

Medicinrådets anbefaling vedr. lisocabtagene maraleucel til andenlinjebehandling af patienter med DLBCL, HGL, PMBCL eller FL3B

*Patienter, der recidiverer inden for 12 måneder
efter gennemførsel af eller er refraktære til
førstelinje kemo-immunterapi*

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt	26. marts 2025
Ikrafttrædelsesdato	26. marts 2025
Dokumentnummer	212885
Versionsnummer	1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel	Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi)
Indikation	Behandling af voksne med diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), high grade lymfom (HGL), primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom (PMBCL) eller follikulært lymfom grad 3B (FL3B), som er recidiveret eller refraktære (R/R) inden for 12 måneder efter gennemførelse af førstelinje kemo-immunterapi.
Lægemiddelfirma	Bristol Myers Squibb
ATC-kode	L01XL08

Sagsbehandling

Proces	18-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	21. februar 2024
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	24. juli 2024
Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden	14. februar 2025
Rådets anbefaling	26. marts 2025
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	34 uger og 1 dag (171 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende lymfekræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** lisocabtagene maraleucel (liso-cel) til behandling af voksne patienter med kræfttyperne recidiveret eller refraktært (R/R) diffust storcellet B-celle lymfom, high-grade lymfom, primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom og follikulært lymfom grad 3B, som oplever tilbagefald inden for 12 måneder efter gennemførelse af eller er refraktære til førstelinje kemo-immunterapi.

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

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

Medicinerådets anbefaling omfatter muligheden for at anvende holding- og bridging-terapi til de patienter, som er kandidater til behandlingen, og som har samtykket til at modtage behandling med liso-cel. Medicinerådet understreger vigtigheden af, at tiden fra leukaferese til infusion af liso-cel ikke er væsentligt længere end tiden observeret i det kliniske studie.

Medicinerådet opfordrer Dansk Lymfom Gruppe til at opsamle data vedrørende behandlingens indikation, effekt, sikkerhed, anvendelse af holding- og bridging-terapi samt tid fra leukaferese til infusion, ligesom for axi-cel.

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



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet lisocabtagene maraleucel til behandling af patienter med storcellet B-celle lymfom, der recidiverer inden for 12 måneder efter gennemførelse af eller er refraktære til førstelinje kemo-immunterapi.

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

Storcellet B-celle-lymfom

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

Medicinrådet vurderer, at 150 DLBCL-patienter årligt vil være kandidater til behandling i anden linje.

Den samlede population af patienter med tilbagefald eller refraktær DLBCL har en dårlig prognose, og patienter, der er primært refraktære over for 1. linjebehandling, har en dårligere prognose end patienter, der får tilbagefald.

Lisocabtagene maraleucel

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

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

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

Liso-cel er desuden indiceret til tredjelinjebehandling af samme sygdom. Denne indikation vurderes sideløbende af Medicinrådet.

Nuværende behandling i Danmark

Patienter, der er egnede til CAR-T-cellebehandling, behandles i dag med CAR-T-produktet axicabtagene ciloleucel (axi-cel). Medicinrådet anslår, at dette gælder 30 patienter om året.

Effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for vurdering af liso-cel er en indirekte sammenligning baseret på to ublindede, randomiserede kliniske studier, der sammenligner hhv. liso-cel og axi-cel med '*standard of care*' (SoC) bestående af remissionsinducerende kemoterapi efterfulgt af



højdosiskemoterapi med stamcelletransplantation. I TRANSFORM er 184 patienter randomiseret til enten liso-cel (92 patienter) eller SoC (92 patienter), og i ZUMA-7 er 359 patienter randomiseret til enten axi-cel (180 patienter) eller SoC (179 patienter). I begge studier har patienterne tidligere modtaget førstelinjebehandling, men har enten fået tilbagefald (recidiv) inden for 12 måneder eller ikke opnået tilstrækkelig effekt (refraktær) ved førstelinjebehandlingen. Derudover har de performance status 0 eller 1 og er vurderet egnede til stamcelletransplantation. Der er dog forskelle mellem patientpopulationer og studieprotokoller (bl.a. brug af bridging-terapi i TRANSFORM), der betyder, at det er usikkert at sammenligne de to studiepopulationer. Ansøger foretager en justeret analyse for at udligne nogle af skævhederne mellem populationerne. Medicinrådet ser dog bort fra denne, da analysen samlet set ikke reducerer usikkerheden.

Medicinrådet sammenligner effekten af behandlingen på eventfri overlevelse (EFS), samlet overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) og helbredsrelateret livskvalitet (EORTC QLQ C30-global health score). For liso-cel var medianen ikke nået hverken for EFS, PFS eller OS, mens estimerne for axi-cel var 8,3 måneder for EFS, 14,7 måneder for PFS og ikke nået for OS. For at sammenligne liso-cel med axi-cel anvendes SoC som fælles komparator i en forankret ujusteret indirekte sammenligning. Samlet set tyder data på, at effekten af liso-cel og axi-cel er sammenlignelig for disse effektmål. Hazard ratioerne for liso-cel over for axi-cel var hhv.

[redacted] og [redacted] for EFS, PFS og OS, hvilket vil sige, at der ikke er statistisk signifikante forskelle mellem lægemidlernes effekt på disse effektmål. Effekten på helbredsrelateret livskvalitet er ikke sammenlignet mellem liso-cel og axi-cel, men ingen af CAR-T-behandlingerne medfører en statistisk signifikant ændring i helbredsrelateret livskvalitet ift. SoC, og det er derfor ikke sandsynligt, at der skulle være forskel mellem liso-cel og axi-cel.

Medicinrådet har vurderet sikkerheden pba. TRANSFORM og ZUMA-7 og har suppleret vurderingen med en metaanalyse af de kliniske studier af liso-cel og axi-cel samt data fra klinisk brug af begge lægemidler (real world data). Overordnet set er der en sammenlignelig andel af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser i TRANSFORM og ZUMA-7.

Ved CAR-T-behandlinger er der særlig opmærksomhed på *cytokine release syndrome* (CRS) og '*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*' (ICANS). Særligt ICANS af grad ≥ 3 er alvorlige og medfører indlæggelse, ofte behandling på intensiv afdeling og sommetider irreversible, livstruende skader. Raterne for både CRS og neurotoksicitet (ikke nødvendigvis det samme som ICANS) er væsentligt lavere for liso-cel i TRANSFORM end for axi-cel i ZUMA-7. Flere forskelle mellem studierne kan dog have påvirket dette. Bl.a. kan den udbredte brug af bridging-terapi i TRANSFORM have medført færre af denne type uønskede hændelser, da et af formålene med bridging-terapi netop er at reducere tumorbyrden forud for CAR-T-infusionen og derved minimere uønskede hændelser forbundet med CAR-T-medieret tumorlyse. På baggrund af metaanalysen af de kliniske studier for liso-cel og axi-cel samt data fra klinisk brug af lægemidlerne, vurderer Medicinrådet, at data ikke viser en anderledes forekomst af



alvorlig CRS eller ICANS ved liso-cel end ved axi-cel, selvom det tyder på, at der er en reduceret forekomst af mildere grader af både CRS og ICANS ved liso-cel.

Omkostningseffektivitet

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

Analysen tager udgangspunkt i TRANSFORM- og ZUMA-7 studierne, hvorfra data vedrørende bridging-terapi, antal indlæggelsesdage og bivirkninger er hentet.

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

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

Medicinrådet har udført en følsomhedsanalyse for at undersøge effekten på de inkrementelle omkostninger ved inkludering af bivirkningsomkostninger. Denne følsomhedsanalyse er udført, da data fra TRANSFORM- og ZUMA-7 indikerede, at der kunne være en forskel i forekomsten af CRS og neurotoksiske bivirkninger mellem de to behandlinger. Dog vurderer Medicinrådet, at evidensen ikke er stærk nok til med sikkerhed at kunne bekræfte denne forskel, hvorfor forskellen ikke er medtaget i hovedanalysen, men testet i en følsomhedsanalyse.

Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Liso-cel	Axi-cel	Forskel
Lægemiddeldomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Budgetkonsekvenser

Ansøger anslår, at ca. 15 patienter om året vil være kandidater til behandling med liso-cel. Hvis liso-cel anbefales til behandling af storcellet B-celle-lymfom, estimerer Medicinrådet, at regionerne vil have en årlig merudgift på [redacted]. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 2,75 mio. DKK årligt.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Diffust stor-cellet B-cellelymfom (DLBCL)	11
1.3	Lisocabtagene maraleucel (Liso-cel)	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning	14
2.2	Kliniske studier	15
2.2.1	TRANSFORM	17
2.2.2	ZUMA-7	17
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	18
2.3.1	Population	19
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	22
2.3.4	Effektmål	22
2.4	Sammenligning af effekt	22
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	22
2.4.2	Oversigt over effektestimater	25
2.4.3	Eventfri overlevelse (EFS)	26
2.4.4	Progressions fri overlevelse (PFS)	27
2.4.5	Samlet overlevelse (OS)	28
2.4.6	Helbredsrelateret livskvalitet	29
2.4.6.1	EORTC QLQ-C30	29
2.4.6.2	EQ-5D-5L	32
2.5	Sammenligning af sikkerhed	34
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	39
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	40
3.1	Analyseperspektiv	40
3.2	Model	40
3.2.1	Bridging terapi	40
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	41
3.4	Omkostninger	41
3.4.1	Lægemedelomkostninger	42
3.4.1.1	Lægemedelomkostninger for intervention og komparator	42
3.4.1.2	Lægemedelspild	42
3.4.2	Administrationsomkostninger	42
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	43
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	43
3.4.5	Hospitalsomkostninger	44



3.4.6	Patientomkostninger	45
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	46
3.6	Resultater.....	46
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	46
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	46
4.	Budgetkonsekvenser.....	48
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	48
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	48
5.	Referencer.....	49
6.	Sammensætning af fagudvalg	51
7.	Versionslog.....	52



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 51.



Begreber og forkortelser

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



OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PMBCL:	Primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
R/R	Recidiveret eller refraktært
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized mean difference</i>
SoC:	<i>Standard of care</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet lisocabtagene maraleucel (Breyanzi) til behandling af voksne patienter med diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), high grade lymfom (HGL), primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom (PMBCL) eller follikulært lymfom grad 3B (FL3B), som er recidiveret eller refraktære (R/R) inden for 12 måneder efter gennemførsel af førstelinje kemo-immunterapi.

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

Bristol Myers Squibb fik markedsføringstilladelse i Europa til behandling af DLBCL, PMBCL eller FL3B efter to eller flere tidligere systemiske behandlinger den 4. april 2022. Indikationen blev udvidet til den nuværende godkendte indikation den 30. marts 2023.

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

1.2 Diffust stor-cellet B-cellelymfom (DLBCL)

DLBCL er en aggressiv undertype af non-Hodgkin-lymfom (NHL), der kan opstå de novo eller udvikles fra andre undertyper af NHL. Der er identificeret mere end 60 undertyper af NHL, hvor DLBCL er den mest udbredte undertype (35%). Der diagnosticeres ca. 500 tilfælde årligt i Danmark, og incidensen er stigende [1].

Risikoen for at udvikle DLBCL øges med alderen, og medianalderen ved diagnosetidspunktet er 67 år [1]. DLBCL-patienter udgør en meget heterogen gruppe, hvor behandlingsvalg efter første linje i høj grad afhænger af parametre som alder, WHO-performance score (indeks for funktionsniveau), komorbiditet, tidligere behandlinger samt patientpræferencer. Patienter, som får relaps eller er refraktære overfor førstelinjebehandlingen, er under 70 år og har god performancestatus, kan efterfølgende tilbydes CART-T behandling med axi-cel, højdosisk kemoterapi (HDT) eller autolog stamcelletransplantation (ASCT) [4].

DLBCL viser sig typisk som en eller flere forstørrede lymfeknuder, ofte på hals, i mediastinum og/eller i abdomen, samt B-symptomer i form af eksempelvis feber, uforklarligt vægttab, nattesved m.fl. [1]. Hos 40 % af patienterne kan sygdommen lokaliseres til andet væv.

Den samlede population af patienter med R/R DLBCL har en dårlig prognose, og patienter, der er primært refraktære overfor førstelinjebehandling, har en dårligere prognose end patienter, der får relaps [2–5]. Fra diagnosetidspunkt er 5-års overlevelsen



for danske DLBCL-patienter estimeret til 68 % [1]. Prognosen for patienter, der er egnede til at modtage høj dosis kemoterapi med ASCT eller CAR-T behandling er bedre end for ikke-egne patienter. Desuden forværres prognosen med antallet af ekstranodale manifestationer, stigende alder, samt lavt funktionsniveau [1].

Omkring 35 % af alle DLBCL-patienter vil opleve relaps eller være refraktære overfor førstelinjebehandling [1,4]. Medicinrådet skønner, at 150 DLBCL-patienter årligt vil være kandidater til systemisk behandling i senere behandlingslinjer i Danmark. Af disse vil 100 patienter ikke være egnede til CAR-T behandling eller stamcelletransplantation grundet alder, dårlig performance status, komorbiditet, toleranceproblemer med forudgående kemoterapi før højdosis kemoterapi eller insufficiant respons på induktionskemoterapi før HDT. Omtrent 60 % af de CAR-T egnede patienter (dvs. ca. 30) forventes at være R/R indenfor 12 måneder efter fuldført førstelinjebehandling og derved være kandidater til CAR-T behandling i andenlinje.

Den overordnede gruppe af NHL indeholder også andre subtyper af lymfomer. Af relevans for denne vurdering nævnes PMBCL, som er en sjælden subtype af aggressiv B-celle lymfom (2-3 % af NHL), der udgør 2%-3% af alle tilfælde af NHL, samt FL3B. Disse subtyper af NHL adskiller sig i udseende og genetiske egenskaber, men har sammenlignelig prognose og behandles på samme måde som DLBCL [6,7].

1.3 Lisocabtagene maraleucel (Liso-cel)

Liso-cel er indiceret til andenlinjebehandling af voksne patienter med DLBCL, PMBCL eller FL3B, hvis patienterne har oplevet manglende respons eller recidiv inden for 12 måneder efter førstelinjebehandlingen. Liso-cel er klassificeret som et CAR-T produkt. CAR-T-celler er T-celler, som er genetisk manipuleret til at udtrykke en kimær antigenreceptor (CAR), rettet imod et overfladeantigen på en tumorcelle. En CAR er således et fusionsprotein bestående af flere komponenter, herunder et ekstracellulært specifikt antigenbindende domæne, intracellulære signaleringsdomæner tilhørende T-cellereceptoren og forskellige kostimulerende domæner. Når en CAR-T-celle genkender antigen på tumorcellen, aktiveres den, hvorved den prolifererer, bliver cytotoxisk og dræber tumorcellen.

Liso-cel er et CD19-rettet genetisk modificeret autologt T-celle-immunterapiprodukt, der består af oprensede CD8+ og CD4+ T-celler [8]. Fra leukafereseproduktet isoleres og aktiveres hhv. CD8+ og CD4+ T-celler, der transfekteres separat med en lentiviral vektor. Til sidst ekspanderes CAR-T-cellerne og cryopreserveres i separate portioner (CD8+/CD4+). Det færdige produkt reinfunderes i 1:1 ratio (CD8+/CD4+) i patienten.

Patienterne behandles med lavdosis kemoterapi bestående af tre dages behandling med fludarabin (30 mg/m²/d) og cyclofosamid (300 mg/m²/d). Liso-cel administreres 2-7 dage efter endt lavdosis kemoterapi.

Liso-cel leveres som en celleduspension af CAR-positive autologe T-celler. Måldosen er 100 · 10⁶ CAR-positive, levedygtige T-celler (inden for et interval på 44 – 120 · 10⁶ celler).



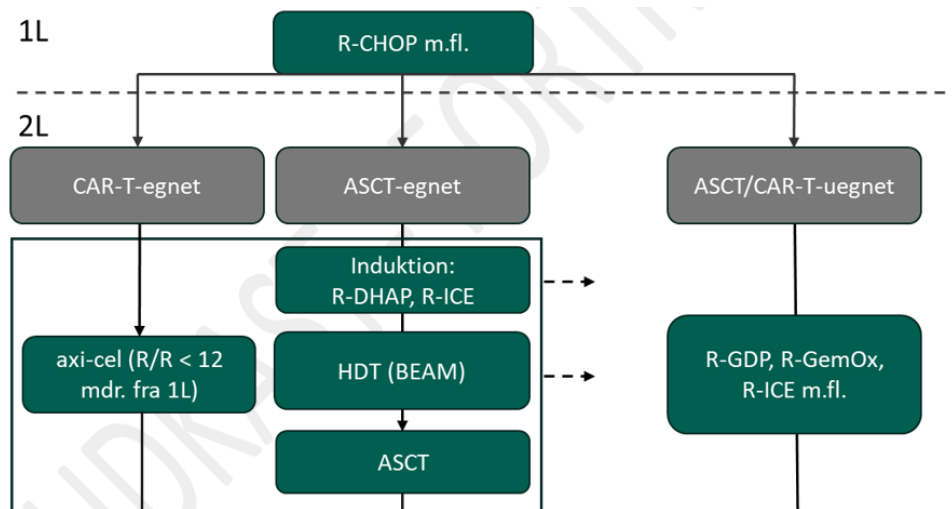
Liso-cel har ATC-koden L01XL08 og er defineret som et *advanced therapy medicinal product (ATMP)*.

Liso-cel er desuden indiceret til behandling af voksne patienter med R/R DLBCL, PMBCL eller FL3B efter to eller flere systemiske behandlinger. Denne indikation vurderes sideløbende af Medicinrådet.

1.4 Nuværende behandling

Dansk Lymfomgruppes (DLG) behandlingsretningslinjer for DLBCL fra 2023 anbefaler CAR-T-behandling med axi-cel, som andenlinjebehandling til patienter under 70 år med god performance status, hvis der opstår tilbagefald eller patienterne er refraktære inden for 12 måneder efter afslutning af førstelinjebehandling. Alternativt kan HDT/ASCT anvendes ved tilbagefald inden for samme tidsramme. Der findes ingen specifik evidens for en bestemt andenlinjebehandling til patienter, der ikke kan tilbydes kurativ HDT/ASCT eller CAR-T [2]. Patienter behandlet med CAR-T i andenlinje vil ikke være kandidat til CAR-T igen ved relaps.

Et overblik over behandlingsalgoritmen for axi-cel som andenlinjebehandling i dansk klinisk praksis er illustreret i Figur 1.



Forkortelser:

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

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



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning for at identificere relevant litteratur til vurdering af effekt og sikkerhed. Ansøger foretog oprindeligt en bredere litteratursøgning inden for behandling af DLBCL, og har siden målrettet søgningen behandling i andenlinje for patienter, der er egnede til ASCT. Den senest opdaterede søgning resulterede i publikationer fra 97 studier indeholdende forskellige behandlingsmuligheder for populationen. Fra denne liste har ansøger udvalgt relevante studier, der undersøgte effekt og sikkerhed for liso-cel og axi-cel i målpopulationen (se Tabel 2)



2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed relateret til behandling med intervention og komparator på følgende studier:

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

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
TRANSFORM [9] [NCT03575351]	Voksne med diffust storcellet B-celle lymfom (primært eller transformeret fra indolent lymfom), high-grade B-celle lymfom, primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom eller follikulært lymfom grad 3B der er refraktært eller recidiveret inden for 12 måneder efter første linjebehandlingen. Patienter havde ECOG PS 0-1 og var, kandidater til HDT med stamcellestøtte	Liso-cel	SoC bestående af høj dosis kemoterapi med stamcellestøtte	Primært effekt mål: <i>Event free survival</i> defineret som tid fra randomisering indtil død, sygdomsprogression ikke-opnået objektivt respons inden for 9 uger eller opstart af ny antineoplastisk behandling Sekundære effekt mål: Komplet responsrate, samlet responsrate, responsvarighed, progressionsfri overlevelse, samlet overlevelse, sikkerhed, helbredsrelateret livskvalitet (EORTC QLQ C30, og FACT-Lym), andel der modtager HSCT, frekvens for og ressourceforbrug ved hospitalsindlæggelse	Sikkerhedsdata for <i>cytokine release syndrome</i> og neurotoksicitet grad \geq 3 Ingen effekt mål anvendes, da effekten antages at være ens



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ZUMA-7[10] [NCT03391466]	Voksne med diffust storcellet B-celle lymfom (primært eller transformeret fra indolent lymfom), high-grade B-celle lymfom eller primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom, der er refraktært eller recidiveret inden for 12 måneder efter førstelinjebehandlingen. Patienter havde ECOG PS 0-1 og var kandidater til HDT med stamcellestøtte	Axi-cel	SoC bestående af høj dosis kemoterapi med stamcellestøtte	Primært effekt mål: <i>Event free survival</i> defineret som tid fra randomiseret indtil død, sygdomsprogression ikke-opnået objektivt respons inden for 150 dage eller opstart af ny behandling for lymfom Sekundære effekt mål: Objektiv responsrate, responsvarighed, samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse, helbredsrelateret livskvalitet målt ved EORTC-QLQ C30, EQ5D5L og EQ5D-VAS, sikkerhed og andelen af patienter med antistoffer over for axi-cel	Sikkerhedsdata for <i>cytokine release syndrome</i> og neurotoksicitet grad ≥ 3 Ingen effekt mål anvendes, da effekten antages at være ens

I Medicinrådets tidligere vurdering af axi-cel blev en senere publikation af data for OS, PFS og EFS anvendt [11]. Denne publikation rapporterer data med længere opfølgningstid end i publikationen anvendt af ansøger (median ca. 47 måneder), og Medicinrådet inkluderer derfor også denne i vurderingen af effekten.



2.2.1 TRANSFORM

TRANSFORM er et open-label, multicenter fase-III klinisk studie, inkluderende patienter med refraktært DLBCL eller med recidiv inden for 12 måneder af komplet remission ved førstelinjebehandlingen (R/R DLBCL). Refraktær sygdom var defineret som alt andet end komplet remission ved førstelinjebehandlingen, mens recidiv var defineret som opnåelse af komplet remission og herefter recidiv inden for 12 måneder. Alle patienter (n=184) skulle være kandidater til autolog stamcelletransplantation. Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten lisocabtagene maraleucel (liso-cel) eller standardbehandling (SoC). Randomiseringen var stratificeret efter respons på førstelinjebehandling afhængigt af, om de var refraktære eller havde oplevet tilbagefald, samt aldersjusteret *International Prognostic Index* (aaPI) (≤ 1 eller ≥ 2). 232 patienter blev screenet, hvoraf 184 blev randomiseret til behandling fordelt på 47 centre i USA, Europa og Japan.

Patienter randomiseret til liso-cel blev behandlet med lymfodepleterende kemoterapi efterfulgt af to sekventielle IV-infusioner af liso-cel. Patienterne kunne modtage bridging terapi i perioden mellem leukoferese og infusion af CAR-T. Kun bridging-terapi med en af de tre definerede salvage immunokemoterapi-regimer R-DHAP, R-ICE eller R-GDP var tilladt forud for lymfodepleterende kemoterapi.

Patienter, som var randomiseret til SoC modtog tre cykler af salvage terapi i form af enten R-DHAP, R-ICE eller R-GDP baseret på investigatorens beslutning. De patienter der helt eller delvist responderede på behandling modtog herefter en cyklus af høj dosis kemoterapi samt ASCT. Ud af 92 patienter randomiseret til SoC gennemførte 42 patienter (46 %) stamcelletransplantationen. Patienterne i SoC-armen havde mulighed for at krydse over til liso-cel behandling, som tredjelinjebehandling baseret på en anbefaling af investigatoren samt en godkendelse fra sponsor. Dette var tilfældet for 58 patienter (63 %) i SoC-armen.

Det primære effektmål var event-fri overlevelse (EFS) vurderet ved en uafhængig gennemgangskomite (IRC). Sekundære effektmål inkluderede komplet responsrate (CRR), samlet overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS), sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet. Median opfølgningstid for TRANSFORM-studiet på tidspunktet for dataudtræk var 17,5 måneder (udtræk fra maj 2022).

2.2.2 ZUMA-7

ZUMA-7 [10] er et open-label, multicenter fase-III klinisk studie, hvor R/R DLBCL patienter (n=359), der kandiderer til stamcelletransplantation blev randomiseret 1:1 til enten axi-cel eller SoC. 437 patienter blev screenet, hvoraf 359 blev randomiseret til behandling fordelt på 77 centre.

Patienterne blev i randomiseringen stratificeret efter respons på førstelinjebehandling bestående af kemo-immunterapi (primært refraktær; relaps ≤ 6 måneder eller relaps > 6 måneder og ≤ 12 måneder) samt aldersjusteret *International Prognostic Index* (aaPI) (≤ 1 eller ≥ 2).

Patienter randomiseret til axi-cel blev behandlet med lymfodepleterende kemoterapi efterfulgt af en enkelt IV-infusion af axi-cel. Kun bridging-terapi med kortikosteroider var



tilladt forud for lymfodepleterende kemoterapi (bridging med kemoterapi var ikke tilladt).

Patienter randomiseret til SoC blev behandlet med et enkelt protokol-defineret, platinbaseret rescue kemoterapiregime udvalgt af investigator. Patienter, der responderede på kemoterapien, fortsatte til HDT med eller uden total kropsbestråling, efterfulgt af ASCT. Ud af 179 patienter randomiseret til SoC gennemførte 62 patienter (35 %) stamcelletransplantationen. Efterfølgende behandling (\geq tredje linje) blev registreret i opfølgningstiden for alle inkluderede patienter.

Patienter i SoC-gruppen, som fik tilbagefald eller ikke reagerede på behandlingen, kunne skifte til CAR T-behandling (f.eks. tisagenlecleucel eller axi-cel). Dette var tilfældet for 57 % af patienterne i SoC-armen.

Det primære effektmål var EFS bedømt ved blindet central review. Sekundære effektmål var ORR, OS, EFS bedømt af investigator, PFS, DOR, varighed af CR, sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet. Median opfølgningstid for ZUMA-7 for dataudtræk anvendt i ansøgningen var 24,9 måneder (udtræk fra 18. marts 2021).

D. 5. juni 2023, blev opfølgende overlevelseshdata fra ZUMA-7 publiceret [11]. Heri var den mediane opfølgningstid på 47,2 mdr., og minimum opfølgningstid var 39,8 mdr. Den nye publikation indeholder desuden OS-rater efter 4 år.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med diffust storcellet B-celle lymfom, der var refraktær eller oplevede recidiv inden for 12 måneder efter førstelinjebehandlingen ECOG PS 0-1 og egnet til ASCT	Svarer til patienterne i dansk klinisk praksis	Samme population som i de kliniske studier (TRANSFORM og ZUMA-7)
Intervention	Liso-cel	Svarer til den forventede anvendelse i dansk klinisk praksis.	Baseret på TRANSFORM
Komparator	Axi-cel	Svarer til dansk klinisk praksis	Baseret på ZUMA-7
Effektmål	EFS, OS, PFS og helbredsrelateret livskvalitet	Effektmålene er dækkende for evalueringen af effekten af behandlingen	Medicinrådet antager ligeværdig effekt og udarbejder derfor en omkostnings-minimeringsanalyse.



2.3.1 Population

Ansøger har sammenlignet baselinekarakteristika for patienterne i TRANSFORM med patienterne i ZUMA-7. Visse baselinekarakteristika blev defineret forskelligt i de forskellige studier. Eksempelvis blev komplet respons med efterfølgende recidiv inden for 3 måneder defineret som refraktær sygdom i TRANSFORM, mens det blev defineret som recidiv i ZUMA-7. Ansøger har anvendt definitionerne i ZUMA-7 og re-kategoriseret patienterne i TRANSFORM ud fra individuelle patientdata. Baselinekarakteristika for effektpopulationerne for hhv. TRANSFORM og ZUMA-7 er opsummeret i Tabel 4.

Tabel 4. Oversigt over baselinekarakteristika for effektpopulationerne i TRANSFORM og ZUMA-7

Karakteristika	TRANSFORM (Liso-cel) (18-75 år)		ZUMA-7 (Axi-cel) (≥ 18 år)	
	Liso-cel (n=92)	SoC (n=92)	Axi-cel (n=180)	SoC (n=179)
Alder, median år (Min, Max)	Median: 60 år (20 - 74)	Median: 58 år (26 - 75)	Median 58 år (21 - 80)	Median 60 år (26 - 81)
	≥ 65 år: 39 %	≥ 65 år: 27 %	≥ 65 år: 28 %	≥ 65 år: 32 %
Køn (mand)	48 %	66 %	61 %	71 %
SAAPI score (%)	0-1: 61 % 2-3: 39 %	0-1: 60 % 2-3: 40 %	0-1: 54 % 2-3: 46 %	0-1: 56 % 2-3: 44 %
ECOG PS: 0 / 1	50 % / 49 %	53 % / 45 %	53 % / 47 %	56 % / 44 %
Sygdomsstadie hhv. I- II / III-IV	26 % / 74 %	32 % / 69 %	23 % / 77 %	18 % / 82 %
Tumorbyrde, (sum of product diameter), gennemsnit (spredning)	23,4 cm ² (26,4) cm ²	25,2 (29,2) cm ²	32,7 (38,4) cm ²	31,0 (34,3) cm ²
Sekundær CNS involvering	1 %	3 %	0	0
Knoglemarv involvering	10 %	14 %	9 %	8 %
Sygdomshistologi:	58 % / 8 % / 1 % / 24 % / 9 %	54 % / 9 % / 0 / 23 % / 10 %	61 % / 11 % / 0 / 0 / 24 % / 0	65 % / 15 % / 0 / 0 / 15 % / 0
DLBCL / DLBCL transformeret fra indolent lymfom / FL3B / HGBCL / PMBCL /				



Karakteristika	TRANSFORM (Liso-cel) (18-75 år)		ZUMA-7 (Axi-cel) (≥ 18 år)	
	Liso-cel (n=92)	SoC (n=92)	Axi-cel (n=180)	SoC (n=179)
Resultat ved seneste behandlingslinje:	73 % / 27 %	76 % / 24 %	73 % / 27 %	74 % / 26 %
Refraktær / Recidiv				
Bridging terapi før CAR-T*	63 %		36 %	

*TRANSFORM tillod brug af en cyklus af bridging terapi med definerede salvage immunokemoterapi regimer, mens ZUMA-7 tillod kun brug af glucocorticoider som bridging terapi.

I et dansk registerstudie, Arboe et al. 2019 [12], der undersøger behandlingsintensitet og overlevelse i en dansk kohorte på 1228 R/R DLBCL-patienter, estimeres medianalderen til 71 år. Derudover estimeres det i studiet, at 68 % af patienterne var kategoriseret som ≥ 65 år [12]. Ca. halvdelen af patienterne var primært refraktære overfor førstelinjebehandlingen og median tid til relaps var 348 dage. Ca. 33 % af patienterne havde én komorbiditet, og 30 % havde ≥ 2 komorbiditeter. Ansøger angiver, at medianalderen for danske R/R DLBCL-patienter er antaget at være 67 år.

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådets vurdering af populationen i forhold til dansk klinisk praksis

Medicinerådet har tidligere vurderet axi-cel til samme indikation med afsæt i ZUMA-7 [13]. I denne vurdering bemærkede Medicinerådet, at patienterne i ZUMA-7 udgjorde en selekteret population, som på flere parametre adskilte sig fra, hvilke patienter man forventer at se i dansk klinisk praksis. Dertil bemærker Medicinerådet, at flere af disse forskelle ydermere gør sig gældende i TRANSFORM. Medicinerådet vurderer, at de væsentligste forskelle mellem ZUMA-7, TRANSFORM og den danske population er:

- Medianalderen: 58 år vs. 60 år vs. 71 år
- Patienter ≥ 65 år: 35 % vs. 35 % vs. 68 %

I vurderingen af axi-cel vurderede Medicinerådet, at studiepopulationen i ZUMA-7 var tilstrækkelig sammenlignelig med den forventelige danske population, på trods af flere forskelle. Derfor finder Medicinerådet ligeledes studiepopulationen i denne vurdering tilstrækkelig sammenlignelig med den danske population og det væsentlige i denne vurdering er dermed sammenligneligheden mellem populationerne i TRANSFORM og ZUMA-7 samt eventuelle interne skævheder i studierne.

Medicinerådets vurdering af populationerne i ZUMA-7 og TRANSFORM

Medicinerådet bemærker følgende væsentlige forskelle mellem studiepopulationerne i TRANSFORM og ZUMA-7:

- Andel, der modtog bridging terapi udover glukokortikoid forud før CART-T infusion var væsentlig højere i TRANSFORM (63 % vs. 0 %). Patienter, der ikke har behov for



bridging terapi har ofte mindre aggressivt voksende tumorer og kan derfor have bedre prognose. Medicinrådet kan dog ikke entydigt konkludere, at patienterne i ZUMA-7 har bedre prognose baseret på dette, da behov for bridging terapi er en individuel klinisk vurdering. Der kan derfor være patienter i ZUMA-1, der ville være blevet tilbudt bridging terapi i almindelig klinisk praksis, men som ikke har fået dette i ZUMA-7 grundet studieprotokollen

- Tumorbyrde (*sum of product diameter*) var væsentlig lavere i TRANSFORM (gennemsnitlig ca. 25 cm² vs. ca. 32 cm²). Medicinrådet bemærker, at patienter med lavere tumorbyrde ofte oplever færre uønskede hændelser og har bedre prognose
- Andel, der var ≥ 65 år var højere i TRANSFORM (39 % vs. 28 %). Alder over 65 kan have væsentlig betydning for prognosen
- Den faktiske behandling modtaget i SoC armene varierer mellem studierne. I TRANSFORM gennemførte ca. 46 % af patienterne i SoC-armen stamcelletransplantation, mens dette var ca. 35 % i SoC-armen i ZUMA-7. Dette stiller umiddelbart SoC-armen i TRANSFORM bedre end i ZUMA-7

De resterende baselinekarakteristika var generelt sammenlignelige eller med begrænset betydning for prognosen. Samlet set vurderer Medicinrådet, at der er forskelle mellem studiepopulationerne, der kan have betydning for resultaterne. Medicinrådet skønner at populationen i TRANSFORM samlet set har en neutral risikoprofil sammenlignet med populationen i ZUMA-7, med flere potentielle forskelle i risikofaktorer dog uden ensrettet bias.

2.3.2 Intervention

Behandlingen består af to sekventielle infusioner med hhv. CD8+ og CD4+ fraktionerne af CAR-positive celler, som til sammen udgør liso-cel. Måldosen er $100 \cdot 10^6$ CAR-positive, levedygtige T-celler, i en 1:1 ratio af CD4+ og CD8+ cellekomponenter. Intervallet omkring måldosis er $44-120 \cdot 10^6$ CAR-positive, levedygtige T-celler. Patienterne behandles med lavdosis kemoterapi bestående af cyclofosamid (300 mg/m²/d) og fludarabin (30 mg/m²/d). Liso-cel administreres 2-7 dage efter endt lav-dosis kemoterapi. Mindst én dosis tocilizumab og nødstyr skal være tilgængeligt før infusionen til brug i tilfælde af *cytokine release syndrome* (CRS).

I TRANSFORM-studiet var den mediane tid fra randomisering til infusion med liso-cel 34 dage. Den mediane tid fra leukaferese til, at produktet blev klarmeldt til investigator, var 26 dage, og den mediane tid fra leukaferese til infusion med liso-cel var 36 dage.

Medicinrådets vurdering af intervention

Ovenstående beskrivelse svarer til Medicinrådets forventning til behandling med liso-cel i dansk klinisk praksis. Medicinrådet bemærker dog, at det skal være muligt at reproducere ventetiden fra leukaferese til infusion med liso-cel observeret i TRANSFORM-studiet i dansk klinisk praksis.



2.3.3 Komparator

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

Forud for administration af axicabtagene ciloleucel (dag -5, -4 og -3) behandles patienten med lavdosis kemoterapi bestående af fludarabin (30 mg/m²/d) og cyclofosamid (500 mg/m²/d).

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

I ZUMA-7 var median tid fra randomisering til axi-cel infusion 29 dage. Median tid fra leukaferese til, at produktet blev klarmeldt til investigatør, var 13 dage. Median tid fra leukaferese til, at produktet blev leveret til behandlingsstedet, var 18 dage.

Medicinerådets vurdering af komparator

Ovenstående beskrivelse svarer til Medicinerådets forventning til behandling med axi-cel i dansk klinisk praksis bortset fra, at patienter i dansk klinisk praksis kan behandles med holding eller bridging terapi forud for infusion med CAR-T. Medicinerådet bemærker desuden, at det er vigtigt, at ventetiden fra leukaferese til infusion observeret i ZUMA-7 kan reproducere.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for EFS, PFS, OS, ORR, CRR, uønskede hændelser og helbredsrelateret livskvalitet ved EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-5L for både liso-cel og axi-cel.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet har alene anvendt data for EFS, PFS, OS uønskede hændelser og helbredsrelateret livskvalitet, da Medicinerådet anser disse for at være dækkende.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har udført en *matching adjusted indirect comparison* (MAIC) for event-fri overlevelse (EFS), progressions-fri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS), og uønskede hændelser af særlig interesse (*adverse events of special interests/AESI*), samt en naiv sammenligning af helbredsrelateret livskvalitet ved EQ-5D-5L og EORTC QLQ-C30.

Kliniske faktorer til justering i MAIC blev identificeret ud fra tilgængelige data i begge studier (TRANSFORM og ZUMA-7), litteratursøgninger samt en databaseret rangering af hvert klinisk mål ved hjælp af *Bayesian Additive Regression Trees* (BART). Rangeringen af



kliniske mål blev derefter gennemgået og revideret af et panel bestående af tre kliniske eksperter for at fastlægge den endelige rangering af kliniske faktorer, der skulle indgå i analysen.

Analysen er baseret på 20 kliniske mål. Tre af disse mål (sygdomshistorik, sekundær CNS-involvering, totalt lymfocytal) er relateret til inklusionskriterierne i studiet og anvendes derfor som matchingkriterier. Patienter i TRANSFORM-studiet, der ikke opfyldte disse tre kriterier, blev ekskluderet. Patientdemografiske faktorer (alder, køn og region) blev prioriteret for at sikre sammenligningsgrundlaget mellem studiepopulationerne. sAAPI-score, tumorbyrde (SPD) ved baseline, R/R-status, dobbelt og tredobbelt hit samt sygdomshistorik blev justeret for yderligere at reducere ubalancer mellem studierne. Disse justeringer resulterede i en effektiv stikprøvestørrelse på 79 (42 i liso-cel-armen og 37 i SoC-armen). Ansøger har desuden udført en sensitivitetsanalyse, hvor alle 20 faktorer bliver justeret.

Tabel 5. Kliniske faktorer anvendt til matching og justering i MAIC

Klinisk faktor	
	Primær
	Sygdomshistorik
Faktorer anvendt til matching	Sekundær CNS involvering
	lymfocytal
	Alder, køn og region
Faktorer som justeres	sAAPI
	Tumorbyrde ved baseline
	Refraktær eller recidiv
	Dobbelt og tredobbelt hit
	Sygdomshistorik

Ansøgeren rapporterer baselinekarakteristika for den matchede og justerede TRANSFORM population over for populationen i ZUMA-7 (Tabel 6). Individuelle patientdata fra TRANSFORM studiet blev vægtet ved brug af *propensity scores*.



Tabel 6. Baselinekarakteristika for den matchede og justerede population i TRANSFORM sammenlignet med ZUMA-7

Karakteristika	TRANSFORM (justeret samlet population) (n _{eff} = 79)	ZUMA-7 (samlet population) (n = 359)	SMD
Alder, gennemsnit (SD)	■	■	■
Køn (mand)	■	■	■
sAAPI-score på: 0-1 / 2-3	■	■	■
ECOG PS på: 0 / 1 / 2	■	■	■
Sygdomsstadie hhv. I-II / III-IV	■	■	■
Tumorbyrde (<i>sum of product diameter</i>), gennemsnit (SD)	■	■	■
Sekundær CNS involvering	■	■	■
Extranodal status: Mellem eller høj	■	■	■
Sygdomshistologi: DLBCL / tFL / PMBCL / FL3B / øvrig	■	■	■
Celletype: ABC / GCB / Ukendt	■	■	■
Resultat ved seneste behandlingslinje: Refraktær / Recidiv	■	■	■
Bridging terapi før CAR-T*	■	■	■
Creatinine clearance mL/min	■	■	■
Knoglemarvsinvolvering	■	■	■

* I ZUMA-7 kunne patienterne kun modtage glukokortikoid som bridging terapi.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at der er væsentlige forskelle mellem TRANSFORM og ZUMA-7, både i baselinekarakteristika, samt i definitionen af nogle af disse (se afsnit 2.3.1).



Medicinerådet vurderer dog, at MAIC-analysen samlet set ikke giver et mere sikkert datagrundlag til at vurdere effekt og sikkerhed end en forankret ujusteret sammenligning (Bucher's analyse). Dette skyldes hovedsageligt, at den effektive stikprøvestørrelse reduceres betydeligt fra 184 til 79, samt at Medicinerådet ikke kan vurdere om justeringen medfører betydende interne skævheder mellem liso-cel og SoC-armene i TRANSFORM, da baselinekaraktistika kun er tilgængeligt for den samlede justerede population.

Medicinerådet baserer derfor vurderingen af effekt og sikkerhed på ansøgers ujusterede forankrede indirekte sammenligning, men perspektiverer resultaterne til ansøgers MAIC.

Endelig bemærker Medicinerådet, at ansøger har anvendt data fra et tidligere dataudtræk for ZUMA-7 (median opfølgningstid ca. 25 måneder) i stedet for det seneste tilgængelige (median opfølgningstid ca. 47 måneder). Punkttestimaterne for EFS, PFS og OS er dog ikke væsentlig forskellige mellem dataudtrækkene, og Medicinerådet anvender derfor ansøgers analyser, men supplerer sammenligningen med data fra det senere dataudtræk fra ZUMA-7[11].

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Resultaterne fra den ujusterede indirekte sammenligning fremgår i tabellen nedenfor. Ansøger har anvendt data fra TRANSFORM fra DCO maj 2022 med en median opfølgningstid på 17,53 måneder, mens DCO marts 2021 anvendes for ZUMA-7 med en median opfølgningstid på 24,9 måneder.

Tabel 7. Oversigt over effektestimater ved den ujusterede indirekte sammenligning

Effektmål	Liso-cel (TRANSFORM)			Axi-cel (ZUMA-7)			Liso-cel vs. axi-cel
	Liso-cel n=92	SoC n=92	Liso-cel vs. SoC	Axi-cel n=180	SoC n=179	Axi-cel vs. SoC	
Median EFS	Ikke nået	2,4 mdr.	HR= 0,37	8,3 mdr.	2,0 mdr.	HR = 0,40	■
	(95 % CI : 9,53; ikke nået)	(95 % CI: 2,17; 4,93)	(95 % CI: 0,26; 0,54)	95 % CI: 4,5; 15,8)	(95 % CI: 1,6; 2,8)	(95 % CI: 0,31; 0,51)	■
Median PFS	Ikke nået	5,62 mdr.	HR=0,43	14,7 mdr.	3,7 mdr.	HR = 0,49	■
	(95 % CI: 10,26; ikke nået)	(95 % CI: 2,66; 6,71)	(95 % CI: 0,29; 0,64)	(95 % CI: 5,4; ikke nået)	(95 % CI: 2,9; 5,3)	(95 % CI: 0,37; 0,65)	■
Median OS	Ikke nået	29,88 mdr.	HR=0,66	Ikke nået	35,1 mdr.	HR = 0,73	■



Effekt mål	Liso-cel (TRANSFORM)			Axi-cel (ZUMA-7)			Liso-cel vs. axi-cel
	(95 % CI: 29,55; ikke nået)	(95 % CI: 17,88; ikke nået)	(95 % CI: 0,41; 1,06)	(95 % CI: 28,3; ikke nået)	(95 % CI: 18,5; ikke nået)	(95 % CI: 0,53; 1,01)	
HRQoL ved EORTC QLQ-C30	4,54 (95 % CI: 0,24; 9,31)	-0,37 (95 % CI: -5,62; 4,87)	4,91 (95 % CI: 1,53; 11,35)	3	-7	9,8 (95 % CI: 2,6; 17,0)	Ikke sammenlignet

Tabel 8. Sammenligning af effektestimer fra ZUMA-7 ved dataudtræk anvendt i ansøgers analyse over for det senest tilgængelige dataudtræk fra ZUMA-7

Effekt mål	ZUMA-7 (DCO fra ref 14)			ZUMA-7 (ansøgers anvendte DCO)		
	Axi-cel	SoC	Axi-cel vs. SoC	Axi-cel	SoC	Axi-cel vs. SoC
Median EFS	10,8 mdr. (95 % CI : 5,0; 25 mdr)	2,3 mdr. (95 % CI: 1,7; 3,1)	HR = 0,42 (95 % CI: 0,33; 0,55)	8,3 mdr. (95 % CI: 4,5; 15,8)	2,0 mdr. (95 % CI: 1,6; 2,8)	HR = 0,40 (95 % CI: 0,31; 0,51)
Median PFS	14,7 mdr. (95 % CI: 5,4; 43,5 mdr)	3,7 mdr. (95 % CI: 2,9; 5,3 mdr.)	HR = 0,51 (95 % CI: 0,38; 0,67)	14,7 mdr. (95 % CI: 5,4; ikke nået)	3,7 mdr. (95 % CI: 2,9; 0,65)	HR = 0,49 (95 % CI: 0,37; 0,65)
Median OS	Ikke nået (95 % CI: 28,6 mdr.; ikke nået)	31,1 mdr. (95 % CI: 17,1 mdr.; ikke nået)	HR=0,73 (95 % CI: 0,54; 0,98)	Ikke nået (95 % CI: 28,3; ikke nået)	35,1 mdr. (95 % CI: 18,5; ikke nået)	HR = 0,73 (95 % CI: 0,53; 1,01)

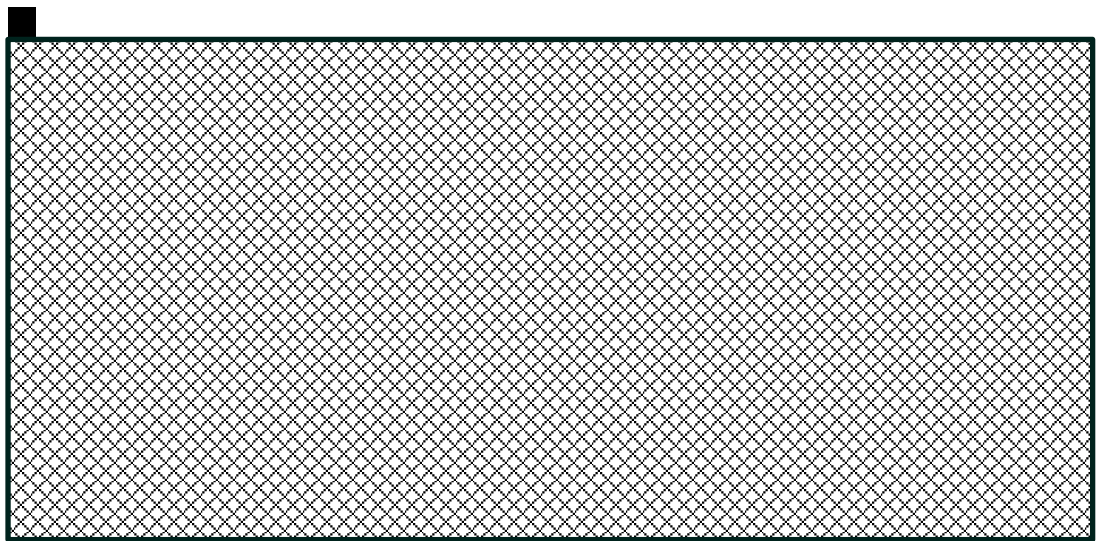
2.4.3 Eventfri overlevelse (EFS)

Eventfri overlevelse var det primære effektmål i både TRANSFORM og ZUMA-7. Definitionen af effektmålet varierede mellem studierne, hvor det i TRANSFORM blev kategoriseret som et event, hvis en patient ikke opnåede objektivi respons inden for 9 uger eller opstartede en ny antineoplastisk behandling. I ZUMA-7 blev det kategoriseret som et event, hvis patienten ikke havde opnået objektivi respons inden for 150 dage eller opstartede en ny specifik behandling for lymfom.



Ansøger har anvendt EFS data fra TRANSFORM fra DCO maj 2022 med en median opfølgningstid på 17,53 måneder. Ved dette DCO var median EFS ikke nået for liso-cel (95 % CI: 9,53; ikke nået), mens median EFS for SoC var 2,4 måneder (95 % CI: 2,17; 4,93). For axi-cel har ansøger anvendt data fra ZUMA-7 fra DCO marts 2021 med en median opfølgningstid på 24,9 måneder. Her var Median EFS = 8,3 måneder (95 % CI: 4,5; 15,8) for axi-cel, mens median EFS for SoC var 2,0 måneder (95 % CI: 1,6; 2,8). Ansøger har udført en ujusteret forankret indirekte sammenligning ([REDACTED]) og udregnet en HR for liso-cel vs. axi-cel [REDACTED]

Ved det seneste dataudtræk fra ZUMA-7 var median EFS 10,8 måneder (95 % CI: 5,0; 25,5) i axi-cel armen vs. 2,3 måneder (95 % CI: 1,7; 3,1) i SoC-armen.



Medicinrådets vurdering af eventfri overlevelse

Medicinrådet vurderer, at liso-cel og axi-cel har en sammenlignelig effekt på patienternes eventfri overlevelse. Der er ikke statistisk signifikante forskelle mellem liso-cel og axi-cel, og ansøgers MAIC ændrer ikke på dette (HR = [REDACTED]). Det seneste dataudtræk fra ZUMA-1 antyder, at median EFS er en smule underestimeret i dataudtrækket anvendt af ansøger. HR mellem axi-cel og SoC er dog stort set uændret ved det senere dataudtræk, og derfor påvirker det ikke den forankrede indirekte sammenligning.

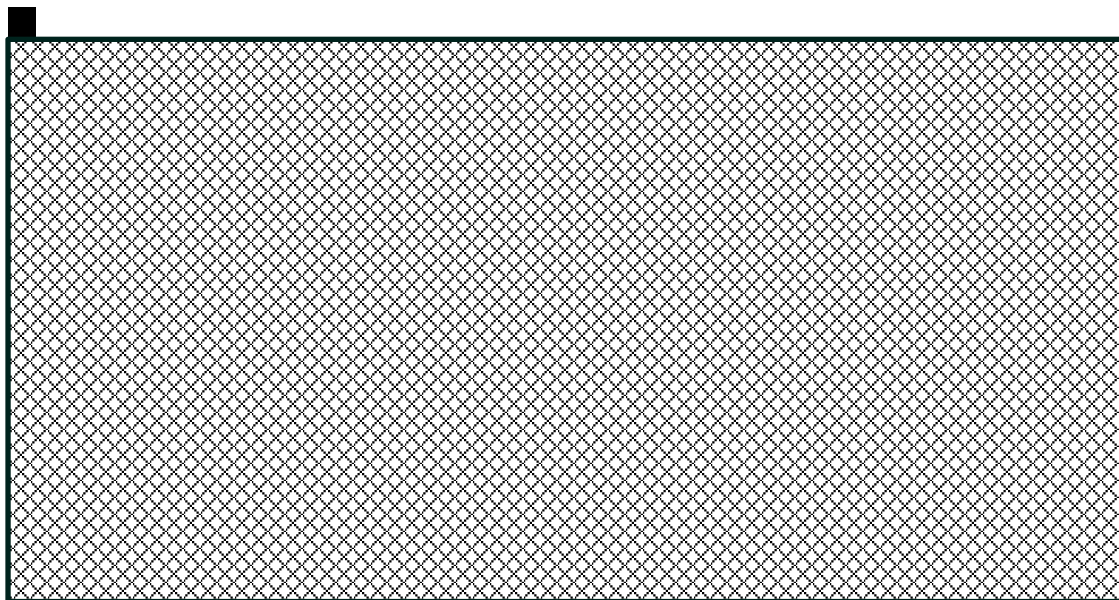
2.4.4 Progressions fri overlevelse (PFS)

I ansøgers ujusterede analyse var median PFS i TRANSFORM ikke nået for liso-cel (95 % CI: 10,26; ikke nået), mens median PFS for SoC var 5,62 måneder (95 % CI: 2,66; 6,71). I ZUMA-7 var median PFS = 14,7 måneder (95 % CI: 5,4; ikke nået) for axi-cel, mens median PFS for SoC var 3,7 måneder (95 % CI: 2,9; 5,3). Ansøger har udført en ujusteret



forankret indirekte sammenligning og udregnet en HR for liso-cel vs. axi-cel på [REDACTED] ([REDACTED]).

Ved det seneste dataudtræk fra ZUMA-7 var median PFS 14,7 måneder (95 % CI: 5,4; 43,5) i axi-cel-armen vs. 3,7 måneder (95 % CI: 2,9; 5,3) i SoC-armen.



[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] sammenligning.

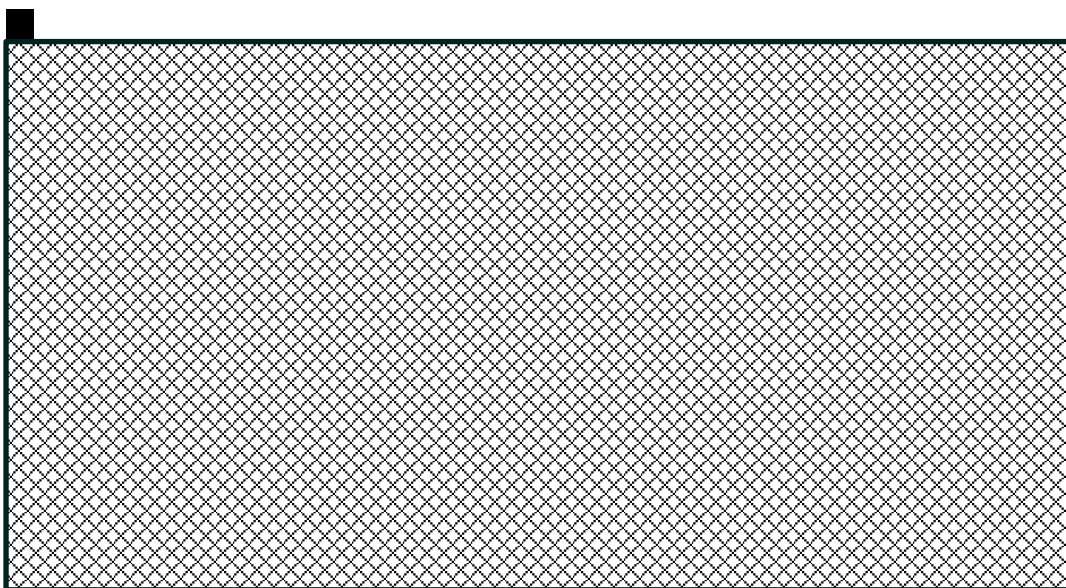
Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Medicinrådet vurderer, at liso-cel og axi-cel har en sammenlignelig effekt på patienternes progressionsfri overlevelse. Der er ikke statistisk signifikante forskelle mellem liso-cel og axi-cel, og ansøgers MAIC ændrer ikke på dette (HR = [REDACTED]).

2.4.5 Samlet overlevelse (OS)

I ansøgers ujusterede analyse var median OS i TRANSFORM ikke nået for liso-cel (95 % CI: 29,55; ikke nået), mens median OS for SoC var 29,88 måneder (95 % CI: 17,88; ikke nået). I ZUMA-7 var median OS ikke nået (95 % CI: 28,3; ikke nået) for axi-cel, mens median OS for SoC var 35,1 måneder (95 % CI: 18,5; ikke nået). Ansøger har udført en ujusteret forankret indirekte sammenligning og udregnet en HR for liso-cel vs. axi-cel [REDACTED].

Ved det seneste dataudtræk fra ZUMA-7 var median OS ikke nået (95 % CI: 28,6; ikke nået) i axi-cel-armen vs. 31,1 måneder (95 % CI: 17,1; ikke nået) i SoC-armen.



Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse

Medicinrådet vurderer, at liso-cel og axi-cel har en sammenlignelig effekt på patienternes samlede overlevelse. Der er ikke statistisk signifikante forskelle mellem liso-cel og axi-cel, og ansøgers MAIC ændrer ikke på dette (HR = [redacted]).

2.4.6 Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har indsendt resultater fra en naiv sammenligning af helbredsrelateret livskvalitet baseret på data fra ZUMA-7 og TRANSFORM studierne. Studierne benyttede European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 (EORTC QLQ-C30) og EQ-5D-5L spørgeskemaer til at vurdere patienternes helbredsrelaterede livskvalitet. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema vedrørende helbredsrelateret livskvalitet, som er specifikt designet til kræftpatienter. Det evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne fysisk funktion, rollefunktion, følelsesmæssig funktion, kognitiv funktion og social funktion samt symptomer som træthed, smerte og kvalme/opkastning. EQ-5D-5L er et generisk spørgeskema vedr. helbredsrelateret livskvalitet, som evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression.

2.4.6.1 EORTC QLQ-C30

I TRANSFORM var EORTC QLQ-C30-domænerne fysisk funktion, kognitiv funktion, træthed og helbredsrelateret livskvalitet (global health score) defineret som sekundært effektmål, mens fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet var definerede sekundære effektmål i ZUMA-7. Ansøger har indsendt data for alle domæner til en naiv



sammenligning. Ansøger har ikke udført en statistisk sammenligning af værdierne. Medicinrådet anvender alene data for helbredsrelateret livskvalitet (Global Health score) i sammenligningen af liso-cel og axi-cel.

For liso-cel har ansøger indsendt data fra en modificeret ITT-population, der kun indeholder patienter med besvarelse ved baseline samt minimum én post-baseline måling hhv. 50 patienter og 46 patienter for liso-cel og SoC.

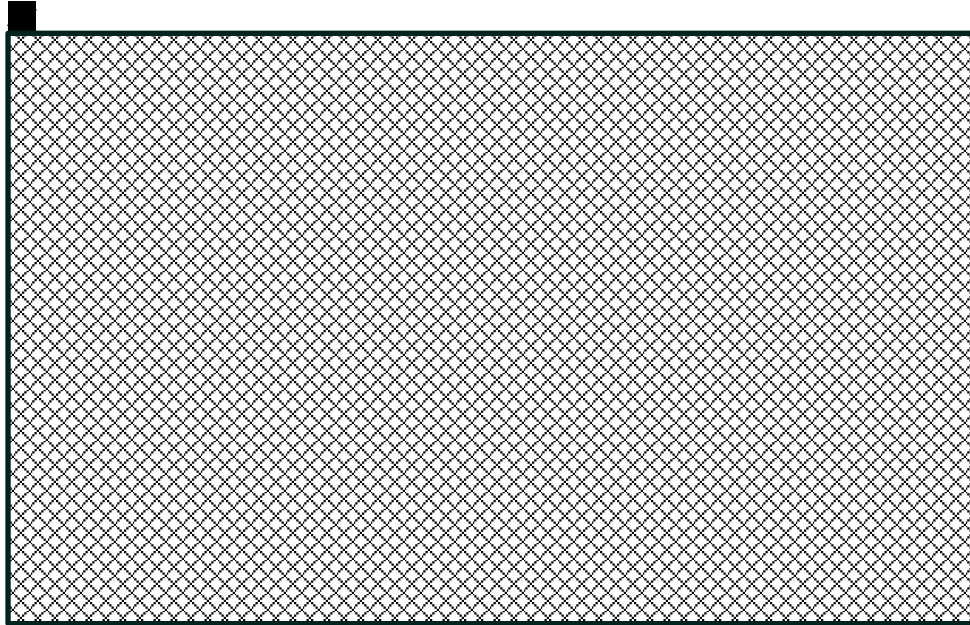
I ZUMA-7 studier blev 91,6 % af patienterne, der modtog axi-cel inkluderet i HRQoL-analysen, imens 72,7 % i SoC-armen blev inkluderet. Patienterne blev inkluderet, hvis de havde gennemført mindst én evaluérbar vurdering ved baseline, samt mindst én ved et postbaseline-besøg. Patienter, der oplevede en tidlig EFS-hændelse samt manglede en opfølgende PRO-måling, blev ekskluderet fra QoL-datasættet for at tage højde for det højere antal EFS-hændelser, der uforholdsmæssigt påvirkede SOC-armen i ZUMA-7. Der blev ikke indsamlet HRQoL data systematisk efter en EFS-hændelse. Tabel 9 viser antallet af besvarelser fra TRANSFORM og ZUMA-7 til de enkelte tidspunkter, samt hvor stor en andel af det samlede antal mulige besvarelser de repræsenterer (andel af ITT-population i opfølgning).

Tabel 9. Oversigt over antal besvarelser af EORTC QLQ-C30 i TRANSFORM og ZUMA-7 til forskellige opfølgningstidspunkter

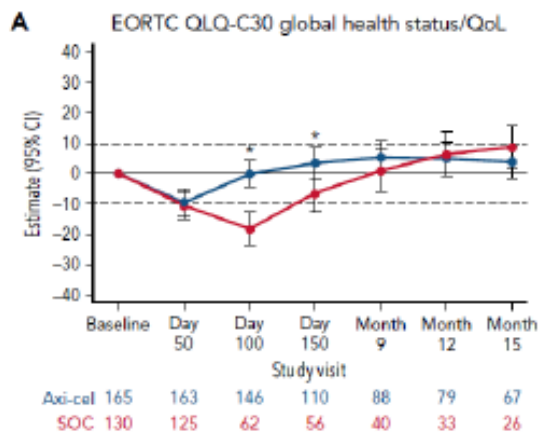
Opfølgnings-tidspunkt	TRANSFORM		ZUMA-7	
	Liso-cel n = 92	SoC n = 92	Axi-cel n = 180	SoC n = 179
Baseline	█	█	165 (92 %)	130 (73 %)
Måned 1	█	█	-	-
Måned 2	█	█	163 (91 %)	125 (70 %)
Måned 4	█	█	146 (81 %)	62 (35 %)
Måned 6	█	█	110 (61 %)	56 (31 %)
Måned 9	█	█	88 (49 %)	40 (22 %)
Måned 12	█	█	79 (44 %)	33 (18 %)
Måned 15	█	█	67 (37 %)	26 (15 %)
Måned 18	█	█	-	-
Måned 24	█	█	-	-
Måned 36	█	█	-	-
Antal patienter i HRQoL population	█	█	165 (92 %)	131 (73 %)



Ændringen i EORTC QLQ-C30 Global health score er analyseret ved en *mixed model for repeated measures* i både TRANSFORM og ZUMA-7. Udviklingen i scoren fra baseline for de to studier er illustreret i [redacted] (TRANSFORM) og Figur 6 (ZUMA-7).



[redacted]



Figur 2. Udviklingen i EORTC QLQ-C30 global health score for patienter behandlet med axi-cel (blå) eller SoC (rød) i ZUMA-7. Figuren stammer fra [14].

[redacted]



I ZUMA-7 sås ydermere et initialt fald i global health score ved både axi-cel og SoC. Scoren steg i de følgende målinger for axi-cel, og der var en statistisk signifikant forskel ved dag 150 på 9,8 (95 % CI: 2,6; 17). Herefter steg scoren i SoC-armen, mens scoren for axi-cel var konstant, hvorved der ikke var forskel mellem armene.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet ved EORTC QLQ-C30

Ansøger har ikke foretaget en statistisk sammenligning af effektmålet mellem liso-cel og axi-cel, men har alene rapporteret data for de forskellige CAR-T behandlinger ift. SoC. Medicinrådet bemærker, at sammenligningen er meget usikker, bl.a. da alle de tidligere forbehold ift. populationernes sammenlignelighed gør sig gældende her (se afsnit 2.3.1).

Baseret på de præsenterede data, er der dog ikke noget der indikerer, at liso-cel og axi-cel har forskellig effekt på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt ved global health score i EORTC QLQ-C30.

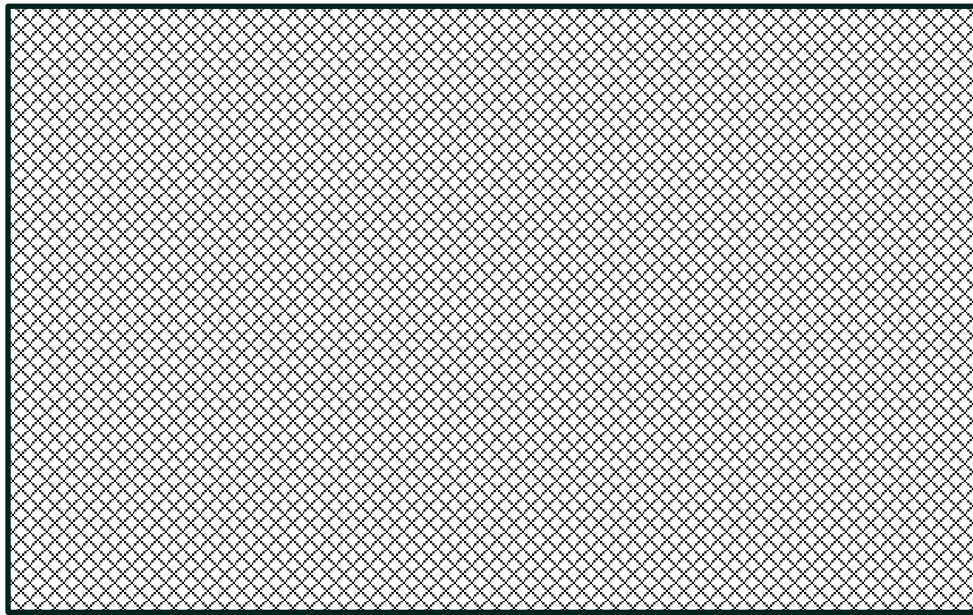
[REDACTED], og ingen af behandlingerne giver en dokumenteret øget helbredsrelateret livskvalitet på sigt.

2.4.6.2 EQ-5D-5L

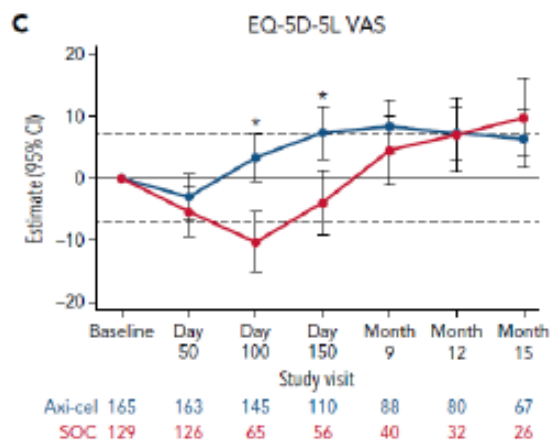
Ansøger har indsendt data fra både TRANSFORM og ZUMA-7 ved EQ-5D-5L. EQ-5D-5L er et generisk spørgeskema vedr. helbredsrelateret livskvalitet, som evaluerer patientens selvrappede tilstand inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression. EQ-5D-5L-spørgeskemaet indeholder en visuel analog skala (EQ-VAS), der giver et aggregeret estimat for patientens selvrappede helbredstilstand på en skala fra 0 til 100 (0 og 100 er hhv. det værst og det bedst tænkelige helbred). Medicinrådet anvender kun målingerne af EQ-VAS. Dette skyldes, at EQ-5D-5L index scoren er udregnet med forskellige præferencevægte i TRANSFORM (engelske) og ZUMA-7 (amerikanske), hvorved de ikke umiddelbart kan sammenlignes. Besvarelsesprocenterne for EQ-5D-5L VAS var ikke stort set identiske med besvarelsesprocenterne for EORTC QLQ-C30 (Tabel 9).

EQ-VAS-scoren ved baseline i TRANSFORM var

[REDACTED] for hhv. liso-cel og SoC. I ZUMA-7 var scorene hhv. 72,4 (95 % CI: 69,5; 75,2) og 74,4 (95 % CI: 70,9; 77,9) for axi-cel og SoC. Udviklingen i EQ-VAS i hhv. TRANSFORM og ZUMA-7 fremgår [REDACTED] af og Figur 8.



[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]), hvilket ikke var statistisk signifikant.



Figur 3. Udviklingen i EQ-VAS for patienter behandlet med axi-cel (blå) eller SoC (rød) i ZUMA-7. Figuren stammer fra [14].

I ZUMA-7 sås et initialt fald ved både axi-cel og SoC. Scoren steg i de følgende målinger for axi-cel, og der var en statistisk signifikant forskel ved dag 150 på 11,3 (95 % CI: 5,4; 17,1). Herefter steg scoren i SoC-armen, mens scoren for axi-cel var stabil, hvorved der ikke var forskel mellem armene.



Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet tager de samme forbehold som for vurderingen af EORTC QLQ-C30. Baseret på de præsenterede data er der ikke noget der indikerer, at liso-cel og axi-cel har forskellig effekt på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt ved EQ-VAS.

mens der var statistisk signifikant forskel mellem axi-cel og SoC ved 100 og 150 dage i ZUMA-7. Forskellen i ZUMA-7 udlignedes dog efter dag 150, og der er ingen dokumentation for at hverken liso-cel eller axi-cel påvirker patienternes helbredsrelaterede livskvalitet i forhold til SoC på sigt.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger baserer den indirekte sammenligning af sikkerhed mellem liso-cel og axi-cel på sikkerhedspopulationerne i TRANSFORM og ZUMA-7, som udgøres af de patienter, der modtog en aktiv behandling. I studierne var der forskel på starttidspunktet for registrering af uønskede hændelser. I ZUMA-7 er starttidspunktet defineret som tidspunktet ved behandling med enten axi-cel eller SoC, hvorimod starttidspunktet i TRANSFORM er defineret som værende tidspunktet efter randomisering. Starttidspunktet i TRANSFORM-studiet betyder, at en uønsket hændelse relateret til bridging terapien registreres. Ydermere er der forskel på sluttidspunktet for registrering af uønskede hændelser. I ZUMA-7 er sluttidspunktet sat til 150 efter behandlingen, hvorimod TRANSFORM-studiet definerer sluttidspunktet som 90 dage efter behandlingen. I begge studier blev uønskede hændelser, der blev vurderet som relateret til CAR-T behandlingen registreret uagtet om de optrådte senere end sluttidspunktet. Ansøger har desuden foretaget en MAIC, hvor andelen af patienter, der oplever CRS eller NT ved liso-cel og axi-cel sammenlignes. Medicinrådet anvender ikke denne (se afsnit 2.4.1)

Et overblik over studierne er præsenteret i Tabel 10.

Tabel 10. Oversigt over datasæt til sammenligning af sikkerhed

Studie	Data cutoff	Median follow-up, måneder (interval)	Analysesæt	Behandlingsarm	n
TRANSFORM (NCT03575351)	13. maj, 2022	17,53 (0,9; 37,0)	Sikkerhedsanalyse	Liso-cel	92
				SoC	91
ZUMA-7 (NCT03391466)	18. marts, 2021	24,9	ITT (enrolled & randomiseret) / sikkerhedsanalyse	Axi-cel	180/170
				SoC	179/168

Ansøger vurderer, at definitionerne samt metoderne for estimeringerne af graden af bivirkningernes alvorlighed overordnet er sammenlignelige mellem ZUMA-7 og TRANSFORM studierne. Ansøger bemærker dog, at der eksisterer en forskel på, hvordan



neutoksicitet som uønsket hændelse er defineret, samt metoderne for dataindsamling relateret til denne bivirkning i studierne. I TRANSFORM studiet blev neurotoksicitet defineret som neurologiske bivirkninger, der vurderes at kunne tilskrives liso-cel. Derudover blev data i TRANSFORM-studiet indsamlet prospektivt af investigatorer. I ZUMA-7 blev neurotoksicitet-bivirkninger defineret som kendte neurologiske toksiciteter, der vurderes at være forbundet med anti-CD19 immunterapi. I ZUMA-7 blev data indsamlet retrospektivt baseret på en prædefineret søgestrategi i MedDRA.

Table 11. Oversigt over uønskede hændelser i TRANSFORM og ZUMA-7

	TRANSFORM		ZUMA-7		Forskel mellem liso-cel og axi-cel
	Liso-cel (N = 92)	SoC (N = 91)	Axi-cel (N = 170)	SoC (N = 168)	
Andel af patienter med mindst én uønsket hændelse (TEAE)	■	■	170 (100 %)	168 (100 %)	■
Andel af patienter med mindst én ≥ 3 grad uønsket hændelse (TEAE)	■	■	155 (91 %)	140 (83 %)	■
Andel af patienter med mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE)	■	■	85 (50 %)	77 (46 %)	■



Tabel 12. Alvorlige uønskede hændelser med hyppighed på $\geq 5\%$ i TRANSFORM

Alvorlig uønsket hændelse	TRANSFORM	
	Liso-cel (n = 92)	SoC (n = 91)
Febril neutropeni	■	■
Neutropeni	■	■
Pyrexia	■	■
Cytokine release syndrom	■	■
Akut nyreskade	■	■

Tabel 13. Alvorlige uønskede hændelser med hyppighed på $\geq 5\%$ i ZUMA-7

Alvorlig bivirkning	ZUMA-7	
	Axi-cel (n = 170)	SoC (n = 168)
Pyrexia	16 %	5 %
Encefalopati	10 %	1 %
Hypotension	9 %	2 %
Afasi	5 %	0 %
Febril neutropeni	2 %	13 %

Andelen af patienter i TRANSFORM og ZUMA-7, der oplevede en uønsket hændelse med særlig opmærksomhed er opsummeret i Tabel 14.

Tabel 14. Uønskede hændelser med særlig opmærksomhed rapporteret i TRANSFORM og ZUMA-7

Uønsket hændelse	Grad	TRANSFORM		ZUMA-7	
		Liso-cel (n = 92)	SoC (n=91)	Axi-cel (n = 170)	SoC (n=168)
-	-	■	■	■	■
Cytokin release syndrom (CRS)	Alle grader	■	■	92 %	-
	≥ 3	■	■	6 %	-



Uønsket hændelse	Grad	TRANSFORM		ZUMA-7	
Neurotoksicitet	Alle grader	■	■	60 %	20 %
	≥ 3	■	■	21 %	1 %
Alvorlig infektion	≥ 3	■	■	14 %	11 %
Hypogammaglobulinæmi	Alle grader	■	■	11 %	1 %
Forlænget cytipeni	≥ 3	■	■	33 %	-

Både CRS og neurotoksicitet spænder over forskellige specifikke uønskede hændelser. Disse er opgjort i Tabel 15 (CRS) og Tabel 16 (neurotoksicitet)

Tabel 15. Specifikke hændelser inden for CRS i TRANSFORM og ZUMA-7

Uønsket hændelse	Grad	TRANSFORM		ZUMA-7	
		Liso-cel (n = 92)	SoC (n=91)	Axi-cel (n = 170)	SoC (n=168)
Hypotension	Alle grader	■	■	■	■
	≥ 3	■	■	■	■
Sinus Tachykardi	Alle grader	■	■	■	■
	≥ 3	■	■	■	■
Hypoxi	≥ 3	■	■	■	■
	Alle grader	■	■	■	■
Hovedpine	Alle grader	■	■	■	■
	≥ 3	■	■	■	■
Kulderystelser	Alle grader	■	■	■	■
	≥ 3	■	■	■	■



Tabel 16. Specifikke hændelser inden for neurotoksicitet i TRANSFORM og ZUMA-7

Uønsket hændelse	Grad	TRANSFORM		ZUMA-7	
		Liso-cel (n = 92)	SoC (n=91)	Axi-cel (n = 170)	SoC (n=168)
Tremor	Alle grader	■	■	■	■
	≥ 3	■	■	■	■
Bevidsthedsforstyrrelse	Alle grader	■	■	■	■
	≥ 3	■	■	■	■
Afasi	≥ 3	■	■	■	■
	Alle grader	■	■	■	■
Encefalopati	Alle grader	■	■	■	■
	≥ 3	■	■	■	■
Parestesi	Alle grader	■	■	■	■
	≥ 3	■	■	■	■

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

De overordnede frekvenser af uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af grad ≥ 3 er sammenlignelige mellem liso-cel og axi-cel.

Ved CAR-T behandlinger er der særlig opmærksomhed på *cytokine release syndrome* (CRS) og '*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*' (ICANS) ved CAR-T behandlinger. Særligt ICANS af grad ≥ 3 er alvorlige og medfører indlæggelse, ofte behandling på intensiv afdeling og somme tider irreversible, livstruende skader. Det er derfor vigtigt, om liso-cel er forbundet med lavere forekomst af alvorlige ICANS end axi-cel.

Raterne for både CRS og neurotoksicitet (ikke nødvendigvis det samme som ICANS) er væsentlig lavere for liso-cel i TRANSFORM end for axi-cel i ZUMA-7. Flere forskelle mellem studierne kan dog have påvirket dette. Bl.a. kan den udbredte brug af bridging terapi i TRANSFORM have medført færre af denne type uønskede hændelser, da et af formålene med bridging terapi netop er at reducere tumorbyrden forud for CAR-T infusionen og derved minimere uønskede hændelser. Medicinrådet vælger derfor at vurdere forekomsten af alvorlige CRS og ICANS bredere ved at inkludere data fra andre kliniske studier og real world data. Den samlede forekomst af grad ≥ 3 ICANS på tværs af kliniske studier af liso-cel og axi-cel er belyst i en metaanalyse [15]. Metaanalysen



rapporterer vægtede gennemsnit fra 4 kliniske studier af liso-cel (heriblandt TRANSFORM) og 6 kliniske studier af axi-cel (heriblandt ZUMA-7). Analysen viste en samlet forekomst af grad ≥ 3 ICANS på 5,8 % (95 % CI: 2,5 %; 9,9 %) for liso-cel og 18,5 % (95 % CI: 10,6 %; 27,8 %) for axi-cel, mens forekomsten af grad ≥ 3 CRS var 0,9 % (95 % CI: 2,5 %; 9,9 %) for liso-cel og 18,5 % (95 % CI: 10,6 %; 27,8 %) for axi-cel [15]. Medicinrådet bemærker, at metaanalysen alene inkluderede prospektive kliniske studier, og de samme forbehold for at sammenligne bivirkningsrater mellem TRANSFORM og ZUMA-7 gør sig gældende her. Forekomsten af grad ≥ 3 ICANS og CRS er desuden undersøgt i to mindre studier, der rapporterer real-world data fra to forskellige behandlingscentre i USA [16,17]. Looka et al. rapporterer data fra ét behandlingscenter, hvor patienter er blevet behandlet med hhv. liso-cel (37 patienter) og axi-cel (50 patienter). Analysen viste en samlet forekomst af grad ≥ 3 ICANS på 11 % for liso-cel og 20 % for axi-cel, mens forekomsten af grad ≥ 3 CRS var 5 % for liso-cel og 6 % for axi-cel (ingen statistisk signifikante forskelle). Ligeledes var der ikke statistisk signifikante forskelle i andelen, der skulle indlægges til intensiv behandling eller længden på disse [17]. Portuguese et al. rapporterer i et abstract data for patienter behandlet med liso-cel (48 patienter) og axi-cel (81 patienter) ved ét behandlingscenter. I denne analyse var forekomsten af grad ≥ 3 ICANS 23 % for liso-cel og 19 % for axi-cel. Forekomsten af grad ≥ 3 CRS var sammenlignelig [16]. I både de prospektive studier og i real world data-opgørelserne er forekomsten af grad 1-2 CRS og ICANS væsentlig lavere for liso-cel end for axi-cel. Grad 1-2 CRS og ICANS er dog væsentlig mindre alvorlige og kan oftest behandles i klinisk praksis uden at patienten får varige mén. Samlet set vurderer Medicinrådet, at data ikke er stærke nok til at kunne konkludere, at liso-cel har en bedre sikkerhed end axi-cel.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen af klinisk effekt og sikkerhed beror hovedsageligt på en indirekte sammenligning mellem to studier med fælles komparator. Dette muliggør en forankret analyse, hvilket reducerer usikkerheden ved den indirekte sammenligning. Der er dog stadig væsentlige usikkerheder, da der er væsentlige forskelle i patienternes baselinekarakteristika mellem studierne samt i definitionerne af nogle effektmål og i opsamlingsperioder for uønskede hændelser. Ansøger justerer for nogle af forskellene mellem populationer og definitioner i en forankret MAIC, men justeringerne medfører en væsentlig reduktion af den effektive stikprøvestørrelse i TRANSFORM, og Medicinrådet anvender derfor ikke den justerede analyse.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse baseret på antagelsen om, at der ikke er forskel på effekt og livskvalitet, der opnås ved de to behandlinger. Derfor sammenligner ansøger udelukkende omkostningerne relateret til behandling med liso-cel sammenlignet med axi-cel, som andenlinjebehandling af DLBCL hos patienter, der har oplevet tilbagefald eller er refraktære senest 12 måneder efter førstelinjebehandling med kemoimmunterapi.

Omkostningsminimeringsanalysen er baseret på en indirekte sammenligning af axi-cel og liso-cel, hvor der tages udgangspunkt i studierne ZUMA-7 og TRANSFORM. Den indirekte sammenligning er baseret på en MAIC-analyse, som har til formål at tage højde for eventuelle forskelle mellem studierne. En nærmere beskrivelse af MAIC-analysen kan findes i afsnit 2.3. Studierne benyttes til at informere den sundhedsøkonomiske model om indlæggelsesdage, bridging terapi samt bivirkninger. Derudover inkluderer ansøger omkostninger relateret til lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger og patientomkostninger.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger benytter et begrænset samfundsperspektiv med en tidshorizont svarende til 12 måneder. Tidshorizonten afspejler, at intervention og komparator er engangsbehandlinger, hvorfor omkostninger relateret til behandlingerne kun falder i første år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser om tidshorizont og analyseperspektiv i hovedanalysen.

3.2 Model

Omkostningsminimeringsanalysen bygger på en indirekte sammenligning af axi-cel og liso-cel ved brug af data fra ZUMA-7 og TRANSFORM-studierne. I modellen inkluderer ansøger omkostninger relateret til lægemiddelforbrug, bridging terapi, administrationsomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger relateret til bivirkninger, samt patient- og pårørendeomkostninger.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om, at en omkostningsminimeringsanalyse er den mest passende modeltype. Medicinrådets vurdering af de enkelte delelementer i modellen, samt inkluderede omkostninger vil fremgå af de respektive afsnit.

3.2.1 Bridging terapi

I ansøgers model antages det, at begge patientpopulationer, uanset om de er kandidater til behandling med liso-cel eller axi-cel, gennemgår bridging terapi. Ansøger antager, at



der er en forskel på typen af behandling, der gives som bridging terapi til patienterne i de to behandlingsgrupper. I liso-cel armen kan bridging terapi omfatte følgende kemoterapiregimer, som er baseret på information fra TRANSFORM-studiet:

- R-GDP: Gemcitabin (IV), dexamethason (oral), cisplatin (IV), og rituximab (IV).
- R-DHAP: Dexamethason (oral), cytarabin (IV), cisplatin (IV), og rituximab (IV).
- R-ICE: Carboplatin (IV), etoposid (IV), ifosfamid (IV), og rituximab (IV).

Bridging terapi gives typisk i en periode på tre uger forud for administration af liso-cel.

For axi-cel er information om typen af bridging terapi baseret på ZUMA-7-studiet. Her antages det derfor, at bridging terapi udelukkende består af kortikosteroidbehandling. Specifikt gives dexamethason oralt i en dosis på 30 mg per administration to gange over to dage.

Baseret på data fra TRANSFORM og ZUMA-7 studierne antager ansøger at 60 % af patienterne, der modtager axi-cel vil have behov for bridging terapi imens 63 % af patienterne i behandling med liso-cel vil have behov for bridging terapi. Dertil antages det, at fordelingen af patienter, som modtager liso-cel, til de forskellige bridging terapi behandlingsregimer vil være 28 %, 22 % og 50 % til hhv. R-GDP, R-DHAP samt R-ICE. Fordelingen af de forskellige bridging terapiregimer er baseret på TRANSFORM-studiet. Ansøger antager, at patienter i behandling med liso-cel modtager bridging terapi over en periode på tre uger.

Medicinrådets vurdering af bridging terapi

Medicinrådet vurderer, at anvendelsen af bridging terapi i dansk klinisk praksis vil være den samme uagtet om patienterne modtager behandling med axi-cel eller liso-cel. Derfor ekskluderer Medicinrådet bridging terapi i hovedanalysen.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Da den sundhedsøkonomiske model er udarbejdet, som en omkostningsminimeringsanalyse, antages det af ansøger, at helbredsrelateret livskvalitet for patienter, der modtager behandling med liso-cel eller axi-cel er ens.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om, at helbredsrelateret livskvalitet i de to behandlingsgrupper er ens. Derfor medtager Medicinrådet ikke helbredsrelateret livskvalitet i hovedanalysen.

3.4 Omkostninger

Den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, administrationsomkostninger, omkostninger relateret til bridging terapi og bivirkninger samt patient- og pårørendeomkostninger.



3.4.1 Lægemediomkostninger

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

3.4.1.1 Lægemediomkostninger for intervention og komparator

Da liso-cel og axi-cel begge er engangsbehandlinger, er lægemediomkostningerne hertil inkluderet i modellen som en engangsomkostning. Ansøger baserer lægemedielpå AIP hentet fra medicinpriser.dk.

Tabel 17. Lægemedielpå AIP for intervention og komparator anvendt i Medicinrådets hovedanalyse ([december, 2024])

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

Medicinrådets vurdering af lægemediomkostninger for intervention og komparator

Medicinrådet udskifter lægemediomkostningerne relateret til intervention og komparator fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).

3.4.1.2 Lægemedielpå

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

Medicinrådets vurdering af lægemedielpå

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om lægemedielpå.

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer administrationsomkostninger forbundet med bridging terapi, der kræver IV-administration, samt omkostninger relateret til engangsadministrationen af de to CART-T behandlinger. Derudover antager ansøger, at de lægemidler, der administreres oralt, ikke er forbundet med administrationsomkostninger. De inkluderede administrationsomkostninger er baseret på DRG-takster hentet fra Sundhedsdatastyrelsen (2024), jf. Tabel 18.



Tabel 18. Omkostninger til lægemiddeladministration anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

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

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

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

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

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

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om monitoreringsomkostninger.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger medtager omkostninger til CRS og neurotoksicitetsrelaterede bivirkninger, som er klassificeret som værende af grad 3 eller højere. Bivirkningsomkostningerne medtages som en engangsomkostning i den sundhedsøkonomiske model. Andelen af patienter, som oplever bivirkninger i de to behandlingsarme, er baseret på MAIC-analysen mellem de to sikkerhedsstudier fra TRANSFORM og ZUMA-7. Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster. Andelen af patienter samt anvendte DRG-takster fremgår af Tabel 19.



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

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet bemærker, at der er forskel i definitionen af neurotoksicitetsbivirkninger samt i metoderne til dataindsamling mellem TRANSFORM- og ZUMA-7-studierne. Det vurderes, at forskellen kan have medført over- eller underestimeringer af bivirkningsfrekvenserne, som ikke vil være ens i de to behandlingsarme, hvilket udfordrer sammenligningsgrundlaget for de to studier og introducere usikkerheder i analysen. Endvidere vurderes det, at selvom data kan indikere en lavere forekomst af alvorlige CRS og neurotoksicitetsbivirkninger ved behandling med liso-cel sammenlignet med axi-cel, er data ikke stærk nok til, at det kan konkluderes med sikkerhed, at der er en forskel i antallet af bivirkninger mellem liso-cel og axi-cel, jf. afsnit 2.4. Som resultat af disse usikkerheder vælger Medicinrådet ikke at medtage bivirkningsomkostninger i hovedanalysen. Betydningen af ekskluderingen testes i en deterministisk følsomhedsanalyse.

3.4.5 Hospitalsomkostninger

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

Tabel 19. Hospitalsomkostninger inkluderet i ansøgers analyse

Aktivitet	Frekvens [Dage]	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Kilde
Indlæggelsesdage Liso-cel	■	4.834	17MA01 Malign hæmatologisk sygdom uden specifik	Sundhedsdatastyrelsen (2024)



Aktivitet	Frekvens [Dage]	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Kilde
			behandling, pat mindst 18 år	
Indlæggelsesdage	■	4.834	17MA01	Sundhedsdata- styrelsen (2024)
Axi-cel			Malign hæmatologisk sygdom uden specifik behandling, pat. mindst 18 år	

Medicinerådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at der ikke vil være forskel på antal indlæggelsesdage for patienter der modtager CART-T behandlinger i dansk klinisk praksis. Derfor ændres antagelsen om antal indlæggelsesdage, så de er ens for liso-cel og axi-cel. Dette medfører, at der ikke længere er forskelle forbundet med hospitalsomkostninger, og de ekskluderes derfor fra hovedanalysen.

3.4.6 Patientomkostninger

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

Tabel 20 Patienter og pårørendes tidsforbrug i forbindelse med indlæggelser anvendt i Medicinerådets/ansøgers hovedanalyse

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

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet vurderer, at indlæggelsestiden er ens for liso-cel og axi-cel (se afsnit 3.4.6), hvorved eventuelle patient- og pårørende omkostninger udlignes. Derfor ekskluderes Medicinerådet disse omkostninger fra hovedanalysen.



3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 22.

Tabel 21. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Bridging terapi	Inkluderet	Udgår	Afsnit 3.2.1
Administrationsomkostninger	Inkluderet	Udgår	Afsnit 3.4.2
Monitoreringsomkostninger	Inkluderet	Udgår	Afsnit 3.4.3
Bivirkningsomkostninger	Inkluderet	Udgår	Afsnit 3.4.4
Hospitalomkostninger	Inkluderet	Udgår	Afsnit 3.4.5
Patient og pårørendeomkostninger ifm. indlæggelsestid på hospitalet	Inkluderet	Udgår	Afsnit 3.4.7

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse påviser, at ibrugtagning af liso-cel fremfor axi-cel til behandling af DLBCL-patienter i Danmark, vil medføre inkrementelle omkostninger svarende til [REDACTED] pr. patient over en 1-årig tidshorison. Udføres analysen med AIP, bliver resultatet af analysen 183.680 DKK pr. patient. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Tabel 23.

Tabel 22. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Liso-cel	Axi-cel	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådets følsomhedsanalyse afdækker udsving i resultatet på baggrund inkludering af bivirkningsomkostninger. Resultatet af følsomhedsanalysen fremgår af Tabel 24.



Table 23. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultat af hovedanalysen			■
Bivirkningsomkostninger til CRS	Inkludering af bivirkningsomkostninger til CRS ≥ 3 Andelen af patienter og DRG-takst fremgår af Tabel 19.	Undersøgelse af forskel i bivirkningsprofil	■ ■
Bivirkningsomkostninger relateret til neurotoksicitet	Inkludering af bivirkningsomkostninger relateret til neurotoksicitet ≥ 3 Andelen af patienter og DRG-takst fremgår i Tabel 19.	Undersøgelse af forskel i bivirkningsprofil	■ ■



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 30 patienter, som er R/R indenfor 12 måneder om året, hvoraf 15 patienter forventes at starte andenlinjebehandling med liso-cel, imens 15 patienter fortsat vil starte andenlinjebehandling med axi-cel. Derfor antager ansøger, at 15 patienter om året vil tilbydes behandling med liso-cel, hvis behandlingen anbefales, svarende til en markedsandel på 50 %.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet anvender ansøgers estimerede markedsandel i budgetkonsekvensanalysen.

Tabel 24. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år (OBS: Hvis der er < 5 patienter, skal det markeres som fortrolig information)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Liso-cel	15	15	15	15	15
Axi-cel	15	15	15	15	15
Anbefales ikke					
Liso-cel	0	0	0	0	0
Axi-cel	30	30	30	30	30

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af liso-cel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] om året. Resultatet er præsenteret i Tabel 26.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver de årlige budgetkonsekvenserne ca. 2,75 mio. DKK

Tabel 25. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Referencer

1. Dansk Lymfomgruppe. Kliniske retningslinjer for diffust storcellet b-celle-lymfom. . 2019;
2. Dansk Lymfomgruppe. Diffust storcellet B-celle lymfom - Klinisk retningslinje - version 3.0. 2023;
3. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4184–90.
4. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *ASH Education Program Book*; 2011. 498–505 sider.
5. Assouline S, Li S, Gisselbrecht C, Fogarty P, Hay A, van den Neste E, et al. The conditional survival analysis of relapsed DLBCL after autologous transplant: a subgroup analysis of LY.12 and CORAL. *Blood Adv*. 2020;4(9):2011–7.
6. Danish Lymphoma Group, KLINISKE RETNINGSLINJER. KRÆFT Follikulært lymfom. Version 2.0.
7. Klinisk Retningslinje | Kraeft Dansk Lymfomgruppe, DLBCL Version 2.0.
8. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Breyanzi. 2022.
9. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Articles Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial [internet]. *Bd. 399*, www.thelancet.com. 2022. Tilgængelig fra: www.thelancet.com
10. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(7):640–54.
11. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales M-A, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(2):148–57.
12. Arboe B, Olsen MH, Gørløv JS, Duun-Henriksen AK, Dalton SO, Johansen C, et al. Treatment intensity and survival in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Denmark: A real-life populationbased study. *Clin Epidemiol*. 2019;11:207–16.



13. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende axicabtagene ciloleucel til andenlinjebehandling af patienter med DLBCL. 2024 nov.
14. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, Larouche J-F, Wannesson L, Cwynarski K, et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022;140(21):2248–60.
15. Yamshon S, Gribbin C, Alhomoud M, Chokr N, Chen Z, Demetres M, et al. Safety and Toxicity Profiles of CAR T Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024;24(6):e235-e256.e2.
16. Portuguese AJ, Albittar A, Huang JJ, Liang EC, Wuliji N, Taheri M, et al. Real-World Comparison of Lisocabtagene Maraleucel (Liso-Cel) and Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel): Efficacy & Toxicity. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(2):S192.
17. Looka A, Qualls DA, Matthews D, Redd RA, Sakellis C, Duffy C, et al. A real-world comparison of commercial use axicabtagene ciloleucel and lisocabtagene maraleucel in large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2024;



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

Formand

Ahmed Ludvigsen Al-Mashhadi
Afdelingslæge

Indstillet af

Region Midtjylland

Medlemmer

Paw Jensen*
Overlæge

Region Nordjylland

Peter Brændstrup
Afdelingslæge

Region Syddanmark

Rasmus Bo Dahl-Sørensen
Afdelingslæge

Region Sjælland

Dorte Mægaard Tholstrup
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Kenneth Skov
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Pernille Sindal Blohm
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Michael Boe Møller
Overlæge

Dansk Patologiselskab

Kenneth Thomsen
Læge

Dansk Dermatologisk Selskab

Jørn Søllingvrå
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

* Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurdering.



7. Versionslog

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

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk