

Metodevurdering av ID2020_063

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Tecartus (brexucabtagene autoleucel, brexu-cel). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av brexucabtagene autoleucel ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at brexucabtagene autoleucel har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse¹. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead, publisert rapport fra EMA (EPAR) samt konsultasjon med medisinske fagekspertter om overførbarhet av studieresultater til aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis, dagens behandling for pasientgruppen og vurdering av langtidseffekt for aktuelle pasienter.

Bestillerforum bestilte opprinnelig en kostnad-nytte vurdering (Løp C) for brexu-cel til behandling av residivert eller refraktær mantelcellelymfom (R/R MCL). I et innspill fra firma ble det ytret et ønske om å gjøre om gjeldende bestilling til en forenklet metodevurdering (Løp D) basert på et usikkert og lavt pasientantall og at en enarmet studie ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (1). Bestillerforum vurderte at innspillet ikke inneholdt ny informasjon og valgte å opprettholde opprinnelig oppdrag. Gilead har imidlertid ikke levert dokumentasjon i henhold til bestilling.

Basert på det tilgjengelige datagrunnlaget vil det ikke være mulig å etablere en IKER i denne saken og DMP har derfor vurdert det hensiktsmessig med en metodevurdering i vedlagte format.

¹ Betinget markedsføringstillatelse (MT) kan gis legemidler innenfor sykdomsområder der det er et stort udekket behov for nye behandlinger. En slik MT kan gis på et mindre omfattende datagrunnlag enn det som vanligvis kreves, men gis kun for ett år av gangen og MT-holderen forplikter seg til å ettersende de data EMA krever for å kunne validere nytte-risiko vurderingen.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2020_063 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne med residivert eller refraktær mantelcellelymfom (MCL) etter to eller flere runder med systemisk behandling inkludert en Brutons tyrosinkinase-hemmer (BTK-hemmer)
Legemiddelfirma	Gilead
Preparat	Tecartus
Virkestoff	Brexucabtagene autoleucel (brexu-cel)
ATC-kode	L01XL06
Aktuell indikasjon	Brexu-cel er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær mantelcellelymfom (MCL) etter to eller flere runder med systemisk behandling inkludert en Brutons tyrosinkinase-hemmer (BTK-hemmer).
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Brexu-cel er indisert til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursør akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). ID2021 115 - Metodevurdering pågår
Virkningsmekanisme	Brexu-cel tilvirkes til hver enkelt pasient. Pasientens egne T-celler modifiseres til CAR-T-celler ved å sette inn et gen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) som er laget for å kjenne igjen CD19. CD19 er et protein som er uttrykt på overflaten til B-celler. Når CAR-T-cellene kjenner igjen CD19 på B-cellene vil de aktiveres, proliferere og drepe B-cellene ved T-cellemediert cytotoxicitet og sekresjon av inflammatoriske cytokiner.
Dosering	Et lymfodepleterende kjemoterapiregime med syklofosamid 500 mg/m ² og fludarabin 30 mg/m ² må administreres før infusjon av brexu-cel. Anbefalte dager er dag 5, 4 og 3 før infusjon av brexu-cel. Behandlingen består av én enkeltdose til infusjon som inneholder en dispersjon til infusjon av CAR-positive levedyktige T-celler i én beholder. Måldosen er 2 × 10 ⁶ CAR-positive levedyktige T-celler per kg kroppsvekt (1 × 10 ⁶ – 2 × 10 ⁶ celler/kg), med maksimal dose på 2 × 10 ⁸ CAR-T-celler.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/> Ikke levert av Gilead

Bakgrunn

Oversikt over behandling med brexu-cel til MCL

Brexu-cel er en CAR-T-celleterapi, en ressurskrevende og kompleks behandling som har mange steg.

En oversikt over behandlingen er satt opp i tabellen under.

Tabell 2 Oversikt over behandlingen med brexu-cel

Når	Hva skjer	Hvorfor
Omtrent 4 uker før infusjon med brexu-cel.	Det hentes ut blod fra pasienten og de hvite blodcellene separeres ut fra blodet og høstes (leukaferese) for å sendes til produksjonsenteret.	Brexu-cel lages ved å genmodifisere pasientens egne hvite blodceller.
Mellom 1-3 uker før infusjon.	Standardbehandling for MCL gis etter behov («bridging therapy», «overgangsbehandling»).	Proessen med å lage brexu-cel tar omtrent 4 uker. I denne tiden kan man gi annen behandling av sykdommen, slik at den ikke forverres.
Omtrent en 3-5 dager før infusjon.	En behandling som kalles et «lymfodepleterende regime» gis i 3 dager. Intravenøs behandling med fludarabin og syklofosamid er den anbefalte behandlingen.	Behandlingen reduserer antallet hvite blodceller i blodet, slik at de genmodifiserte hvite blodcellene i brexu-cel kan øke i antall når de returneres til kroppen.
Omtrent 1 time før infusjon.	500-1000 mg paracetamol eller 12,5-25 mg difenhydramin (antihistamin) kan gis.	For å forhindre akutte infusjonsreaksjoner/ allergiske reaksjoner.
Start av infusjon med brexu-cel.	Brexu-cel gis som et drypp (infusjon) i blodåren. Dette vil finne sted på sykehus og vil ta mindre enn 30 minutter. Behandlingen skal kun gis én gang.	Tilføre kroppen CAR-T-celler som vil finne og spesifikt binde til kreftcellene (celler som uttrykker CD19). Når CAR-T-cellene binder til kreftcellene vil de aktiveres, øke i antall og angripe kreftcellene.
Etter behandling med brexu-cel.	Pasienter skal overvåkes daglig de første 10 dagene etter brexu-cel-infusjon for tegn og symptomer på CRS, neurologiske hendelser og andre toksisiteter ved et kvalifisert behandlingssted. Etter de første 10 dagene skal pasienten overvåkes i henhold til legens vurdering. Pasienter skal instrueres om å oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjon.	For at legen skal kunne sjekke om behandlingen fungerer og behandle eventuelle bivirkninger. Ved alvorlige bivirkninger må pasienten legges inn på sykehuset til bivirkningene er under kontroll og det er trygt å reise hjem.

