

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

## Notat – Nye 5 års data for Yescarta (ID2017\_105 og ID 2019\_143)

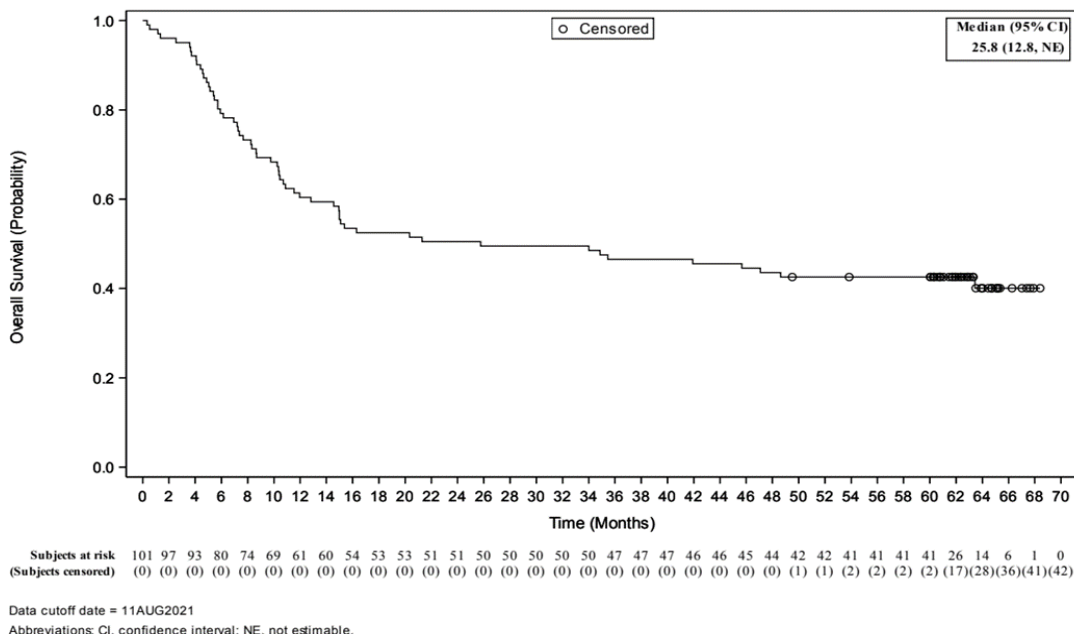
<b>Til:</b>	Sekretariatet Nye Metoder
<b>Fra:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Dato:</b>	20.09.2022

Legemiddelverket viser til metodevurdering av axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta) i 2019 (ID2017\_105) og revurdering i 2020 (ID2019\_143). Klinisk effekt og sikkerhet av axi-cel ved residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (r/r PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling, er undersøkt i fase 2-studien ZUMA-1. Den første metodevurderingen av axi-cel i 2019 var basert på 2-årsdata fra ZUMA-1, og revurderingen i 2020 var basert på 3-årsdata. Axi-cel er besluttet ikke innført av Beslutningsforum, og i beslutningen av 26-04-2021 står følgende: «Det er fortsatt betydelig usikkerhet om langtidseffekten av behandlingen, prisen er for høy og modell for prisavtale er ikke akseptabel».

Nå foreligger 5-årsdata fra ZUMA-1 (datakutt 21-08-21) med en median oppfølgingstid<sup>1</sup> på 25,8 måneder (minimum 0,3, maksimum 68,4) i miTT-populasjonen. Når beregning av oppfølgingstid baseres på tidspunkt fra infusjon av axi-cel til data cut-off dato, uavhengig av om pasientene fortsatt er i live eller ikke, er median «potensiell» oppfølgingstid<sup>2</sup> 63,1 måneder. Median OS i miTT-populasjonen er 25,8 måneder (95 % KI: 12,8 – ikke estimerbar), og uendret siden forrige metodevurdering (3-årsdata). OS-rate ved 5 år er 42,6 % (95 % KI 32,8 – 51,9), mens OS-rate ved 3 år var 46,5 % (95 % KI: 36,6 – 55,9).

<sup>1</sup> Actual follow-up time from axicabtagene ciloleucel dose as time from the first dose of axicabtagene ciloleucel to date of death or the last date known alive. (death date or last date known alive - axicabtagene ciloleucel treatment date + 1)/(365.25/12).

<sup>2</sup> Potential follow up time is calculated as (the cutoff date - the axicabtagene ciloleucel first infusion date + 1)/30.4375.



Figur 1 Totaloverlevelse (OS) for mITT-populasjonen (n=101) i ZUMA-1, datakutt 11-08-2021.

Etter år 3 har det vært ytterligere fem dødsfall i ZUMA-1, se tabellen under. Av disse var det 3 pasienter som døde i år 4, og deretter 1 pasient i år 5 og 1 pasient etter år 5.

Tabell 1 Dødsfall i ZUMA-1, mITT-populasjonen (n=101)

n (%)	Total N=101	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Year >5
Patients who died	59 (58)	40 (40)	10 (10)	4 (4)	3 (3)	1 (1)	1 (1)
Primary cause of death							
Progressive disease <sup>a</sup>	45 (45)	32 (32)	9 (9)	3 (3)	0	1 (1)	0
Other <sup>b</sup>	9 (9)	5 (5)	0	1 (1)	3 (3)	0	0
Adverse event <sup>c</sup>	4 (4)	3 (3)	1 (1)	0	0	0	0
Secondary malignancy	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (1)

<sup>a</sup> During ongoing safety monitoring after the data cutoff, one event of CNS lesion which was not amenable to biopsy was reported. Treatment for presumed progressive disease for diffuse large B-cell lymphoma was initiated by the investigator. <sup>b</sup> Events included infection (n=3), cardiac arrest (n=2), pulmonary nocardiosis (n=1), sepsis (n=1), complications of allogeneic transplant for previous treatment-related MDS not related to axi-cel (n=1), and unknown (n=1). <sup>c</sup> Two events had no causal relationship (sepsis, pulmonary embolism) and 2 events were related to axi-cel (brain injury due to cardiac arrest and hemophagocytic lymphohistiocytosis). Axi-cel, axicabtagene ciloleucel; CR, complete response; LBCL; large B-cell lymphoma; MDS, myelodysplastic syndrome.

Legemiddelverket har sammenlignet oppdaterte OS-data fra ZUMA-1 med ekstrapolerte OS-data i kostnad-per-QALY analysen som var Legemiddelverkets grunnanalyse i forrige metodevurdering (ID2019\_143). I forrige metodevurdering ble OS ekstrapolert basert på 3-årsdata fra ZUMA-1. Nå foreligger studiedata for ytterligere to år.

Tabell 2 OS-rater i ZUMA-1 og helseøkonomiske analyse (Legemiddelverkets grunnanalyse, ID2019\_143) for mITT-populasjonen

	OS-rater i ZUMA-1 (n=101)	OS-rater i helseøkonomisk analyse (ID2019_143)
<b>1 år</b>	60 %	61 %
<b>2 år</b>	51 %	50 %
<b>3 år</b>	47 %	47 %
<b>42 mnd</b>	46 %	46 %
<b>48 mnd (4 år)</b>	44 %	45 %
<b>54 mnd</b>	43 %	44 %
<b>60 mnd (5 år)</b>	43 %	44 %
<b>10 år</b>	---	40 %
<b>20 år</b>	---	34 %

Framskrivningen av OS, og potensialet for kurasjon, er en av de viktigste usikkerhetene i analysene av kostnadseffektivitet for axi-cel. De oppdaterte OS-dataene fra ZUMA-1 følger i hovedsak den framskrivningen av OS som ble gjort i Legemiddelverkets grunnanalyse i forrige metodevurdering. Pasientene i studien er nå fulgt opp i 5 år, og nye OS data vil redusere usikkerheten noe i den inkrementell kostnad-effektbrøken (IKER) for axi-cel sammenlignet med kjemoterapi som ble beregnet basert på 3-årsdata fra ZUMA-1 (ID2019\_143). Estimaten for langtidsoverlevelse (>5 år) i modellen er fortsatt ikke bekreftet av kliniske data. I Legemiddelverkets grunnanalyser ble IKER beregnet til 1,04 millioner NOK/QALY for ITT-populasjonen (innrullerte pasienter) og 1,06 millioner NOK/QALY for MITT-populasjonen (infuserte pasienter). Disse beregningene er basert på maksimalpris (AUP) uten mva.

Legemiddelverket har ikke ekstrapolert OS-data på nytt eller gjort nye helseøkonomiske analyser basert på de oppdaterte studiedataene fra ZUMA-1.

Øvrige begrensninger i dokumentasjonsgrunnlaget, som er påpekt i de tidligere vurderingene, gjelder fortsatt. Studien ZUMA-1 har enkeltarmet studiedesign og er relativt liten (111 innrullerte pasienter, 101 infuserte pasienter), og mangelen på kontrollarm gjør det ikke mulig å sammenligne resultater fra denne studien med resultater fra komparatorstudiene uten stor grad av usikkerhet.