

Medicinrådets vurdering af brexucabtagene autoleucel til behandling af akut lymfatisk leukæmi hos voksne

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 3. september 2025

Ikrafttrædelsesdato 3. september 2025

Dokumentnummer 222643

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Brexucabtagene autoleucel (Tecartus)

Indikation Brexucabtagene autoleucel er indiceret til behandling af voksne patienter på 26 år og derover med recidiveret eller refraktært B-celleprækursor akut lymfatisk leukæmi (ALL).

Lægemiddelfirma Kite Pharma EU B.V.

ATC-kode L01XL06

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 4. december 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 24. april 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 11. juli.2025

Rådets anbefaling 3. september 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende akut leukæmi



© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 4. september 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) til behandling af voksne patienter på 26 år og derover med recidiveret eller refraktært B-celleprækursor akut lymfatisk leukæmi.

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

Recidiveret eller refraktært B-celleprækursor akut lymfatisk leukæmi

Akut lymfatisk leukæmi (ALL) er en kræftform, der påvirker de hvide blodlegemer og knoglemarven. I 75 % af tilfældene er sygdommen karakteriseret af en overproduktion af umodne B-celler (B-ALL), som akkumuleres i blod og knoglemarv, lymfeknuder, lever, milt og i det centrale nervesystem, hvor de fortrænger normale celler (1).

Symptomerne på B-ALL kan fremstå uspecifikke og er en kombination af symptomer på knoglemarvssvigt, som feber, vægttab, nattesved, tendens til blødning eller blå mærker, træthed, vejrtrækningsbesvær, svimmelhed, smerter i led og knogler samt hyppige infektioner (1,2).

Risikoen for B-ALL er størst i barndommen (i alderen 3-7 år), og risikoen stiger igen for personer omkring 50 år. Prognosen for den ældre population er meget dårlig. Brexu-cel har indikation til voksne over 26 år, og det er derfor denne patientpopulation, der bliver beskrevet i rapporten (1,3). Den gennemsnitlige alder på diagnosetidspunktet hos voksne er 40-50 år. Prognosen for patienter, der har recidiverende/refraktær (R/R) sygdom, er dårlig med en median OS på ca. 6-7 måneder. Patienter, der er kandidater til transplantation, har potentielt længere overlevelse, og ca. 50 % af de patienter, der modtager allo-SCT, er i live efter 5 år.

Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel)

Brexu-cel leveres som en celleduspension af kimære antigenreceptor (CAR)-positive autologe T-celler. Det vil sige, at cellerne stammer fra patienten selv, hvor de først isoleres og genmodificeres, inden de gives tilbage til patienten. CAR-T cellerne er nu i stand til at genkende et bestemt protein på overfladen af tumorcellerne (CD19). Hvis det sker, aktiveres T-cellen og slår tumorcellen ihjel.

Måldosen for celleduspensionen er 1×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler pr. kg legemsvægt, med et maksimum på 1×10^8 CAR-positive levedygtige T-celler.

Nuværende behandling i Danmark

I henhold til de nuværende kliniske retningslinjer anbefales det, at patienter med refraktær sygdom behandles med enten en kombination af fludarabin, cytarabin, granulocytstimulerende faktor og idarubicin (FLAG-IDA), eller NOPHO High RISK blocks (forskellige kombinationer af kemoterapi).



Inotuzumab-ozogamicin og blinatumumab bruges som tillæg til transplantationskandidater. Hvis patienterne er Philadelphiakromosom-positive (Ph+), kan de ud over det ovenstående også behandles med en tyrosinkinasehæmmer (TKI).

Patienter under 70 år, som opnår komplet respons (CR) med kemoterapi, kan tilbydes allogene stamcelletransplantation (allo-SCT).

Patienter med relaps (tilbagefald) minimum 12 måneder efter seneste behandling anbefales: FLAG-IDA eller NOPHO High RISK blocks + rituximab. Hvis patienterne er Ph+, kan de ud over det ovenstående også behandles med en TKI.

Patienter under 60 år, som opnår CR med kemoterapi, kan tilbydes allo-SCT, hvorimod patienter over 60 år tilbydes palliativ behandling, som inkluderer cyclophosphamid, vincristin og prednisolon (CVP), VP eller monoterapi med prednisolon.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af brexu-cel er baseret på en ujusteret (naiv) sammenligning af data fra et ukontrolleret studie (ZUMA-3) af brexu-cels effekt og sikkerhed, og kemoterapiarmen (kontrolarmen) fra et open label, randomiseret studie af inotuzumab ozogamicin vs. standardbehandling (INO-VATE). I ZUMA-3 var den mediane opfølgningstid [redacted], og i INO-VATE var den ca. 30 måneder.

Ansøger har indsendt data for relapsfri overlevelse (RFS), samlet overlevelse (OS) samt helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed.

Relapsfri overlevelse (RFS) blev kun målt i ZUMA-3, og der er ikke grundlag for en sammenligning med data fra INO-VATE. Data fra ZUMA-3 viser, at der ikke er plateau på kurven, og at data derfor ikke understøtter en antagelse om, at patienterne bliver kurert.

Ved seneste opfølgning (mediant [redacted]) var medianen for OS [redacted] i ZUMA 3, og i INO-VATE var medianen for OS 6,2 mdr. ved seneste opfølgning (mediant 29,6 mdr.) Hazard ratioen for den ujusterede sammenligning er [redacted]. Sammenligningen er behæftet med usikkerhed, da patienterne i de to studier er meget forskellige, og da patienterne i INO-VATE er underbehandlede ift. dansk klinisk praksis.

I ZUMA-3 viser data ikke en forskel i helbredsrelateret livskvalitet fra baseline til 2 år efter infusion af brexu-cel. Medicinrådet vurderer, at data er behæftet med usikkerhed, da antallet af besvarelser falder meget efter den første måned og igen efter 6 måneder.

Bivirkningsprofilerne for brexu-cel og kemoterapi er meget forskellige. I INO-VATE er de hyppigst rapporterede uønskede hændelser: trombocytopeni (48,95 %), febril neutropeni (45,45 %), neutropeni (37,76 %) og anæmi (34,97 %).

I ZUMA-3 var de hyppigst rapporterede uønskede hændelser:

[redacted]
[redacted].



Omkostningseffektivitet

Den sundhedsøkonomiske model er en cost-utility-analyse, som er baseret på et beslutningstræ kombineret med en partitioned survival-model. Analysen anvendes til at estimere omkostningseffektiviteten af brexu-cel til behandling voksne patienter på 26 år og derofter med recidiveret eller refraktært B-celleprækursor akut lymfatisk leukæmi. Brexu-cel bliver i analysen sammenlignet med kemoterapi. Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse består af to scenarier, der adskiller sig fra hinanden ved valg af parametrisk fordeling for OS for brexu-cel. Scenarierne opstilles, da Medicinrådet vurderer, at der på baggrund af det tilgængelige studiedata er usikkerhed forbundet med antallet af langtidsoverlevende blandt patienter, der modtager behandling med brexu-cel. Scenarie 1 illustrerer derfor et scenarie, hvor der antages en større andel langtidsoverlevende sammenlignet med scenarie 2.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata fra en ujusteret, indirekte sammenligning af ZUMA-3 og INO-VATE. Livskvalitetsdata er baseret på ZUMA-3, hvor der er indsamlet EQ-5D-5L-data. På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den i højere grad afspejler dansk klinisk praksis, jf. Tabel 24.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem brexu-cel og kemoterapi er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er mellem ca. 3,31 og 2,47 (4,04 og 2,94 leveår), afhængigt af scenarierne. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på mellem ca. [REDACTED] og [REDACTED] DKK pr. QALY.

Resultatet er behæftet med væsentlige usikkerheder, som både er relateret til usikkerhed vedr. det kliniske datagrundlag og ansøgers indsendte model. Usikkerhederne vedr. datagrundlaget omfatter primært forskelle mellem studiepopulationerne i den ujusterede sammenligning af ZUMA-3 og INO-VATE, hvilket er nærmere beskrevet i afsnit 2.6. Usikkerhederne vedr. modellen omfatter uklarhed omkring muligheden for allogen stamcelletransplantation efter behandling med brexu-cel i dansk klinisk praksis, usikkerhed om andelen af langtidsoverlevende i brexu-cel-armen, og en potentiel overestimering af nytteværdierne. Disse usikkerheder har kun været mulige at belyse delvist ved følsomhedsanalyser, der omfatter ændringer i nytteværdierne. Dertil har Medicinrådet inkluderet en deterministisk følsomhedsanalyse, der belyser betydningen af at ekskludere ansøgers kureringsantagelse, som er nærmere beskrevet i afsnit 3.2.1. På tværs af de deterministiske følsomhedsanalyser estimeres en ICER, der spænder fra ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse scenarie 1, diskonterede tal

	Brexu-cel	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	4,98	0,94	4,04
Totale QALY	3,91	0,60	3,31



	Brexu-cel	Kemoterapi	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 541.230 DKK pr. leveår	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK pr. QALY	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 661.120 DKK pr. QALY	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK pr. QALY	

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse scenarie 2, diskonterede tal

	Brexu-cel	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	3,88	0,94	2,94
Totale QALY	3,08	0,60	2,47

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 753.411 DKK pr. leveår
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK pr. leveår
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 894.293 DKK pr. QALY
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK pr. QALY

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at [REDACTED] patienter kan kandidere til behandling med brexu-cel i år 1. I de efterfølgende år forventes det, at der tilkommer [REDACTED] nye patienter.

I den sundhedsøkonomiske analyse, hvor kemoterapi anvendes som komparator, vil anvendelsen af brexu-cel resultere i budgetkonsekvenser i år 5 på ca. [REDACTED] DKK i scenarie 1, og [REDACTED] DKK i scenarie 2. DKK. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne i år 5 ca. [REDACTED] DKK i scenarie 1, og [REDACTED] DKK i scenarie 2.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Recidiveret eller refraktært B-celleprækursor akut lymfatisk leukæmi (ALL).....	12
1.3	Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel)	13
1.4	Nuværende behandling	14
2.	Effekt og sikkerhed	16
2.1	Litteratursøgning.....	16
2.2	Kliniske studier	17
2.2.1	ZUMA-3	18
2.2.2	INO-VATE	19
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	20
2.3.1	Population.....	21
2.3.2	Intervention	23
2.3.3	Komparator	24
2.3.4	Effektmål	25
2.4	Sammenligning af effekt	25
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	25
2.4.2	Oversigt over effektestimater	26
2.4.3	Relapsfri overlevelse (RFS).....	26
2.4.4	Samlet overlevelse (OS)	29
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet.....	30
2.5	Sammenligning af sikkerhed	31
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	34
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	35
3.1	Analyseperspektiv	35
3.2	Model.....	36
3.2.1	Kureringsantagelse	37
3.2.2	Ekstrapolering af RFS	37
3.2.3	Ekstrapolering af OS.....	42
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	48
3.3.1	Nytteværdier	48
3.3.2	Fald i nytte relateret til bivirkninger	49
3.4	Omkostninger	49
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	50
3.4.2	Administrationsomkostninger	51
3.4.3	Omkostninger til co-medicinering	52
3.4.4	Monitoreringsomkostninger	54
3.4.5	Bivirkningsomkostninger	56
3.4.6	Efterfølgende behandlinger	59



3.4.7	Patientomkostninger	60
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	61
3.6	Opsummering af de væsentligste usikkerheder	62
3.7	Resultater	63
3.7.1	Resultat af Medicinrådets scenarieanalyser	63
3.7.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	64
4.	Budgetkonsekvenser	66
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	66
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	66
5.	Referencer	68
6.	Sammensætning af fagudvalg	70
7.	Versionslog	71
8.	Bilag	72
8.1	Sammenlignelighed af studierne	72



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. Se fagudvalgets sammensætning på side 70.



Begreber og forkortelser

EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
Ph+	Philadelphia-positiv
TKI	tyrosin kinase-hæmmer
ALL	akut lymfatisk leukæmi
allo-SCT	allogen stamcelletransplantation
CR	komplet respons
HIDAC	højdosis cytarabin
FLAG	Fludarabin, cytarabin og granulocytkolonistimulerende faktor
FLAG-IDA	Fludarabin, cytarabine, granulocytkolonistimulerende faktor og Fludarabine, high-dose cytarabine, granulocytkolonistimulerende faktor og idarubicin



CRI	komplet respons med ukomplet hæmatologisk respons
RFS	relapse-fri overlevelse
PFS	progressionsfri overlevelse
R/R	recidiverende/refraktær
PRAC	pharmacovigilance Risk Assessment Committee
CAR	chimeric antigen receptor
OS	Samlet overlevelse
OCR	<i>overall complete remission</i>
DOR	<i>duration of response</i>
MRD	<i>minimal residual disease</i>
VOD	<i>veno-occlusive disease</i>
SOS	<i>sinusoidal obstruction syndrome</i>
CRS	Cytokinfrigivelsessyndrom



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet brexucabtagene autoleucel (brexu-cel) til behandling af patienter på 26 år og derover med recidiveret eller refraktært B-celleprækursor akut lymfatisk leukæmi.

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

Kite Pharma EU B.V. fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 2. september 2022.

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

1.2 Recidiveret eller refraktært B-celleprækursor akut lymfatisk leukæmi (ALL)

Akut lymfatisk leukæmi (ALL) er en kræftform, der påvirker de hvide blodlegemer og knoglemarven. I 75 % af tilfældene er sygdommen karakteriseret af en overproduktion af umodne B-celler (B-ALL), som akkumuleres i blod og knoglemarv, lymfeknuder, lever, milt og i det centrale nervesystem, hvor de fortrænger normale celler (1).

Der er en lang række af genetiske undertyper af B-ALL, og specielt den genetiske undergruppe, Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+), som er et resultat af en t(9;22)(q34;q11) translokation, har en dårligere prognose.

B-cellerne modnes normalt trinvist fra hæmatopoietiske stamceller til pro-B-celler, præ-B-celler og til sidst modne B-celler. Gennem denne modning udtrykker B-cellerne en række forskellige overflademarkører – et af disse er CD19, som udtrykkes på overfladen af B-cellerne i stort set alle udviklingsstadier.

Symptomerne på B-ALL kan fremstå uspecifikke og er en kombination af symptomer på knoglemarvssvigt som feber, vægttab, nattesved, tendens til blødning eller blå mærker, træthed, vejrtrækningsbesvær, svimmelhed, smerter i led og knogler samt hyppige infektioner (1,2).

Risikoen for B-ALL er størst i barndommen (i alderen 3-7 år), og risikoen stiger igen for personer omkring 50 år. Prognosen for den ældre population er meget dårlig. Brexu-cel har indikation til voksne over 26 år, og det er derfor denne patientpopulation, der bliver beskrevet i rapporten (1,3). Den gennemsnitlige alder på diagnosetidspunktet hos voksne er 40 – 50 år. Patienter, der oplever behandlingssvigt i løbet af deres behandling,



betegnes som "refraktære", og et tilbagefald efter endt behandling betegnes som "recidiv" eller "relaps". Prognosen for patienter der har recidiverende/refraktær (R/R) sygdom er dårlig med en median OS på ca. 6-7 måneder. Patienter der er kandidater til transplantation, har potentielt længere overlevelse og ca. 40 % af de patienter, der modtager allo-SCT, er i live efter 5 år.

Baseret på data fra NORDCAN-databasen, antager ansøger, at der er ca. 1.741 patienter i Danmark med ALL, og at der diagnosticeres ca. 25-30 nye patienter hvert år (4).

Ud af de nyligt diagnosticerede patienter estimerede Medicinrådet i 2018, i vurderingen af inotuzumab-ozogamicin, at 5-10 patienter ville have R/R B-ALL. Ansøger bruger andelen af 15-25-årige i ZUMA-3-studiet til at beregne, hvor mange patienter i Danmark der kan komme i betragtning til behandling indenfor indikationen (≥ 26 år) (5). Ansøger antager på den baggrund, at der er ■■■ nye patienter hvert år, som kan komme i behandling med brexu-cel, men at kun ■■■ patienter reelt vil blive behandlet bl.a. pga. patienternes hurtige sygdomsprogression.

1.3 Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel)

Brexu-cel (Tecartus®) har indikation til behandling af patienter på 26 år og derofter med recidiveret eller refraktært B-celleprækursor akut lymfatisk leukæmi.

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

Brexu-cel er et CD19-rettet genetisk modificeret autologt T-celle-immunterapiprodukt, der binder til CD19-udtrykkende cancerceller og normale B-celler. For at høste patientens hvide blodceller (inkl. T-celler) gennemføres en leukaferese, og fra leukafereseproduktet isoleres og aktiveres T-celler, der efterfølgende genmanipuleres til at udtrykke den specifikke CD19 CAR. Til sidst ekspanderes CAR-T-cellerne for at kunne overføre en dosis er 1×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler pr. kg kropsvægt, til patienten som en enkelt infusion. Forinden infusion af CAR T-cellerne, har patienten fået en forbehandling med lymfocytdepleterende kemoterapi, som beskrives nedenfor.

Fludarabine (25 mg/m²) gives på 4, 3 og 2 dage inden administration af brexu-cel, og to dage inden administrationen af brexu-cel, får patienten cyclophosphamide (900 mg/m²) for at få reduceret antallet af hvide blodceller. En time inden administration af brexu-cel får patienten 500 – 1000 mg paracetamol og 12,5 – 25 mg diphenhydramin.

Minimum en dosis tocilizumab samt udstyr til behandling af cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) skal være tilgængelig inden administration af brexu-cel.

Brexu-cel har også markedsføringstilladelse til behandling af mantle celle lymfom, og ansøger har sendt en anmodning om vurdering til Medicinrådet på denne indikation.



EMA har givet lægemidlet status som *orphan medicine* og har givet det en såkaldt *conditional approval*, som indebærer at ansøger skal indlevere information om langtidseffekt og bivirkninger fra deres studie af patienter med ALL (ZUMA-3).

Komitéen for *pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) har identificeret en risiko for sekundære T-celle maligniteter og anbefaler, at patienter, der behandles med CAR-T, skal monitoreres livslangt for sekundære maligniteter (6).

1.4 Nuværende behandling

I første behandlingslinje forsøges patienterne helbredt ved behandling med kemoterapi. Hvis patienterne har øget risiko for at blive refraktære eller få relaps, modtager de en allogen-stamcelletransplantation (allo-SCT) ved første komplette respons (CR).

I henhold til de nuværende kliniske retningslinjer anbefales patienter med refraktær sygdom enten:

- Mitoxantron + højdosis cytarabin
- Fludarabin, cytarabin, granulocytstimulerende faktor og idarubicin (FLAG-IDA)
- NOPHO High RISK blocks (forskellige kombinationer af kemoterapi)
- Idarubicin + cytarabine

I dansk klinisk praksis er det primært FLAG-IDA og NOPHO High RISK blocks der bruges. Inotuzumab-ozogamicin og blinatumumab bruges som tillæg til transplantationskandidater.

Hvis patienterne er Philadelphia-positiv (Ph+) kan de ud over det ovenstående også behandles med en tyrosin kinase-hæmmer (TKI).

Patienter under 70 år som opnår CR med kemoterapi og ikke har væsentlig komorbiditet, kan tilbydes allogen stamcelletransplantation (allo-SCT).

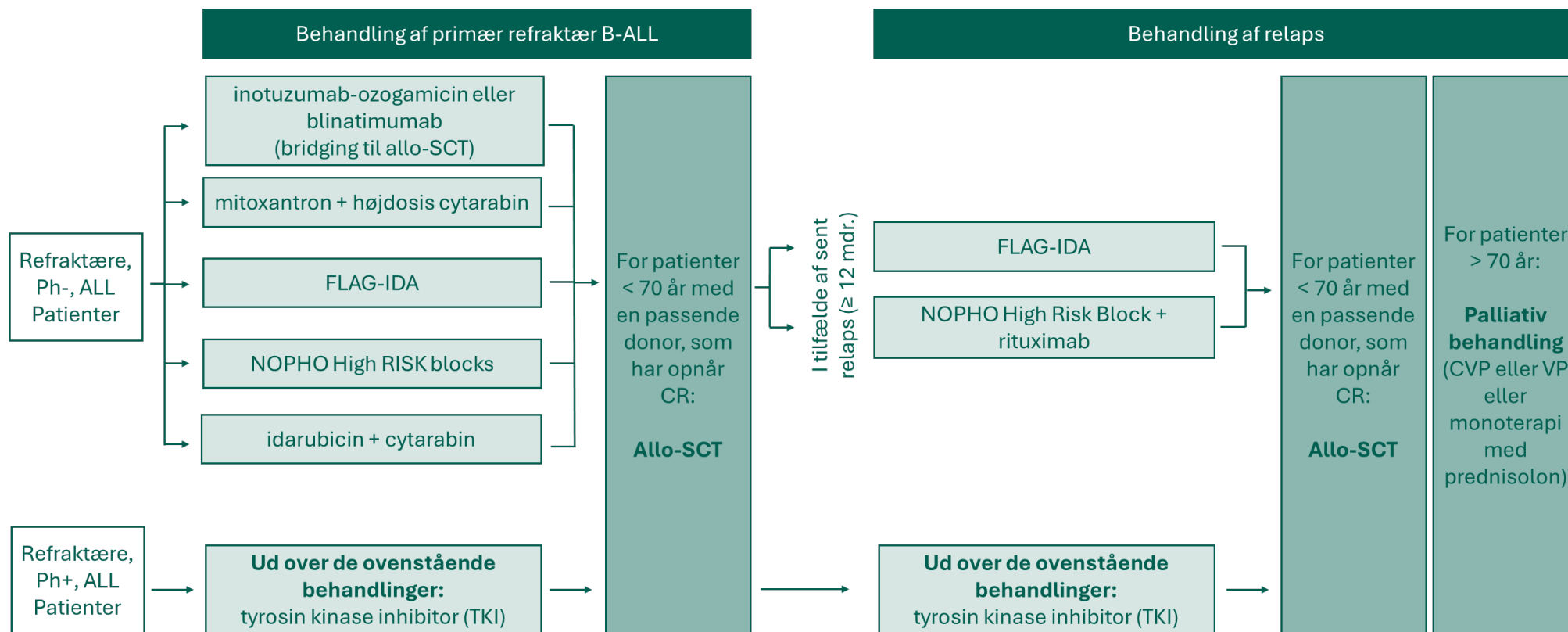
Patienter med relaps minimum 12 måneder efter seneste behandling anbefales:

- fludarabin, cytarabin, granulocytstimulerende faktor og idarubicin (FLAG-IDA)
- NOPHO High RISK blocks + rituximab

Hvis patienterne er Ph+, kan de ud over det ovenstående også behandles med TKI.

Patienter under 70 år som opnår CR med kemoterapi og ikke har væsentlig komorbiditet, kan tilbydes allo-SCT, hvorimod patienter over 70 år tilbydes palliativ behandling med enten cyclophosphamid, vincristin og prednisolon (CVP), VP eller monoterapi med prednisolon (se figur 1).

Der er ingen relevant behandlingsvejledning.



Figur 1. Dansk klinisk guideline til behandling af R/R-ALL



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning, der identificerer studier omhandlende effekt og sikkerhed af en række interventioner i recidiverende/refraktært B-ALL. Ansøger har præsenteret et in- og eksklusionsdiagram, der tager udgangspunkt i de relevante danske komparatorer til brexu-cel, primært FLAG-IDA, NOPHO High RISK blocks (se afsnit 1.4), og finder et enkelt interventionsstudie fra 2019 af Kantarjian et al. (7).



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 1. Studier inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ZUMA-3 (8) [NCT02614066] Multi-center, fase 1 + 2 ukontrolleret studie (5,9,10)	Voksne R/R B-ALL patienter ≥18 år (med enten: • primær refraktær sygdom, første relaps hvis første remission ≤12 måneder • R/R-sygdom efter to eller flere linjer med systemisk behandling • R/R-sygdom efter allogen transplantation)	brexu-cel	ingen	Primært endepunkt: OCR (CR + CRi) rate (uafhængig vurdering) Sekundære effektmål: OCR (CR + CRi) rate vurderet af investigator, DOR, MRD-negative rate, MRD-negative rate blandt CR og CRi patienter, OS, RFS, allo-SCT rate, andelen der oplevede TEAE, andelen af patienter med anit-KTex19 antistoffer, EQ-5D-5L	OS og RFS
INO-VATE (7) [NCT01564784] Open-label, randomiseret fase 3-studie (11)	Voksne patienter, som modtager deres 1. eller 2. linje <i>salvage</i> kemoterapi	inotuzumab-ozogamicin 1.8 mg/m ²	FLAG, cytarabine plus mitoxantrone, High-dose cytarabine (HIDAC)	Primære effektmål: CR + CRi, OS Sekundære effektmål: DOR, PFS, & HSCT, MRD-negative rate, cytogenic status, serum koncentration, ændring fra baseline i EORTC QLQ-C30, ændring fra baseline i EQ-5D-5L + EQ-5D VAS, % VOD/SOS following post study HSCT	OS og PFS (konverteret til RFS)

CR: komplet respons, CRi: komplet respons med ukomplet hæmatologisk respons, DOR: duration of remission, MRD: minimal residual disease, ORC: overall complete remission, OS: samlet overlevelse, RFS: relapse-fri overlevelse, allo-SCT: allogeneic stem cell transplantation, TEAE: Treatment emergent adverse events, VOD, veno-occlusive disease, PFS: progressionsfri overlevelse, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, Core 30, SOS: *sinusoidal obstruction syndrome*



Fra litteratursøgningen fremkom to studier, der kunne være relevante som komparator: TOWER og INO-VATE (10,12). Ansøger har ekskluderet TOWER-studiet som komparatorstudie, da INO-VATE havde længere opfølgning, flere inkluderede patienter, og inkluderede patienter med Ph+. Derudover vurderer ansøger, at kemoterapi-armen i INO-VATE ligner dansk klinisk praksis i højere grad, samt at det er betydende, at patienterne modtager allo-SCT hvis muligt.

2.2.1 ZUMA-3

ZUMA-3 er et, multi-center fase 1 + 2 single arm studie, hvor 125 patienter ≥ 18 år, med R/R B-ALL blev inkluderet.

R/R-sygdom er defineret som:

- primær refraktær sygdom
- første relaps efter remission på ≤ 12 måneder,
- Refraktær eller relaps efter ≥ 2 tidligere linjer med systemisk behandling,
- Refraktær eller relaps efter alloSCT. Patienter med tidligere alloSCT kunne inkluderes, hvis alloSCT'en fandt sted mindst 100 dage før studiestart, og patienten ophørte med brugen af immunsuppressiv medicin ≥ 4 uger før studiestart.

Patienter med PH+ sygdom kunne inkluderes, hvis de var intolerante over for TKI-behandling, eller hvis de havde recidiverende/refraktær sygdom på trods af behandling med mindst 2 forskellige TKI'er.

Patienterne skal være i performance stadie 0 eller 1 for at indgå i studiet. Patienterne må have modtaget blinatumomab i tidligere behandlingslinjer, hvis CD19-tumorekspression fra knoglemarven eller cirkulerende blaster er dokumenteret, efter patienterne havde afsluttet den seneste tidligere behandlingslinje. Hvis CD19-ekspression blev kvantificeret, var ≥ 90 % CD19-positive blaster påkrævet for inklusion.

Eksklusionskriterier:

- tidligere kræftsygdom, bortset fra ikke-melanom hudkræft eller carcinoma in situ (f.eks. livmoderhals, blære, bryst), medmindre patienten har været sygdomsfri i mindst 3 år.
- isoleret ekstramedullær sygdom
- abnormaliteter i centralverve systemet
- syndromer der påvirker knoglemarven
- tidligere myokardieinfarkt, hjerteangioplastik eller stenting, ustabil angina eller anden klinisk signifikant hjertesygdom inden for 12 måneder efter optagelse.
- tidligere symptomatisk dyb venetrombose eller lungeemboli 6 måneder inden optagelse.

Eller hvis investigatoren vurderer, at det er usandsynligt, at personen vil gennemføre alle protokolkrævede studiebesøg eller procedurer, herunder opfølgende besøg, eller overholde studiekravene for deltagelse (13).

Det primære effektmål i studiet er:

- OCR (CR + CRi) rate (uafhængig vurdering)



Sekundære effektmål:

- OCR (CR + CRi) rate (vurderet af investigator)
- Duration of response (DOR)
- Minimal residual disease (MRD) negative rate
- MRD negative rate blandt CR og CRi patienter
- Samlet overlevelse (OS)
- Relapse-fri overlevelse (RFS)
- Allogen stamcelle transplantation (allo-SCT) rate
- Andelen af patienter der oplever TEAE
- Andelen af patienter med anti-KTEx19 antistoffer
- EQ-5D-5L

Den mediane opfølgningstid på studiet var [REDACTED].
Derudover er der et data cut på [REDACTED].

2.2.2 INO-VATE

INO-VATE-studiet undersøger effekten af inotuzumab-ozogamicin overfor investigators valg af kemoterapi. Ansøger har valgt at bruge kemoterapi-armen fra dette studie som komparator i sammenligningen med brexu-cel.

INO-VATE-studiet er et open-label, randomiseret studie uden overkrydsning. 326 patienter er randomiseret (164 til interventionen og 162 til kemoterapi-armen). Af de 162 patienter der blev randomiseret til komparator-armen modtog 143 patienter behandlingen, og 19 patienter droppede ud inden de modtog behandling. I interventionsarmen var der ingen der droppede ud inden behandling.

Patienterne skal have tilstrækkelig lever og nyre-funktion og en performance status på ≤ 2 .

Eksklusionskriterier:

- isoleret ekstramedullær sygdom (EMD), hvilket er en tilstand, hvor leukæmiceller findes i områder uden for knoglemarven, selv når selve knoglemarven er i remission.
- aktiv sygdom i centralnervet systemet
- Ingen allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) ≤ 4 måneder før randomisering.

Patienterne i kemoterapi-armen modtog enten:

- FLAG (cytarabine, fludarabine, granulocytkolonistimerende faktor)
- Cytarabine plus mitoxantrone
- Højdosis cytarabine (HIDAC)

De primære effektmål er:

- CR + Cri
- OS



Sekundære effektmål:

- DOR
- Progressionsfri overlevelse (PFS)
- Hæmatopoietisk stamcelle transplantation (HSCT)
- MRD-negative rate
- Cytogenic status
- Serum koncentration
- Ændring fra baseline i EORTC QLQ-C30
- Ændring fra baseline i EQ-5D-5L + EQ-5D VAS
- Andelen af patienter med veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome (VOD/SOS) following post study HSCT

Den mediane opfølgningstid er 29,6 mdr. (1,7 – 49,7 mdr.).

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	ZUMA-3: Voksne R/R B-ALL patienter ≥ 18 år (med primær refraktær sygdom, første relaps hvis første remission ≤ 12 måneder, R/R-sygdom efter to eller flere linjer med systemisk behandling, R/R-sygdom efter allogen transplantation) INO-VATE: Voksne patienter, som modtager deres 1. eller 2. linje <i>salvage</i> kemoterapi	Patienterne i ZUMA-3 og INO-VATE er ikke ens. Der er forskel mellem studiepopulationen i ZUMA-3 og danske patienter med R/R B-ALL.	Patienter på 26 år og derover med recidiveret eller refraktær B-celleprækursor akut lymfatisk leukæmi
Intervention	Lymfodepleterende kemoterapi bestående af cyclophosphamide (900 mg/m ²) og fludarabine (25 mg/m ²), efterfulgt af 2 hviledage før infusion af brexu-cel: 1×10^6 anti-	Ansøgers beskrivelse svarer til Medicinrådets foreløbige forventning til behandling med brexu-cel. I dansk kliniske praksis har man dog ikke erfaring med at give patienter i CAR-T-behandling efterfølgende allo-SCT	Brexu-cel



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	CD19 CAR T-celler/kg. En time inden administration får patienten 500-1000 mg paracetamol og 12,5-25 mg diphenhydramin		
Komparator	FLAG i op til fire cyklusser af 28 dage. MXN/Ara-C i op til fire 15- til 20-dages cyklusser Eller HIDAC i op til to 12-dosis cyklusser	Behandlingerne i INO-VATE svarer ikke til dansk klinisk praksis, hvor de fleste patienter modtager behandling med FLAG-IDA eller NOPHO High RISK blocks. Medicinrådet vurderer derfor, at patienterne i studiet bliver underbehandlet i forhold til dansk klinisk praksis	Kemoterapi (FLAG-IDA)
Effektmål	EFS, OS	Sammenligneligheden af EFS-data mellem de to studier, er usikkert, og Medicinrådet inkluderer derfor også RFS fra ZUMA-3.	RFS og OS

2.3.1 Population

I sammenligningen er kun medtaget patienter ≥ 26 år, fra ZUMA-3 populationer, svarende til definitionen af populationen i EMAs indikation. Populationen fra INO-VATE inkluderer patienter ≥ 18 år.

I Tabel 3 ses baselinekarakteristika for patienterne i ZUMA-3 og kemoterapi-armen i INO-VATE-studiet.

Tabel 3. Baselinekarakteristika for patienter i ZUMA-3 samt for kemoterapiarmen i INO-VATE

		ZUMA-3 Phase 1+2 [81]	INO-VATE [7]
		ITT	Chemotherapy
N (% behandlet)		81 (78)	162 (88)
Alder, median (range)		49 (26-84)	48 (18-79)
Mænd, n (%)		39 (48)	102 (63)
Performance status, n (%)	ECOG 0	22 (27)	61 (38)
	ECOG 1	59 (73)	80 (49)
	ECOG 2	0 (0)	20 (12)
	ECOG 3	0 (0)	NR
	Ph+	20 (25)	27 (17)



		ZUMA-3 Phase 1+2 [81]	INO-VATE [7]
		ITT	Chemotherapy
Karyotype, n (%)	Complex	16/80 (20)	22 (14)
	Normal	64/80 (80)	42 (26)
	T (4,11)	NR	8 (5)
	CD19 +	45/49 (92)	NR
Knoglemarvsblaster ≥ 50 %, n (%)		52/80 (65)	113 (70)
Lav hypodiploidi, n (%)		0/80 (0)	NR
Nær Triploidy, n (%)		2/80 (2)	NR
Perifær-blast count $10^9/L$, median (range)		NR	30 (0–43,331), cells/uL
Ekstramedullær sygdom, n (%)		9 (11)	NR
Primær refraktær, n (%)		21 (26)	NR
Salvage fase, n (%)	1	12 (15)	102 (63)
	2	30 (37)	59 (37)
	>2	39 (48)	NR
Tidligere allogene SCT, n (%)		29 (36)	31 (19)
Tidligere autolog SCT, n (%)		3 (4)	1 (1)
Første remission <12 mdr., n (%)		26 (32)	106 (65)

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at der er en række forskelle mellem populationerne (se Tabel 3 og bilag 8.1).

Andelen af patienter med Ph+ sygdom var 17 % i INO-VATE og 25 % i ZUMA-3. Ph+ er en højrisikomarkør. Medicinerådet vurderer, at det kan betyde, at der er flere patienter i ZUMA-3 med en dårligere prognose.

Andelen af patienter med mere end to tidligere behandlingslinjer var 0 % i INO-VATE og 48 % i ZUMA-3. Medicinerådet vurderer alle forskellene har betydning for sammenligneligheden, men at det i høj grad er antallet af tidligere behandlinger, der har betydning for patienternes prognose. Da prognosen for patienter med B-ALL forværres med antallet af relaps, vurderer Medicinerådet, at patienterne i ZUMA-3 generelt har en dårligere prognose end patienterne i INO-VATE.

Andelen af patienter med tidligere allogene SCT og autolog SCT var henholdsvis 19 % og 1 % i INO-VATE. I ZUMA-3 var andelen af patienter med tidligere allogene-SCT 36 %, mens andelen af patienter med tidligere autolog SCT var 4 %. Medicinerådet vurderer, at patienter, som har fået relaps efter transplantation, har en dårlig prognose, og er sværere at bringe i sygdomskontrol, hvilket kan påvirke effekten af efterfølgende



behandling. Eftersom andelen af patienter med relaps efter transplantation var størst i ZUMA-3, vurderer Medicinrådet, at dette påvirker patienterne i ZUMA-3 mest.

I INO-VATE var 12 % af patienterne i performance status 2, hvorimod 0 % af patienterne i ZUMA-3 var i performancestatus 2. Medicinrådet vurderer, at en del af patienterne i INO-VATE ikke ville have opfyldt inklusionskriterierne for ZUMA-3 og dermed ikke være kandidater til behandling i dette studie. Disse patienter vurderes derfor at have en dårligere prognose end dem, der var inkluderet i ZUMA-3.

Der var hhv. 80 % og 26 % af patienterne i ZUMA-3 vs. INO-VATE der havde en normal karyotype, som giver en mere gennemsnitlig prognose. Medicinrådet vurderer, at det påvirker prognosen, og at flere patienter i ZUMA-3 har bedre prognose end patienterne i INO-VATE.

Eksklusionskriterierne i ZUMA-3, udelukker hjerte-kar komorbiditeter, som ofte ses i den ældre del af patientpopulationen. Disse kriterier er ikke gældende i INO-VATE. Medicinrådet vurderer derfor, at patienterne i INO-VATE var mere syge af komorbiditeter, hvilket også kan påvirke deres prognose negativt ved behandling i studiet.

