
AXICABTAGENE CILOLEUCEL (YESCARTA)

BEHANDLING AF DIFFUS STORCELLET B-CELLE-LYMFOM

AMGROS 30. april 2019

OPSUMMERING

Baggrund

Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) er en genetisk modificeret autolog anti-CD19 chimeric antigenreceptor (CAR) T-celleterapi indiceret til behandling af patienter med refraktær eller recidiverende diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Gilead Science.

Analyse

I analysen af meromkostninger per patient sammenlignes behandling med axicabtagene ciloleucel (Yescarta) med bedste tilgængelige behandling for voksne patienter (> 18 år) med relaps eller refraktær DLBCL efter to eller flere linjer af systemisk behandling. I analysen sammenlignes behandling med axicabtagene ciloleucel (Yescarta) med behandling med komparator bestående af DHAP, GDP og ICE.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de inkrementelle omkostninger per patient ved brug af axicabtagene ciloleucel (Yescarta) sammenlignet med komparator bestående af DHAP, GDP og ICE. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet, som Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) ca. [REDACTED] per patient sammenlignet med komparator bestående af DHAP, GDP og ICE. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 3,05 mio. DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af axicabtagene ciloleucel (Yescarta) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 100 mio. DKK i år 5.

Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med axicabtagene ciloleucel (Yescarta) er forbundet med meget høje inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med komparator bestående af DHAP, GDP og ICE. De inkrementelle omkostninger drives primært af prisen på axicabtagene ciloleucel (Yescarta).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
ALL	Akut lymfatisk Leukæmi
DHAP	Dexamethason, cytarabin og cisplatin
DKK	Danske kroner
DLBCL	Diffus storcellet B-celle-lymfom
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
GDP	Gemcitabin, dexamethason og cisplatin
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
SoC	Standardbehandling
KOL	Key Opinion Leader
ICE	Ifosfamid, carboplatin og etoposide
IVIG	Immunglobulin indgivet intravenøst

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med axicabtagene ciloleucel (Yescarta)	6
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	14

3 Resultater	16
3.1 Ansøgers hovedanalyse	16

4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsoptag	17
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	17
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	18

5 Diskussion	19
---------------------	-----------

6 Referencer	20
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Gilead Sciences Inc.
Handelsnavn:	Yescarta
Generisk navn:	Axicabtagene ciloleucel
Indikation:	Axicabtagene ciloleucel er indiceret til behandling af voksne patienter (> 18 år) med relaps eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) og primær mediastinal storcellet B-celle-lymfom (PMBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.
ATC-kode:	L01X

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	09-01-2019
Endelig rapport færdig:	30-04-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	111 dage
Arbejdsgruppe:	Line Brøns Jensen Mark Friborg Pernille Winther Johansen Louise Greve Dal Lianna Christensen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP).

1 BAGGRUND

Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) er en genetisk modificeret autolog anti-CD19 chimeric antigenreceptor (CAR) T-celleterapi. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) er indiceret til behandling af patienter med refraktær eller recidiverende diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling. Gilead Sciences (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af axicabtagene ciloleucel (Yescarta) og har den 09.01.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af axicabtagene ciloleucel (Yescarta) som standardbehandling på danske sygehuse til den nævnte indikation. Som led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere meromkostningerne per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af axicabtagene ciloleucel (Yescarta) som standardbehandling til behandling af patienter med B-celle-lymfom, altså DLBCL, primær mediastinal storcellet B-celle-lymfom (PMBCL) eller transformeret follikulært lymfom (TFL). I analyserne sammenlignes axicabtagene ciloleucel (Yescarta) med bedste tilgængelige behandling. Bedste tilgængelige behandling er kemoterapi bestående af flere præparater, disse er uddybet i afsnit 1.3.1.

1.2 Patientpopulation

DLBCL udgør omkring 40 % af non-Hodgkin lymfom (NHL). I Danmark diagnosticeres ca. 500 patienter årligt med DLBCL. Risikoen for at udvikle DLBCL stiger med alderen, og medianalderen i Danmark ved diagnose er 67 år (1). Det estimeres, at omkring 100 patienter med DLBCL årligt er refraktære eller oplever recidiv efter to eller flere linjer af systemisk behandling. Af disse patienter forventes ca. 25-50 patienter årligt at være kandidater til axicabtagene ciloleucel (Yescarta), vurderet på baggrund af alder, performance status og tidligere behandling (2). Udover denne patientpopulation, inkluderes også PMBCL som er en aggressiv lymfom hvor tilbagefald ofte forekommer inden for de første måneder (3).

1.3 Behandling med axicabtagene ciloleucel (Yescarta)

Indikation

Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) er indiceret til behandling af patienter med relaps eller refraktær diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

Virkningsmekanisme

Patientens perifere blodmononukleære celler opsamles ved brug af leukaferese (stamcellehøst). Herfra isoleres T-cellerne, som modificeres genetisk ved brug af en retroviral vektor, som indsætter CAR i T-cellerne. De CAR-modificerede T-celler ekspanderes og føres tilbage til patienten via blodbanen, hvor de lokaliserer og binder sig til alle CD19-positive B-celler og dræber disse. Inden axicabtagene ciloleucel (Yescarta) kan administreres, skal patienten igennem cellehøst af patientens hvide blodceller, som skal nedfryses, samt en kemoterapicyklus for at "tømme" patienten for lymfocytter (4).

Dosering

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

1.3.1 Komparator

Medicinerådet har defineret bedste tilgængelige behandling som kan være flere forskellige regimer. Disse regimer er nævnt nedenfor.

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

Alternativt kan følgende enkeltstofbehandlinger overvejes:

- Gemcitabin
- Pixantron
- Bendamustin

Ovenstående behandlinger bliver i nogle tilfælde kombineret med rituximab.

Ansøger har valgt at anvende en blandet komparator bestående af DHAP, GDP og ICE. De tre regimer er vægtet, 60 % for DHAP, 15 % for GDP og 25 % for ICE. Derudover har ansøger valgt at antage, at en del af patienterne der modtager denne behandling, også modtager rituximab. Denne blandet komparator sammenlignet med axicabtagene ciloleucel (Yescarta) opfylder protokollens retningslinjer(2).

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af axicabtagene ciloleucel (Yescarta) sammenlignet med nuværende standardbehandling til voksne patienter (>18 år) med relaps eller refraktær DLBCL eller PMBCL efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analyse sammenlignes axicabtagene ciloleucel (Yescarta) med DHAP, GDP og ICE til behandling af voksne med relaps eller refraktær DLBCL og PMBCL efter to eller flere linjer af systemisk behandling, hvilket er i overensstemmelse med protokollen fra Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi. Derudover har ansøger inkluderet en tredje population bestående af TFL-patienter (6).

Ansøger har valgt ikke at indsende en analyse på subgruppen beskrevet i protokollen der med nuværende behandlingsmuligheder vurderes at kunne behandles med kurativt sigte, dvs. patienter, som er yngre end 65 år, har performancestatus 0-1 og beskeden komorbiditet. Amgros har derfor ikke vurderet de sundhedsøkonomiske omkostninger for denne subgruppepopulation.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en partitioned survival model for behandling af patienter i den nævnte population for DLBCL og PMBCL, samt inkluderet en population for TFL. Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med behandlingen jf. Amgros' Metodevejledning, samt kvalitetsjusterede leveår og leveår.

Patienter allokeres til enten axicabtagene ciloleucel (Yescarta) eller et behandlingsmix bestående af de i protokollen nævnte komparatorer. Modellen består af 3 stadier; præ-progression, post-progression og død. Patienter starter i modellen i stadiet præ-progression, hvor de modtager behandling med axicabtagene ciloleucel (Yescarta) eller komparatorer. Herfra kan patienterne opleve sygdomsprogression, hvorfra de vil flytte til stadiet post-progression, eller død (og flytte til stadiet "Død").

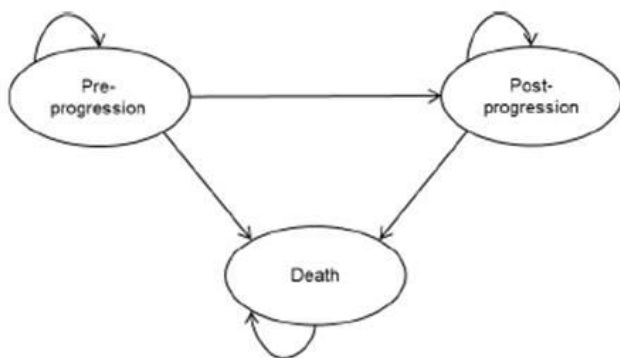
Andelen af patienter i de forskellige stadier bestemmes ud fra overlevelseskurver; overall survival (OS) og progression free survival (PFS). OS er ekstrapoleret via patient level data baseret på en mixture-cure tilgang, mens PFS er ekstrapoleret baseret på en partitioned survival tilgang. I ansøgers model er effektdata fra henholdsvis kliniske fase 2-studier med DLBCL, PMBCL og TFL-patienter. For SoC er OS estimeret ved brug af patient data fra SCHOLAR-1 studiet(7). For axicabtagene ciloleucel (Yescarta) er der anvendt patient data fra ZUMA-1 studiet (8). Yderligere data, som for eksempel DRG-takster, er danske.

En cyklus på en måned blev anvendt til at estimere proportionen af patienter i hver stadiet over tid. Transitions-sandsynligheder er estimeret per cyklus for at modellere den behandlingsspecifikke effekt af axicabtagene ciloleucel (Yescarta) og SoC. I hver cyklus bliver patienter redistribueret mellem de tre stadier med død som det absorberende stadiet. Derudover har ansøger anvendt half-cycle correction.

ZUMA-1 studiet har en median opfølgningstid på 27,1 måneder (8). SCHOLAR-1 studiet består af fire forskellige studier. SCHOLAR-1 studiet pooler data fra to fase 3 kliniske studier (Lymphoma Academic Research Organization-CORAL og Canadian Cancer Trials Group LY.12) og to kohorte studier (MD Anderson Cancer Center og University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence). Ud fra disse data estimerer SCHOLAR-1 så responsrater og overlevelsesrater. Tiden som patienter er i studiet, rangerer fra 1 år til 14 år(7).

Modellen består af følgende helbredsstadier:

- Event-free Survival (EFS): Defineret fra start af behandling indtil død, relaps, eller ineffektiv behandling
- Progressive disease (PD): Defineret som tiden i sygdomsprogression. Proportionen af dette stadiet er sat til at være lig differencen mellem patienter i EFS og antallet af levende patienter, som er baseret på overlevelseskurven
- Death: Defineret som død. Fungerer som et absorberende stadiet i modellen



Figur 1: Modelstruktur (kilde: Gilead Sciences Inc.)

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at den overordnede struktur og opbygning af modellen er rimelig i forhold til beskrivelsen af sygdomsforløbet og omkostningerne forbundet med behandling af DLBCL, PMBCL og TFL.

Ansøgers model anvender ekstrapolering som blandt andet anvender en mixture cure model. En mixture cure model er en type overlevelsesanalysemodel, der er brugbar når der er et klinisk rationale eller antagelse om at en andel af patienterne bliver længerevarende remission, altså kureret. Denne andel af patienterne manifesterer sig ofte som et plateau eller en flad hale på overlevelseskurven, for eksempel på en Kaplan Meier kurve. Mixture cure modellen antager at patientpopulationen kan deles ind i to subpopulationer, en der oplever længerevarende remission og en population der ikke gør.

Amgros accepterer modeltilgangen, men vurderer at resultaterne bør tolkes med forsigtighed, eftersom ZUMA-1 er fase 1/2-studie med en relativ kort opfølgningstid samt det er et single arm, open label studie. Amgros er dog opmærksom på, at den anvendte data er den bedste tilgængelige.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen har et begrænset samfundsperspektiv og en tidshorisont på livstid som i modellen løber 44 år frem med den sidste patient der forlader modellen efter cirka 40 år. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4%.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Valget af tidshorisont i en økonomisk analyse skal være tilstrækkeligt langt for at opfange betydelige relevante forskelle mellem intervention og komparator i analysen under hensyntagen til det naturlige sygdomsforløb for diagnosen. Langtidseffekten af behandling med axicabtagene ciloleucel (Yescarta) er af gode grunde endnu ikke kendt, da behandlingen er ny og studierne fåtallige, samt kortvarige.

Amgros godtager analysens perspektiv, da den inkluderer patientens fulde potentielle levetid. Denne faktor er usikker men grundet den tilgængelige data eller mangel på bedre, accepterer Amgros i dette konkrete tilfælde ansøgers analyseperspektiv.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

I modellen gives axicabtagene ciloleucel (Yescarta) i sidste linje, men inden dette kan lade sig gøre skal patienten igennem cellehøst af patientens hvide blodceller, som skal nedfryses, samt en kemoterapicyklus for at "tømme" patienten for lymfocytter. Ansøger har justeret for antallet af patienter der reelt modtager behandling af dem

der modtager leukafere (cellehøst). Da det kun er 108 af de i alt 119 patienter der modtager axicabtagene ciloleucel (Yescarta) så justeres dette med en faktor 1,102 ($119/108 = 1,102$) Dette fremgår i tabel 1.

Tabel 1 Omkostning af cellehøst og justering.

Procedure	DKK	Kilde
Leukaferese (cellehøst)	16.003	16MP05 Afareser (Sundhedsdatastyrelsen 2018)
Justering af patientantal	Faktor 1,102	Ansøgers justering (119/108)
Samlet omkostning	17.633	

KOL: Key Opinion Leader

Modellen anvender fludarabinphosphat og cyclophosphamid som de to lægemidler der skal administreres før infusion med axicabtagene ciloleucel (Yescarta).

Tabel 2 illustrerer priserne på regimet der bruges i forbindelse med at eliminere patientens lymfocytter. Disse priser er beregnet med SAIP-priser og jævnt før den dosis og protokol, der er brugt i studiet ZUMA-1 (8).

Tabel 2 Kemoterapi før axicabtagene ciloleucel (Yescarta), SAIP (april 2019).

Behandling	DKK (SAIP)	Dosis	Kilde
Fludarabinphosphat	██████	30 mg/m ² /dag	Medicinpriser.dk
Cyclophosphamid	██████	500 mg/m ² /dag	Medicinpriser.dk
Samlet pris	██████		

Tabel 3 viser omkostningerne forbundet med administrationen af kemoterapien. Omkostningerne er baseret på DRG taksten for basis kemoterapi, samt den ambulante takst for administration. Derudover bliver der igen justeret for antallet af patienter der modtager kemoterapi men ikke axicabtagene ciloleucel (Yescarta)(8).

Tabel 3 Omkostningerne forbundet med administration af kemoterapi.

Behandling	DKK	Beregning/Kilde
Ambulant administration	672	Sundhedsdatastyrelsen, 2017 (DAGS: BG50A Ambulant besøg, pat. Mindst 7 år)
Behandling med cytostatika	9.534	Sundhedsdatastyrelsen, 2018 (DRG takst: 2724 Kemoterapi, basis)
Justering af patientantal	Faktor 1,019	Ansøgers justering (110/108)
Samlet pris	10.400	

DRG: takst system; DAGS: Ambulant takstsystem.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers beregninger. Der er dog en potentiel underestimering af administrationen af lægemidlet da dette kræver specialiseret uddannelse og den takst ansøger har anvendt er en generel takst. Hvilke omkostninger det vil medføre er dog stadig ukendt.

Lægemiddelomkostninger

Listepriisen (AIP) på axicabtagene ciloleucel (Yescarta) er 2.440.000 DKK per infusion, standardbehandling er baseret på en fast DRG-takst nævnt i tabel 4.

I modellen tilgår omkostninger primært efter første cyklus for patienter behandlet med axicabtagene ciloleucel (Yescarta), i modsætning til komparator, som gennemgår kemobehandling, der forløber over flere måneder/cykluser. Tabel 4 viser behandlingsomkostninger for axicabtagene ciloleucel (Yescarta).

Tabel 4 Behandlingsomkostninger for axicabtagene ciloleucel (Yescarta), SAIP (april 2019)

Procedure	Omkostninger DKK	Beregning/Kilde
Lægemiddel/procedure	██████████	Ansøger
Administration*	4.325	Sundhedsdatastyrelsen 2018 (DRG: 16PR02 Transfusion af blod, øvrig)
Hospitalisering	7.469	Rigshospitalet 2016 (Heldøgn – ONK, Finsecentret)
Samlet behandlingsomkostninger	██████████	

Ansøger har valgt at anvende et mix af de tre anvendte behandlinger DHAP, GDP og ICE. Ansøger har fået dette mix valideret af en dansk klinisk ekspert, samt fordelingen af patienter på disse tre behandlinger. De tre behandlinger er fordelt i ansøgers model som, 60 % DHAP, 15 % GDP og 25 % ICE.

Behandlingskombinationen DHAP indeholder dexamethason, cytarabine, cisplatin og eventuelt rituximab.

Ansøger antager at patienter modtager 3 behandlinger i gennemsnit, baseret på input fra en dansk klinisk ekspert.

Lægemiddelomkostninger for de tre behandlinger kan ses i tabel 5.

Tabel 5 Lægemedelomkostninger for DHAP, SAIP (april 2019).

Lægemiddel	Mg/dag	Mg/enhed	Pris per enhed DKK	Administration per cyklus
DHAP				
Cisplatin	100 mg/m ²	50 mg 100 mg	██████████	1 (dag 1)
Cytarabine	2000 mg/m ²	1000 mg	██████	2 (2 doser dag 2)
Dexamethason	40 mg/dag	20 mg	██████	4 (dag 1-4)
ICE				
Ifosfamid	5000 mg/m ²	1000 mg	██████	1 (dag 2)
Carboplatin	450mg 150 mg	450 mg 150 mg	██████	1 (dag 2)
Etoposid	100 mg/m ²	100 mg	██████	3 (dag 1, 2 og 3)
GDP				
Gemcitabin	1000 mg/m ²	1000 mg	██████	2 (dag 1 and dag 8)
Dexamethason	40 mg/dag	20 mg	██████	4 (dag 1-4)
Cisplatin	100 mg/m ²	50 mg 100 mg	██████████	1 (dag 1)

Indlæggelsesomkostninger

Modellen inkluderer omkostninger til indlæggelser, som er beregnet i modellen med estimater ud fra danske kliniske eksperter og danske takster(9). Ansøger har tildelt hvert helbredsstadie en omkostning. Omkostningen for progression-fri stadie er estimeret til DKK 396 og for progression stadiet er det DKK 59.537.

Tabel 6 Hospitaliserings-, ambulante og blodprøve omkostninger.

Procedure	Progressionsfrit stadie	Progression stadie	Enhedsomkostninger	Kilde
Lægebesøg	Hver 3. måned	3 besøg per måned	927	
Sygeplejerske besøg	-	3 besøg per måned	927	Antaget til at være lig lægebesøg
Ambulant besøg	-	7 dage per måned	7.469	Rigshospitalet 2016
Hjemmehjælp	-	-	1.881	Sundhedsdatastyrelsen 2017
Blodprøver	4 per måned	6 per måned	314	Region Sjælland 2018 Region Hovedstaden

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøger overestimerer omkostningerne forbundet med patienter, der dør. Eftersom en større andel af patienterne i komparatorarmen dør, betyder det, at omkostningerne forbundet med behandling med komparatorer overestimeres, og meromkostningerne forbundet med behandling med axicabtagene ciloleucel (Yescarta) underestimeres.

Omkostninger til efterfølgende stamcelletransplantation

De estimerede omkostninger til efterfølgende stamcelletransplantation er baseret på et gennemsnit af DRG-takster, input fra en dansk klinisk ekspert indhentet af ansøger, samt tidligere estimater fra tidligere afrapporteringer. Tabel 7 viser omkostningerne for de kirurgiske procedurer inklusiv stamcelletransplantation.

Tabel 7 Anvendte takster for kirurgiske procedurer.

Behandling	Omkostning per enhed (DKK)	Kilde/beregning
Allogene stamcelletransplantation	462.083	DRG takst (26MP24)
Opfølgning omkostninger	43.701	Ansøgers estimat
Samlet omkostning for allogene stamcelletransplantation	505.784	
Autolog stamcelletransplantation	208.156	DRG 26MP29
Opfølgning omkostninger	43.701	Ansøgers estimat
Samlet omkostning for autolog stamcelletransplantation	251.857	

Stamcelletransplantationsrater for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) og komparator er henholdsvis 3% og 29% (7,8). Autologe stamcelletransplantationsrate for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) er på 1%.

Stamcelletransplantationsrater for komparator fra SCHOLAR-1 differere mellem 0 % og 29 %. Ansøger har valgt at antage, at 29% af patienter i komparatorarmen modtager autolog transplantation, som er den konservative tilgang. Raterne er fra studierne ZUMA-1 og SCHOLAR-1 (7,8).

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende stamcelletransplantation til patienter, der har fået behandling med axicabtagene ciloleucel (Yescarta). Andelen af patienter, der modtager efterfølgende stamcelletransplantation er fundet i ZUMA-1 studiet (8). Omkostningerne er estimeret baseret på relevante DRG-takster.

Ansøger antager, at ingen patienter i komparator-armen modtager efterfølgende stamcelletransplantation.

Amgros' vurdering

Da nuværende praksis (DHAP, GDP og ICE) har en højere rate af stamcelletransplantationer i forhold til tilsvarende rate for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) er omkostningerne forbundet axicabtagene ciloleucel (Yescarta) mindre. I studierne, som ansøger baserer sine antagelser på, er axicabtagene ciloleucel (Yescarta) anvendt som en erstatning til både kemoterapi og transplantation. Derfor transplanteres færre patienter for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) i forhold til komparator.

Amgros vurderer, at ansøger foretager et konservativt valg ved at udelade omkostninger til stamcelletransplantation i komparator-armen.

Amgros accepterer den valgte tilgang.

Behandlingsrelaterede bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til bivirkninger, cytokin release syndrome (CRS) også kaldet cytokinstorm og B-celle aplasi. Derudover er flere af bivirkningerne inkluderet i hospitalsindlæggelsestakster.

CRS er en formodet nødvendig reaktion på axicabtagene ciloleucel (Yescarta) behandlingen som patienten skal igennem for at opleve effekt af behandlingen. Klinisk manifesterer CRS sig som alt fra relativ milde symptomer som feber, kvalme, opkast og muskelsmerter til mere seriøse symptomer som hypotension, respiratorisk insufficiens, nyre insufficiens og blødningsforstyrrelser. De fleste patienter vil kræve indlæggelse og intensiv behandling.

Tabel 8 Omkostninger for bivirkningen CRS, DKK

Bivirkning	DKK	Beregning/Kilde
Andel der får CRS	13 %	ZUMA-1 (8)
CRS omkostning	21.377	Sundhedsdatastyrelsen, 2018 (DAGS takst: BG50A "Ambulant besøg, pat. mindst 7 år")
Omkostning per patient	2.779	

Amgros' vurdering

Ansøger har argumenteret omfattende for de inkluderede omkostninger og begrundet antagelserne.

Amgros vurderer, at eksklusion af omkostninger forbundet med IVIG underestimerer omkostningerne forbundet med behandling med axicabtagene ciloleucel (Yescarta). Ifølge ZUMA-1 studiet vil 25% af patienterne 2 år efter behandling stadig have brug for IVIG-behandling (8).

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er forbundet med potentiel underestimering af omkostningerne forbundet med behandlingen, men accepterer ansøgers tilgang.

Patienter og pårørendes tidsforbrug

Terminale omkostninger er også inkluderet i ansøgers model. Ansøger antager 30 dages specialiseret palliativ indsats med taksten "26HJ03 specialiseret palliativ indsats, lille, hjemmebesøg" til DKK 6.080 per dag. Dette resulterer i en omkostning på DKK 182.400 per patient der dør. Ansøger antager, at 51 % af patienterne dør i løbet af de første 5 år for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) og 83 % af komparator-patienterne dør i løbet af de første 5 år. Ansøger antager, at den palliative behandling indbefatter 30 dages indlæggelse.

Amgros' vurdering

Ansøger har baseret mange af deres estimater på kliniske studier, deriblandt single arm-studier. Disse studier er på internationale patienter og visse estimater er derfor forbundet med stor usikkerhed. Studier har kort opfølgningstid, dette kan have signifikant betydning for resultatet over tid. Derudover har ansøger også flere estimater der er valideret af danske kliniske eksperter. X

Amgros har gennemgået relevante priser og estimater. Amgros er enige i ansøgers tilgang og modelkonstruktion.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Ansøgers følsomhedsanalyser viser at variation i behandlingsomkostningerne har størst indflydelse på resultatet. Variation i andre undersøgte parametre har mindre betydning for resultatet.

Amgros' vurdering

Da analysen hovedsagelig er drevet af lægemiddelomkostninger, vurderes det at denne er særlig vigtig for meromkostningerne. Ansøger har indleveret en grundig følsomhedsanalyse der belyser de fleste parametre af interesse. Dog mangler IVIG behandlingslængde og andel af patienter der modtager IVIG behandling. Amgros vurderer at følsomhedsanalyserne grundlæggende er acceptable.

■

■

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) sammenlignet med DHAP på ca. [REDACTED] DKK.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) ca. 2,6 mio. DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 3,05 mio. DKK per patient.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 9.

Tabel 9 Resultat af ansøgers hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, SAIP.

Kategori	Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) DKK	Komparator DKK	Inkrementelle omkostninger
Procedure/lægemiddel	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administration/Hospitalisering	824.574	200.613	623.961
Terminale omkostninger	123.543	170.277	-46.734
Bivirkninger	2.775	0	2.775
Samlet meromkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Den største årsag til de inkrementelle omkostninger mellem de to behandlingsalternativer er den store engangsomkostning for axicabtagene ciloleucel (Yescarta). Derudover er der en betydelig omkostning til administration og hospitalisering, særligt for axicabtagene ciloleucel (Yescarta).

Amgros vurderer, at der er usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger af axicabtagene ciloleucel (Yescarta), eftersom visse parametre er forbundet med stor usikkerhed og kan medføre store ændringer i de inkrementelle omkostninger.

Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) er forbundet med høje meromkostninger ved igangsættelse af behandling sammenlignet med komparator.

CAR-T behandling kan dog være forbundet med høje omkostninger mange år frem, hvis IVIG-behandlingslængden viser sig at være mangeårig. Denne behandling er dog kun aktuel for en andel af patienterne, i axicabtagene ciloleucel (Yescarta)s tilfælde, skal 25 % stadig behandles 2 år efter deres infusion.

Amgros' vurdering

Amgros mener, at ansøgers model er en forsimpning af behandlingsforløbet med axicabtagene ciloleucel (Yescarta) og komparatorerne. Amgros accepterer dog ansøgers hovedanalyse, da de antagelser ansøger har valgt er baseret på bedst tilgængelige data. Ansøgers hovedanalyse afspejler derfor Amgros' hovedanalyse.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at axicabtagene ciloleucel (Yescarta) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsoptag

Ansøger har antaget, at patientpopulationen er 52 patienter per år, hvilket er baseret på estimater fra forskellige klinikere ud fra de 450 nye DLBCL-patienter per år. Ansøger estimerer selv at patientpopulationen er 52 patienter per år, som stammer fra estimater fra en beregning baseret på estimater på diverse andele af subpopulationer ud fra de 450 patienter per år.

Ansøger antager dog et meget begrænset markedsoptag. Markedsoptaget er beskrevet i tabel 10.

Tabel 10 Markedsoptag for antal patienter per år

Behandling	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)	4	5	9	13	17
Komparatorer	48	47	41	39	35
Anbefales ikke					
Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)	0	0	0	0	0
Komparatorer	52	52	52	52	52

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at der er lille usikkerhed forbundet med ansøgers estimater. Amgros har dog valgt at tage et gennemsnit af fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer)'s estimat på 25-50 patienter og anvende 38 patienter i budgetkonsekvenserne.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af axicabtagene ciloleucel (Yescarta) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK det første år og ca. [REDACTED] DKK i år 5. Ansøger antager derudover at komparator behandler 52 patienter hvert år og axicabtagene ciloleucel (Yescarta) stiger i antal patienter som beskrevet i ovenstående tabel.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 11.X

Tabel 11 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal, SAIP.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Samlet budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros' vurdering

Amgros mener at ansøgers forskellige estimater på patientpopulation for komparator og axicabtagene ciloleucel (Yescarta), samt det meget begrænsede markedsoptag for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) er konservativt.

Amgros anvender det samme patientantal i begge patient populationer for at holde sig indenfor fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer) oprindelige estimat på 25-50 patienter om året(6) .X

Ansøgers estimater er i overensstemmelse med Amgros' metodevejledning, samt fagudvalget for lymfekræft's protokol og kan på baggrund heraf accepteres (6). Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, med ændring i at inkluderer 38 patienter og med et 100 % markedsoptag fra år 1. Budgetkonsekvensanalysen er baseret på ansøgers hovedanalyse.

4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostningerne fra ansøgers hovedanalyse anvendes med undtagelse af diskontering
- Amgros vælger at anvende et gennemsnit på 38 patienter i stedet for ansøgers begrænsede markedsoptag af patienter

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af axicabtagene ciloleucel (Yescarta) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK per år. Budgetkonsekvenserne er usikre og fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer) vurderer, at der potentielt er mellem 25-50 patienter, der kan komme i behandling om året. Amgros hovedanalyse for budgetkonsekvenser vil derfor tage udgangspunkt i gennemsnittet på de to tal, altså 38 patienter(1).

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 100 mio. DKK per år.

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 12.

Tabel 12 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal, SAIP.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Samlet budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5 DISKUSSION

Amgros vurderer, at behandling med axicabtagene ciloleucel (Yescarta) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med komparator. Meromkostningerne er primært drevet af prisen på axicabtagene ciloleucel (Yescarta).

Amgros identificerede flere usikkerheder og begrænsninger i ansøgers model og indsendte materiale. De kliniske studier af axicabtagene ciloleucel (Yescarta) var single arm-studier med relativt små populationer og kort opfølgningstid. Studierne mangler kontrolarme og derfor er det ikke muligt at sammenligne resultaterne fra disse studier med resultaterne fra komparator studierne uden en betydelig grad af usikkerhed. Patienter, der oplever hypogammaglobulinæmi på grund af B-celle aplasi har en øget risiko for infektioner, der nødsager dem til at modtage behandling med IVIG i et uvist antal år. Andelen af patienter, der kræver IVIG og behandlingens længde af IVIG er ikke kendt, dog må det nævnes at 25 % af patienterne i ZUMA-1 studiet stadig modtog IVIG efter 24 måneder.

Det må dog også nævnes, at patientpopulationens størrelse og alvorligheden af sygdommen vanskeliggør udførelsen af randomiserede kontrollerede studier. Amgros anerkender, at optimale data er begrænsede og at disse begrænsninger har ført til kompromisser.

6 REFERENCER

1. Fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer). Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for tisagenlecleucel til behandling af diffust storcellet B-celle-lymfom [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 11]. Available from: https://medicinraadet.dk/media/9903/protokol_nye-laegemidler_tisagenlecleucel.pdf
2. Fagudvalg vedr. lymfekræft (lymfomer). Protokol for vurdering af klinisk merværdi for axicabtagene ciloleucel [Internet]. 2018 [cited 2019 Feb 13]. Available from: https://medicinraadet.dk/media/9902/protokol_nye-laegemidler_axicabtagene-ciloleucel.pdf
3. Laursen R, afdeling N, Thomas Stauffer Larsen A, afdeling H, Danny Stoltenberg O, Jette Sønderskov Gørlev H, et al. Retningslinjer for diagnostik og behandling af primaere CNS lymfomer og CNS lymfomer hos immunkompetente patienter Dansk Lymfomgruppe 2015 [Internet]. [cited 2019 Feb 18]. Available from: http://www.lymphoma.dk/wp-content/uploads/2016/11/Retningslinjer_CNS_lymfomer_ver_2015_030916.pdf
4. Roberts ZJ, Better M, Bot A, Roberts MR, Ribas A. Axicabtagene ciloleucel, a first-in-class CAR T cell therapy for aggressive NHL. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2018 Aug 3 [cited 2019 Feb 13];59(8):1785–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29058502>
5. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Oct 16 [cited 2018 Nov 28];371(16):1507–17. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1407222>
6. Fagudvalg vedrørende lymfekræft (lymfomer). Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for axicabtagene ciloleucel til behandling af diffust storcellet B-celle-lymfom [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 11]. Available from: https://medicinraadet.dk/media/9902/protokol_nye-laegemidler_axicabtagene-ciloleucel.pdf
7. 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* [Internet]. 2017 Oct 19 [cited 2019 Feb 13];130(16):1800–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28774879>
8. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2019 Feb 13];377(26):2531–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1707447>
9. Wang H-I, Smith A, Aas E, Roman E, Crouch S, Burton C, et al. Treatment cost and life expectancy of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a discrete event simulation model on a UK population-based observational cohort. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2017 Mar 11 [cited 2019 Jan 17];18(2):255–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26969332>

