Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Lisokabtagen maraleucel (liso-cel) (Breyanzi)

-Til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), høygradig B-cellelymfom (HGBCL) primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B), som har relapsert innen 12 måneder fra fullføring av, eller er refraktært overfor førstelinje kjemoimmunterapi. ID2022_121

-Til behandling av voksne pasienter med relapsert eller refraktært DLBCL, PMBCL og FL3B, etter to eller flere linjer med systemisk behandling. ID2021_027 og ID2021_050.

07.05.2025

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), “Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering”, vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no)

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Innholdsfortegnelse

Forord **1**

Innholdsfortegnelse **3**

Logg **4**

Metodevurdering av ID2021_027, ID2021_050 og ID2022_121 ..... **6**

Metode 6

Sykdom 7

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 9

Utvidet informasjon **13**

1. Klinisk evidensgrunnlag **13**

1.1 Oversikt over relevant studie 13

1.2 Resultater 16

1.2.1 Effekt 16

1.2.2 Sikkerhet 23

Referanser **25**

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget **26**

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent **27**

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT opprinnelig og for indikasjonsutvidelsen	04-04-2022 og 28-04-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	23-09-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	20-12-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	22-01-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	21-02-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	26-03-2025
Rapport ferdigstilt	07-05-2025
Total tid hos DMP[1]	138 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**131 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	33 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	63 dager

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[3] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Renate Galleberg	Helse Vest
Julian Hamfjord	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Helga Olsen	Saksutreder	Overlege
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Metodevurdering av ID2021_027, ID2021_050 og ID2022_121

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Breyanzi (lisokabtagen maraleucel (liso-cel)). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av liso-cel ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at liso-cel har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol Myers Squibb (heretter BMS). Det er oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av liso-cel i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, basert på innsendt dokumentasjon, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), høygradig B-cellelymfom (HGBCL) primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B), som har relapsert innen 12 måneder fra fullføring av, eller er refraktært overfor førstelinje kjemoimmunterapi (ID2022_121) og lisokabtagen maraleucel (Breyanzi) til behandling av voksne pasienter med relapsert eller refraktært DLBCL, PMBCL og FL3B, etter to eller flere linjer med systemisk behandling (ID2021_027 og ID2021_050). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Bristol Myers Squibb (BMS)
Preparat	Breyanzi
Virkestoff	Lisokabtagen maraleucel (liso-cel)
ATC-kode	L01XL08
Aktuell indikasjon	Breyanzi er indisert for behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), høygradig B-cellelymfom (HGBCL) primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B), som har relapsert innen 12 måneder fra fullføring av, eller er refraktært overfor førstelinje kjemoimmunterapi. Breyanzi er indisert for behandling av voksne pasienter med relapsert eller refraktært DLBCL, PMBCL og FL3B, etter to eller flere linjer med systemisk behandling.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Kun de tre sakene som er belyst i denne rapporten.
Virkningsmekanisme	Liso-cel er en CD19-rettet immunterapi bestående av autologe, genmodifiserte T-celler som uttrykker en kimær antigenreseptor (CAR) på celleoverflaten. CAR'en består av en intracellulær del som aktiverer T-cellen og en ekstracellulær antistoffderivert del som binder til CD-19. CAR-binding til CD19 uttrykt på celleoverflaten av tumor- og normale B-celler induserer aktivering og

	proliferasjon av CAR-T-celler, frigjøring av proinflammatoriske cytokiner og cytotoksisk dreping av målceller. Liso-cel administreres som en definert komposisjon for å redusere variabilitet i dosen med CD8+ og CD4+ T-celler.
Dosering	Behandlingen består av en enkeltdose til infusjon. Måldosen er 100 × 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler (bestående av en målratio på 1:1 av cellekomponentene CD4+ og CD8+) innenfor et område på 44-120 × 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler. Behandlingen administreres 2-7 dager etter fullført forbehandling med lymfodepleterende kjemoterapi bestående av syklofosfamid 300 mg/m^2/dag og fludarabin 30 mg/m^2/dag intravenøst i 3 dager.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.
Kommentar	En annen CAR-T behandling, axicabtagene ciloleucel (axi-cel) er innført (fra 2. linje i august 2023, og i senere linjer i oktober 2022) og vil være relevant komparator for norsk klinisk praksis for de fleste av pasientene som liso-cel har indikasjon for. Sammenlignet med axi-cel, inkluderer indikasjonen for liso-cel også to mer sjeldne LBCL subgrupper (PMBCL og FL3B i 2. linje og FL3B i 3. linje). Ifølge de medisinske fagekspertene rekruttert til denne metodevurderingen, vil disse pasientene per i dag drøftes på individuell basis ved det nasjonale CAR-T møtet for lymfomer, og det er derfor ikke åpenbart at aktuell komparator vil være kjemoterapi +/- HMAS i slike tilfeller. Disse undergruppene utgjør få pasienter. Datagrunnlaget muliggjør en helseøkonomisk analyse med kjemoterapi +/- HMAS som komparator for populasjonen som er inkludert i fase III studien, dvs. 2. linje indikasjonen. For de fleste av disse pasientene er imidlertid annen CAR-T behandling (axi-cel) innført, og dermed er ikke kjemoterapi +/- HMAS relevant komparator for norske forhold. Det finnes per nå ingen direkte sammenlignende studier av liso-cel og axi-cel og relativ effektstørrelse sammenlignet med dagens standardbehandling kan ikke etableres.

Sykdom

Residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL), høygradig B-cellelymfom (HGBCL) primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B)	
Om sykdommen	Store B-cellelymfom (LBCL) er aggressive non-Hodgkin lymfom med utspring fra modne B-celler. DLBCL, HGBCL, FL3B og primært mediastinalt PMBCL representerer spesifikke subtyper av LBCL. DLBCL er den vanligste undergruppen av LBCL. Pasienter med LBCL er en heterogen gruppe med hensyn til genetisk mangfold, klinisk presentasjon og forløp. Sykdomsinsidensen øker med alder og median debutalder ligger på ca. 70 år (1). Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer. Ubehandlet har pasientene en levetid på høyst noen måneder.

Pasientgrunnlag i Norge	Medisinske fageksperter anslår at ca. 30-40 pasienter kan være aktuelle for behandling med CAR-T innen de godkjente indikasjonene ved dagens kapasitet, som generelt er god. Dersom kapasiteten optimeres ytterligere, vil antallet kunne øke noe (opp til ca. 45 pasienter per år). Behandling i 2. linje vil trolig fortrenge CAR-T som et behandlingsalternativ i senere linjer, og det anslås at ca. 75 % av pasientene vil få behandling i 2. linje mens behandling i 3. og senere linje vil utgjøre ca. 25 %. Pasienter med de mer sjeldne LBCL subgruppene anslås utgjøre en svært liten andel (rundt 5 % / ca. 2-3 pasienter årlig).
Behandling i norsk klinisk praksis	Behandling av relapsert eller refraktær (r/r) sykdom avhenger av pasientens alder, generelle helsetilstand og hvilken type behandling de har fått i tidligere linjer. **<u>Pasienter aktuelle for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) eller CAR-T:</u>** **Behandling i 2. linje** Axi-cel (Yescarta) er siden august 2023 innført i en overlappende indikasjon og pasienter omfattet av liso-cel indikasjonen vil per i dag kunne motta axi-cel i norsk klinisk praksis (se også «kommentaren» i tabellen «Oversikt over metodevurderingen» over). Resterende pasienter (med sen relaps) vil være aktuelle for rituximab og induksjonskjemoterapi (dvs. R-IME, R-IKE, R-GDP eller R-DHAP), etterfulgt av HMAS som konsoliderende behandling. En forutsetning for stamcelletransplantasjon (SCT) er at pasienten har adekvat organ funksjon og minimum partiell respons på kjemoterapi. **Behandling i 3. eller senere linje** Pasienter som har fått CAR-T behandling i 2. linje vil kunne tilbys bispesifikke antistoffer (glofitamab/epkoritamab) fra 3. linje. Dersom ny remisjon oppnås i senere linjer vil allogen stamcelletransplantasjon kunne vurderes for utvalgte pasienter. Pasienter som har fått HMAS i 2. linje vil kunne tilbys CAR-T i 3. linje. **<u>Pasienter som ikke er aktuelle for HMAS eller CAR-T:</u>** Behandlingsmålet for pasienter som ikke anses som aktuelle for HMAS eller CAR T-terapi, er livsforlengende palliativ behandling i andre og senere linjer. Regimer som benyttes er GeMOX, ENAP, trofosfamid, CVP, og IME med tillegg av rituximab der dette ikke er gitt tidligere, eller der det har gått minst 6 måneder siden slik behandling. Også her vil man kunne benytte bispesifikke antistoffer fra 3. linje. Polatuzumab vedotin i kombinasjon med Rituximab og Bendamustin (Pola-BR) er også et mulig behandlingsalternativ.
Plassering av liso-cel i behandlingsalgoritmen	Liso-cel vil fortrenge axi-cel dersom metoden innføres. Det antas at behandling i 2. linje vil fortrenge behandling i 3. eller senere linje innenfor godkjent indikasjon. Pasienter med sene residiv vil fremdeles være aktuelle for kjemoterapi og HMAS og vil være kandidater for CAR-T i tredje linje ved residiv. Få pasienter (ca. 25 %) forventes dermed motta behandling med CAR-T fra 3. linje. Basert på tilbakemelding fra de medisinske fagekspertene, anslår DMP at liso-cel og axi-cel i utgangspunktet vil ha ca. 50 % av markedsandelen, men at dette kan justere seg ettersom man får mer erfaring i norsk klinisk praksis. For LBCL subgruppene som ikke er inkludert i indikasjonen for axi-cel (PMBCL og FL3B i 2. linje og FL3B i 3. linje), oppgir de medisinske fagekspertene at disse pasientene per i dag drøftes på individuell basis ved det nasjonale CAR-T møtet for lymfomer, og det er derfor ikke entydig hva som vil være relevant komparator for slike pasienter (kjemoterapi +/- HMAS eller axi-cel). Disse undergruppene er sjeldne og antas å utgjøre ca. 2-3 pasienter årlig.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Nytte

Den opprinnelige markedsføringstillatelsen for liso-cel ble gitt april 2022 for behandling av r/r DLBCL, PMBCL og FL3B fra 3. linje. En indikasjonsutvidelse ble innvilget april 2023 til behandling fra 2. linje hos pasienter med DLBCL, PMBCL, FL3B eller HGBCL og tidlig relaps (innen 12 måneder) eller refraktæritet til 1. linje behandling. Leverandøren har til nå valgt å ikke markedsføre produktet i Norge. Nytten av behandling med liso-cel ved de to ulike indikasjonene er dokumentert i separate studier (TRANSFORM respektive TRANSCEND) vurdert av EMA.

Liso-cel i 2. linje (TRANSFORM, NCT03575351) (2):

Nytten av liso-cel gitt i 2. behandlingslinje ble undersøkt i en global, randomisert, åpen, fase 3 studie hos voksne pasienter med DLBCL, HGBCL, PMBCL og FL3B og tidlig relaps eller refraktær sykdom (iht. godkjent indikasjon). Komparator bestod av induksjonsbehandling med immunkjemoterapi etterfulgt av høydosebehandling med autolog stamcelle støtte (HMAS) hos pasienter som oppnådde partiell respons eller bedre.

Primærendepunktet i studien var hendelsesfri overlevelse (EFS) per uavhengig vurderingskomité. EFS var definert som tid fra randomisering til død, progressiv sykdom, manglende respons (komplett eller partiell) ved 9 uker, eller start av ny antineoplastisk behandling grunnet manglende effekt av studiemedisin. Denne definisjonen skiller seg noe fra EFS definisjonen brukt i andre CAR-T studier i overlappende populasjon (3, 4), noe som vanskeliggjør indirekte sammenlikninger mellom studier.

Studien rapporterte en median EFS gevinst til fordel for liso-cel på 27,1 måneder (29,5 måneder (95 % konfidensintervall (KI): 9,5, - ikke estimerbart (NE)) og 2,4 måneder (95% KI: 2,2 – 4,9 måneder), med en hasard ratio (HR) på 0,38 (95% KI: 0,26 – 0,54).

Den observerte EFS gevinsten støttes av de sekundære endepunktene. Ved det seneste datakuttet var median progresjonsfri overlevelse (PFS) ikke nådd for liso-cel (95 % KI: 12,6 – NE), sammenliknet med 6,2 måneder i komparator armen (95 % KI: 4,3 – 8,6). Data for total overlevelse (OS) var ikke modne med 37 % og 46 % av hendelsene nådd i liso-cel respektive komparator armen.

DMP vurderer at TRANSFORM studien er godt egnet for å etablere relativ effekt av liso-cel mot immunkjemoterapi etterfulgt av HMAS. Nytten dokumentert i studien anses som klinisk relevant i målpopulasjonen av pasienter med høy risiko for tilbakefall, og det er en styrke at de sekundære endepunktene støtter opp om den observerte EFS fordelen. Immunkjemoterapi etterfulgt av HMAS har et kurativt potensial i aktuell indikasjon, og det er derfor betryggende at også OS-dataene, til tross for høy grad av overkryssing (58 pasienter), viser en trend til fordel for liso-cel.

Liso-cel i 3. eller senere linje (TRANSCEND (NCT02631044))

Nytten av liso-cel i 3. eller senere behandlingslinje ble undersøkt i en åpen, multisenter enarmet studie hos pasienter med r/r DLBCL, PMBCL og FL3B, som hadde fått minst 2 behandlingslinjer, eller etter autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

Primærendepunktet i studien var total responsrate, støttet av responsvarighet som sekundært endepunkt.

Blant pasientene som gjennomgikk leukaferese (ITT) ble det rapportert en total responsrate (ORR) på 60 % (95 % KI: 54,3 – 65,7) og 43 % var komplette responser (95 % KI: 37,3 - 48,8). Median responsvarighet var 16,8 måneder (95 % KI: 8,0-NR). Det er nylig rapportert 5-års oppfølgings data for

OS. 5-års analysen er ikke basert på ITT populasjonen, men på pasientene som mottok behandling med liso-cel og hadde målbar sykdom før infusjonen. Median OS for denne populasjonen var 27,5 måneder (95 % KI: 16,2 – 47,3). Seks pasienter innrullert i langtids oppfølgingsstudien var i live 7 år etter infusjon.

DMP vurderer at TRANSCEND studien ikke kan benyttes til å etablere relativ effekt av liso-cel sammenlignet med dagens standardbehandling i sen linje, pga. manglende kontrollarm. I ukontrollerte onkologistudier etableres klinisk effekt primært gjennom responsrater støttet av responsvarighet, da dette reflekterer den antitumorale aktiviteten av behandlingen og i mindre utstrekning er avhengig av pasientfaktorer. EMA vurderte resultatene for disse endepunktene som klinisk relevante i målpopulasjonen.