Medicinrådet vurderer, at alle forskellene mellem populationerne har betydning for patienternes prognose, men at det i høj grad er antallet af tidligere behandlinger, der har betydning. Patientpopulationerne i de to studier er meget forskellige, og en sammenligning mellem dem vil medføre en systematisk skævhed, som giver usikkerhed om effektforskellen. Det er vanskeligt at vurdere, om patienterne i ZUMA-3 har en bedre eller dårligere prognose end patienterne i dansk klinisk praksis

Ift. dansk klinisk praksis er der også en række forskelle: Der er flere patienter i ZUMA-3, der har en normal karyotype end man ville forvente hos danske patienter og færre med "nær triploidy". Den normale karyotype giver en mere gennemsnitlig prognose, hvorimod "nær triploidy" giver en meget dårlig prognose. Patienterne i dansk klinisk praksis forventes derudover at være lidt ældre og have flere komorbiditeter.

2.3.2 Intervention

Behandlingen med brexu-cel består af en enkelt infusion af CAR-positive autologe T-celler. Måldosisen er 1×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler pr. kg legemsvægt, med et maksimum på 1×10^8 CAR-positive, levedygtige T-celler til patienter, der vejer 100 kg og derover.

Forud for administration af brexu-cel behandles patienterne med cyclophosphamide 900 mg/m² intravenøst (IV) (dag -2 inden infusion med brexu-cel), fludarabine 25 mg/m² (dag -4, -3 og -2).

Patienterne modtager derudover Paracetamol 500 til 1.000 mg og diphenhydramine 12,5 til 25 mg ca. en time inden infusion med brexu-cel.

For at holde patienternes tilstand stabil under produktionen af CAR-T cellerne, var præspecificeret bridging-kemoterapi anbefalet til alle patienter i ZUMA-3.



Bridging skal gives efter leukaferese og skal være afsluttet mindst 7 dage inden infusion med brexu-cel. Følgende kemoterapibehandlinger er godkendt til bridging i protokollen:

- Vincristin (1-2 mg IV pr. uge) + dexamethason 20-40 mg IV eller oralt pr. dag i 3-4 days per uge med mulighed for doxorubicin 50 mg/m² IV x 1 (kun første uge).
- Mercaptopurin oralt 50-75 mg/m²/dag
- Hydroxyurea 15-50 mg/kg/dag
- 6 mg/m²/dag på dag 1 - 5 + vincristine 1.5 mg/m² på dag 1 + Methotrexate 20 mg/m² ugentligt + 6-Mercaptopurine 50 - 75mg/m²/dag dagligt
- FLAG/FLAG-IDA: fludarabin 30 mg/m² IV på dag 1 - 2, cytarabin 2 g/m² IV dag 1-2, granulocytolonistimulerende faktor 5 µg/kg start på dag 3 (med eller uden idarubicin 6 mg/m² IV dag 1-2)
- Cyclophosphamid 150 mg/m² 12 x 3 dage, dexamethason 20 mg/dag dagligt på dag 1-4 og 11-14, vincristine 2 mg x 1 og/eller methotrexat 250 mg/m² IV over 24h på dag 1, cytarabin 0,5 g/m² IV x 4 doser på dag 2 og 3

I ZUMA-3 var den mediane tid fra leukaferese til levering af brexu-cel, 15 dage (interkvartilområde [IQR], 14–16 dage), og fra leukaferese til infusion af brexu-cel var tiden 27 dage (IQR, 22–35 dage) (10).

Ca. [redacted] af patienterne i ZUMA-3, som kom i CR efter behandling med brexu-cel, modtog allo-SCT imens de var i CR.

Medicinerådets vurdering af intervention

Ovenstående beskrivelse svarer til Medicinerådets forventning til behandling med brexu-cel i dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis har man ikke erfaring med at tilbyde allo-SCT til patienter, der har modtaget CAR-T. Medicinerådet vurderer dog, at det er muligt at indføre allo-SCT efter CAR-T celle behandling i dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

I INO-VATE-studiet blev patienterne behandlet med en af følgende tre kemoterapi-behandlinger:

1. FLAG i op til fire cyklusser af 28 dage (n = 102)
Behandlingen bestod af cytarabin i en koncentration på 2,0 g/m²/dag (på dag 1 til 6), fludarabin i en koncentration på 30 mg/m²/dag (på dag 2 til 6) og granulocytolonistimulerende faktor i en koncentration på 5 µg/kg/dag.
2. MXN/Ara-C i op til fire 15- til 20-dages cyklusser (n=38)
Behandlingen bestod af cytarabin i en koncentration på 200 mg/m²/dag (på dag 1 til 7) og mitoxantron i en koncentration på 12 mg/m²/dag (på dag 1 til 3 - med dosisreduktioner til 8 mg/m² tilladt på baggrund af alder, komorbiditeter og tidligere antracyclineksponering).
3. HIDAC i op til to 12-dosis cyklusser (n=22)



Behandlingen bestod af cytarabine i en koncentration på 3,0 g/m² hver 12 timer (dosis kunne reduceres nedp til 1,5 g/m² for patienter på 55 år eller ældre og blev reduceret til 1,5 g/m² for patienter over 60 år).

Ca. 22 % af patienterne i INO-VATE, modtog allo-SCT imens de var i CR.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at behandlingerne i INO-VATE ikke svarer til dansk klinisk praksis, hvor de fleste patienter modtager behandling med FLAG-IDA eller NOPHO High RISK blocks. Medicinrådet vurderer derfor, at patienterne i studiet bliver underbehandlet i forhold til dansk klinisk praksis, og at effekten derfor kan være underestimeret i komparator-armen.

2.3.4 Effektmål

Til sammenligningen af effekt og sikkerhed har ansøger indsendt data for eventfri overlevelse (EFS), samlet overlevelse (OS), uønskede hændelser og helbredsrelateret livskvalitet.

Derudover har ansøger indsendt data fra ZUMA-3 studiet for *overall complete remission* (OCR), relapsfri overlevelse (RFS), *duration of response* (DOR), *minimal residual disease* (MRD)-negativ rate og allo-SCT-rate. Fra INO-VATE-studiet har ansøger indsendt data for DOR, andelen der fik knoglemarvstransplantation, *minimal residual disease* (MDR)-negativ rate, andelen af patienter med cytogenetisk status der opnåede CR og CRi samt veno-occlusive disease (VOD).

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har inkluderet de sammenlignelige effektmål samt RFS fra ZUMA-3.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har udført en uforankret Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAIC)-analyse, men da stikprøvestørrelsen reduceres med [REDACTED] til en effektiv stikprøvestørrelse på [REDACTED] valgte ansøger, ikke at indsende analysen.

Ansøger har i stedet lavet en ujusteret (naiv) sammenligning af patienter fra ZUMA-3-studiet, der har modtaget brexu-cel, med patienter fra kontrolarmen af et komparativt studie (INO-VATE), hvor patienterne modtog enten fludarabin samt cytarabin og granulocytstimulerende faktor (FLAG), cytarabin og mitoxantron eller højdosis cytarabin (HIDAC).



Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at en ujusterede sammenligning giver et meget usikkert datagrundlag, da der er mange betydende forskelle mellem studiepopulationerne (se afsnit 2.3.1).

Den lille effektive stikprøvestørrelse taget i betragtning ville en MAIC-analyse, dog ikke bidrage med et mere sikkert datagrundlag.

Medicinerådet anvender derfor ansøgers tilgang.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4. Oversigt over effektestimater

Effektmål	ZUMA-3 (n =81)	INO-VATE (n=162)	Result (ujusteret sammenligning)
RFS	■	■	■
	■		■
OS	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■

2.4.3 Relapsfri overlevelse (RFS)

Risikoen for relaps er ikke undersøgt med ens effektmål i ZUMA-3 og INO-VATE, og ansøger har derfor konverteret PFS fra INO-VATE, så det er muligt at sammenligne resultaterne. Ansøger betegner effektmålet eventfri overlevelse (EFS), effektmålet bliver betegnet RFS i denne rapport.

I ZUMA-3 er der indsamlet data for relapsfri overlevelse (RFS), defineret som:

- Tid fra patienterne inkluderes i studiet til relaps eller død. Patienter, der ikke havde opnået CR eller CRi ved data cut-off, tæller som et event på dag 0

I INO-VATE er der indsamlet data for progressionsfri overlevelse (PFS). Ansøger har derfor konverteret data fra INO-VATE, så det blev sammenligneligt med data fra ZUMA-3 (Se definitionen på effektmålet, og konverteringen i Tabel 5).

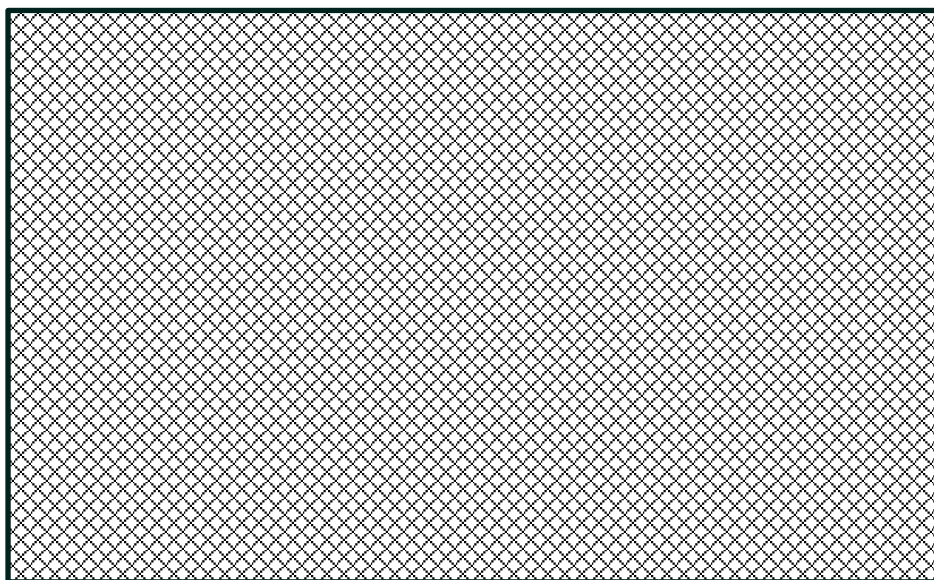


Tabel 5. Definition af effektmål og konvertering

Effektmål	Definition	Konvertering
INO-VATE PFS	Tiden fra randomisering til det tidligste af følgende: sygdomsprogression, påbegyndelse af ny induktionsbehandling eller allogen stamcelletransplantation efter behandling uden opnåelse af CR/CRi, eller død af enhver årsag	Patienter der ikke har CR eller CRi ved sidste opfølgning, tæller som et event på dag 0

ZUMA-3

RFS er et sekundært effektmål i ZUMA-3, og ved længste opfølgning (median 33,0 mdr.) var medianen for RFS [REDACTED] mdr. (95 % CI: [REDACTED] mdr.) (se Figur 2).



Figur 2. Kaplan-Meier kurve for RFS (ITT, 33 mdr. opfølgning) censureret for allo-SCT

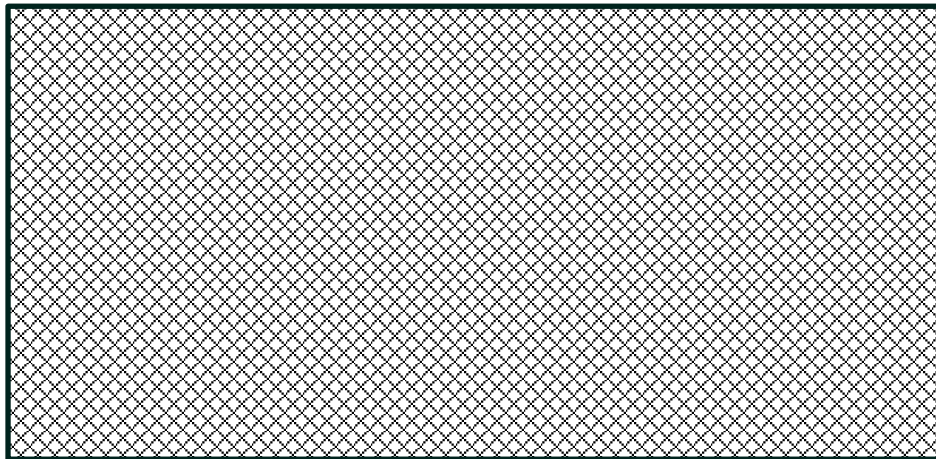
I ZUMA-3 måtte patienterne gerne modtage efterfølgende behandlinger med bl.a. allo-SCT, hvilket [REDACTED] af patienterne fik. De patienter der modtog allo-SCT blev transplanteret mens de var i CR/CRi efter behandling med brexu-cel og er censureret i Figur 2 (13). [REDACTED]:

[REDACTED] blev censureret på grund af vedvarende remission,

[REDACTED] blev censureret fordi de modtog allo-SCT

[REDACTED] på grund af opstart af ny kræftbehandling, [REDACTED] fordi de ikke kunne følges op,

[REDACTED] fordi deres respons endnu ikke var blevet vurderet. Ansøger oplyser, at der ikke længere følges op på RFS.



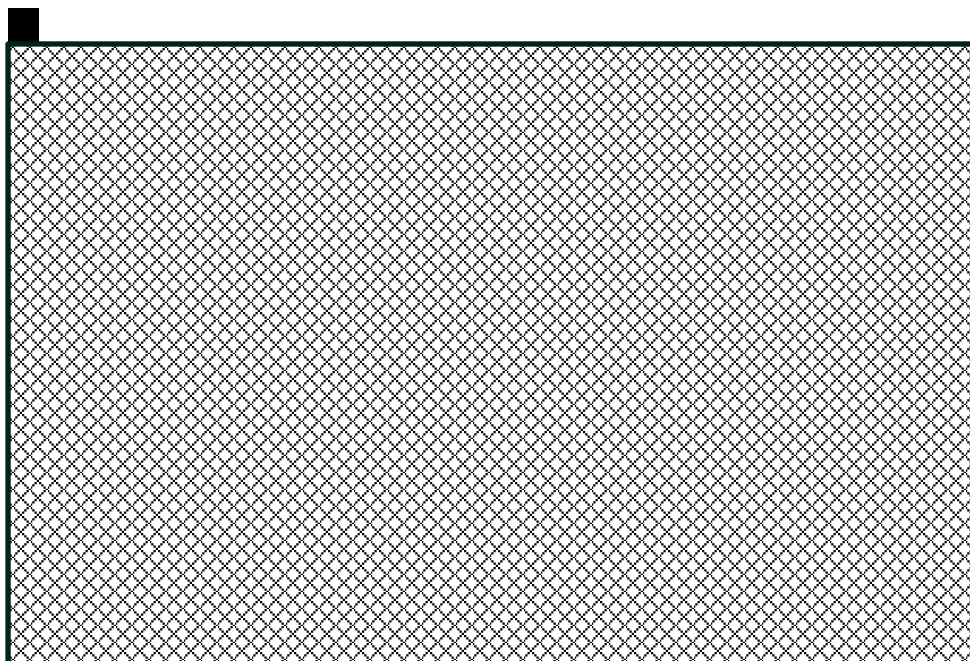
Figur 3. Kaplan-Meier kurve for RFS (ITT, 33 mdr. opfølgning) uden censurering for allo-SCT

På Figur 3 er der ikke censureret for allo-SCT. Det ændrer ikke kurvens overordnede forløb, men giver en lidt længere maksimal opfølgning af RFS.

INO-VATE

PFS er et sekundært effektmål, og ved seneste opfølgning (≥ 2 år) var medianen for PFS 1,7 mdr. (95 % CI: 1,4; 2,1 mdr.) (7). I INO-VATE måtte patienterne også gerne modtage efterfølgende behandlinger med bl.a. allo-SCT, hvilket 22 % af patienterne fik.

EFS-kurverne for ZUMA-3 og INO-VATE er sammenlignet i Figur 4



Figur 4. Event-fri overlevelse ZUMA-3 (fase 1+2, 26+ år ITT-population) vs. INO-VATE



Medicinerådets vurdering af RFS

Medicinerådet vurderer, at median RFS for de to studier ikke er et relevant sammenligningsgrundlag, da medianen er meget påvirket af de mange events, der tælles på dag 0. Hazard ratioen kan heller ikke bruges til at vurdere forskellen mellem de to kurver, da der ikke er proportionelle hazards og fordi forskellen også her, er meget påvirket af de mange events på dag 0. Derudover medfører de mange forskelle mellem patientpopulationerne i studierne, at sammenligningen er meget usikker.

Medicinerådet baserer derfor vurderingen på RFS-data fra ZUMA-3-studiet alene.

På Figur 2 er alle ucensurerede patienter relapset efter 40 mdr. Der er 9 patienter tilbage, som stadig er i remission, men der følges ikke op på effektmålet længere. Medicinerådet vurderer derfor, at der ikke optræder et plateau på kurven.

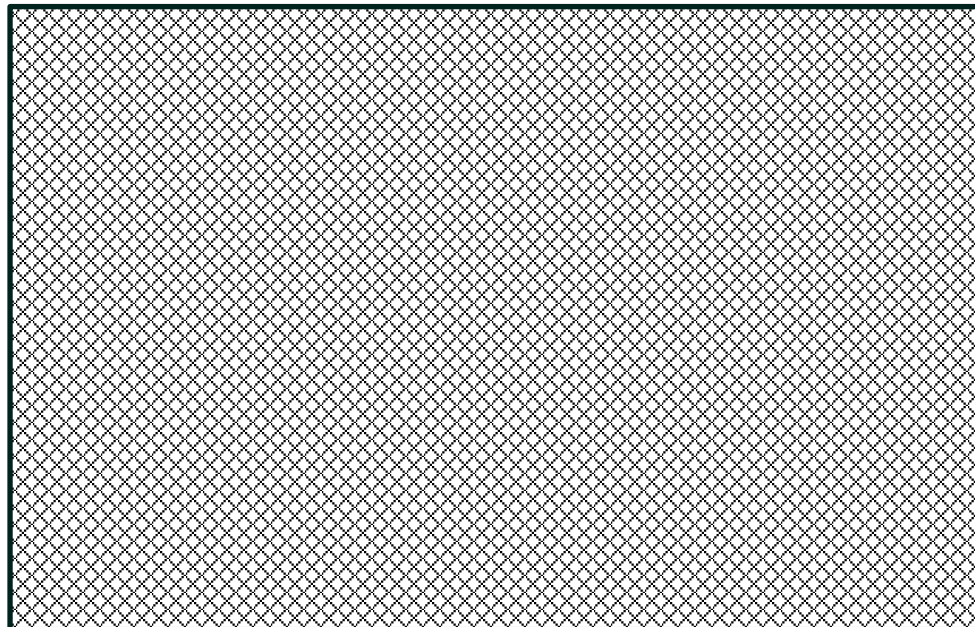
2.4.4 Samlet overlevelse (OS)

Samlet overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til død uanset årsag og var et sekundært effektmål i ZUMA-3. Ved seneste opfølgning (██████████) var medianen for OS 23,5 mdr. i ZUMA 3 studiet.

I INO-VATE-studiet var OS et sekundært effektmål, og ved seneste opfølgning (mediant 29,6 mdr.) var medianen for OS 6,2 mdr. Data er sammenlignet i Figur 5.