Sykdom

Mantelcellelymfom er en relativt sjelden undergruppe av Non-Hodgkins lymfomer (NHL), og utgjør om lag 6 % av alle NHL. MCL karakteriseres av diffus eller vagt knutet vekst (nodal) bestående av relativt små centrocyttliknende celler. Viktige undergrupper av MCL består av større eller blastiske celler, og er kalt henholdsvis polymorf eller blastoid variant av MCL. Sykdommen er ofte aggressiv med hyppig affeksjon av benmarg, milt og gastrointestinal traktus (2).

Kreftregisteret oppgir median og gjennomsnittsalder ved diagnose for MCL-pasienter (fra perioden 2018-2022) som hhv. 72 og 71 år (3). Medisinske fagekspertter har spilt inn at de eldste pasientene ikke vil være kandidater for CAR-T terapi da dette er en krevende behandling, og anslår gjennomsnittsalder for aktuelle pasienter å ligge mellom 65 og 67 år. Insidensen har vært relativt stabil over tid, men prognosen for MCL har bedret seg betraktelig de senere år. Det har vært en nær dobling i relativ overlevelse. Dette er fordi man har intensivert kjemoterapibehandlingen og introdusert rituksimab, både sammen med kjemoterapi og som vedlikeholdsbehandling for å utsette tilbakefall. Ved tilbakefall er prognosen imidlertid fortsatt dårlig (3) og det mangler tilgjengelige effektive behandlingsalternativer.

Pasientanslag

Ifølge Kreftregisteret ble det diagnostisert gjennomsnittlig 58 pasienter med MCL hvert år i perioden 2011-2022 (3). Medisinske fagekspertter anslår at 30-40 % av pasientene vil overleve to linjer med behandling, men at maksimalt halvparten av disse pasientene vil være aktuelle for behandling med CAR-T. De anslår dermed at om lag 7-10 pasienter kan være aktuelle for behandling med brexu-cel hvert år i norsk klinisk praksis. De poengterer imidlertid at antallet vil avhenge av i hvilken grad man vil tilby behandling til eldre og pasienter med komorbiditeter. Ved DLBCL, hvor CAR-T er et innført alternativ i dag, ser man en klar internasjonal trend mot å kunne gi CAR-T også til eldre pasienter.

I henhold til godkjent indikasjon for brexu-cel, er det krav om minst to tidligere behandlingslinjer, inkludert en BTK-hemmer. Per dags dato er det ikke innført BTK-hemmer for behandling av MCL. Det vil dermed kun være pasienter som har fått dette gjennom deltagelse i en klinisk studie, gjennom unntaksordningen eller pasienter som har en samtidig KLL-diagnose og dermed har fått BTK-hemmer som vil være aktuelle for behandling med brexu-cel per i dag. Fagekspertene anslår at dette gjelder kun 2-3 pasienter i året. Det medisinske fagmiljøet håper imidlertid at BTK-hemmer snart blir innført også i Norge til behandling av MCL, slik at dette vil endre seg.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av lymfekreft, sist faglig oppdatert 06. mars 2023 (2). Behandling består av cellegift i kombinasjon med CD20-antistoffet rituksimab. Handlingsprogrammet beskriver at ved tilbakefall vil behandlingsmålet som regel være livsforlengende palliasjon. Allogen stamcelletransplantasjon kan vurderes hos utvalgte yngre pasienter. Aktuelle regimer er ifølge retningslinjene bendamustin-rituksimab (BR), fludarabin-cylofosamid-rituksimab (FCR), og trofosamid-rituksimab. Medisinske fagekspertter har spilt inn at FCR og trofosamid-rituksimab brukes lite i norsk klinisk praksis. Rituksimab i kombinasjon med bendamustin og cytarabin (R-BAC) kan være aktuelt for yngre pasienter mens rituksimab i kombinasjon med lenalidomid brukes i noe grad hos eldre pasienter. Fagekspertene nevner også bortezomib og venetoklaks som medikamenter som er vist å ha effekt i MCL, men disse behandlingsalternativene er ikke innført av Nye Metoder og brukes derfor lite.