Sikkerhet
Bivirkninger forekom hos de fleste pasientene, både med liso-cel og med standard behandling.
De mest hyppige bivirkningene hos pasienter behandlet med liso-cel rapportert i TRANSFORM studien var penier (nøytropeni, anemi, trombocytopeni), kvalme, cytokinfrigjøringssyndrom (CRS), hodepine og trøtthet. Omtrent halvparten av pasientene fikk alvorlige bivirkninger, og ca. 90 % av pasientene fikk bivirkninger av grad 3 eller høyere. Både CRS og nevrotoksisitet kan være livstruende og kreve behandling i intensivavdeling på sykehus. Infeksjoner kan også være en livstruende bivirkning både av liso-cel og av standardbehandling.

Effekt og sikkerhet i undergruppene PMBCL og FL3B
Det finnes begrensede data på effekten av liso-cel i ulike LBCL undertyper. I TRANSFORM studien inngikk kun 17 pasienter med PMBCL. Resultatene for denne subgruppen var konsistente med effekten observert i totalpopulasjonen (HR 0,33), men KI er vide pga. det begrensede pasientantallet (95 % KI: 0,07 – 1,68). Kun fem pasienter med FL3B inngikk i de to studiene (en pasient i TRANSFORM og 4 pasienter i TRANSCEND).

Effekt og sikkerhet sammenlignet med tilgjengelig CAR-T behandling
Det finnes ikke noen direkte sammenlignende data på effekt og sikkerhet av axi-cel og liso-cel, og relativ effektstørrelse kan ikke etableres. De medisinske fagekspertene oppgir at inntrykket fra tilgjengelige publikasjoner er at effekten av de to CAR-T produktene er relativ lik. Faktorer som akutt toksisitet og tid fra leukaferese til infusjon er antydet å være litt ulik, noe som kan være avgjørende for valg av produkt i norsk klinisk praksis.

Ved den opprinnelige markedsføringstillatelsen gjennomførte EMA's Komité for sjeldne sykdommer (COMP) en revurdering av produktets «Orphan» status. Som en del av denne utredningen gjøres det en vurdering av hvorvidt produktet har en signifikant fordel over andre eksisterende produkter til samme indikasjon. Søknaden for DLBCL populasjonen baserte seg på en påstand om forbedret sikkerhet med "i det minste sammenlignbar effekt". COMP konkluderte med at det var behov for mer detaljer rundt metoden brukt for å sammenligne sikkerhetsdataene. Videre ønsket de en diskusjon om relevansen av observerte forskjeller i bivirkninger i lys av den høye risikoen for skjevheter i analysen. BMS trakk søknaden om orphan status under den pågående utredningen, og deretter er det ikke gjort noen ny COMP vurdering av relativ effekt/sikkerhet for liso-cel sammenlignet med axi-cel.

Ressursbruk

Legemiddelkostnaden for liso-cel og axi-cel er presentert i
Tabell 1 under. Listeprisen for liso-cel er en foreløpig pris som vil justeres etter godkjent prissøknad. Det vil tilkomme tilleggskostnader knyttet til administrasjon av behandlingen. Disse vil trolig være tilnærmet like for de to produktene.

Tabell 1: Legemiddelkostnader for liso-cel og axi-cel.

Preparat	Pakningsstørrelse	Maksimal AUP uten mva.
Axikabtagen ciloleucel (Yescarta®)	1 suspensjon til IV infusjon	3 187 779
Lisokabtagen maraleucel (Breyanzi®)	1 suspensjon til IV infusjon	3 445 067

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvalitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av R/R DLBCL, PMBCL, HGBCL og FL3B for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

I tidligere metodevurderinger av en annen CD-19 rettet CAR-T behandling innført i en overlappende pasientpopulasjon (axi-cel, ID2019_143 og ID2022_020), ble det vurdert at pasienter med tidlig (innen 12 måneder) relaps eller refraktæritet til 1. linje behandling har et absolutt prognosetap på 13 kvalitetsjusterte leveår (QALYs) og at pasienter fra 3. linje har et absolutt prognosetap på 15-16 QALYs. Ifølge de medisinske fagekspertene vil prognosen for de mer sjeldne LBCL formene trolig være på linje med, eller noe dårligere enn for hovedgruppene av DLBCL (5), ved tidlig tilbakefall på førstelinje.

Budsjettvirkninger

DMP antar at en eventuell innføring kun er aktuell dersom kostnadene for liso-cel vurderes å være tilstrekkelig like som for axi-cel. En innføring for overlappende indikasjon vil i så tilfelle ikke medføre budsjettvirkninger av betydning. Liso-cel har en noe bredere indikasjon, men det er snakk om svært få ekstra pasienter (2-3 årlig), og tilbakemeldinger fra de medisinske fagekspertene tyder på at disse pasientene vurderes for behandling med axi-cel i dag.

Usikkerhet

I Norge er axi-cel, en annen CD-19 rettet CAR-T behandling, innført i en overlappende pasientpopulasjon både i 2. linje og i senere linjer. Axi-cel er dermed relevant komparator for majoriteten av pasientene aktuelle for liso-cel i norsk klinisk praksis. Ingen av de to studiene som lå til grunn for MT inkluderte en sammenlikning av liso-cel mot axi-cel, og studiene gir derfor ikke grunnlag for å vurdere relativ effektstørrelse i forhold til dagens standardbehandling.

Pasientpopulasjonen i begge studiene var relativt strengt selektert med hensyn til funksjonsstatus, organfunksjon og komorbiditet. De strenge inklusjons/eksklusjonskriteriene var implementert for å ivareta pasientsikkerheten, både med hensyn til at pasientene skulle tolerere HMAS og bivirkningsprofilen for CAR-T.

Det er usikkerhet knyttet til overlevelsesdata fra begge studiene. I TRANSFORM studien var OS dataene umodne ved seneste datakutt og estimater for langtidsoverlevelse er ikke robuste. Høy grad av overkryssing fra komparator til liso-cel ved progresjon, taler imidlertid for at effektstørrelsen for OS er underestimert. TRANSCEND studien var en ukontrollert studie. Studier uten kontrollarm kan ikke

isolere effekten av intervensjonen på tidsavhengige endepunkter som PFS og OS, da det ikke er mulig å skille behandlingseffekten fra effekten av pasientfaktorer. Fem års oppfølgingsdata taler for at en andel av pasienter som mottar behandling vil oppnå langtidsoverlevelse. Ingen studier av CAR-T celleterapi har per i dag fulgt pasientene lenge nok til å fastslå om pasienter med vedvarende respons kan anses å være kurerte.

For undergruppene PMBCL og FL3B er data svært begrensede og gir ikke grunnlag for reell vurdering av nytte. EMA aksepterte ekstrapolering av en sammenlignbar relativ effektfordel for disse undergruppene, basert på homogenitet i behandlingsrespons og konsistens i CD19-ekspresjon på tvers av histologier. Pasienter med andre subtyper av DLBCL er ikke inkludert i studien, og nytte-risiko er ikke fastslått. Ytterligere data i sjeldne LBCL-varianter vil bli samlet inn etter godkjenning.

Utvidet informasjon

1. Klinisk evidensgrunnlag

1.1 Oversikt over relevant studie

EMA har vurdert at liso-cel har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for behandling av

- voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), høygradig B-cellelymfom (HGBCL) primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B), som har relapsert innen 12 måneder fra fullføring av, eller er refraktært overfor førstelinje kjemoimmunterapi.

- voksne pasienter med r/r DLBCL, PMBCL og FL3B, etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

Hovedstudiene som ligger til grunn for EMA sin vurdering er TRANSFORM respektive TRANSCEND. Studiene er oppsummert i tabellen under.

Tabell 2 Oversikt over hovedstudiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen

TRANSFORM (2, 6)	
Studie ID	NCT03575351
Design	Randomisert, kontrollert, åpen, fase 3-studie.
Studielokasjon	Global
Populasjon	Voksne (18–75 år) pasienter med storcellet B-celle lymfom (LBCL: DLBCL, PMBCL, HGBCL, FL3B) refraktære mot eller med tilbakefall innen 12 måneder etter første respons på førstelinjebehandling, inkludert et antracyklin og et anti-CD20 monoklonalt antistoff og som er kandidater for autolog hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Pasientene måtte ha Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus ≤1 og tilstrekkelig organfunksjon. Stratifisering: respons på førstelinjebehandling (relapsert vs refraktær) og sekundær aldersjustert internasjonal prognostisk indeks (sAAIPI; 0–1 vs. 2–3). ITT populasjonen: n=184
Intervensjon	Liso-cel enkeltdose til infusjon. Måldosen er 100 × 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler (bestående av en målratio på 1:1 av cellekomponentene CD4+ og CD8+) innenfor et område på 44-120 × 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler. Liso-cel administreres 2 til 7 dager etter fullført lymfodepleterende kjemoterapLymfodepleterende kjemoterapi med syklofosfamid 300 mg/m^2 /dag og fludarabin 30 mg/m^2/dag administreres intravenøst i 3 dager. For sykdomskontroll under produksjonsfasen av liso-cel var det tillatt med 1 syklus med immunkjemoterapi («bridging chemotherapy») med en av følgende regimer: Rituksimab, deksametason, cytarabin og cisplatin [R-DHAP], rituksimab, ifosfamid, karboplatin og etoposid [R-IKE] eller rituksimab, gemcitabin, deksametason og cisplatin [R-GDP]).

Komparator	Behandling med immunkjemoterapi etterfulgt av høydose kjemoterapi (HDCT) og autolog stamcelletransplantasjon (HSCT). Ett av følgende tre-regimer var tillatt: - R-DHAP: Rituksimab 375 mg/m² på dag 1, deksametason 40 mg på dag 1 til 4, cytarabin 2 x 2000 mg/m² på dag 2, og cisplatin 100 mg/m² på dag 1; - R-IKE: Rituksimab 375 mg/m² på dag 1, ifosfamid 5000 mg/m² på dag 2, etoposid 100 mg/m² på dag 1 til 3, karboplatinareal under kurven (AUC) 5 (maksimal dose 800 mg) på dag 2; - R-GDP: Rituksimab 375 mg/m² på dag 1, deksametason 40 mg på dag 1 til 4, gemcitabin 1000 mg/m² på dag 1 og 8, cisplatin 75 mg/m² på dag 1. Alle pasientene mottok 3 sykluser med immunkjemoterapi. Etter 3 sykluser ble responsen evaluert ved PET-CT. Pasienter som responderte på immunkjemoterapi (komplett respons (CR) eller partiell respons (PR)) skulle gå videre til HDCT og HSCT. Ved toksisitet eller ikke tilfredsstillende respons i henhold til utprøvers vurdering, var det tillatt ett bytte av kjemoterapi innenfor de 3 definerte regimene.
Overkryssing	Etter ønske fra utprøver, kunne pasienter randomisert til HMAS krysse over til liso-cel ved sentral bekreftelse av ett av følgende kriterier: • manglende oppnåelse av CR eller PR innen 9 uker etter randomisering (etter 3 sykluser med standard behandling); • progresjon når som helst; • behov for start av ny antineoplastisk terapi på grunn av manglende effekt etter 18 uker etter randomisering.
Primært endepunkt	Hendelsesfri overlevelse (EFS) per uavhengig vurderingskomite (IRC) definert som tid fra randomisering til død uansett årsak, progressiv sykdom (PD), vurdert av IRC, manglende oppnåelse av CR eller PR ved 9 uker etter randomisering, eller start av ny antineoplastisk behandling, avhengig av hva som inntreffer først. Manglende oppnåelse av CR eller PR ble evaluert etter 3 sykluser med standardbehandling (forventet 9 uker etter randomisering) og 5 uker etter liso-cel-infusjonen.
Viktige sekundære endepunkter	- Fullstendig responsrate (CRR) (andel pasienter som oppnådde en fullstendig respons fra randomisering inntil 3 år etter randomisering). - Progresjonsfri overlevelse (PFS) per IRC. - Total overlevelse (OS). - Varighet av respons (DoR) (tid fra første respons til sykdomsprogresjon, start av ny antineoplastisk behandling eller død uansett årsak). - Total responsrate (ORR) (prosentandel av pasienter som oppnår en objektiv respons med delvis respons eller bedre). - EFS-, PFS- og OS-rater ved 6,12, 24 og 36 måneder etter randomisering. - Gjennomgått HDCT/HSCT rate. - Responsrate etter HMAS. - Uønskede hendelser. - Helserelatert livskvalitet (HRQoL). - Progresjonsfri overlevelse på neste behandlingslinje (PFS2). - Ressursutnyttelse på sykehus.
Observasjonstid	Median oppfølging på 33,86 måneder.
Datakutt	Endelig analyse: Siste pasientbesøk 23. oktober 2023.

TRANSCEND-NHL-001 (7, 8)	
Studie ID	NCT02631044
Design	Ukontrollert, åpen, fase 1 studie.
Studielokasjon	14 sentere i USA.
Populasjon	Voksne pasienter (≥18 år) med PET-positivt residiverende eller refraktært DLBCL, HLBCL, PMBCL eller follikulært lymfom (FL) grad 3B etter to eller flere tidligere linjer med systemisk behandling, inkludert anti-CD20 og antracyklin, eller etter HMAS. Pasientene måtte ha ECOG-funksjonsstatus 0-2 og adekvat organfunksjon. Stratifisering: Histologi, tidligere behandling, refraktæritet på kjemoterapi, alder. ITT populasjonen: n=387
Intervensjon	Liso-cel til infusjon. Studien bestod av en dose finnende, en dose ekspanderende og en dose bekreftende del. I den dose finnende/ekspanderende delen ble følgende doseringsregimer gitt: • DL1S: Enkeltdose på 50 × 10^6 CAR+ T celler • DL1D: To doser av 50 × 10^6 CAR+ T celler • DL2: Enkeltdose på 100 × 10^6 CAR+ T celler • DL3: Enkeltdose på 150 × 10^6 CAR+ T celler Godkjent dosering ligger innnenfor intervallet 44 – 120 x 10^6 CAR+ T celler og resultatene er kun beskrevet for DL1 og DL2 kohortene. Liso-cel administreres 2 til 7 dager etter fullført lymfodepleterende kjemoterapi med syklofosfamid 300 mg/m^2/dag og fludarabin 30 mg/m^2/dag administrert intravenøst i 3 dager. For sykdomskontroll under produksjonsfasen av liso-cel var det tillatt med immunkjemoterapi («bridging chemotherapy»).
Komparator	Ingen.
Primært endepunkt	Objektiv responsrate (ORR) (prosentandel av pasienter som oppnår en objektiv respons med delvis respons eller bedre per uavhengig vurderingskomitte basert på Lugano-kriteriene). Sikkerhet: - Behandlingsrelaterte bivirkninger (AE). - Dosebegrensende toksisitet av liso-cel.
Viktige sekundære endepunkter	- CRR per IRC. - PFS per IRC. - OS. - DoR. - HRQoL.
Observasjonstid	Median oppfølging på 31 måneder ved primært datakutt. Median oppfølgingstid for OS 60,1 måneder ved finalt datakutt.
Datakutt	Primære datakutt: 04.01.2021. Endelig datakutt: 16.05.2024 (5-års data ved ASH 2024)

1.2 Resultater

1.2.1 Effekt

1.2.1.1 TRANSFORM

Effektanalysene ble basert på ITT-analysesettet (n = 184), som var definert som alle pasienter randomisert til en behandlingsarm. Baselinjekarakteristikker er oppsummert i Tabell 3.

Av de 92 pasientene randomisert til liso-cel fikk 58 (63 %) «bridging therapy» og 89 (97 %) fikk liso-cel. Median dose var 99,9 × 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler (variasjon: 97-103 × 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler). Mediantid fra leukaferese til produkttilgjengelighet var 26 dager (variasjon: 19 til 84 dager) og mediantid fra leukaferese til infusjon var 36 dager (variasjon: 25 til 91 dager).Av de 92 pasientene randomisert til standardbehandling begynte 91 (99 %) på behandling. Totalt 43 (47 %) fullførte immunkjemoterapi, HDCT- og HSCT-behandling. Totalt 61 pasienter ble godkjent for overkryssing. Av disse var det 58 pasienter (63 %) som krysset over til liso-cel.

Tabell 3: Baseline pasient- og sykdomskarakteristikker i TRANSFORM-studien (ITT populasjonen)

Parameter	Liso-cel (n = 92)	SOC non-crossover (n = 31)	SOC Crossover (n = 61)	SOC Total (n = 92)	Total[a] (N = 184)
Age (min, max)	60.0 (20, 74)	50.0 (26, 72)	60.0 (29, 75)	58.0 (26, 75)	59.0 (20, 75)
Sex					
Female	48 (52.2)	11 (35.5)	20 (32.8)	31 (33.7)	79 (42.9)
Male	44 (47.8)	20 (64.5	41 (67.2)	61 (66.3)	105 (57.1)
NHL type, n (%)					
DLBCL	60 (65.2)	19 (61.3)	39 (63.9)	58 (63.0)	118 (64.1)
DHL/THL	22 (23.9)	6 (19.4)	14 (23.0)	20 (21.7)	42 (22.8)
FL3B	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.5)
HGBL	22 (23.9)	6 (19.4)	15 (24.6)	21 (22.8)	43 (23.4)
PMBCL	8 (8.7)	3 (9.7)	6 (9.8)	9 (9.8)	17 (9.2)
THRBCL	1 (1.1)	3 (9.7)	1 (1.6)	4 (4.3)	5 (2.7)
Time from confirmation of CR during 1L treatment to relapse, months					
N	30	9	19	28	58
Median	5.91	6.01	3.61	5.08	5.68
Min, Max	1.8, 12.0	3.7, 10.0	0.5, 11.4	0.5, 11.4	0.5, 12.0
Prior response status, n (%)					
Refractory	67 (72.8)	22 (71.0)	48 (78.7)	70 (76.1)	137 (74.5)
Relapse	25 (27.2)	9 (29.0)	13 (21.3)	22 (23.9)	47 (25.5)
Ann Arbor stage, n (%)					
Stage I	8 (8.7)	6 (19.4)	8 (13.1)	14 (15.2)	22 (12.0)
Stage II	16 (17.4)	6 (19.4)	9 (14.8)	15 (16.3)	31 (16.8)
Stage III	18 (19.6)	5 (16.1)	8 (13.1)	13 (14.1)	31 (16.8)
Stage IV	50 (54.3)	14 (45.2)	36 (59.0)	50 (54.3)	100 (54.3)
Best response to previous systemic regimen, n (%)					
CR	30 (32.6)	9 (29.0)	19 (31.1)	28 (30.4)	58 (31.5)
PR	36 (39.1)	16 (51.6)	30 (49.2)	46 (50.0)	82 (44.6)
SD	7 (7.6)	3 (9.7)	2 (3.3)	5 (5.4)	12 (6.5)
PD	19 (20.7)	3 (9.7)	10 (16.4)	13 (14.1)	32 (17.4)

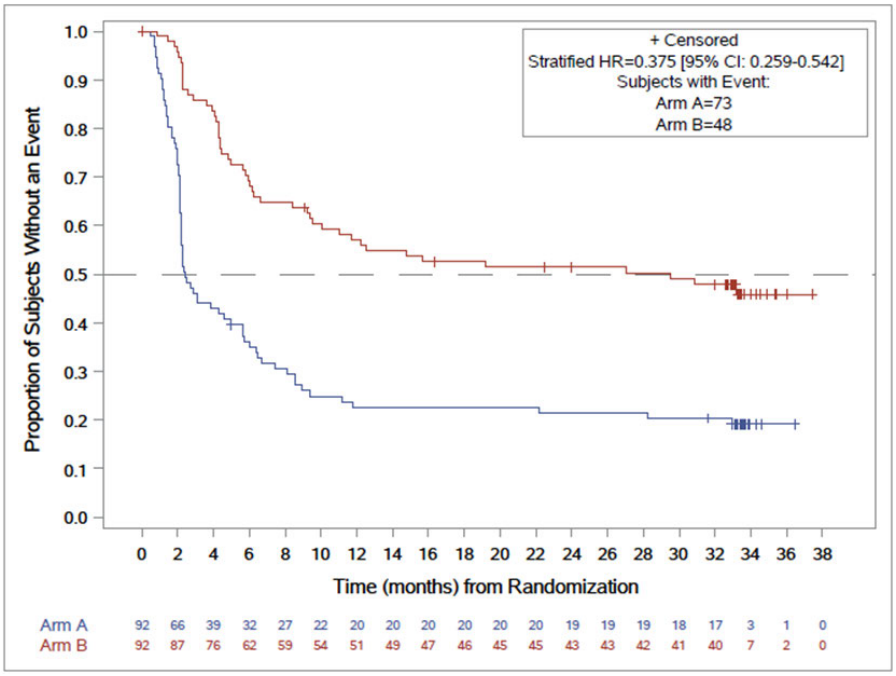
Kilde: BMS data on file

Hovedresultatene fra TRANSFORM studien er presentert i Tabell 4, Figur 1 og Figur 2. Subgruppeanalyser er presentert i Figur 3. Ved median oppfølgingstid på 33,4 måneder, ble det observert en statistisk signifikant forbedring for liso-cel sammenlignet med HMAS for det primære endepunktet (EFS). Effektfordelen støttes av de sekundære endepunktene (CR, PFS og OS).

Tabell 4: Hovedresultater fra TRANSFORM studien.

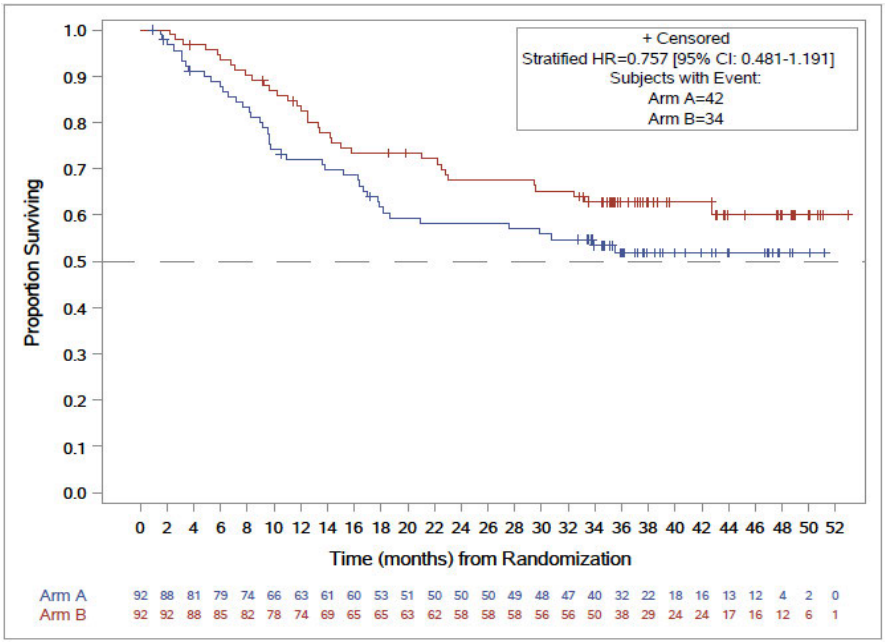
Parameter	SOC Arm (N = 92)	Liso-cel Arm (N = 92)
EFS		
Number (%) of patients with event	[redacted]	[redacted]
Death	[redacted]	[redacted]
Progressive disease	[redacted]	[redacted]
Failure to achieve CR or PR by 9 weeks post-randomization	[redacted]	[redacted]
Start a new anti-cancer therapy due to efficacy concerns	[redacted]	[redacted]
Censored	[redacted]	[redacted]
Time to event (months)		
25th Percentile (95% CI)[a]	[redacted]	[redacted]
Median (95% CI)[a]	[redacted]	[redacted]
75th Percentile (95% CI)[a]	[redacted]	[redacted]
Stratified hazard ratio (95% CI)[c] (Experiment vs. Control)		[redacted]
Complete response rate – n (%)	40 (43.5)	68 (73.9)
Two-sided 95% CI	33.2, 54.2	63.7, 82.5
PFS		
Number (%) of patients with event	54 (58.7)	41 (44.6)
Median (95% CI)[a]	6.2 (4.3, 8.6)	NE (12.6, NE)
Stratified hazard ratio (95% CI)[c] (Experiment vs. Control)		[redacted]
OS		
Number (%) of patients with event	42 (45.7)	34 (37.0)
Median (95% CI)	NE (18.2, NE)	NE (42.8, NE)
Stratified hazard ratio (95% CI) (Experiment vs. Control)[C]		[redacted]

Kilde: BMS-data on file. Merk: Basert på datakutt 23 oktober 2023. a median, 25. og 75. persentilestimater fra Kaplan-Meier. b Greenwood's formula. C Baser på enstratifiset Cox proportional hazards modell.



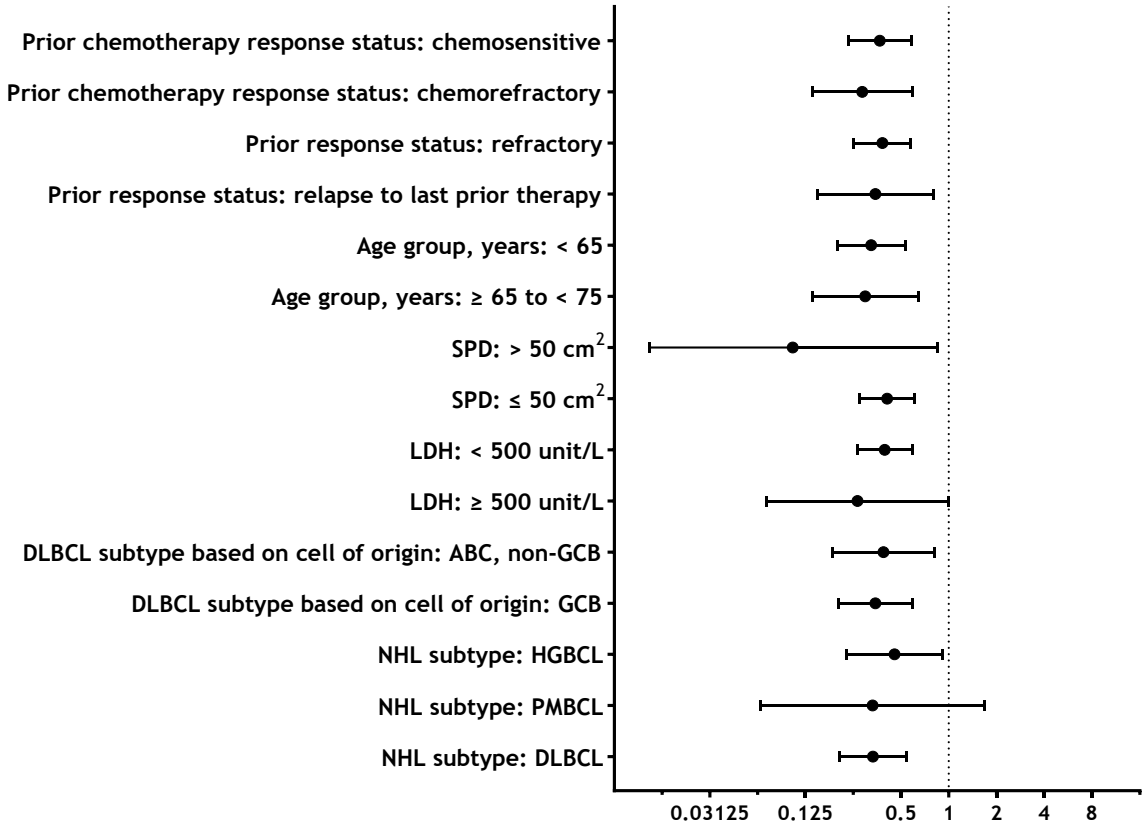
Figur 1: Kaplan-Meier Plot av hendelsesfri overlevelse (EFS) - (ITT Analyse)

Datakutt: 23 Oktober 2023. Arm A = komparator og Arm B = liso-cel. Kilde: BMS data on file



Figur 2: Kaplan-Meier Plot av total overlevelse (OS) - (ITT Analyse)

Datakutt: Oktober 2023; Kilde: BMS data on file



Figur 3: Forest Plot for EFS vurdert av IRC (ITT analyse settet).

Datakutt: Oktober 2023; Kilde: BMS data on file

1.2.1.2 TRANSCEND

Resultatene fra TRANSCEND studien baserer seg på pasienter i dosekohort 1 og 2, der liso-cel måldosen lå innenfor godkjent doseringsintervall på 44-120 × 10^6 CAR-positive levedyktige T-celler. Totalt 298 pasienter gjennomgikk leukaferese og liso-cel ble administrert til 229 pasienter (77 %). De vanligste grunnene til at pasienter ikke fikk liso-cel var produksjonsfeil 27 (39 %), død 29 (42%) eller sykdomskomplikasjoner 6 (9%). Baslinjekarakteristikker er oppsummert i Tabell 5.

Mediantid fra leukaferese til produktilgjengelighet var 24 dager (variasjon: 17 til 51 dager) og median tid fra leukaferese til infusjon var 38,5 dager (variasjon: 27 til 156 dager). 137 (60 %) mottok «bridging therapy» under ventetiden.

Tabell 5: Baselinjekarateristikker i TRANSCEND-studien.

Karakteristikker	**Alle som fikk leukaferese (N = 298)**	**Breyanzi-behandlet (N = 229)**
Medianalder, år (variasjon)	62,0 (18, 82)	62,0 (18, 82)
≥ 65 år, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 år, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Kjønn, n (%)		
Menn	197 (66,1)	153 (66,8)
Kvinner	101 (33,9)	76 (33,2)
Tidligere HSCT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autolog HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
Allogen HSCT	11 (3,7)	8 (3,5)

Karakteristikker	**Alle som fikk leukaferese (N = 298)**	**Breyanzi-behandlet (N = 229)**
ECOG funksjonsstatus (ved screening)		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Sykdomshistologi subtype, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL transformert fra indolent lymfom	87 (29,2)	60 (26,2)
Høygradig B-cellelymfom[a]	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Medianantall tidligere behandlinger (variasjon)	3 (1-12)	3 (1-8)
Kjemorefraktær[b], n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refraktær[c], n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Relapserende[d], n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Sekundær CNS-lymfom ved tidspunktet for infusjon med Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Aldri oppnådd CR fra tidligere behandlinger, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

MYC og BCL2 og/eller BCL6 rearrangeringer med DLBCL-histologi. b Kjemorefraktær er definert som å oppleve stabil sykdom (SD) eller progressiv sykdom (PD) mot siste kjemo-holdige regime eller tilbakefall < 12 måneder etter autolog stamcelletransplantasjon. c Status var refraktær hvis en pasient oppnådde mindre enn komplett respons (CR) på siste tidligere behandling. d Status var relapsert hvis en pasient oppnådde CR på siste tidligere behandling.

Effekt ble vurdert på basis av det primære endepunktet, total responsrate (ORR), og sekundære endepunkt som inkluderte CR-rate, varighet av respons (DOR) som bestemt av en uavhengig vurderingskomité (IRC) (Tabell 6).

Tabell 6: TRANSCEND-studien: Responsrate, varighet av respons (IRC-vurdering)

	Alle som fikk leukaferese (N = 298)	**Effektsett (N = 216)**
Total responsrate[a], n (%)	179 (60,1)	157 (72,7)
[95 % KI]	[54,3, 65,7]	[66,2, 78,5]
Komplett respons, n (%)	128 (43,0)	115 (53,2)
[95 % KI]	[37,3, 48,8]	[46,4, 60,0]
Partiell respons, n (%)	51 (17,1)	42 (19,4)
[95 % KI]	[13,0, 21,9]	[14,4, 25,4]
Varighet av respons (DOR)[a,b] **(måneder)**	n = 179	n = 157
Median	16,8	20,5
[95 % KI][c]	[8,0, NR]	[8,2, NR]
Variasjon	0,0, 34,3+	0,0, 34,3+
DOR hvis beste respons er CR[a,b] **(måneder)**	n = 128	n = 115
Median	26,1	26,1
[95 % KI][c]	[23,1, NR]	23,1, NR]
Variasjon	0,0, 34,3+	0,0, 34,3+

Antall pasienter som var evaluerbare for effekt var 216 (effektsett). 13 pasienter var ikke evaluerbare for effekt, inkludert 10 pasienter som ikke hadde baseline positronemisjonstomografi-positiv (PET+) sykdom, eller bekreftet PET+ sykdom etter kreftbehandling for sykdomskontroll i henhold til en uavhengig vurderingskomité (IRC), og 3 av andre årsaker.

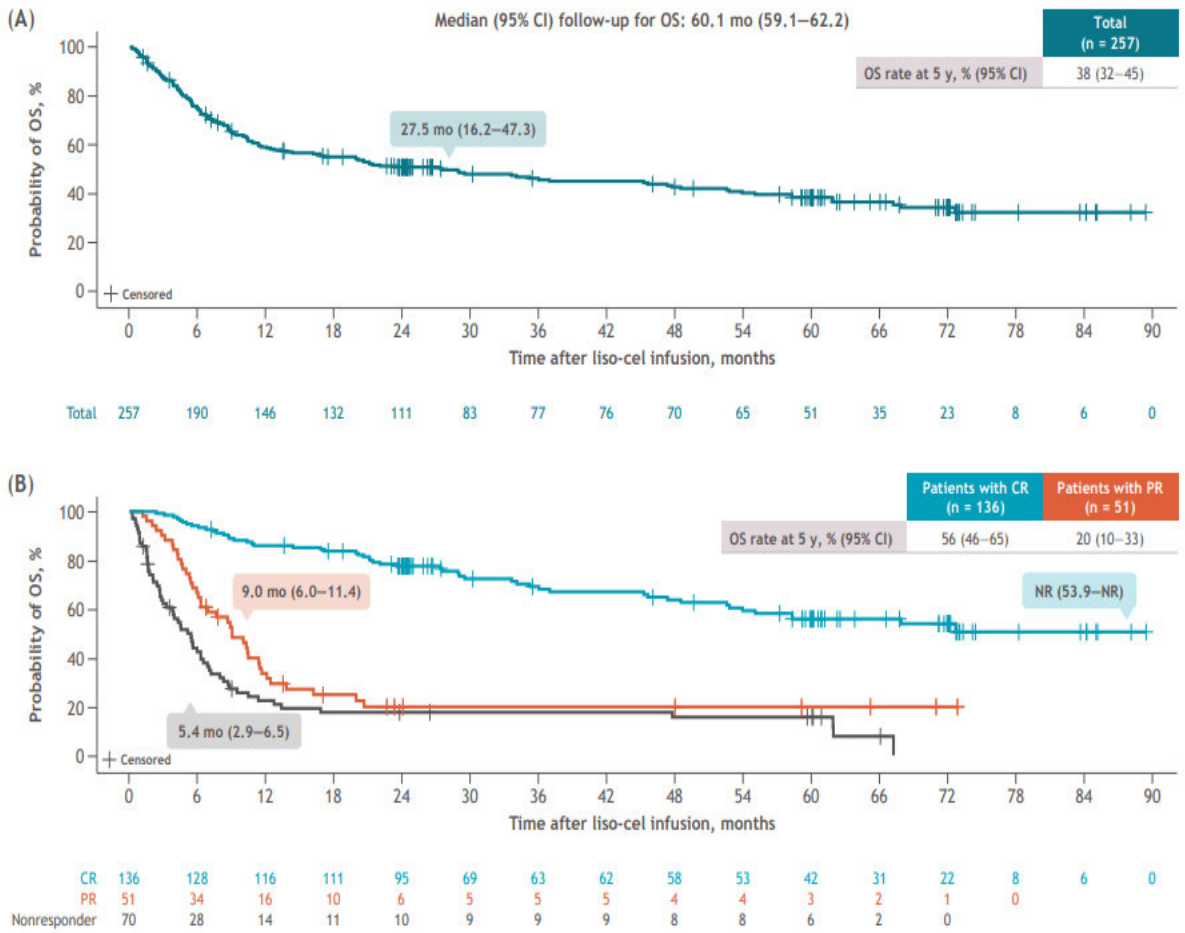
OS data fra de relevante dosekohortene (dose nivå 1 og 2) basert på datakutt 04.01.2021 er presentert i Tabell 7. I ITT populasjonen (pasienter som gjennomgikk leukaferese) var median OS [redacted]

Tabell 7: Total overlevelse fra TRANSCEND studien. Datakutt 04.01.2021.

Parameter	DL1 + DL2 Efficacy Set N = 216	DL1 + DL2 Leukapheresed Set N=298
Alive, N (%)	[redacted]	[redacted]
Death, N (%)	[redacted]	[redacted]
OS (Months)		
Median, 95% CI[a]	[redacted]	[redacted]
Probability of OS, %		
≥ 24 months	[redacted]	[redacted]
95% CI[a]	[redacted]	[redacted]
Follow-up (months)		
Median 95% CI[b]	[redacted]	[redacted]

5-års oppfølging av TRANSCEND (datakutt 16. mai 2024) er presentert under (9). Resultatene er basert på effekt analysesettet. Dette analysesettet inkluderer alle pasienter i LBCL-kohortene (dose nivå 1,2 og 3) som mottok ≥ 1 dose liso-cel (innenfor spesifikasjon) og som hadde PET-positiv sykdom før liso-cel administrering basert på IRC vurdering (N=257).

Estimert 5-års OS-rate var 38,1 % (95 % KI, 31,6 % – 44,7 %). Pasienter som oppnådde komplett respons hadde en 5-års OS-rate på 55,9 % (95 % KI, 45,8 % – 64,9 %). Seks pasienter innrullert i langtids oppfølgingsstudien var i live 7 år etter infusjon.



Figur 4: Total overlevelse fra TRANSCEND basert på 5-års data - DLBCL Effektanalyse settet (N=257)

Merk: Data for Kaplan-Meier kurver er presentert som median (95% KI). Ikke-responder Gruppen inkluderte pasienter med stabil sykdom som beste respons.

I norsk klinisk praksis vil axi-cel være relevant komparator for majoriteten av pasientene aktuelle for liso-cel innenfor godkjent indikasjon. Liso-cel har imidlertid en noe bredere indikasjon enn axi-cel: FL3B i 2. linje og 3. linje og PMBCL i 2 linje. Antall pasienter med relevante subtyper inkludert i de kliniske studiene er presentert i Tabell 8.

Tabell 8: Andel pasienter behandlet med ulike lymfom subtyper behandlet med liso-cel sammenlignet med axi-cel i de piovtale kliniske studiene.

2L			**3L**		
Liso-cel	**Axi-cel**	**% in TRANSFORM N=92 in the liso-cel arm**	**Liso-cel**	**Axi-cel**	**% in TRANSCEND N=216, Efficacy Set**
DLBCL	DLBCL	65.20%	DLBCL	DLBCL	71.30 %
HGBCL	HGBCL	23.90 %	PMBCL	PMBCL	6.50 % (14 of 216)
PMBCL	-	8.70% (8 of 92)*	FL3B	-	1.90% (4 of 216)
FL3B	-	1.10% (1 of 92)	-	-	-
% of patients that are covered in liso-cel indication but not axi-cel	9,80%		% of patients that are covered in liso-cel indication but not axi-cel	1,90%	

1.2.2 Sikkerhet

1.2.2.3 TRANSFORM

Bivirkninger som oppstod under behandling rapportert i TRANSFORM studien er presentert i Tabell 9 og inkluderer bivirkninger som oppstod eller ble forverret innen 90 dager etter liso-cel infusjon (liso-cel armen og pasienter som krysset over til liso-cel), innen siste dose kjemoterapi (komparator arm) eller ved start av ny antineoplastisk behandling. Bivirkninger ble observert hos majoriteten av pasientene i begge armer. Andelen pasienter med grad ≥3 bivirkninger og alvorlige bivirkninger var lik mellom armene.

Tabell 9: Bivirkninger rapportert i TRANSFORM studien.

TEAEs, n (%)	**Liso-cel (n=92)**		**SOC (n=91)**	
	Any grade	**Grade ≥3**	**Any grade**	**Grade ≥3**
Patients experiencing any TEAE	92 (100)	85 (92)	90 (99)	81 (89)
Patients experiencing any serious TEAE	44 (48)	Not applicable	45 (49)	Not applicable
Most common TEAEs (occurring in ≥15% of patients in either arm)				
Neutropenia	76 (83)	75 (82)	50 (55)	47 (52)
Anaemia	62 (67)	48 (52)	62 (68)	51 (56)
Thrombocytopenia	55 (60)	46 (50)	66 (73)	62 (68)
Nausea	49 (53)	3 (3)	53 (58)	4 (4)
CRS	45 (49)	1 (1)	0	0
Headache	40 (43)	4 (4)	21 (23)	1 (1)
Fatigue	37 (40)	0	37 (41)	2 (2)
Constipation	30 (33)	2 (2)	24 (26)	0
Pyrexia	28 (30)	0	23 (25)	0
Lymphopenia	25 (27)	24 (26)	11 (1 2)	9 (10)
Diarrhoea	23 (25)	0	39 (43)	3 (3)
Dizziness	22 (24)	0	13 (14)	0
Decreased appetite	21 (23)	1 (1)	32 (35)	4 (4)
Hypokalaemia	21 (23)	4 (4)	22 (24)	4 (4)
Hypotension	19 (21)	3 (3)	6 7)	0
Insomnia	19 (21)	0	10 (1 1)	0
Vomiting	18 (20)	1 (1)	27 (30)	2 (2)
Leukopenia	17 (18)	15 (16)	13 (1 4)	11 (12)
Febrile neutropenia	15 (16)	11 (12)	24 (26)	21 (23)
Peripheral oedema	15 (16)	1 (1)	17 (19)	0
Hypomagnesemia	15 (16)	0	21 (23)	1 (1)
Back pain	14 (15)	1 (1)	16 (18)	2 (2)

1.2.2.4 TRANSCEND

De hyppigst rapporterte bivirkningene som oppsto under behandling (TEAE) var nøytropeni (63 %), anemi (48 %) og tretthet (44 %), etterfulgt av cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) (41,9 %). Totalt 213 (79 %) av pasientene opplevde en eller flere grad ≥ 3 TEAE, og de tre hyppigst rapporterte grad ≥ 3 TEAE var nøytropeni (60 %), anemi (37 %) og trombocytopeni (27 %). I den siste oppdaterte analysen av sikkerhet (datakutt 16 mai 2024), ble det ikke observert nye sikkerhetssignaler, 45 % av pasientene rapporterte noen grad av bivirkninger og 25 % grad ≥ 3 AE.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og
oppfølging av maligne lymfomer (2023). Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram.
2. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. 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. The Lancet. 2022;399(10343):2294-308.
3. Agency. EM. Yescarta-H-C-004480-II-0046: EPAR - Assessment report - Variation 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
4. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(7):629-39.
5. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, Nagy T, Keating A, Crump M. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2008;49(7):1329-36.
6. ClinicalTrials.gov. A Study to Compare the Efficacy and Safety of JCAR017 to Standard of Care in Adult Subjects With High-risk, Transplant-eligible Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas (TRANSFORM). 2023 2024-10-16]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03575351.
7. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet. 2020;396(10254):839-52.
8. ClinicalTrials.gov. Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001). 2024 2024-10-16]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02631044.
9. Abramson J, Palomba M, Gordon L, Lunning M, Wang M, Arnason J, et al. Five-Year Survival of Patients (pts) from Transcend NHL 001 (TRANSCEND) Supports Curative Potential of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Relapsed or Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL). Blood. 2024;144:3125-.

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av lisokabtagen maraleucel i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Firma har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken. Firma har imidlertid valgt å avstå fra å gi en slik kommentar i denne saken.