Hazard ratioen for den ujusterede sammenligning er

██████████



Figur 5. Samlet overlevelse ZUMA-3 (fase 1+2, 26+ år ITT-population) vs. INO-VATE



Medicinrådets vurdering af OS

Medicinrådet vurderer, at behandling med brexu-cel øger overlevelsen ift. behandling med kemoterapi, men at det ikke er muligt at kvantificere forskellen. Det skyldes, at den ujusterede sammenligning af OS-data fra de to forskellige studier er behæftet med usikkerhed, da det ikke er muligt at tage højde for forskellene mellem patienterne i de to studier. Derudover er patienterne i kemoterapiarmen underbehandlet ift. patienterne i dansk klinisk praksis.

2.4.5 Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har indsendt resultater fra ZUMA-3, hvor patienternes helbredsrelaterede livskvalitet blev målt med EQ-5D-5L. EQ-5D-5L er et generisk spørgeskema, som evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression. Disse data anvendes til estimering af patienternes helbredsrelaterede livskvalitet og danner grundlag for de nytteværdier der tillægges de forskellige helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske models estimering af QALY. EQ-5D-5L-spørgeskemaet indeholder ud over de fem spørgsmål til domænerne beskrevet ovenfor, en visuel analog skala (EQ-VAS), der giver et aggregeret estimat for patientens selvrapporterede helbredstilstand på en skala fra 0 til 100 (0 og 100 er hhv. det værst og det bedst tænkelige helbred).

I ZUMA-3 blev der indsamlet data om helbredsrelateret livskvalitet i en post-hoc-analyse. Populationen bestod udelukkende af de patienter i fase 2 MITT populationen (n=55), der jævnfør EMAs indikation var mindst 26 år og som blev behandlet med brexu-cel. Data for blev indsamlet før infusion og ved dag 28 samt efter 3, 6, 12, 15, 18 og 24 måneder. Antal besvarelser til de forskellige opfølgningstidspunkter fremgår af Tabel 6.

Tabel 6. Overblik over antal fuldførte EQ-5D-5L-besvarelser i ZUMA-3

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"	Antal besvarelser	% fuldførte svar
Baseline (før infusion)	■	■	■
Dag 28	■	■	■
3 måneder	■	■	■
6 måneder	■	■	■
9 måneder	■	■	■
12 måneder	■	■	■
15 måneder	■	■	■
18 måneder	■	■	■
24 måneder	■	■	■



Tabel 7. HRQoL-resultater målt ved EQ-5D-5L i ZUMA-3

Tidspunkt	EQ-5D-5L		EQ-VAS	
	Antal besvarelser	Gennemsnitlig score på de 5 domæner (SE)	Antal besvarelser	Gennemsnitlig VAS score (SD)
Baseline (før infusion)	■	■	■	■
Dag 28	■	■	■	■
3 måneder	■	■	■	■
6 måneder	■	■	■	■
9 måneder	■	■	■	■
12 måneder	■	■	■	■
15 måneder	■	■	■	■
18 måneder	■	■	■	■
24 måneder	■	■	■	■

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Data viser ikke en forskel i helbredsrelateret livskvalitet fra baseline til 2 år efter infusion af brexu-cel for patienterne i ZUMA-3. Medicinrådet vurderer, at data er behæftet med usikkerhed, da antallet af besvarelser falder meget efter den første måned og igen efter 6 måneder.

Medicinrådet bemærker, at data vedr. helbredsrelateret livskvalitet fra ZUMA-3 umiddelbart fremstår overestimeret i forhold til den reelle patientpopulation i dansk klinisk praksis. Denne vurdering beror på, at de patienter, der kandiderer til behandling med brexu-cel i dansk klinisk praksis vil være patienter, der oftest har modtaget flere tidligere behandlingslinjer og derfor må forventes at have senfølger. Dertil vurderer Medicinrådet, at denne potentielle overestimering af patienternes livskvalitet kan være forklaret af, at studiedesignet er et ukontrolleret studie.

Der er ikke brugt de samme redskaber til at måle livskvalitet i ZUMA-3 og INO-VATE, og der er ikke lavet en sammenlignende analyse.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata er sammenlignet mellem ZUMA-3 og kemoterapi-armen i INO-VATE. For brexu-cel er data baseret på mITT populationen, som svarer til EMA-indikationen (n=63). I Tabel 8 ses et overblik over sikkerhedsdata fra de to studier. Alle patienterne oplevede mindst én uønsket hændelse og alvorlige uønskede hændelser (CTCAE $\geq$ grad 3) forekom hos 78 % i brexu-cel-armen og 97 % i kemoterapiarmen.

**Tabel 8. Overblik over sikkerhedsdata**

	ZUMA-3 (N=63)	INO-VATE (N=143)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønsket hændelse, n (%)	■	143 (100 %)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse ($\geq$ grad 3), n (%)	■	138 (97 %)

I Tabel 9 rapporteres alle alvorlige uønskede hændelser med en hyppighed på ≥ 5 %, som er registreret enten i ZUMA-3 (med en opfølgning på 45 måneder), eller i INO-VATE (med 29 måneders opfølgning).

Tabel 9. Alvorlig uønsket hændelse med en hyppighed på ≥ 5 %

Uønsket hændelse	ZUMA-3 (N=63)	INO-VATE (N=143)		
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)	■	NR	NR	NR
Feber	■	NR	4 (2,80 %)	NR
Hypotension	■	NR	1 (0,70 %)	NR
Anæmi	■	NR	50 (34,97 %)	NR
Hypofosfatæmi	■	NR	NR	NR
Hypoksi	■	NR	NR	NR
Nedsat trombocytal	■	NR	NR	NR
Nedsat neutrofilal	■	NR	NR	NR
Encefalopati	■	NR	NR	NR
Afasi	■	NR	NR	NR
Forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)	■	NR	1 (0,70 %)	NR
Forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)	■	NR	1 (0,70 %)	NR
Hyperglykæmi	■	NR	NR	NR



Uønsket hændelse	ZUMA-3 (N=63)		INO-VATE (N=143)	
Hypokalkæmi	■	NR	1 (0,70 %)	NR
Nedsat leukocytal	■	NR	NR	NR
Neutropeni	■	NR	54 (37,76 %)	NR
Hypertension	■	NR	NR	NR
Trombocytopeni	■	NR	70 (48,95 %)	NR
Febril neutropeni	■	NR	65 (45,45 %)	NR
Leukopeni	■	NR	36 (25,17 %)	NR
Lymfopeni	■	NR	24 (16,78 %)	NR

NR: ikke rapporteret

I INO-VATE er de hyppigst rapporterede uønskede hændelser: trombocytopeni (48,95 %), febril neutropeni (45,45 %), neutropeni (37,76 %) og anæmi (34,97 %).

I ZUMA-3 var de hyppigst rapporterede uønskede hændelser:

■
■.

Derudover er cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) og *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome* (ICANS) potentielt alvorlige uønskede hændelser, som er relateret til behandling med CAR-T. Både CRS og ICANS opstår indenfor de første 14 dage efter infusion. CRS er registreret hos ■ af patienterne i ZUMA-3. ICANS er hændelser der involverer centralnervesystemet og kan vise sig som forskellige neurologiske symptomer. Hændelser i ZUMA-3, der kan være relateret til ICANS er samlet i Tabel 10 for ZUMA-3.

Tabel 10. ICANS der er relateret til behandling med CAR-T

	Alle	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

Shah et. al beskriver i en publikation fra 2021, at den mediane debut og varighed af CRS var hhv. 5 dage (IQR, 3–7) og 7,5 dage (IQR, 5–18) og at den mediane debut og varighed



for ICANS var 9 dage (IQR, 7–11) og 7 dage (IQR, 4–11) (14). Senere publikationer beskriver ingen ændringer i grad eller håndtering af CRS eller ICANS (15).

Der er rapporteret to uønskede hændelser af grad 5, som er vurderet at være relateret til behandling med brexu-cel: 1 patient fik forhøjet intrakranielt tryk og en anden septisk chock (5,15).

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at de uønskede hændelser i kemoterapiarmen i INO-VATE er velkendt og håndterbar i forhold til dansk klinisk praksis, men at patienterne i studiet er behandlet med kemoterapi, der ikke er helt så toksisk som de kombinationer, man bruger i nuværende dansk klinisk praksis.

Medicinrådet vurderer, at det ved behandling med brexu-cel er særligt CRS og ICANS af grad ≥ 3 , der er alvorlige og kan medføre indlæggelse, behandling på intensiv afdeling og irreversible, livstruende skader. De fleste af disse hændelser forekom i studiet indenfor den tidsperiode, hvor patienterne var indlagt efter infusion med brexu-cel. Medicinrådet vurderer derfor, at disse hændelser i de fleste tilfælde vil være håndterbare. Derudover er der usikkerhed ift. langtidsbivirkningerne efter behandling med brexu-cel og som beskrevet i afsnit 1.3 anbefales det, at patienterne monitoreres livslangt for sekundære maligniteter.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Som beskrevet i afsnit 2.3 er der usikkerhed om sammenligneligheden af data fra ZUMA-3 og INO-VATE, pga. mange forskelle mellem studiepopulationen.

Medicinrådet vurderer, at alle forskellene mellem populationerne har betydning for patienternes prognose, men at det i høj grad er antallet af tidligere behandlinger, der har betydning. Patientpopulationerne i de to studier er meget forskellige, og en sammenligning mellem dem vil medføre en systematisk skævhed, som giver usikkerhed om effektforskellen. Det er vanskeligt at vurdere, om patienterne i ZUMA-3 har en bedre eller dårligere prognose end patienterne i dansk klinisk praksis

Ansøgers uforankrede MAIC-analyse kunne ikke bidrage med et mere sikkert datagrundlag end en ujusterede sammenligning. Sammenligningen af data fra de to studier er derfor behæftet med betydelig usikkerhed.

Sammenligningen af RFS-data mellem de to studier var ikke meningsfuld og relapsfri overlevelse er derfor vurderet alene på baggrund af ukontrolleret data fra ZUMA-3.

Derudover vurderer Medicinrådet, at behandlingerne i INO-VATE ikke svarer til dansk klinisk praksis. Patienterne i studiet bliver underbehandlet i forhold til dansk klinisk praksis, og effekten kan derfor være underestimeret i komparator-armen.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med brexu-cel sammenlignet med kemoterapi for patienter på 26 år og derover med recidiveret eller refraktært B-celleprækursor akut lymfatisk leukæmi. Analysen er baseret på ekstrapoleret OS- og RFS-data fra en ujusteret indirekte sammenligning af data fra ZUMA-3 og INO-VATE gennemgået i afsnit 2.4. I den sundhedsøkonomiske model er der anvendt et data cut med en median opfølgningstid på [REDACTED] (interval: [REDACTED]). På trods af, at et nyere data cut med en median opfølgningstid på [REDACTED] (interval: [REDACTED]) er tilgængeligt, har ansøger valgt ikke at opdatere modellen med disse data, da der ikke er en betydelig forskel mellem de to data cuts.

I analysen anvendes data for kemoterapi-armen (FLAG, MXN/Ara-C eller HIDAC) i INO-VATE-studiet til at estimere effekten af FLAG-IDA, som er den relevante komparator i dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer, at patienterne i studiet bliver underbehandlet i forhold til dansk klinisk praksis, og at effekten derfor kan være underestimeret i komparator-armen (se afsnit 2.3.3). Ved beregning af omkostningerne benyttes FLAG-IDA.

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse består af to scenarier, der adskiller sig fra hinanden ved valg af parametrisk fordeling for OS for brexu-cel. De to scenarier kan betragtes som et spænd over mulige scenarier med det tilgængelige data, se detaljeret begrundelse for valg af scenarier i afsnit 3.2.3.

I den sundhedsøkonomiske gennemgang dækker *relaps* både over patienter, der har haft et relaps eller er behandlingsrefraktære.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år efter første år. I modellen anvender ansøger en tidshorisont på [REDACTED] samt en gennemsnitsalder på [REDACTED], når patienter indtræder i modellen. Modellen tager udgangspunkt i cykler af 7 dages varighed, og ansøger anvender ikke halv-cyklus korrektion (*half-cycle correction*), da cykluslængden anses for at være tilstrækkeligt kort til at halv-cyklus korrektion ikke er relevant.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet vurderer, at ansøgers analyseperspektiv kan danne grundlag for vurderingen. På baggrund af denne vurdering anvender Medicinrådets ansøgers valg af analyseperspektiv i begge scenarie analyser.



3.2 Model

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk model bestående af et beslutningstræ kombineret med en partitioned survival-model. Beslutningstræet anvendes i modellen til at belyse de omkostninger og effekter, der er forbundet med patienter, som er blevet indstillet til behandling med brexu-cel og derfor modtager forbehandling, men som af forskellige årsager ikke gennemfører infusionen med brexu-cel. Det er derfor udelukkende de patienter, som i beslutningstræet modtager infusion med brexu-cel, der overgår til den efterfølgende partitioned survival-model.

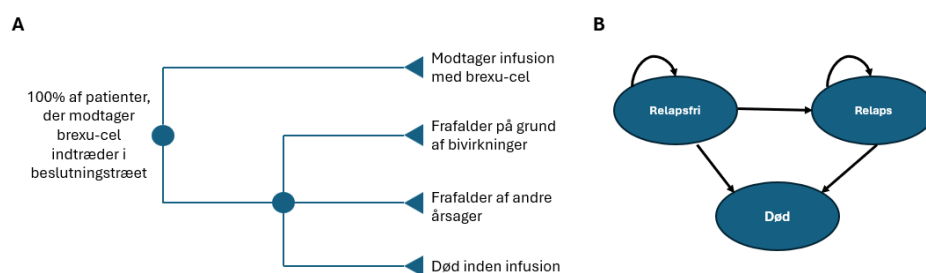
Andelen, der modtager infusionen, svarer til 77,78 % af den samlede population og er baseret på observationer fra ZUMA-3-studiet. For kemoterapi-armen starter alle patienter direkte i partitioned survival-modellen.

Partitioned survival-modellen, som ansøger anvender, består af tre helbredsstadier:

- Relapsfri sygdom (RFS): Patienterne starter i dette stadie
- Relaps: Patienter, der oplever et relaps eller er refræktære på behandlingen, overgår til relaps-stadiet, hvorefter de kun kan rykke videre til stadiet død
- Død

Modelstrukturen er præsenteret Figur 6. I partitioned survival-modellen starter alle patienterne i RFS-stadiet, hvorfra deres bevægelse gennem modellen modelleres på baggrund af ekstrapoleret OS- og RFS-data, se hhv. afsnit 3.2.2 og 3.2.3.

Patienternes tid i RFS-stadiet bestemmes ud fra den modellerede kurve for RFS. Den samlede tid, patienterne befinder sig i relaps-stadiet, estimeres ud fra de modellerede RFS- og OS-kurver, som den andel af patienter, der hverken befinder sig i RFS-stadiet eller i stadiet død. Fra relaps-stadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af den modellerede OS-kurve.



Note: Relaps dækker både over patienter, der har haft et relaps eller er behandlingsrefraktære.

Figur 6. Ansøgers sundhedsøkonomiske model (A): Brexu-cel pre-infusion beslutningstræ (B): partitioned survival model

Tabel 11 viser den gennemsnitlige modellerede tid i RFS-stadiet og den samlede overlevelse målt i år i ansøgers model.



Tabel 11. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadiernes behandling, RFS og OS i ansøgers model

Behandling	RFS [år]	OS [år]
Brexu-cel	■	■
Kemoterapi	0,23	1,75

Note: Relapsfri overlevelse (RFS), samlet overlevelse (OS). Relaps dækker både over patienter, der har haft et relaps eller er behandlingsrefraktære.

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet vurderer, at ansøgers model og modelstruktur kan danne grundlag for vurderingen.

3.2.1 Kureringsantagelse

I modellen antager ansøger, at patienter, der er i live efter 4 år, betragtes som kurerede, også selvom patienterne har oplevet et relaps eller er refraktære på behandlingen. Derudover antager ansøger, at patienter, der anses for at være kurerede, har en firedoblet dødelighed sammenlignet med baggrundsbefolkningen, samt en nytteværdi tilsvarende den almene danske befolkning på 0,90. Ansøger anvender denne kureringsantagelse i begge behandlingsarme.

Medicinerådets vurdering af kureringsantagelse

Medicinerådet bemærker, at den måde, hvorpå ansøger har indlagt kureringsantagelsen i modellen resulterer i, at ca. ■ af patienterne i brexu-cel-armen betragtes som kureret ved år 4 på trods af, at RFS-data fra ZUMA-3 viser, at samtlige ikke-censurerede patienter har haft et relaps eller er behandlingsrefraktære ved kureringstidspunktet. Medicinerådet vurderer derfor, at RFS-data fra ZUMA-3 ikke støtter op om ansøgers antagelse om, at patienterne der er i live efter 4 år, er kureret. En indikation på kurativ effekt vil almindeligvis være, at KM-kurven for RFS flader ud og danner et længerevarende plateau. Medicinerådet vurderer, at man ikke kan anvende et plateau på OS-kurven til at konkludere, at patienter er kurerede, når RFS-kurven ikke viser et tilsvarende plateau. Medicinerådet ekskluderer derfor ansøgers kureringsantagelse, da det tilgængelige studiedata ikke understøtter denne antagelse.

3.2.2 Ekstrapolering af RFS

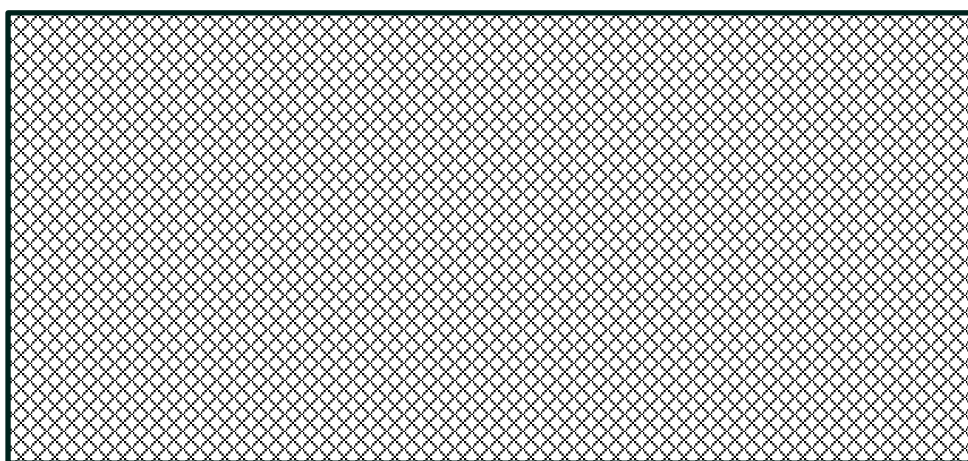
Da opfølgningsperioden i ZUMA-3 og INO-VATE er kortere end den tidshorisont, der anvendes i analysen, er det nødvendigt at fremskrive det observerede RFS-data, for at kunne estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger ved brug af brexu-cel sammenlignet med kemoterapi til den pågældende indikation. Da formålet er at estimere forskelle i effekt og omkostninger over et fuldt behandlingsforløb, er Medicinerådet nødt til at anvende det tilgængelige data for RFS, selv om sammenligningen i afsnit 2.4.3 beskrives som meget usikkert. De usikkerheder, der beskrives i afsnittet, gør sig også gældende for den sundhedsøkonomiske analyse.



Ekstrapoleringen af RFS-data er udelukkende modelleret på baggrund af de patienter, som opnår respons.

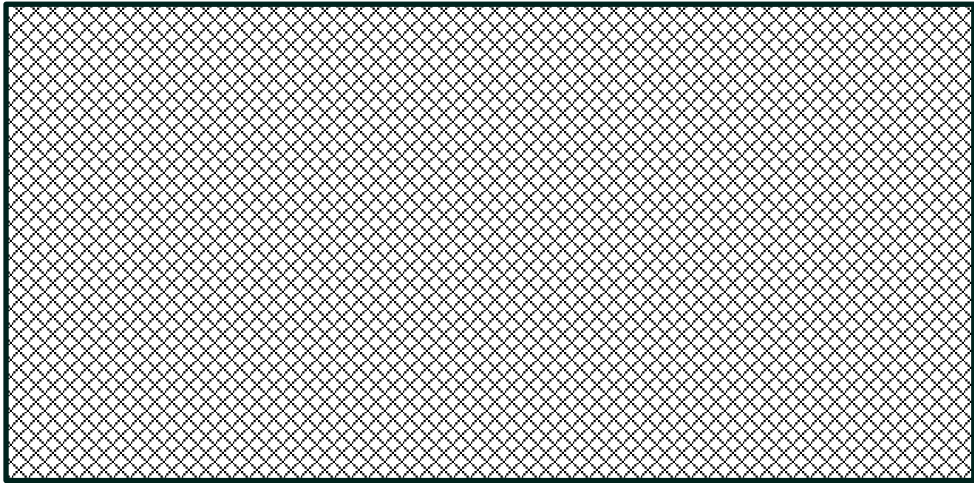
Ansøger vurderer, at hazardraterne for det observerede RFS-data for brexu-cel og kemoterapi ikke kan antages at være proportionale, da virkningsmekanismerne for de to behandlinger adskiller sig fra hinanden. Ekstrapoleringen af RFS blev derfor udført separat for brexu-cel ved hjælp af *Individual patient data* (IPD) fra ZUMA-3-studiet og for kemoterapi ved hjælp af pseudo-IPD genereret ud fra en algoritme beskrevet af Guyot et al. (16). Til at ekstrapolere det observerede RFS-data for brexu-cel og kemoterapi har ansøger testet seks standard parametriske modeller, se Figur 7 og Figur 8. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion vælger ansøger at anvende en log-normal fordeling til at ekstrapolere RFS-data for begge behandlingsarme, se Figur 9 og Figur 10. Ansøger antager, at der vil være et kureringstidspunkt ved 48 måneder for begge behandlingsarme (nærmere beskrivelse af denne antagelse, se afsnit 3.2.1).

Derfor anvender ansøger udelukkende det ekstrapolerede data frem til 48 måneder, hvorefter patienterne antages at have en overdødelighed svarende til 4 gange dødeligheden for baggrundsbefolkningen. Ansøger anvender en log-normal fordeling til at ekstrapolere RFS-data frem til kureringstidspunktet.



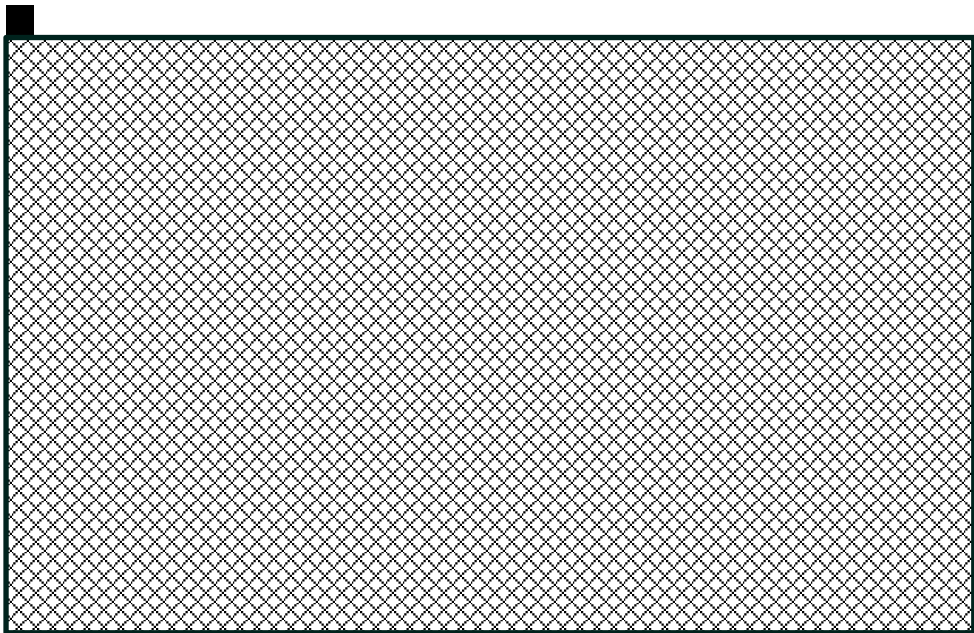
Note: Relaps dækker både over patienter, der har haft et relaps eller er behandlingsrefraktære.

Figur 7. Ekstrapoleringer af RFS for patienter, der modtog brexu-cel



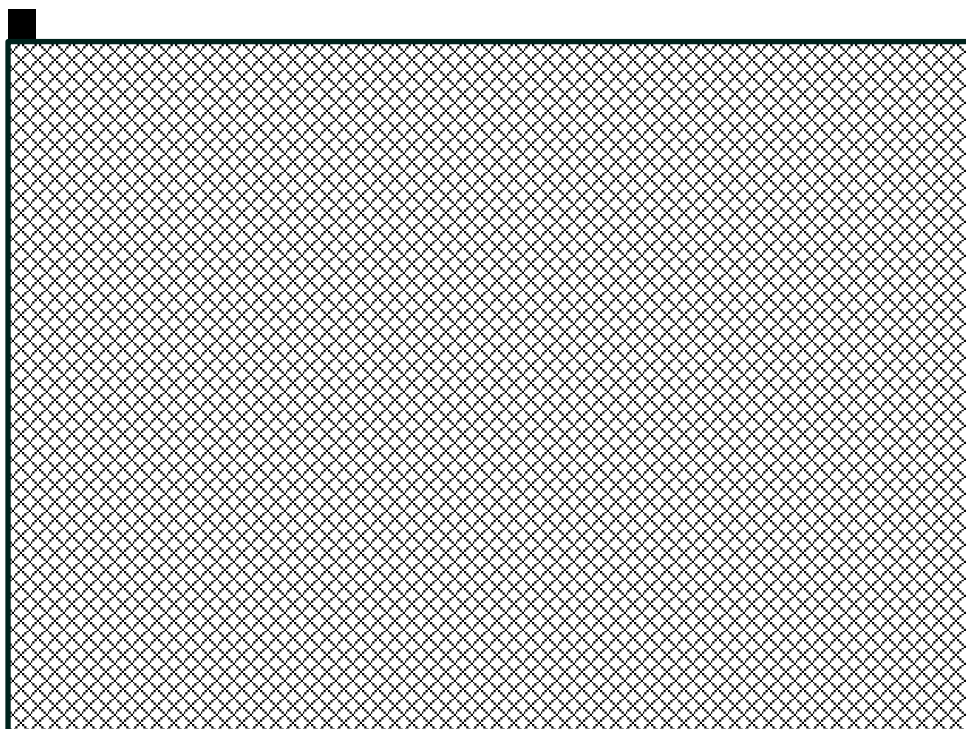
Note: Relaps dækker både over patienter, der har haft et relaps eller er behandlingsrefraktære.

Figur 8. Ekstrapolering af RFS for patienter, der modtog kemoterapi



Note: Relaps dækker både over patienter, der har haft et relaps eller er behandlingsrefraktære.

Figur 9. Den observerede og ekstrapolerede kurve for relapsfri overlevelse (RFS) for patienter, som modtog behandling med brexu-cel i ansøgers analyse



Note: Relaps dækker både over patienter, der har haft et relaps eller er behandlingsrefraktære.

Figur 10. Den observerede og ekstrapolerede kurve for relapsfri overlevelse (RFS) for patienter, som modtog behandling med kemoterapi i ansøgers analyse

Medicinrådets vurdering af ekstrapolering af RFS

Da patienterne i ZUMA-3 havde muligheden for behandling med allo-SCT efter behandling med brexu-cel, se afsnit 3.2.3, fjerner Medicinrådet censurering for allo-SCT på RFS-kurven for brexu-cel.

Medicinrådet bemærker, at RFS-data viser, at samtlige ikke-censurerede patienterne har haft et relaps eller er behandlingsrefraktære ved år 4. Medicinrådet vurderer derfor, at det nuværende tilgængelige studiedata ikke understøtter en antagelse om, at mange patienter vil være relapsfri eller respondere på behandlingen på længere sigt. Medicinrådet vurderer derfor, at gompertz-fordelingen er den mest klinisk plausible fordeling til ekstrapolering af RFS for brexu-cel, da denne fordeling estimerer den laveste andel patienter i RFS-stadiet efter 4 år (ca. 3 %). På den baggrund anvender Medicinrådet gompertz-fordelingen til ekstrapolering af RFS for brexu-cel i begge scenarieanalyser.

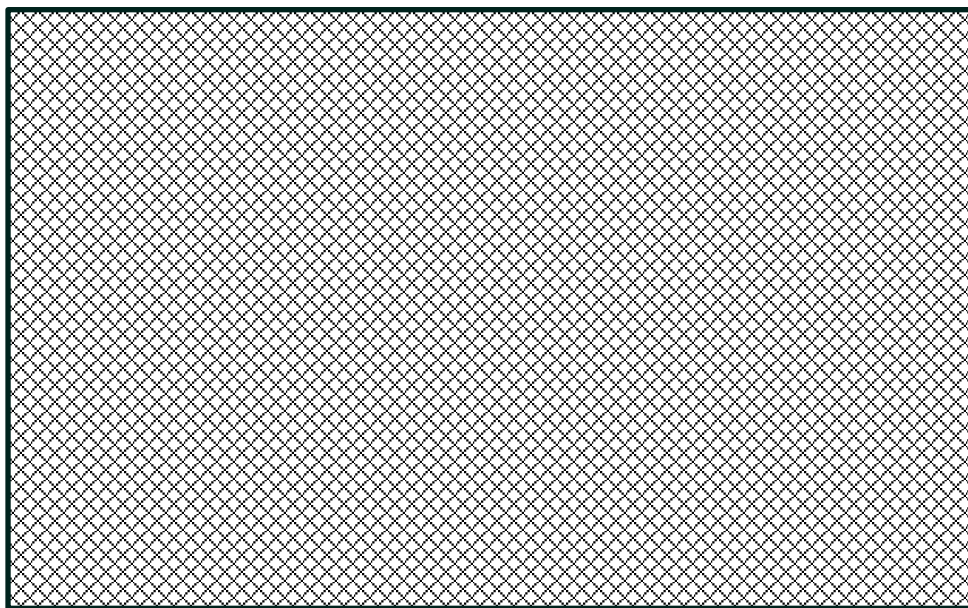
Medicinrådet vurderer, at ansøgers valg om at anvende en log-normal fordeling til ekstrapolering af RFS for kemoterapi-armen underestimerer den relapsfrie overlevelse. Denne vurdering beror på, at KM-data fra INO-VATE viser, at ca. [redacted] af patienterne i komparator-armen er relapsfrie efter ca. to år. Medicinrådet anvender derfor generaliseret gamma som fordelingsfunktion til ekstrapolering af RFS for kemoterapi-armen. Denne fordeling både giver det bedste statistiske fit og estimerer en andel relapsfrie patienter efter cirka to år, som ligger tættest på de observerede data fra det kliniske studie. Medicinrådet vurderer desuden, at patienter i kemoterapi-armen i dansk



klinisk praksis vil kunne tilbydes allo-SCT ved opnået komplet respons.

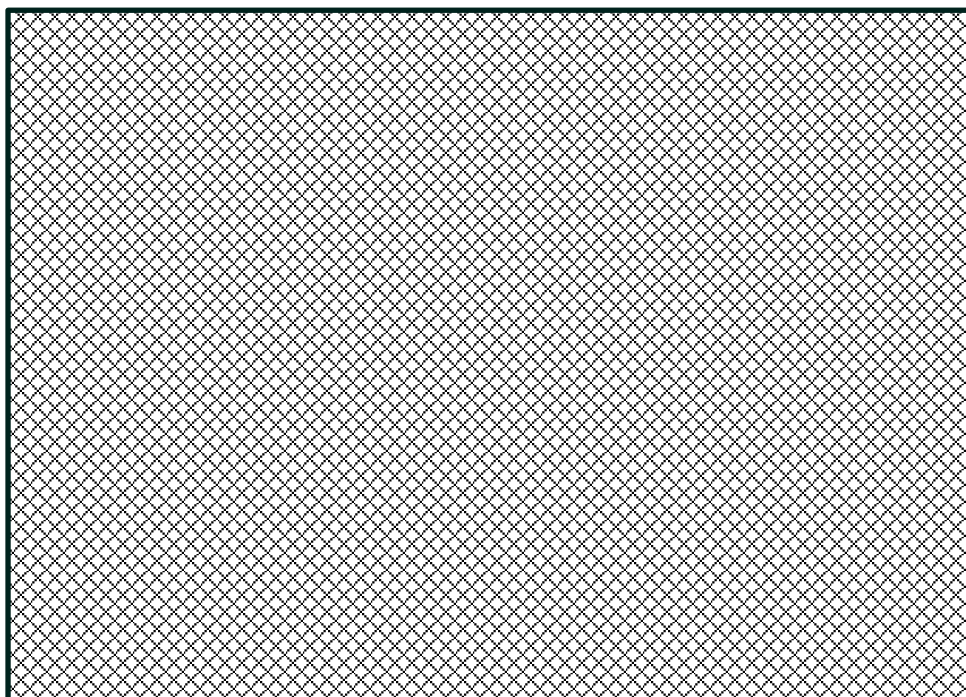
Det vurderes derfor som klinisk plausibelt, at en mindre andel af patienterne kan være relapsfrie efter to år, hvilket er en udvikling, som alene afspejles i den generaliserede gamma-fordeling.

Medicinrådet fjerner derudover ansøgers kureringsantagelse jf. afsnit 3.2.1 og anvender derfor ekstrapoleringerne af RFS i hele tidshorisonten.



Note: Relaps dækker både over patienter, der har haft et relaps eller er behandlingsrefraktære.

Figur 11: Den observerede og ekstrapolerede kurve for relapsfri overlevelse (RFS) for patienter, som modtog behandling med brexu-cel i Medicinrådets scenarieanalyser

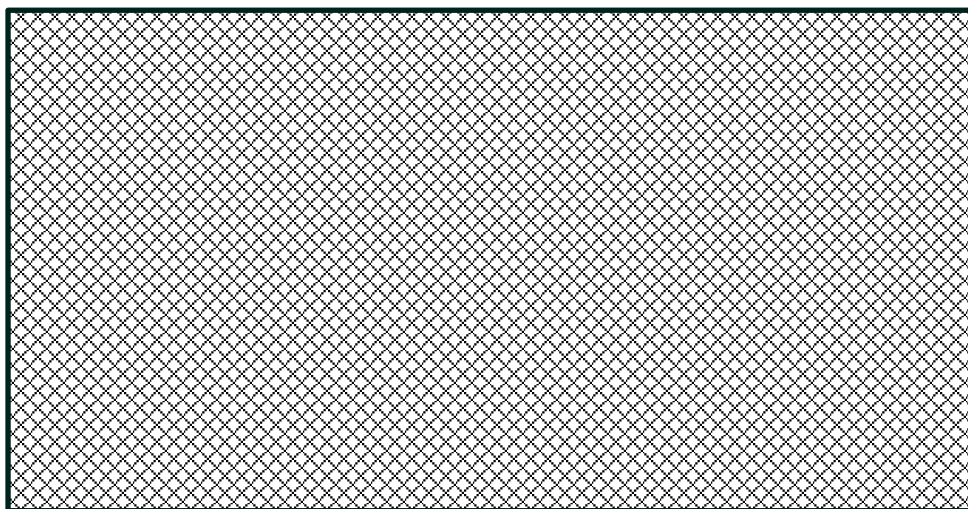


Note: Relaps dækker både over patienter, der har haft et relaps eller er behandlingsrefraktære.