Både fagekspertene og Norsk Lymfomgruppe trekker frem BTK-hemmere som et ønsket og meget effektivt og godt tolerert behandlingsalternativ for MCL pasienter med tilbakefall, en liten pasientpopulasjon med svært dårlig prognose og få behandlingstilbud. I tillegg til norske retningslinjer, er BTK-hemmere anbefalt behandling også i internasjonale retningslinjer og BTK-hemmere er standardbehandling i de fleste andre land i verden. Dette reflekteres i indikasjonsordlyden til brexu-cel. Behandling med brexu-cel er indisert til pasienter *etter* behandling med BTK-hemmer. Ibrutinib er eneste BTK-hemmer som har godkjent indikasjon til behandling av MCL i Europa, med unntak av pirtobrutinib som i likhet med brexu-cel kun er indisert til behandling av pasienter som tidligere er behandlet med en BTK-hemmer. Behandling med ibrutinib er ikke innført for denne pasientpopulasjonen i Norge, da behandlingen ble funnet å ikke være kostnadseffektiv med tilbudt legemiddelpris fra Janssen ([ID2014_001](#), sist oppdatert mai 2023).

Plassering av brexucabtagene i behandlingsalgoritmen

Brexu-cel er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær MCL (R/R MCL) etter to eller flere runder med systemisk behandling inkludert en BTK-hemmer. Det vil si at brexu-cel vil plasseres tidligst i tredjelinjebehandling, etter to tilbakefall, hvor minst ett av behandlingsregimene skal ha inneholdt en BTK-hemmer. I Norge er det imidlertid ikke innført noen BTK-hemmer til behandling av MCL og norske pasienter vil dermed ikke oppfylle indikasjonskravene dersom de har fulgt standard behandlingsalgoritme i norsk klinisk praksis. Det har imidlertid vært gjennomført noen studier på behandling med BTK-hemmere som også har inkludert norske pasienter (TRIANGLE- og ENRICH-studien) og det pågår for tiden en studie som undersøker effekten av akalabrutinib i kombinasjon med rituksimab for MCL pasienter i første linje (ALTAMIRA-studien) i regi av Nordisk lymfomgruppe.

Standardbehandling i andre linje i norsk klinisk praksis er ifølge medisinske fagekspertene kjemoterapi. For pasienter som har god respons på andrelinjebehandling, som er i god allmenntilstand og er yngre enn 70-72 år vurderes også konsolidering med allogene stamcelletransplantasjon (stamceller fra en donor). Ved OUS finnes også et gruppeunntak for pasienter som kan være aktuelle for allogene stamcelletransplantasjon, der ibrutinib kan benyttes som bro til transplantasjonen. Dette vil hovedsakelig være et alternativ i tredje behandlingslinje.

Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at brexu-cel har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget betinget markedsføringstillatelse for behandling av R/R MCL etter ≥ 2 systemiske behandlinger inkludert en BTK-hemmer.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er ZUMA-2 ([NCT02601313](#)). Oversikt over studien og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 3: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, oppsummert fra EPAR og preparatomtalen

Studiedesign	Åpen og enarmet fase 2-studie
Pasientpopulasjon	<p>Voksne pasienter med R/R MCL som hadde fått opptil 5 tidligere behandlinger inkludert kjemoterapi med antracyclin eller bendamustin, et anti-CD20-antistoff og en BTK-hemmer.</p> <p>Pasienter med aktive eller alvorlige infeksjoner, tidligere allo-HSCT, maligne celler i ryggmargsvæsken eller hjernemetastaser og historikk med lymfom i CNS eller CNS-lidelser ble ikke inkludert. I tillegg måtte pasientene ha ECOG 0-1, ingen toksisitet fra tidligere behandling og tilstrekkelig god nyre-, lever-, lunge-, og hjertefunksjon. Median alder for pasientene var 65 år, kun et fåtall hadde høyrisiko sykdom (18 %), majoriteten hadde ECOG 0 og median tre tidligere behandlingslinjer (4).</p> <p>EMA påpeker at pasientpopulasjonen i ZUMA-2 er selektert, noe som vanskeliggjør vurderingen av ekstern validitet av studien og sammenligning med eksterne data (5, 6). Norske medisinske fagekspertene har imidlertid spilt inn at selv om pasientpopulasjonen er selektert, spesielt mht. allmenntilstand og komorbiditeter, så skiller den seg ikke vesentlig fra MCL-populasjonen for øvrig mht. risiko. Fagekspertene mener at andelen med blastoid/pleomorf sykdom, med høy Ki67 score og med TP53 mutasjon i ZUMA-2 reflekterer en populasjon med relativt høy andel med høyrisiko sykdom.</p> <p>74 pasienter ble inkludert (leukaferesebehandlet), 68 av disse ble behandlet med brexu-cel (grunner for ikke mottatt behandling var: produksjonsfeil (n=3) progressiv sykdom (n=2) og annen sykdom (n=1)).</p>
Intervensjon	<p>Brexu-cel ble administrert til pasienter som en enkelt intravenøs infusjon med en måldose på 2×10^6 anti-CD19 CAR-T-celler/kg (maksimal tillatt dose: 2×10^8 celler) etter et lymfodepleterende kjemoterapiregime med syklofosamid 500 mg/m² intravenøst og fludarabin 30 mg/m² intravenøst, begge administrert på dag 5, 4 og 3 før behandling.</p> <p>Behandling i overgangen («bridging») mellom leukaferese og lymfodepleterende kjemoterapi var tillatt for å lette sykdomsbyrden.</p>
Komparator	Ingen, ZUMA-2 er en enarmet studie
Utfallsmål	Primærutfallsmålet i ZUMA-2 var responsrate (ORR), mens viktige sekundære utfallsmål var progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), sikkerhet og helserelatert livskvalitet (HRQoL). Effekterresultater oppsummeres under tabellen.

Sikkerhet	<p>De mest signifikante og hyppigste bivirkningene var CRS (91 %), infeksjoner (55 %) og encefalopati (51 %).</p> <p>Alvorlige bivirkninger forekom hos 56 % av pasientene. De vanligste alvorlige bivirkningene inkluderte encefalopati (26 %), infeksjoner (28 %) og cytokinfrigjøringsyndrom (15 %).</p> <p>Bivirkninger av grad 3 eller høyere ble rapportert hos 67 % av pasientene.</p> <p>De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte infeksjoner (34 %) og encefalopati (24 %).</p> <p>De vanligste hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte nøytropeni (99 %), leukopeni (98 %), lymfopeni (96 %), trombocytopeni (65 %) og anemi (56 %).</p>
------------------	---

Effekt

Median oppfølgingstid ved siste datakutt (24 juli 2021) var 35,6 måneder (variasjon: 25,9–56,3). Effekterresultater ved siste datakutt er oppsummert i tabellen under.

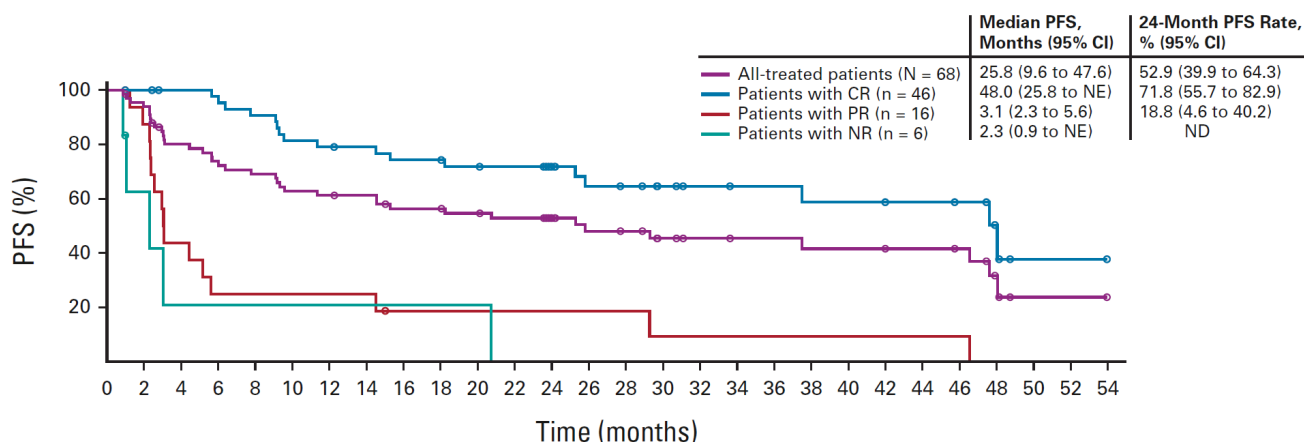
Tabell 4 Oversikt over utvalgte effekterresultater for ZUMA-2 ((6, 7))

Alle leukaferesebehandlede ² (N = 74)	Datakutt juli 2021
Responstrate (ORR), n (%) [95 % KI]	62 (84 %) [73,4 - 91,3]
Komplett respons (CR), n (%) [95 % KI]	46 (62 %) [50,1 - 73,2]
PFS, median i mnd. [95 % KI]	24,0 (10,1, 48,2)
OS, median i mnd. [95 % KI]	47,4 (24,6, NE)
Estimert OS ved 54 mnd. (%) [95 % KI]	38,7 (24,8, 52,4)
Responsvarighet (DOR, n = 62), median i mnd.	28,2 (13,5 - 47,1)
Komplett respons (CR), median i mnd. [95 % KI]	46,7 (24,8 - NE)
Delvis respons (PR), median i mnd. [95 % KI]	2,2 (1,4 - 4,9)

KI: konfidensintervall, PFS: progresjonsfri overlevelse, OS: totaloverlevelse, NE: ikke mulig å estimere.

² Av de 74 pasientene som ble inkludert i studien, og som dermed gjennomgikk leukaferese for å hente ut T-celler, var det 69 pasienter som mottok lymfodepleterende kjemoterapi og 68 pasienter som mottok behandling med brexu-cel.

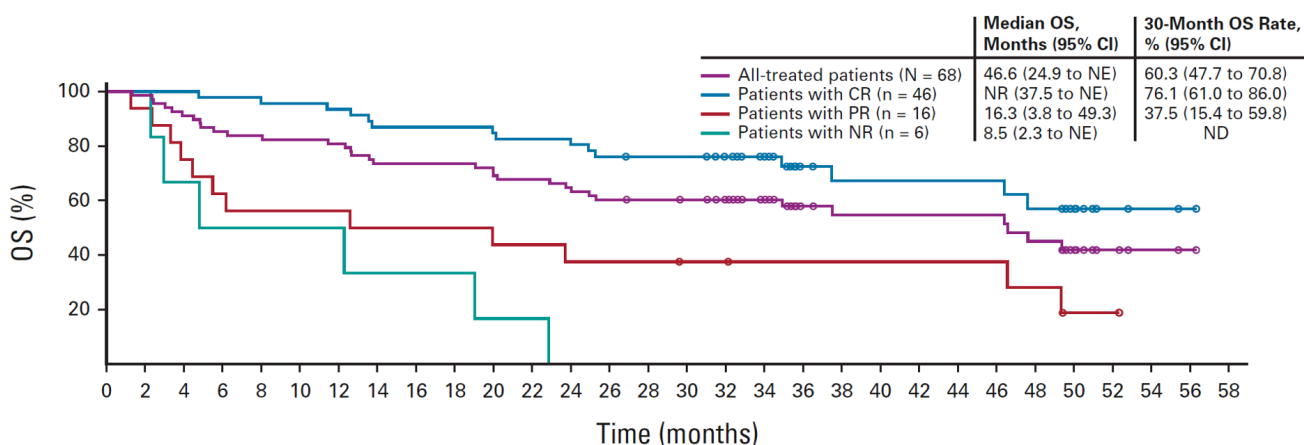
Median progresjonsfri overlevelse var 24 mnd. og median responsvarighet var 28 mnd. For pasientene som oppnådde komplett respons (62 % av pasientene) var median responsvarighet ca. 4 år (47 mnd.). Median overlevelse i ZUMA-2 var ca. 4 år for ITT-populasjonen. Kaplan-Meier plot som viser progresjonsfri overlevelse, totaloverlevelse og responsvarighet for pasientene i ZUMA-2 ved siste datakutt er vist under. De lilla linjene viser overlevelse for alle pasientene som mottok behandling med brexu-cel (n = 68). De andre linjene i plottene viser overlevelse for pasientene som oppnådde ulike grader av respons (blå – komplett respons, rød – delvisrespons, grønn – ingen respons).



No. at risk:

All-treated patients	68	62	51	47	44	40	39	38	34	34	32	30	24	20	19	15	13	12	12	11	11	10	10	9	4	1	1	0
Patients with CR	46	45	43	42	39	35	34	33	31	31	29	28	22	18	17	14	12	11	11	10	10	9	9	8	4	1	1	0
Patients with PR	16	14	7	4	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
Patients with NR	6	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

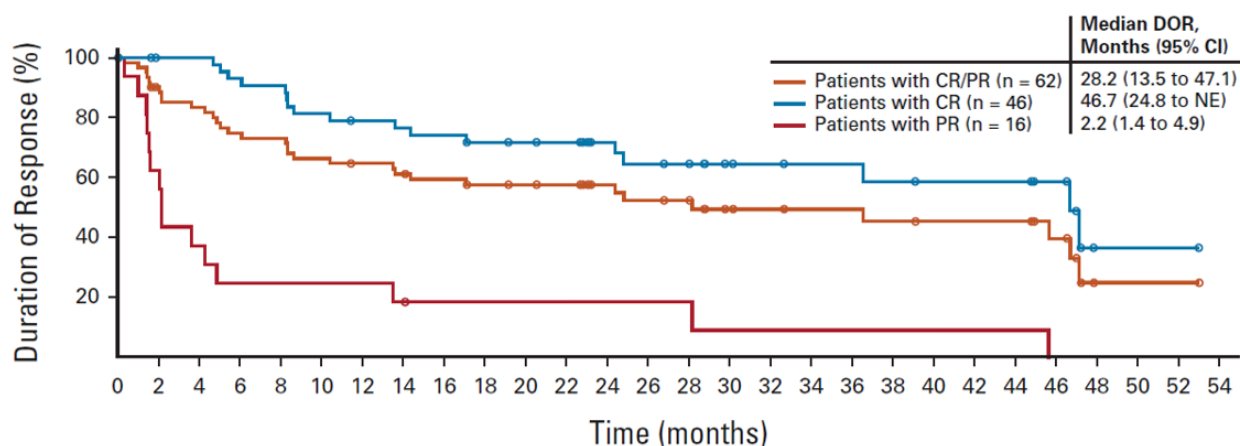
Figur 1 KM-plot for PFS fra ZUMA-2, datakutt juli 2021 (7)



No. at risk:

All-treated patients	68	67	62	58	56	56	55	50	50	50	47	46	43	41	40	39	35	28	19	17	17	17	17	17	14	9	4	2	1	0	
Patients with CR	46	46	46	45	44	44	43	40	40	40	39	38	37	35	34	34	30	24	15	13	13	13	13	13	11	8	3	2	1	0	
Patients with PR	16	15	12	10	9	9	9	8	8	8	7	7	6	6	6	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	3	1	1	0	0	0
Patients with NR	6	6	4	3	3	3	3	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Figur 2 KM-plot for OS fra ZUMA-2, datakutt juli 2021 (7)



No. at risk:

Patients with CR/PR	62	53	49	44	43	39	37	35	33	31	30	29	22	20	19	14	13	12	12	11	10	10	10	7	1	1	1	0
Patients with CR	46	43	43	40	39	35	33	32	31	29	28	27	20	18	17	13	12	11	11	10	9	9	9	7	1	1	1	0
Patients with PR	16	10	6	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0

Figur 3 Responsvarighet fra ZUMA-2, datakutt juli 2021 (7)

Metodevurderinger fra andre land

Under følger en oppsummering av vurderinger som er gjort i andre land som kan være relevant å sammenligne med. DMP tar ikke stilling til utfall i disse metodevurderingen, men etterstreber en nøytral oppsummering for å belyse saken.

DMP tar forbehold om at utredninger og beslutninger i andre land kan være ulike med andre føringer og forutsetninger og ikke nødvendigvis overførbare til norske forhold.

England og Wales (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)

NICE har vurdert at det ikke finnes noen standardbehandling for R/R MCL etter behandling med en BTK-hemmer og at R-BAC (rituksimab, bendamustin og cytarabin) er det vanligste behandlingsalternativet.

NICE vurderer videre at data fra ZUMA-2 studien tyder på at behandling med brexu-cel fører til lenger progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse, men at dette er usikkert. Dette grunnet kort oppfølging, lavt antall pasienter, usikkerhet rundt hvor lenge pasientene lever (umodne OS-data) og manglende dokumentasjon som direkte sammenligner brexu-cel-behandling med alternativ behandling.

NICE vurderer også at det ikke er nok data til å konkludere hvorvidt pasientene *kan* bli kurert med brexu-cel behandling. Grunnet stor grad av usikkerhet, konkluderer NICE med at de behøver mer data for å kunne utrede hvorvidt brexu-cel skal innføres til rutinemessig behandling av R/R MCL-pasienter innenfor aktuell indikasjon. Brexu-cel er imidlertid gjort tilgjengelig gjennom Cancer Drug Fund, da det er et stort udekket medisinsk behov for aktuelle pasienter og det er vist at brexu-cel er en effektiv behandling som medfører vesentlig lenger overlevelse for de pasientene som har god respons på behandlingen (8).

Sverige (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV)

I Sverige er det gitt anbefaling om en innføring av brexu-cel til behandling av R/R MCL etter to eller flere linjer systemisk behandling, inkludert en BTK-hemmer.

TLV vurderer at relevant sammenligningsalternativ er en miks av ulike behandlinger. Hovedsakelig ulike typer kjemoterapi i kombinasjon med rituksimab, men også målrettede legemiddelbehandlinger for pasienter som har kjemoresistent sykdom.

TLV vurderer videre usikkerheten i resultatene som svært høy og mener den hovedsakelig stammer fra usikkerhet rundt vurdering av andel langtidsoverlevende. TLV vurderer at behandling med brexu-cel potensielt kan resultere i langtidsoverlevelse (> 10 år), men at det er svært usikkert hvor stor andel av pasientene som vil oppnå en slik langtidsoverlevelse.

Videre er relativ effekt basert på indirekte sammenligninger, noe TLV mener også medfører usikkerhet. De vurderer at den indirekte sammenligningen viser at brexu-cel reduserer risiko for progresjon og død sammenlignet med standardbehandling, men at det er usikkert hvor stor effektfordelen av behandlingen er grunnet små studiepopulasjoner og usikkerhet iboende en indirekte sammenligning.

I tillegg vurderer TLV at det er usikkerhet knyttet til antagelser om gjennomsnittsalderen for aktuelle pasienter, noe som har en innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen. TLV har i sin hovedanalyse kommet frem til en IKER på 1,1 million SEK per vunnet QALY (inkrementell nytte og kostnader på hhv. 3,54 QALYs og 3,9 millioner SEK). De har gjennomført en rekke scenarionalyser da usikkerheten i resultatene er høy og fant at IKER varierte mellom 800 000 SEK og 1,4 millioner SEK (9).

NT-rådet publiserte i november 2022 en oppdatert anbefaling vedrørende innføring av brexu-cel til behandling av MCL. Basert på oppdaterte data for overlevelse fra siste datakutt (7), og en avtale med Gilead om redusert pris vurderte NT-rådet at brexu-cel kunne ansees som en kostnadseffektiv behandling (10).

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

EMA anerkjenner det udekkede medisinske behovet for en effektiv behandling for den aktuelle pasientpopulasjonen. Videre vurderer EMA at resultatene fra ZUMA-2 studien indikerer at brexu-cel er en effektiv behandling for R/R MCL (5).

Det var 84 % av pasientene i ZUMA-2 studien som hadde respons på behandlingen, mens 62 % (68 % av de som mottok behandling med brexu-cel) oppnådde komplett respons (CR). Ved siste datakutt var median PFS 24 mnd. og median OS var 47,4 mnd. for hele pasientpopulasjonen. For pasientene som oppnådde CR var median PFS 48 mnd. og median OS var ikke nådd, mens median responsvarighet for pasientene med CR var på 47 mnd. (7).

Dette er klinisk relevante resultater sett i et historisk perspektiv, i tiden før BTK-hemmere kom på markedet lå median PFS mellom 4 og 9 mnd. for denne pasientgruppen. Dette er relevant å se til i Norge, da BTK-hemmer ikke er innført til behandling av MCL i norsk klinisk praksis.

Internasjonalt har median PFS økt med introduksjon av BTK-hemmere, men for pasienter som har sviktet på BTK-hemmer er prognosen svært dårlig, med en median OS mellom 6 og 12 mnd. (11, 12).

Pasientpopulasjonene i historiske kontroller er svært heterogene og det er vanskelig å slå fast hvor sammenlignbare disse er med pasientpopulasjonen i ZUMA-2. I tredje behandlingslinje finnes det imidlertid få effektive behandlingsalternativer og det er sannsynlig at behandling med brexu-cel vil forlenge pasientenes levetid betydelig sammenlignet med dagens standardbehandling.

Det er publisert en indirekte sammenligning mellom ZUMA-2 og en retrospektiv observasjonell «chart review» studie, SCHOLAR-2 (13). I SCHOLAR-2 var median OS 11,4 måneder etter avsluttet behandling med BTK-hemmer for pasientene som mottok behandling etter BTK-hemmer (12). Imidlertid er det usikkert hvor sammenlignbare pasientpopulasjonene i de to studiene er, og DMP vurderer at den indirekte sammenligningen mot SCHOLAR-2 ikke er egnet som grunnlag for å etablere en troverdig relativ effekt.

Det har blant annet blitt poengtert at pasientene i ZUMA-2 i liten grad hadde behov for behandling mens de ventet på CAR-T-behandling (såkalt «bridging therapy») (14). Medisinske fageksperter trekker imidlertid frem at det var en høy andel med høyrisiko sykdom i ZUMA-2. Av pasientene i studien var det 31 % som hadde blastoid/pleomorf MCL, 82 % som hadde høy Ki67 og 17 % som hadde en TP53 mutasjon, alle kjennetegn på aggressiv sykdom. Videre trekker de frem at såkalt «real world»-data på behandling med brexu-cel viser tilsvarende resultater som ZUMA-2, noe som taler imot at pasientpopulasjonen i ZUMA-2 er betydelig mer selektert enn det som ville bli praksis i Norge ved en eventuell godkjenning av brexu-cel.

Det har de siste årene blitt gjennomført flere retrospektive «real world»-studier på behandling med brexu-cel. Pasientene i disse studiene representerer i stor grad gjennomsnittspasienter for aktuell indikasjon og viser at brexu-cel har god effekt også for disse pasientene. I en amerikansk studie var responsraten 90 % for pasientene som mottok behandling (82 % CR), og ved 12 mnd. var PFS raten 59 % (15). I en europeisk studie var ORR 91 % (77 % for ITT-populasjonen) for pasientene som mottok behandling (79 % CR), estimert 12 mnd. PFS rate var 51 % og OS rate var 61 % (16).

Det er fortsatt usikkert hvordan langtidseffekten av brexu-cel vil være for pasienter med R/R MCL. Ved siste datakutt fra ZUMA-2 med median oppfølgingstid på 35,6 måneder (variasjon: 25,9 – 56,3) har 37 % av pasientene fortsatt pågående respons og vi vet ikke om pasientene kan oppnå en kurasjon eller om de vil få tilbakefall på et tidspunkt (7). Det er imidlertid sannsynlig at behandling med brexu-cel vil forlenge pasientenes levetid betydelig sammenlignet med dagens standardbehandling.

Ressursbruk

En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av brexu-cel til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

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 utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Residivert eller refraktær mantelcellelymfom er en svært alvorlig sykdom, med dårlig prognose og få tilgjengelige effektive behandlingsalternativer. I en tidligere metodevurdering av ibrutinib til behandling av R/R MCL ([ID2014_001](#)) ble absolutt prognosetap beregnet til ca. 12 kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Usikkerhet

Da den kliniske studien ikke inkluderer en kontrollgruppe, er det vanskelig å kvantifisere nytten av behandling med brexu-cel sammenlignet dagens behandling, som for disse pasientene vil være en kombinasjon av kjemoterapi og et CD20-antistoff. Selv om studien viser god effekt og DMP vurderer at behandling med brexu-cel vil forlenge overlevelsen til MCL-pasienter, kan vi ikke på en troverdig måte tallfeste den relative effekten sammenlignet med dagens behandling.

MCL er en relativt sjelden sykdom og ZUMA-2-studien inkluderte et lavt antall pasienter, spesielt er det svært få eldre, kvinner og pasienter med komorbiditeter som er inkludert. Dette gjør det vanskelig å vurdere effekten av brexu-cel for disse undergruppene av pasientene, noe som igjen kan gjøre det vanskelig å vurdere overførbarheten av studieresultatene til pasienter i norsk klinisk praksis. Medisinske fageksperter har imidlertid spilt inn at de vurderer at resultatene er overførbare til norsk klinisk praksis, da de ser for seg en lignende seleksjon av pasienter i norsk klinisk praksis som i ZUMA-2 studien. Dette basert på at CAR-T er en ressurskrevende behandling med potensielt alvorlige bivirkninger, noe som gjør at det er naturlig at de eldste og sykeste pasientene ikke er aktuelle for behandling med brexu-cel. Videre mener de at siden MCL er vesentlig hyppigere hos menn enn hos kvinner, så er utvalget av pasienter i ZUMA-2 representativt for den reelle populasjonen. De medisinske fagekspertene mener derfor at studieresultatene er overførbare til den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis.

Oppfølgingstiden fra ZUMA-2 er relativt sett kort med hensyn til å anslå den reelle langtidseffekten. Med en median oppfølgingstid på 3 år, er det isolert sett positivt, gitt prognosen til disse pasientene med dagens behandling. Det er imidlertid fortsatt usikkert hvorvidt pasienter med R/R MCL kan kureres med brexu-cel behandling, og andelen langtidsoverlevende vil ha svært mye å si for en vurdering av relativ effekt av brexu-cel sammenlignet med dagens standardbehandling over tid.

Det kommer så vidt DMP vet, ingen nye studier som vil kunne løse disse usikkerhetsmomentene og dermed vil kunne danne et bedre grunnlag for å estimere kostnadseffektiviteten av brexu-cel ved MCL. DMP vurderer derfor at det vil være krevende å etablere en troverdig IKER for Tecartus til behandling av R/R MCL, selv med dokumentasjon som muliggjør en kost-nytte vurdering.

Oppfølging av ZUMA-2 studien er pågående, og usikkerheten rundt langtidseffekten av brexu-cel til behandling av R/R MCL vil kunne bli redusert over tid.

Direktoratet for medisinske produkter, 19-02-2024

Elisabeth Bryn

Enhetsleder

Ida Jonson

Seniorrådgiver

Referanser

1. Gilead. Innspill til metoder. Nye metoder; 2023.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer [nettdokument] (sist faglig oppdatert 06. mars 2023, lest 01. desember 2023). Oslo; 2019.
3. Kreftregisteret. Årsrapport 2022 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. Oslo; 2023.
4. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(14):1331-42.
5. EMA. Tecartus EPAR.
6. Statens Legemiddelverk. Tecartus - Preparatomtale.
7. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol*. 2022;41(3):555-67.
8. NICE. Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma: Technology appraisal guidance [TA677]. 2021.
9. Tandvårds- og legemidelförmånsverket (TLV). Hälsoekonomisk bedömning av Tecartus (brexucabtagene autoleucl). Stockholm; 2022.
10. Rådet för nya terapier (NT-rådet). Tecartus (brexucabtagen-autoleucl) vid mantelcellslymfom. 2022.
11. Burkart M, Karmali R. Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors. *J Pers Med*. 2022;12(3).
12. Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton K, et al. Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. *British Journal of Haematology*. 2023;202(4):749-59.
13. Hess G, Dreyling M, Oberic L, Gine E, Zinzani PL, Linton K, et al. Indirect treatment comparison of brexucabtagene autoleucl (ZUMA-2) versus standard of care (SCHOLAR-2) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2023:1-12.
14. McCulloch R. Post-BTK inhibitor mantle cell lymphoma: When is CAR-T not the answer? *British Journal of Haematology*. 2023;202(4):718-9.
15. Wang Y, Jain P, Locke FL, Maurer MJ, Frank MJ, Munoz JL, et al. Brexucabtagene Autoleucl for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(14):2594-606.
16. Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G, van Doesum JA, Chiappella A, Bonifazi F, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucl for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2022;6(12):3606-10.

Appendiks 1: Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	14-12-2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26-10-2020
Dokumentasjon mottatt hos DMP	01-08-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	14-09-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	22-11-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	08-12-2023
Rapport ferdigstilt	19-02-2024
Total tid hos DMP ³	202 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	14 dager
Saksbehandlingstid hos DMP⁴	185 dager
Herunder ⁵ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	44 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	113 dager

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁴ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁵ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Jon Riise	Oslo Universitetssykehus
Karin Inger Martina Fahl Wader	St. Olavs Hospital
<p>Medisinske fagekspertter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspertter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten</p>	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ida Jonson	Saksutreder	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Saksveileder/kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Saksveileder/kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?

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, 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. DMPs 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 forenklet metodevurdering søker DMP å *kvalitativt* belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

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. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent



15.02.2024

Gilead's innspill til Legemiddelverkets metodevurdering av Tecartus til behandling av RR MCL

Vi har gått gjennom Legemiddelverkets arbeid med Tecartus til behandling av RR MCL, og vil takke for grundig arbeid. Dette muliggjør at Beslutningsforum kan ta stilling til om Tecartus skal tilbys for mantelcellelymfom pasienter i siste sykdomsfase, med mulighet for kurasjon. Den kliniske studien for Tecartus var satt opp med btk-i hemmer som del av behandlingsforløpet før Tecartus, siden dette er klinisk praksis i de fleste land. Det er således mangelen på btk-i tilgang for pasientene i Norge som er utfordringen i forhold til å gjennomføre en vanlig analyse. Mangelen på btk-i hemmer kan paradoksalt nok gjøre at mereffekten av Tecartus blir større og viktigere i Norge enn i andre land.

Vi oppfatter at Legemiddelverket presenterer dataene på en balansert måte, også ved å referere tydelig til klinikernes innspill, såkalt real world evidence (RWE) data tilkommet i årene etter markedsføringstillatelsen var utstedt samt de grundige vurderingene fra Sverige og UK, land som begge har besluttet å innføre Tecartus.

Vi merker oss at Legemiddelverket så tydelig skriver at Tecartus vil forlenge pasientenes liv i betydelig grad, at denne sykdommen er veldig alvorlig og at det er et stort udekket behov i Norge, samt at det innledningsvis vil være 2-3 pasienter årlig som er aktuelle for behandling.

Det eneste vi kort vil bemerke er Legemiddelverkets formuleringer rundt usikkerhet i konkluderende del. Det er riktig at den opprinnelige studien var en såkalt enarmet studie, men vurdert sammen med alle RWE dataene som har tilkommet etter hvert i årene etter markedsføringstillatelse, bekrefter jo disse dataene funnene i den opprinnelige studien etter vårt syn, slik at det samlede kunnskapsgrunnlaget ikke fremstår som vesentlig usikkert nå.

Angående mulighet for kurasjon fremstår de etter hvert ganske modne oppfølgingsdataene referert i rapporten som å ha et platå etter ca to år, og det kan ikke utelukkes at det er muligheter for kurasjon, spesielt for utvalgte subgrupper.

Denne behandlingsmuligheten kan nå endelig bli tilgjengelig også i Norge.