

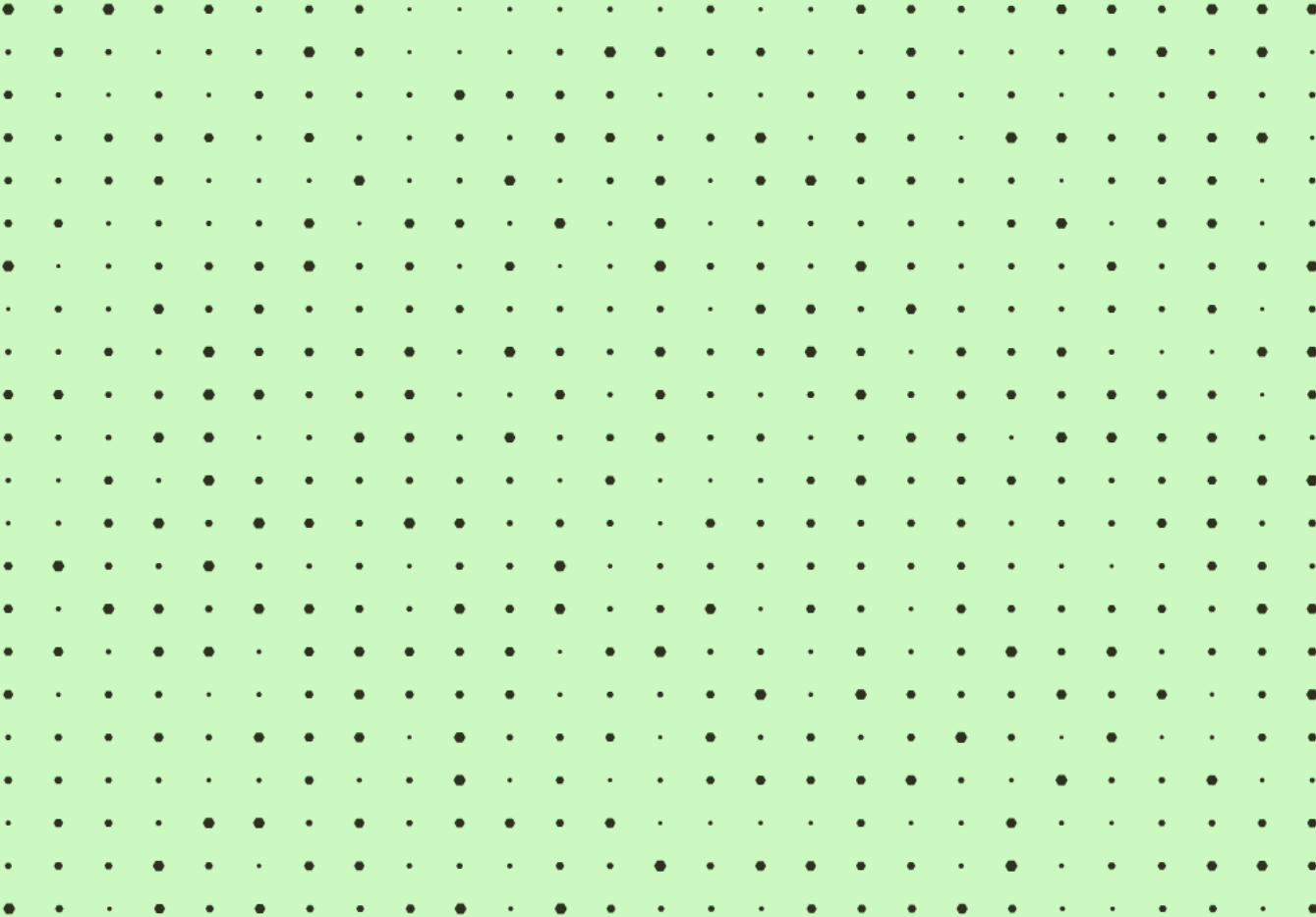
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Tabelekleucel (Ebvallo)

til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 2 år og eldre med tilbakefall av eller refraktær Epstein-Barr-virus-positiv post-transplantasjonslymfoproliferativ sykdom (EBV+ PTLD) som har fått minst én tidligere behandling.

ID2022_042

16.08.2024



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, 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.

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.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetshaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

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).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Ebvallo (tabelekleucel). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av tabelekleucel ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser.

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at tabelekleucel har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT). Tabelekleucel fikk imidlertid MT på særskilt grunnlag og EMA vurderer at datagrunnlaget under normale omstendigheter er for svakt. Fordi residiverende/refraktær EBV⁺ PTLD er en ultra-sjelden tilstand med et stort udekket behov for effektiv behandling, vurderer EMA dokumentasjonen av effekt og sikkerhet fra en liten, enarmet studie med begrenset oppfølgingstid som akseptabel. MT-innehaver er forpliktet til å utvide datagrunnlaget spesielt for pediatriske og eldre pasienter gjennom observasjonelle studier og må årlig sende inn oppdaterte data på effekt og sikkerhet fra den pivotale studien (ALLELE) til EMA.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pierre Fabre Pharma Norden AB. DMP har gjort en vurdering av om tabelekleucel kan kvalifisere for ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand, da Prioriteringsmeldingen åpner for at det til slike pasientgrupper kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak.

Tabell 1 Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_042: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved DMP for tabelekleucel til behandling voksne og pediatriske pasienter fra 2 år og eldre med tilbakefall av eller refraktær Epstein-Barr-virus-positiv post-transplantasjonslymfoproliferativ sykdom (EBV ⁺ PTLD) som har fått minst én tidligere behandling. For pasienter som har gjennomgått solid organtransplantasjon inkluderer tidligere behandling kjemoterapi, med mindre kjemoterapi er uegnet.
Legemiddelfirma	Pierre Fabre Pharma Norden AB
Preparat	Ebvallo
Virkestoff	Tabelekleucel
ATC-kode	L01XL09
Aktuell indikasjon	Tabelekleucel er indisert som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 2 år og eldre med tilbakefall av eller refraktær Epstein-Barr-virus-positiv post-transplantasjonslymfoproliferativ sykdom (EBV ⁺ PTLD) som har fått minst én tidligere behandling. For pasienter som har gjennomgått solid organtransplantasjon inkluderer tidligere behandling kjemoterapi, med mindre kjemoterapi er uegnet.

Virkningsmekanisme	Tabelekleucel er en allogen (fra donor), EBV-spesifikk T-celleterapi som finner og dreper EBV-infiserte celler.
Dosering	Anbefalt dose er 2×10^6 levedyktige T-celler pr kg av pasientens kroppsvekt administrert som en intravenøs infusjon på dag 1, 8 og 15 i 35-dagers sykluser. Antall sykluser bestemmes av pasientens respons på behandlingen (se Kap. 3.4.1).
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i budsjettberegningene. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	Det er opprinnelig bestilt en kostnad-nytte vurdering av tabelekleucel til aktuell indikasjon. Pierre Fabre har levert dokumentasjon til en kostnad-nytte vurdering inkludert en ITC for å etablere relativ effekt. DMP vurderer imidlertid at usikkerheten i estimatene av relativ effekt over tid blir for stor til å kvantifisere den i en troverdig IKER, og DMP har følgelig ikke vurdert innsendt helseøkonomiske modell.

Sykdom

Residiverende/refraktær EBV-positiv post-transplantasjon lymfoproliferativ sykdom (R/R EBV ⁺ PTLD)	
Om sykdommen	PTLD er en samlebetegnelse for en rekke tilstander med proliferasjon av B-celler etter allogen stamcelletransplantasjon (HCT) eller transplantasjon av solide organer (SOT). Residiverende og/eller refraktær PTLD er en svært sjelden og alvorlig tilstand, med få eller ingen tilgjengelige effektive behandlingsalternativer og dårlig prognose.
Pasientgrunnlag i Norge	Pasientgrunnlaget er anslått å være om lag 4 pasienter hvert år. DMP har gjort en vurdering angående ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand i Kap. 1.4.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det finnes ingen standardbehandling for residiverende/refraktær EBV ⁺ PTLD. Sykdommen er heterogen med hensyn til subtyper og pasientpopulasjonen er svært heterogen med hensyn til almenntilstand, alder og samsykdommer. Medisinske fagekspert har fortalt at behandling av EBV ⁺ PTLD krever en individualisert, tverrfaglig tilnærming. En medisinsk fagekspert har gitt innspill på at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis hovedsakelig behandles med polatuzumabvedotin i kombinasjon med rituksimab og bendamustin (pola-BR) eller rituksimab i kombinasjon med kjemoterapiregimet «CHOP» (R-CHOP) dersom de ikke har mottatt dette i en tidligere behandlingslinje.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Pasienter med residiverende/refraktær (R/R) EBV⁺ PTLD er en svært heterogen gruppe pasienter og effektdata for tabelekleucel er hentet fra en ukontrollert studie med kort oppfølgingstid, som inkluderte svært få pasienter. På bakgrunn av at R/R EBV⁺ PTLD er en ultra-sjelden tilstand med et stort udekket medisinsk behov for nye behandlingsalternativer har EMA godtatt et svakere dokumentasjonsgrunnlag og gitt tabelekleucel MT på særskilt grunnlag. DMP vurderer, på tross av stor usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget, at effekten av tabelekleucel er vesentlig bedre enn dagens behandling for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis.

Det var om lag 50 % av pasientene i den pivotale studien, ALLELE, som responderte på behandling. Responsraten, samt en foreløpig median responsvarighet på nært 2 år, fremstår som vesentlig bedre enn forventet respons på dagens behandling (pola-BR og R-CHOP) som estimert av medisinske fageksperter og tilgjengelig litteratur på feltet (1, 2). Videre vurderer medisinske fageksperter at 2 års oppfølging er en god milepæl for aggressive lymfomer. DMP vurderer imidlertid at det ikke er mulig å tallfeste et troverdig estimat for responsvarighet eller vurdere hvorvidt behandlingen har kurativt potensiale basert på den korte oppfølgingstiden for pasienter med respons.

For PFS og OS gjør kort oppfølgingstid og få pasienter at resultatene er beheftet med stor usikkerhet. Dette gjør det krevende å vurdere nytten av tabelekleucel for norske pasienter over tid. Det er imidlertid en tydelig separasjon av KM-kurvene for pasienter som responderer versus pasienter som ikke responderer for de ulike subgruppene.

DMP vurderer videre at tabelekleucel tilsynelatende har en gunstig sikkerhetsprofil sammenlignet med dagens behandling, men også sikkerhetsprofilen for tabelekleucel er beheftet med noe usikkerhet gitt den korte oppfølgingstiden og det lave antallet pasienter som har mottatt behandlingen.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en behandlingssyklus Eballo er om lag 2 488 635 NOK uten mva. basert på firmaets innsendte dokumentasjon. En syklus er 35 dager, og gjennomsnittlig behandlingstid er beregnet til 2,56 sykluser. Legemiddelkostnaden for Pola-BR, som er den mest aktuelle komparatoren, er 138 127 NOK per behandlingssyklus basert på maksimal AUP uten mva. Gjennomsnittlig behandlingstid er estimert å være 3 sykluser.

DMPs vurdering av 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.

Residiverende/refraktær EBV⁺ PTLD er imidlertid en svært alvorlig tilstand, med få eller ingen tilgjengelige effektive behandlingsalternativer og dårlig prognose. Pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling med tabelekleucel er svært heterogen. Pasientene kan ha en rekke ulike underliggende tilstander som har ført til behovet for en transplantasjon, de kan ha mottatt organtransplantasjon av ulike organer eller en stamcelletransplantasjon og de varierer stort i alder (i ALLELE-studien var pasientene mellom 3 og 81 år). I ALLELE-studien var gjennomsnittsalderen 42 år og ved 42 år er forventede gjenværende QALYs i den

generelle befolkningen 33,4 QALYs. Forventede gjenværende QALYs for aktuell pasientpopulasjon vil på gruppenivå imidlertid forventes å være noe lavere enn for den generelle befolkningen.

Den aktuelle pasientpopulasjonen er i tillegg svært liten (4 pasienter i året) og alvorligheten for aktuell pasientpopulasjon vil med høy sannsynlighet variere stort fra år til år. DMP vurderer at det ville vært svært krevende å skulle tallfeste alvorligheten for den aktuelle pasientpopulasjonen som en gruppe da det er en svært heterogen og liten pasientpopulasjon.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Ebvallo ved behandling av EBV⁺ PTLD vil være om lag 30 280 843 NOK i det femte budsjettåret basert på basert på en listepriis oppgitt av firma og maksimal AUP inkludert mva. for øvrige legemidler. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

For aktuelle pasienter som har forsøkt tilgjengelig behandling, men har fått tilbakefall, er det få eller ingen effektive behandlingsalternativer tilgjengelig og prognosen er svært dårlig. Dette medfører at en randomisering til grupper hvor noen får en behandling som man vet at i de fleste tilfeller ikke vil være effektiv, kan være etisk problematisk. I tillegg er det, grunnet sjeldenheten av sykdommen, vanskelig å rekruttere pasienter i et antall som vil gi statistisk styrke til en randomisert studie. DMP vurderer at det derfor er å forvente at dokumentasjonen av effekt og sikkerhet for tabelekleucel har en høy grad av usikkerhet.

DMP vurderer at usikkerheten knyttet til effekten av tabelekleucel for norske pasienter over tid sammenlignet med dagens behandling skyldes en rekke momenter;

- Residiverende/refraktær EBV⁺ PTLD er en svært sjelden tilstand og pasientpopulasjonen er liten og utpreget heterogen, med pasienter fra 2 år og oppover. Pasientpopulasjonen vil med høy sannsynlighet være vesentlig forskjellig fra år til år.
- Det finnes ulike morfologisk og molekylært heterogene subtyper av EBV⁺ PTLD som krever ulik behandling.
- Pasientene er ofte eldre med ulike samsykdommer som også vanskeliggjør en standardisert behandlingsstrategi.
- Det finnes lite data på dagens behandling av residiverende/refraktær EBV⁺ PTLD og prognose for aktuelle pasienter.
- Det finnes ikke data på effekt av det som medisinske fageksperter har spilt inn at er det mest brukte behandlingsregimet i norsk klinisk praksis (polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (pola-BR)).
- ALLELE-studien som dokumenterer effekten av tabelekleucel inkluderte få pasienter, er uten kontrollarm og har relativt kort oppfølgingstid. Dette gir stor usikkerhet i estimatene av effekt over tid relativt til dagens behandling i norsk klinisk praksis.
- Relativ effekt baserer seg på en indirekte sammenligning (ITC) med effektdata fra en retrospektiv studie (RS002). DMP vurderer at det er en ukjent mengde bias i innsendt ITC grunnet manglende data for flere viktige prognostiske faktorer i RS002, som det dermed ikke er justert for i analysen.

Prioriteringsmeldingen åpner for at det kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand. Alle de tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt.

- Residiverende/refraktær EBV⁺ PTLD er en svært sjelden sykdom med en antatt insidens/prevalens i Europa på under 0,1 av 100 000. Det antas at det er om lag 4 pasienter som får denne sykdommen i Norge årlig. DMP vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt.
- Det er stor usikkerhet knyttet til tallfesting av alvorlighet for den aktuelle pasientpopulasjonen grunnet stor heterogenitet (se DMPs vurdering av alvorlighet i Kap. 1.3). DMP vurderer at kriterium 2 om svært alvorlig sykdom (tilsvarende minimum cirka 30 tapte gode leveår) ikke kan vurderes på gruppenivå for aktuell pasientpopulasjon. DMP vurderer det imidlertid som sannsynlig at kriterium 2 vil være oppfylt for en stor andel av aktuelle pasienter.
- Det er også stor usikkerhet knyttet til tallfesting av forventet nytte av tabelekleucel. DMP vurderer at kriterium 3 om stor forventet nytte av legemiddelet (minimum vunnet cirka 2 gode leveår sammenlignet med standard behandling) med høy sannsynlighet er oppfylt for en stor andel av pasientene.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sykdom	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	9
LISTE OVER TABELLER	11
LISTE OVER FIGURER	12
LOGG	13
ORDLISTE	15
1 BAKGRUNN	17
1.1 Oversikt over oppdraget	17
1.1.1 Intervensjon.....	17
1.1.2 Oppdragsramme.....	19
1.1.3 Endring av oppdragsrammen	19
1.2 Epstein-Barr virus-positiv post-transplantasjon lymfoproliferativ sykdom (EBV⁺ PTLD)	20
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	21
1.4 Vurdering av veiledende kriterier for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand	21
1.5 Behandling av EBV⁺ PTLD i norsk klinisk praksis	22
1.6 Forventet plassering av tabelekleucel i behandlingsalgoritmen	22
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	23
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	23
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	23
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt	25

3	ANALYSEMETODE OG PICO	28
3.1	Problemstilling	28
3.2	Helseøkonomisk modell	28
3.3	Pasientpopulasjon	30
3.3.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	30
3.3.2	Norsk klinisk praksis	32
3.3.3	DMPs vurdering.....	32
3.4	Intervensjon	33
3.4.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	33
3.4.2	DMPs vurdering.....	34
3.5	Komparator	34
3.5.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	34
3.5.2	DMPs vurdering.....	34
3.6	Kliniske utfallsmål	35
3.6.1	Effekt	36
3.6.2	Uønskede medisinske hendelser.....	43
3.6.3	Livskvalitet.....	44
4	BUDSJETTBEREGNINGER	45
4.1	Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med tabelekleucel ved EBV⁺ PTLD i Norge	45
4.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient	46
4.3	Budsjettkonsekvenser	48
4.3.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	48
	REFERANSER	50
	APPENDIKS 1: LITTERATURSØK	52
	VEDLEGG 1: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	59

Liste over tabeller

Tabell 1 Oversikt over metodevurderingen	4
Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	17
Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	19
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	23
Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	29
Tabell 6 Baseline karakteristika i ALLELE-studien (Kilde: innsendt dokumentasjon).....	30
Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)	33
Tabell 8 Behandlingsalgoritme for tabelekleucel (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)	33
Tabell 9 Oversikt over dosering og administrasjon for R-CHOP (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon) ..	34
Tabell 10 Oversikt over dosering og administrasjon for pola-BR.....	35
Tabell 11 Responrater fra ALLELE-studien (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)	36
Tabell 12 Totaloverlevelse, resultater fra ALLELE, datakutt 29.07.2022 (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)	37
Tabell 13 PFS, resultater fra ALLELE, datakutt 29.07.2022 (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon).....	39
Tabell 14 Responsvarighet for subgrupper i ALLELE (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon).....	41
Tabell 15. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Eivallo (tabelekleucel) og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Eivallo tas i bruk.....	46
Tabell 16. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Eivallo (tabelekleucel) og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Eivallo IKKE tas i bruk.....	46
Tabell 17 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP inkl. mva.*	46
Tabell 18 Antall behandlingssykluser, ALLELE database, juli 2022 datakutt (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)	47
Tabell 19. Legemiddelutgifter per pasient per år for de ulike metodene inkl. mva. udiskontert.	48
Tabell 20. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av tabelekleucel til behandling av EBV ⁺ PTLD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)	48
Tabell 21 Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICOS) for litteratursøket (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon).....	53
Tabell 22 Beskrivelse av relevante inkluderte studier (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon).....	55

Liste over figurer

Figur 1 Oversikt over helsestadiene i modellen (kilde: innsendt dokumentasjon)	28
Figur 2 KM kurve for OS, resultater fra ALLELE for SOT-R+C subgruppen av pasienter (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)	38
Figur 3 KM kurve for OS, resultater fra ALLELE for HCT subgruppen av pasienter (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)	38
Figur 4 KM kurve for PFS, resultater fra ALLELE for SOT-R+C subgruppen (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)	40
Figur 5 KM kurve for PFS, resultater fra ALLELE for HCT subgruppen (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)	40
Figur 6 KM kurve for DOR, resultater fra ALLELE for SOT-R+C subgruppen (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)	41
Figur 7 KM kurve for DOR, resultater fra ALLELE for HCT subgruppen (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)	42
Figur 8 Gjennomsnittlig EQ-5D-5L nyttevekter i ALLELE-studien per syklus.....	44
Figur 9 PRISMA flytskjema for litteratursøket som omfattet klinisk effekt og sikkerhet (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)	55

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	06-12-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21-03-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	12-06-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	20-11-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	05-12-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	02-02-2024
Rapport ferdigstilt	16-08-2024
Total tid hos DMP ¹	428 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	69 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	359 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	161 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	176 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 fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Alexander Fosså	Oslo universitetssykehus
Pål Tore Bentsen	Haukeland universitetssjukehus

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

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Alexander Tingulstad	Saksutreder	Seniorrådgiver
Per Anders Svor	Saksutreder	Rådgiver
Ida Jonson	Saksutreder	Seniorrådgiver
Beatriz Luis	Saksveileder	Seniorrådgiver
Randi Krontveit	Kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DLBCL	Diffust storcellet B-celle lymfom
DOR	Responsvarighet
EBV	Epstein-Barr virus
EBV ⁺ PTLD	Epstein-Barr-virus-positiv post-transplantasjon lymfoproliferativ sykdom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions
FACT-LYM	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
HCT	Stamcelletransplantasjon
HLA	Humant leukocytantigen
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITC	Indirekte sammenligning
KI	Konfidens intervall
KM	Kaplan-Meier
MVA	Merverdiavgift
MT	Markedsføringstillatelse
NE	Not evaluable

ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
pola-BR	Polatuzumabvedotin – bendamustine og rituksimab
PS	Propensity score
PTLD	Post-transplantasjon lymfoproliferativ sykdom
QALY	Kvalitetsjustert leveår
R-CHOP	Rituksimab – doksorubicin, syklofosamid, vinkristin og prednisolon
SOT	Solid organtransplantasjon
SOT R+C	SOT pasienter som har mottatt rituksimab og kjemoterapi
SOT R	SOT pasienter som har mottatt kun rituksimab
TTR	Tid til respons

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

Metodevurdering av legemiddelet tabelekleucel (Ebvallo). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser.

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at tabelekleucel har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT). Tabelekleucel fikk imidlertid MT på særskilt grunnlag og EMA vurderer at datagrunnlaget under normale omstendigheter er for svakt. Fordi residiverende/refraktær Epstein-Barr-virus-positiv post-transplantasjon lymfoproliferativ sykdom (EBV⁺ PTLD) er en ultra-sjelden tilstand med et stort udekket behov for effektiv behandling, vurderer EMA dokumentasjonen av effekt og sikkerhet fra en liten, enarmet studie med begrenset oppfølgingstid som akseptabel. MT-innehaver er forpliktet til å utvide datagrunnlaget spesielt for pediatriske og eldre pasienter gjennom observasjonelle studier og må årlig sende inn oppdaterte data på effekt og sikkerhet fra den pivotale studien (ALLELE) til EMA.

For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pierre Fabre Pharma Norden AB (heretter Pierre Fabre). DMP har gjort en vurdering av om tabelekleucel kan kvalifisere for ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand, da Prioriteringsmeldingen åpner for at det til slike pasientgrupper kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Tabelekleucel (Ebvallo)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Tabelekleucel er indisert som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 2 år med tilbakefall av eller refraktær Epstein-Barr-virus-positiv post-transplantasjon lymfoproliferativ sykdom (EBV ⁺ PTLD) som har fått minst én tidligere behandling. For pasienter som har gjennomgått solid organtransplantasjon inkluderer tidligere behandling kjemoterapi, med mindre kjemoterapi er uegnet.
Virkningsmekanisme	Tabelekleucel er en allogen (fra donor), EBV-spesifikk T-celleterapi som finner og dreper EBV-infiserte celler. Tabelekleucels virkningsmekanisme tilsvarer endogent sirkulerende EBV-spesifikke T-celler hos donorene som legemidlet er produsert fra. T-cellereseptoren til hver av de klonale T-cellepopulasjonene i tabelekleucel gjenkjenner et EBV-peptid i et kompleks med et spesifikt HLA-molekyl på overflaten av målcellene. Tabelekleucel utøver dermed cytotoksisk (celledrepende) aktivitet mot de EBV-infiserte cellene på en måte som tar hensyn til HLA-restriksjoner.

Dosering ved relevant indikasjon	Den anbefalte dosen av tabelekleucel er 2×10^6 levedyktige T-celler pr kg av pasientens kroppsvekt. Legemidlet administreres over flere 35-dagers sykluser, der pasienten får behandling med tabelekleucel på dag 1, 8 og 15, etterfulgt av observasjon til og med dag 35. Antall sykluser bestemmes av pasientens respons på behandlingen (for utfyllende beskrivelse se Kap. 3.4.1), median antall sykluser i den pivotale studien (ALLELE) var 2,6.
---	--

Allerede på 90-tallet ble behandling med EBV-spesifikke donor-lymfocytter fra transplantasjonsdonoren vist å kunne indusere komplett remisjon (CR) i pasienter med EBV⁺ PTLD (3). I 2002 rapporterte Haque et al. (3) bruk av delvis HLA-matchede EBV-spesifikke cytotoksiske T-celler (EBV-CTL) fra friske donorer (annen enn transplantasjonsdonoren dvs. tredjepartsdonorer) til behandling av PTLD. De behandlet totalt 8 SOT-mottakere med EBV⁺ PTLD og 5 pasienter fullførte behandlingen hvorav 3 oppnådde CR og 2 hadde ingen respons. Forfatterne konkluderte med at behandling av PTLD med delvis HLA-matchede EBV-CTL var effektivt og at en frossen biobank med allogene EBV-CTL ville være overkommelig å sette opp, uten å kreve for mye ressurser. I etterkant av denne første studien har flere små studier som har undersøkt effekten av tredjeparts EBV-CTL blitt satt opp (3), men det totale antallet pasienter behandlet for EBV⁺ PTLD er imidlertid lavt.

For pasienter med gjennomgått allogen stamcelle-transplantasjon er behandling med donorlymfocytter for R/R EBV⁺ PTLD nevnt som et behandlingsalternativ i eHåndboken ved OUS, dette er også anbefalt av European Society for Blood and Marrow Transplantation (4). Ifølge medisinske fageksperter DMP har konferert er dette imidlertid ikke etablert som standardbehandling for R/R EBV⁺ PTLD, og ved OUS har kun én pasient mottatt denne behandlingen de siste 8 årene.

Tabelekleucel ligner CAR T behandling ved at legemiddelet består av levende T-celler som dreper kreftcellene, men det er store forskjeller både i virkningsmekanismen, produksjonsmåten og behandlingsprotokollen. Der CAR T-celler foreløpig produseres fra pasientens egne T-celler og dermed må produseres for hver pasient, er tabelekleucel et legemiddel som benytter donor T-celler som HLA-matches til pasientene. I tillegg krever tabelekleucel ingen genmanipulering av T-cellene som med CAR T-celler, donor T-cellene er naturlig spesifikke for EBV-positive celler. Siden alle kreftcellene ved EBV⁺ PTLD er EBV-positive trenger ikke T-cellene i tabelekleucel å være kreftspesifikke. Videre er CAR T behandling en engangsbehandling, mens tabelekleucel gis som tre doser i 35-dagers sykluser, der flere behandlingssykluser ofte er nødvendig for å oppnå ønsket respons. Bivirkningene virker også å være mildere enn ved CAR T behandling, i takt med at cellene virker å være mindre potente og langlevde enn CAR T-celler.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 06.12.2022. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2022_042 Tabelekleucel til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 2 år og eldre med tilbakefall av eller refraktær Epstein-Barr-virus-positiv post-transplantasjon lymfoproliferativ sykdom (EBV ⁺ PTLD) som har fått minst én tidligere behandling. For pasienter som har gjennomgått solid organtransplantasjon inkluderer tidligere behandling kjemoterapi, med mindre kjemoterapi er uegnet.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY	
PICO definert av bestillingen		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	Kapittel 3.3
Intervensjon	Tabelekleucel (Ebvallo)	Kapittel 3.4
Komparator	Pola-BR og R-CHOP	Kapittel 3.5
Utfallsmål	Totaloverlevelse, progresjonsfri overlevelse, livskvalitet	Kapittel 3.6

Innsendt dokumentasjon fra Pierre Fabre baserer seg på den enarmede studien ALLELE og en indirekte sammenligning mot den retrospektive studien RS002. ALLELE-studien er en ukontrollert studie som kun hadde inkludert 53 pasienter ved siste datakutt, hvorav kun 39 informerer den helseøkonomiske analysen. Den aktuelle pasientpopulasjonen er svært heterogen, effektdata fra ALLELE-studien er umodne med hensyn til overlevelse og basert på svært få pasienter. DMP vurderer at den indirekte sammenligningen som ligger til grunn for relativ effekt ikke i tilstrekkelig grad kan justeres for alle viktige prognostiske faktorer. Omfanget av den resulterende skjevheten kan ikke kvantifiseres. DMP vurderer at innsendt dokumentasjon ikke er egnet for en kostnad-per-QALY analyse.

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

Oppdragsrammens analysetype ble omgjort på bakgrunn av tilgjengelig dokumentasjon. DMP vurderer at innsendt dokumentasjon ikke er egnet for en kostnad-per-QALY analyse og har i denne metodevurderingen kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av tabelekleucel ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettvirkninger.

1.2 Epstein-Barr virus-positiv post-transplantasjon lymfoproliferativ sykdom (EBV⁺ PTLD)

Post-transplantasjon lymfoproliferativ sykdom, PTLD, er en samlebetegnelse for en rekke tilstander med proliferasjon av B-celler etter allogen stamcelletransplantasjon (HCT) eller transplantasjon av solide organer (SOT). PTLD er en sjelden sykdom, nøyaktig insidens er ikke kjent og det er stor variasjon mellom ulike organtransplantasjoner. Insidensen av PTLD er også avhengig av grad av immunsuppresjon (5).

Epstein-Barr virus (EBV) påvises hos ca. 80 % av pasientene og er sammen med immunsuppressiv behandling hovedårsaken til PTLD. Over 90 % av den voksne befolkningen er infisert med EBV. I tillegg til munnsvelg (oropharynx) er det primært B-celler som infiseres av viruset og viruset vedvarer i minne-B-celler. EBV er et onkogen som koder for flere proteiner som stimulerer proliferasjon av infiserte B-celler. I cellekultur med B-celler gir EBV-infeksjon ukontrollert vekst med transformasjon til «udødelige» cellelinjer, in vivo forhindres dette av immunsystemet (5).

EBV har dermed en spesiell evne til å drive lymfomutvikling som stammer fra virusets evne til å infisere og vedvare i B-celler samt til å stimulere vekst av infiserte celler. Der ukontrollert vekst av EBV-infiserte celler normalt sett forhindres av immunforsvaret, vil HCT- og SOT-pasienter gjennom immunsuppresjon være spesielt utsatt for utvikling av EBV⁺ lymfoproliferativ sykdom (5).

Ved HCT forårsakes PTLD av lymfocytter fra donor, mens PTLD etter SOT hovedsakelig forårsakes av pasientens egne lymfocytter. Både ved HCT og SOT er risiko for PTLD størst de to første årene etter transplantasjonen, men vedvarende immunsuppresjon øker risiko for PTLD på et senere tidspunkt. Risikofaktorer for PTLD er grad av immunsuppresjon, transplantasjon fra EBV-positiv donor til EBV-negativ pasient, transplantasjon av organ som inneholder mye T-celler og HCT der man har fjernet T-celler i transplantatet (5).

Det finnes ulike subtyper av PTLD som er morfologisk og molekylært heterogene, disse klassifiseres generelt inn i fire grupper;

- Tidlige former av PTLD (de såkalte ikke-destruktive formene)
- Polymorf PTLD
- Monomorf PTLD (inkluderer alle T-celle/natural killer (NK)-celle og de fleste B-celle typene, inkludert DLBCL)
- Klassisk Hodgkin lymfom

Den vanligste subtypen er B-celle monomorf PTLD, der diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) utgjør hovedandelen (6).

Residiverende/refraktær PTLD er en alvorlig tilstand, med få eller ingen tilgjengelige effektive behandlingsalternativer og dårlig prognose.

EBV⁺ PTLD er en svært sjelden sykdom og mange pasienter kan kureres med dagens behandling. Residiverende/refraktær EBV⁺ PTLD er dermed en tilstand som rammer svært få pasienter og er av EMA karakterisert som en ultra-sjelden tilstand (7). Det er estimert at kun 200-300 pasienter er aktuelle for behandling med tabelekleucel årlig i EU. I Norge anslår Pierre Fabre at omtrent 4 pasienter vil være aktuelle for behandling med tabelekleucel årlig. Medisinske fageksperter DMP har kontaktet er enige i estimatet.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Residiverende/refraktær EBV⁺ PTLD er imidlertid en svært alvorlig tilstand, med få eller ingen tilgjengelige effektive behandlingsalternativer og dårlig prognose. Data fra retrospektive studier tyder på en median overlevelse på godt under ett år for pasienter med R/R EBV⁺ PTLD (8, 9).

Pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling med tablekleucel er svært heterogen og inkluderer pasienter fra 2 år. En amerikansk retrospektiv studie på PTLD fant en median alder på 44 år og de vanligste aldersgruppene var 1-19 år (30 %) og 60-69 år (21 %) (10). Med 4 aktuelle pasienter i året vil gjennomsnittsalderen for pasientpopulasjonen med høy sannsynlighet variere stort fra år til år. I ALLELE-studien var gjennomsnittsalderen 42 år, ved 42 år er forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen 33,4 QALYs. For aktuelle pasienter vil imidlertid prognosen variere basert på underliggende sykdom og tidligere transplantasjonstype. Forventede gjenværende QALYs for aktuell pasientpopulasjon vil på gruppenivå forventes å være noe lavere enn for den generelle befolkningen ved samme alder. Det ville vært svært krevende å skulle tallfeste alvorligheten for den aktuelle pasientpopulasjonen som en gruppe da det er en liten og svært heterogen pasientpopulasjon.

1.4 Vurdering av veiledende kriterier for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen åpner for at det kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand:

1. **Særskilt liten pasientgruppe:**
 - a. Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel.
 - b. Mindre enn ca. 50 pasienter i Norge per legemiddel.
2. **Svært alvorlig tilstand:** Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår.
3. **Stor forventet nytte av legemiddel:** Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

Alle disse tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt.

Residiverende/refraktær EBV⁺ PTLD er en svært sjelden sykdom med en antatt insidens/prevalens i Europa på under 0,1 av 100 000. Det antas at det er om lag 4 pasienter som får residiverende/refraktær EBV⁺ PTLD i Norge årlig. DMP vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt.

Det er stor usikkerhet knyttet til tallfesting av alvorlighet for den aktuelle pasientpopulasjonen grunnet stor heterogenitet (se DMPs vurdering av alvorlighet i Kap. 1.3). DMP vurderer at kriterium 2 om svært

alvorlig sykdom ikke kan vurderes på gruppenivå for aktuell pasientpopulasjon. DMP vurderer det imidlertid som sannsynlig at kriterium 2 vil være oppfylt for en stor andel av aktuelle pasienter.

Det er stor usikkerhet knyttet til tallfesting av forventet nytte av tabelekleucel. DMP vurderer at kriterium 3 om stor forventet nytte av legemiddelet sannsynligvis er oppfylt for en stor andel av pasientene.

1.5 Behandling av EBV⁺ PTLD i norsk klinisk praksis

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer, sist faglig oppdatert mars 2023 (11).

Retningslinjene beskriver at EBV-positive lesjoner som opptrer tidlig, såkalt ikke-destruktiv PTLD, kan gå spontant tilbake ved å redusere den immunosuppressive behandlingen. Ved manglende effekt består behandlingen av rituksimab monoterapi, med eventuelt tillegg av kjemoterapi (hovedsakelig doksorubicin, syklofosamid, vinkristin, og prednisolon (CHOP)) avhengig av responsen på rituksimab monoterapi. For såkalte destruktive former for PTLD, for eksempel DLBCL, er det lite sannsynlig at reduksjon av immunosuppressiv behandling alene vil være nok til å kontrollere sykdommen og behandlingen består i tillegg av rituksimab alene eller i kombinasjon med CHOP (R-CHOP) ved behandlingssvikt. Handlingsprogrammet beskriver videre at tilstanden er dødelig hos om lag 60 % av pasientene, dels fordi behandlingsrelatert mortalitet er høy.

Norsk lymfomgruppe anbefaler at disse pasientene vurderes sentralt i lymfomgruppen i samråd med transplantasjonssenteret på Rikshospitalet. Medisinske fagekspert DMP har konferert bekrefter at behandling av EBV⁺ PTLD krever en individualisert, tverrfaglig tilnærming da denne gruppen av pasienter ofte er eldre og har flere samsykdommer som vanskeliggjør en standardisert, skjematisk behandlingsstrategi.

Medisinske fagekspert forteller at immunosuppresjon blir redusert til minste mulige nivå hos alle pasienter, og at alle pasienter med EBV-positive polymorfe eller monomorfe former for PTLD får rituksimab som sin første behandling. De forteller videre at en mindre gruppe vil respondere godt på rituksimab alene, disse har en relativt god prognose, og få vil residivere.

Pasienter som ikke responderer på rituksimab alene eller har høyrisiko sykdom (typisk basert på internasjonal prognostisk indeks (IPI)-skår), vil som regel få kjemoterapi i tillegg som en del av sin behandling i første linje, dersom de tåler det.

De pasientene som kun har fått reduksjon av immunosuppresjon og rituksimab vil kunne få varianter av R-CHOP om de tåler dette, mens pasienter som allerede har mottatt R-CHOP kan få ny intensiv behandling, da oftest polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (pola-BR).

1.6 Forventet plassering av tabelekleucel i behandlingsalgoritmen

Behandling med tabelekleucel er aktuelt for pasienter med tilbakefall av eller refraktær EBV⁺ PTLD som har mottatt minst én tidligere behandling. En medisinsk fagekspert har spilt inn at om lag 25 % av pasientene vil være aktuelle etter behandling med rituksimab alene, og at for disse pasientene er dagens behandling R-CHOP, dersom de tåler dette. De resterende 75 % av pasientene vil være aktuelle etter behandling med R-CHOP og for disse pasientene er dagens behandling pola-BR.

For pasienter med gjennomgått allogene stamcelle-transplantasjon er behandling med donorlymfocytter for R/R EBV+ PTLD også nevnt som et behandlingsalternativ i eHåndboken ved OUS. De medisinske fagekspertene forteller at dette ikke er i bruk ved norske sykehus i dag (fagekspertene har kun hørt om 1 pasient som har fått slik behandling de siste 8 år).

DMPs konklusjon om komparator

DMP mener at relevant komparator for denne metoden er kjemoterapi, med $\frac{3}{4}$ av pasientene til pola-BR og $\frac{1}{4}$ til R-CHOP.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Pierre Fabre har gjennomført et systematisk litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Siste oppdatering av søk ble utført februar 2022.

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk

Litteratursøket var omfattende, grundig beskrevet og inklusjonskriteriene var relevante, men det var allerede over ett år gammelt ved innsending. DMP vurderer at litteratursøket burde vært oppdatert, men aksepterer innsendt søk.

Se Appendiks 1 for vurdering av litteratursøk.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

ALLELE	
Studie ID	NCT03394365
Design	Ikke-kontrollert, åpen fase 3-studie
Studielokasjon	Global studie (23 studiesteder i Europa, USA, Canada, og Australia)
Populasjon	Voksne og barn over 2 år med EBV+ PTLD med minst 1 tidligere behandling og tilbakefall eller refraktær sykdom (n = 53). Populasjonen besto av deltagere med tidligere HCT (n = 20) eller SOT (n = 33). Pasienter med Burkitt lymfom, klassisk Hodgkins lymfom, eller T-celle lymfom, samt pasienter med CNS involvering ble ekskludert.
Intervensjon	Tabelekleucel (Ebvallo) Behandling innebærer flere doser til injeksjon. Den anbefalte dosen av Ebvallo inneholder 2×10^6 levedyktige T-celler pr kg av pasientens kroppsvekt. Legemidlet administreres over flere 35-dagers sykluser, der pasienten får behandling med tabelekleucel på dag 1, 8 og 15, etterfulgt av observasjon til og med dag 35. Antall sykluser bestemmes av pasientens respons på behandlingen.
Komparator	N/A

Primært endepunkt	Objektiv responsrate (ORR)
Viktige sekundære endepunkter	Total overlevelse (OS) Responsvarighet (DOR) Tid til respons (TTR) Progresjonsfri overlevelse (PFS) Helsereelatert livskvalitet (HRQoL) Sikkerhet
Observasjonstid	Pågående studie med planlagt observasjonstid på 5 år
Datakutt	29. juli 2022 DMP har ved etterspørsel mottatt data fra et senere datakutt (09.10.2023)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
ATA 129 - RS002	
Studie ID	N/A
Design	Retrospektiv "chart review"
Studielokasjon	29 steder i 9 land. USA (6 steder), Frankrike (6), Spania (6), Canada (3), Italia (4), Østerrike (1), Belgia (1), Tyskland (1), Sverige (1)
Populasjon	228 inkluderte pasienter med EBV ⁺ PTLD etter SOT eller HCT. Tilbakefall eller refraktær sykdom etter rituksimab eller rituksimab og kjemoterapi.
Intervensjon	Non-interventional, "dagens standardbehandling"
Komparator	N/A
Primært endepunkt	Totaloverlevelse
Viktige sekundære endepunkter	N/A
Observasjonstid	Januar 2000 til januar 2021 Data fra 2010 til januar 2021 ble benyttet av Pierre Fabre for å bedre generaliserbarheten til dagens kliniske praksis.
Datakutt	N/A
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, som støttstudie og ekstern kontrollarm.

DMPs vurdering

ALLELE ligger til grunn for markedsføringstillatelsen som ble gitt under særskilte omstendigheter. ALLELE er en enarmet studie og en ekstern kontrollarm er konstruert basert på den retrospektive studien RS002. DMP vurderer at data fra ALLELE ikke er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse og vurderer den indirekte sammenligningen mot RS002 i Kapittel 2.3. ALLELE-studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

ALLELE-studien ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til tabelekleucel. ALLELE er en enarmet studie, og for å etablere relativ effekt har Pierre Fabre gjennomført en justert indirekte sammenligning (ITC) av tabelekleucel og R-CHOP ved hjelp av registerstudien ATA129-RS002, heretter kalt RS002 (8, 9). Dataene som ble trukket ut fra databasen til RS002 ble tilpasset inklusjon- og eksklusjonskriteriene til ALLELE for å skape en relevant komparator. Ved sammenligning av baseline kriterier og relevante faktorer har Pierre Fabre vurdert de to studiene som tilstrekkelig like, og egnet til å benyttes i en indirekte sammenligning.

For å kunne etablere et sammenligningsgrunnlag mellom studiene beregnet Pierre Fabre en vektet tilbøyelighetsskår (propensity score, PS). Denne skåren ble benyttet til å justere for relevante prognostiske faktorer mellom studiene i den indirekte sammenligningen. Pierre Fabre satt opp en liste av prognostiske faktorer basert på en gjennomgang av tilgjengelig litteratur på området. Av disse (17-21 faktorer) ble det justert for åtte faktorer som det var tilgjengelig informasjon om i begge studiene. Disse inkluderte alder, kjønn, LDH-risiko, tid fra transplantasjon til PTLD, type transplantasjon (HCT/SOT), ekstranodale PTLD-lesjoner, antall tidligere behandlinger og tid fra PTLD diagnose til residiverende/refraktær sykdom.

DMPs vurdering

ALLELE-studien er en liten enarmet studie med en svært heterogen pasientpopulasjon, der deltagerne er rammet av en sjelden og alvorlig sykdom. Pasientene i studien varierte i alder mellom 3 – 81 år og det var også stor variasjon i transplantasjonstype (HCT vs. SOT) og medfølgende variasjon i underliggende tilstand som har ført til behovet for transplantasjon. For de aktuelle pasientene som har forsøkt tilgjengelig behandling, men har fått tilbakefall, er det få eller ingen effektive behandlingsalternativer tilgjengelig og prognosen er svært dårlig. Dette medfører at en randomisering til grupper hvor noen får en behandling som man vet at i de fleste tilfeller ikke vil være effektiv, kan være etisk problematisk. I tillegg er det, grunnet sjeldenheten av sykdommen, vanskelig å rekruttere pasienter i et antall som vil gi statistisk styrke til en randomisert studie.

Pasientpopulasjonene som ligger til grunn for den innsendte ITCen er små, med henholdsvis 39 deltagere i ALLELE og 102 inkluderte pasienter i RS002. I begge studiene er heterogeniteten blant pasientene svært stor, noe som vanskeliggjør en indirekte sammenligning. For at en indirekte sammenligning skal kunne gi et estimat på relativ effekt som er pålitelig nok til å kunne bruke inn i en helseøkonomisk modell må alle konfunderende faktorer være kjent og justert for. Dette er alltid utfordrende i observasjonelle studier slik som RS002, og manglende justering for relevante faktorer vil kunne medføre systematiske skjevheter i effektestimatet (12).

Pierre Fabre har benyttet PS-metoden for å justere for ulikheter i viktige faktorer mellom studier. PS estimerer sannsynligheten for å få behandling gitt observerte karakteristika (eks. kjønn, alder, osv.) (12). Det er dog omdiskutert om metoden er bedre egnet enn multivariat regresjon til å justere for systematiske skjevheter, og variasjonen i studiene kan bli underestimert i små utvalg (<150) (12, 13).

I innsendt dokumentasjon er det listet opp en rekke faktorer som Pierre Fabre anser som potensielt konfunderende faktorer. Totalt har de listet opp 17 faktorer de mener har prognostisk verdi. I deres analyse justerer de for åtte faktorer, hvorav fem sto på den opprinnelige listen over relevante faktorer. DMP har, basert på faglitteraturen på området samt tilbakemelding fra medisinske fageksperter, vurdert viktigheten av hver av disse faktorene, se tabellen under.

Prognostisk faktor	Fagekspert A Rangert 1 - 5 der 1 er viktigste	Fagekspert B	Inkludert/ikke inkludert i PS justering
Age at diagnosis	1	Viktig	Inkludert
Gender	1		Inkludert
Performance status	1		
PTLD stage	1	Viktig	
Extra nodal sites of PTLD	1	Viktig	Inkludert
CNS involvement	1	Viktig	
Multisite bone marrow involvement	1	Viktig	
LDH	1	Viktig	Inkludert
Time from transplant to PTLD/onset of PTLD	2	Viktig	Inkludert
Time from PTLD diagnosis to relapse/refractory date	2		Inkludert
Number of lines of prior therapies	3		Inkludert
Response to rituximab at initial treatment	3		
Co-morbidities	4		
Reduction of immunosuppression at PTLD diagnosis	5	Betydningsfull	
ATG-treatment/anti-IL2 antibody	5		
Serum albumin, creatinine, blood counts	5	Viktig	
Transplant/PTLD Era	5		
Transplant type (SOT or HCT)	5		Inkludert
Race	Ikke så interessant		
Organ type	Uvisst		
EBV positive	Må jo alle være		

DMP vurderer at det er svakt grunnlag for inklusjon av tre av de åtte faktorene det er justert for (transplantasjonstype, «number of lines of prior therapies», og «onset of PTLD/time from transplant to PTLD»), som er de tre faktorene som ikke sto på den opprinnelige listen Pierre Fabre hadde satt opp. Det fremstår som overflødig å inkludere mindre viktige faktorer i modellen, noe som øker faren for «overfitting».

Samtidig mangler det justering for flere variabler som DMP mener er sentrale prognostiske faktorer. Blant annet er det i RS002 ikke nok informasjon om ECOG funksjonsstatus til å kunne justere for denne variabelen. Ettersom dette er data som mangler kan vi heller ikke si noe kvalitativt om den skjevheten som følger av manglende justering for denne variabelen gir. Det er imidlertid svært sannsynlig at

pasientpopulasjonen i RS002 har høyere ECOG score enn pasientene i ALLELE, da inklusjonskriteriene for ALLELE ekskluderte de sykeste pasientene. Dette medfører i så tilfelle en skjevhet i resultatene av den indirekte sammenligningen i favør av tabelekleucel som det ikke er mulig å kvantifisere størrelsen av. I tillegg til funksjonsstatus er det heller ikke justert for sykdomsstadium, CNS involvering eller beinmargsinvolvering, som av begge de medisinske fagekspertene ble vurdert blant de viktigste prognostiske faktorene på listen.

DMP erkjenner at tilgjengelighet av data vil styre hva som kan justeres for, men når konfunderende faktorer ikke kan justeres for i tilstrekkelig grad vil ikke estimatet på relativ effekt som beregnes kunne ansees som pålitelig. Selv om tabelekleucel fremstår som en vesentlig mer effektiv behandling, mener DMP at behandlingseffekten basert på den justerte PS analysen med høy sannsynlighet er utsatt for skjevhet, og at omfanget av denne skjevheten ikke kan kvantifiseres. DMP har derfor vurdert at det ikke kan utføres en kost-nytte-vurdering basert på estimatet på relativ effekt fra den indirekte sammenligningen. DMP har derfor ikke nærmere vurdert de statistiske analysene.

3 Analysemetode og PICO

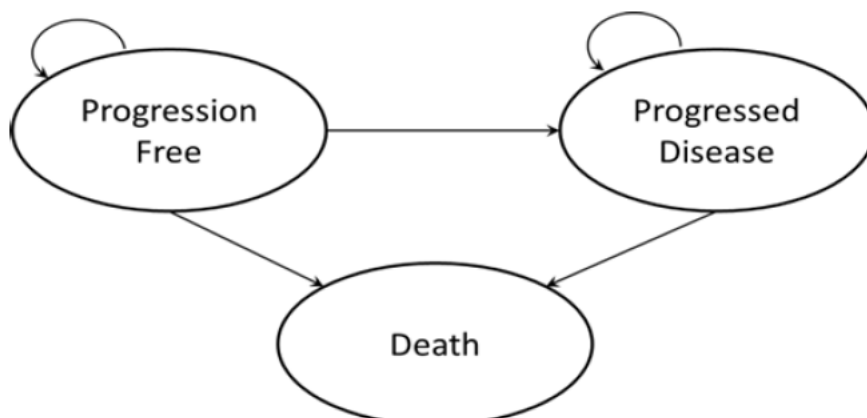
3.1 Problemstilling

Pierre Fabre har sendt inn en helseøkonomisk analyse som sammenligner tabelekleucel med komparatoren R-CHOP for behandling av pasienter med EBV⁺ PTLD i en kostnad-per-QALY-analyse. DMP har ikke vurdert den innsendte kostnad-per-QALY analysen, se kapittel 1.1.3, men har likevel valgt å bruke noen antagelser fra den helseøkonomiske analysen i beregning av kostnader, se kapittel 4. I beregningen av kostnader har DMP gjort noen justeringer fra Pierre Fabre sine beregninger. Antagelsene som ligger til grunn for kostnadene er antatt å være relevante for denne metodevurderingen, men ikke nødvendigvis som referanser i fremtidige metodevurderinger.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen partitioned survival model. Modellen (se Figur 1) består av 3 helsetilstander som representerer ulike stadier ved EBV⁺ PTLD:

- *Progresjonsfri*: Pasienten får behandling med enten tabelekleucel eller R-CHOP. Alle pasientene starter i dette stadiet.
- *Progresdiert*: Når pasienten progredierer flyttes pasienten til denne helsestatusen og kan ikke flyttes tilbake til progresjonsfri.
- *Død*: Absorberende helsetilstand.



Figur 1 Oversikt over helsestadiene i modellen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Tabell 5. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	14 dager
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år, 3 % fra 40 til 74 år
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	50 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra ALLELE-studien for tabelekleucel. For komparatoren er det benyttet data fra registerstudien ATA-129-RS002. For pasienter som mottar tabelekleucel er det brukt Kaplan-Meier data for å ekstrapolere korttidsoverlevelse. Pierre Fabre har brukt eksterne kilder for å modellere langtidsoverlevelse. Overgangen fra korttidsoverlevelse til langtidsoverlevelse er definert av kureringstidspunkt som firmaet har basert på innspill fra kliniske eksperter. For pasienter med HCT er dette 1 år, mens for pasienter med SOT er det 5 år. Firmaet antar at pasienter som er progresjonsfrie ved kureringstidspunkt har samme overlevelse som pasienter med tilsvarende transplantasjon uten EBV⁺ PTLD. For HCT er dette generell befolkningsdødelighet justert med en standardisert dødelighetsrate på 4,5 (14). For SOT pasienter er langtidsoverlevelsen avhengig av hvilket organ pasienten har fått transplantert (15).

Firmaet har gjort en ITC for å estimere relativ effekt av tabelekleucel versus beste støttende behandling som er hentet fra registerdatastudien RS002 (se kapittel 2).

DMPs vurdering

Modellen er av en type som ofte er brukt for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger for avansert kreftsykdom. Valg av framskrivning og relativ effekt vil ha svært stor betydning for kostnadseffektiviteten og medfører stor usikkerhet. Et grunnleggende problem er at dataene fra studiene ikke kan anvendes for å kvantifisere i hvilken grad den kliniske effekten av tabelekleucel er bedre enn effekten av R-CHOP eller pola-BR (se kapittel 2). DMP vurderer at dataene og modellen derfor ikke kan valideres tilstrekkelig til å presentere en hovedanalyse.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP har ikke vurdert om den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, da foreliggende studiedata ikke er egnet til å kvantifisere den relative effekten av tabelekleucel sammenliknet med komparator for pasienter med EBV⁺ PTLD.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

ALLELE-studien var en åpen, en-armet, fase 3 studie som undersøkte effekt og sikkerhet av tabelekleucel, og inkluderte barn og voksne over 2 år med residiverende/refraktær EBV⁺ PTLD. Deltagerne skulle ha mottatt minimum én tidligere behandling. Populasjonen besto av deltagere med tidligere HCT (n = 20) eller SOT (n = 19). Baseline karakteristika for pasientpopulasjonen i ALLELE er vist i Tabell 6.

Gjennomsnittsalder for pasientene i studien var 42 år, 56,4 % var menn og det var ca. like mange som hadde fått HCT og SOT. Det var 56,4 % av pasientene som hadde mottatt én tidligere linje behandling, mens 43,6 % hadde mottatt minst to tidligere behandlinger.

Tabell 6 Baseline karakteristika i ALLELE-studien (Kilde: innsendt dokumentasjon)

Characteristic	SOT R+C + HCT (N=39)	SOT R (N = 14)	SOT R+C (N = 19)	SOT (N = 33)	HCT (N = 20)	ITT (N = 53)
Sex, n (%)						
Male		10 (71.4)	9 (47.4)	19 (57.6)	13 (65.0)	32 (60.4)
Female		4 (28.6)	10 (52.6)	14 (42.4)	7 (35.0)	21 (39.6)
Race, n (%)						
Asian		0	1 (5.3)	1 (3.0)	1 (5.0)	2 (3.8)
Black or African American		1 (7.1)	0	1 (3.0)	0	1 (1.9)
Native Hawaiian/Other Pacific Islander		0	1 (5.3)	1 (3.0)	0	1 (1.9)
White		11 (78.6)	17 (89.5)	28 (84.8)	18 (90.0)	46 (86.8)
Other		2 (14.3)	0	2 (6.1)	1 (5.0)	3 (5.7)
Ethnicity - n (%)						
Hispanic/Latino		3 (21.4)	1 (5.3)	4 (12.1)	4 (20.0)	8 (15.1)
Not Hispanic/Not Latino		11 (78.6)	17 (89.5)	28 (84.8)	16 (80.0)	44 (83.0)
Unknown		0	1 (5.3)	1 (3.0)	0	1 (1.9)
Age (years), median (min, max)		52.9 (6.1, 75.7)	37.2 (12.9, 81.5)	42.8 (6.1, 81.5)	49.3 (3.2, 73.2)	44.4 (3.2, 81.5)
Age Category, n (%)						
<17 years		2 (14.3)	2 (10.5)	4 (12.1)	1 (5.0)	5 (9.4)
≥17 years		12 (85.7)	17 (89.5)	29 (87.9)	19 (95.0)	48 (90.6)
<18 years		3 (21.4)	3 (15.8)	6 (18.2)	1 (5.0)	7 (13.2)
≥18 years		11 (78.6)	16 (84.2)	27 (81.8)	19 (95.0)	46 (86.8)
Extranodal disease at screening						
Yes		11 (78.6)	15 (78.9)	26 (78.8)	13 (65.0)	39 (73.6)
No		3 (21.4)	4 (21.1)	7 (21.2)	7 (35.0)	14 (26.4)
Number of lines of prior systemic therapies, median (min, max)		1 (1, 2)	2 (1, 5)	1 (1, 5)	1 (1, 4)	1 (1, 5)

Median age at index date [†] , years (Q1, Q3)	42.1 (21.1, 63.9)					
Female, n (%)	17 (43.6)					
Extranodal sites of PTLD, n (%)	28 (71.8)					
Early PTLD onset [‡] , n (%)	17 (43.6)					
Response to initial rituximab treatment, n (%)						
Responders (CR, PR)	14 (35.9)					
Non-responders (SD, PD)	25 (64.1)					
CD 20 marker at diagnosis, n (%)						
Positive	23 (59.0)					
Negative	8 (20.5)					
Unknown	8 (20.5)					
Number of prior therapies, n (%)						
1	22 (56.4)					
≥2	17 (43.6)					
Transplant type						
HCT	20 (51.3)					
SOT	19 (48.7)					
Transplant organ type (SOT only)						
Kidney	7 (36.8)					
Liver	0					
Lung	1 (5.3)					
Heart	7 (36.8)					
Other	0					
Multiorgan ^{††}	4 (21.1)					
Median time from transplant to date of PTLD diagnosis, months (Q1, Q3)	6.7 (3.7, 63.7)					
Median time from PTLD diagnosis to R/R date, months (Q1, Q3)	1.9 (0.9, 6.6)					

Tidligere behandling inkluderte modifikasjon av immunsuppresjon, rituksimab, og kjemoterapi, med mindre det ble vurdert uhensiktsmessig. Studien inkluderte pasienter med en ECOG funksjonsstatus på ≤3. Pasienter med Burkitt lymfom, klassisk Hodgkins lymfom, eller T-celle lymfom, samt pasienter med CNS involvering ble ekskludert. ALLELE-studien inkluderte få pasienter og det er kun én deltager som har hatt lungetransplantasjon og ingen med levertransplantasjon.

3.3.2 Norsk klinisk praksis

Medisinske fageksperter bekrefter at populasjonen i ALLELE-studien er representativ for forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis. Det er imidlertid stor heterogenitet innad i pasientpopulasjonen som vil være aktuell for behandling med tabelekleucel; pasientene vil variere stort i alder, almenntilstand, alvorlighet av underliggende sykdom, type transplantasjon, i tillegg til at de kan ha ulike undergrupper av PTLD. Med en antatt pasientpopulasjon på 4 pasienter i året i norsk klinisk praksis vil det med høy sannsynlighet være store variasjoner i pasientpopulasjonen fra år til år.

De medisinske fagekspertene anslår at andelen av aktuelle pasienter med HCT vil være atskillig lavere i norsk klinisk praksis enn den er i ALLELE-studien (10-20 % i norsk klinisk praksis sammenlignet med ca. 50 % i studien). Videre vurderer de at HCT-gruppen sannsynligvis har en høyere gjennomsnittsalder enn SOT-gruppen, men at det ikke er usannsynlig at noen av de eldste pasientene ikke vil være aktuelle for behandling på bakgrunn av allmenntilstand/funksjonsstatus. Dagens retningslinjer skiller ikke mellom HCT og SOT pasienter (11) og de medisinske fagekspertene bekrefter at det er lite hensiktsmessig å skille nevneverdig på subgruppene SOT og HCT. Fagekspertene påpeker at det ikke er noen vesentlig forskjell i hvordan de to gruppene behandles, og at aktuelle pasienter vil ha relativt lik prognose uavhengig av type transplantasjon. Der HCT pasienter ofte har hatt en omfattende kreftbehandling før transplantasjon, vil SOT pasienter ha andre problemer som følge av sykdommene som førte dem til transplantasjon. Begge pasientgruppene vil være relativt skjøre og vanskelige å behandle.

En medisinsk fagekspert har spilt inn at om lag 25 % av pasientene vil være aktuelle etter behandling med rituksimab alene, mens 75 % av pasientene vil være aktuelle etter behandling med R-CHOP (eller lignende regime).

3.3.3 DMPs vurdering

DMP vurderer, basert på innspill fra medisinske fageksperter, at populasjonen i ALLELE-studien i hovedsak er representativ for norsk klinisk praksis. Det er imidlertid en svært heterogen pasientpopulasjon. Det er sannsynlig at pasientkarakteristika for aktuelle pasienter vil variere stort fra pasient til pasient og fra år til år for den lille pasientpopulasjonen (4 pasienter) som er aktuell for behandling med tabelekleucel årlig.

De medisinske fagekspertene har anslått at andelen pasienter med HCT i norsk klinisk praksis vil være lavere enn i ALLELE-studien. Grunnet svært få pasienter vil andelen pasienter med de ulike transplantasjonstypene variere fra år til år. De medisinske fagekspertene har spilt inn at gjennomsnittsalderen for HCT-pasienter er noe høyere enn for SOT-pasienter (en fagekspert antyder 55-60 år for HCT). Med en lavere andel HCT-pasienter kan gjennomsnittsalderen dermed være lavere enn i ALLELE-studien. Det er videre sannsynlig at de eldste pasientene ikke vil være aktuelle for behandling med tabelekleucel på bakgrunn av almenntilstand. Med kun 4 aktuelle pasienter i året vil imidlertid gjennomsnittsalderen for pasientpopulasjonen med høy sannsynlighet variere stort fra år til år.

Det er flere viktige effektmodifiserende- og prognostiske faktorer for PTLD pasienter. Basert på tilbakemelding fra medisinske fageksperter og tilgjengelig faglitteratur, vurderer DMP at de viktigste inkluderer: funksjonsstatus/almenntilstand (ECOG), alder, sykdomsstadium, antall ekstranodale områder med lymfom, laktatdehydrogenase (LD)-nivå og affeksjon av sentralnervesystemet. I tillegg kan tid fra transplantasjon til PTLD diagnose og videre fra diagnose til tilbakefall eller refraktær sykdom, serumalbumin- og kreatinin-nivå, og type lymfom/histologi spille inn på prognose (9, 16-18). Det kan være vesentlig forskjell i totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse hos PTLD pasienter avhengig av tilstedeværelse av viktige prognostiske faktorer (16). DMP vurderer at det er vanskelig å avgjøre om

pasientpopulasjonen i ALLELE-studien er representativ for aktuelle norske pasienter med hensyn på prognostiske faktorer basert på tilgjengelig data fra ALLELE. Dette kompliseres ytterligere av en heterogen og liten populasjon, samt at det ikke er publisert noe samlet materiale på karakteristika for norske PTLD-pasienter. Norske medisinske fagekspertene har imidlertid spilt inn at de vil se til inklusjons- og eksklusjonskriteriene fra ALLELE-studien ved vurdering av pasienter for behandling med tabelekleucel i norsk klinisk praksis.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjon (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	2 × 10 ⁶ levedyktige T-celler/kg av pasientens kroppsvekt på dag 1, 8 og 15 per 35 dagers syklus.	Det antas at tabelekleucel vil doseres i henhold til preparatomtalen.
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon
Premedisinering og/eller samtidig behandling	Ingen premedisinering eller samtidig behandling	Preparatomtalen angir ingen premedisinering eller samtidig behandling
Antall behandlingssykluser	Median 2,56 sykluser	Ingen dokumentasjon foreligger

Antall sykluser for administrasjon av tabelekleucel styres av pasientens respons på behandlingen. Tabell 8 viser behandlingsalgoritmen for tabelekleucel (7). Hvis det ikke oppnås fullstendig eller delvis respons, kan det prøves en batch med en annen HLA-restriksjon fra den eksisterende produktbeholdningen. Det kan benyttes inntil fire forskjellige HLA-restriksjoner for både HCT- og SOT-pasienter.

Tabell 8 Behandlingsalgoritme for tabelekleucel (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)

Observert respons ^a	Handling
Fullstendig respons	Administrer ytterligere en syklus tabelekleucel med samme HLA-restriksjon. Dersom pasienten oppnår 2 etterfølgende fullstendige responser (maksimal respons), anbefales ingen videre behandling med tabelekleucel.
Delvis respons	Administrer ytterligere en syklus tabelekleucel med samme HLA-restriksjon. Dersom pasienten oppnår 3 etterfølgende delvis responser (maksimal respons), anbefales ingen videre behandling med tabelekleucel.
Stabil sykdom	Administrer ytterligere en syklus tabelekleucel med samme HLA-restriksjon. Dersom den påfølgende syklusen resulterer i ytterligere stabil sykdom, administrer tabelekleucel med en annen HLA-restriksjon.

Progressiv sykdom	Administrer ytterligere en syklus med tabelekleucel med en annen HLA-restriksjon.
Ikke fastslått respons	Administrer ytterligere en syklus med tabelekleucel med en annen HLA-restriksjon. Dersom den påfølgende syklusen resulterer i enda en ikke fastslått respons, administrer tabelekleucel med en annen HLA-restriksjon.

^a Fullstendig respons på slutten av en syklus etterfulgt av delvis respons eller en annen respons ved hvilken som helst av de påfølgende syklusene anses som progressiv sykdom.

3.4.2 DMPs vurdering

Det er lite eller ingen erfaring med bruk av EBV-spesifikke donorlymfocytter i norsk klinisk praksis, og de medisinske fagekspertene henviser til ALLELE-studien for å angi hvordan behandlingen vil foregå i Norge. Doseringen og behandlingsregimet i ALLELE-studien er i henhold til godkjent preparatomtale og DMP vurderer at preparatomtalen representerer forventet bruk i norsk klinisk praksis.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver kjemoimmunterapi-regimet R-CHOP som er antatt komparator i innsendt dokumentasjon.

Tabell 9 Oversikt over dosering og administrasjon for R-CHOP (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)

R-CHOP	Administrasjonsform	Anbefalt dose per 21 dagers syklus
Rituksimab	Intravenøs infusjon	375 mg/m ² på dag 1
Syklofosamid	Intravenøs infusjon	750 mg/m ² på dag 1
Doksorubicin	Intravenøs infusjon	50 mg/m ² på dag 1
Vinkristin	Intravenøs infusjon	1,4 mg/m ² på dag 1
Prednison	Oralt	50 mg/m ² på dag 1 - 5

3.5.2 DMPs vurdering

DMP har konferert med medisinske fagekspertene som har spilt inn at dette er en svært heterogen pasientpopulasjon, der behandling ofte må tilpasses hver enkelt pasient basert på faktorer som almenntilstand og samsykdom. Det finnes derfor ikke noen standardbehandling av EBV⁺ PTLD og spesielt ikke i 2. linje, der behandling også vil avhenge av hva pasienten har mottatt av behandling tidligere. En medisinsk fagekspert har imidlertid estimert at om lag 25 % av aktuelle pasienter vil være aktuelle for behandling med tabelekleucel etter tidligere behandling som kun har inneholdt rituksimab. For disse pasientene vil aktuell komparator være R-CHOP. For de resterende 75 % av pasientene, som tidligere har mottatt behandling med R-CHOP, er behandling i norsk klinisk praksis i dag polatumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (pola-BR). DMP legger R-CHOP (25 %) og pola-BR (75 %) til

grunn som komparator i budsjettberegninger. Tabellen under beskriver kjemoimmunterapi-regimet pola-BR som er antatt komparator for 75 % av aktuelle pasienter. Dosering er hentet fra preparatomtalene til de aktuelle legemidlene, DMP antar 100 % doseintensitet i mangel på kliniske data. En medisinsk fagekspert vurderer at pasienter som er aktuelle for tabelekleucel i gjennomsnitt vil få 3 sykluser med pola-BR. Mange pasienter vil ikke få effekt og mange vil være for syke til langvarig behandling.

Tabell 10 Oversikt over dosering og administrasjon for pola-BR

Pola-BR	Administrasjonsform	Anbefalt dose per 21 dagers syklus
Polatuzumabvedotin	Intravenøs infusjon	1,8 mg/kg på dag 1
Rituksimab	Intravenøs infusjon	375 mg/m ² på dag 1
Bendamustin	Intravenøs infusjon	90 mg/m ² på dag 1 og 2

Det finnes ikke data på effekten av pola-BR til behandling av PTLD. En medisinsk fagekspert har spilt inn at aggressive PTLD i norsk klinisk praksis behandles i analogi til DLBCL ellers og pola-BR er innført til behandling residiverende/refraktær DLBCL. I behandling av DLBCL utenfor transplantasjonssetting henviser fageksperten til studien GO29365 (19), som sammenligner pola-BR med BR til behandling av residiverende/refraktær DLBCL. Studien viser god effekt av å legge polatuzumabvedotin til BR, med mer enn doblede responsrater, median PFS og median OS for pola-BR sammenlignet med BR. Denne effekten er ikke direkte overførbart til pasientpopulasjonen som er aktuell for tabelekleucel, da pasientene i GO29365-studien fremstår vesentlig friskere enn en gjennomsnittlig PTLD-pasient.

3.6 Kliniske utfallsmål

Data for effekt og sikkerhet av tabelekleucel er hentet fra ALLELE-studien. Innsendt datakutt fra ALLELE-studien er fra 29.07.2022, med median oppfølgingstid på 7,8 mnd. (variasjon: 0,4 – 46,2 måneder).

ALLELE-studien inkluderte deltagere med HCT og SOT som tidligere har mottatt rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi (SOT-R+C) og SOT som tidligere har mottatt kun rituksimab (SOT-R), men denne gruppen (SOT-R) er utelatt fra analysen i innsendt dokumentasjon fra Pierre Fabre da gruppen ble ansett som lite representativ for norsk klinisk praksis. Norske medisinske fageeksperter DMP har kontaktet har imidlertid spilt inn at om lag 25 % av aktuelle pasienter vil ha mottatt kun rituksimab som tidligere behandling. DMP har derfor inkludert resultater fra SOT-R subgruppen også der det er mulig.

3.6.1 Effekt

3.6.1.1 Objektiv responsrate (ORR)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Det primære endepunktet i ALLELE-studien var objektiv responsrate, definert som andelen pasienter som fikk enten komplett eller delvis respons etter satte responskriterier (Lugano klassifiseringskriterier, med LYRIC modifisering) vurdert av en uavhengig komité (uavhengig onkologisk responsbedømmelse, IORA). Respons ble vurdert etter administrasjon av tabelekleucel med opptil 2 ulike HLA-restriksjoner (bytte av restriksjon én gang). Responsrater ITT populasjonen og for de ulike subgruppene er vist i Tabell 11.

Tabell 11 Responsrater fra ALLELE-studien (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)

Per IORA	SOT-R (N = 14)	SOT-R+C (N = 19)	SOT (N = 33)	HCT (N = 20)	ITT (N = 53)
Respondere–n (%), 95 % KI	7 (50,0) (23,0, 77,0)	9 (47,4) (24,4, 71,1)	16 (48,5) (30,8, 66,5)	11 (55,0) (31,5, 76,9)	27 (50,9) (36,8, 64,9)
Komplett respons 95 % KI	2 (14,3) (1,8, 42,8)	5 (26,3) (9,1, 51,2)	7 (21,2) (9,0, 38,9)	8 (40,0) (19,1, 63,9)	15 (28,3) (16,8, 42,3)
Delvis respons 95 % KI	5 (35,7) (12,8, 64,9)	4 (21,1) (6,1, 45,6)	9 (27,3) (13,3, 45,5)	3 (15,0) (3,2, 37,9)	12 (22,6) (12,3, 36,2)
Stabil sykdom	2 (14,3)	0	2 (6,1)	3 (15,0)	5 (9,4)
Progressiv sykdom	3 (21,4)	8 (42,1)	11 (33,3)	4 (20,0)	15 (28,3)
Ikke evaluerbar	2 (14,3)	2 (10,5)	4 (12,1)	2 (10,0)	6 (11,3)

Forkortelser: HCT, pasienter med EBV+ PTLD etter HCT; SOT-R+C, pasienter med EBV+ PTLD etter SOT og rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi; NE, ikke estimerbart; OS, totaloverlevelse.

I ITT-populasjonen (n = 53) var det totalt 27 (50,9 %, 95 % KI; 36,8 – 64,9) deltagere som responderte på behandling med tabelekleucel, hvorav 28,3 % fikk komplett respons.

Av disse var det 16 av 33 som responderte i SOT gruppen (48,5 %, 95 % KI; 30,8 – 66,5) og 11 av 20 som responderte i HCT gruppen (55,0 %, 95 % KI; 31,5 – 76,9).

3.6.1.2 Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved siste datakutt var 43,4 % av pasientene døde, for subgruppene var andelene 48,5 % og 35 % for hhv. SOT og HCT. Median overlevelse for ITT-populasjonen var 18,6 mnd. (95 % KI; 9,0 - NE). For HCT subgruppen var median OS ikke nådd, mens for SOT var median OS 16,4 mnd. Overlevelsen ved 2 år var estimert til 47,6 % for ITT-populasjonen. Effektdata for OS fra ALLELE-studien er presentert i tabellen under.

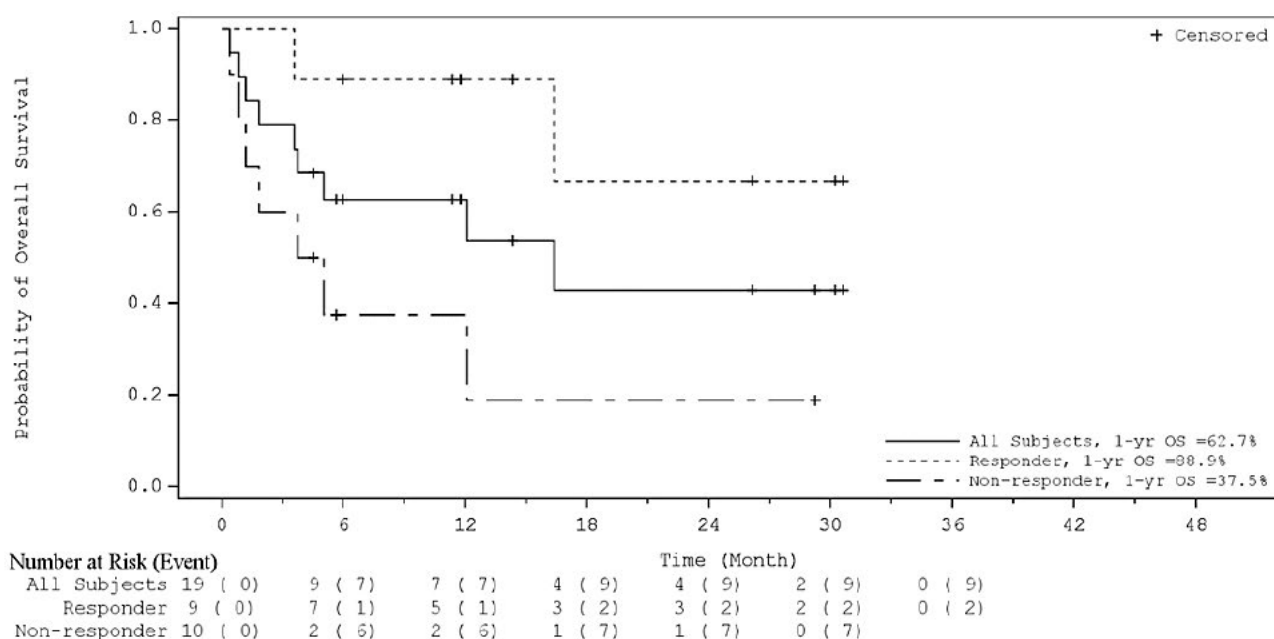
Tabell 12 Totaloverlevelse, resultater fra ALLELE, datakutt 29.07.2022 (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)

	SOT-R (N = 14)	SOT-R+C (N = 19)	SOT (N = 33)	HCT (N = 20)	ITT (N = 53)
Status, n (%)					
Død	7 (50,0)	9 (47,4)	16 (48,5)	7 (35,0)	23 (43,4)
Sensurert	7 (50,0)	10 (52,6)	17 (51,5)	13 (65,0)	30 (56,6)
Median oppfølgingstid, mnd. (min, maks)	8,4 (0,5, 42,2)	5,9 (0,4, 30,6)	7,8 (0,4, 42,2)	8,4 (1,0, 46,2)	7,8 (0,4, 46,2)
Median OS (mnd.) (95% KI)	18,4 (1,8, NE)	16,4 (3,5, NE)	16,4 (5,0, NE)	NE (5,7, NE)	18,6 (9,0, NE)
OS rate, %					
Ved 6 mnd. (95% KI)	69,2 (37,3, 87,2)	62,7 (37,2, 80,2)	65,4 (46,2, 79,2)	73,3 (46,8, 88,1)	68,1 (53,1, 79,1)
Ved 12 mnd. (95% KI)	52,7 (23,4, 75,5)	62,7 (37,2, 80,2)	57,9 (38,5, 73,1)	66,0 (38,5, 83,5)	60,6 (45,1, 73,0)
Ved 24 mnd. (95% KI)	39,6 (11,9, 66,8)	43,0 (16,6, 67,3)	41,6 (21,6, 60,5)	57,8 (29,8, 78,0)	47,6 (31,3, 62,3)

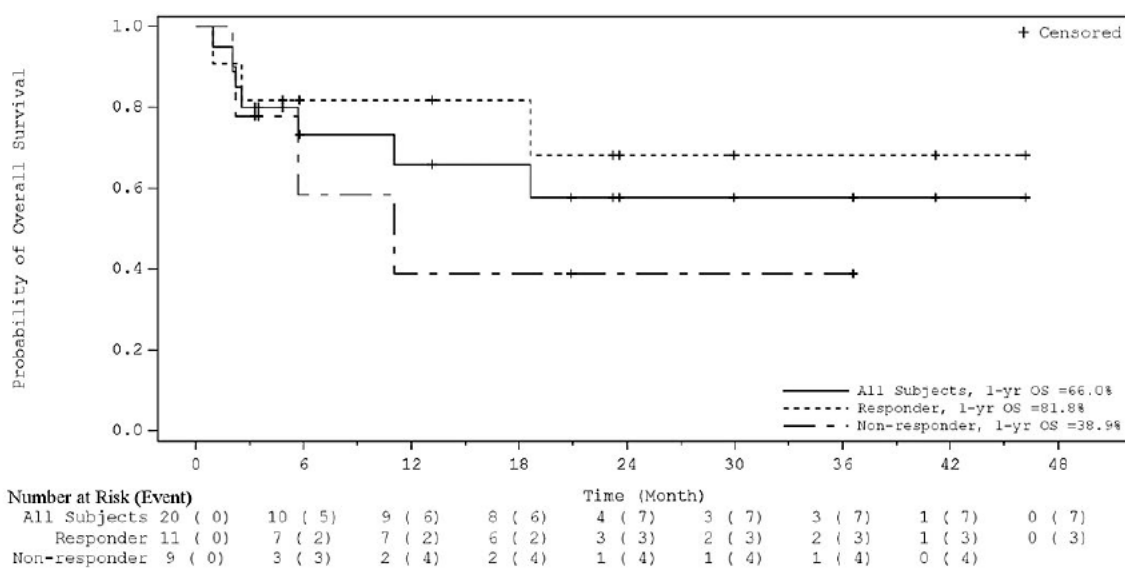
*datakutt 09.10.2023

Forkortelser: HCT, pasienter med EBV+ PTLD etter HCT; SOT-R+C, pasienter med EBV+ PTLD etter SOT og rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi; NE, ikke estimerbart; OS, totaloverlevelse.

Kaplan-Meier (KM) kurver for subgruppene SOT-R+C og HCT er vist i figurene under. I KM-kurvene er også pasientene videre inndelt i respondere (korte stiplede linjer) og ikke-respondere (lange stiplede linjer). Figur 2 viser KM-kurven for OS for SOT-R+C gruppen, mens Figur 3 viser KM-kurven for OS for HCT gruppen.



Figur 2 KM kurve for OS, resultater fra ALLELE for SOT-R+C subgruppen av pasienter (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)



Figur 3 KM kurve for OS, resultater fra ALLELE for HCT subgruppen av pasienter (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)

3.6.1.3 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Ved siste datakutt hadde 60,4 % av pasientene i ALLELE-studien hatt en PFS hendelse etter en median oppfølgingstid på 2,3 mnd. Median PFS for ITT populasjonen var 2,7 mnd. (95 % KI: 1,4 – 16,9 mnd.). Tabell 13 viser PFS-resultater fra ALLELE for de ulike subgruppene.

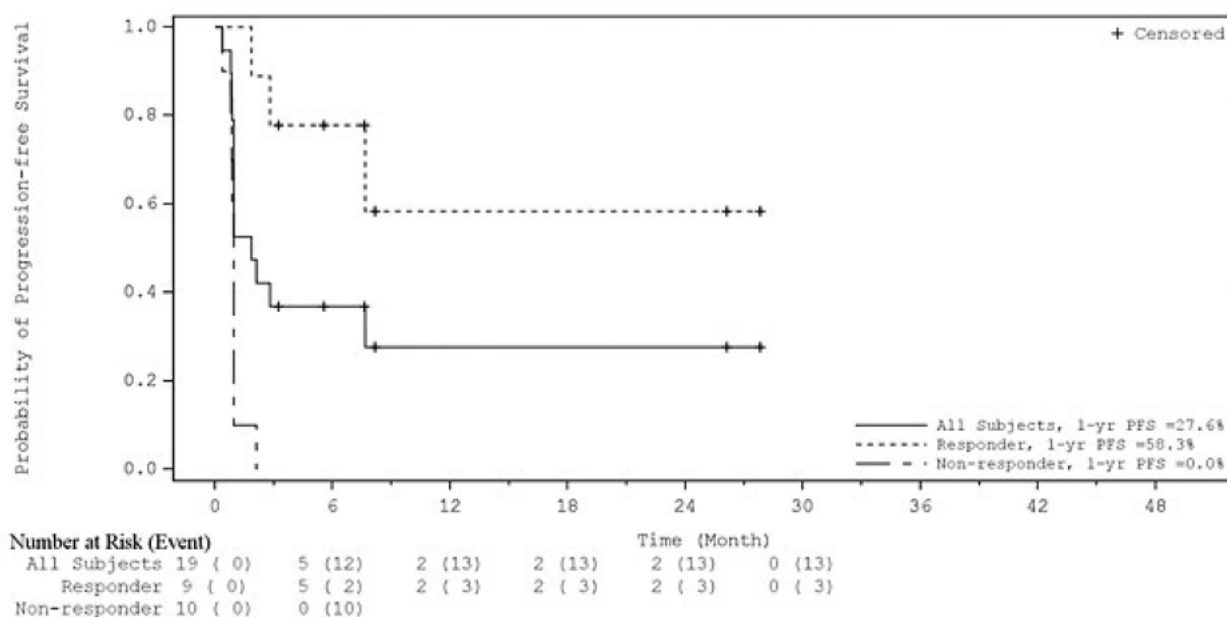
Tabell 13 PFS, resultater fra ALLELE, datakutt 29.07.2022 (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)

Per IORA	SOT-R (N = 14)	SOT-R+C (N = 19)	SOT (N = 33)	HCT (N = 20)	ITT (N = 53)
Status, n (%)					
Hendelser	8 (57,1)	13 (68,4)	21 (63,6)	11 (55,0)	32 (60,4)
Død	2 (14,3)	2 (10,5)	4 (12,1)	4 (20,0)	8 (15,1)
Progresjon	6 (42,9)	11 (57,9)	17 (51,5)	7 (35,0)	24 (45,3)
Sensurert	6 (42,9)	6 (31,6)	12 (36,4)	9 (45,0)	21 (39,6)
Median oppfølgingstid, mnd. (variasjon)	2,5 (0,03 - 26,1)	1,9 (0,4 - 27,8)	2,1 (0,03 - 27,8)	2,9 (0,03 - 24,2)	2,3 (0,03 - 27,8)
Median PFS (mnd.) (95 % KI)	3,3 (0,9, NE)	1,9 (1,0, NE)	2,4 (1,0, 7,7)	5,8 (1,2, NE)	2,7 (1,4, 16,9)
PFS rate (%)					
Ved 6 mnd. (95 % KI)	35,2 (11,2, 60,7)	36,8 (16,5, 57,5)	36,1 (19,8, 52,7)	48,6 (24,1, 69,3)	40,7 (26,8, 54,2)
Ved 12 mnd. (95 % KI)	35,2 (11,2, 60,7)	27,6 (8,8, 50,6)	31,0 (15,1, 48,3)	48,6 (24,1, 69,3)	37,6 (23,7, 51,4)
Ved 24 mnd. (95 % KI)	35,2 (11,2, 60,7)	27,6 (8,8, 50,6)	31,0 (15,1, 48,3)	19,4 (1,5, 52,6)	26,7 (12,1, 43,9)

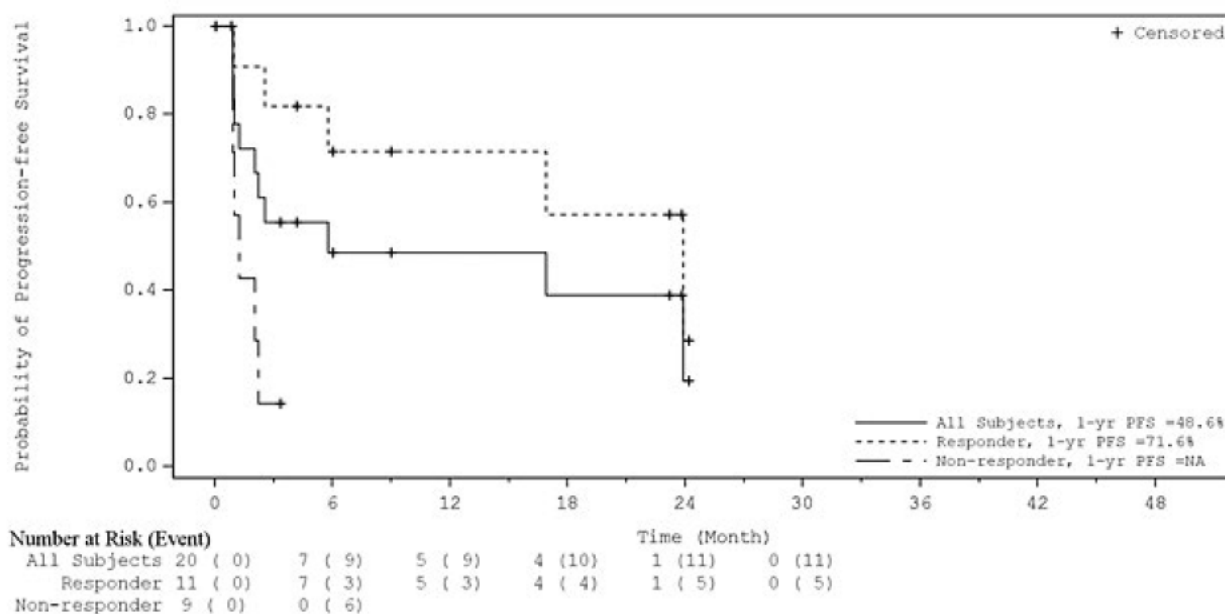
*datakutt 09.10.2023

Forkortelser: HCT, pasienter med EBV+ PTLD etter HCT; SOT-R+C, pasienter med EBV+ PTLD etter SOT og rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi; NE, ikke estimerbart; OS, totaloverlevelse.

KM-kurver for PFS for subgruppene SOT-R+C og HCT er vist i figurene under. PFS-kurvene er inndelt i respondere (korte stiplede linjer) og ikke-respondere (lange stiplede linjer). Figur 4 viser KM-kurven for PFS for SOT-R+C gruppen, mens Figur 5 viser KM-kurven for PFS for HCT gruppen.



Figur 4 KM kurve for PFS, resultater fra ALLELE for SOT-R+C subgruppen (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)



Figur 5 KM kurve for PFS, resultater fra ALLELE for HCT subgruppen (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)

3.6.1.4 Responsvarighet (DOR)

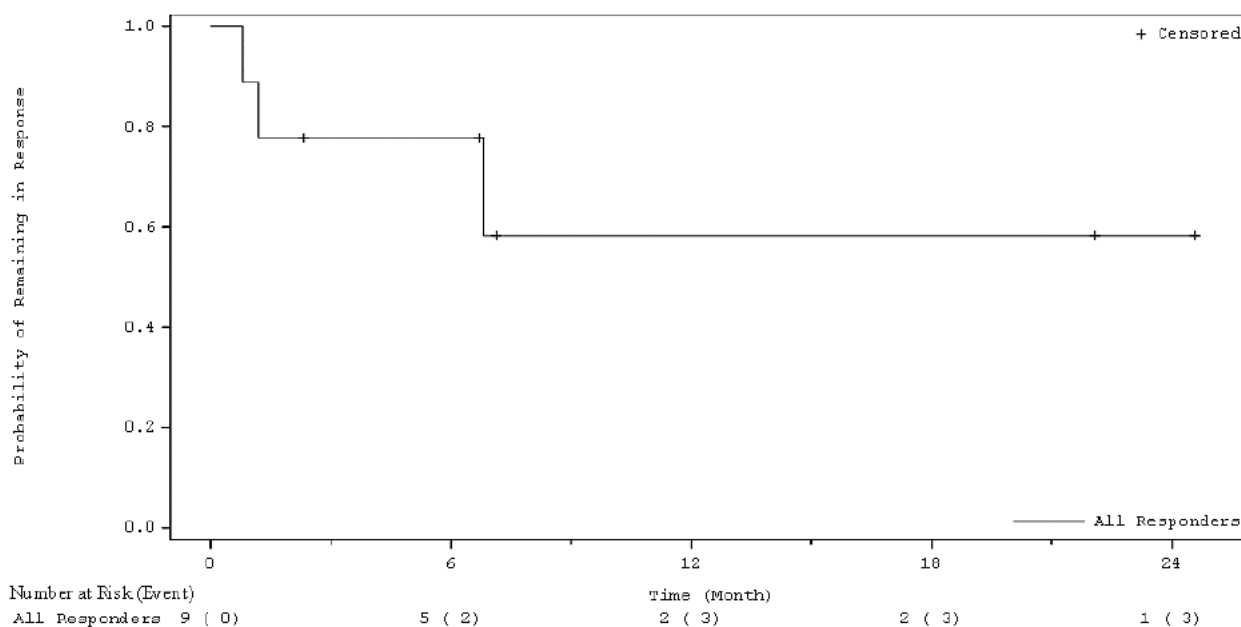
Responsvarighet ble definert som tid fra første respons til progresjon eller død. Totalt var det 27 pasienter som oppnådde komplett eller delvis respons og median responsvarighet var 23 måneder (95 % KI 3,8-NE) for ITT-populasjonen. Median responsvarighet er 23 måneder for HCT-pasientene, men er ikke nådd for SOT-pasientene. Tabell 14 viser en oversikt over resultatene for responsvarighet for de ulike subgruppene. Median oppfølgingstid fra første respons var 5,4 måneder (variasjon: 0,4 – 25,0).

Tabell 14 Responsvarighet for subgrupper i ALLELE (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)

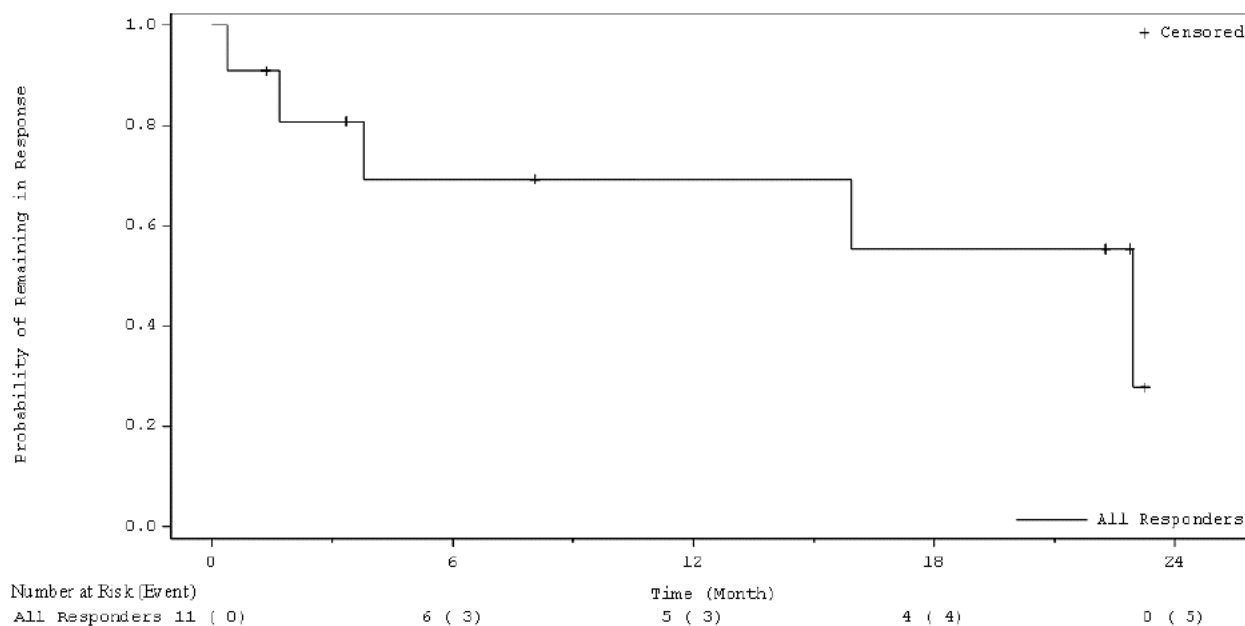
Per IORA	SOT-R (N = 7)	SOT-R+C (N = 9)	SOT (N = 16)	HCT (N = 11)	ITT (N = 27)
Median oppfølgingstid fra respons, mnd. (variasjon)	5,2 (0,6 - 25,0)	6,7 (0,8 - 24,6)	5,3 (0,6 - 25,0)	8,0 (0,4 - 23,3)	5,4 (0,4 - 25,0)
Median DOR, mnd. (95 % KI)	NE (2,5, NE)	NE (0,8, NE)	NE (2,5, NE)	23,0 (1,7, NE)	23,0 (3,8, NE)

Forkortelser: CI: konfidensintervall; DOR: responsvarighet; NE: ikke estimerbart

KM-kurver for DOR for subgruppene SOT-R+C og HCT er vist i figurene under. Figur 6 viser KM-kurven for DOR for SOT-R+C gruppen, mens Figur 7 viser KM-kurven for DOR for HCT gruppen.



Figur 6 KM kurve for DOR, resultater fra ALLELE for SOT-R+C subgruppen (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)



Figur 7 KM kurve for DOR, resultater fra ALLELE for HCT subgruppen (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)

3.6.1.5 Tid til respons

Tid til respons ble definert som tid fra første behandlingsdose til første respons av behandling. Median tid til respons var 1 mnd. for ITT-populasjonen (variasjon: 0,6 – 4,7).

DMPs vurdering av effekt

For aktuelle pasienter som har forsøkt tilgjengelig behandling, men har fått tilbakefall, er det få eller ingen effektive behandlingsalternativer tilgjengelig og prognosen er svært dårlig. Dette medfører at en randomisering til grupper hvor noen får en behandling som man vet at i de fleste tilfeller ikke vil være effektiv, kan være etisk problematisk. I tillegg er det, grunnet sjeldenheten av sykdommen, vanskelig å rekruttere pasienter i et antall som vil gi statistisk styrke til en randomisert studie. DMP vurderer at det derfor er å forvente at dokumentasjonen av effekt for tabelekleucel har en høy grad av usikkerhet.

På bakgrunn av tilbakemelding fra medisinske fageksperter vurderer DMP at det er mest hensiktsmessig å se til resultatene for hele ITT-populasjonen der hvor det er mulig, fremfor resultater for de ulike subgruppene. Responsraten for tabelekleucel på rundt 50 % fremstår god sammenlignet med forventet respons på dagens behandling (pola-BR og R-CHOP) som estimert av medisinske fageksperter med erfaring med pasientgruppen og tilgjengelig litteratur på feltet (1, 2). En foreløpig median responsvarighet for ITT-populasjonen på nærmere 2 år er en betydelig forbedring sammenlignet med dagens behandling. Medisinske fageksperter har spilt inn at 2 års oppfølging er en god milepæl for aggressive lymfomer. Medisinske fageksperter har også spilt inn en gjennomsnittlig behandlingstid for dagens behandling på kun et par måneder og forteller at få pasienter blir langtidsoverlevende (anslagsvis 10 %). Kort oppfølgingstid for pasienter med respons medfører usikkerhet i estimatet for responsvarighet og DMP vurderer at det ikke er mulig å komme til et troverdig estimat for responsvarighet eller vurdere hvorvidt behandlingen har kurativt potensiale.

For PFS og OS gjør kort oppfølgingstid og få pasienter at resultatene er beheftet med stor usikkerhet, det er få hendelser og få pasienter igjen «at risk» for store deler av KM-kurvene. Det er imidlertid en tydelig

separasjon av kurvene for respondere versus ikke-respondere i KM-estimatene for de ulike subgruppene. I ALLELE er det få pasienter som er fulgt opp i ≥ 2 år. Det er dermed ikke mulig å vurdere på nåværende tidspunkt hvorvidt tabelekleucel har kurativt potensiale og hvor stor en eventuell andel av langtidsoverlevende vil kunne bli. Dette gjør det krevende å kvantitativt vurdere nytten av tabelekleucel for norske pasienter over tid.

ALLELE-studien hadde ved datakuttet fra 2022 inkludert svært få pasienter, i subgruppene HCT og SOT-R+C var det henholdsvis 11 og 9 respondere, dette medfører en fare for tilfeldige variasjoner i resultatene. Små tilfeldige variasjoner hos deltagerne vil kunne gi vesentlige utslag på resultatene.

ALLELE er en pågående studie og usikkerheten rundt langtidseffekten av tabelekleucel vil kunne bli redusert over tid. Det vil også være usikkerhet knyttet til få deltagere, men MT-innehaver er forpliktet til å samle inn mer data på effekt og sikkerhet av tabelekleucel gjennom en observasjonell studie.

Ifølge de medisinske fagekspertene er det i dag utfordrende å gi videre behandling til pasienter med EBV⁺ PTLD med residiverende eller refraktær sykdom. Behandlingen i andre linje må generelt individualiseres med tverrfaglig oppfølging, og fagekspertene har spilt inn at pola-BR er den behandlingen som er mest brukt. Det finnes ikke effektdata for pola-BR til behandling av EBV⁺ PTLD, men en medisinsk fagekspert viser til effektdata fra RS002 som beskrivende for aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis. DMP vurderer at det ikke er mulig å sammenligne effektdata fra RS002 med ALLELE (se Kapittel 2.3), men mener at dataene fra RS002 understreker at den aktuelle pasientpopulasjonen har dårlig prognose og få tilgjengelige effektive behandlingsmuligheter.

Tross stor usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget, vurderer DMP at effekten av tabelekleucel er vesentlig bedre enn dagens behandling for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis selv om den ikke kan kvantifiseres.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

De fleste deltagerne (90,6%) opplevde behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelser (alle grader) i ALLELE. Uønskede medisinske hendelser av grad 3 eller høyere oppsto hos 73,6 % av deltagerne. I løpet av foreløpig oppfølgingstid var det ingen uønskede medisinske hendelser som førte til avbrytelse av behandling eller behandlingsrelatert død. Uønskede medisinske hendelser av spesiell interesse var tumor flare reaksjon, transplantat-mot-vert-sykdom, avstøtning av transplantasjonsorgan og benmargstransplantat, infusjonsrelaterte reaksjoner, infeksjoner, cytokinfrigjøringssyndrom, immunogenisitet, og immuneffektorcelleassosiert nevrotoxicitetssyndrom.

I ALLELE var det ingen deltagere som hadde fått noen av de nevnte uønskede medisinske hendelsene ved siste datakutt, bortsett fra to personer som fikk organ avstøtning i SOT gruppen og 3 personer fikk transplantat-mot-vert-sykdom i HCT gruppen.

Preparatomtalen rapporterer følgende sammendrag av sikkerhetsprofilen til tabelekleucel basert på data fra 340 pasienter med EBV⁺ PTLD og andre EBV-relaterte sykdommer: «De vanligste bivirkningene var pyreksi (31,1 %), diaré (26,2 %), fatigue (23,3 %), kvalme (18,4 %), anemi (16,5 %), nedsatt appetitt (15,5 %), hyponatremi (15,5 %), abdominal smerte (14,6 %), redusert nøytrofiltall (14,6 %), redusert antall hvite blodceller (14,6 %), forhøyet aspartataminotransferase (13,6 %), forstoppelse (12,6 %), forhøyet alaninaminotransferase (11,7 %), forhøyet alkalinfosfatase i blodet (11,7 %), hypoksi (11,7 %), dehydrering

(10,7 %), hypotensjon (10,7 %), nesetetthet (10,7 %) og utslett (10,7 %). De alvorligste bivirkningene var tumor flare-reaksjon (1 %) og transplantat-mot-vert-sykdom (4,9 %)» (20). Preparatomtalen presenterer også en uttømmende liste over uønskede medisinske hendelser. På bakgrunn av den foreløpig korte oppfølgingstiden skal Pierre Fabre årlig oppdatere EMA med informasjon om sikkerheten rundt tabelekleucel.

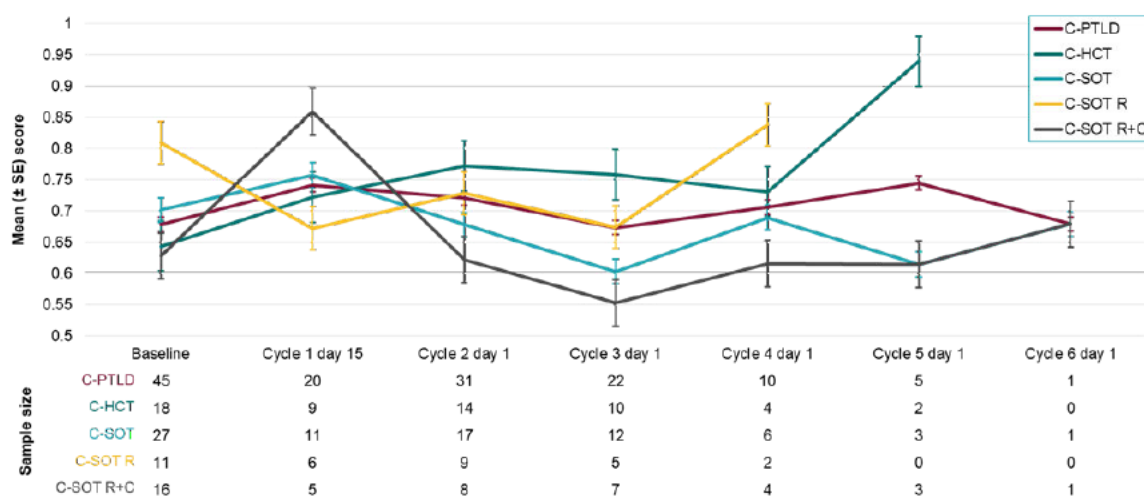
DMPs vurdering

DMP har ikke vurdert om sikkerhetsprofilen til tabelekleucel er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Det er kort oppfølgingstid og få pasienter inkludert i vurderingen av sikkerhet, og det medfører at sjeldne uønskede medisinske hendelser kan være utfordrende å oppdage. I innsendt dokumentasjon presenteres sikkerhet for tabelekleucel basert på ALLELE-studien og sikkerhet for R-CHOP er hentet fra litteraturen. DMP har ikke vurdert sikkerhet for R-CHOP eller pola-BR for aktuelle pasienter. Handlingsprogrammet beskriver imidlertid at dagens behandling er forbundet med høy behandlingsrelatert mortalitet. I ALLELE var det ingen behandlingsrelaterte dødsfall som ble knyttet til behandling med tabelekleucel, og i EPAR er det beskrevet at kun 4 pasienter (9 %) fikk en alvorlig behandlingsrelatert bivirkning. Basert på dette vurderer DMP at tabelekleucel tilsynelatende har en gunstig sikkerhetsprofil sammenlignet med dagens behandling, men understreker at sikkerhetsprofilen for tabelekleucel er usikker gitt det lave antallet pasienter som har mottatt behandlingen.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

EQ-5D-5L data har blitt samlet inn i ALLELE-studien som et eksplorativt sekundært endepunkt. Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble i ALLELE-studien målt på dag 1 og 15 i den første syklusen, dag 1 i de resterende syklusene, oppfølging 30 dager etter siste dose, oppfølging 180 dager etter siste dose, og i år 2. Av 49 pasienter har 45 pasienter (27 SOT og 18 HCT) svart på EQ-5D-5L ved baseline. Resultatene fra analysen av livskvalitetsdata er presentert i Figur 1. Ved baseline var det ikke vesentlig forskjell mellom SOT og HCT pasienters nyttevekter. Endringer fra baseline var negative for SOT pasienter og positive for HCT pasienter i syklus 2 og 3.



Figur 8 Gjennomsnittlig EQ-5D-5L nyttevekter i ALLELE-studien per syklus

4 Budsjettberegninger

4.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med tablekleucel ved EBV⁺ PTLD i Norge

Antall HCT pasienter som er aktuelle for behandling med metoden er antatt av Pierre Fabre som følger:

- Antall pasienter i Norge som fikk HCT i 2021 var 419, og av disse er 42 % (176 pasienter) antatt å være allogene basert på tall hentet fra litteraturen (21).
- PTLD insidens estimeres til mellom 0,8-1,7 % blant HCT pasienter (17). I mangel på norske data har Pierre Fabre valgt å bruke gjennomsnittlig insidens av PTLD fra Sverige og Danmark som er 2 % (4 pasienter) og redegjort for det i sin dokumentasjonspakke
- Videre estimerer de at ca. 50 % av alle HCT PTLD pasienter ikke responderer på behandling med rituksimab eller får tilbakefall basert på tall Pierre Fabre har hentet fra litteraturen (22).
- Basert på dette estimerer Pierre Fabre at 2 pasienter er aktuelle for behandlingen årlig.

Antall SOT pasienter som er aktuelle for behandling med metoden er antatt av Pierre Fabre som følger:

- Antall pasienter som fikk SOT i 2021 var 231 for nyre og 150 for andre organtransplantasjoner ifølge tall Pierre Fabre har hentet fra litteraturen.
- Pierre Fabre antar at insidensen av PTLD er 1,83 % etter nyretransplantasjon og mellom 0,14 % og 3,22 % for andre transplantasjoner på bakgrunn av tall fra Danmark og Finland som Pierre Fabre har brukt i sin dokumentasjonspakke.
- Med antakelsen om at 50 % av PTLD pasientene er EBV⁺ og at 33 % av pasientene progredierer eller ikke responderer på behandling, estimerer Pierre Fabre at 2 pasienter er aktuelle for behandlingen årlig (23-25).

EBV⁺ PTLD er en sjelden sykdom, og DMP anser antallet pasienter som forventes å bli behandlet med Eballo (tablekleucel) som svært usikkert. Pierre Fabre estimerer at totalt 4 pasienter kan bli behandlet med tablekleucel årlig. Medisinske fagekspertene mener det totale antallet virker rimelig, men den ene fageksperten vurderer at kun 1-2 av 10 aktuelle pasienter vil ha fått HCT, mens de resterende vil ha fått SOT.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at 4 pasienter årlig vil få behandling med tablekleucel dersom tablekleucel innføres, se Tabell 15. Dette er identisk til Pierre Fabre sitt anslag. Basert på tilbakemelding fra de medisinske fagekspertene legger DMP til grunn at komparator vil være pola-BR (polatumabvedotin + bendamustin + rituksimab for 75 % av de aktuelle pasientene, og R-CHOP for de resterende 25 % (se kapittel 3.5.2). I det første året antas det at 1 pasient vil kunne få behandlingen, mens de 3 resterende vil få komparator behandling. DMP legger da til grunn at 2 av disse vil få pola-BR og 1 R-CHOP

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Eballo (tablekleucel) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med dagens behandling i de første fem årene presenteres i Tabell 13. Dette gjelder for situasjonen der Eballo (tablekleucel) besluttes å tas i bruk. Dersom Eballo (tablekleucel) ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 16.

Tabell 15. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ebvallo (tabelekleucel) og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Ebvallo tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ebvallo (tabelekleucel)	1	4	4	4	4
R-CHOP	1	0	0	0	0
Pola-BR	2	0	0	0	0

Tabell 16. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Ebvallo (tabelekleucel) og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Ebvallo IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ebvallo (tabelekleucel)	0	0	0	0	0
R-CHOP	1	1	1	1	1
Pola-BR	3	3	3	3	3

4.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMPs budsjettsanalyse er basert på legemiddelkostnader for tabelekleucel, rituksimab, doksorubicin, syklofosfamid, vinkristin, prednisolon, polatuzumabvedotin, og bendamustin. Pakningene som inngår i budsjettanalysen er presentert i tabellen under.

Det er antatt relativ doseintensitet på 100 % for alle legemidler. Alle legemidlene i komparatoren med unntak av polatuzumabvedotin er basert på kroppsareal, mens polatuzumabvedotin er basert på vekt. Gjennomsnittsvekt og gjennomsnittlig kroppsareal er hentet fra ALLELE-studien (65,03 kg, 1,73m²).

Tabell 17 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP inkl. mva.*

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad pr. behandlingssyklus (NOK)
Tabelekleucel	Hetteglass 2 ml. IV	1.8 x 10 ⁷ to 7.3 x 10 ⁷	1 036 931,25*	3 110 793,75
Rituksimab	1400 mg IV	648,75 mg	18 920,10	18 920,10
Syklofosfamid	500 mg IV	1 297,5 mg	125,80	377,40

Doksorubicin	200 mg IV	86,5 mg	2 213,10	2 213,10
Vinkristin	1 x 2 mg IV	2,422 mg	507,60	1 015,20
Prednisolon	100 x 20 mg Oral	86,5 mg	269,90	90,00 5 doser
Bendamustin	5 x 100 mg IV	311,4 mg	15 665,50	12 532,40
Polatuzumabvedotin	140 mg IV	135 mg	141 206,90	141 206,90

*Basert på firmaets innsendte dokumentasjon, Firma har ikke søkt om maksimalpris i Norge

Kostnaden for tabletkleucel inkluderer ifølge Pierre Fabre legemiddelkostnaden, administrasjonen og klargjøringen av legemiddelet. Kostnaden for monitorering og administrasjon av legemiddelet beskrives av firmaet som ubetydelige. Firma har ikke søkt om maksimalpris i Norge. Listepriisen er oppgitt av firma til å være 829 545 kr per pakke, som tilsvarer 1 injeksjon. En behandlingssyklus består av 3 injeksjoner, og antallet behandlingssykluser varierer basert på responsstatus og type organtransplantasjon som vist i Tabell 18. Gjennomsnittet for hele pasientgruppen er 2,56 behandlingssykluser.

Antall sykluser av pola-BR kan variere, men i gjennomsnitt antar en medisinsk fagekspert at pasientene vil få 3 behandlingssykluser. DMP antar den samme behandlingsslengden for R-CHOP, dvs. 3 behandlingssykluser. En endring i behandlingsslengde for R-CHOP har lite innvirkning på budsjettkonsekvenser.

Tabell 18 Antall behandlingssykluser, ALLELE database, juli 2022 datakutt (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon)

	HCT (n = 20)		SOT R+C (n = 19)	
	Responder	Non-responder	Responder	Non-responder
n	11	9	9	10
Gjennomsnitt	3	2,44	3,67	1,2
Median	3	2	3	1
Minimum	1	1	2	1
Maksimum	5	5	6	2

Det er antatt at det ikke er deling av hetteglass. For bendamustine som har 5 hetteglass per pakning legger vi til grunn at 4 hetteglass brukes, men det siste i pakningen kan spares. DMP antar også at det ikke er deling av pakning med tabletter for prednisolon. I løpet av hele behandlingen, som i gjennomsnitt er 3

behandlingssykluser, trenger hver pasient 75 tabletter. DMP regner da en pakning per behandlingsløp, og 1/3 pakning per behandlingssyklus. DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra innsendt dokumentasjonspakke. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte. Som vist i Tabell 4 gis tablekleucel i 35 dagers sykluser og maksimalt antall sykluser er 6. Alle legemiddelutgiftene for tablekleucel vil dermed inntreffe i år 1. De samme antagelsene er gjort for legemidlene rituksimab, bendamustin og polatuzumabvedotin.

Tabell 19. Legemiddelutgifter per pasient per år for de ulike metodene inkl. mva. udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tabelekleucel	7 975 656	0	0	0	0
Pola-BR	517 978	0	0	0	0
R-CHOP	67 847	0	0	0	0

4.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for tablekleucel i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi ikke gjennomfører en kostnad-nytte-analyse.

4.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 15, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 19.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 20.

Tabell 20. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av tablekleucel til behandling av EBV⁺ PTLD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tabelekleucel blir innført	9 079 459	31 902 624	31 902 624	31 902 624	31 902 624
Tabelekleucel blir ikke innført	1 621 781	1 621 781	1 621 781	1 621 781	1 621 781
Budsjettvirkning av anbefaling	7 457 678	30 280 843	30 280 843	30 280 843	30 280 843

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til ca. 30 millioner NOK i det femte budsjettåret basert på en listepris oppgitt av firma og maksimal AUP inkludert mva. for øvrige legemidler. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Direktoratet for medisinske produkter, 16-08-2024

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Alexander Tingulstad
Ida Jonson
Per Anders Svor
Beatriz Luis
Saksutredere

Referanser

1. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
2. Yi JH, Jeong SH, Kim SJ, Yoon DH, Kang HJ, Koh Y, et al. Outcomes in Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Results from Two Prospective Korean Cohorts. *Cancer Res Treat*. 2023;55(1):325-33.
3. Haque T, Wilkie GM, Taylor C, Amlot PL, Murad P, Iley A, et al. Treatment of Epstein-Barr-virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA-matched allogeneic cytotoxic T cells. *Lancet*. 2002;360(9331):436-42.
4. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer Copyright 2019, The Editor(s) (if applicable) and The Author(s). 2019.
5. Bratass J. Post-transplantasjons lymfoproliferativ sykdom, PTLD 2021 [Available from: <https://gastroenterologen.no/2021/05/post-transplantasjons-lymfoproliferativ-sykdom-ptld/>].
6. Koff JL, Li JX, Zhang X, Switchenko JM, Flowers CR, Waller EK. Impact of the posttransplant lymphoproliferative disorder subtype on survival. *Cancer*. 2018;124(11):2327-36.
7. EMA. Preparatomtale Ebvallo 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/ebvallo-epar-product-information_no.pdf].
8. Socié G, Barba P, Barlev A, Sanz J, García-Cadenas I, Chevallier P, et al. Outcomes for patients with EBV-positive PTLD post-allogeneic HCT after failure of rituximab-containing therapy. *Bone Marrow Transplantation*. 2023;59(1):52-8.
9. Dharnidharka V, Thirumalai D, Jaeger U, Zhao W, Dierickx D, Xun P, et al. P1107: CLINICAL OUTCOMES OF SOLID ORGAN TRANSPLANT PATIENTS WITH EBV+ PTLD WHO FAIL RITUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY: A MULTINATIONAL, RETROSPECTIVE CHART REVIEW STUDY. *HemaSphere*. 2022;6:997-8.
10. Ullah A, Lee KT, Malham K, Yasinzai AQK, Khan I, Asif B, et al. Post-transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) in the US Population: Demographics, Treatment Characteristics, and Survival Analysis. *Cureus*. 2023;15(5):e39777.
11. Helsedirektoratet. Lymfekreft - handlingsprogram 2023 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram/behandling-ved-non-hodgkin-lymfom/b-celle-lymfom>].
12. Skovlund E. [Can we estimate the efficacy of drugs in observational studies?]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2021;141(3).
13. Raad H, Cornelius V, Chan S, Williamson E, Cro S. An evaluation of inverse probability weighting using the propensity score for baseline covariate adjustment in smaller population randomised controlled trials with a continuous outcome. *BMC Medical Research Methodology*. 2020;20(1):70.
14. Martin PJ, Counts GW, Jr., Appelbaum FR, Lee SJ, Sanders JE, Deeg HJ, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1011-6.
15. Graham CN, Watson C, Barlev A, Stevenson M, Dharnidharka VR. Mean lifetime survival estimates following solid organ transplantation in the US and UK. *J Med Econ*. 2022;25(1):230-7.

16. Evens AM, David KA, Helenowski I, Nelson B, Kaufman D, Kircher SM, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1038-46.
17. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, Fieuws S, Wlodarska I, Morscio J, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(11):2433-40.
18. Kumarasinghe G, Lavee O, Parker A, Nivison-Smith I, Milliken S, Dodds A, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in heart and lung transplantation: Defining risk and prognostic factors. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(11):1406-14.
19. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv.* 2022;6(2):533-43.
20. EMA. Ebvallo: European Medicines Agency; 2023 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ebvallo#ema-inpage-item-product-info>].
21. Eurostat. Surgical operations and procedures performed in hospitals by ICD-9-CM – historical data (1990-2016) 2022 [Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH_CO_PROC2_custom_4055990/default/table?lang=en].
22. García-Cadenas I, Yáñez L, Jarque I, Martino R, Pérez-Simón JA, Valcárcel D, et al. Frequency, characteristics, and outcome of PTLD after allo-SCT: A multicenter study from the Spanish group of blood and marrow transplantation (GETH). *Eur J Haematol.* 2019;102(6):465-71.
23. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *N Engl J Med.* 2018;378(6):549-62.
24. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(5):536-43.
25. Jagadeesh D, Tsai DE, Wei W, Bustamante JA, Wagner-Johnston ND, Berg S, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after solid organ transplant (SOT): A multicenter real world analysis (RWA) of 877 patients (pts) treated in the modern era. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(15_suppl):e20026-e.

Appendiks 1: Litteratursøk

Bakgrunn/formål for søket:

Formålet med litteratursøket var å samle kunnskap om behandlingslandskapet for PTLD etter HCT eller SOT. Pierre Fabre delte den systematiske litteraturgjennomgangen (SLR) i fire deler:

- klinisk effekt og sikkerhet
- helserelatert livskvalitet (HRQoL)
- kostnader/ressursbruk
- økonomiske evalueringer

Populasjonen av interesse var EBV⁺ PTLD etter HCT eller SOT for pasienter som har fått minst én tidligere behandling (for SOT-pasienter inkluderer tidligere behandling kjemoterapi der det er aktuelt). Det er i hovedsak søket som så på klinisk effekt og sikkerhet som omtales videre her, da DMP ikke har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse.

Kilder:

Databaser:

- Embase (1974 to present)
- MEDLINE (1946 to present)
 - MEDLINE Epub Ahead of Print
 - MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations
 - MEDLINE daily
- EBM Reviews
 - ACP Journal Club
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
 - Cochrane Database of Systematic Reviews
 - Cochrane Clinical Answers
 - Cochrane Methodology Register
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
 - HTA database
 - National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED)
- Econlit (1886 to present, cost and economic evaluation SLRs only)

Kongresser:

- American Society of Hematology (ASH)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- European Haematology Association (EHA)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- Transplantation and Cellular Therapy (TCT)
- European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
- American Association for Cancer Research (AACR)
- American Transplant Congress (ATC)
- International Conference on Malignant Lymphoma (ICML)

Nettsteder:

HTA websider:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>
- Scottish Medicines Consortium (SMC): <https://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), including the pan-Canadian Oncology Drugs Review (pCODR): <https://www.cadth.ca/>
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <https://www.aemps.gob.es/>
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): <https://www.aifa.gov.it/>
- Haute Autorité de Santé (HAS): <https://www.has-sante.fr/>
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG): <https://www.iqwig.de/>
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER): <https://icer-review.org/>
- US Food and Drug Administration <https://www.fda.gov/>
- European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en>

Registre for kliniske studier:

- US NIH registry & results database (<https://clinicaltrials.gov>)
- World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) registry (<http://apps.who.int/trialsearch/>)

Andre databaser/nettsider:

- EuroQoL website: <https://euroqol.org/> (HRQoL SLR only)
- University of Sheffield's SchARRHUD database: <https://www.scharrhud.org/> (HRQoL, cost/resource use, economic evaluation SLRs)
- CEA Registry: <http://healtheconomicsdev.tuftsmedicalcenter.org/cear2/search/search.aspx> (Economic evaluations SLR)
- RePEc website (EconPapers): <https://econpapers.repec.org/> (HRQoL, cost/resource use, economic evaluation SLRs)
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA): <https://database.inahta.org/>
- National Institute for Health Research (NIHR): <https://www.nihr.ac.uk/>

Søkestrategi/søkestreng:

Pierre Fabre har levert detaljert beskrivelse av søkestreng for hver av de fire søkene (klinisk, HRQoL, kostnader og ressursbruk og økonomisk evaluering) for de ulike databasene.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICOS):

Tabellen under viser inklusjons- og eksklusjonskriteriene anvendt på de publikasjonene som ble identifisert via første gjennomgang av titler og sammendrag (nivå 1 screening), gjennomgått av to uavhengige personer.

Tabell 21 Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICOS) for litteratursøket (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon).

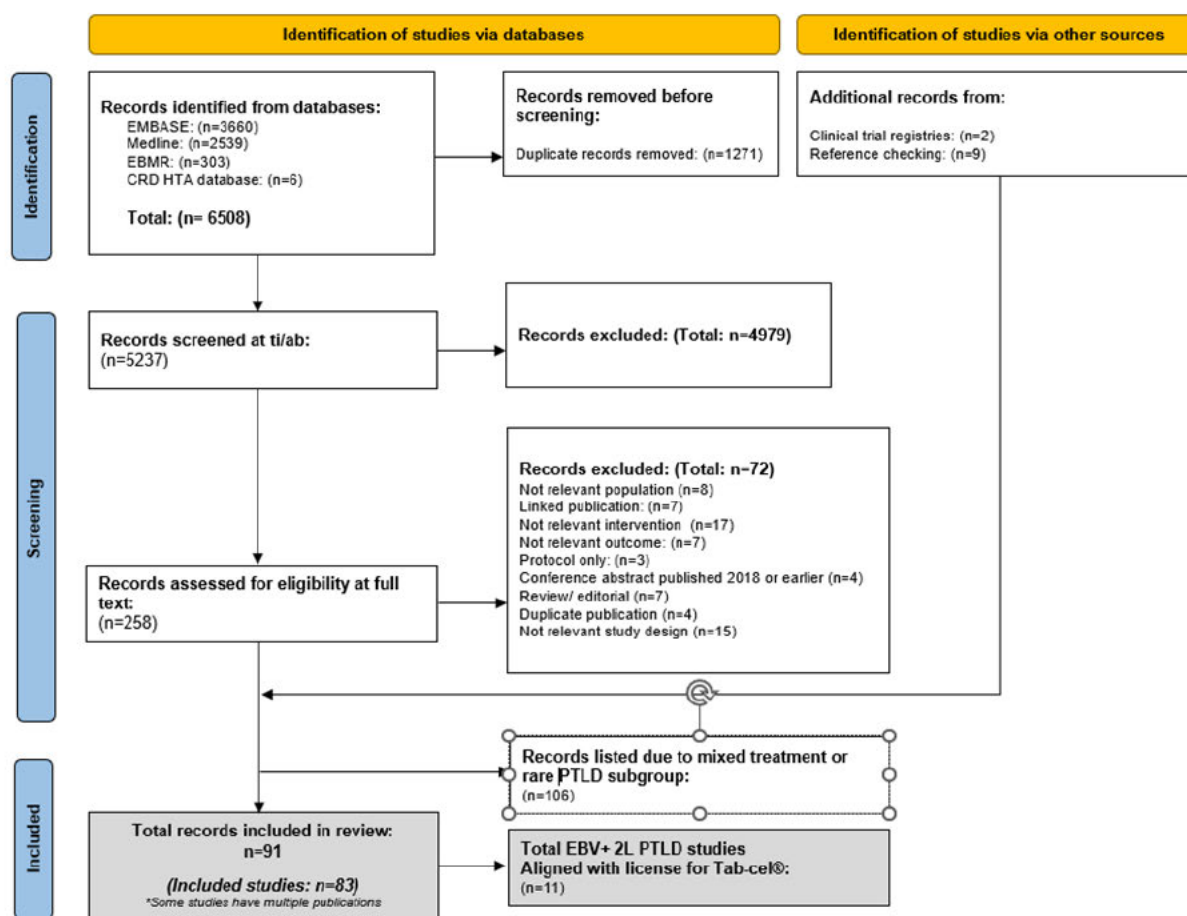
Criteria	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Patients of any age with PTLD following SOT or allogeneic HCT	
Intervention and comparators	Pharmacological treatments given to treat PTLD <i>Note: the HRQoL and cost/resource use reviews were not restricted by intervention</i>	Immunosuppression treatments not for PTLD Unclear treatments
Outcomes	Clinical review: <ul style="list-style-type: none"> - Median/mean overall survival (time to death) - Survival rates (yearly) (n/N %) - Mortality rates (n/N %) - Progression free survival (time to progression) - Response rates (overall response rate; objective response rate, complete response; partial response; progressive disease; stable disease; relapse) (n/N %) - TTR - DOR - All AE, all TR AE (n/N %) - All SAE, all TR SAE (n/N %) 	Clinical review: Individual AE unless specified

	<ul style="list-style-type: none"> - AE leading to mortality or discontinuation (n/N %) - Specified AE: <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia (all types) (n/N %) - Anaemia (n/N %) - Leukopenia (n/N %) - Infection (n/N %) - Nausea/vomiting (n/N %) - Thrombocytopenia (n/N %) - Peripheral neuropathy (n/N %) HRQoL/HSUV review: <ul style="list-style-type: none"> - Disease specific tools - HSUVs (and disutilities for relevant health states) derived using the following techniques: <ul style="list-style-type: none"> - Generic, preference-based instruments (e.g. EQ-5D, SF-6D) - Direct methods (e.g. TTO, SG, VAS) - Mapping algorithms allowing data from disease-specific/generic measures to be mapped to preference-based HSUVs - Cost/resource use studies: <ul style="list-style-type: none"> - Total costs (direct + indirect) - Direct costs (medical and non-medical) - Indirect costs, including but not limited to: <ul style="list-style-type: none"> - Work/opportunity loss - Travel time to appointments - Absenteeism/presenteeism - Healthcare resource utilisation CEA: <ul style="list-style-type: none"> - Summary costs and health outcomes (e.g. QALYs, LYG) - Cost-effectiveness estimates (e.g. incremental cost-effectiveness ratio) - Model structure and summary (including perspective, time horizon, and discounting) - Sources of key model inputs - Key cost drivers 	
Study design	<p>Clinical and HRQoL review:</p> <p>Randomised controlled trials Prospective non-randomised trials Prospective/retrospective cohort observational studies Cross sectional studies</p> <p>Cost/resource use studies: Prospective/retrospective cohort studies observational studies Cross sectional studies Budget impact model</p> <p>CEA, model- or trial-based analyses: CEA Cost-utility analysis Cost-benefit analysis Cost-minimisation analysis</p> <p>All reviews: SLRs[†]</p>	<p>Clinical review: Qualitative studies PTLD samples size <10 Case studies</p>
Subgroups of interest	<p>Patients who do not respond to first line rituximab Patients who do not respond to first line chemotherapy Patients who do not respond to first line rituximab and chemotherapy Patients with PTLD associated with Epstein Barr Virus</p>	
Publication date	<p>Clinical review: Any Cost, CEA studies and HRQoL: 2010 to present (Conference abstracts limited to 2019 onwards; systematic reviews limited to the past 5 years)</p>	

Seleksjon av studier

Ved nivå 2 screening og gjennomgang av fulltekstartiklene gjort av to uavhengige personer ble eksklusjon basert på samme kriterier som på nivå 1 screeningen, og gitt en eksklusjonskode som vist i figuren under (Records excluded). Ved begge nivåer av screening ble eventuelle avvik mellom de to reviewerne løst av en tredje person. Studier med "mixed treatment" (ulike intervensjoner for forskjellige pasienter i samme kohort) eller sjeldne sub-typer av PTLD ble også ekskludert («listed for reference»).

I PRISMA flytskjema vist under er studieseleksjonsprosessen for det kliniske søket illustrert.



Figur 9 PRISMA flytskjema for litteratursøket som omfattet klinisk effekt og sikkerhet (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon).

Inkluderte studier

Totalt 91 publikasjoner som rapporterte data fra 83 studier ble inkludert. Av disse var det 11 studier der pasientene var EBV-positive og hadde progrediert etter tidligere behandling. En beskrivelse av de 11 relevante studiene er listet opp i tabellen under.

Tabell 22 Beskrivelse av relevante inkluderte studier (Pierre Fabre, innsendt dokumentasjon).

Studie	Beskrivelse	Referanse
Children's Oncology Group (ANHL1522) (2021)	This study (2021) was a Phase 2 clinical trial that investigated the use of rituximab and latent membrane protein (LMP)-specific T-Cells to treat paediatric solid organ recipients with EBV+, CD20+ PTLD. Patients with newly diagnosed PTLD who achieved a complete response (CR) after induction with rituximab, received additional rituximab or biosimilar, while patients with newly diagnosed PTLD who did not achieve a CR after induction, all relapsed patients after induction, and all patients	ClinicalTrials.gov. Rituximab and LMP-Specific T-Cells in Treating Pediatric Solid Organ Recipients With EBV-Positive, CD20-Positive Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder [NCT02900976]. 2021. Available from:

	with refractory disease who received rituximab or biosimilar, received allogeneic LMP1/LMP2-specific cytotoxic T-lymphocytes. All patients were followed for up to 1 year. Progression-free survival (PFS), event-free survival, OS and response rate were all listed as outcomes but have not yet been reported according to the clinical trials record. All-cause mortality was 0/2 (0%) and 3/15 (20%); SAEs were 0/2 (0%) and 6/15 (40%) and AEs were 1/2 (50%) and 3/15 (20%) in the rituximab and LMP-TC arms respectively. Before the use of allogeneic LMP1/LMP2-specific cytotoxic T-lymphocytes, chemotherapy was not used, and it was not reported if its use was judged inappropriate. Chemotherapy may be avoided for some paediatric patients. However, it remains unclear if the population of this study aligns with the population for which Tab-cel is indicated.	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02900976 . Accessed on: 7.4.2022
Dharnidharka (2021)	Dharnidharka (2021) was a retrospective cohort study that assessed the outcomes of patients with EBV+ PTLD following SOT, who were relapsed or refractory to rituximab and chemotherapy. Of the 86 patients, 49 (57%) received chemotherapy following rituximab monotherapy while 37 (43%) patients received chemotherapy concurrently with rituximab. Patients relapsed or refractory to the rituximab and chemotherapy then went on to receive best supportive care. Overall, 63 (73.3%) patients died (PTLD-specific mortality: 41 (65.1%); treatment-related mortality: 10 (15.9%)). Median OS was 15.5 months (95% confidence interval [CI]: 8.2, 22.9) from PTLD diagnosis and 4.1 months (95% CI: 1.9, 8.5) from when patients became relapsed or refractory following rituximab and chemotherapy. No adverse events were reported.	Dharnidharka V, Thirumalai D, Jaeger U, Zhao W, Dierickx D, Xun P, et al. Clinical Outcomes of Solid Organ Transplant Patients with Epstein-Barr Virus-Driven (EBV +) Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) Who Fail Rituximab Plus Chemotherapy: A Multinational, Retrospective Chart Review Study. <i>Blood</i> . 2021;138(Supplement 1):2528.
Dobrovina (2012)	Dobrovina (2012) was a prospective cohort study evaluating the use of HLA-compatible donor leukocyte infusions (DLIs) and HLA-disparate EBV-specific T cells (EBV-CTLs) for EBV+ PTLD in adult HCT. In patients receiving DLIs, ORR was 73%. Nine of the 30 had received prior rituximab. In patients receiving EBV-CTLs, ORR was 68%. Thirteen of the 19 received prior rituximab. The cumulative incidences of EBV-specific mortality at 12 months were 24% and 21% for patients treated with DLIs and EBV-CTLs, respectively. No immediate adverse reactions were observed due to either of the cell therapies. The median follow-up of patients was 80 months.	Dobrovina E, Oflaz-Sozmen B, Prockop SE, Kernan NA, Abramson S, Teruya-Feldstein J, et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>Blood</i> . 2012;119(11):2644-56.
Garcia-Cadenas (2019)	Garcia-Cadenas (2019) was a retrospective cohort study investigating the use of chemotherapy or T-cell therapy (HLA-matched third party EBV-CTLs, unselected DLIs, or donor derived EBV specific CTLs) in treating EBV+ PTLD in patients who had not responded to first-line rituximab, alone or in combination with reduced immunosuppression. The study assessed both adult and paediatric patients who had previously received a HCT. ORR was 37% for the patients who received chemotherapy following rituximab and 40% for those who received T-cell therapy. ORR follow-up time was not reported. No adverse events were reported for patients receiving second line treatment.	Garcia-Cadenas I, Yanez L, Jarque I, Martino R, Perez-Simon JA, Valcarcel D, et al. Frequency, characteristics, and outcome of PTLD after allo-SCT: A multicenter study from the Spanish group of blood and marrow transplantation (GETH). <i>European Journal of Haematology</i> . 2019;102(6):465-71.
Luo (2020)	Luo (2020) was a retrospective cohort study that assessed DLI, EB-CTLs and chemotherapy second-line therapy for EBV+ PTLD in adult and paediatric patients who had previously undergone HCT. Patients had received first-line rituximab therapy. During the median follow-up of 365 days (range: 54–2,659), the OS of the patients was 25%, 37.5% and 100% for DLI, EBV-CTLs and chemotherapy respectively. No adverse events were reported.	Luo XY, Mo XD, Xu LP, Zhang XH, Wang Y, Liu KY, et al. A retrospective analysis on anti-CD20 antibody-treated Epstein-Barr virus-related posttransplantation lymphoproliferative disorder following ATG-based haploidentical T-replete hematopoietic stem cell transplantation. <i>Annals of Hematology</i> . 2020;99(11):2649-57.
Sanz (2021)	Sanz (2021) was a retrospective analysis of EBV+ PTLD adult patients who had received a HCT and were relapsed or refractory to rituximab or	Sanz J, Storek J, Socie G, Thirumalai D, Guzman-Becerra N, Xun P, et al. Clinical

	<p>rituximab plus chemotherapy. During a median follow-up of 1.7 months where patients received BSC, the OS of the patients was 1.7 months (95% CI: 1.1, 2.3) from PTLD diagnosis and 0.7 months (95% CI: 0.3, 1) from first-line rituximab failure. Seventy-four (91.4%) out of 81 patients died. No specific adverse events were reported.</p>	<p>Outcomes of Patients with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation Who Fail Rituximab: A Multinational, Retrospective Chart Review Study. <i>Blood</i>. 2021;138(Supplement 1):1454.</p>
Styczynski (2013)	<p>Styczynski (2013) was a retrospective cohort study investigating the use of rituximab and chemotherapy in adult and paediatric EBV+ PTLD patients who had received a HCT. Rituximab was given as first line therapy, and patients who did not achieve a CR received chemotherapy. In patients who received rituximab and chemotherapy 16 (51.6%) were described as 'alive from PTLD' and 11 (35.5%) were 'alive total'. No specific adverse events were recorded.</p>	<p>Styczynski J, Gil L, Tridello G, Ljungman P, Donnelly JP, Van Der Velden W, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: A study from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. <i>Clinical Infectious Diseases</i>. 2013;57(6):794-802.</p>
Kazi (2019)	<p>Kazi (2019) was a retrospective cohort study investigating the use of T-cell therapy in adults and paediatric solid organ and HCT recipients who had developed PTLD. It was unclear whether patients were EBV positive or negative although in practice, PTLD, which arises from HCT, is most often EBV+. All patients received prior rituximab therapy and a proportion received chemotherapy. T-cell therapy (viral-specific cytotoxic lymphocytes) was given to those who were refractory to rituximab and to reduced immunosuppression, mainly to patients not being considered fit enough for further chemotherapy. The ORR was 46, 75 and 59% for patients who underwent HCT, SOT, and the overall participants (HCT + SOT combined), respectively. Median OS after 6-years follow-up was 0.1 years (95% CI: 0.05, 0.15) for HCT recipients, and 3.87 years (95% CI: 0.00, 8.66) for SOT recipients. Cytotoxic T-cell lines were well tolerated with only two cases of mild cutaneous GvHD observed and a temporary worsening of neurological symptoms.</p>	<p>Sajida K, Abhinav M, Gwen W, Kirsty C, Richard B, Neil M, et al. Long-term follow up after third-party viral-specific cytotoxic lymphocytes for immunosuppression- and Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease. <i>Haematologica</i>. 2019;104(8):e356-e9.</p>
Prockop 2020	<p>Prockop 2020 was a Phase 2 clinical study that investigated whether adoptive transfer of donor-derived EBV-CTLs could eradicate EBV-PTLD after transplantation of HCT or SOT. The EBV-CTL cell was Tab-cel®; this is a Tab-cel® phase 2 study (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01498484). Recipients of HCT (n=33) or SOT (n=13) with EBV+ PTLD who had failed rituximab were treated with third party EBV CTLs (three weekly infusions and 3 weeks of observation). ORR was achieved in 68% of HCT patients and 54% SOT patients. Probabilities of OS were 57% and 54% for HCT and SOT respectively. In terms of safety, no HCT or SOT recipient exhibited evidence of graft rejection or required treatment for a flare of GvHD.</p>	<p>Prockop S, Doubrovina E, Suser S, Heller G, Barker J, Dahi P, et al. Off-the-shelf EBV-specific T cell immunotherapy for rituximab-refractory EBV-associated lymphoma following transplantation. <i>Journal of Clinical Investigation</i>. 2020;130(2):733-47.</p>
Prockop (2020)	<p>Prockop (2020) was a Phase 3 clinical study (ALLELE), evaluating T-cell therapy for adult and paediatric EBV+ PTLD patients who were recipients of SOT or HCT. Patients received Tab-cel® therapy following failure first line rituximab with or without chemotherapy. The ORR was 50% for both HCT and SOT recipients over a 6-month follow-up period. The median OS was 16.4 months (95% CI: 3.5, not estimated [NE]) for SOT recipients over 8 months' follow-up, and 18.4 months (95% CI: 6.9, NE) overall for HCT and SOT recipients over 9.4 months' follow-up. Median OS for HCT recipients only was not reached during the 10.6 months' follow-up. Serious treatment emergent AEs (TEAEs) were reported in 62.5% of SOT</p>	<p>Prockop SE, Reshef R, Tsai DE, Bunin N, Abu-Arja R, Mahadeo KM, et al. Long-Term Outcomes of Patients with Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disease Following Solid Organ Transplant or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Treated with Tabelecleucel in a Multicenter Expanded Access Program Study. <i>Biology of Blood and</i></p>

	and 57.1% of HCT patients. Fatal TEAEs were reported in 16.7% of SOT and 7.1% of HCT pts; none of which were related to study treatment. Tab-cel [®] therapy was well-tolerated with no reports of tumour flare reaction and no confirmed evidence for graft vs host disease, organ rejection, infusion reactions, or cytokine release syndrome.	Marrow Transplantation. 2020;26(3):S61-S2.
Prockop 2021	Prockop 2021 was a multi-centre expanded access program assessing long-term outcomes of patients with EBV+ PTLD following SOT (n=12) or HCT (n=14) who were treated with Tab-cel [®] . Patients who were relapsed/refractory to rituximab and/or chemotherapy received Tab-cel [®] in 5-week cycles. Patients received Tab-cel [®] 1.6–2x10 ⁶ cells/kg intravenously on Days 1, 8, and 15 and were assessed on Day 28. Patients were treated until maximal response (with up to 4 Tab-cel [®] restrictions), unacceptable toxicity, or withdrawal of consent. ORR was 85% in SOT patients and 50% in HCT patients, while 2-year OS was 83% (95% CI: 46, 95) and 60% (95% CI: 29, 81). Patients were followed for a median 3 months (range: 1–25) and 15 months (range 3–25) for SOT and HCT respectively. No Tab-cel [®] related adverse events led to treatment discontinuation or death. In addition, no cytokine release syndrome, organ rejection or tumour flare adverse events were reported.	Prockop S, Mahadeo KM, Beitinjaneh A, Choquet S, Stiff P, Reshef R, et al. Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study of Tabelecleucel for Solid Organ or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients with Epstein-Barr Virus-Driven Post Transplant Lymphoproliferative Disease after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (ALLELE). Blood. 2021;138(Supplement 1):301.

Datauttrekk:

Litteratursøket ble gjennomført i februar i 2022. En person gjennomførte datauttrekk, og dataene ble kvalitetssjekket av en annen person. For alle inkluderte studier ble data trukket ut og rapportert i henhold til «Synthesis without meta-analysis» (SWiM) retningslinjer. Detaljer rundt studie og studiedesign, pasientpopulasjon (tidligere behandling, voksne/barn/miks), PTLD type (HCT/SOT og type SOT), detaljert om behandling og endepunkter (PFS, OS, respons og sikkerhet der dette ble rapportert) ble ekstrahert til Microsoft Excel fra alle publikasjonene. Data og endepunkter for subgrupper ble ekstrahert dersom tilgjengelig.

Kvalitetsvurdering:

Risiko for bias for alle de 83 inkluderte studiene i det kliniske søket ble vurdert ved bruk av “Cochrane risk of bias tool for non-randomised studies of interventions” (ROBINS-I) verktøyet. 23 studier ble vurdert til lav risiko for bias, 18 til moderat risiko og 18 til alvorlig risiko for bias. For 24 av studiene var det ikke nok tilgjengelig informasjon til å gjøre en vurdering.

Konklusjon:

Pierre Fabre har konkludert med at det var få studier av høy kvalitet som var godt rapportert og undersøkte farmakologisk behandling av PTLD. Flertallet var små, retrospektive og observasjonelle studier, og mange rapporterte ikke tydelig behandlingslinje eller EBV-status.

DMPs vurdering:

Litteratursøket var omfattende, grundig beskrevet og inklusjonskriteriene var relevante, men det var allerede over ett år gammelt ved innsending. DMP vurderer at litteratursøket burde vært oppdatert, men aksepterer innsendt søk.

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Pierre Fabre takker for muligheten til å kommentere på Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rapport i forbindelse med Metodevurdering av tablekleucel (Ebvallo) til behandling av pasienter med tilbakefall av eller refraktær EBV+ PTLD etter minst en tidligere behandling.

Vi anerkjenner at det i denne saken foreligger et begrenset datagrunnlag, noe som også er naturlig ettersom Epstein-Barr virus-positiv post-transplantasjons-lymfoproliferativ sykdom (EBV⁺ PTLD) er en ultra-sjelden tilstand men med et stort udekket medisinsk behov for nye behandlingsalternativer. De data som foreligger er imidlertid positive og viser at effekten av tablekleucel er vesentlig bedre enn dagens behandling for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis.

Vi vill gärna återigen poängtera att det antas at det er om lag 4 pasienter som får residiverende/refraktær EBV+ PTLD i Norge årlig. Även om en usikkerhet är knutet til tallfestingen är patienterna få till antal och i extremt behov av ytterligare behandlingsalternativ – kostanden i att introducera tablecluecel på den norska markanden i förhållande till förmodad bli relativt begränsad.

Videre vil det være lite usikkerhet knyttet til budsjettkonsekvens ved en positiv beslutning ettersom pasientantallet er ekstremt lavt og behandlingen vil avsluttes når pasienten ikke lenger har nytte av behandlingen.

Pierre Fabre håper på att dessa patienter kan komma att få tilgand till denna behandling.