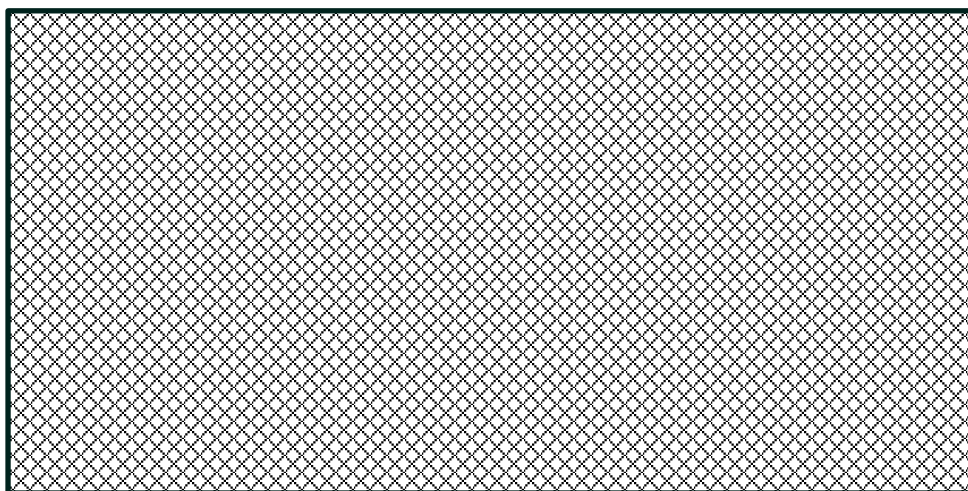
Figur 12. Den observerede og ekstrapolerede kurve for relapsfri overlevelse (RFS) for patienter, som modtog behandling med i Medicinrådets scenarieanalyser

3.2.3 Ekstrapolering af OS

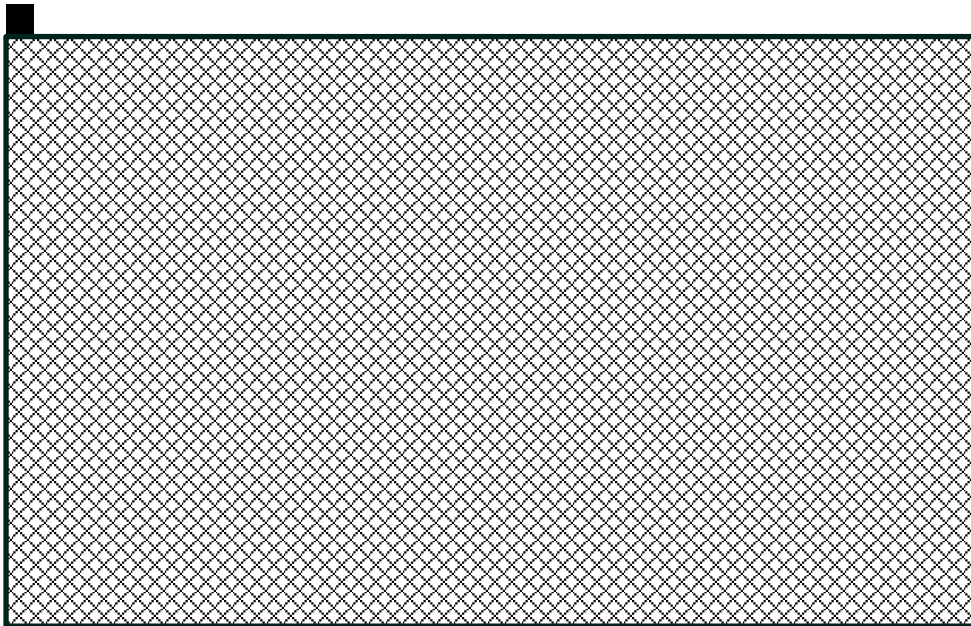
Da modellens tidshorisont er længere end studierne opfølgningstider, er det også nødvendigt at ekstrapolere data for OS. Ansøger antager, med samme begrundelse som ved RFS, at antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt. Ansøgers ekstrapolering af OS blev derfor tilpasset uafhængigt for brexu-cel ved brug af IPD fra ZUMA-3-studiet og for kemoterapi ved brug af pseudo-IPD fra INO-VATE. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion vælger ansøger at anvende en log-normal fordeling til at ekstrapolere OS-data for begge behandlingsarme, se Figur 15 og Figur 16. Ansøger antager, at der vil være et kureringstidspunkt ved 48 måneder for begge behandlingsarme (nærmere beskrivelse findes i afsnit 3.2.1). Derfor anvender ansøger udelukkende det ekstrapolerede data frem til 48 måneder, hvorefter patienterne antages at have en overdødelighed svarende til fire gange dødeligheden for baggrundsbefolkningen.



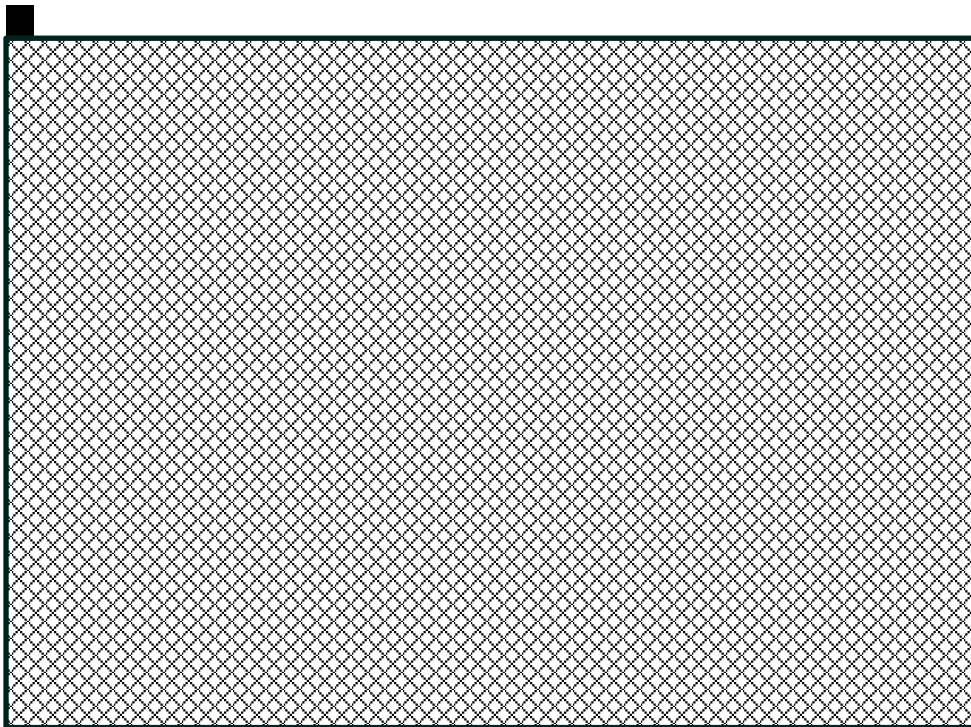
Figur 13. OS ekstrapoleringer for patienter, der modtog brexu-cel



Figur 14. OS ekstrapoleringer for patienter, der modtog kemoterapi



Figur 15. Den observerede og ekstrapolerede kurve for samlet overlevelse (OS) for patienter, som modtog behandling med brexu-cel i ansøgers analyse



Figur 16. Den observerede og ekstrapolerede kurve for samlet overlevelse (OS) for patienter, som modtog behandling med kemoterapi i ansøgers analyse



Medicinrådets vurdering af ekstrapolering af OS

Medicinrådet bemærker, at en andel af patienterne i både ZUMA-3- og INO-VATE-studierne har modtaget allo-SCT efter initial behandling med enten brexu-cel eller kemoterapi. Grundet usikkerhed omkring, hvorvidt allo-SCT vil blive tilbudt til patienter, som tidligere har modtaget CART-T i dansk klinisk praksis er Medicinrådet opmærksom på, at overlevelsedata fra ZUMA-3 potentielt overestimerer den forventede effekt i en dansk kontekst, hvis allo-SCT ikke tilbydes som efterfølgende behandling. Et forsøg på at korrigere for denne overestimering vurderes dog at introducere yderligere usikkerheder i analyserne. Derfor vælger Medicinrådet at inkludere muligheden for efterfølgende allo-SCT i analysen, men med forbehold for de førnævnte usikkerheder.

Ved vurderingen af ekstrapoleringen af OS for brexu-cel bemærker Medicinrådet, at behandling med brexu-cel resulterer i en lang overlevelse efter patienterne bliver refraktære eller oplever relaps på behandlingen med brexu-cel. Dette er tilfældet i både det observerede KM-data og ved samtlige ekstrapoleringer. På det foreliggende datagrundlag er det ikke klart, hvorfor patienterne overlever så længe efter patienterne, bliver refraktære eller oplever relaps. Medicinrådet vurderer, at patienterne til den pågældende indikation almindeligvis vil have en gennemsnitlig overlevelse efter patienterne, bliver refraktære eller oplever relaps på behandling svarende til ca. 6 måneder. På baggrund af det tilgængelige data vurderer Medicinrådet derfor, at der er en væsentlig usikkerhed forbundet med antallet af langtidsoverlevende. På baggrund af denne usikkerhed vælger Medicinrådet at opstille to scenarier for brexu-cel baseret på to forskellige valg af parametrisk fordeling for OS.

I scenarie 1 antages en større andel langtidsoverlevende sammenlignet med scenarie 2. Til dette scenarie har Medicinrådet valgt log-normalfordelingen til ekstrapolering af OS, idet denne fordeling vurderes at give den mest klinisk plausible fremskrivning. Dette begrundes med, at KM-data fra ZUMA-3 viser, at 43 % af patienterne er i live efter tre år, hvilket log-normalfordelingen fremskriver. Selvom generaliseret gamma, gompertz og eksponentiel fordeling ligeledes estimerer en overlevelsandel på 43 % ved år 3, vurderer Medicinrådet, at både Gompertz og generaliseret gamma medfører klinisk implausible post-relapsoverlevelser på henholdsvis 11,88 og 9,4 år. Eksponentielfordelingen fravælges, da det ikke vurderes klinisk plausibelt, at overlevelsen for ALL-patienter falder med en konstant risiko over tid.

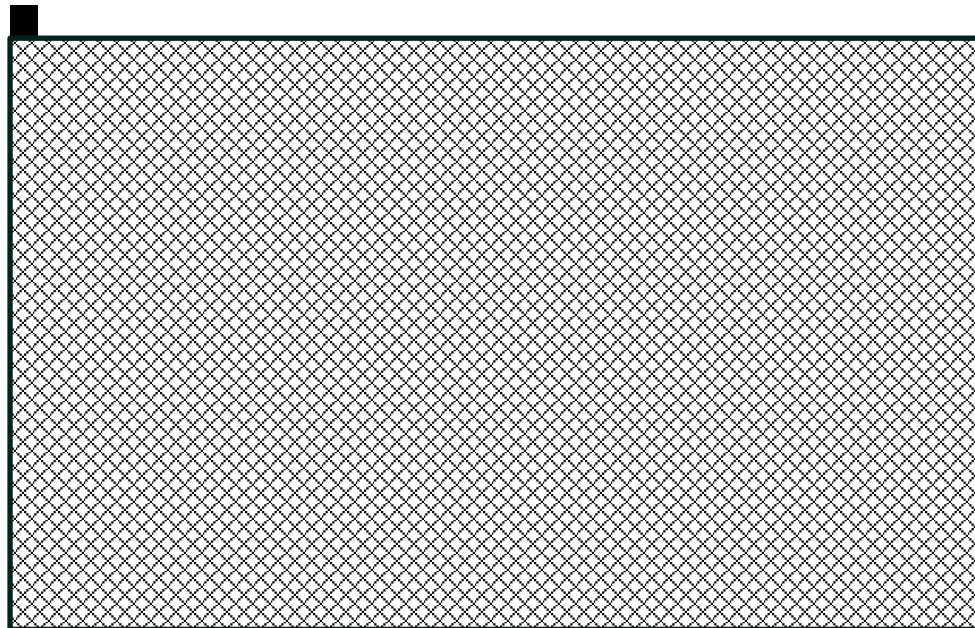
I scenarie 2 illustreres estimeres en lavere andel langtidsoverlevende i brexu-cel-armen. I dette scenarie forudsættes det derfor, at patienter behandlet med brexu-cel har en post-relapsoverlevelse svarende til det niveau, Medicinrådet vurderer som forventeligt efter et relaps eller, hvis patienterne er refraktære, hvilket svarer til ca. 6 måneder. Medicinrådet er dog opmærksom på, at ca. ■■■ af patienterne har modtaget efterfølgende behandling med allo-SCT, hvilket kan medføre en længere overlevelse. Medicinrådet vurderer, at ca. 40 % af ALL-patienter, der modtager allo-SCT, bliver langtidsoverlevende, hvilket svarer til ca. ■■■ af patienterne i brexu-cel-armen. Alle de parametriske fordelinger resulterer i en post-relaps overlevelse på over 2 år. Da gamma-fordelingen giver den korteste estimerede post-relapsoverlevelse på ca. 3,5 år, vælger Medicinrådet derfor at anvende gammafordelingen til ekstrapolering af OS for brexu-cel. Eksponentielfordelingen fravælges, på trods af, at den estimerer en kortere post-



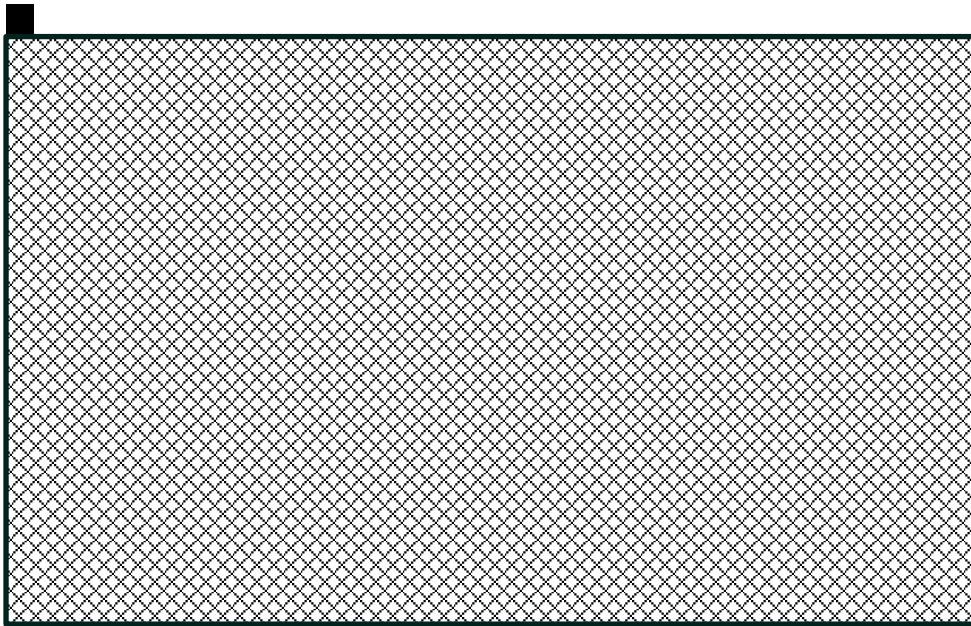
relapsoverlevelse, da Medicinrådet vurderer, at det ikke er klinisk plausibelt, at overlevelsen blandt ALL-patienter falder med en konstant risiko over tid. Medicinrådet er opmærksom på, at den estimerede OS for brexu-cel-armen i scenarie 2 er højere end forventet i dansk klinisk praksis for denne patientgruppe.

Ved valg af ekstrapoleringsmetode for OS i kemoterapi-armen vurderer Medicinrådet, at post-relaps overlevelsen for de cirka 78 % af patienterne, som ikke har modtaget allo-SCT som efterfølgende behandling, er begrænset til få måneder. Baseret på samme antagelser om langtidsoverlevelse blandt patienter, der har modtaget allo-SCT, som beskrevet ovenfor, estimerer Medicinrådet, at cirka 9 % i kemoterapi-armen vil være langtidsoverlevende som følge af allo-SCT. På den baggrund vurderes det, at kun gompertz-, log-logistisk-, generaliseret gamma- og log-normalfordelingerne resulterer i klinisk plausible ekstrapoleringer af OS i kemoterapi-armen. Medicinrådet anvender log-normalfordelingen, da denne giver den korteste post-relapsoverlevelse (ca. 8 måneder), hvilket kun udgør en begrænset overestimering ift. den forventede prognose.

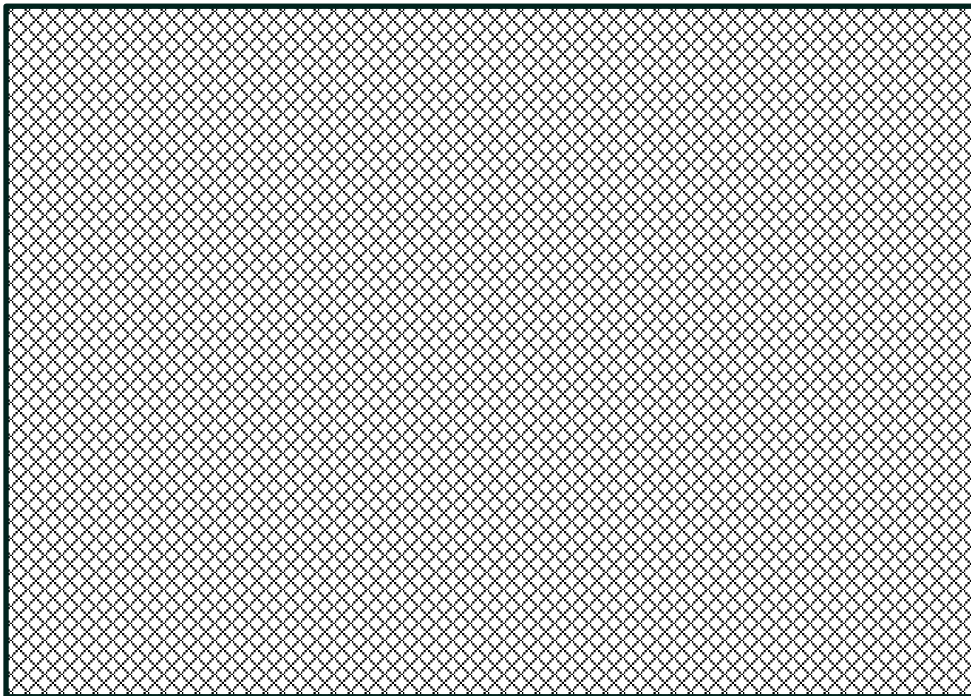
Medicinrådet fjerner derudover ansøgers kurerringsantagelse jf. afsnit 3.2.1 og anvender derfor ekstrapoleringerne af OS i hele tidshorisonten.



Figur 17. Den observerede og ekstrapolerede kurve for samlet overlevelse (OS) for patienter, som modtog behandling med brexu-cel i Medicinrådets scenarieanalyse 1



Figur 18. Den observerede og ekstrapolerede kurve for samlet overlevelse (OS) for patienter, som modtog behandling med brexu-cel i Medicinrådets scenarieanalyse 2



Figur 19. Den observerede og ekstrapolerede kurve for samlet overlevelse (OS) for patienter, som modtog behandling med kemoterapi i Medicinrådets scenarieanalyser



Tabel 12. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadiene behandling, RFS og OS i Medicinrådets model

Behandling	RFS [år]	OS [år]
Scenarie 1		
Brexu-cel	1,12	7,01
Kemoterapi	0,31	1,00
Scenarie 2		
Brexu-cel	1,12	4,60
Kemoterapi	0,31	1,00

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS). Relaps dækker både over patienter, der har haft et relaps eller er behandlingsrefraktære.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

3.3.1 Nyttевærdier

Som beskrevet i afsnit 2.4.5 blev der i ZUMA-3 indsamlet livskvalitetsdata ved brug af EQ-5D-5L. I den sundhedsøkonomiske model er besvarelserne fra spørgeskemaerne vægtet med danske præferencevægte baseret på Jensen et al. 2021 (17). Der blev leveret to versioner af data: Den første version præsenterede en oversigt over indeksresultater ved at bruge alle observationer i hver tidsperiode. Den anden version præsenterede en oversigt over indeksresultater ved at sammenlægge besøgene og tage gennemsnittet af indeksresultaterne for hver patient på tværs af flere observationer inden for tidsperioden. I den sundhedsøkonomiske model anvendes version 2 (sammenlagte observationer). Nyttевærdierne fra denne version blev beregnet ved hjælp af en mixed model repeated measures (MMRM) analyse og anvendt for både interventionsgruppen og komparatorgruppen. De anvendte nyttевærdier fremgår af Tabel 13. For kurerede patienter antager ansøger, at nyttевærdien stemmer overens med baggrundsbefolkningens nyttевærdi på 0,90.

