

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for axicabtagene ciloleucel til behandling af diffust storcellet B-celle-lymfom

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	30. januar 2019
Ikrafttrædelsesdato	8. februar 2019
Dokumentnummer	40737
Versionsnummer	1.1

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 8. februar 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	4
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund	6
6	Metode.....	7
7	Litteratursøgning	8
8	Databehandling.....	9
9	Klinisk merværdi	10
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål	10
9.1.1	Gennemgang af studier	10
9.1.2	Resultater og vurdering	11
9.1.3	Evidensens kvalitet	14
9.1.4	Konklusion for det kliniske spørgsmål	15
10	Andre overvejelser.....	16
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	16
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	16
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	17
14	Referencer.....	17
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	18
16	Versionslog.....	19
17	Bilag 1: Data indsendt af ansøger.....	20

1 Lægemiddelinformationer

Handelsnavn	Yescarta®
Generisk navn	Axicabtagene ciloleucel
Firma	Gilead/Kite Pharma EU B.V.
ATC-kode	LO1X
Virkningsmekanisme	Patientens egne T-celler genmodificeres til at udtrykke receptorer (chimeric antigen receptor (CAR)), der genkender den generelle B-celle-markør, CD19. De modificerede T-celler indgives intravenøst til patienten, hvor de binder sig til B-celler og slår disse ihjel.
Administration/dosis	Administration af én intravenøs infusion af axicabtagene ciloleucel med en target dosis på 2×10^6 CAR T-celler/kg kropsvægt (dag 0). Før transfusion af axicabtagene ciloleucel behandles patienten med lavdosis konditionerende kemoterapi bestående af fludarabinphosphat ($30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) og cyclophosphamid ($500 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) på dag -5, -4 og -3.
EMA-indikation	Axicabtagene ciloleucel er indiceret til behandling af voksne patienter (≥ 18 år) med relaps eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) og primær mediastinal storcellet B-celle-lymfom (PMBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at axicabtagene ciloleucel giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med bedste tilgængelige behandling, for voksne patienter med relaps eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom efter flere systemiske behandlinger. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet er enig med fagudvalget i, at der er behov for et mere solidt evidensgrundlag.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

3 Forkortelser

CAR:	<i>Chimeric antigen receptor</i>
CHOP:	Cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin og prednison
CNS:	Centralnervesystem
CRS:	<i>Cytokine release syndrome</i>
CVP:	Cyclophosphamid, vincristin og prednison
DHAP:	Cisplatin, cytarabin, dexamethason
DLBCL:	Diffust storcellet B-celle-lymfom
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment reports</i>
GDP:	Gemcitabin, dexamethason og cisplatin
GemOx:	Gemcitabin og oxaliplatin)
ICE:	Ifosfamid, carboplatin, etoposid
IPI:	<i>International Prognostic Score</i>
NHL:	Non-Hodgkins lymfom
OS:	Samlet overlevelse
PBMC:	Perifær blodmononukleær celle
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PMBCL:	Primært mediastinal B-celle-lymfom
SAE:	<i>Serious adverse events</i>
TFL:	Transformeret follikulært lymfom

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af axicabtagene ciloleucel til diffust storcellet B-celle lymfom er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om axicabtagene ciloleucel anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) er en aggressiv undertype af Non-Hodgkin lymfom (NHL). DLBCL udgør omkring 40 % af NHL. I Danmark diagnosticeres ca. 500 patienter årligt med DLBCL [1,2]. Risikoen for at udvikle DLBCL stiger med alderen, og medianalderen i Danmark ved diagnose er 67 år [2]. Prognosen er forholdsvis god med en 5-årsoverlevelse på 65-90 % afhængigt af risikoprofil (IPI). Patienter med DLBCL har typisk med en eller flere hurtigt voksende lymfeknuder, ofte lokaliseret på hals, i mediastinum og/eller i abdomen. Hos 40 % af patienterne præsenterer sygdommen sig dog med ekstranodal involvering af for eksempel mave-tarm-kanalen og det centrale nervesystem (CNS) [1,2]. Flere ekstranodale manifestationer er forbundet med dårlig prognose, og visse lokalisationer er forbundet med øget risiko for CNS-recidiv.

Det estimeres, at omkring 100 patienter med DLBCL årligt er refraktære eller oplever recidiv efter to eller flere linjer af systemisk behandling. Af disse patienter forventes ca. 25-50 patienter årligt at være kandidater til axicabtagene ciloleucel, vurderet på baggrund af alder, performancestatus og tidligere behandling.

Nuværende behandling

I henhold til de nuværende retningslinjer findes der ikke evidens for at anbefale et bestemt regime til 3. linjebehandling af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL [2,3]. Denne patientgruppe tilbydes den bedste tilgængelige behandling. Hvis sygdommen er kemosensitiv, kan allogen knoglemarvstransplantation anvendes til at konsolidere behandlingen og er potentielt kurativ. Hvis der ikke er mulighed for allogen knoglemarvstransplantation, kan det ikke forventes, at 3. linjebehandling vil være kurativ. Det anbefales at overveje eksperimentel behandling, når denne er tilgængelig. Behandlingsregimerne har forskellig intensitet og bivirkningsprofil. Valget af behandling vurderes for den enkelte patient og afhænger blandt andet af muligheden for allogen stamcelletransplantation, performancestatus, komorbiditet, tidligere behandlinger og alder. Følgende regimer kan overvejes med eventuelt tillæg af CD20-antistof (rituximab), såfremt det vurderes, at patienten kan tolerere behandlingen:

- GDP (gemcitabin, dexamethason og cisplatin)
- CHOP (cyclophosphamid, vincristin, doxorubicin og prednison)
- CVP (cyclophosphamid, vincristin og prednison)
- GemOx (gemcitabin og oxaliplatin)
- DHAP (cisplatin, cytarabin, dexamethason)
- ICE (ifosfamid, carboplatin, etoposid)

Alternativt kan følgende enkeltstofbehandlinger overvejes:

- Gemcitabin
- Pixantrone
- Bendamustin

Anvendelse af det nye lægemiddel

Axicabtagene ciloleucel er en autolog anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-celleterapi [4] indiceret til 3. linjebehandling af patienter med refraktær eller recidiverende DLBCL.

En del af patientens hvide blodlegemer (perifere, mononukleære celler) opsamles ved brug af leukaferese. Herfra isoleres T-cellerne, som modificeres genetisk ved brug af en retroviral vektor, som indsætter CAR i T-cellerne. De CAR-modificerede T-celler ekspanderes og føres tilbage til patienten via blodbanen, hvor de lokaliserer og binder sig til alle CD19-positive B-celler og dræber disse [4].

Axicabtagene ciloleucel gives som en enkelt intravenøs infusion i en dosis på 2×10^6 CAR T-celler/kg legemsvægt (dag 0). Forud for administration af axicabtagene ciloleucel (dag -5, -4 og -3) behandles patienten med lavdosis kemoterapi bestående af fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) og cyclofosamid ($500 \text{ mg/m}^2/\text{d}$) [5]. Dette skal sikre, at T-cellerne ekspanderer optimalt i patienten og udviser optimal antitumoraktivitet.

6 Metode

Ansøgningen er valideret af Medicinrådet. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som er udarbejdet af fagudvalget vedrørende lymfekræft og godkendt i Medicinrådet den 20. september 2018.

I protokollen stillede fagudvalget ét klinisk spørgsmål for at belyse effekten af axicabtagene ciloleucel sammenlignet med bedste tilgængelige behandling til voksne patienter med relaps eller refraktær DLBCL eller PMBCL efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

Det kliniske studie omhandlende axicabtagene ciloleucel er enarmet, det vil sige, at det ikke er et randomiseret kontrolleret studie. Derfor er det ikke muligt at lave direkte sammenlignende analyser af effekten i forhold til en komparator.

Ansøger har leveret resultater for henholdsvis axicabtagene ciloleucel og komparator fra separate studier. Ingen af studierne er randomiserede kontrollerede studier, og ingen statistiske analyser er foretaget. Derfor er der for alle effektmål foretaget en naiv indirekte sammenligning.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effekttørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har søgt litteratur som beskrevet i protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen. EMAs EPAR for axicabtagene ciloleucel er blevet konsulteret i udarbejdelsen af vurderingen [6]. Ansøger har identificeret fem datakilder, som er anvendt til at besvare det kliniske spørgsmål i ansøgningen (tabel 1). Fra disse kilder findes data vedrørende effekten af henholdsvis axicabtagene ciloleucel og den bedste tilgængelige behandling (kemoterapi og stamcelletransplantation).

Tabel 1: Datakilder identificeret af ansøger ved litteratursøgning til besvarelse af det kliniske spørgsmål samt Medicinrådets anvendelse i vurderingen af klinisk merværdi.

	Datakilde	Klinisk studie	N	Effekt mål	Analyse i ansøgning	Anvendt i Medicinrådets vurdering
Komparator	Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. <i>Crump et al. Blood. 2017</i> [4]	SCHOLAR-1 (relevant data fra fire observationelle studier: to kohortestudier (MDACCa [10] og IA/MCb [11,12]) samt opfølgingsdata fra to ublindede randomiserede fase 3-studier (LY.12 study [13]) og (CORAL study [14, 15]).	636	OS Uønskede hændelser Responstrate PFS	<i>Naiv indirekte sammenligning</i>	<i>Nej (se afsnit 8)</i>
Axicabtagene ciloleucel	Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. <i>Neelapu et al. Engl J Med, 2017</i> [1]	ZUMA-1	7	OS Uønskede hændelser Responstrate PFS	<i>Naiv indirekte sammenligning</i>	<i>Kun data uønskede hændelser anvendes (se afsnit 8)</i>
	Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. <i>Locke et al. Mol Ther. 2017</i> [2]	ZUMA-1	101	OS Uønskede hændelser Responstrate PFS	<i>Naiv indirekte sammenligning</i>	<i>Nej (se afsnit 8)</i>
	Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. <i>Locke et al. Lancet Oncol. 2018</i> [7] ^e	ZUMA-1	101	OS Responstrate PFS	<i>Naiv indirekte sammenligning</i>	<i>Ja</i>
	Data on file (ZUMA-1-studiet)	ZUMA-1	33	Livskvalitet		<i>Nej (se afsnit 8)</i>
	<i>European public assessment reports Yescarta 2018</i>	EPAR		Uønskede hændelser (serious adverse reactions angivet)	<i>Naiv indirekte sammenligning</i>	<i>Ja</i>

^aMD Anderson Cancer Center

^bthe Molecular Epidemiology Resource of the University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence

^cCanadian Cancer Trials Group study

^dLymphoma Academic Research Organization (LYSARC) Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma

^eNote fra ansøger: "After completion of the literature search, long-term safety and activity data of YESCARTA® (Axicabtagene Ciloleucel) in the ZUMA-1 study were published, and the article was therefore included."

Fagudvalget har inddraget to datakilder, som vurderes at udgøre et bedre sammenligningsgrundlag for effekten af axicabtagene ciloleucel. Datakilderne fremgår af tabel 2.

Tabel 2: Datakilder identificeret af fagudvalget til besvarelse af det kliniske spørgsmål samt Medicinrådets anvendelse i vurderingen af klinisk merværdi.

	Datakilde	Klinisk studie	N	Effekt mål	Analyse i ansøgning	Anvendt i Medicinrådets vurdering
Komparator	Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study, <i>Van Den Neste, Bone Marrow Transplantation, 2017</i>	CORAL EXT-1 NCT00137995 [8]	75	OS Response rate	-	<i>Data anvendt i naiv indirekte sammenligning</i>
	Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. <i>Van Den Neste, Bone Marrow Transplantation, 2016</i>	CORAL EXT-2 NCT00137995 [9]	203			

8 Databehandling

Medicinrådets fagudvalg vurderer, at ZUMA-1 kan anvendes til vurdering af den kliniske merværdi af axicabtagene ciloleucel. Som defineret i protokollen anvendes data med længst mulig opfølgningstid, derfor vil resultaterne fra ZUMA-1 2018-publikationen indgå i vurderingen. For effekt målet uønskede hændelser anvendes data fra ZUMA-1 2017-publikationen, idet opgørelsen herfra stemmer bedst overens med det i protokollen efterspurte.

Fagudvalget vurderer, at SCHOLAR-1 ikke er den bedst tilgængelige datakilde til sammenligningen med komparator, idet det er uklart, hvordan patienterne i SCHOLAR er udvalgt, og hvilken behandling de har fået. Fagudvalget har derfor valgt at inddrage data fra to observationelle opfølgingsstudier fra CORAL-studiet (NCT00137995): CORAL EXT-1 [8] og CORAL EXT-2 [9], idet studiepopulationerne herfra er mere sammenlignelige med den i protokollen definerede population. Dog påpeger fagudvalget, at data skal tolkes med forbehold, idet populationerne ikke er direkte sammenlignelige, og på grund af de generelle metodiske forbehold ved sammenligning med observationelle data. Det generelle evidensgrundlag for behandling i 3. linje er sparsomt, hvilket yderligere vanskeliggør en sammenligning.

Ansøger har indsendt upublicerede data for livskvalitet for 33 patienter inkluderet i ZUMA-1-studiet. Det fremgår ikke, hvorvidt dette er en præspecificeret analyse, hvorfor der kun er data for 33 patienter, og hvorvidt disse patienter adskiller sig fra den øvrige studiepopulation. De upublicerede data for livskvalitet indgår ikke i vurderingen.

For alvorlige uønskede hændelser er der ikke data for alvorlige uønskede hændelser fra CORAL EXT-1 og EXT-2. Derfor er vurderingen af dette effekt mål baseret på data fra ZUMA-1-studiet og fagudvalgets kliniske erfaringer.

For alle øvrige effekt mål er der foretaget naive indirekte sammenligninger, idet det ikke er muligt at foretage statistiske sammenligninger med de tilgængelige data.

Data indsendt af ansøger kan ses i bilag 1.

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Hvilken klinisk merværdi tilbyder axicabtagene ciloleucel sammenlignet med nuværende standardbehandling til voksne patienter (>18 år) med relaps eller refraktær DLBCL eller PMBCL efter to eller flere linjer af systemisk behandling?

Fagudvalget vurderer, axicabtagene ciloleucel til patienter med diffust storcellet B-celle-lymfom giver en **udokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med bedste tilgængelige behandling. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

9.1.1 Gennemgang af studier

ZUMA-1 studiet er ublindat og ikke-kontrolleret, det vil sige, alle de inkluderede patienter, der kunne, blev behandlet med axicabtagene ciloleucel.

CORAL EXT-1 og EXT-2 er observationelle opfølgingsstudier af et ublindat, randomiseret studie, som sammenligner de to kemoterapiregimer R-DHAP (rituximab, dexamethason, cytarabin, cisplatin) og R-ICE (rituximab, ifosfamid, carboplatin, etoposid). CORAL EXT-1 omfatter patienter, der fik relaps efter stamcelletransplantation, og CORAL EXT-2 omhandler patienter, der ikke var kandidater til stamcelletransplantation efter to tidligere behandlinger. Begge patientpopulationer ville være kandidater til behandling med axicabtagene ciloleucel.

Karakteristika

Tabel 3: Studie- og baselinekarakteristika for studierne der ligger til grund for Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi

	ZUMA-1 (fase 2 data fra august 2018)	CORAL EXT-1	CORAL EXT-2
Design	Enarmet, ublindat, multicenter, internationalt registerstudie	Ublindat, randomiseret fase 3 studie (subgruppe som fik relaps efter stamcelletransplantation)	Ublindat, randomiseret fase 3 studie (subgruppe som ikke responderede på induktionsbehandlingen før stamcelletransplantation, og dermed var kandidater til 3. linje)
Antal deltagere	101 modtog infusion, ud af 111 inkluderede	75	203
Median opfølgning, mdr. (min.-maks.)	27,1	32,8	30,1
Intervention	Én dosis a 2×10^6 anti-CD19 CAR-T-celler/kg	R-DHAP (rituximab, dexamethason, cytarabin, cisplatin) +/- vedligeholdelsesbehandling (rituximab)	R-DHAP (rituximab, dexamethason, cytarabin, cisplatin) +/- vedligeholdelsesbehandling (rituximab)
Komparator	Ingen	R-ICE (rituximab, ifosfamid, carboplatin, etoposid)	R-ICE (rituximab, ifosfamid, carboplatin, etoposid)
Analysepopulation	Efficacy: <i>Activity analyses excluded patients from phase 1</i> Safety: <i>all patients who received axicabtagene ciloleucel in both phases 1 and 2</i>	<i>“All patients with survival data”</i>	<i>“All patients with survival data”</i>

Population^a	≥ 18 år, refraktær B-celle-lymfom (inklusive DLBCL, PMBCL og TFL) ^b relaps efter sidste behandlingslinje, ECOG ^c performance status: 0-1	18-65 år, CD20-positiv DLBCL, relaps efter to tidligere kemoterapier, ECOG ^c performance status på 0-2.	18-65 år, CD20-positiv DLBCL, relaps efter to tidligere kemoterapier, ikke kandidat til stamcelletransplantation, ECOG ^c performance status på 0-2.
Median alder, år (min.-maks.)	58 (IQR 51-64)	56,1 (20,9-67,7)	55 (19-65)
Alder ≥ 65 år	24 %	-	-
Andel mænd	67 %	68 %	61 %
Primær diagnose			
DLBCL (%)	76		100
PMBCL (%)	8		0
TFL (%)	16		0
Tidligere kemoterapi/ASCT			
1	3		28
2	28		-
2-3	-		46
≥3	69		-
>4	-		0
ECOG performance status	0: 42 % 1: 58 %	-	-
IPI status	≤2: 54 % >2: 46 %	0-2: 72 % >2: 28 %	<2: 30 % ≥2: 70 %

IQR: interquartile range, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (performance status 0 = fuld funktionsdygtighed), IPI: international prognostic index (0 = bedste prognose).

^a fyldestgørende beskrivelse af in- og eksklusionskriterier fremgår af ansøgningen.

^b 2008 WHO-klassifikation

Population

Fagudvalget vurderer, at populationen i ZUMA-1 studiet og den poolede population i komparatorstudierne ikke er direkte sammenlignelig, men er det bedste tilgængelige data for sammenligning.

Fagudvalget vurderer, at populationerne i studierne overordnet set er sammenlignelige med den danske population, og at behandlingsregimerne anvendt i komparatorstudiet CORAL svarer til de, der anvendes i Danmark. Den population, som er defineret i protokollen, er patienter, som ikke længere har mulighed for kurativ behandling, fraset en mindre del som ville kunne få allogen knoglemarvs transplantation. Det stemmer overens med CORAL-studiet, hvor 17 % bliver transplanteret.

Fagudvalget vurderer, at effekterne påvist i studierne kan overføres til danske forhold. Fagudvalget bemærker dog, at studiepopulationerne udgør en selekteret undergruppe af den totale patientpopulation og er typisk yngre og med bedre funktionsniveau. Derfor er der i den kliniske virkelighed fortsat en patientgruppe med højere alder, større grad af komorbiditet og dårligere funktionsniveau, som ikke har nogen behandlingsmuligheder, og hvor effekten af axicabtagene ciloleucel ikke er undersøgt.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Som beskrevet i afsnit 8 er det ikke muligt at sammenligne axicabtagene ciloleucel direkte med komparator. Derfor er den kliniske merværdi for OS baseret på naive indirekte sammenligninger.

Samlet overlevelse (overall survival, OS, kritisk)

Jævnfør protokollen er OS opgjort som andel, der opnår 2-årsoverlevelse. I ZUMA-1-studiet defineres OS som tiden fra axicabtagene ciloleucel-infusion til død uanset årsag. CORAL-EXT-1 definerer OS som tiden fra relaps efter stamcelletransplantation til død uanset årsag. CORAL-EXT-2 definerer OS som tiden fra 'failure' på induktionsbehandling til død uanset årsag.

I ZUMA-1 studiet er 2-årsoverlevelsen estimeret til 50,5 % [40,2; 59,7]. Til sammenligning var der efter 2 år ca. 30 %, der var i live i CORAL EXT-1, og 15,7 % i CORAL EXT-2 (ingen konfidensintervaller angivet).

Der var 50 patienter, der døde i fase 2 af ZUMA-1-studiet, heraf 47 på grund af sygdomsprogression og 3 på grund af uønskede hændelser (data taget fra ZUMA-1 2018 appendix).

Fagudvalget bemærker, at der i ZUMA-1-studiet var 101 ud af i alt 111 inkluderede patienter, der reelt modtog infusionen. Overlevelseshdata skal således tolkes i lyset af en mulig selektionsbias grundet dette frafald.

De tilgængelige data viser, at axicabtagene ciloleucel har effekt. Fagudvalget har en formodning om, at axicabtagene ciloleucel har en gavnlig effekt i forhold til komparator, men det er ikke muligt at vurdere effektforskellens størrelsesorden. Fagudvalget kan derfor ikke på baggrund af disse data vurdere den kliniske merværdi af axicabtagene ciloleucel for effektmålet samlet overlevelse. Den kliniske merværdi er dermed **ikkedokumenterbar**.

Uønskede hændelser (vigtig)

Uønskede hændelser er et effektmål, der har til formål at belyse sikkerheden af axicabtagene ciloleucel og inkluderer bivirkninger, som kan have betydning for patientens livskvalitet. Jævnfør protokollen skulle uønskede hændelser opgøres som:

- andel af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse (*serious adverse event, SAE*), herunder en opgørelse af alvorlige bivirkninger (grad 3, 4 og 5)
- en beskrivelse af *cytokin release syndrom* (CRS)
- en beskrivelse af neurologiske bivirkninger.

Andel af patienter der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse (SAE)

Som beskrevet i afsnit 8 er der ikke grundlag for at sammenligne alvorlige bivirkninger ved axicabtagene ciloleucel med komparator. Forskellen kan derfor ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag, og en sammenligning af bivirkningsfrekvens mellem axicabtagene ciloleucel og komparator kan ikke foretages. Fagudvalget bemærker, at det er forventeligt, at axicabtagene ciloleucel giver andre bivirkninger end kemoterapi. Ansøger har angivet andele, der oplever mindst én alvorlig uønsket reaktion, det vil sige uønskede hændelser, som vurderes at være relateret til behandlingen.

Data er opgjort for både fase 1 og 2 i ZUMA-1-studiet, hvor 55 % af patienterne oplevede alvorlige uønskede reaktioner. De hyppigst forekommende alvorlige uønskede reaktioner var påvirket hjernefunktion (18 %), lungeinfektion (7 %), feber (7 %), lungebetændelse (6 %) (data taget fra ZUMA-1 2017).

De hyppigst forekommende grad uønskede hændelser ≥ 3 var lavt antal hvide blodlegemer (78 %), blodmangel (43 %) and lavt antal blodplader (38 %) (data taget fra ZUMA-1 2017).

Der var tre dødsfald på grund af uønskede hændelser, heraf 2 på grund af CRS efter infusion med axicabtagene ciloleucel og 1 på grund af blodprop i lungen (data taget fra ZUMA-1 2018 appendix).

Der er således en stor andel, der oplever alvorlige uønskede hændelser efter behandling med axicabtagene ciloleucel. Der er tale om en væsentligt anderledes bivirkningsprofil i forhold til komparator, derfor er det

ikke direkte sammenligneligt. Idet komparator er kemoterapi med betydelige bivirkninger, mener fagudvalget, at der også for axicabtagene ciloleucel kan accepteres væsentlige bivirkninger. Bivirkningerne er håndterbare, men der var to dødsfald relateret til de uønskede hændelser efter behandlingen.

Cytokin release syndrom (CRS)

CRS begynder typisk med forholdsvis milde symptomer som feber, muskelsmerter, svimmelhed og opkastning, men kan udvikle sig til mere alvorlige symptomer med stigende feber, lavt blodtryk, åndedrætsbesvær, ændringer i blodets evne til at størkne og nyresvigt.

Jævnfør protokollen lagde fagudvalget vægt på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af CRS.

I fase 2 af ZUMA-1-studiet var 94 ud af de 101 patienter, der fik axicabtagene ciloleucel (93 %), som oplevede CRS (alle grader) og 12 (13 %), som oplevede alvorlig CRS (grad 3 og 4). Symptomer ved CRS \geq 3 var feber (11 %), lavt blodtryk (9 %), iltmangel (9 %) og for hurtig hjerterytme (1 %). Den mediane tid, før CRS satte ind, var 2 dage (fra 1 til 12 dage), og den mediane varighed var 8 dage (data taget fra ZUMA-1 2017).

Fagudvalget lægger vægt på den meget høje frekvens af CRS. I forhold til komparator med en helt anden bivirkningsprofil er det ikke relevant at sammenligne, men der er tale om en hyppig og ofte alvorlig bivirkning med potentiel dødelig udgang. I ZUMA-1-studiet var der således to dødsfald, som formodes at være relateret til CRS. Disse to tilfælde er forklaret ved udvikling af hæmofagocytose respektiv hjertestop.

Neurologiske bivirkninger

Jævnfør protokollen lagde fagudvalget vægt på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af neurologiske bivirkninger.

Ansøger beskriver, at der i fase 2 af ZUMA-1-studiet var 65 ud af de 101 patienter, der fik axicabtagene ciloleucel (65 %), som oplevede neurologiske bivirkninger, heraf var 28 % grad \geq 3. De hyppigst forekommende neurologiske bivirkninger \geq 3 var påvirket hjernefunktion (21 %), forvirring (9 %) talebesvær (7 %) og søvnløshed (7 %) (data taget fra ZUMA-1 2017).

Den mediane tid, før de neurologiske bivirkninger satte ind, var 5 dage (fra 1 til 17 dage), og den mediane varighed var 17 dage. I fire tilfælde varede bivirkningerne ved, til patienten døde (to på grund af sygdomsforværring og to på grund af uønskede hændelser, der ikke var relaterede til de neurologiske bivirkninger) (data taget fra ZUMA-1 2017).

Fagudvalget bemærker, at en bekymrende høj andel af patienterne oplever alvorlige neurologiske bivirkninger, og at bivirkningerne hos nogle patienter var til stede frem til patientens død.

Håndtering af CRS og neurologiske bivirkninger

I ZUMA-1-studiet var der 43 %, der blev behandlet med tocilizumab (et lægemiddel som er målrettet interleukin-6 (IL-6), og som sædvanligvis hjælper hurtigt på patientens tilstand) og 27 %, der blev behandlet med binyrebarkhormon på grund af CRS eller neurologiske bivirkninger. Ansøger beskriver, at dette tilsyneladende ikke påvirkede responsraterne (data taget fra ZUMA-1 2017).

I løbet af studiet faldt andelen af patienter, der oplevede CRS eller alvorlige neurologiske bivirkninger. Ansøger bemærker, at det kan skyldes den øgede erfaring med at håndtere bivirkningerne, og at en protokolændring tillod tidligere behandling i tilfælde af bivirkninger.

Samlet vurdering af uønskede hændelser

Fagudvalgets samlede vurdering er, at både axicabtagene ciloleucel og den nuværende bedste tilgængelige behandling er associeret med høj toksicitet, som er en belastning for patienterne. Bivirkningsprofilen er

væsentlig anderledes for axicabtagene ciloleucel, idet den langt hyppigste bivirkning er CRS og neurologiske bivirkninger, som ikke ses ved nuværende bedste tilgængelige behandling.

Fagudvalget vurderer samlet set, at bivirkningsprofilen for axicabtagene ciloleucel ikke er værre end for komparator, og at den overordnet set er acceptabel taget patienternes prognose i betragtning. Desuden bemærker fagudvalget, at bivirkningerne er håndterbare og for de fleste forbigående. Fagudvalget bemærker dog, at der var to dødsfald i det kliniske studie ZUMA-1.

Fagudvalget opfordrer til, at der indsamles omfattende data for CRS og neurologiske bivirkninger relateret til behandling med axicabtagene ciloleucel, som kan være alvorlige og varige.

På baggrund af tilgængelige data vurderer fagudvalget, at for effektmålet uønskede hændelser har axicabtagene ciloleucel en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi**.

Helbredsrelateret livskvalitet (vigtig)

Der findes ikke publicerede data for effekten af behandling med axicabtagene ciloleucel på patienternes livskvalitet. Derfor er den kliniske merværdi i forhold til livskvalitet **ikkedokumenterbar**.

Responsrate (vigtig)

Jævnfør protokollen er responsrate opgjort som andel patienter, der fortsat er i komplet remission efter 1 år.

I ZUMA-1-studiet var der efter 1 år 35 %, der fortsat var i komplet remission, vurderet af en uafhængig central komité. Til sammenligning var der efter 1 år ca. 32 %, der var i komplet remission i CORAL EXT-1, og 27,1 % i CORAL EXT-2 (ingen konfidensintervaller angivet).

Fagudvalget vurderer, at en andel på 35 % i fortsat komplet remission efter ét år er en god effekt for patienter, sammenlignet med nuværende behandlingsmuligheder uden kurativt potentiale. Det er ikke muligt at vurdere effektforskellen i forhold til komparator. Fagudvalget kan derfor ikke på baggrund af disse data vurdere den kliniske merværdi af axicabtagene ciloleucel for effektmålet responsrate. Den kliniske merværdi er dermed **ikkedokumenterbar**.

Progressionsfri overlevelse, PFS (vigtig)

Jævnfør protokollen er progressionsfri overlevelse opgjort som median PFS. Dog findes kun data for patienter, der blev behandlet med axicabtagene ciloleucel fra ZUMA-1-studiet, som havde en median PFS på 5,9 mdr. [95 % CI 3,3; 15]. Der var ingen data for komparator at sammenligne med. Derfor kan den kliniske merværdi i forhold til PFS ikke dokumenteres.

Fagudvalget bemærker, at den mediane PFS er 5,9 måneder, hvilket er udtryk for, at mindst halvdelen har sygdomsprogression inden for det første halve år. Det betyder, at en stor, men ukendt, andel af patienterne ikke har gavn af behandlingen. Til gengæld er der stor effekt for de patienter, som har gavn af behandlingen, hvilket ses af effekten på overlevelse.

På baggrund af tilgængelige data vurderer fagudvalget, at for effektmålet PFS har axicabtagene ciloleucel **ikkedokumenterbar** klinisk merværdi.

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for vurderingen af axicabtagene ciloleucel er samlet set vurderet som værende **meget lav**.

Der findes ikke velvaliderede værktøjer til at vurdere evidensens kvalitet for ikkekomparative studier. Der foreligger derfor ikke en stringent vurdering af Risk of Bias eller en GRADE-profil. Evidensens kvalitet er beskrevet med inspiration fra de gængse værktøjer.

ZUMA-1 er et ikkekontrolleret studie, hvilket giver risiko for systematiske fejl (bias), idet man ikke har mulighed for at vide, hvordan det ville være gået patienterne, hvis de havde fået en anden behandling. Det medfører også en risiko for bias, at en del medforfattere har økonomiske interessekonflikter. CORAL EXT-1 og EXT-2 er begge observationelle studier af hver sin subgruppe, som har indgået i et randomiseret studie. Det giver risiko for bias, idet randomiseringen ikke længere er gældende. Alle tre studier er ublindede, hvilket giver risiko for bias, idet forventninger til behandlingernes effekt kan påvirke nogle af resultater. Alle studierne vurderes derfor at have høj risiko for bias, hvilket påvirker evidensens kvalitet negativt. Evidensgrundlaget er meget sparsomt, derfor vurderes det, at resultaterne er meget usikre. Da der ikke er nogen direkte sammenligninger i studierne, er evidensen indirekte, hvilket påvirker evidensens kvalitet negativt. Evidensen er desuden indirekte, fordi studiepopulationerne er en selekteret gruppe af de patienter, der behandles i praksis på grund af eksklusionskriterier i forhold til funktionsniveau, komorbiditet og alder.

Fagudvalget anser manglen på et randomiseret studie med en direkte sammenligning mellem axicabtagene ciloleucel og bedst tilgængelige standardbehandling som den væsentligste faktor i vurderingen af evidensens kvalitet.

9.1.4 Konklusion for det kliniske spørgsmål

For alle effektmål vurderer fagudvalget, at axicabtagene ciloleucel giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med bedste tilgængelige behandling for voksne patienter med diffust storcellet B-celle-lymfom efter flere systemiske behandlinger. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Det har ikke været muligt at udføre statistisk forsvarlige komparative analyser mellem axicabtagene ciloleucel og bedste tilgængelige behandling på baggrund af tilgængelige data. Der findes derfor ikke relative effektforskelle, som den kliniske merværdi kan vurderes ud fra, og i stedet er der udført en naiv indirekte sammenligning. Der er ikke data, som underbygger effekten af axicabtagene ciloleucel i forhold til komparator for nogen effektmål, og fagudvalget vurderer derfor, at den kliniske merværdi i forhold til komparator er ikkedokumenterbar.

Fagudvalget antager ud fra tilgængelige data, at axicabtagene ciloleucel har en bedre klinisk effekt end komparator. Fagudvalget bemærker desuden, at bivirkningsprofilen – til trods for at være væsentlig forskellig fra – ikke er mere toksisk end bedste tilgængelige behandling. Overordnet finder fagudvalget, at bivirkningsprofilen for axicabtagene ciloleucel er acceptabel, når patienternes prognose tages i betragtning.

Fagudvalget anser derfor axicabtagene ciloleucel som et muligt behandlingsalternativ for patienter, som ikke længere har et reelt kurativt behandlingstilbud, bortset fra enkelte patienter, som kan få allogen knoglemarvstransplantation. Det er ikke muligt at forudsige, hvilke af disse patienter der vil have effekt af behandlingen.

Fagudvalget efterspørger derfor et mere solidt evidensgrundlag med længere opfølgningstid og en direkte sammenligning med aktuell standardbehandling i et randomiseret design. Fagudvalget opfordrer til, at såfremt axicabtagene ciloleucel tages i brug, bør data indsamles systematisk, således det kan indgå i en fremtidig revurdering af den kliniske merværdi. Da det tyder på, at ikke alle patienter har samme gavnlige effekt af axicabtagene ciloleucel, efterspørger fagudvalget herunder viden om, hvilke subgrupper der har gavn af behandlingen.

10 Andre overvejelser

CAR-T er en ny behandlingsform i Danmark, og fagudvalget bemærker følgende i forhold til dette:

Behandlingen kræver særlige ressourcer og tilladelser. Leukaferesen skal udføres af vævscentre godkendt af Styrelsen for Patientsikkerhed. Produktet er et lægemiddel, hvor apoteket har tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen til opbevaring og udlevering.

Fagudvalget påpeger, at selv om CRS er håndterbart kræver det for en stor del af de behandlede patienter indlæggelse på intensiv afdeling.

Sikkerhed for patienter: På grund af risikoen for udvikling af CRS skal der være min. 4 doser tocilizumab tilgængelige før infusion. Der er ingen kendte risikofaktorer for udvikling af CRS hos voksne patienter med DLBCL. Der skal sørges for forebyggende og terapeutisk behandling af infektioner, og der må ikke være infektion forud for infusion. På grund af risikoen for CRS skal patienten efter infusion være indlagt til observation/indlæggelse i 10 dage. Desuden skal patienten være i nærheden af behandlingsstedet i min. 4 uger efter infusion.

Spild: Det er vigtigt, at optøningen af axicabtagene ciloleucel planlægges nøje, da lægemidlet skal administreres indenfor 30 min. Efter optøning. Der er risiko for udsættelse eller aflysning af behandlingen, hvis patienten har for højt niveau af hvide blodceller eller har alvorlige bivirkninger efter kemoterapi, som påvirker lunger eller hjerte. Hvis optøningen af lægemidlet er påbegyndt, kan lægemidlet ikke genfryses, og behandlingen vil være spildt.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at axicabtagene ciloleucel giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med bedste tilgængelige behandling for voksne patienter med relaps eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom efter flere systemiske behandlinger. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Der er ikke data, som direkte underbygger effekten af axicabtagene ciloleucel i forhold til bedste tilgængelige behandling, derfor er den kliniske merværdi i forhold til komparator ikkedokumenterbar, jævnfør de præspecificerede kategorier.

Fagudvalget formoder dog på baggrund af det foreliggende evidensgrundlag, at axicabtagene ciloleucel har en bedre klinisk effekt end komparator og en acceptabel bivirkningsprofil for nogle af de patienter, som ikke længere har et reelt kurativt behandlingstilbud, fraset enkelte patienter som kan få allogen knoglemarvstransplantation. Det er ikke muligt at forudsige, hvilke af disse patienter der vil have effekt af behandlingen.

Fagudvalget efterspørger et mere solidt evidensgrundlag med længere opfølgningstid og en direkte sammenligning med aktuel standardbehandling i et randomiseret design, herunder viden om prognostiske markører. Såfremt axicabtagene ciloleucel tages i brug, bør data indsamles systematisk og indgå i evidensgrundlaget for en fremtidig revurdering af den kliniske merværdi.

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet tilslutter sig fagudvalgets vurdering.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der er ingen eksisterende behandlingsvejledninger på området.

14 Referencer

1. Dansk Lymfom Gruppe. Malignt Lymfom og CLL - National Årsrapport. 2016;(december):61. Available from: www.lymphoma.dk
2. Jørgensen J, Madsen J, Hansen PB, Larsen TS, Stoltenberg D, Petersen PM, et al. Retningslinjer for diagnostik og behandling af diffust storcellet b-celle lymfom (DLBCL). Dansk Lymfomgruppe 2015 [Internet]. 2015. Available from: <http://lymphoma.dk/download.php?cad7731e718ef310f65392ce41f5582d&target=1>
3. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(August):vii78-vii82.
4. Roberts ZJ, Better M, Bot A, Roberts MR, Ribas A. Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2017;59(8):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1387905>
5. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;NEJMoa1707447. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1707447>
6. European Medicines Agency EMA. Annex i. Yescarta: EPAR - product information. 2018. p. 36.
7. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA DB, Miklos, MD4; Lazaros J. Lekakis, MD5; Olalekan O. Oluwole, MBSS6; Yi Lin MI, Braunschweig, MD8; Brian T. Hill, MD9; John M. Timmerman, MD10; Abhinav Deol MP, M. Reagan, MD12; Patrick Stiff, MD13; Ian W. Flinn, MD14; Umar Farooq MAG, MD16; Peter A. McSweeney, MBChB17; Javier Munoz, MD18; Tanya Siddiqi MJC, Chavez, MD1; Alex F. Herrera, MD19; Nancy L. Bartlett, MD2, Jeffrey S. Wieszorek ML, et al. Long-term safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel (anti-CD19 CAR T) in refractory large B-cell lymphoma: a multicenter, single arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;2045(18):in press.
8. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: An analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):216–21.
9. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):51–7.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer)

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig) Ditte Marie Irwin-Clugston (sundhedsvidenskabelig konsulent) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Diana Odrobináková (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	08.02.2019	Tabel 3, s. 10: antal inkluderede patienter i ZUMA-studiet er ændret til 111 i stedet for 119. s. 12, under afsnit om samlet overlevelse er antal inkluderede ligeledes rettet fra 19 til 111. Desuden er følgende sætning slettet: ”Blandt de patienter, der ikke modtog infusionen, var der en overvægt af patienter med lav performance og refraktær sygdom forud for inklusionen.”
1.0	30.01.2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: Data indsendt af ansøger

Resultater for overlevelse fra ZUMA-1 og SCHOLAR-1 studierne.

	ZUMA-1 (2018)	SCHOLAR-1				
		MDACC	IA/MC	LY.12	CORAL	Pooled
Andel der opnår 2-årsoverlevelse	estimeret 50,5 % [40,2; 59,7]	17	10	23	22	20 % [16-23]

Resultater for uønskede hændelser fra ZUMA-1 og SCHOLAR-1 studierne.

	ZUMA-1 (fase 1- og 2-data)	SCHOLAR-1				
		MDACC	IA/MC	LY.12	CORAL	Pooled
Andel der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse	55 %	-	-	-	29 % i R-ICE-gruppen 35 % i R-DHAP-gruppen	-

Resultater for responsrate fra ZUMA-1- og SCHOLAR-1-studierne.

	ZUMA-1 (2018)	SCHOLAR-1				
		MDACC	IA/MC	LY.12	CORAL	Pooled
Andel der fortsat er i komplet remission efter 1 år	35 %	-	-	-	-	10 % [5; 20]*

*ikke klart defineret om det er opnået eller opnået og fastholdt.

Resultater for progressionsfri overlevelse fra ZUMA-1- og SCHOLAR-1-studierne.

	ZUMA-1 (fase 2 data fra august 2018)	SCHOLAR-1				
		MDACC	IA/MC	LY.12	CORAL	Pooled
PFS, mdr.	5,9 mdr. [3,3; 15]	2,8 mdr. [2,4; 3,3]	-	-	-	-

i.n.: ikke nået