 (81.0)	20 (83.3)	24 (64.9)	25 (100.0)	41 (97.6)	43 (70.5)
Yes	32 (16.9)	4 (16.7)	10 (27.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	17 (27.9)
Unknown	4 (2.1)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
<b>Histology, n (%)</b>						
DLBCL	95 (50.3)	10 (41.7)	12 (32.4)	19 (76.0)	25 (59.5)	29 (47.5)
HGBL	7 (3.7)	2 (8.3)	1 (2.7)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (3.3)
Not repeated at index*	87 (46.0)	12 (50.0)	24 (64.9)	4 (16.0)	17 (40.5)	30 (49.2)
<b>Index treatment line, n (%)</b>						
Third	182 (96.3)	24 (100.0)	33 (89.2)	25 (100.0)	41 (97.6)	59 (96.7)
Fourth	5 (2.6)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.6)
Fifth	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Seventh	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
<b>Refractory to prior line, n (%)</b>						
No	46 (24.3)	3 (12.5)	9 (24.3)	6 (24.0)	12 (28.6)	16 (26.2)
Yes	143 (75.7)	21 (87.5)	28 (75.7)	19 (76.0)	30 (71.4)	45 (73.8)
2-year OS (95% CI)	25.1 (18.5–31.7)	49.3 (27.9–70.7)	5.4 (0.0–12.7)	27.7 (7.4–48.0)	21.5 (8.2–34.8)	28.6 (16.5–40.6)
Median OS (months)	5.8 (4.6–7.8)	19.8 (10.7–NA)	1.2 (0.8–1.7)	13.5 (7.3–21.3)	6.0 (3.5–9.9)	6.7 (4.3–13.5)
2-year PFS (95% CI)	11.7 (6.8–16.7)	17.4 (0.5–34.3)	5.4 (0.0–12.7)	13.7 (0.0–30.0)	10.6 (0.9–20.4)	13.0 (4.2–21.8)
Median PFS (months)	2.8 (2.0–3.2)	2.9 (1.1–9.3)	1.2 (0.8–1.7)	3.3 (2.8–5.2)	2.8 (2.0–4.2)	3.4 (1.9–4.4)



## 9. Bilag 2

Tabel 20. Baselinekarakteristika før og efter justering

	JULIET (N=111)	CORAL Follow-up (N=145)		Standardized mean difference (JULIET vs. CORAL Follow-up)		Variance ratio (JULIET vs. CORAL Follow-up)		
		Fine stratification weight	SMRW	Fine stratification weight	SMRW	Fine stratification weight	SMRW	
<b>Confounders Included (Relevant for Method B)</b>								
<i>Demographics</i>								
Age at initial diagnosis (years)								
≤ 60	73.0%	71.1%	71.4%	0.041	0.035	0.960	0.966	
> 60	27.0%	28.9%	28.6%	-0.041	-0.035	0.960	0.966	
Mean	50.9	51.4	51.4	-0.043	-0.042	1.355	1.365	
<i>Disease characteristics</i>								
Ann Arbor disease stage								
I or II	23.4%	23.9%	24.1%	-0.011	-0.015	0.986	0.981	
III or IV	76.6%	76.1%	75.9%	0.011	0.015	0.986	0.981	
Extranodal site involvement								
0 - 1	56.8%	55.9%	56.5%	0.018	0.004	0.995	0.999	
≥ 2 extranodal organs	43.2%	44.1%	43.5%	-0.018	-0.004	0.995	0.999	
Status of disease								
Relapsed after last line	45.0%	49.5%	47.4%	-0.089	-0.048	0.990	0.993	
Refractory to all lines	18.0%	17.6%	17.6%	0.012	0.010	1.021	1.017	
Refractory to last line but not to all lines	36.9%	33.0%	34.9%	0.083	0.042	1.054	1.025	
Time to 2L start after diagnosis (months) <sup>2</sup>								
< 12	55.9%	53.3%	54.6%	0.051	0.026	0.991	0.995	
≥ 12 and ≤ 24	24.3%	24.2%	23.2%	0.004	0.027	1.004	1.033	
> 24	19.8%	22.5%	22.2%	-0.066	-0.059	0.911	0.919	
<i>Prior therapies</i>								
Prior HSCT <sup>6</sup>								
Yes	50.5%	52.4%	51.0%	-0.038	-0.010	1.002	1.000	
No	49.5%	47.6%	49.0%	0.038	0.010	1.002	1.000	
Number of relapses (excluding refractory) <sup>7</sup>								
0	18.0%	17.6%	17.6%	0.012	0.010	1.021	1.017	
1	34.2%	30.4%	30.0%	0.083	0.091	1.065	1.073	
2	34.2%	43.3%	43.7%	-0.186	-0.195	0.917	0.915	
3	11.7%	7.2%	7.0%	0.155	0.163	1.551	1.591	
4	1.8%	--	--	--	--	--	--	
5	--	1.7%	1.7%	--	--	--	--	
Mean	1.5	1.5	1.5	-0.017	-0.019	1.009	1.003	
<b>Confounders Excluded Due to Missing (Relevant for Method B)<sup>8</sup></b>								
Serum LDH level <sup>9</sup>								
Normal	58.6%	71.7%	72.3%	-0.279	-0.293	1.197	1.213	
Elevated	41.4%	28.3%	27.7%	0.279	0.293	1.197	1.213	
ECOG <sup>10</sup>								
0 - 1	100.0%	100.0%	100.0%	--	--	--	--	
<b>Other Baseline Variables</b>								





<b>Demographics</b>								
Age (years)								
< 40	15.3%	12.6%	12.5%		0.080	0.080	1.181	1.182
≥ 40 and < 65	64.0%	78.5%	79.8%		-0.326	-0.357	1.366	1.429
≥ 65	20.7%	8.9%	7.7%		0.336	0.381	2.020	2.320
Mean	53.5	54.1	54.1		-0.045	-0.044	1.407	1.427
Gender								
Female	39.6%	34.5%	34.3%		0.108	0.110	1.059	1.061
Male	60.4%	65.5%	65.7%		-0.108	-0.110	1.059	1.061
<b>Disease characteristics</b>								
Ann Arbor disease stage at diagnosis								
I or II	30.8%	35.3%	35.3%		-0.095	-0.096	0.934	0.933
III or IV	69.2%	64.7%	64.7%		0.095	0.096	0.934	0.933
IPI at diagnosis <sup>11</sup>								
< 2 risk factors	30.0%	39.3%	39.8%		-0.196	-0.207	0.881	0.876
≥ 2 risk factors	70.0%	60.7%	60.2%		0.196	0.207	0.881	0.876
IPI <sup>10</sup>								
< 2 risk factors	27.0%	7.0%	7.0%		0.551	0.555	3.010	3.048
≥ 2 risk factors	73.0%	93.0%	93.0%		-0.551	-0.555	3.010	3.048
BM involvement at diagnosis								
Yes	18.9%	8.5%	8.4%		0.307	0.309	1.977	1.993
No	81.1%	91.5%	91.6%		-0.307	-0.309	1.977	1.993
BM involvement								
Yes	7.2%	28.0%	27.8%		-0.566	-0.563	0.332	0.333
No	92.8%	72.0%	72.2%		0.566	0.563	0.332	0.333
CNS involvement								
No	100.0%	100.0%	100.0%		--	--	--	--
Histological subtype								
DLBCL	80.2%	100.0%	100.0%		-0.703	-0.703	--	--
Transformed lymphoma	19.8%	--	--		--	--	--	--
Time since most recent relapse / progression to index date (month) <sup>12</sup>								
≤ Median of JULIET FAS	55.0%	99.2%	99.2%		-1.237	-1.239	30.168	31.639
> Median of JULIET FAS	45.0%	0.8%	0.8%		1.237	1.239	30.168	31.639
Mean	5.8	0.9	0.9		2.244	2.270	4.429	4.657
<b>Prior therapies</b>								
Number of prior lines of therapies, mean	2.7	2.4	2.4		0.367	0.353	1.418	1.401

-- denotes p-value not calculated

**Abbreviations:** BM: bone marrow; CNS: central nervous system; DLBCL: diffuse large B cell lymphoma; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: full analysis set; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation; IPI: International Prognostic Index; LDH: lactate dehydrogenase; SMRW: standardised mortality ratio weight **Notes:**  
 [1] Ethnicity, race, primary site of cancer, predominant histology/cytology, molecular DLBCL subtypes, cytogenetic changes (double/triple hits in MYC, BCL2, BCL6), bulky disease, baseline total metabolic tumour volume and two not important confounders hepatitis B infection and vitamin-D-deficiency were not available in CORAL follow-up, and thus not included in the analyses.  
 [2] Unless otherwise indicated, variables were assessed at screening for JULIET and at the index date for CORAL.  
 [3] Three patients from JULIET and twenty-five patients from CORAL follow-up were excluded due to missingness in the covariates used in the [PS model](#).  
 [4] Use a threshold of 0.1 in standardized mean difference to indicate meaningful imbalance: Austin, P.C. "Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples." *Statistics in medicine* vol. 28 (2009): 3083-3107, and Austin, P.C. "The use of PS methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments." *Bone marrow transplantation* vol. 33 (2014): 1242-1258.

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)