Tabel 13. Helbredsrelateret livskvalitet nyttевærdier

	Nyttевærdi [95 % CI]	Instrument	Præferencevægte
Før infusion (baseline)		EQ-5D-5L	Danske vægte
RFS		EQ-5D-5L	Danske vægte
PD		EQ-5D-5L	Danske vægte
Kurerede patienter	Antages at være samme nyttевærdi som baggrundsbefolkningen	NA	NA



Medicinrådets vurdering af nytteværdier

På trods af de nævnte usikkerheder relateret til livskvalitetsdata opsummeret i afsnit 2.4.5 vælger Medicinrådet at anvende nytteværdierne fra studiedata. Medicinrådet er dog opmærksom på, at en overestimering af nytteværdierne kan have resulteret i en overestimering af QALY-gevinsten for brexu-cel sammenlignet med kemoterapi-armen grundet længere overlevelse samt længere tid i RFS-stadiet for patienter behandlet med brexu-cel. For at teste betydningen af den mulige overestimering af nytteværdierne på analysens resultat udfører Medicinrådet følsomhedsanalyser, som kan findes i afsnit 3.7.2. I følsomhedsanalyserne nedjusteres nytteværdierne med 10 % først for begge stadier og derefter udelukkende for RFS-stadiet. Medicinrådet ekskluderer ansøgers kureringsantagelse jf. afsnit 3.2.1, hvorfor nytteværdien, som ansøger antager for kurerede patienter, ikke anvendes i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse.

3.3.2 Fald i nytte relateret til bivirkninger

Ansøger inkluderer i modellen et nyttefald på -0,036 relateret til bivirkninger hos patienter behandlet med brexu-cel. Nyttet faldet er estimeret på baggrund af samme analyse som de resterende nytteværdier, hvilket er nærmere beskrevet i afsnit 3.3.1. Dette nyttefald inkluderes udelukkende i modellens første cyklus. For kemoterapi-armen anvendes ekstern litteratur til at kvantificere nyttefaldet relateret til bivirkninger. Det pågældende studie, som ansøger anvender, rapporterer om omkostningseffektiviteten af brexu-cel sammenlignet med blinatumomab, inotuzumab ozogamicin og salvage kemoterapi hos patienter med R/R B-ALL i USA (18).

Tabel 14. Fald i nytte relateret til bivirkninger

	Fald i nytte [95 % CI]	Instrument	Præferencevægte	Kilde
Fald i nytte relateret til bivirkninger for brexu-cel		EQ-5D-5L	Danske vægte	ZUMA-3
Fald i nytte relateret til bivirkninger for salvage kemoterapi	-0,16 [NA]	NA	NA	Shah et. al. 2022 (18)

Medicinrådets vurdering af fald i nytte relateret til bivirkninger

Medicinrådet anvender faldet i nytte relateret til bivirkninger for begge behandlingsarme, da denne inkludering har minimal betydning for analysens samlede resultat.

3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger inkluderet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, omkostninger til co-medicinering, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger.



3.4.1 Lægemiddelomkostninger

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

Brexu-cel er en engangsbehandling, der administreres som infusion. Baseret på observationer fra ZUMA-3-studiet antager ansøger, at 77,78 % af de patienter, der modtager forbehandling, også gennemfører infusionen. Den gennemsnitlige vægt og højde i modellen er henholdsvis 80,5 kg og 169,35 cm, og disse værdier er ligeledes baseret på data fra ZUMA-3. På baggrund af Du Bois-formlen estimerer ansøger et body surface area (BSA) på 1,92, som herefter benyttes til at beregne dosis for kemoterapi-armen.

Lægemiddelomkostningerne for kemoterapi-armen beregner ansøger på baggrund af den kombination af pakningsstørrelser, som vurderes at være den mest hensigtsmæssige kombination af pakker afhængigt af det nødvendige antal mg pr. dosis. De anbefalede doser samt ansøgers anvendte doser i modellen og omkostninger pr. administration fremgår af Tabel 15. Lægemiddelspild blev beregnet pr. gennemsnitlig patient.

Tabel 15. Anvendte doser anvendt i ansøgers hovedanalyse

Lægemiddel	Anbefalet dosis	Anvendt dosis i modellen
Brexu-cel	Engangsinfusion	Engangsinfusion
Kemoterapi		
Idarubicinhydrochlorid Accord	8 mg/m ² (3 dage pr behandlingscyklus)	15 mg
Cytarabin Accord	2 g/m ² dagligt i 5 dage i træk pr. 28-dages cyklus, op til 4 cyklusser.	3830 mg
Fludarabinphosphat "Ebewe"	30 mg/m ² dagligt i 5 dage i træk pr. 28-dages cyklus, op til 4 cyklusser.	57 mg
Filgrastim "Zarzio"	0,005 mg/kg i 9 dage	0,4025 mg

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 16. Desuden vurderer Medicinrådet, at man i dansk klinisk praksis maksimalt vil behandle patienter med to cyklusser af kemoterapi og ikke fire som antages af ansøger. Medicinrådet ændrer derfor antal behandlingscyklusser fra fire til to i komparator-armen. Foruden denne tilpasning anvender Medicinrådet ansøgers tilgang til estimering af lægemiddelomkostninger og lægemiddelspild.



Tabel 16. Lægemiddelpriiser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (juni, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Brexu-cel	1 x 10 ⁶ / kg kropsvægt	1 hætteglas	■	Amgros
Kemo-terapi (FLAG-IDA)				
Idarubicinhydrochlorid Accord	5 mg	1 hætteglas	■	Amgros
	10 mg	1 hætteglas	■	Amgros
Cytarabin Accord	1000 mg	1 hætteglas	■	Amgros
	2000 mg	1 hætteglas	■	Amgros
Fludarabinphosphat "Ebewe"	250 mg	1 hætteglas	■	Amgros
Filgrastim "Zarzio"	48 ME/0,5ml	5 hætteglas	■	Amgros
	70 ME/0,73 ml	5 hætteglas	■	Amgros
	30 ME/0,5 ml	5 hætteglas	■	Amgros
	12 ME/0,2 ml	5 hætteglas	■	Amgros

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af brexu-cel og kemoterapi på hospitalet. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med de inkluderede administrationer anvender ansøger danske DRG-takster. De anvendte DRG-takster samt dertilhørende administrationer er præsenteret i Tabel 17. Frekvenserne for diverse administrationer er baseret på ekstern litteratur i form af tidligere lægemiddelvurderinger udført af Medicinrådet eller NICE (19,20) (21).

Tabel 17. Omkostninger til lægemiddeladministration anvendt i ansøgers hovedanalyse

Sundhedssydelse	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Leukaferese	1 time	25.006	DRG 2025: 16M05
Intravenøs infusion	Afhængig af antallet af administrationer for hvert lægemiddel	2.136	DRG 2025: 17M98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Monitorering efter infusion med brexu-cel	Ifølge produktresuméet (SmPC) skal	51.697	DRG 2025: 17MA01, hæmatologisk sygdom uden specifik



Sundhedsydelse	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
	patienterne overvåges dagligt i de første 7 dage. Herefter skal overvågningen ske efter lægens skøn.		behandling, pat. mindst 18 år
Administrationsomkostning ved kemoterapi (kun aktuelt ved behandling med brexu-cel)	På 4., 3. og 2. dagen før infusion af brexu-cel	57.428	DRG 2025: 27MP24, kemoterapi, basis, udvidet behandling
	Dag 1-10	57.428	DRG 2025: 27MP24, kemoterapi, basis, udvidet behandling
Administration af kemoterapi	Per dag efter dag 10	2.404 (pr. ekstra dag)	Sundhedsdatastyrelsens anbefaling for meromkostninger pr. dag efter trimpunktet . Vejledning DRG 2025 (22)

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at ansøgers estimat for antal indlæggelsesdage efter CART-T infusion ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis. Medicinerådet vurderer, at patienterne i dansk klinisk praksis gennemsnitligt vil være indlagt i ca. 14 dage efter infusion, hvorfor antal indlæggelsesdage opjusteres fra 7 til 14 dage i Medicinerådets scenarieanalyser. Medicinerådet bemærker, at DRG-taksten 27MP24, som anvendes til at estimere indlæggelsesomkostninger ved kemoterapi, inkluderer medicinomkostninger. Da disse allerede er indregnet særskilt i modellen, har brugen af denne takst medført en overestimering af de samlede indlæggelsesomkostninger. Medicinerådet vurderer, at denne overestimering har minimal betydning for analysens samlede resultat og anvender derfor ansøgers tilgang.

3.4.3 Omkostninger til co-mediciner

CAR-T behandlinger, som brexu-cel, er forbundet med en række omkostninger relateret til behandlinger, der går forud for selve infusionen. Disse omfatter leukafarese, hvor patientens T-celler høstes, samt konditioneringskemoterapi, der forbereder patienten til at modtage CART-T behandlingen. Derudover modtager patienterne ofte bridging terapi i ventetiden frem mod infusionen. Disse omkostninger er anvendt i modellens første cyklus, som engangsomkostninger for alle patienter i brexu-cel armen. I overensstemmelse med observationer fra ZUMA-3 gennemgår alle patienter i brexu-cel-armen leukafarese og bridging terapi, hvorimod kun 80,25 % af patienterne modtager konditioneringskemoterapi. Dertil antager ansøger, at alle patienter modtager bridging



terapi, som ambulant behandling i 10 dage op til infusion. Omkostninger og frekvenser for co-administrationerne fremgår af Tabel 18.

Tabel 18. Omkostninger til co-medicinering

Behandling	Dosis	Frekvens	Deling af hætteglas?
Konditioneringskemoterapi			
Cyclophosphamid	900 mg/m ²	1 administration	N/A (tabletter)
Fludarabine	25 mg/m ²	3 administrationer	Nej
Bridging terapi			
Dexamethasone	20 mg	6,3 administrationer	N/A (tabletter)
Vincristine (non-liposomal)	1-2 mg	1,6 administrationer	Nej
Vincristine (liposomal)	2,25 mg/m ²	1,6 administrationer	Nej
Fludarabine	25 mg/m ²	3,1 administrationer	Nej
Methotrexate	250 mg/m ²	1,6 administrationer	Nej
Cytarabine	0,5 mg/m ²	3,1 administrationer	Nej
Cyclophosphamide	150 mg/m ²	4,7 administrationer	N/A (tabletter)
Mercaptopurine	50-75 mg/m ²	11 administrationer	N/A (tabletter)
Doxorubicin	50 mg/m ²	1,6 administrationer	Nej
Idarubicin	6 mg/m ² 1-2	3,1 administrationer	Nej
Hydroxyurea	15-50 mg/kg/dag (Tættest på 500 mg dagligt)	11 administrationer	N/A (tabletter)



Behandling	Dosis	Frekvens	Deling af hætteglas?
Etoposide	100 mg/ m ² ved dag 1-5, hver 3. til 4. uge	7,9 administrationer	Nej

Medicinrådets vurdering af co-administration

Medicinrådet vurderer, at patienter i dansk klinisk praksis vil være indlagt imens de modtager bridging terapi frem mod deres CART-T behandling. Derfor anvender Medicinrådet DRG-taksten 27MP24 Kemoterapi, basis, udvidet behandling (2025) til at estimere omkostninger relateret til indlæggelse i forbindelse med modtagelse af bridging terapi. Medicinrådet er opmærksom på, at omkostningerne til bridging terapi overestimeres ved brug af den aktuelle DRG-takst, da taksten inkluderer medicinomkostninger. For metodisk konsistens anvender Medicinrådet samme DRG-takst til estimering af indlæggelsesomkostninger ved bridging-terapi i modellen, da taksten tilsvarende benyttes ved indlæggelse i forbindelse med kemoterapi, se afsnit 3.4.2.

3.4.4 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering, herunder ambulante besøg på hospitalet og diverse andre sundhedsydelser. Ansøger antager, at frekvensen af de anvendte sundhedsydelser varierer afhængigt af den behandling, patienterne modtager i RFS-stadiet, mens frekvenserne efter relaps eller manglende behandlingsrespons antages at være ens på tværs af behandlingsarmene, se Tabel 19. Ansøger har baseret antagelsen om de månedlige frekvenser på den svenske vurdering af brexu-cel til samme indikation samt Medicinrådets vurdering af axicabtagene ciloleucel til 2. linjebehandling af patienter med DLBCL (23)(19).

Tabel 19. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Frekvens pr. uge	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
RFS			
Ambulant besøg	Brexu-cel: 0–12 måneder: 0,29 13–24 måneder: 0,08 25+ måneder (ikke helbredt): 0,02 Kemoterapi: 0–12 måneder: 0,77 13–24 måneder: 0,41 25+ måneder (ikke helbredt): 0,13	2.136	DRG 2025 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.
CSF	Brexu-cel: 0–25+ måneder (ikke helbredt): 0	5.879	DRG 2025:09PR04 Biopsi og



	Frekvens pr. uge	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
	Kemoterapi: 0–12 måneder: 0,23 13–24 måneder: 0,09 25+ måneder (ikke helbredt): 0		væskeudsugning, overfladisk
Knoglemarvsaspirat/-biopsi	Brexu-cel: 0–12 måneder: 0,10 13–25+ måneder (ikke helbredt): 0 Kemoterapi: 0–12 måneder: 0,08 13–25+ måneder (ikke helbredt): 0	16.156	DRG 2025: 17PR01 Udtagning af knoglemarv til diagnostisk undersøgelse
Ekkokardiogram	Brexu-cel: 0–25+ måneder (ikke helbredt): 0 Kemoterapi: 0–12 måneder: 0,02 13–25+ måneder (ikke helbredt): 0	3.850	DRG 2025: 05PR03 Kardiologisk undersøgelse, kompliceret
EKG	Brexu-cel: 0–25+ måneder (ikke helbredt): 0 Kemoterapi: 0–12 måneder: 0,06 13–25+ måneder (ikke helbredt): 0	2.111	DRG 2025: 05PR04 Kardiologisk undersøgelse, udvidet
Efter relaps (samme frekvenser uanset behandling)			
Ambulant besøg	0,77	2.136	DRG 2025: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
CSF	0,23	5.879	DRG 2025: 09PR04 Biopsi og væskeudsugning, overfladisk
Knoglemarvsaspirat/-biopsi	0,08	16.156	DRG 2025: 17PR01 Udtagning af knoglemarv til diagnostisk undersøgelse
Ekkokardiogram	0,02	3.850	DRG 2025: 05PR03 Kardiologisk



Frekvens pr. uge		Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
			undersøgelse, kompliceret
EKG	0,06	2.111	DRG 2025: 05PR04 Kardiologisk undersøgelse, udvidet
Kurerede patienter (samme frekvenser uanset behandling og sundhedsstadiet)			
Ambulant besøg	0,02	2.136	DRG 2025 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år.

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at patienter i RFS-stadiet, der modtager kemoterapi, i dansk klinisk praksis kun skal have foretaget en CSF-undersøgelse gennemsnitligt ca. 6 gange om året i det første år, hvilket svarer til ca. 0,12 gange om ugen. Medicinerådet tilpasser derfor frekvenser for CSF-undersøgelser i RFS-stadiet herefter med henblik på, at modellen i højere grad afspejler dansk klinisk praksis.

På trods af at Medicinerådet har afvist kureringsantagelsen (se afsnit 3.2.1), accepterer Medicinerådet ansøgers monitoreringsfrekvens på 0,02 til ambulant besøg efter 4 år svarende til tidspunktet for kureringsantagelsen.

3.4.5 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til bivirkninger for både brexu-cel og kemoterapi. For brexu-cel anvendes data fra ZUMA-3-studiet og kun grad 3–4 bivirkninger med ≥ 5 % forekomst efter konditioneringskemoterapi og leukafarese. For kemoterapi-armen anvendes data fra INO-VATE-studiet. Ansøger antager ingen meromkostninger for forhøjede leverenzymen og sætter omkostninger til hypotension, feber og hypoksi til 0 DKK for at undgå dobbelttælling.

CRS-bivirkninger håndteres som en del af brexu-cel-administrationen, og kun omkostninger til tocilizumab er inkluderet. Dosis er 8 mg/kg baseret på en gennemsnitsvægt på 80,5 kg fra ZUMA-3. Bivirkningsomkostninger er estimeret ud fra DRG-takster og indgår som en engangsomkostning i modellen. Frekvenserne af de inkluderede uønskede hændelser og DRG-takster er præsenteret i Tabel 20.

Tabel 20. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Brexu-cel [%]	Kemoterapi [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
CRS		0 %	7.143,11	Medicinpriser.dk (AIP for tocilizumab)



	Brexu-cel [%]	Kemoterapi [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Anæmi	■	34,97 %	2.136	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Neutropeni	■	37,76 %	51.697	17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. Mindst 18 år
Nedsat antal blodplader	■	NA	51.697	17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. Mindst 18 år
Trombocytopeni	■	48,95 %	51.697	17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. Mindst 18 år
Encefalopati	■	NA	2.136	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Febril neutropeni	■	45,45 %	2.136	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Afasi	■	NA	2.136	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Hypofosfatæmi	■	NA	2.136	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Lavt blodtryk	■	0,70 %	0	Antages at være et CRS symptom, som bliver behandlet ved indlæggelse efter infusion.
Leukopeni	■	25,17 %	2.136	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Nedsat antal neutrofile granulocytter	■	NA	51.697	17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik



	Brexu-cel [%]	Kemoterapi [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
				behandling, pat. Mindst 18 år
Feber	■	2,80 %	0	Antages at være et CRS symptom, som bliver behandlet ved indlæggelse efter infusion.
Nedsat antal hvide blodlegemer	■	NA	51.697	17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. Mindst 18 år
Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT)	■	0,70 %	0	Antages at være et CRS symptom, som bliver behandlet ved indlæggelse efter infusion.
Forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT)	■	0,70 %	0	Antages at være et CRS symptom, som bliver behandlet ved indlæggelse efter infusion.
Hyperglykæmi	■	NA	2.136	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Forhøjet blodtryk	■	NA	2.136	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Hypokalkæmi	■	0,70 %	2.136	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Hypoksi	■	NA	0	Antages at være et CRS symptom, som bliver behandlet ved indlæggelse efter infusion.
Lymfopeni	■	6,78 %	2.136	17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år



Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ved opjusteringen af antal indlæggelsesdage efter infusion, som er nærmere beskrevet i afsnit 3.4.2 vil antallet af indlæggelsesdage være tilstrækkeligt til at håndtere en gennemsnitlig patient, der oplever en CRS-bivirkning. Derfor anvender Medicinrådet ansøgers tilgang til estimering af omkostninger relateret til bivirkninger.

3.4.6 Efterfølgende behandlinger

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandlinger bestående af lægemiddelomkostninger og monitorering. Data fra ZUMA-3 (fase 1 +2) viser, at [REDACTED] af patienterne modtog efterfølgende behandling. I INO-VATE udgjorde andelen af patienter, som modtog efterfølgende behandling 56,8 %. Ansøger antager, at samtlige patienter, som oplever et relaps eller ikke respondere på behandlingen og modtager efterfølgende behandling, vil blive behandlet med cyclophosphamid og dexamethason. Omkostninger hertil er inkluderet som en vægtet engangsomkostning, der svarer til 133,70 DKK for patienter, der behandles med brexu-cel og 185,11 DKK for patienter, der behandles med kemoterapi. Denne engangsomkostning bliver anvendt når patienterne forlader RFS-stadiet.

I den sundhedsøkonomiske model antager ansøger, baseret på observationer i de kliniske studier, at ca. [REDACTED] af patienterne, der modtager brexu-cel og ca. 22 % af patienterne, der modtager kemoterapi, modtager en allo-SCT som efterfølgende behandling.

Dertil antager ansøger, at patienter, der modtager en allo-SCT skal til opfølgende lægebesøg i op til 24 måneder efter deres behandling. Disse opfølgingsomkostninger er medregnet i modellen og afhænger af, hvor mange patienter der stadig er i live i perioden. De samlede omkostninger for en allo-SCT inkl. opfølgning er 1.043.730 DKK, og det er lagt ind som en engangsomkostning i modellen.

Tabel 21. Efterfølgende behandling anvendt i ansøgers hovedanalyse

Efterfølgende behandling	Brexu-cel	Kemoterapi	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Relativ dosisintensitet
Cyclophosphamide	[REDACTED]	56,80 %	3 dage	N/A
Dexamethasone			3-4 dage om ugen	N/A
Stamcelle transplantation	[REDACTED]	22,22 %		N/A

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet vurderer, at der ikke vil være forskel på andelen, der modtager efterfølgende behandling med cyclophosphamide og dexamethasone i dansk klinisk praksis, og anvender en andel på [REDACTED] i begge arme. Derudover bemærker Medicinrådet, at det i ansøgers model er antaget, at patienterne kan modtage en allo-SCT efter den initiale behandling. Medicinrådet vurderer, at man i nuværende dansk klinisk praksis ikke har erfaring med at tilbyde patienter en allo-SCT efter, at de har modtaget behandling med CART-T jf. afsnit 3.2.2. Derfor vurderes det, at der er



usikkerhed forbundet med antagelsen om, hvorvidt denne behandlingsmulighed vil være gældende i dansk klinisk praksis, hvorfor de samlede omkostninger til efterfølgende behandlinger potentielt kan være overestimeret i modellen. Denne overestimering vil i så fald også være gældende i effektestimatet OS jf. afsnit 3.2.3. Medicinrådet vælger på trods af denne usikkerhed at inkludere muligheden for allo-SCT efter CAR-T.

Tabel 22. Lægemiddelpriiser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (juni, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Cyclophosphamid	50 mg	100	■	Amgros
Dexamethasone	4 mg	20	■	Amgros
	4 mg	100	■	Amgros
	40 mg	10	■	Amgros
	1 mg	100	■	Amgros
	1 mg	20	■	Amgros

3.4.7 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger medregner 8 timer pr. indlæggelse som effektiv tid for patienter, der er indlagt i forbindelse med deres behandling.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 23.

Tabel 23. Patienters tidsforbrug i forbindelse med indlæggelser og sygdomshåndtering anvendt i ansøgers hovedanalyse

Tidsforbrug	
Indlæggelse i forbindelse med administration af medicin	Brexu-cel: 21,47 dage
	Kemoterapi: 17 dage over 4 uger over en periode på 4 måneder
Sygdomshåndtering i RFS-stadiet	Brexu-cel (timer pr. uge): 0-12 måneder: 0,87 timer 13-24 måneder: 1,23 timer 25+ måneder (ikke-kureret): 0,39 timer (kureret): 0,06 timer



Tidsforbrug	
	Kemoterapi (timer pr. uge): 0-12 måneder: 0,87 timer 13-24 måneder: 1,23 timer 25+ måneder (ikke-kureret): 0,39 timer (kureret): 0,06 timer
Sygdomshåndtering i PD-stadiet	For både brexu-cel og Kemoterapi (timer pr. uge): Ikke-kurerede: 2,31 Kurerede: 0,06

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

For at ensrette omkostningerne forbundet med indlæggelser jf. Medicinerådets vurdering af antal indlæggelsesdage efter infusion med brexu-cel i afsnit 3.4.23.4.3 opjusteres antal indlæggelsesdage for brexu-cel fra 21,47 dage til 38,47 dage. Derudover vurderer Medicinerådet, at patienters effektive tid på hospitalet bør afspejle det fulde antal vågne timer svarende til gennemsnitligt 16 timer pr. indlæggelsesdag, hvorfor dette tilpasses i Medicinerådets to scenarier. Derudover tilpasses patient- og transporttid de ændringer Medicinerådet har foretaget i forbindelse med, at det kun er muligt for patienterne i kemoterapi-armen at modtage to cyklusser kemoterapi fremfor fire cyklusser.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har i scenarieanalyse 2 anvendt gamma-fordelingen til ekstrapolering af OS for brexu-cel fremfor log-normal-fordelingen, som anvendes i ansøgers analyse og Medicinerådets scenarieanalyse 1. Tabel 24 præsenterer de ændringer, som Medicinerådet har foretaget i ansøgers oprindelige analyse i begge scenarier.

Tabel 24. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets scenarier

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvisning
Kureringstidspunkt ved 4 år	Inkluderet	Ekskluderet	3.2.1
Censurering af allo-SCT på RFS-kurven	Inkluderet	Ekskluderet	2.2.2
Ekstrapolering af RFS brexu-cel	Log-normal	Gompertz	3.2.2
Ekstrapolering af RFS komparator	Log-normal	Gen gamma	2.2.2
Antal cyklusser med FLAG-IDA	4	2	3.4.1
Indlæggelsesdage post-infusion brexu-cel	7	14	3.4.2



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Indlæggelsesdage i forbindelse med bridging terapi	0 dage	10 dage	3.4.3
Patienttid pr. indlæggelse	8 timer	16 timer	3.4.7
Frekvens for CSF 0-12 måneder i RFS stadiet ved komparator	0,23 x om ugen	0,12 x om ugen	3.4.4
Frekvens for CSF 13-24 måneder i RFS stadiet ved komparator	0,09 x om ugen	0 x om ugen	3.4.4

3.6 Opsummering af de væsentligste usikkerheder

Tabel 25 opsummerer de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 3.7.2.

Tabel 25. Opsummering af de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Relativ effekt: Indirekte ujusteret sammenligning af effekt mellem ZUMA-3 og INO-VATE	Studiepopulationer og studiedesigns i de to studier er ikke sammenlignelige.	Kan ikke belyses med følsomhedsanalyser. Deraf ukendt betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse.
Andel langtidsoverlevende i brexu-cel-armen.	Den observerede post-relaps overlevelse i ZUMA-3 kan ikke understøttes med klinisk eller biologisk plausibilitet.	Medicinrådet har opstillet to scenarier baseret på to forskellige ekstrapoleringer for OS, der ekstrapolerer hhv. en større og lavere andel langtidsoverlevende i brexu-cel-armen.
Helbredsrelateret livskvalitet	Nytteværdierne fra ZUMA-3 er høje og forventes overestimeret	Testet i følsomhedsanalyser i afsnit 3.7.2. 10 % lavere nytteværdier i RFS og PD medfører en ændring i ICER på [REDACTED] DKK pr. QALY



3.7 Resultater

3.7.1 Resultat af Medicinrådets scenarieanalyser

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem brexu-cel og kemoterapi er [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er imellem ca. 3,31 og 2,47 (4,04 og 2,94 leveår) afhængigt af scenarier. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) mellem [REDACTED] og [REDACTED] DKK pr. QALY, se Tabel 26 og Tabel 27.

Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 2.190.000 DKK og 2.220.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på mellem ca. 660.000 DKK pr. QALY og 900.000 DKK pr. QALY afhængigt af scenarierne.

Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets scenarieanalyse 1, diskonterede tal

	Brexu-cel	Kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	209.667	95.025	114.642
Monitoreringsomkostninger	336.635	176.807	159.828
Bivirkningsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efterfølgende behandling inkl. allo-SCT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	163.955	88.100	75.855
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	4,98	0,94	4,04
Totale QALY	3,91	0,60	3,31

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 541.230 DKK pr. leveår
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK pr. QALY
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 661.120 DKK pr. QALY
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK pr. QALY



Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets scenarieanalyse 2, diskonterede tal

	Brexu-cel	Kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	209.667	95.025	114.642
Monitoreringsomkostninger	360.095	176.807	183.288
Bivirkningsomkostninger	■	■	■
Efterfølgende behandling inkl. allo-SCT	■	■	■
Patientomkostninger	166.246	88.100	78.146
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	3,88	0,94	2,94
Totale QALY	3,08	0,60	2,47

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 753.411 DKK pr. leveår Beregnet med SAIP: ■ DKK pr. leveår
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 894.293 DKK pr. QALY Beregnet med SAIP: ■ DKK pr. QALY

3.7.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne er robuste overfor ændringer i valg af ekstrapolering af RFS for de to behandlinger. Resultaterne er derimod følsomme overfor ændringer i nytteværdier. De resterende resultater af følsomhedsanalyserne fremgår af Tabel 28.



Tabel 28. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarieanalyserne, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			Scenarie 1: 3,31 Scenarie 2: 2,47	Scenarie 1: [redacted] Scenarie 2: [redacted]	Scenarie 1: [redacted] DKK pr. QALY Scenarie 2: [redacted] DKK pr. QALY
Kureringsantagelse ved 4 år	Inkluderet	Teste betydningen af Medicinrådets ekskludering af denne antagelse	Scenarie 1: 4,64 Scenarie 2: 4,81	Scenarie 1: [redacted] Scenarie 2: [redacted]	Scenarie 1: [redacted] DKK pr. QALY ([redacted] DKK pr. QALY) Scenarie 2: [redacted] DKK pr. QALY ([redacted] DKK pr. QALY)
Nedjustering af nytteværdier	Nytteværdier nedjusteres med 10 % RFS: Fra [redacted] til [redacted] PD: Fra [redacted] til [redacted]	Teste betydningen af en potentiel overestimering af nytteværdierne	Scenarie 1: 3,00 Scenarie 2: 2,24	Scenarie 1: [redacted] Scenarie 2: [redacted]	Scenarie 1: [redacted] DKK pr. QALY ([redacted] DKK pr. QALY) Scenarie 2: [redacted] DKK pr. QALY ([redacted] DKK pr. QALY)
Nedjustering af nytteværdi for RFS	Nytteværdi for RFS nedjusteres med 10 % RFS: Fra [redacted] til [redacted]	Teste betydningen af forskellen mellem nytteværdierne i stadierne	Scenarie 1: 3,24 Scenarie 2: 2,41	Scenarie 1: [redacted] Scenarie 2: [redacted]	Scenarie 1: [redacted] DKK pr. QALY ([redacted] DKK pr. QALY) Scenarie 2: [redacted] DKK pr. QALY ([redacted] DKK pr. QALY)



Probabilistisk følsomhedsanalyse

Der er væsentlige strukturelle usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 3.6. Derfor vurderer Medicinrådet, at det ikke er meningsfuldt at præsentere en PSA for sammenligningen af brexu-cel og kemoterapi til behandling af voksne patienter på 26 år og derover med recidiveret eller refraktært B-celleprækursor akut lymfatisk leukæmi.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. ■ patienter om året, som er kandidater til behandling med brexu-cel, hvis behandlingen anbefales. Dertil antager ansøger en markedsandel på 100 %.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet antager at ■ patienter forventes at være kandidater til behandling med brexu-cel til den pågældende indikation. Da det forventede antal patienter er ≤ 5 pr. år, er patientantallet markeret som fortroligt. Medicinrådet anvender ansøgers antagelse omkring en markedsandel svarende til 100 %.

Tabel 29. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Brexu-cel	■	■	■	■	■
Salvage kemoterapi	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Brexu-cel	0	0	0	0	0
Salvage kemoterapi	■	■	■	■	■

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet har anvendt ansøgers estimer for antal patienter og markedsandel i budgetkonsekvensanalysen. Dette resulterer i, at ■ patienter vil modtage brexu-cel i år 5, under forudsætning af, at brexu-cel anbefales.

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af brexu-cel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med kemoterapi som komparator. Resultaterne er præsenteret i Tabel 30 og Tabel 31.



Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. [REDACTED] DKK i år 5 med kemoterapi som komparator.

Tabel 30. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser i scenarie 1, 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]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 31. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser i scenarie 2, 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]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Referencer

1. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 30. juni 2017;7(6):e577–e577.
2. Akut lymfatisk leukæmi - Patienthåndbogen på sundhed.dk [Internet]. [henvist 20. maj 2025]. Tilgængelig hos: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/blod/sygdomme/blodkraeft/akut-lymfatisk-leukaemi/>
3. [tecartus-epar-public-assessment-report_en](#).
4. Nordcan 2.0 [Internet]. [henvist 10. marts 2025]. Tilgængelig hos: https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/trends?key=crude_rate&sexes=0&cancers=404&populations=208&years=2016_2021&mode=cancer&multiple_populations=0&multiple_cancers=1
5. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, m.fl. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *The Lancet.* august 2021;398(10299):491–502.
6. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 10-13 June 2024 | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [henvist 3. juni 2025]. Tilgængelig hos: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-june-2024>
7. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, m.fl. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer.* 15. juli 2019;125(14):2474–87.
8. Shah BD, Cassaday RD, Park JH, Houot R, Oluwole OO, Logan AC, m.fl. Impact of prior therapies and subsequent transplantation on outcomes in adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with brexucabtagene autoleucel in ZUMA-3. *J Immunother Cancer.* august 2023;11(8):e007118.
9. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, m.fl. Two-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia in ZUMA-3 and its contextualization with SCHOLAR-3, an external historical control study. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol.* 10. december 2022;15:170.
10. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, Logan AC, Baer MR, Donnellan WB, m.fl. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood.* 8. juli 2021;138(1):11–22.



11. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, m.fl. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 25. august 2016;375(8):740–53.
12. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, m.fl. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2. marts 2017;376(9):836–47.
13. ZUMA-3 study protocol.
14. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, m.fl. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *The Lancet*. august 2021;398(10299):491–502.
15. Shah BD, Cassaday RD, Park JH, Houot R, Logan AC, Boissel N, m.fl. Three-year analysis of adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with brexucabtagene autoleucel in ZUMA-3. *Leukemia*. maj 2025;39(5):1058–68.
16. Guyot P, Ades AE, Ouwers MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 1. februar 2012;12:9.
17. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 1. juli 2021;19(4):579–91.
18. Shah BD, Smith NJ, Feng C, Jeyakumar S, Castaigne JG, Faghmous I, m.fl. Cost-Effectiveness of KTE-X19 for Adults with Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States. *Adv Ther*. 1. august 2022;39(8):3678–95.
19. medicinradets-anbefaling-vedr-axicabtagene-ciloleucel-til-2-linjebeh-af-patienter-med-dlbcl-vers-1-2-x.pdf [Internet]. [henvist 9. juli 2025]. Tilgængelig hos: <https://filer.medicinraadet.dk/media/szmhyn5f/medicinradets-anbefaling-vedr-axicabtagene-ciloleucel-til-2-linjebeh-af-patienter-med-dlbcl-vers-1-2-x.pdf>
20. Overview | Blinatumomab for previously treated Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2017 [henvist 9. juli 2025]. Tilgængelig hos: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta450>
21. medicinradets-anbefaling-vedr-ciltacabtagene-autoleucel-til-knoglemarvskraeft-vers-1-0-x.pdf [Internet]. [henvist 9. juli 2025]. Tilgængelig hos: <https://filer.medicinraadet.dk/media/gbejrais/medicinradets-anbefaling-vedr-ciltacabtagene-autoleucel-til-knoglemarvskraeft-vers-1-0-x.pdf>
22. Takstvejledning_2025.pdf [Internet]. [henvist 9. juli 2025]. Tilgængelig hos: https://sundhedsdatastyrelsen.dk/Media/638689026725032436/Takstvejledning_2025.pdf
23. Hälsoekonomisk bedömning av Tecartus.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi	
Formand	Indstillet af
Kim Theilgaard-Mönch <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
Gitte Thomsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Ingolf Mølle <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Jack Maibom <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Henrik Sengeløv <i>Professor, overlæge</i>	Region Hovedstaden
Sigrid Otnes <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kim Dalhoff <i>Professor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Bodil Als-Nielsen <i>Overlæge</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	3. september 2025	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Sammenlignelighed af studierne

Karakteristika	ZUMA-3	INO-VATE
Intervention	Brexu-cel 2, 1 eller 0,5 x 10 ⁶ celler/kg	Inotuzumab-ozogamicin 1,8 mg/m ²
Komparator	–	FLAG, Cytarabin + Mitoxantron, HIDAC
Antal inkluderede	125 i alt. EMA-label (relevant for denne ansøgning): Alder ≥26 år og mål-dosis 1 x 10 ⁶ celler/kg: ITT Fase 1: 23 ITT Fase 2: 58	326 (164 til inotuzumab-ozogamicin og 162 til investigator-valgt kemoterapi)
Antal behandlede	100 i alt. EMA-label (relevant for denne ansøgning): Alder ≥26 år og mål-dosis 1 x 10 ⁶ celler/kg: mITT Fase 1: 20 mITT Fase 2: 43	Inotuzumab-ozogamicin: 164 Investigator-valgt kemoterapi: 143 (alle 162 inkluderet i ITT-population)
Studiedesign	Fase 1+2, ukontrolleret, åben-label	Fase 3, randomiseret, åben-label
Studieperiode	Fra november 2016	August 2012 – januar 2017
Geografiske lokaliteter	Flere steder i Canada, Frankrig, Tyskland, Holland og USA	18 lande (inkl. Asien, Oceanien, Nordamerika og Europa)
Alder	≥18 år Bemærk: Kun patienter ≥26 år er inkluderet i EMA-label populationen	≥18 år
Performance status	ECOG 0–1	ECOG 0–2
Philadelphia status	Blandet (Ph+ tilladt hvis intolerant overfor TKI eller R/R efter ≥2 forskellige TKI'er)	Blandet (Ph+ skal være refraktær overfor mindst én 2./3. generations TKI og standard induktionskemoterapi)



Karakteristika	ZUMA-3	INO-VATE
Knoglemarvslymfoblaster (%)	>5 %	≥5 %
Definition af R/R	R/R patienter (primær refraktær, første relaps hvis første remission ≤12 mdr., R/R efter ≥2 linjer systemisk behandling, R/R efter allo-SCT)	Patienter, der skal modtage første eller anden salvage-behandling
Opfølgingsvarighed, median (interval)	<u>EMA-label</u> : Alder ≥26 år og mål-dosis 1 x 10 ⁶ celler/kg. Median opfølgning fra 45-måneders dataklip brugt i sundhedsøkonomisk model: 	29,6 måneder (1,7–49,7)

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk