

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende
tisagenlecleucel som
mulig
standardbehandling til B-
celle akut lymfatisk
leukæmi (ALL)

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	30. januar 2019
Ikrafttrædelsesdato	30. januar 2019
Dokumentnummer	39737
Versionsnummer	1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 30. januar 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi	4
6	Høring.....	4
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Referencer.....	5
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
11	Versionslog	7
12	Bilag.....	8

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Kymriah
Generisk navn	Tisagenlecleucel
Firma	Novartis
ATC-kode	-
Virkningsmekanisme	Patientens egne T-celler genmodificeres til at udtrykke receptorer (chimeric antigen receptor (CAR)), der genkender den generelle B-cellemarkør, CD19. De modificerede T-celler gives intravenøst til patienten, hvor de binder sig til B-celler og slår disse ihjel.
Administration/dosis	Tisagenlecleucel gives som en enkelt intravenøs infusion. Den anbefalede dosis af tisagenlecleucel for patienter under 50 kg er mellem $0,2 \times 10^6$ og 5×10^6 levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt og for patienter over 50 kg mellem $0,1 \times 10^8$ og $2,5 \times 10^8$ levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt. Før administration af tisagenlecleucel behandles patienten med lymfocytdepleterende kemoterapi.
EMA-indikation	Tisagenlecleucel er indiceret til behandling af børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** tisagenlecleucel som mulig standardbehandling til patienter med B-celle akut lymfatisk leukæmi, som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.

Medicinrådet vurderer, at omkostningerne ved behandling med tisagenlecleucel er meget høje, selv om den store merværdi tages i betragtning. Under hensyn til alvorlighedsprincippet, vurderes forholdet mellem omkostningerne og den kliniske merværdi dog at være rimeligt.

Medicinrådet anbefaler, at der i klinikken systematisk indsamles relevante effekt- og bivirkningsdata for patienter med B-celle ALL, som behandles med tisagenlecleucel. Efter 2 års dataindsamling vil Medicinrådet tage stilling til, om anbefalingen fortsat skal gælde.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

Hvilken klinisk merværdi tilbyder tisagenlecleucel sammenlignet med nuværende standardbehandling til børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi, som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps?

3 Formål

Formålet med denne baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende tisagenlecleucel som mulig standardbehandling til B-celle akut lymfatisk leukæmi er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4 Baggrund

ALL er en kræftform, der involverer stamcellerne i knoglemarven, som producerer hvide blodceller (lymfocytter). Omkring 75-80 % af tilfældene forårsages af B-lymfocytter (B-celler). Den nuværende førstelinjebehandling er intensiv, langvarig og helbreder over 85 % af børn og unge med leukæmi. Det skønnes, at de resterende 10-15 % enten ikke responderer (refraktæritet) på behandlingen eller oplever tilbagefald (recidiv) [1]. Den mediane samlede overlevelse for børn og unge med tilbagefald efter første stamcelletransplantation er omkring 6 måneder [2].

Tisagenlecleucel er indiceret til behandling af børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 6. juli 2018, protokollen blev fremsendt til Novartis den 19. september 2018.

Den endelig ansøgning blev modtaget den 19. november 2018, hvorefter Medicinrådet godkendte vurderingen af den kliniske merværdi den 12. december 2018. Medicinrådets sagsbehandlingstid har været på 10 uger og 2 dage.

5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at tisagenlecleucel til børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi, som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps giver en:

- **Stor klinisk merværdi**

6 Høring

Ansøgers høringssvar gav ikke anledning til ændringer af vurderingen af klinisk merværdi.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med tisagenlecleucel er forbundet med meget høje meromkostninger per patient sammenlignet med den bedste nuværende tilgængelige behandling. Den estimerede gennemsnitlige meromkostning per patient i AIP er på 2,4 mio. DKK.

Amgnos vurderer, at anbefaling af tisagenlecleucel som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 7 mio. DKK per år ved 3 patienter.

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed i anbefalingen, da patientgruppen er børn og unge med akut dødelig sygdom, hvor tidligere behandling har været uden effekt, eller effekten har været tidsbegrænset. Tisagenlecleucel er en potentiel kurativ behandling, idet antallet af patienter som overlever fordobles. Patientgruppen har en meget ringe prognose ved nuværende tilgængelige behandling.

9 Referencer

1. De danske børnekraftafdelinger. Akut lymfoblastær leukæmi. boernecancerfonden.dk. 2009;
2. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, Wachowiak J, Yaniv I, Ifversen M, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol.* 2018;180(1):82–9.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

Formand	Indstillet af
Jan Maxwell Nørgaard Overlæge, dr.med., ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Marianne Tang Severinsen Overlæge	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen Funktionsledende overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen Overlæge, dr.med.	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch Overlæge/forskningsgruppeleder	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv* Overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen Overlæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
Robert Møller Nørby Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

*Har ikke været involveret i denne vurdering

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlig) Signe Goul Svendsen (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	30.01.2019	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- Høringssvar fra ansøger
- Vurdering af den kliniske merværdi af tisagenlecleucel
- Ansøgers endelige ansøgning
- Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tisagenlecleucel

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af tisagenlecleucel (Kymriah) som mulig standardbehandling af børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps. Vurderingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	30-01-2019
Firma	Novartis Healthcare A/S (ansøger)
Lægemiddel	Tisagenlecleucel (Kymriah)
Indikation	Behandling af børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for tisagenlecleucel (Kymriah) ved behandling af børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, tisagenlecleucel (Kymriah) giver **Stor klinisk merværdi** sammenlignet med den nuværende standardbehandling af børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.

Behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med den nuværende standardbehandling til behandling af børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.

Meromkostningerne drives primært af prisen på tisagenlecleucel (Kymriah).

Med den nuværende aftalepris på tisagenlecleucel (Kymriah) vurderer Amgros, at meromkostningerne **ikke** er rimelige sammenlignet med den kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder.

Amgros har indgået en aftale med ansøger om indkøb af tisagenlecleucel (Kymriah) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for tisagenlecleucel (Kymriah).

Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på aftalepriser)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Behandling af børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.	Bedste nuværende standardbehandling	Stor klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for tisagenlecleucel (Kymriah). Foretages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger, men meromkostningerne er stadig meget høje. Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med den bedste nuværende standardbehandling.

I tabel 2 illustreres de estimerede meromkostninger ved behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med bedste nuværende behandling.

Tabel 2 Estimerede gennemsnitlige meromkostninger per patient, DKK, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger
Tisagenlecleucel (Kymriah)	Bedste nuværende standardbehandling	2,4 mio. DKK

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer at anbefaling af tisagenlecleucel (Kymriah) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser ca. 7 mio. DKK per år ved 3 patienter.

Kontrakt- og markedsforhold

I forbindelse med denne ansøgning har Amgros og ansøger udarbejdet en alternativ prisaftale gældende fra december 2018 til december 2020 med mulighed for forlængelse. Derudover har Amgros og ansøger også arbejdet med en anden alternativ prisaftale som vil ændre prisen fra den nuværende AIP-pris.

TISAGENLECLEUCEL (KYMRIAH)

BEHANDLING AF B-CELLE AKUT LYMFATISK LEUKÆMI

OPSUMMERING

Baggrund

Tisagenlecleucel (Kymriah) er en genetisk modificeret autolog anti-CD19 chimeric antigenreceptor (CAR) T-celleterapi indiceret til behandling af patienter med refraktær eller recidiverende B-ALL. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Novartis Healthcare A/S.

Analyse

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) med "bedste tilgængelige behandling" for patienter med B-celle akut lymfatisk leukæmi, som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps, og som er under 25 år. I analysen sammenlignes behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) med behandling med Standard of Care (SoC).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med SoC.

I scenariet, som Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for tisagenlecleucel (Kymriah) ca. 2,4 mio. DKK per patient sammenlignet med SoC.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af tisagenlecleucel (Kymriah) som standardbehandling vil være ca. 7 mio. DKK.

Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med SoC. Meromkostningerne drives primært af prisen på tisagenlecleucel (Kymriah).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
SoC	Standardbehandling
KOL	Key Opinion Leader
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 tisagenlecleucel (Kymriah)	6
1.3.1 Komparator	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	9
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10

3 Resultater	17
3.1 Ansøgers hovedanalyse	17
3.2 Amgros' hovedanalyse	18
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	18
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	19
3.2.3 Usikkerhed af resultaterne	20

4 Budgetkonsekvenser	21
4.1 Ansøgers estimater	21
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	21
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	21
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	21
4.2.1 Følsomhedsanalyse på budgetkonsekvenser	22

5 Diskussion	23
---------------------	-----------

6 referencer	24
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Novartis Healthcare A/S
Handelsnavn:	Kymriah
Generisk navn:	Tisagenlecleucel
Indikation:	Tisagenlecleucel er indiceret til behandling af børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.
ATC-kode:	<i>Ikke tildelt</i>

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgro:	19-11-2018
Endelig rapport færdig:	15-01-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	57 dage
Arbejdsgruppe:	Mark Friborg Line Brøns Jensen Pernille Winther Johansen Louise Greve Dal Lianna Christensen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgro har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgro's beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Tisagenlecleucel er en genetisk modificeret autolog anti-CD19 chimeric antigenreceptor (CAR) T-celleterapi indiceret til behandling af patienter med refraktær eller recidiverende B-ALL. Novartis Healthcare A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af tisagenlecleucel (Kymriah) og har den 19.11.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af tisagenlecleucel (Kymriah) som standardbehandling på danske hospitaler 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 de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af tisagenlecleucel som standardbehandling til behandling af refraktær eller recidiverende b-celle akut lymfatisk leukæmi (B-ALL) patienter. I analyserne sammenlignes tisagenlecleucel (Kymriah) med "bedste tilgængelige behandling" som er en kombination af følgende kemoterapeutika samt højdosis dexamethason: antracyclin, højdosis cytarabin, vincristin og fludarabinphosphat.

1.2 Patientpopulation

I Danmark diagnosticeres ca. 45 børn årligt med leukæmi, heraf er ca. 35 af tilfældene akut lymfatisk leukæmi (ALL) (1,2). ALL er en kræftform, der involverer stamcellerne i knoglemarven, som producerer lymfocytter. Omkring 75-80 % af tilfældene er B-cellederiverede (B-ALL), hvilket svarer til ca. 30 nye tilfælde af B-ALL pr. år blandt børn og unge op til 25 år (3-5). Den nuværende første linjebehandling, der er intensiv og langvarig, helbreder over 85 % af børn med leukæmi. Det estimeres, at de resterende 10-15 % er refraktære eller oplever recidiv (r/r) (6).

1.3 Behandling med tisagenlecleucel (Kymriah)

Indikation

Tisagenlecleucel (Kymriah) er indiceret til behandling af børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps. Disse patienter har fået kemoterapi samt stamcelletransplantation og er efterfølgende recidiveret eller blevet refraktære overfor denne behandling (7).

Virkningsmekanisme

Patientens perifere blodmononukleære celler opsamles ved brug af leukafese (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 tisagenlecleucel kan administreres, skal patienten igennem cellehøst af patientens hvide blodceller, som skal nedfryses, samt en kemoterapicyklus for at "tømme" patienten for lymfocytter (8).

Dosering

Tisagenlecleucel (Kymriah) gives som en enkelt intravenøs infusion, hvorefter cellerne ekspanderes ved celledeling *in vivo*. Den anbefalede dosis af tisagenlecleucel (Kymriah) er for patienter under 50 kg mellem $0,2 \times 10^6$ og 5×10^6 levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt og for patienter over 50 kg mellem $0,1 \times 10^8$ og $2,5 \times 10^8$ levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt. Før administration behandles patienten med et immunsuppressivt kemoterapiregime, som sikrer, at T-cellerne ekspanderer optimalt i patienten og udviser optimal antitumoraktivitet (9).

1.3.1 Komparator

Den potentielt kurative behandling af ALL består af kombinationer af kemoterapeutika og inddeles i tre faser: Induktion, konsolidering og vedligeholdelse. Hvis der opnås komplet remission (CR) af behandlingen, kan der evt. følges op med stamcelletransplantation (SCT). For børn og unge følger behandlingen den protokol, der blev implementeret på området i 2008 (NOPHO ALL-2008) (6,10).

Den samlede varighed af behandlingen er 2,5 år. Målet med behandlingen af B-ALL er kurativ. Induktionsbehandlingen med kemoterapeutika varer 4 uger og er stort set ens for alle børn. Herudover gives forebyggende behandling rettet mod centralnervesystemet. Efter 4 ugers behandling måles restsygdom i knoglemarven, og patienten placeres i en af de 3 behandlingsgrupper: Standard risiko, intermediær risiko eller høj risiko (6,11).

Konsolideringsbehandlingen tilpasses den enkelte patient baseret på risikogruppe. Behandling af refraktær eller recidiverende B-ALL består af yderligere intensiv kemoterapi, såfremt patienten kan tåle det, og børn i højriskogruppen eller børn med gentagne recidiver får generelt tilbudt allogen SCT, efter de opnår sygdomskontrol, eftersom SCT potentielt er kurativ (12).

Der findes ingen standardbehandling for børn med refraktær ALL eller gentagen relaps, og valg af medicinsk behandling hos disse patienter er i høj grad tilpasset den enkelte patient og oftest eksperimentel. Patientgruppen vurderes at have en overlevelsesrate på 20-30 %.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

”Hvilken klinisk merværdi tilbyder tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med nuværende standardbehandling til børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi, som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps?”

Intervention

Tisagenlecleucel (Kymriah)

Komparator

I Danmark findes ikke én standardbehandling til den meget heterogene patientgruppe. I stedet findes en række behandlingsmuligheder, derfor er komparator SoC (FLA-IDA) (13).

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analyse sammenlignes tisagenlecleucel (Kymriah) med SoC til behandling af børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi, som er refraktære eller i relaps.

Ansøger har i modellen inkluderet de sundhedsøkonomiske omkostninger ved behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med SoC, hvilket er i overensstemmelse med protokollen fra Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

2.1 Model, metode og forudsætninger

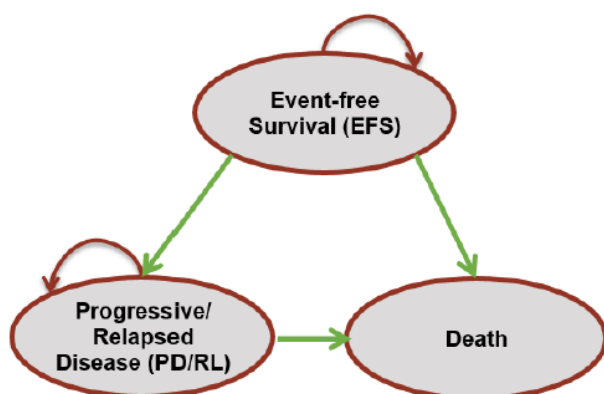
2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en partitioned survival model bestående af tre helbredsstadier. Modellen er baseret på data fra det kliniske studie ELIANA (7). En cyklus på en måned blev anvendt til at estimere proportionen af patienter i hvert stadie over tid. I hver cyklus bliver patienter redistribueret mellem de tre stadier med død som det absorberende stadie. Modellen antager, at stamcelletransplantation bliver givet i første cyklus som en omkostning relativ til andelen af patienter, der modtager stamcelletransplantation. Modellen baserer mange af sine estimater på tre studier, der er sammenlignet med metoden "matching adjusted indirect comparison" (MAIC) som sammenligner en indeks population, med tilgængelige patient-data, mod en komparatorpopulation, der kun indeholder opsummeringsdata. ELIANA studiet har en median opfølgningstid på 20-32 måneder og en maksimal opfølgningstid på 32-57 måneder (7).

I ansøgers model er effektdata for komparator fra det kliniske studie ELIANA et al. (14). Derudover er interventions data baseret på en indirekte sammenligning af tre forskellige studier (to af dem er upubliceret), samt ELIANA studiet (7,15). Yderligere data som for eksempel DRG-takster er danske. Hvor disse ikke forefindes er der brugt norske og engelske data som substitution. Patienternes gennemsnitsalder er 12 år, og gennemsnitsvægten er 41,7 kg. Transitionssandsynligheder er estimeret per cyklus for at modellere den behandlingsspecifikke effekt af tisagenlecleucel (Kymriah) og SoC også kaldet salvagebehandling (en kombination af lægemidler som gives ved mangel på respons på tidligere behandlingslinjer) i dette specifikke tilfælde.

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 til sygdomsprogression. Proportionen af dette stadie er sat til at være lig differencen mellem patienter i EFS og antallet af levende patienter, som er baseret på overlevelses-kurven
- Death: Defineret som tiden til død. Fungerer som et absorberende stadie i modellen



Figur 1 Modelstruktur (kilde: Novartis Healthcare A/S)

Patienten starter i stadiet EFS og bevæger sig igennem modellen som vist i figur 1, der illustrerer ansøgers modelstruktur. Patienten har mulighed for at blive i sit stadie eller fortsætte til enten PD-stadiet eller Death-stadiet. Derudover er omkostninger til bivirkninger samt opfølgingsomkostninger som rutinemonitorering inkluderet. Disse omkostninger er også specifikke til hver stadie. Tisagenlecleucel (Kymriah) administreres ved modellens start, og derefter antages det, at patienten ikke kan genbehandles med tisagenlecleucel (Kymriah).

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 B-ALL.

Ansøgers model anvender ekstrapolering som blandt andet antager, at dødeligheden for de succesfuldt behandlede patienter er lig den generelle befolkningsmortalitet. Dette mener Amgros er en usikker antagelse, fordi tidligere cancerpatienter ofte bærer en øget dødelighed resten af livet. Ekstrapoleringen er dog udført meto- disk grundigt og tilfredsstillende beskrevet efter samtale med ansøger.

De sammenlignede studier har ikke homogene patientpopulationer. Dette gør en indirekte sammenligning meget usikker, da et af studierne for eksempel inkluderer T-ALL patienter, hvilket er en anden indikation end B-ALL.

Amgros accepterer modeltilgangen, men vurderer at resultaterne bør tolkes med forsigtighed, eftersom en række af modelantagelserne er meget usikre.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen har et begrænset samfundsperspektiv og en tidshorisont på livstid (100 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.

Tidshorisonten i en økonomisk analyse skal være tilstrækkelig lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem intervention og komparator i analysen under hensyntagen til det naturlige sygdomsforløb for diagnosen. Langtidseffekten af behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) er af gode grunde endnu ikke kendt, da patienterne er under 25 år og derfor har muligheden for at leve længere end de nuværende studier har undersøgt.

Amgros godtager analysens perspektiv, da den inkluderer patientens fulde potentielle levetid.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

I modellen gives tisagenlecleucel (Kymriah) 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 estimeret først del i tabel 1.

Tabel 1 illustrerer omkostningerne forbundet med denne cellehøst og nedfrysningen heraf.

Tabel 1 Omkostning af cellehøst og nedfrysning af cellehøst.

Procedure	DKK	Kilde
Cellehøst	4.957	4210413 TILLÆG- CELLEHØST- L (DKK 4 866 justeret til 2018 DKK) (Rigshospitalet, 2016)
Nedfrysning	6.500	Estimat af ansøgers KOL
Total	11.457	

KOL: Key Opinion Leader

Modellen sammenligner to forskellige regimer for kemoterapi, der skal administreres i før infusion med tisagenlecleucel (Kymriah).

Tabel 2 illustrerer priserne på de to forskellige regimer, der kan bruges i forbindelse med at eliminere patientens lymfocytter. Disse priser er beregnet med danske AIP-priser og jævnfør den dosis og protokol, der er brugt i studiet ELIANA. (7)

Tabel 2 Kemoterapi før tisagenlecleucel (Kymriah).

Behandling	DKK (AIP)	Kilde
Behandlingsmulighed 1		
Fludarabinphosphat	5.240	ELIANA protokol (7) medicinpriser.dk
Cyclophosphamid	615	ELIANA protokol (7) medicinpriser.dk
Samlet pris	5.856	
Behandlingsmulighed 2		
Cytarabin	104	ELIANA protokol (7) medicinpriser.dk
Etoposid	288	ELIANA protokol (7) medicinpriser.dk
Samlet pris	392	

AIP: Apotekets indkøbspriser; Opinion Leader; Alle priser er fra medicinpriser.dk (december 2018)

Tabel 3 viser omkostningerne forbundet med administrationen af hver behandlingsmulighed for kemoterapien. Omkostningerne tager højde for forskel i antallet af infusioner, samt den ambulante takst. Derudover bliver lægemiddelprisen også inkluderet.

Tabel 3 Omkostningerne forbundet med administration af kemoterapi.

Behandling	DKK	Beregning/Kilde
Ambulant administration	2.906	Sundhedsdatastyrelsen, 2016 (DAGS: GR2722_F, justeret til 2018 DKK)
Behandlingsmulighed 1	11.624	Ambulant administration x antal infusionsdage (4)
Behandlingsmulighed 2	8.718	Ambulant administration x antal infusioner (3)

DAGS: Ambulant takstsystem (december 2018)

Lægemiddelomkostninger

Listepriisen (AIP) på tisagenlecleucel (Kymriah) er 2.379.477 DKK.

Lægemiddelomkostningerne til standardbehandling er baseret på laveste AIP, da flere alternativer er mulige. For doser baseret på vægt, har ansøger taget udgangspunkt i gennemsnitsvægten fra ELIANA-studiet (41,7 kg). (7)

I modellen falder omkostninger primært i første cyklus for patienter behandlet med tisagenlecleucel (Kymriah), i modsætning til komparator, som gennemgår traditionel kemobehandling, der forløber over flere måneder/cykler.

Tabel 4 viser lægemiddelomkostningerne for tisagenlecleucel (Kymriah).

Tabel 4 Lægemediomkostninger for tisagenlecleucel (Kymriah), AIP (december 2018)

Procedure	Omkostning per behandling i DKK
Lægemediel/procedure	2.379.477
Administration*	794
Hospitalisering	115.584
Samlet behandlingsomkostninger	2.495.856

*Administration antages at blive foretaget under indlæggelse.

Ansøger har valgt at anvende en protokol, som er anbefalet af NHS Network Site Specific Group. Omkostninger til denne protokol kaldet FLA-IDA og er illustreret i tabel 5.

Tabel 5 Lægemediomkostninger for SoC.

Lægemediel	DKK	Beregning
Fludarabinphosphat	6.550	Dosis fra NHS protokol x medicinpriser.dk
Cytarabin	780	Dosis fra NHS protokol x medicinpriser.dk
Idarubicin	4.680	Dosis fra NHS protokol x medicinpriser.dk
Samlet for regimet	12.011	

Hospitalsomkostninger

Modellen inkluderer omkostninger til indlæggelser, som er beregnet i modellen med estimater fra ELIANA og danske takster. (7)

Estimaterne for indlæggelse er baseret på studiet Haro et al., som udregner et gennemsnit for patienternes indlæggelsestid. (16) Denne tid er derefter multipliceret med taksten for 1 dags indlæggelse for at finde den samlede omkostning for hospitalisering. Ansøger har estimeret omkostninger til hospitalisering af komparator (SoC) som vist i tabel 6.

Tabel 6 Hospitalsomkostninger for komparator.

Procedure	DKK/dage	Kilde
Daglig indlæggelsesomkostning	3.958	Rigshospitalets takstkatalog 2017 for hæmatologi afdelingen
Gennemsnitlig indlæggelsestid	50 dage	Haro et al. (16)
Samlet hospitalisering	197.885	

Omkostninger til efterfølgende stamcelletransplantation

Omkostninger til efterfølgende stamcelletransplantation er estimeret baseret på et gennemsnit af DRG-takster, baseret på input fra en dansk klinisk ekspert indhentet af ansøger, samt Amgros' 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
Stamcellehøst	4.957	DRG takst (4210413 TILLÆG Cellehøst L)
Allogene stamcelletransplantation 0-17 år	1.213.981	DRG takst (26MP25)
Opfølgning omkostninger i første år	414.089	Tidligere Amgros estimat
Opfølgning omkostninger i andet år	121.679	Tidligere Amgros estimat
GvHD (post allogene stamcelletransplantation)	151.047	Tidligere Amgros estimat anvendt på 55% af patienterne DKK=274.630
Samlet omkostning for allogene stamcelletransplantation	1.905.752	

GvHD: Graft versus host disease

Transplantationsraterne for tisagenlecleucel (Kymriah) og SoC er henholdsvis, 6,2 % og 35,3 %. Transplantationsraten er fra Kuhlen et al. studiet for SoC (komparator). Transplantationsraten for tisagenlecleucel (Kymriah) er fra førnævnte studier. (7,14,15)

Øvrige omkostninger forbundet med opfølgning

Ansøger har estimeret opfølgningsomkostninger i forbindelse med begge behandlinger baseret på danske, norske og engelske takster. Disse omkostninger omfatter laboratorietests, konsultationer og procedurer. Enhedsomkostningerne rangerer fra 22 DKK til 2.814 DKK og er opgjort efter behandling i tabel 8.

Tabel 8 viser opfølgningsomkostninger for hver behandling justeret for antal opfølgninger over en periode over 5 år. Omkostningerne er månedlige.

Tabel 8 Månedlige opfølgningsomkostninger justeret for frekvens over 5 år.

Helbredsstadie	Tisagenlecleucel (Kymriah) DKK	SoC DKK
EFS (1. år)	4.231	2.015
EFS (2. år)	1.017	1.015
EFS (3.-5. år)	510	508
EFS (efter 5 år)	469	235
PD	2.015	2.015

EFS: Event-free survival; PD: Progressed disease

Behandlingsrelaterede bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til bivirkninger, cytokin release syndrome (CRS; også kaldet cytokin-storm) og B-celle aplasi. Bivirkninger forekommer i forskellige frekvenser for de to behandlinger. Derudover er flere af bivirkningerne inkluderet i hospitalsindlæggelsestakster. Disse takster er estimeret i form af ambulante besøg/takster (3.310 DKK per ambulante besøg).

CRS er en formodet nødvendig reaktion på tisagenlecleucel (Kymriah) 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, nyreinsufficiens og blødningsforstyrrelser. De fleste patienter vil kræve indlæggelse og intensiv behandling. Ansøger beregnede CRS-omkostninger som summen af indlæggelsesomkostninger og behandling med tocilizumab. Ingen administrationsomkostninger blev inkluderet, eftersom disse antages at være inkluderet i indlæggelsesomkostningerne. Indlæggelseslængden blev beregnet ud fra de poolede studier, som værende 11,02 dage i gennemsnit (7,15).

Tabel 9 viser CRS-omkostningerne og hvilke parametre der indgår i beregningen.

Tabel 9 Beregningen af CRS-omkostninger.

Behandling	DKK	Kilde
Tocilizumab lægemiddelomkostning	5.736	6 hætteglas af 956 DKK
Tocilizumab behandling	6.482	Dosering fra (7,15)
Heldøgnsindlæggelse på intensiv	10.485	DRG takst 2017, omregnet til 2018: GGK 3732103 HELDØGN, INTENSIV
Gennemsnitlig indlæggelsestid	11,02 dage	(7,15)
Indlæggelsesomkostning	115.540	Intensiv Indlæggelsestakst x gennemsnitlig indlæggelsestid
Total CRS-omkostning per hændelse	122.022	
Omkostning per patient	49.907	Antaget CRS rate på 40,9 % (7,15)

CRS: Cytokine release syndrome;

B-celle aplasi er en almindelig bivirkning for tisagenlecleucel (Kymriah) patienter og behandles med intravenøse immunoglobuliner (IVIG). Ansøger estimerede, at 73% af tisagenlecleucel (Kymriah) patienterne blev behandlet i 11,4 måneder (median behandlingstid). Disse estimerer er baseret på ELIANA studiet (7). Den totale omkostning per patient blev beregnet ud fra et doseringsskema fra NICE (mock appraisal) med enhedsomkostninger fra medicinpriser.dk (december 2018). Administrationsomkostninger er baseret på ambulant takst (DAGS: GR2722_F) og justeret til 2018-priser. Den totale omkostning bliver beregnet ud fra andelen af patienter, der antages at modtage IVIG og den gennemsnitlige behandlingstid (baseret på median fra ELIANA), der herefter blev anvendt som en "one-time" omkostning i modellen. Denne usikkerhed er undersøgt i følsomhedsanalysen. Denne beregning for IVIG-omkostninger er vist i tabel 10.

Tabel 10 Beregnede omkostninger per hændelse og per patient for IVIG.

Enhed	DKK	Kilde
IVIG-pakke	9.506	Ansøgers beregning
Ambulant besøg	2.906	DAGS: GR2722_F
Behandlingslængde	11,4 måneder	ELIANA studie (7)
Omkostning per hændelse	141.497	
Omkostning per patient	103.765	Antaget rate på 73,33 % fra ELIANA (7)

Priser fra medicinpriser.dk; IVIG er beregnet ud fra en gennemsnitsvægt på 41,7 kg (7,15)

Omkostninger forbundet med patienters død er også inkluderet i ansøgers model. Disse er baseret på dansk DRG-takst (DRG 1501) fra 2018. Denne takst på 83.157 DKK tildeles alle patienter, der dør i modellen.

Patienter og pårørendes tidsforbrug

Ansøger har præsenteret omkostninger for patienter og pårørende, men har ikke inkluderet dem i deres hovedanalyse. Ansøger opgiver disse omkostninger over de første fem år i den nedenstående tabel. Disse tal er beregnet ud fra Kühlen et al., ELIANA, samt de poolede studier (7,14). Tidsforbruget er sat til 182,72 DKK per time.

Tabel 11 Beregnede omkostninger for patienters og pårørendes tidsforbrug, DKK

Kategori	Tisagenlecleucel (Kymriah)	SoC	Difference
Timer tabt	1.010 timer	1.564,5 timer	-554,5 timer
Omkostning per time	182,77 DKK	182,77 DKK	-
Samlet omkostning	184.598 DKK	285.944 DKK	-101.346 DKK

Amgros' vurdering

Da nuværende praksis for behandling af B-ALL patienter indbefatter, at patienter bliver transplanteret i forbindelse med kemoterapi i standardbehandlingen, er der en betydelig omkostning forbundet med dette i forhold til SoC. I studierne, som ansøger anvender, er tisagenlecleucel (Kymriah) anvendt som en erstatning til både kemoterapi og transplantation. Derfor transplanteres færre patienter for tisagenlecleucel (Kymriah) i forhold til SoC.

Amgros har konsulteret danske kliniske eksperter i forhold til estimater for omkostningerne ved bivirkninger, CRS og IVIG. De danske kliniske eksperter er blevet udpeget af de danske regioner. Flere af bivirkningerne forbundet med behandlingen er antaget at være indregnet i andre takster, såsom indlæggelse på intensiv. Danske kliniske eksperter gør opmærksom på, at dette ikke altid er tilfældet og omkostningstunge bivirkninger ofte vil takseres individuelt. CRS-beregningen er velfunderet, men er dog en meget usikker omkostning, da patienter kan reagere vidt forskelligt ved CRS. Danske kliniske eksperter mener, at 150.000 til 200.000 DKK er et realistisk estimat, dog behæftet med stor usikkerhed. Derfor anvender Amgros et gennemsnit af disse estimater på 175.000 kr. i hovedanalysen.

Amgros er ligeledes blevet gjort opmærksom på at IVIG-estimatet på 11,4 måneders behandlingslængde kan være højere i praksis. Danske kliniske eksperter estimerer, at denne behandling kan ligge imellem 5 år og potentielt livsvarende, men har dog valgt det konservative estimat på 5 år. Amgros laver derfor en følsomhedsanalyse på behandlingslængden med IVIG for at belyse denne usikkerhed.

Amgros har ligeledes konsulteret danske kliniske eksperter angående forskellene i raten for efterfølgende stamcelletransplantation (6,2 % vs. 35,3 %). Danske kliniske eksperter har udtalt, at denne rate kan være lavere for SoC i dansk regi. Estimatet opgivet på cirka 25 % er dog behæftet på en meget lille patientpopulation, men med

baggrund i danske patienter og er derfor blevet anvendt i en følsomhedsanalyse på Amgros' hovedanalyse for at belyse denne usikkerhed.

Ansøger har baseret langt størstedelen af deres estimater på kliniske studier. Disse studier er dog på internationale patienter og visse estimater er derfor forbundet med stor usikkerhed. Dette kan have signifikant betydning for resultatet over tid. Derfor har Amgros valgt at undersøge estimater valideret af danske kliniske eksperter i følsomhedsanalysen.

Amgros modtog estimater fra danske kliniske eksperter på varigheden af IVIG-behandling. Disse estimater berod på fortrolig information fra patienter behandlet med tisagenlecleucel (Kymriah) og den publicerede data. Amgros tog et gennemsnit af disse estimater og anvendte dette i hovedanalysen (4,5 år) og foretog en følsomhedsanalyse på et potentielt livslangt behandlingsforløb. Dette blev gjort ud fra en enkelt klinikers estimat på potentiel livslang behandling i nogle af patienterne. Alle antagelser i modellen blev bibeholdt i IVIG-beregningen bortset fra behandlingslængden. Dette gælder både proportionen af patienter der modtager IVIG samt gennemsnitlig vægt på patienten. Amgros anerkender at ansøgers estimat beror på data fra blandt andet Maude et al. (7)

CRS-estimatet blev beregnet med hjælp fra en kliniker med specifik viden om behandlingsforløbet og dertil takstsystemet i forbindelse med indlæggelse på hæmatologisk afdeling. Dette blev gjort systematisk ud fra ansøgers estimat og beregning, med dertil ændringer i takster som ansøger antog at være inkluderet i den grundlæggende intensiv takst, som nævnt i CRS-beregningen.

Ansøger har argumenteret omfattende for de inkluderede omkostninger og begrundet antagelserne. I Amgros' hovedanalyse er der dog foretaget enkelte ændringer i ansøgers estimater bl.a. raten for stamcelletransplantationer for SoC og IVIG for tisagenlecleucel (Kymriah), jf. samtale med danske kliniske eksperter.

Amgros har gennemgået relevante priser og estimater og justeret disse i Amgros' egen hovedanalysen. Herudover er der indhentet flere estimater fra danske kliniske eksperter for at belyse danske forhold samt usikkerheder forbundet med ansøgers analyse.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med SoC på ca. 1.989.000 DKK.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 12.

Tabel 12 Resultat af ansøgers hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

Kategori	Tisagenlecleucel (Kymriah) DKK	SoC DKK	Inkrementelle omkostninger
Før behandling	57.210	0	57.210
Procedure/lægemiddel	17.005	0	17.005
Administration	3.804	0	3.804
Hospitalisering	36.400	0	36.400
Behandling	2.495.856	209.896	2.285.960
Procedure/lægemiddel	2.379.477	12.011	2.367.466
Administration	794	0	794
Hospitalisering	115.584	197.885	-82.301
Bivirkninger og utilsigtede hændelser	156.645	12.388	144.257
Opfølgning	113.677	39.500	74.177
EFS	79.081	18.696	60.385
PD	34.596	20.804	13.792
Efterfølgende SCT	118.492	672.730	-554.238
Andel af patienter der modtager SCT	6,22 %	35,30 %	
Omkostninger forbundet med død	53.252	71.929	-18.677
Samlede meromkostninger	2.995.133	1.006.443	1.988.689

Den største årsag til omkostningsforskellen mellem de to behandlingsalternativer er den store engangsomkostning for tisagenlecleucel (Kymriah). Derudover er der en betydelig omkostning forbundet med behandling af bivirkninger og særligt stamcelletransplantationer, især til SoC.

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Amgros har bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor det relevante område, og bedt de valgte klinikere om at validere ansøgers grundlæggende antagelser og estimater. Regionerne udpegede to klinikere, der svarede på spørgsmål angående ansøgers modelstruktur. På baggrund af deres svar har Amgros justeret nedenstående antagelser og estimater.

Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- *Opdaterede priser på lægemidlerne til nyeste AIP*
- *Anvendt det konservative estimat på 4,5 år for IVIG behandlingsslængde fra danske kliniske eksperter*
- *Anvendt estimat for CRS på 175.000 DKK (150.000-200.000 DKK) fra danske kliniske eksperter*
- *Indlæggelsestid ændres fra 50 dage til 30 dage (almindelig indlæggelse) og ca. 14 dage indlæggelsestid på intensiv afdeling indhentet fra Fagudvalget for akut leukæmi*
- *Patienter og pårørendes tidsforbrug inkluderet*

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med SoC på ca. 2.355.000 DKK. Amgros' ændringer har betydning for det samlede resultat på ca. 370.000 DKK.

Meromkostninger er primært drevet af prisen på tisagenlecleucel (Kymriah).

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 13.

Tabel 13 Resultat af Amgros' hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

Kategori	Tisagenlecleucel (Kymriah) DKK	SoC DKK	Inkrementelle omkostninger
Før behandling	57.210	0	57.210
Procedure/lægemiddel	17.005	0	17.005
Administration	3.804	0	3.804
Hospitalisering	36.400	0	36.400
Behandling	2.495.856	151.033	2.344.823
Procedure/lægemiddel	2.379.477	12.011	2.367.466
Administration	794	0	794
Hospitalisering	115.584	139.022	-23.438
Bivirkninger og utilsigtede hændelser	566.067	12.388	553.679
Opfølgning	113.677	39.500	74.177
EFS	79.081	18.696	60.385
PD	34.596	20.804	13.792
Efterfølgende SCT	118.492	672.730	-554.238
Andel af patienter der modtager SCT	6,22 %	35,3 %	
Omkostninger forbundet med død	53.252	71.929	-18.677
Patienter og pårørendes tidsforbrug	184.598	285.944	-101.346
Samlede meromkostninger	3.589.153	1.233.525	2.355.628

3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i centrale antagelser i hovedanalysen. Alle analyserne er envejsfølsomhedsanalyser, hvilket vil sige, at kun én parameter ændres ad gangen, mens de andre parametre holdes konstante.

I tabel 14 optræder forskellige følsomhedsanalyser som består af ændringer i følgende parametre:

- *Behandlingslængde for IVIG ændret til 0,5, 3, 5, 10, 20, 30 og 50 år i stedet for 4,5 år. Dette er gjort for at undersøge usikkerheden forbundet med behandlingslængden for IVIG*
- *IVIG er beregnet ud fra KOL estimater der beror på secondhand erfaring med patienter der er behandlet i udlandet med tisagenlecleucel (Kymriah) og herefter er blevet fulgt op på i Danmark under KOL-opsyn*
- *Takst for SCT ændret til 1,2 mio. DKK og gennemsnitlig alder ændret fra 12 år til 18 år*

Amgros har illustreret resultaterne i tabel 14. Resultatet er følsomt for de ændrede parametre.

Tabel 14 Amgros' følsomhedsanalyser for IVIG og gns. pt. population på 18 år, DKK, diskonterede tal, AIP

Følsomhedsanalyser	+/- Inkrementelle omkostninger
Amgros' hovedanalyse	2.355.628
SCT-takst og alder justeret til 18 år	2.574.419
SCT-estimat på 25 % for komparator	2.549.827
Ved 0,5 års IVIG	1.918.722
Ved 3 års IVIG	2.191.788
Ved 5 års IVIG	2.410.241
Ved 10 års IVIG	2.956.374
Ved 20 års IVIG	4.048.638
Ved 30 års IVIG	5.140.903
Ved 50 års IVIG	7.325.432

3.2.3 Usikkerhed af resultaterne

Amgros vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger af tisagenlecleucel (Kymriah), eftersom visse parametre er forbundet med stor usikkerhed og kan medføre store ændringer i de inkrementelle omkostninger. Derudover er der flere steder anvendt median, for eksempel i forhold til IVIG behandlingslængde. Dette er behandlet i følsomhedsanalysen, der viser, at behandlingslængden for IVIG har stor betydning for resultatet.

Yderligere er flere af taksterne anvendt i analysen for pædiatriske patienter. Taksten for stamcelletransplantation for unge under 17 år er ca. 1,2 mio. DKK, hvorimod den selvsamme takst for patienter over 18 år er ca. 450.000 DKK. Dette vil have en betydning, hvis der bliver behandlet patienter med en højere alder end antaget i modellen. Amgros har også her foretaget en følsomhedsanalyse, der viser en moderat betydning for resultatet på ca. 200.000 kr. i meromkostninger per patient.

Tisagenlecleucel (Kymriah) er forbundet med høje meromkostninger ved igangsættelse af behandling sammenlignet med SoC, og kan være forbundet med høje omkostninger mange år frem hvis IVIG behandlingslængden viser sig at være mangeårig, jf. estimat fra danske kliniske eksperter.

Varigheden og størrelsen af de efterfølgende omkostninger er meget usikre på grund af de begrænsede kliniske opfølgingsdata. I den indsendte model vil de efterfølgende omkostninger være i form af IVIG og besparelser vil være i form af færre efterfølgende stamcelletransplantation.

4 BUDGETKONSEKVENSER

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

- A. Tisagenlecleucel (Kymriah) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Tisagenlecleucel (Kymriah) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har antaget, at patientpopulationen er 3 patienter per år, hvilket er baseret på Medicinrådets estimat fra protokollen for vurdering af den kliniske merværdi, på cirka 2-4 patienter om året. (13)

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Amgros vurderer, at der er lille usikkerhed forbundet med ansøgers estimat grundet Medicinrådets fagudvalg for akut leukæmi estimerer samme størrelse patientpopulation. Amgros har konsulteret danske kliniske eksperter, og har modtaget et andet estimat på 6 patienter per år, der vil blive undersøgt i nedenstående følsomhedsanalyse.

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 tisagenlecleucel (Kymriah) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 6 mio. per år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 15.

Tabel 15 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, DKK, ikke-diskonterede tal, mio. dkk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	8,65	8,72	8,75	8,78	8,81
Anbefales ikke	2,87	2,90	2,93	2,94	2,95
Totale budgetkonsekvenser	5,78	5,81	5,82	5,84	5,85

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers analyse er usikker, jf. ovenstående antagelse om patientpopulationen. Amgros anvender det samme patientantal for at holde sig indenfor fagudvalget for akut leukæmis oprindelige estimat på 2-4 patienter om året. Der er tilføjet en følsomhedsanalyse på 6 patienter per år for at belyse usikkerheden omkring en eventuelt større patientpopulation.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- *Omkostningerne fra Amgros' hovedanalyse anvendes med undtagelse af diskontering*

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af tisagenlecleucel (Kymriah) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 7 mio. DKK per år. Budgetkonsekvenserne er usikre og danske kliniske eksperter vurderer, at der potentielt er 6 patienter, der kan komme i behandling om året.

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 16.

Tabel 16 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	11,07	10,50	11,08	10,56	10,59
Anbefales ikke	3,80	3,75	3,76	3,77	3,77
Totale budgetkonsekvenser	7,27	6,75	7,32	6,79	6,82

4.2.1 Følsomhedsanalyse på budgetkonsekvenser

I nedenstående tabel optræder en følsomhedsanalyse, som består af ændringer i følgende parameter. Amgros har konsulteret danske kliniske eksperter og modtaget et estimat på 6 patienter om året.

På baggrund af dette laver Amgros en følsomhedsanalyse, hvor følgende parameter ændres:

- Patientpopulation ændret til 6 patienter i stedet for 3 patienter

Tabel 17 Amgros' følsomhedsanalyser for pt. population på 6 patienter, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	21,53	21,01	21,07	21,14	21,14
Anbefales ikke	7,62	7,50	7,52	7,55	7,55
Totale budgetkonsekvenser	13,91	13,51	13,62	13,59	13,59

5 DISKUSSION

Amgros vurderer, at behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med SoC. Meromkostningerne er primært drevet af prisen på tisagenlecleucel (Kymriah).

Amgros identificerede flere usikkerheder og begrænsninger i ansøgers model og indsendte materiale. De kliniske studier af tisagenlecleucel (Kymriah) var *single arm* studier med små populationer og kort median 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 IVIG i et uvist antal år. Andelen af patienter, der kræver IVIG og behandlingens længde af IVIG er ikke kendt. Det må dog også nævnes, at patientpopulationens størrelse og alvorligheden af sygdommen vanskeliggør udførelsen af randomiserede kontrollerede studier. Amgros anerkender, at optimale data er begrænset og disse har ført til kompromisser. Amgros har undersøgt og belyst disse usikkerheder i afrapporteringen.

6 REFERENCER

1. Kim Kristensen. Børneleukæmi - Patienthåndbogen på sundhed.dk [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 27]. Available from: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/boern/sygdomme/kraeftsygdomme/boerneleukaemi/>
2. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* [Internet]. 2017 Jun 30 [cited 2018 Nov 27];7(6):e577. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28665419>
3. Lægehåndbogen. Akut lymfatisk leukæmi [Internet]. [cited 2018 Nov 27]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/blod/tilstande-og-sygdomme/leukaemier/akut-lymfatisk-leukaemi/>
4. Schrøder H, Cueto HTØ, Nielsen H ÖE. Dansk Børnecancer Register National årsrapport [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 27]. Available from: https://www.sundhed.dk/content/cms/87/16287_dansk-børnecancer-årsrapport-2016_offentlig-version.pdf
5. Akut Leukæmigruppen. Dansk Akut Leukaemi Database [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 27]. Available from: www.rkkp.dk
6. De danske børnekræftafdelinger. Akut lymfoblastær leukæmi [Internet]. 2009 [cited 2018 Nov 27]. Available from: https://boernecancerfonden.dk/wp-content/uploads/2016/08/17_Akut_Lymfo_Leu.pdf
7. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Feb [cited 2018 Nov 28];378(5):439–48. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709866>
8. Sharpe ME. T-cell Immunotherapies and the Role of Nonclinical Assessment: The Balance between Efficacy and Pathology. *Toxicol Pathol* [Internet]. 2018 Feb 22 [cited 2018 Nov 28];46(2):131–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29471776>
9. 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>
10. Schmiegelow K. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) NOPHO-ALL 2008 Final protocol version 3a Treatment Protocol for Children (1.0-17.9 years of age) and young adults (18-45 years of age) with Acute Lymphoblastic Leukemia [Internet]. Vol. 1. 2008 [cited 2018 Nov 27]. Available from: www.nopho.org
11. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Bernell P, Griškevičius L, Hallböök H, et al. Risk group assignment differs for children and adults 1-45 yr with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol. *Eur J Haematol* [Internet]. 2013 May [cited 2018 Nov 27];90(5):404–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23461707>
12. Eckert C, Henze G, Seeger K, Hagedorn N, Mann G, Panzer-Grümayer R, et al. Use of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Based on Minimal Residual Disease Response Improves Outcomes for Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in the Intermediate-Risk Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Jul 20 [cited 2018 Nov 28];31(21):2736–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775972>
13. Fagudvalget for akut leukæmi. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tisagenlecleucel til B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL) [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 28]. Available from: https://medicinraadet.dk/media/9893/protokol_kymriah_all_19092018_final.pdf
14. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle J-H, Wachowiak J, Yaniv I, Ifversen M, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol* [Internet]. 2018 Jan [cited 2018 Nov 27];180(1):82–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29193007>
15. Shannon L. Maude , Stephan A. Grupp , Rajen Mody , Timothy Driscoll TWL. AN UPDATED ANALYSIS OF TISAGENLECLEUCEL IN PEDIATRIC/YOUNG ADULT PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (B-ALL) IN A US MULTICENTER CLINICAL TRIAL (ENSIGN). *Eur Hematol Assoc* [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 10]; Available from: https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214670/shannon.maude.an.updated.analysis.of.tisagenlecleucel.in.pediatric.young.adult.html?f=menu=6*ce_id=1346*ot_id=19044*media=3

16. Haro S, Tavenard A, Riolland F, Taque S, Guillerm G, Blouin P, et al. Keep in Mind Quality of Life: Outcome of a Ten-Year Series of Post-Transplantation Early Relapses in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia—A Report from the Grand Ouest Oncology Study Group for Children in France. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2016 May [cited 2018 Dec 12];22(5):889–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26845034>

København 19. december 2018

Til Medicinrådet

Høringssvar til vurderingsrapporten 1.0 på Kymriah (tisagenlecleucel) til børn og unge voksne med r/r ALL

I forbindelse med modtagelsen af vurderingsrapporten, accepterer Novartis Healthcare A/S Medicinrådets vurdering, svarende til "stor klinisk merværdi".

Novartis vil gerne benytte lejligheden til at takke for en god og konstruktiv dialog med sekretariatet.

Novartis har følgende specifikke bemærkninger:

Response rate

Kymriah patienterne har modtaget mediant 3 tidligere linjer (mediant 4 tidligere linjer for B2101J) og dermed modtager Kymriah i 4. (5. for B2101J) linje

På side 12 bemærker fagudvalget af patienter i Kymriah studierne ligner de danske patienter, mens i vurderingen af responserater, side 19, vurderes det at Kymriah vil blive anvendt i 3. linje i Danmark. Sidstenævnte fører til, at Medicinrådet sammenligner Kymriah data for responserater i 3. linje.

Dette fører til et skævt sammenligningsgrundlag for responseraterne.

Novartis ønsker at gøre opmærksom på, at en eventuelt randomiseret arm umuligt kunne bestå af 3. linje patienter, set i lyset af at Kymriah patienterne var 4. (5.) linje patienter, men derimod ville være 4. (5.) linje patienter.

En rimelig sammenligning af responsraterne for Kymriah bør således være patienter i 3. salvage attempt, altså 4. linje.

Det er Novartis' vurdering at dette skæve sammenligningsgrundlag har ført til en yderest konservativ vurdering af mer-værdien for response rater, da sammenligningsgrundlaget i Medicinrådsregi - patienter i 2. salvage attempt - har højere responsrater.

Bivirkninger

I forbindelse med den kliniske afprøvning af Kymriah kan bivirkninger være en bidragende faktor i forbindelse med 2 dødsfald blandt 193 patienter. Det er en behandlingsrelateret mortalitet på 1%. Ved standard of care er den behandlingsrelaterede mortalitet 12,7% jvf. Kuhlens studiet.

Denne reduktion mere end møder den kliniske relevante forskel på 10%.

Desforuden er SAE raten 78,5% i det pivotale studie ELIANA, 77,6% i B2205J og 89,3% i B2101J. Ved standard of care er den kliniske vurdering fra fagudvalget, at mere end 90% vil opleve mindst én SAE. Også her er den mindste klinisk relevant forskel mødt.

Set i lyset af ovenstående finder Novartis, at vurderingen af Kymriah's bivirkningsprofil svarende til "ingen klinisk merværdi" er yderst konservativ, præcist som fagudvalget udtrykker deres egen vurdering. Det undrer Novartis at en sådan reduktion i et kritisk endepunkt ikke fører til en merværdi af positiv størrelse.

Quality of Life

Novartis medgiver, at det ikke har været muligt at finde QoL data for standard of care. Vi beder fagudvalg og Medicinrådet huske, at det kurrative potentiale ved standard of care skyldes den allogen stamcelletransplantation. En behandling som for en ganske stor andel af patienterne vil medføre bivirkninger, der vil påvirke deres livskvalitet. For nogle, livslangt.

Kymriah er en behandling, som ikke blot ændrer på patienterne overlevelse, men også forøger livskvaliteten. Efter et år returnerer patienternes livskvalitet til det gennemsnitlige niveau for begrundsbefolkningen (Aldersgrupper 18-25, målt på EQ-VAS). Novartis er enige i, at indlæggelser på intensiv vil påvirke livskvaliteten. Novartis henstiller til, at fagudvalget og Medicinrådet husker, at dette, modsat bivirkningerne ved standard of care, er midlertidigt. Den mediane ICU indlæggelsestid for CRS behandling er 7 dage.

Alt imens vurderes den behandlingsrelaterede mortalitet til at være mere end en faktor 10 højere med standard of care versus Kymriah.

Med Kymriah forøges livskvaliteten med 2,5-3 gange den mindste klinisk relevante forskel, målt på EQ-5D VAS, og 5-6 gange den mindste kliniske relevante forskel, målt på PedsQL set i forhold til baseline.

Det undrer Novartis at en sådan livskvalitetgevinst, i sammenhæng med den lavere SAE rate og behandlingsrelaterede mortalitet, giver anledning til vurderingen "ikke dokumenterbar merværdi".

Generelle bemærkninger

Novartis har noteret sig at fagudvalget og Medicinrådet, i tråd med vores forslag, erkender at reduktionen i stamcelletransplantationsraten giver anledning til en merværdi af positiv størrelse for Kymriah. Novartis noterer sig desuden, at fagudvalget erklærer sig enige i det kurrative potentiale i Kymriah uden anvendelse af stamcelletransplantation.

Med venlig hilsen,
Lars Oddershede, PhD
Sundhedsøkonom
Novartis Oncology

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for tisagenlecleucel til behandling af B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL)

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at tisagenlecleucel til B-celle akut lymfatisk leukæmi giver en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med bedste tilgængelige behandling. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Handelsnavn	Kymriah
Generisk navn	Tisagenlecleucel
Firma	Novartis
ATC-kode	-
Virkningsmekanisme	Patientens egne T-celler genmodificeres til at udtrykke receptorer (chimeric antigen receptor (CAR)), der genkender den generelle B-cellemarkør, CD19. De modificerede T-celler gives intravenøst til patienten, hvor de binder sig til B-celler og slår disse ihjel.
Administration/dosis	Tisagenlecleucel gives som en enkelt intravenøs infusion. Den anbefalede dosis af tisagenlecleucel for patienter under 50 kg er mellem $0,2 \times 10^6$ og 5×10^6 levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt og for patienter over 50 kg mellem $0,1 \times 10^8$ og $2,5 \times 10^8$ levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt. Før administration af tisagenlecleucel behandles patienten med lymfocytdepleterende kemoterapi.
EMA-indikation	Tisagenlecleucel er indiceret til behandling af børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.
Godkendelsesdato	12. december 2018
Offentliggørelsesdato	12. december 2018
Dokumentnummer	34285
Versionsnummer	1.0

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

ALL:	Akut lymfatisk leukæmi
B-ALL:	B-celle akut lymfatisk leukæmi
BoR:	<i>Best overall response</i> (bedste samlede respons)
CD19:	<i>Cluster of differentiation-19</i> , et overfladeantigen på lymfecellers celleoverfalde
CI:	Konfidensinterval
CR:	Komplet remission defineret som en normalisering af blodværdier samt mindre end 5 % blaster (umodne celler, stamceller) i knoglemarven
CR _i :	Komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk regeneration defineres som CR, men med residual neutropeni [$< 1,0 \times 10^9/L$ (1,000/ μ L)] eller thrombocytopeni [$< 100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L)]
CRS:	<i>Cytokine release syndrome</i> (cytokine frigivelsessyndrom)
DoR:	<i>Duration of response</i> (responsvarighed)
EFS:	<i>Event-free survival</i> (eventfri, hændelsesfri overlevelse)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	<i>Health-related quality of life</i> (helbredsrelateret livskvalitet)
MRD:	<i>Minimal Residual Disease</i>
NNT:	<i>Number needed to treat</i>
NOPHO-08:	Sædeles kompleks kemoterapibehandling brugt til børn og yngre voksne med ALL, se reference [1]
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	<i>Overall Remission Rate</i> (samlet remissionsrate) (CR + CR _i)
OS:	<i>Overall Survival</i> (samlet overlevelse)
r/r:	Refraktær eller recidiverende
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Severe adverse event</i> (alvorlig uønsket hændelse)
SCT:	<i>Stem cell transplant</i> (stamcelletransplantation)
TRM:	<i>Treatment related mortality</i> (behandlingsrelateret mortalitet)

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund	5
3	Metode.....	6
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling.....	8
6	Klinisk merværdi	10
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål	10
6.1.1	Gennemgang af studier	10
6.1.2	Resultater og vurdering	12
6.1.3	Evidensens kvalitet	21
7	Andre overvejelser.....	22
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	22
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	24
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	24
11	Referencer.....	25
12	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	27
13	Bilag 1: Data requested by the Medicines Council for a narrative assessment of Kymriah.....	28

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af tisagenlecleucel til B-celle akut lymfatisk leukæmi er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

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

2 Baggrund

B-celle akut lymfatisk leukæmi

I Danmark diagnosticeres ca. 45 børn årligt med leukæmi, hvoraf ca. 35 af tilfældene er akut lymfatisk leukæmi (ALL) [2,3]. ALL er en kræftform, der involverer stamcellerne i knoglemarven, som producerer hvide blodceller (lymfocytter). Omkring 75-80 % af tilfældene forårsages af B-lymfocytter (B-celler). Dette svarer årligt til ca. 30 nye tilfælde af B-cellederiveret ALL (B-ALL) blandt børn og unge op til 25 år [4][5][6]. Den nuværende førstelinjebehandling er intensiv, langvarig og helbreder over 85 % af børn og unge med leukæmi. Det skønnes, at de resterende 10-15 % enten ikke responderer (refraktæritet) på behandlingen eller oplever tilbagefald (recidiv) [1]. Den mediane samlede overlevelse for børn og unge med tilbagefald efter første stamcelletransplantation er vist at være omkring 6 måneder [7].

Nuværende behandling

Den kurative behandling af ALL består af kombinationer af kemoterapi og inddeles i tre faser: induktion, konsolidering og vedligeholdelse. Hvis der opnås komplet remission (CR) af behandlingen, kan der evt. følges op med stamcelletransplantation (SCT). For børn og unge følger behandlingen en protokol, der blev implementeret på området i 2008 (NOPHO ALL-2008) [1]. Den samlede varighed af behandlingen er 2,5 år.

Den første fase af behandlingen med kemoterapeutika varer 4 uger og er stort set ens for alle børn og unge. Herudover gives forebyggende behandling rettet mod centralnervesystemet. Derefter måles restsygdom i knoglemarven, og patienterne inddeles i 3 risikogrupper: standard risiko, intermediær risiko eller høj risiko [1,8]. Konsolideringsbehandlingen tilpasses den enkelte patient baseret på risikogruppe.

Der findes ingen standardbehandling for børn og unge med refraktær ALL eller (gentagne) tilbagefald, og valg af medicinsk behandling hos disse patienter er i høj grad tilpasset den enkelte patient og oftest eksperimentel. Patientgruppen vurderes at have en overlevelseshastighed på 20-30 % og for mange af patienterne endnu lavere. For patienter med B-ALL, der ikke responderer på behandling (refraktære) eller får tilbagefald (recidiv), består behandlingen, såfremt patienten kan tåle det, af yderligere intensiv kemoterapi.

Børn og unge i højriskogruppen eller børn og unge med gentagne sygdomstilbagefald får generelt tilbudt allogen stamcelletransplantation, efter de opnår sygdomskontrol, eftersom stamcelletransplantation potentielt er kurativ [9].

De anvendte behandlinger er en kombination af følgende kemoterapeutika samt højdosis dexamethason: antracyclin, højdosis cytarabin, vinkristin og fludarabin.

Fagudvalget anslår, at der årligt vil være ca. 2-4 patienter med B-celle akut lymfatisk leukæmi, som er kandidater til behandling med tisagenlecleucel.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Tisagenlecleucel er indiceret til behandling af børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.

Tisagenlecleucel er en genetisk modificeret autolog anti-CD19 chimeric antigenreceptor (CAR) T-celleterapi [10]. Patientens egne T-celler genmodificeres til at udtrykke receptorer (chimeric antigen receptor (CAR)), der genkender den generelle B-celle-markør, CD19. De modificerede T-celler gives intravenøst til patienten, hvor de binder sig til B-celler og slår disse ihjel.

Tisagenlecleucel gives som en enkelt intravenøs infusion, hvorefter cellerne ekspanderes ved celledeling *in vivo*. Den anbefalede dosis af tisagenlecleucel er for patienter under 50 kg mellem $0,2 \times 10^6$ og 5×10^6 levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt og for patienter over 50 kg mellem $0,1 \times 10^8$ og $2,5 \times 10^8$ levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt. Før administration forbehandles patienten med et immunsuppressivt kemoterapiregime, som sikrer, at T-cellerne ekspanderer optimalt i patienten og udviser optimal antitumoraktivitet [11].

3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 18. september 2018.

De kliniske studier af tisagenlecleucel er enarmede. Derfor er der ikke foretaget en direkte sammenlignende analyse af effekten af tisagenlecleucel i forhold til en komparator.

For effektmålet samlet overlevelse har ansøger udfærdiget en indirekte sammenlignende analyse af tisagenlecleucel i forhold til komparator. Sammenligningen er lavet ved en 'unanchored Matching Adjusted Indirect Comparison' (MAIC)-analyse (unanchored fordi der ikke findes en fælles komparator, som kan knytte tisagenlecleucel og komparator sammen). Denne metode giver kun mening i en sammenligning af to lægemidler, når der findes tilgængelige data på individniveau for mindst det ene lægemiddel. Ved en MAIC-analyse er det muligt at justere for udvalgte forskelle i baselinekarakteristika mellem studierne patientpopulationer, som forventes at kunne påvirke effekten af interventionen (*effect modifiers*), eller som har prognostisk betydning (*prognostic factors*).

Det har ikke været muligt for ansøger at justere analysen, som Medicinrådet har bedt om i protokollen, hvor fagudvalget har identificeret relevante *effect modifiers* og *prognostic factors*. Ansøger har angivet, at analysen ikke er justeret som ønsket, da der ikke er nok data tilgængeligt i det studie, der bruges som komparator.

For de øvrige effektmål har ansøger udført naive indirekte sammenligninger. Det betyder, at der i beregningerne ikke er taget hensyn til forskelle i patientpopulationer, studiedesign mv.

Ansøger har ikke leveret data for effektmålet transplantationsrelateret mortalitet.

Medicinrådet har vurderet, at ansøgers MAIC-analyse er utilstrækkelig og ikke kan danne grundlag for vurderingen af klinisk merværdi. Medicinrådet har derfor valgt foretage en narrativ syntese af evidensen for samlet overlevelse (se afsnit 5 Databehandling).

4 Litteratursøgning

Ansøger har søgt litteratur som beskrevet i protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

EMAs EPAR for tisagenlecleucel er blevet konsulteret i udarbejdelsen af vurderingen [12].

Ansøger har identificeret 6 studier, som er anvendt til at besvare det kliniske spørgsmål. Disse studier har enten undersøgt tisagenlecleucel eller den bedste tilgængelige behandling.

ELIANA (B2202) [10]

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439–48

For ELIANA har ansøger også leveret data for et nyere datacut.

UPENN (B2101J) [11]

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.* 2014;371(16):1507–17.

ENSIGN (B2205J) [13]

Upubliceret. Indgår i EMAs EPAR for tisagenlecleucel [12]. Indgik som poster på European Hematology Association conference- EHA23.

Kuhlen et al. [7]

Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, Wachowiak J, Yaniv I, Ifversen M, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol.* 2018;180(1):82–9.

Cooper et al. [14]

Cooper TM, Razzouk BI, Gerbing R, Alonzo TA, Adlard K, Raetz E, et al. Phase I/II trial of clofarabine and cytarabine in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (AAML0523): A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* [internet]. 2013;60(7):1141–7.

Sun et al. [15]

Sun W, Malvar J, Sposto R, Verma A, Wilkes JJ, Dennis R, et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia.* 2018;1–10.

Herudover identificerede ansøger to studier, som er anvendt som supplement til besvarelsen af det kliniske spørgsmål.

Von Stackelberg et al. [16]

Von Stackelberg A, Völzke E, Kühl JS, Seeger K, Schrauder A, Escherich G, et al. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: A retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):90–7.

Haro et al. [17]

Haro S, Tavenard A, Rialland F, Taque S, Guillerm G, Blouin P, et al. Keep in Mind Quality of Life: Outcome of a Ten-Year Series of Post-Transplantation Early Relapses in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia-A Report from the Grand Ouest Oncology Study Group for Children in France. *Biol Blood Marrow Transplant* [internet]. 2016;22(5):889–94.

Studierne af Haro et al., Von Stackelberg et al. og Cooper et al. er ikke medtaget i fagudvalgets vurdering grundet en eller flere af følgende årsager: Patientgrupperne svarer ikke til den danske, antallet af patienter i studiet er meget lille, eller at interventionen er forældet baseret på nuværende praksis. Disse studier omtales derfor ikke yderligere i vurderingsrapporten.

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

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

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

5 Databehandling

Der foreligger ikke studier som direkte sammenligner effekten af tisagenlecleucel med komparator (bedste tilgængelige behandling). Det har heller ikke været muligt at udføre indirekte analyser, hvor der anvendes en fælles komparator. Ansøger har derfor udfærdiget indirekte sammenligninger af tisagenlecleucel overfor bedste tilgængelige behandling i en MAIC-analyse. MAIC kan bruges i tilfælde, hvor direkte evidens ikke er tilgængelig. For de resterende effektmål har ansøger valgt at udføre naive indirekte sammenligninger. Disse er lavet med forskellige studier som komparator.

Medicinrådet har vurderet ansøgers MAIC-analyser og finder, at de ikke kan anvendes som følge af nedenstående observationer:

- Ansøgningen indeholder en MAIC-analyse for effektmålene ”samlet overlevelse” (OS) og ”eventfri overlevelse” (mindre vigtigt effektmål). Beregningen af *balancing weights* er baseret på antallet af tidligere relaps og antallet af tidligere stamcelletransplantationer. Antallet af tidligere stamcelletransplantationer var en af de faktorer, fagudvalget havde identificeret som mulige *effect modifiers/prognostic factors*. I udregningen af *balancing weights* er der ikke taget højde for de øvrige fire faktorer, fagudvalget havde identificeret (patientens alder, inklusion af patienter med T-ALL, forekomsten af højrisiko mutationer samt forekomsten af Philadelphia-kromosom positiv status). Den manglende evne til at redegøre for disse fire mulige *effect modifiers* giver en sandsynlig risiko for resterende *confounding*; Betydningen af denne resterende *confounding*, er ikke blevet vurderet.
- Valget af antallet af tidligere relaps som *balancing weight* er ikke blevet begrundet. I anbefalingerne fra NICE for *population-adjusted indirect comparison* er det specificeret, at der skal være fremlagt evidens til grund for at bruge en variabel som *effect modifier*. Resultatet for samlet overlevelse

antyder, at antallet af tidligere relaps IKKE er en *effect modifier* eller *prognostic factor*, når det kommer til samlet overlevelse.

- Alle patienter i Kuhlen-studiet [7] har fået mindst en tidligere stamcelletransplantation. Derfor vil alle patienterne uden tidligere stamcelletransplantation i Kymriah-studierne automatisk få vægten 0, hvilket gør antallet af tidligere relaps til den eneste egentlige basis for *balancing weight* (som indikeret af kun to vægte 0,11 og 1,14).
- I MAIC-analyserne lader det til, at de tre Kymriah-studier [10,11,13] er blevet behandlet som ét større studie. Dette er gjort uden at tage højde for de individuelle studier i analysen. Når der ikke er taget højde for de enkelte studier, ignoreres det, at patienter har tendens til at opnå mere ens resultater indenfor et studie, end man vil se mellem studier. Dette leder til en underestimering af usikkerhed, hvilket der kan tages højde for på to forskellige måder:
 - 1) Foretag MAIC-analysen for hvert af de tre studier separat og foretag derefter en metaanalyse af de tre opnåede effektestimater.
 - 2) Foretag beregningen af *balancing weights* på det samlede datasæt, men juster for studieniveau i *Cox proportional hazards model*, enten ved stratificering eller ved *adjustment factors*.

I den aktuelle situation vurderes mulighed 1 at være umulig på grund af de små patientpopulationer. Ansøger har ikke anvendt mulighed nummer 2.

- I tabellen som deskriptivt beskriver vægtene, som bruges i MAIC-analyserne ses, at samtlige individer inkluderet i sensitivitetsanalysen baseret på B-cellepatienter er tildelt vægten 1 (min = gennemsnit = maks. = 1). Når alle vægte er 1 i en analyse, vil resultatet være det samme som i en uvægtet analyse.

Fagudvalget har derfor valgt se bort fra de resultaterne fra MAIC-analyserne.

Ansøgers ”naive” indirekte sammenligninger af RR (og som konsekvens heraf også ARR med konfidensintervaller) anvendes heller ikke, da disse analyser er baseret på antagelser om, at populationen i Kymriah-studierne er sammenlignelige med populationerne i komparatorstudierne, når det kommer til forventede effekter. Det må pointeres, at naive indirekte sammenligninger normalt anvendes, når to punkt-estimer fra forskellige kilder sammenlignes, uden at man tager højde for mulig *confounding* og usikkerheder (f.eks. sammenligning af to hændelsesfrekvenser fra to forskellige enkeltarmsundersøgelser med samme resultat). Fra et videnskabeligt synspunkt er et konfidensinterval omkring en RR, der er baseret på to eventrater fra to forskellige studier, ikke veldefineret.

Som konsekvens af at de statistiske analyser, som sammenligner tisagenlecleucel og bedste tilgængelige behandling, ikke kan anvendes, har fagudvalget valgt at foretage vurderingen af tisagenlecleucel ud fra en narrativ analyse af resultaterne fra de tre enarmede tisagenlecleucelstudier, som er sammenlignet med to retrospektive kohortestudier og klinikernes egen erfaring med bedste tilgængelige behandling. Denne tilgang er i overensstemmelse med Medicinrådets metodehåndbog version 1.2 [23]. Den kliniske merværdi tilskrives udelukkende på baggrund af fagudvalgets vurderinger og beskrivelse af data, da der ikke forefindes relative effektforskelle.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Hvilken klinisk merværdi tilbyder tisagenlecleucel sammenlignet med nuværende standardbehandling til børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi, som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps?

Fagudvalget vurderer, at tisagenlecleucel til patienter med B-celle akut lymfatisk leukæmi giver en **stor klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

ELIANA

ELIANA-studiet ligger primært til grund for EMA-godkendelsen af tisagenlecleucel til ALL. Det er et igangværende og ublindat enarmet, multicenter fase 2-studie, som blev udført globalt. I studiet indgår børn og unge voksne med CD19+ relapset eller refraktær B-celle ALL. Det primære endepunkt er *overall remission rate* (raten af komplet remission eller komplet remission med ukomplet hæmatologisk gendannelse) indenfor 3 måneder. Der indgår 75 patienter i studiet, og den mediane opfølgningstid er 13,1 måneder ved første data-cut [10] og 24,2 måneder i andet data-cut med 79 patienter (upubliceret). De sekundære effektmål i studiet er *event-free survival* (EFS), samlet overlevelse (OS), remissionsvarighed (DoR) og lægemidlets sikkerhed samt lægemidlets kinetik. Det primære effektmål blev evalueret baseret på det fulde analysesæt (*intention to treat*), mens sikkerhedsanalysen inkluderede alle patienter, som har modtaget en infusion med tisagenlecleucel. Patientkarakteristika fremgår af bilag 2.

UPENN

UPENN-studiet er en del af datagrundlaget for EMAs godkendelse af tisagenlecleucel til ALL. Studiet er et igangværende fase I/IIA single-center forsøg, hvor der kun er én ublindat studiearm. I studiet indgår børn og unge voksne med relapset eller refraktær CD19+ B-celle ALL, som ikke kan tilbydes kurative behandlingsmuligheder. De primære endepunkter er at karakterisere sikkerheden og anvendeligheden af tisagenlecleucel samt at bestemme, hvor længe CAR-T-cellerne overlever i patientens krop. De sekundære effektmål inkluderer at måle effekten af tisagenlecleucel ved raten af komplet remission, event free survival, og samlet overlevelse. I studiet indgår 56 patienter og den mediane opfølgningstid var 32,3 måneder [11]. Patientkarakteristika fremgår af bilag 2.

ENSIGN

ENSIGN-studiet er en del af datagrundlaget for EMAs godkendelse af tisagenlecleucel til ALL. Det er et igangværende fase 2 multicenter-studie i USA, og designet er ublindat med kun én studiearm. I studiet indgår børn og unge voksne med CD19+ relapset eller refraktær B-celle ALL. Det primære endepunkt er den samlede remissionsrate (ORR), mens sekundære effektmål er remission med *minimal residual disease* (MRD) negativ knoglemarv, remissionsvarighed (DoR), event-fri overlevelse (EFS), samlet overlevelse, dag 28 sygdomsrespons, sikkerhed af tisagenlecleucel og andel patienter i remission efter 6 måneder opgjort for gruppen, hvor der er foretaget knoglemarvstransplantation og gruppen, hvor der ikke er. I studiet indgår 58 patienter, og den mediane opfølgningstid er 19,6 måneder [13]. Patientkarakteristika fremgår af bilag 2.

Kuhlen et al.

Dette er et observationelt prospektivt kohortestudie baseret på en subpopulation af patienter fra Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) ALL-SCT-BFM 2003 og ALL-SCT-BFM-international 2007-studierne. I studiet

af Kuhlen et al. indgår 242 børn med tilbagefald af ALL efter deres første stamcelletransplantation, og formålet er at undersøge prognostiske faktorer, samt hvordan det går patienterne med den efterfølgende tilgængelige behandling. Patienterne modtager den bedste tilgængelige behandling baseret på behandlingsprotokoller og individuel vurdering varierende fra palliativ behandling, kemoterapi med kurativ intention, donor-lymfocyt-infusioner og stamcelletransplantation til eksperimentelle behandlinger. De primære effektmål er event-fri overlevelse (EFS) og samlet overlevelse (OS). Infektions- og behandlingsrelaterede komplikationer indgår som et sekundært effektmål. Den mediane opfølgningstid på 40,8 måneder er opgjort fra relaps efter stamcelletransplantation [7]. Patientkarakteristika fremgår af bilag 2.

Sun et al.

Dette er et observationelt retrospektivt kohortestudie baseret på 325 børn og unge voksne med relaps og refraktær ALL, som er blevet fulgt på 24 TACL (Therapeutic Advances in Childhood Leukemia consortium) institutioner i USA, Canada og Australien fra 2005 til 2013. I studiet indgår patienter, som modtog kurativ behandling. Det primære effektmål er komplet respons, og de sekundære effektmål er event-fri overlevelse samt betydningen af patient- og sygdomskarakteristika for disse [15]. Patientkarakteristika for den samlede gruppe af patienter (n = 325) fremgår af bilag 2.

Tabellen nedenfor viser, hvilke studier som fagudvalgets vurdering af tisagenlecleucel er baseret på.

Tablet 1: Oversigt over studier som er anvendt til at belyse effektmålene i fagudvalgets vurdering.

Effektmål	Måleenhed	Intervention	Komparator
Samlet overlevelse	Median overlevelse i mdr.	UPENN ENSIGN	Kuhlen et al.
	Andel af patienter der opnår 3-årsoverlevelse	ELIANA UPENN ENSIGN	
Uønskede hændelser	Andel af patienter der dør grundet bivirkninger	ELIANA UPENN ENSIGN	Kuhlen et al.
	Andel af patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser	ELIANA UPENN ENSIGN	-
	Narrativ beskrivelse af cytokin frigivelsessyndrom og neurologiske bivirkninger	ELIANA UPENN ENSIGN	-
Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)	EQ-5D visuel analog skala: Målt fra baseline til 1 år	ELIANA	-
	PedsQL: Målt fra baseline til 1 år	ELIANA	-
Komplet remission	Andel af patienter som opnår komplet remission	ELIANA UPENN ENSIGN	Sun et al.
Stamcelletransplantationsrate	Andelen af patienter som transplanteres	ELIANA UPENN ENSIGN	Kuhlen et al.

Transplantationsrelateret mortalitet	Andel af patienter der er døde, opgjort ved dag 365 efter transplantation	-	-
---	---	---	---

Population

Baselinekarakteristika for populationerne, som indgår i de studier, som ansøger primært har anvendt til at besvare det kliniske spørgsmål, er vist i bilag 2. Studiet af Cooper et al. indgår *ikke* i fagudvalgets vurdering. Bilaget stammer fra ansøgers endelige ansøgning.

Fagudvalget har valgt at inddrage data fra alle tre tisagenlecleucel-studier i vurderingen, da populationerne er tilstrækkeligt ens. Fagudvalget bemærker, at patienterne i UPENN er blevet behandlet med tisagenlecleucel op til tre gange, og at de i modsætning til patienterne i ENSIGN og ELIANA er vurderet ikke at have flere kurative behandlingsmuligheder.

Fagudvalget vurderer, at effekterne påvist i studierne kan overføres til danske forhold, da patienterne i tisagenlecleucel-studierne ligner de danske patienter.

Betydende forskelle i patientkarakteristika mellem tisagenlecleucelstudierne og populationerne i komparatorstudierne diskuteres under de konkrete effektmål.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Effektestimaterne fra de studier, som ansøger primært har anvendt til at besvare det kliniske spørgsmål, er vist i bilag 2.

Samlet overlevelse (overall survival, OS) (kritisk)

Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. Fagudvalget har ønsket en opgørelse af median overlevelse og overlevelseshastighed efter 3 år.

Median overlevelse

Ansøger har leveret data for median overlevelse fra de to tisagenlecleucelstudier UPENN og ENSIGN samt fra Kuhlen et al. I ELIANA er den mediane overlevelse ikke nået.

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: median overlevelse

	Tisagenlecleucel (UPENN og ENSIGN)	Bedste tilgængelige behandling (klinikernes erfaring)
Punktestimat for median overlevelse (måneder)	ELIANA: NE (28,2; NE)** UPENN: 37,9 [22,7; NE] ENSIGN: 23,8 [8,8; NE]	6 til 12
Relativt effektestimat	Kan ikke vurderes*	Kan ikke vurderes

*Ikkekontrollerede kliniske forsøg (ingen komparator) - derfor er der ingen relative værdier

** Medianen er ikke nået ved 24,2 måneders opfølgning

NE: Kan ikke estimeres

I UPENN og ENSIGN er den mediane overlevelse henholdsvis 37,9 [22,7; NE] måneder og 23,8 [8,8; NE] måneder. I begge studier er det endnu ikke muligt at beregne det øvre konfidensinterval. Den mediane overlevelse er ikke nået i ELIANA (NE (28,2; NE)) ved en median opfølgningstid på 24,2 måneder.

Ansøger har anvendt data fra Kuhlen et al. til at belyse den mediane overlevelse for bedste tilgængelige behandling. I studiet indgår både patienter, som modtager kurativ behandling (74,6 %), og patienter som behandles palliativt (25,4 %). For den samlede population kan den mediane overlevelse aflæses på Kaplan-Meier-kurven i studiepublikationen [7] til ca. 6 måneder. Fagudvalget skønner, at nuværende standardbehandling giver en lidt bedre overlevelse svarende til 6 til 12 måneder for de patienter, som kan behandles kurativt, og som vurderes at være kandidater til tisagenlecleucel. Det bemærkes her, at Kuhlen-studiet inkluderer både patienter med T-celle ALL, patienter som er i palliativ behandling (25,4 %), og alle patienter er relapset fra en stamcelletransplantation, hvilket er associeret med dårlig prognose.

Fagudvalget vurderede i protokollen, at 4 måneder er en klinisk relevant forskel i median overlevelse for patientgruppen. UPENN og ENSIGN viser tydelige forbedringer i den mediane overlevelse (37,9 og 23,8 måneder), som er så store, at fagudvalget vurderer, at overlevelsesegevinsten ved tisagenlecleucel overstiger den prædefinerede forskel på 4 måneder sammenlignet med bedste tilgængelige behandling, hvor patienterne lever median 6 til 12 måneder. I ELIANA er median overlevelse ikke nået efter 24,2 måneders opfølgning, hvilket understøtter dette.

Overlevelsesevne ved 3 år

Ansøger har leveret 3 års overlevelsesevner fra UPENN og 2 års overlevelsesevner fra ELIANA og ENSIGN. Af Kuhlen et al. fremgår overlevelsesevner ved 2 og 3 år.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelsesevne

	Tisagenlecleucel (ELIANA, UPENN og ENSIGN)	Bedste tilgængelige behandling (Kuhlen et al.)
Punkttestimat for overlevelsesevner (andel i live, %)	ELIANA (2 år): 66,3 % [53,6; 76,2] UPENN (3 år): 57,7 % [41,1; 71,1] ENSIGN (2 år): 45,7 % [25,5; 63,8]	(2 år) ~ 28 %** (3 år) 20 %
Relativt effekttestimat	Kan ikke vurderes*	Kan ikke vurderes***

*Ikkekontrollerede kliniske forsøg (ingen komparator) - derfor er der ingen relative værdier

**Er aflæst visuelt på Kaplan-Meier-kurve

***Retrospektivt kohortestudie - der er ingen relative værdier

Fagudvalget har i protokollen ønsket overlevelsesevnen opgjort efter 3 år. Dette valg er truffet efter et klinisk rationale om, at man, baseret på erfaring fra behandling med kemoterapi, efter 3 års opfølgning kan forvente, at evt. recidiv vil have vist sig. Man har også kendskab til, hvorvidt en stamcelletransplantation har været succesfuld. 3-årsoverlevelsen bliver derfor et mål for langtidsoverlevelse. Fagudvalget vurderer også, at såfremt 3-års opfølgningstid ikke forefindes, vil 2-års opfølgningstid kunne anvendes, idet den sygdomsrelaterede mortalitet for akut leukæmi ses tidligt efter sygdomsdebut eller stamcelletransplantation. Derfor vil forskellene i effekten efter 2-års opfølgningstid i praksis være en stærk prædikator for 3-års overlevelse. Der sker kun få tilfælde af relaps efter 2 år, og derfor vil der ikke forventes væsentlige forskelle.

Klinikernes erfaring er, at bedste tilgængelige behandling medfører en overlevelsesevne på maksimalt 30 % efter 3 år. I Kuhlen et al. angives overlevelsen ved 2 år til ca. 28 % og ved 3 år til 20 %. Fagudvalget bemærker, at der er store usikkerheder ved estimatet for nuværende behandlingseffekt. Derfor kan man ikke

sige, at overlevelsen i et forventet dansk patientmateriale er signifikant større. Det, der er dokumenteret i Kuhlen et al., vurderes derfor at være repræsentativt for danske patienter.

En forskel på 10 procentpoint blev vurderet at være en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 3-årsoverlevelse.

Data fra ELIANA præsenteret i skemaet ovenfor viser en 2-års overlevelseshastighed på 66,3 % [53,6; 76,2]. Det tilsvarende tal for ENSIGN er lidt lavere 45,7 % [25,5; 63,8]. 3-års overlevelseshastigheden i UPENN er 57,7 % [41,1;71,1].

Fagudvalget vurderer, at tisagenlecleucel viser væsentlig bedre overlevelseshastigheder ved både 2 år og 3 år sammenlignet med bedste tilgængelige behandling. Forskellen er også af en sådan størrelsesorden, at fagudvalget vurderer, at den prædefinerede forskel på 10 % er opnået.

En forbedring fra 20-30 % overlevelse efter 3 år til 57,7 % efter 3 år er en væsentlig forbedring i overlevelseshastigheden.

Konklusion på effektmålet samlet overlevelse

Da der ikke er relative effektforskelle, som den kliniske merværdi kan tilskrives ud fra, er overlevelseshastighederne fra de enkelte studier grundlaget for fagudvalgets vurdering af klinisk merværdi. Fagudvalget vurderer, at gevinsten i median overlevelse på minimum 12 måneder samt den fordoblede overlevelseshastighed er af stor betydning for patientgruppen. De forbedrede overlevelseshastigheder efter 3 (og 2) år vægtes højt, idet de er et udtryk for lægemidlets kurative potentiale, såfremt relapsmønsteret ved tisagenlecleucel svarer til relapsmønsteret for den nuværende bedste tilgængelige behandling (kemoterapi), hvor relaps lang tid overvejende ses indenfor 2-3 år.

Baseret på tisagenlecleucels kurative potentiale (NNT = 3) vurderer fagudvalget, at der er **stor klinisk merværdi** for samlet overlevelse.

Uønskede hændelser (kritisk)

Uønskede hændelser er et effektmål, der har til formål at belyse sikkerheden af tisagenlecleucel og inkluderer bivirkninger, som kan have betydning for patientens livskvalitet.

Fagudvalget ønskede en opgørelse over andelen af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse samt en opgørelse over andelen af patienter, som dør af behandlingsrelaterede bivirkninger. Fagudvalget har derudover foretaget en kvalitativ gennemgang af to betydende bivirkninger ved behandlingen: cytokin frigivelsessyndrom samt neurologiske bivirkninger.

Andel af patienter der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse

Ansøger har leveret data fra ELIANA, UPENN og ENSIGN, men der er ikke data til at belyse bedste tilgængelige behandling, som derfor er baseret på klinikernes erfaring.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: andel af patienter der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse

	Tisagenlecleucel (ELIANA, UPENN og ENSIGN)	Bedste tilgængelige behandling (klinikernes erfaring)
Punktestimat (andel patienter der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, %)	ELIANA: 78,5 % UPENN: 89,3 % ENSIGN: 77,6 %	> 90 %
Relativt effekttestimat	Kan ikke vurderes*	Kan ikke vurderes

*Ikkekontrollerede kliniske forsøg (ingen komparator) - derfor er der ingen relative værdier

Da den nuværende bedste tilgængelige behandling er forbundet med forholdsvis høj toksicitet, har fagudvalget i protokollen vurderet, at tolerancen i forhold til yderligere toksicitet er lille. En forskel mellem grupperne på 10 %-point anses derfor som klinisk relevant.

Andelen af patienter, som oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, er høj både ved behandling med tisagenlecleucel og bedste tilgængelige behandling. I ELIANA, UPENN og ENSIGN er andelen henholdsvis 78,5 %, 89,3 % og 77,6 %. For bedste tilgængelige behandling vurderer klinikerne, at andelen er > 90 %.

Fagudvalget konkluderer, at der er en tendens til, at færre patienter oplever alvorlige uønskede hændelser ved behandling med tisagenlecleucel sammenlignet med bedste tilgængelige behandling. Forskellen vurderes ikke at være væsentligt betydende.

Andel af patienter som dør grundet bivirkninger til behandlingen

Ansøger har leveret data fra ELIANA, UPENN og ENSIGN samt Kuhlen et al., hvoraf sidstnævnte repræsenterer bedste tilgængelige behandling.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: andel af patienter som dør grundet bivirkninger til behandlingen

	Tisagenlecleucel (ELIANA, UPENN og ENSIGN)	Bedste tilgængelige behandling (Kuhlen et al.)
Punktestimat (andelen af patienter, som dør grundet bivirkninger til behandlingen, %)	ELIANA: 2,5 % UPENN: 0 % ENSIGN: 0 %	12,7 %
Relativt effekttestimat	Kan ikke vurderes*	Kan ikke vurderes**

*Ikkekontrollerede kliniske forsøg (ingen komparator) - derfor er der ingen relative værdier

**Retrospektivt kohortestudie - der er ingen relative værdier

Fagudvalget vurderede i protokollen, at en forskel på 10 procentpoint mellem grupperne er klinisk relevant, idet behandlingen potentielt er kurativ.

Dødsfald relateret til tisagenlecleucel er rapporteret i ELIANA (n = 2). Den ene patient døde som følge af cytokin frigivelsessyndrom og progressiv leukæmi, mens den anden patient oplevede cytokin frigivelsessyndrom (i bedring), abdominal compartment syndrom, koagulopati, nyresvigt, og intrakraniell blødning, hvoraf sidstnævnte førte til død.

Der er ikke rapporteret om dødsfald relateret til tisagenlecleucel i ENSIGN og UPENN.

Toksiciteten ved bedste tilgængelige behandling anvendt i dag er høj, og i Kuhlen et al. angives, at 12,7 % af studiepopulationen, som modtager behandling med kurativ intention, dør som følge af infektioner eller behandlingsrelaterede komplikationer. Dette estimat er i overensstemmelse med fagudvalgets erfaringer fra klinikken med bedste tilgængelige behandling, hvor den hyppigste behandlingsrelaterede dødsårsag er sepsis. Det er i praksis svært at vurdere, om infektiøse hændelser er relateret til behandlingen eller grundsygdommen, og det er derfor acceptabelt, at opgørelsen i Kuhlen et al. inkluderer alle infektioner, selvom kausaliteten er uvis.

Baseret på de lave tal for dødsfald relateret til tisagenlecleucel (0 %, 0 % og 2,5 %) har fagudvalget tiltro til, at tisagenlecleucel konservativt set ikke medfører flere behandlingsrelaterede dødsfald end den bedste tilgængelige behandling. Baseret på de tilgængelige data, som dog er sparsomme, ses en tendens til, at behandling med tisagenlecleucel medfører færre dødsfald.

Cytokin frigivelsessyndrom samt neurologiske bivirkninger

Nedenstående er en kvalitativ gennemgang af to særligt betydende bivirkninger ved behandlingen med tisagenlecleucel:

Cytokin frigivelsessyndrom

Cytokin frigivelsessyndrom (*cytokin release syndrom*, CRS) er en meget almindelig bivirkning til behandling med tisagenlecleucel. Således udviklede 77 % af patienterne i ELIANA cytokin frigivelsessyndrom (enhver grad). Svær cytokin frigivelsessyndrom (grad 3 og 4) blev observeret i 46 % af patienterne, og hos 48 % af patienterne var symptomerne så alvorlige, at de blev indlagt på intensiv afdeling. Der er rapporteret ét dødsfald som følge af cytokin frigivelsessyndrom, mens en anden patient, i bedring efter cytokin frigivelsessyndrom, døde af intrakraniel blødning.

Symptomerne kan indbefatte høj feber, kulderystelser, myalgi, artralgi, kvalme, opkastning, diarré, diaforese, udslæt, anoreksi, træthed, hovedpine, hypotension, encefalopati, dyspnø, takypnø og hypoksi. Herudover kan også ses påvirkning af organsystemet som forbigående hjerteinsufficiens og hjertearytmi, nyreinsufficiens, forhøjet aspartataminotransferase, alaninaminotransferase eller bilirubin. Patienterne bør overvåges tæt for disse symptomer, da tilstanden kan udvikle sig og blive livstruende.

Cytokin frigivelsessyndrom udvikles oftest mellem 1 til 10 dage efter tisagenlecleucelinfusion, og mediantid til resolution er 7 dage. Håndteringen inkluderer behandling med anti-IL-6-terapi ved moderat til svær cytokin frigivelsessyndrom. Kortikosteroid bør kun administreres i livstruende tilfælde, da det hæmmer virkningen af tisagenlecleucel. Fagudvalget henviser til den EMA-godkendte behandlingsalgoritme, som fremgår af produktresuméet for tisagenlecleucel [12,18].

Fagudvalget bemærker, at der ikke er erfaring med at behandle cytokin frigivelsessyndrom, da den nuværende bedste tilgængelige behandling er baseret på kemoterapi, hvor bivirkningsprofilen er væsentlig anderledes, men ikke mindre alvorlig. Indlæggelser på intensiv afdeling er belastende for patienten, men fagudvalget oplever, at udsigten til mulig helbredelse gør, at patienterne er villige til at acceptere svære bivirkninger. Hertil pointerer fagudvalget, at cytokin frigivelsessyndrom er af forbigående karakter i modsætning til nogle af de bivirkninger, patienterne oplever med den nuværende behandling.

Neurologiske hændelser

Neurologiske hændelser, herunder især encefalopati, konfusion eller delirium, forekommer hyppigt med tisagenlecleucel og kan være svære eller livstruende. Krampeanfald, afasi og taleforstyrrelser ses også.

Størstedelen af hændelserne forekommer inden for 8 uger efter infusion og er forbigående. Mediantiden til fremkomst er 7 dage, og indtrædelsen kan være samtidig med cytokin frigivelsessyndrom. Mediantiden til resolution er 7 dage. Håndteringen er afhængig af den underliggende patofysiologi.

Fagudvalget bemærker, at den nuværende bedste tilgængelige behandling også er associeret med neurologiske bivirkninger i den konkrete patientpopulation, som er målgruppen for tisagenlecleucelbehandling, og at der er erfaring med at håndtere dette. De neurologiske bivirkninger, der opleves med tisagenlecleucel, beskrives som forbigående, hvilket ikke altid er tilfældet for den nuværende behandling.

Samlet konklusion på effektmålet uønskede hændelser

Fagudvalgets samlede vurdering er, at både tisagenlecleucel og den nuværende bedste tilgængelige behandling er associeret med høj toksicitet, som er en belastning for patienterne. Bivirkningsprofilen er væsentlig anderledes for tisagenlecleucel, idet den langt hyppigste bivirkning er cytokin frigivelsessyndrom, som ikke ses ved nuværende bedste tilgængelige behandling, og som klinikerne ikke har erfaring med at håndtere. Erfaringerne fra de tre tisagenlecleucelstudier er, at håndteringen af tilfældene oftest inkluderer indlæggelser, og at 48 % af patienterne blev indlagt på intensiv afdeling som følge af cytokin frigivelsessyndrom. Fagudvalget bemærker, at bivirkningen er forbigående og håndterbar, jf. den behandlingsalgoritme som fremgår af produktresuméet for tisagenlecleucel [18]. Det understøttes af, at der kun er observeret to behandlingsrelaterede dødsfald i de kliniske studier, svarende til en behandlingsrelateret mortalitetsrate på 2,5 %. Til sammenligning er den behandlingsrelaterede mortalitetsrate omkring 10 % for den nuværende bedste tilgængelige behandling, hvor sepsis hyppigst er udslagsgivende. Baseret på det sparsomme tilgængelige datamateriale vurderer fagudvalget, at der er en tendens til færre behandlingsrelaterede dødsfald med tisagenlecleucel.

Der ses også en tendens til, at behandling med tisagenlecleucel medfører, at færre patienter oplever alvorlige uønskede hændelser.

Samlet set vurderer fagudvalget, at det har stor værdi for patienterne, såfremt tisagenlecleucel er associeret med færre behandlingsrelaterede dødsfald, og at færre patienter oplever alvorlige uønskede hændelser med behandling. På den anden side viser det høje antal indlæggelser på intensiv afdeling, at cytokin frigivelsessyndrom forekommer i svær grad i mange tilfælde, hvilket er en belastning for patienterne. Slutteligt er der på nuværende tidspunkt ikke viden om eventuelle langtidsbivirkningerne ved tisagenlecleucelbehandling.

Fagudvalget vælger derfor, ud fra en konservativ tilgang, at tildele tisagenlecleucel **ingen klinisk merværdi** for effektmålet uønskede hændelser.

Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) (vigtig)

Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort efter 1 år, da dette kan belyse, om eventuelle langtidsbivirkninger har betydende indflydelse på livskvaliteten.

Ansøger har leveret data fra ELIANA, mens der ikke er fundet data, som belyser livskvaliteten for bedste tilgængelige behandling.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: helbredsrelateret livskvalitet

	Tisagenlecleucel (ELIANA)	Bedste tilgængelige behandling
Punktestimat (gennemsnitlig ændring fra baseline til 1 år)	EQ-VAS, <i>responders</i> : 21,7 (14,5; 28,9) EQ-VAS, justeret for <i>non-responders</i> : 17,9 (12,0; 23,7) PedsQL, <i>responders</i> : 25,0 (17,0; 33,0) PedsQL, justeret for <i>non-responders</i> : 20,6 (14,0; 27,1)	-
Relativt effekttestimat	Kan ikke vurderes*	-

*Ikkekontrollerede kliniske forsøg (ingen komparator) - derfor er der ingen relative værdier

Ansøger har i ELIANA målt livskvalitet efter 1 år i patientgruppen ≥ 8 år, som har opnået enten komplet remission (CR) eller CR med ufuldstændig hæmatologisk genopretning (CR_i) indenfor 3 måneder, og hvor effekten er bibeholdt efter 12 måneder. Disse benævnes *responders*. Ved opnåelse af CR eller CR_i er der mulighed for helbredelse, hvis patienten forbliver i remission, eller hvis der foretages stamcelletransplantation. Ansøger har ikke data for den samlede population behandlet med tisagenlecleucel, hvoraf nogle patienter ikke vil have haft (blivende) gevinst af tisagenlecleucel (17,7 % af patienterne). I et forsøg på at belyse livskvaliteten i den samlede population har ansøger udført en justeret analyse, hvor det er antaget, at patienter, som ikke opnår CR eller CR_i (benævnt *non-responders*), har en uændret livskvalitetsscore fra baseline til 1 år (de indgår med værdien 0 i analysen).

EQ-5D

EQ-5D er et valideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet [19]. Spørgeskemaet indeholder en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste klinisk relevante forskel defineret i protokollen er en score på 7, der er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. [20].

Ansøger har udregnet en gennemsnitlig ændring fra baseline til 1 år for *responder*-gruppen. Her ses en forbedring fra baseline på 21,7 (14,5; 28,9). Når der justeres sådan, at *non-responders* også indgår i estimatet, er forbedringen fra baseline på 17,9 (12,0; 23,7). Der findes ingen data for bedste tilgængelige behandling, men det må også antages, at de patienter, som har fortsat gavnlige effekt af behandlingen, har forbedret livskvalitet.

PedsQL

PedsQL er en standardiseret, generisk spørgeskemamodel, der systematisk vurderer patienters og forældres opfattelse af livskvalitet hos pædiatriske patienter med kroniske sygdomme. PedsQL er baseret på en modulær tilgang til måling af livskvalitet og består af en 15-punkts måling af global helbredsrelateret livskvalitet og otte supplerende moduler, der vurderer specifikke symptomer eller behandlingsdomæner [21]. Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 4,4 [22].

Ansøger har udregnet en gennemsnitlig ændring fra baseline til 1 år for *responder* gruppen, som har opnået og bibeholdt CR eller CR_i et år efter behandlingen. Her ses en forbedring fra baseline på 25,0 (17,0; 33,0).

Når der justeres sådan, at *non-responders* også indgår i estimatet, er forbedringen fra baseline på 20,6 (14,0; 27,1). Ligeledes findes der ingen data for bedste tilgængelige behandling, men det må også her antages, at de patienter, som har fortsat gavnlige effekt af behandlingen, har forbedret livskvalitet.

Konklusion

Livskvaliteten for patienter i ELIANA er forbedret efter 1 år sammenlignet med baseline. Forbedringen er af klinisk betydende størrelse sammenholdt med de mindste klinisk relevante forskelle på 7,0 for EQ-5D og 4,4 for PedsQL.

Data belyser ikke, om der er forskel i livskvaliteten sammenlignet med bedste tilgængelige behandling, hvilket er efterspurgt i protokollen. Den kliniske merværdi er derfor **ikke dokumenterbar**.

Fagudvalget bemærker dog, at selv om man vil forvente, at komplet remission også vil resultere i en forbedring af livskvalitet i den nuværende bedste tilgængelige behandling, er denne forbundet med meget toksicitet og irreversible bivirkninger, som givetvis også ville påvirke livskvaliteten.

Komplet remission (vigtig)

Komplet remission: Komplet remission er defineret som enten komplet remission (CR) eller komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk regeneration (CR_i).

Ansøger har leveret data fra ELIANA, UPENN og ENSIGN samt Sun et al., hvoraf sidstnævnte belyser bedste tilgængelige behandling.

Table 7. Vurdering af klinisk merværdi: Andelen af patienter som opnår komplet remission

	Tisagenlecleucel			Bedste tilgængelige behandling (Sun et al.)
	ELIANA	UPENN	ENSIGN	
Punktestimat				
ORR (CR + CR_i), %	82,3 (72,1; 90,0)	94,6 (85,1; 98,9)	69,0 (52,9; 82,4)	51,0
CR, (%)	62,0 %	75,0 %	64,3 %	NA
CR _i , (%)	20,3 %	19,6 %	4,8 %	NA
NR, (%)	8,9 %	5,4 %	21,4 %	%
Unknown, (%)	8,9 %	0 %	9,5 %	NA
Relativt effekttestimat	Kan ikke vurderes*			Kan ikke vurderes*

*Ikkekontrollerede kliniske forsøg (ingen komparator) - derfor er der ingen relative værdier

**Retrospektivt kohortestudie - der er ingen relative værdier

I protokollen er komplet remission defineret som enten komplet remission (CR) eller komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk regeneration (CR_i). Ansøger har leveret data for både CR og CR_i separat og som et samlet tal. Det samlede tal for CR og CR_i definerer ansøger som samlet remissionsrate (ORR). Effektmålet komplet remission er vigtigt, da opnåelse af komplet remission åbner muligheden for helbredelse, evt. via stamcelletransplantation. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår komplet remission.

I ELIANA ses en ORR på 82,3 %, hvilket betyder, at 82,3 % af patienterne opnår komplet remission. De tilsvarende tal for UPENN og ENSIGN er henholdsvis 94,6 % og 69,0 %.

Data fra Sun et al. er anvendt til at belyse effekten af bedste tilgængelige behandling. Ansøger har valgt at anvende tal for de patienter, der er i 4. behandlingslinje (svarende til 3. *salvage attempt*), som viser en ORR på 37 %. Denne tilgang er fagudvalget dog ikke enig i, da det vurderes, at tisagenlecleucel i Danmark primært vil blive anvendt til 3. behandlingslinje (2. *salvage attempt*). Disse patienter har i Sun et al. en ORR

på 51 %, hvilket er i overensstemmelse med fagudvalgets erfaringer, om end data i Sun et al. er af lidt ældre dato, og man derfor kan forvente marginalt højere ORR med nuværende behandling.

Tisagenlecleucel viser væsentlig højere komplette remissionsrater (mellem 69,0 % og 94,6 %) sammenlignet med bedste tilgængelige behandling, hvor omtrent halvdelen af patienterne i 3. linjebehandling opnår komplet remission. Forskellen er af en sådan størrelsesorden, at fagudvalget vurderer, at den prædefinerede forskel på 10 % er opnået, og at den **kliniske merværdi er vigtig**.

Stamcelletransplantationsrate (vigtig)

Defineres som den andel af patienter der modtager en stamcelletransplantation.

Ansøger har leveret data fra ELIANA, UPENN og ENSIGN samt Kuhlen et al., hvoraf sidstnævnte repræsenterer bedste tilgængelige behandling.

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: andel af patienter som modtager en stamcelletransplantation

	Tisagenlecleucel (ELIANA, UPENN og ENSIGN)	Bedste tilgængelige behandling (Kuhlen et al.)
Punkttestimat (andelen af patienter, som modtager en stamcelletransplantation, %)	ELIANA: 10,1 % UPENN: 12,5 % ENSIGN: 5,2 %	35,3 %
Relativt effekttestimat	Kan ikke vurderes*	Kan ikke vurderes**

*Ikkekontrollerede kliniske forsøg (ingen komparator) - derfor er der ingen relative værdier

**Retrospektivt kohortestudie - der er ingen relative værdier

Patienter, som opnår komplet remission som følge af den nuværende behandling, har mulighed for at modtage en stamcelletransplantation, som er en potentiel kurativ behandling. Da behandlingen på kort sigt er forbundet med øget dødelighed og er yderst omkostningsfuld for patienten grundet høj toksicitet, tilbydes stamcelletransplantation ikke til alle patienter, som opnår komplet remission. Det er kun patienter, som vurderes at have væsentlig relapsrisiko, som tilbydes stamcelletransplantation.

I protokollen har fagudvalget ønsket at belyse andelen af patienter, som modtager en stamcelletransplantation som følge af, at patienten er bragt i komplet remission ved behandling med tisagenlecleucel (såkaldt bridging). En forskel på 20 %-point i andelen af patienter, der modtager stamcelletransplantation, er vurderet klinisk relevant.

I ELIANA modtager 10,1 % af patienterne en stamcelletransplantation. I UPENN og ENSIGN ses lignende rater på henholdsvis 12,5 % og 5,2 %.

Kuhlen et al. er af ansøger anvendt til at belyse bedste tilgængelige behandling. I studiet er raten for stamcelletransplantation 35,3 % for gruppen, som blev behandlet med kurativ intention. Dette er i overensstemmelse med fagudvalgets erfaringer.

Tisagenlecleucelbehandling medfører væsentlig lavere rater for stamcelletransplantation sammenlignet med bedste tilgængelige behandling. Forskellen er af en sådan størrelsesorden, at fagudvalget forventer, at den prædefinerede forskel på 20 % er opnået til fordel for bedste tilgængelige behandling. Hertil bemærker fagudvalget, at effektmålet er valgt ud fra erfaringer med den nuværende behandling, hvor der ofte tilsigtes en stamcelletransplantation grundet patienternes dårlige prognose. Imidlertid viser data for tisagenlecleucel,

at på trods af at kun få patienter stamcelletransplanteres, er overlevelsen væsentlig bedre end ved bedste tilgængelige behandling. Forklaringen findes i tallene for remissionsvarigheden.

For patienter, som opnår komplet remission, og hvor der ikke foretages stamcelletransplantation, er 62,4 % (46,6;74,7) fortsat i remission efter 2 år i ELIANA (61,2 % for ENSIGN). I UPENN ses efter 3 år, at 45,0 % (25,9; 62,4) fortsat er i remission. Dette er ud fra klinikernes erfaring bemærkelsesværdigt bedre, end hvad der observeres med bedste tilgængelige behandling. I Sun et al. rapporteres, at af patienterne, som opnår komplet remission, er 13,3 % fortsat i remission efter 2 år. Det indikerer, at tisagenlecleucel muligvis er kurativ for de patienter, som fortsat er i remission efter 2-3 år, og at stamcelletransplantation i mindre grad er nødvendig for at opnå helbredelse. De forbedrede overlevelsesrater for tisagenlecleucel, præsenteret tidligere i vurderingsrapporten, understøtter dette.

Fagudvalget vurderer derfor, at i den konkrete situation er den lave stamcelletransplantationsrate udtryk for klinikernes tiltro til, at tisagenlecleucel kan bringe patienterne i længerevarende remission uden anvendelse af stamcelletransplantation.

Baseret på de oprindelige opstillede kriterier i protokollen, hvor en øget stamcelletransplantationsrate er et positivt udfald, bør der tildeles en negativ klinisk merværdi til tisagenlecleucel. Imidlertid viser data, at denne tilgang ikke er retvisende, da den lave stamcelletransplantationsrate for tisagenlecleucel ikke er udtryk for, at færre patienter *kan* stamcelletransplanteres, men at stamcelletransplantation er fravalgt. Fagudvalget vurderer derfor, at effektmålet stamcelletransplantationsrate skal tildeles kategorien **lille klinisk merværdi**.

Transplantationsrelateret mortalitet (vigtig)

Transplantationsrelateret mortalitet defineres som død efter stamcelletransplantation uden forudgående recidiv.

Ansøger har ikke leveret data for dette effektmål for tisagenlecleucel.

Effektmålet transplantationsrelateret mortalitet får derfor **ikkedokumenterbar merværdi**.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for det kliniske spørgsmål er samlet set vurderet som værende **meget lav**.

Der findes ikke velvaliderede værktøjer til at vurdere evidensens kvalitet for ikkekomparative studier. Der foreligger derfor hverken en Risk of Bias-profil eller en GRADE-profil. Fagudvalget har i stedet beskrevet evidensens kvalitet narrativt med inspiration fra de gængse værktøjer.

Risk of bias

Både ELIANA, UPENN og ENSIGN har kun en studiearm, og de to studier, der bruges som komparatorer, Kuhlen et al. og Sun et al., er begge retrospektive kohorte-studier. Studierne er hverken randomiseret eller blindet. Der er ingen direkte sammenligninger i studierne, hvilket medfører risiko for bias. Alle studierne af tisagenlecleucel er udført af ansøger. I Kuhlen-studiet er der indsamlet patientdata fra to forskellige studier, der er brugt som en samlet kohorte. I Sun-studiet er det ikke tydeligt, hvordan patient-kohorten er oprettet. Alle studierne vurderes derfor at have høj risiko for bias.

GRADE

GRADE-værktøjet er lavet til at vurdere usikkerheden forbundet med sammenligninger i kliniske studier. Vurderingen er baseret på, at man har direkte sammenlignede studier. I dette tilfælde er studierne så forskellige, at det ikke giver mening at slå dem sammen. Det bemærkes at, der kun er brugt et enkelt studie som komparator for alle effektmål. Da alle studier er enarmede studier, har det hverken været muligt at lave

direkte eller indirekte sammenligninger, og der er ingen komparative, relative effektestimater at basere vurderingerne på. Samlet set vurderes evidensens kvalitet derfor at være meget lav.

7 Andre overvejelser

Indlæggelse i forbindelse med behandling

Fagudvalget har i protokollen efterspurgt data fra ELIANA-studiet [10], som belyser antal indlæggelsesdage forbundet med behandling med Kymriah. Herunder ønskedes det belyst, hvor mange af disse dage som er på intensiv afdeling, da indlæggelse og herunder specielt indlæggelse på intensiv afdeling er betydende for patienternes livskvalitet.

Ansøger har oplyst, at i ELIANA hospitaliseres 71 ud af 75 patienter i forbindelse med tisagenlecleucelbehandling, og den mediane indlæggelsesvarighed er 29 dage. 40 ud af 75 patienter (53 %) kommer på intensiv afdeling, hvor den mediane indlæggelsestid er 7 dage. Den langt overvejende årsag til indlæggelse er cytokin frigivelsessyndrom.

Den nuværende bedste tilgængelige behandling er også ofte forbundet med indlæggelse. Fagudvalget skønner, at omkring 80 % af patienterne indlægges med en gennemsnitlig varighed på 30 dage. Indlæggelse på intensiv behandling er efter fagudvalgets bedste skøn relevant for 30 % af patienterne, og her er varigheden ca. 14 dage.

Fagudvalget konkluderer, at der ikke er betragtelige forskelle i antal indlæggelsesdage og belastning forbundet hermed for patienterne, når tisagenlecleucel sammenlignes med bedste nuværende behandling. Dog indlægges patienterne, jf. tidligere diskussion af effektmålet uønskede hændelser, af forskellige årsager, idet bivirkningsprofilerne er forskellige for tisagenlecleucel og bedste tilgængelige behandling. Der ses flere indlæggelser på intensiv afdeling ved tisagenlecleucelbehandling.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at tisagenlecleucel giver en **stor klinisk merværdi** for børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi, som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller er i andet eller senere relaps (meget lav evidenskvalitet).

Det har ikke været muligt at udføre statistisk forsvarlige komparative analyser mellem tisagenlecleucel og bedste tilgængelige behandling på baggrund af det tilgængelige datagrundlag. Der findes derfor ikke relative effektforskelle, som den kliniske merværdi kan tilskrives ud fra, og i stedet er der udført en narrativ analyse af data, som foreskrevet i Medicinrådets metodehåndbog [23]. Fagudvalgets vurdering er derfor baseret på en narrativ gennemgang af resultaterne fra de tre enarmede tisagenlecleucelstudier, som er sammenlignet med to retrospektive kohortestudier og klinikernes egen erfaring med bedste tilgængelige behandling. Selvom det er optimalt, at effekten af tisagenlecleucel bliver belyst overfor bedste tilgængelige behandling ved randomiserede kliniske forsøg, er det vurderet etisk uforsvarligt af EMA. Dette skyldes de yderst lovende resultater fra pilotstudiet UPENN. Det er derfor ikke realistisk, at der kommer til at foreligge et væsentligt bedre datagrundlag.

Tisagenlecleucel er vurderet til at have **stor klinisk merværdi**. Baseret på den forbedrede overlevelse mener fagudvalget, at denne behandling giver væsentlig bedre behandlingsmuligheder for en patientpopulation med

en yderst dårlig prognose. Fagudvalget vurderer, at tisagenlecleucels kurative potentiale er højt, idet en ud af tre helbredes (NNT = 3) baseret på nuværende opfølgningstid. Dette viser sig i de tilgængelige overlevelsesserater ved 2 og 3 år. Såfremt relapsmønsteret ved tisagenlecleucel tilsvare relapsmønsteret for den nuværende bedste tilgængelige behandling (kemoterapi), hvor relapser langt overvejende ses indenfor 2-3 år, mener fagudvalget, at de tilgængelige data kan bruges som udtryk for væsentlig bedre langtidsoverlevelse.

De forbedrede overlevelsesserater er også et udtryk for, at flere patienter bringes i komplet remission med tisagenlecleucel (mellem 69,0 % og 94,6 %). Kun omtrent halvdelen af patienterne i 3. linjebehandling med bedste tilgængelige behandling opnår komplet remission. Samtidig er remissionen ved behandling med tisagenlecleucel bibeholdt for 45,0 % til 62,4 % af patienterne efter 2-3 år. Fra klinikernes synspunkt er dette bemærkelsesværdigt bedre end det, der observeres med bedste tilgængelige behandling, hvor kun 13,3 % af patienterne fortsat er i remission efter 2 år [15].

Ligeledes bemærker fagudvalget, at tisagenlecleucelbehandling medfører væsentlig lavere rater for stamcelletransplantation sammenlignet med bedste tilgængelige behandling. Dette indikerer, at stamcelletransplantation i mindre grad end traditionelt tænkt er nødvendig for at opnå helbredelse. Denne ændring i behandlingsalgoritmen har en stor værdi for patienten, da en stamcelletransplantation på kort sigt er forbundet med øget risiko for død og er meget belastende for patienten grundet høj toksicitet.

Det har ikke været muligt at sammenligne livskvaliteten ved tisagenlecleucelbehandling med bedste tilgængelige behandling, da der ikke foreligger data, som beskriver livskvaliteten hos patienter, som modtager bedste tilgængelige behandling.

Fagudvalget ser en tendens til, at færre patienter oplever uønskede alvorlige hændelser, og at der er færre behandlingsrelaterede dødsfald ved tisagenlecleucel sammenlignet med bedste tilgængelige behandling. Dette har stor værdi for patienterne, da den nuværende bedste tilgængelige behandling er associeret med høj toksicitet. Der ses dog flere indlæggelser på intensiv afdeling ved behandling med tisagenlecleucel, idet en stor andel af patienterne oplever cytokin frigivelsessyndrom i svær grad. Denne bivirkning er sandsynligvis direkte relateret til T-celle-ekspansionen, som er en forudsætning for lægemidlets effekt. Fagudvalget bemærker, at fra et klinisk perspektiv, er cytokin frigivelsessyndrom håndterbart og reversibelt, mens det fra patientens perspektiv potentielt er særdeles ubehageligt. Med den nuværende bedste tilgængelige behandling ses primært andre alvorlige bivirkninger såsom infektioner og sepsis, som kan være svære at håndtere, og visse bivirkninger kan også være irreversible. Fagudvalget bemærker, at tisagenlecleucelstudiernes opfølgningstid er på maksimalt 3 år, og at eventuelle langtidsbivirkninger endnu ikke er kendt. Fagudvalget har ud fra en konservativ tilgang derfor tildelt effektmålet alvorlige uønskede hændelser ingen klinisk merværdi.

Samlet set vurderer fagudvalget, at tisagenlecleucel udgør en lovende ny behandlingsmulighed, der tilbyder større overlevelsesevinst end tidligere nye behandlinger til en patientgruppe med en særdeles dårlig prognose. Den nuværende bedste tilgængelige behandling er associeret med høj toksicitet, og det har derfor værdi for patienterne, at der er en tendens til færre behandlingsrelaterede dødsfald og uønskede alvorlige hændelser ved tisagenlecleucel, og det vurderes derfor at den samlede store kliniske merværdi ikke skal nedjusteres.

Tabel 9. Oversigt over tildelte merværdier pr. effektmål

Effektmål	Klinisk merværdi
Samlet overlevelse*	Stor klinisk merværdi
Alvorlige uønskede hændelser*	Ingen klinisk merværdi
Helbredsrelateret livskvalitet	Ikke dokumenterbar klinisk merværdi
Komplet remission	Vigtig klinisk merværdi
Stamcelletransplantationsrate	Lille klinisk merværdi

Transplantationsrelateret mortalitet	Ikke dokumenterbar klinisk merværdi
Samlet vurdering	Stor klinisk merværdi

*Kritiske effektmål i vurderingen

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at tisagenlecleucel til børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi, som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps giver en:

- **Stor klinisk merværdi**

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der er ingen eksisterende behandlingsvejledninger på området.

11 Referencer

1. De danske børnekræftafdelinger. Akut lymfoblastær leukæmi. boernecancerfonden.dk. 2009;
2. Kim Kristensen. Sundhed.dk. Børneleukæmi. 2016.
3. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6):e577.
4. Lægehåndbogen. Akut lymfatisk leukæmi. sundhed.dk. 2016.
5. Schrøder H, Cueto HTØ, Nielsen H, Öztoprak E. Dansk Børnecancer Register National årsrapport 2016. 2017;30.
6. Akut Leukæmigruppen. Dansk Akut Leukæmi Database - Årsrapport 2016. 2016;(december):1–82.
7. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, Wachowiak J, Yaniv I, Ifversen M, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol.* 2018;180(1):82–9.
8. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Bernell P, Gri L. Risk group assignment differs for children and adults 1 – 45 yr with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol. 2013;90(February):404–12.
9. Eckert C, Henze G, Seeger K, Hagedorn N, Mann G, Panzer-Grümayer R, et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol.* 2013;31(21):2736–42.
10. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(5):439–48. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709866>
11. 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;371(16):1507–17. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1407222>
12. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report- Kymriah. 2018.
13. Maude SL. An Updated Analysis of Tisagenlecleucel in Pediatric / Young Adult Patients With Relapsed / Refractory (R / R) B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-All) in a Us Multicenter Clinical. *Abstr EHA23.* 2018;14:1–2.
14. Cooper TM, Razzouk BI, Gerbing R, Alonzo TA, Adlard K, Raetz E, et al. Phase I/II trial of clofarabine and cytarabine in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (AAML0523): A report from the Children’s Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* [internet]. 2013;60(7):1141–7. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/pbc.24398>
15. Sun W, Malvar J, Sposto R, Verma A, Wilkes JJ, Dennis R, et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia.* 2018;1–10.
16. Von Stackelberg A, Völzke E, Kühl JS, Seeger K, Schrauder A, Escherich G, et al. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: A retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):90–7.

17. Haro S, Tavenard A, Rialland F, Taque S, Guillerm G, Blouin P, et al. Keep in Mind Quality of Life: Outcome of a Ten-Year Series of Post-Transplantation Early Relapses in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia-A Report from the Grand Ouest Oncology Study Group for Children in France. *Biol Blood Marrow Transplant* [internet]. 2016;22(5):889–94. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.01.025>
18. EMA. Kymriah produktresumé [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf
19. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990. s. 199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
20. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* [internet]. 2007;5:70. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154669>
21. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* [internet]. 1999 [citeret 6. august 2018];37(2):126–39. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10024117>
22. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQLTM 4.0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* [internet]. 2003;3(6):329–41. Tilgængelig fra: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1530156705602560>
23. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi. version 1.2. [internet]. 2017. Tilgængelig fra: http://medicinraadet.dk/media/6309/metodehaandbog-12-nye-laegemidler_med-aendringslog_opd05122017.pdf

12 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi

Formand	Indstillet af
Jan Maxwell Nørgaard Overlæge, dr.med., ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Marianne Tang Severinsen Overlæge	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen Funktionsledende overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher Specialeansvarlig overlæge	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen Overlæge, dr.med.	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch Overlæge/forskningsgruppeleder	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv* Overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen Overlæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Pædiatrisk Selskab
Robert Møller Nørby Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

*Har ikke været involveret i denne vurdering

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlig) Signe Goul Svendsen (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

13 Bilag 1: Data requested by the Medicines Council for a narrative assessment of Kymriah

Table A2 Baseline Characteristics

Parameter	B2202 ELIANA n = 79 (Apr. 2018)	B2101J UPENN n = 56 (Jan. 2017)	B2205J ENSIGN n = 58 (Oct. 2017)	Kuhlen et al. 2018 n = 242	Sun et al. 2018 n = 325 [r]	Cooper et al. 2013 n = 13 [v]
Follow-up (months), median (max)	24,2 (35,1)	32,3 (57,5)	19,6 (36,5)	40,8 (94,8)	N/A (~100)	~4 (~16) [t]
Age (years), median (range)	11 (3 to 24)	10,5 (1,0 to 24,0)	12,0 (3 to 25)	8,7 (0,5 to 21,8) [d]	Less than 10 years	10,9 (1,2 to 22,5)
Female gender, n (%)	34 (43,0)	25 (44,6)	31 (53,4)	84 (34,7)	133 (40,9)	6 (46,2)
Prior allo-SCT, n (%)						
0	31 (39,2)	21 (37,5)	32 (55,2)	0 (0)	N/A	10 (76,9)
1, or more	48 (60,8) [f]	35 (62,5)	26 (44,8) [g]	242 (100)		3 (23,1)
Disease status, n (%)						
Primary refractory[a]	6 (7,6)	3 (5,4)	5 (8,6)	0 (0)	N/A	0 (0)
Relapsed disease[b]	73 (92,4)	53 (94,6)	53 (91,4)	242 (100)		13 (100)
Subtype, n (%)						
T-ALL	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)	50 (21,4)	0 (0)	1 (4,8) [t]
B-ALL	79 (100)	55 (98,2)	58 (100)	176 (75,2)	325 (100)	15 (71,4) [t]
Other	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,4)	0 (0)	0 (0)
Missing	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,4)	0 (0)	5 (23,8)
Time from relapse to infusion (months), median (range) [c]	3,5 (1,5 to 13,8)	5,1 (1,3 to 20,5)	2,7 (1,3 to 9,8)	N/A	N/A	N/A
Number of previous lines of therapy, median (range)	3 (1 to 8)	4 (1 to 8)	3 (1 to 9)	2 (1 to N/A) [e]	2 (1 to 8)	2 or 3 (1 to 3)
Karnofsky/Lansky performance status, n (%)						
100	30 (38,0)	37 (66,1)	17 (29,3)	N/A	N/A	13 (100) [s]
90	23 (29,1)	10 (17,9)	24 (41,4)			
80	13 (16,5)	5 (8,9)	12 (20,7)			
70	8 (10,1)	3 (5,4)	2 (3,4)			
60	2 (2,5)	0 (0)	1 (1,7)			
50	3 (3,8)	0 (0)	2 (3,4)			
< 50	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Missing	0 (0)	1 (1,8)	0 (0)			
CNS3 Leukaemia, n (%)						
Yes	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)	N/A	69 (21,2)	0 (0)
No	77 (97,5)	56 (100)	58 (100)		225 (69,3)	13 (100)
Unknown	1 (1,3)	0 (0)	0 (0)		31 (9,5)	0 (0)

Abbreviations: CNS = Central nervous system; N/A = not available; SAE = Serious adverse event; SCT = Stem-cell transplant

Table A3 Outcomes per study

Study	B2202 ELIANA		B2101J UPENN	B2205J ENSIGN	Kuhlen et al. 2018	Sun et al. 2018	Cooper et al. 2013
Data-cut	Apr. 2017	Apr. 2018	Jan 2017	Oct 2017	N/A	Dec 2014	Jun 2011
Median follow-up, months	13,1	24.2	32.3	19.6	40.8	N/A	~4 [t]
Publication	Maude 2018 [10]	Grupp 2018 (abstract to come at ASH 2018)	Unpublished	Maude 2018 [13] (abstract from EHA 2018)	Kuhlen 2018 [7]	Sun 2018 [15]	Cooper 2013 [14]
Patients	n = 75	n = 79	n = 56	n = 58	n = 242	n = 73/325 [q,r]	n = 13 [v]
Overall survival							
2 years, % (95% CI)	N/A	66,3 (53,6 to 76,2)	62,5 (47,8 to 74,1)	45,7 (25,5 to 63,8)	~28 [o]	N/A	0 [t]
3 years, % (95% CI)	N/A	N/A	57,7 (41,1 to 71,1)	N/A	20 (+/-3) [o]	N/A	0 [t]
Median, months (95% CI)	19,1 (15,2 to NE)	NR (28,2 to NE)	37,9 (22,7 to NE)	23,8 (8,8 to NE)	~6 [o]	N/A	~4months [t]
Adverse events, n(%)							
Deaths potentially related to treatment	N/A	2 (2,5)	0 (0)	0 (0)	22 (12,7) [h]	N/A	N/A
Patients with at least one SAE [j]	N/A	62 (78,5)	50 (89,3)	45 (77,6)	N/A	N/A	12 (92,3)
Health-related quality of life, change from baseline to 12 months (95% CI)							
EQ-VAS, responders	N/A	21,7 (14,5 to 28,9)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
EQ-VAS, adjusted for non-response	N/A	17,9 (12,0 to 23,7)					
PedsQL, responders	N/A	25,0 (17,0 to 33,0)					
PedsQL, adjusted for non-response	N/A	20,6 (14,0 to 27,1)					
ORR, % (95% CI)	82 (69 to 91)	82,3 (72,1 to 90,0) [m]	94,6 (85,1 to 98,9) [l]	69,0 (52,9 to 82,4) [k]		37,0 (26,0 to 49,1)	15,4 (N/A)
CR, n(%)	45 (60%)	49 (62,0) [m]	42 (75,0) [l]	27 (64,3) [k]		27 (37,0) [q]	2 (15,4)
CR _i , n(%)	16 (21%)	16 (20,3) [m]	11 (19,6) [l]	2 (4,8) [k]	N/A	N/A	N/A
No response, n(%)	N/A	7 (8,9) [m]	3 (5,4) [l]	9 (21,4) [k]		46 (63,0) [q]	N/A
Unknown, n(%)	N/A	7 (8,9) [m]	0 (0) [l]	4 (9,5) [k]		N/A	N/A
Allo-SCT rate, n(%)							
Following response to treatment (bridging)		8 (10,1)	7 (12,5)	3 (5,2)	61 (35,3) [h]	(31) [r]	5 (23,8) [t]
Transplant-related mortality, n(%)	N/A	N/A	N/A	N/A	16 (26,2) [i]	N/A	N/A
Duration of response:							
2 years, % (95% CI)	N/A	62,4 (46,6, 74,7)	56,6 (40,0 to 70,2)	61,2 (37,8 to 78,0)	N/A	13,3 (± 7,0) [p]	
3 years, % (95% CI)	N/A	N/A	45,0 (25,9 to 62,4)	N/A		N/A	N/A
Median, months (95% CI)	NR	NE (20,0 to NE)	33,4 (8,0 to NE)	NE (5,9 to NE)		~8months [p]	
Event-free survival:							
2 years, % (95% CI)	N/A	52,6 (38,9, 64,6)	53,5 (37,7 to 67,0)	44,0 (27,4 to 59,5)	~20 [n]	N/A	N/A
3 years, % (95% CI)	N/A	N/A	42,6 (24,5 to 59,5)	N/A	18 (± 3) [n]	N/A	N/A
Median, months (95% CI)	NR	NE (9,2 to NE)	28,8 (8,6 to NE)	7,9 (4,4 to NE)	~6months [n]		

Abbreviations: CI = Confidence interval CR = Complete response; CR_i = complete response with incomplete hematological recovery; EHA = European Hematology Association (conference); EQ-VAS = EuroQol visual analogue scale questionnaire; N/A = not available; NE = not estimable; NR = Not reached; SAE = Serious adverse event; SCT = Stem-cell transplant

Grå = Data anvendt i vurderingsrapport

Table A4 Serious adverse events post Kymriah infusion (reported in more than 5% of patients in one of the trials), regardless of study drug relationship, by preferred term and maximum CTCAE grade (Safety sets) and Non-Hematologic Adverse Events of Grade 3 and Higher (CTCAE) for ALL Patients receiving Cytarabine + Clofarabine Dose of 52 mg/m²

Preferred term	B2202, ELIANA n = 79 Apr 2018			B2101J UPENN n = 56 Jan 2017			B2205J ENSIGN n = 58 Oct 2017			Kymriah total n = 193	Cooper et al. [14] n = 13 [v]
	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4	Grade 3/4	Grade 3/4
	n (%)	n (%)	N (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of patients with at least 1 SAE	62 (78,5)	24 (30,4)	35 (44,3)	50 (89,3)	28 (50,0)	19 (33,9)	45 (77,6)	18 (31,0)	20 (34,5)	144 (74,6)	12 (92,3)
Cytokine release syndrome [u]	50 (63,3)	16 (20,3)	21 (26,6)	46 (82,1)	11 (19,6)	14 (25,0)	39 (67,2)	9 (15,5)	8 (13,8)	79 (40,9)	NR
Febrile neutropenia	15 (19,0)	14 (17,7)	1 (1,3)	40 (71,4)	32 (57,1)	8 (14,3)	19 (32,8)	19 (32,8)	0	74 (38,3)	6 (46,2)
Hypotension	8 (10,1)	1 (1,3)	7 (8,9)	22 (39,3)	3 (5,4)	15 (26,8)	7 (12,1)	4 (6,9)	3 (5,2)	33 (17,1)	NR
Pyrexia	7 (8,9)	1 (1,3)	0	13 (23,2)	1 (1,8)	0	6 (10,3)	0	0	2 (1,0)	NR
Acute kidney injury	5 (6,3)	2 (2,5)	3 (3,8)	3 (5,4)	2 (3,6)	0	4 (6,9)	3 (5,2)	1 (1,7)	11 (5,7)	NR
Hypoxia	5 (6,3)	3 (3,8)	2 (2,5)	8 (14,3)	5 (8,9)	3 (5,4)	4 (6,9)	1 (1,7)	1 (1,7)	15 (7,8)	1 (7,7)
Respiratory failure	5 (6,3)	0	5 (6,3)	NR	NR	NR	3 (5,2)	0	3 (5,2)	8 (4,1)	NR
Capillary leak syndrome	NR	NR	NR	10 (17,9)	1 (1,8)	9 (16,1)	NR	NR	NR	10 (5,2)	NR
Disseminated intravascular coagulation	3 (3,8)	2 (2,5)	0	5 (8,9)	3 (5,4)	0	2 (3,4)	0	0	5 (2,6)	NR
Acute respiratory distress syndrome	2 (2,5)	0	2 (2,5)	4 (7,1)	0	4 (7,1)	NR	NR	NR	6 (3,1)	NR
Aspartate aminotransferase increased	2 (2,5)	2 (2,5)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (1,0)	4 (30,8)
Diarrhoea	2 (2,5)	1 (1,3)	0	NR	NR	NR	1 (1,7)	0	0	1 (0,5)	1 (7,7)
Bacteraemia	1 (1,3)	0	1 (1,3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0,5)	2 (15,4)
Coagulopathy	1 (1,3)	1 (1,3)	0	3 (5,4)	3 (5,4)	0	NR	NR	NR	4 (2,1)	NR
Dehydration	1 (1,3)	0	0	4 (7,1)	1 (1,8)	0	1 (1,7)	1 (1,7)	0	2 (1,0)	NR
Device related infection	1 (1,3)	1 (1,3)	0	3 (5,4)	2 (3,6)	1 (1,8)	1 (1,7)	1 (1,7)	0	5 (2,6)	NR
Dyspnoea	1 (1,3)	0	1 (1,3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0,5)	2 (15,4)
Encephalopathy	1 (1,3)	1 (1,3)	0	15 (26,8)	13 (23,2)	0	4 (6,9)	2 (3,4)	0	16 (8,3)	NR
Hypercalcaemia	1 (1,3)	1 (1,3)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0,5)	1 (7,7)
Hypokalaemia	1 (1,3)	1 (1,3)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0,5)	4 (30,8)
Left ventricular dysfunction	1 (1,3)	1 (1,3)	0	4 (7,1)	2 (3,6)	0	NR	NR	NR	3 (1,6)	NR
Seizure	1 (1,3)	1 (1,3)	0	3 (5,4)	0	1 (1,8)	4 (6,9)	2 (3,4)	0	4 (2,1)	NR
Soft tissue infection	1 (1,3)	1 (1,3)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0,5)	1 (7,7)
Alanine aminotransferase increased	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (1,7)	1 (1,7)	0	1 (0,5)	5 (38,5)
Catheter site infection	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (1,7)	1 (1,7)	0	1 (0,5)	2 (15,4)
Decreased appetite	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (1,7)	1 (1,7)	0	1 (0,5)	3 (23,1)
Pain, Abdomen NOS	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	2 (15,4)
Hyperglycemia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	1 (7,7)
Gamma-Glutamyltransferase (GGT)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	2 (15,4)

Abbreviations: NR = Not reported; SAE = Serious adverse event

Footnotes for Tables A2-A4

[a] Primary refractory: Never had a morphologic complete remission (CR) prior to the study.

[b] Relapsed disease: Had at least one relapse prior to the study.

[c] Calculated for relapsed disease patients only.

[d] Age at allo-SCT (not at time of relapse from allo-SCT), Time from allo-SCT to relapse should be added to compare to Kymriah: median 7,7 months (range 0,9 to 86,1 months).

[e] Exact number of prior lines is unknown. Remission status (CR1, CR2, or > CR2) at allo-SCT was reported and prior lines is approximated from this.

[f] 6 of the 48 patients has two prior allo-SCTs.

[g] 2 of the 26 patients has two prior allo-SCTs.

[h] among the 173 patient with a documented salvage attempt.

[i] among the 61 patients with a second allo-SCT.

[j] patients with at least 1 SAE, regardless of study drug relationship. Please see table below for breakdown of SAEs and comparison to Cooper et al.

[k] B2205J, Best overall response and overall remission rate within 6 months by independent review committee assessment evaluable among 42 patients.

[l] B2101J, Best overall response and overall remission rate at Day 28 by investigator assessment.

[m] B2202, Best overall response and overall remission rate within 3 months by independent review committee assessment.

[n] Event-free survival for B-cell ALL only; numbers with ~ are estimated from visual inspection of the Kaplan-Meier curves and come with some uncertainty; (+/-3) was reported by Kuhlen and do not know if this is a 95 % CI or a SE in the parenthesis.

[o] numbers with ~ are estimated from visual inspection of the Kaplan-Meier curves and come with some uncertainty; (± 3) was reported by Kuhlen and it is not known if this is a 95 % CI or a SE in the parenthesis.

[p] numbers with ~ are estimated from visual inspection of the Kaplan-Meier curves and come with some uncertainty; ($\pm 7,0$ %) was reported by Sun and it is not known if this is a 95 % CI or a SE in the parenthesis.

[q] ORR and CR reported for the cohort undergoing a 3rd salvage attempt, n = 73. This is the Sun cohort that has 3 prior lines and therefore best reassembles the Kymriah trials. In B2202 and B2205J, patients had median 3 prior lines, range 1 to 9 and only a few patients (5-8 %) were primary refractory. In B2101J, patients had median 4 prior lines. As such, we considered data from 3rd salvage attempt as the most appropriate cohort.

[r] Baseline characteristics are available for the full cohort, n = 325, undergoing any salvage attempt. Allo-SCT rates are for the entire cohort.

[s] Karnofsky or Lansky performance status of > 50 % was an inclusion criteria.

[t] Among all 21 patients in the Cooper et al. 2013 study, not only the 13 patients from which AEs, and response were reported.

[u] Cytokine release syndrome was graded according to the Penn grading scale.

[v] Baseline characteristics and outcomes are predominantly reported for Cooper et al. cohort receiving cytarabine in combination with 52 mg/m² clofarabine as this is the SmPC approved dose of clofarabine. We consider this more relevant than the cohort receiving clofarabine at 40 mg/m².

Application for the assessment of clinically added value of KYMRIA[®] (tisagenlecleucel) for pediatric and young adult patients up to 25 years of age with B cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse.

Contents

1	Basic information.....	2
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	6
4	Literature search.....	7
4.1	Relevant studies	13
4.2	Main characteristics of included studies	15
5	Clinical questions	37
5.1	What clinically added value does tisagenlecleucel offer compared to current standard of care for pediatric and young adult patients up to the age of 25 with B-cell ALL who are refractory, in relapse post SCT or in second or later relapse.....	37
5.1.1	Presentation of relevant studies	37
5.1.2	Results per study	38
5.1.3	Comparative analyses.....	38
6	References	50
7	Appendices	53

1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Lars Oddershede
Title	Health Economist
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 21267253
E-mail	Lars.Oddershede@novartis.com
Name	Richard Flaaten
Title	Medical Manager, Cell & Gene Therapy
Area of responsibility	Medical
Phone	+4790587330
E-mail	Richard.Flaaten@novartis.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	KYMRIAH®
Generic name	Tisagenlecleucel (CTL019)
Marketing authorization holder in Denmark	Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens vej 14, 3rd floor DK-2300 Copenhagen S Denmark Company registration number (CVR) 20575786
ATC code	Not yet assigned.
Pharmacotherapeutic group	Other antineoplastic agents.
Active substance(s)	Each ethylene vinyl acetate (EVA) infusion bag of Kymriah contains tisagenlecleucel cell dispersion at a batch-dependent concentration of autologous T-cells genetically modified to express an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR positive viable T-cells).
Pharmaceutical form(s)	Dispersion for infusion.
Mechanism of action	Tisagenlecleucel is an autologous, immunocellular cancer therapy, which involves reprogramming a patient's own T-cells with a transgene encoding a chimeric antigen receptor (CAR) to identify and eliminate CD19 expressing cells. The CAR is comprised of a murine single chain antibody fragment, which recognises CD19 and is fused to intracellular signaling domains from 4-1BB (CD137) and CD3zeta. The CD3zeta component is critical for initiating T cell activation and antitumor activity, while 4-1BB enhances the expansion and persistence of tisagenlecleucel. Upon binding to CD19-expressing cells, the CAR transmits a signal promoting T-cell expansion and persistence of tisagenlecleucel.
Dosage regimen	For patients 50 kg and below: 0.2 to 5 x 10 ⁶ CAR positive viable T cells/kg body weight. For patients above 50 kg: 0.1 to 2.5 x 10 ⁸ CAR positive viable T cells (non-weight based).

Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Pediatric and young adult patients up to 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse.
Other approved therapeutic indications	Adult patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy.
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes, in qualified treatment centres only.
Combination therapy and/or co-medication	Lymphodepleting chemotherapy is recommended to be administered before Kymriah infusion unless the white blood cell (WBC) count within one week prior to infusion is $\leq 1,000$ cells/ μ L. Kymriah is recommended to be infused 2 to 14 days after completion of the lymphodepleting chemotherapy. The availability of Kymriah must be confirmed prior to starting the lymphodepleting regimen. The recommended lymphodepleting chemotherapy regimen in this indication is: - Fludarabine (30 mg/m ² intravenous daily for 4 days) and cyclophosphamide (500 mg/m ² intravenous daily for 2 days starting with the first dose of fludarabine).
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Kymriah 1.2×10^6 – 6×10^8 cells dispersion for infusion. Each ethylene vinyl acetate (EVA) infusion bag of Kymriah contains tisagenlecleucel cell dispersion at a batch dependent concentration of autologous T cells genetically modified to express an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR positive viable T-cells). 10 mL – 50 mL per bag.
Orphan drug designation	Yes.

2 Abbreviations

AE	Adverse event
AESI	Adverse Events of Special Interest
ALD	Dansk Akut Leukæmi Database
ALL	Acute lymphoblastic leukemia
ARR	Absolute Risk Reduction
ASH	American Society of Hematology
BM	Bone marrow
ATMP	Advanced therapy medicinal products
BOR	Best overall response
CAR	Chimeric antigen receptor
CAR-T	Chimeric antigen receptor T-cell
CD	Cluster of differentiation
CHMP	Committee for medicinal products for human use
CI	Confidence interval
CR	Complete remission
CRi	Complete remission with incomplete blood count recovery
CRS	Cytokine release syndrome
DBCR	Dansk Børnecancer Register
DoR	Duration of Remission
EEG	Electroencephalogram
EFS	Event-free survival
EHA	European Hematology Association
EMA	European Medicines Agency
ESS	Effective sample size
FDA	Food and drug administration
aGvHD	Acute Graft-versus-Host-Disease
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HDT	High-dose chemotherapy
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health-related quality of Life
HSC	Hematopoietic stem cells
ICU	Intensive care unit
IPD	Individual patient-level data
KM	Kaplan-Meier
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
MCID	Minimally clinically important difference
NA	Not applicable / Not available

NE	Not Estimable
NEJM	New England Journal of Medicine
NOPHO	Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology
NR	Not Reached / No Response
OR	Odds ratio
ORR	Overall remission rate
OS	Overall survival
PICO	Population, intervention, comparator and outcome
RR	Relative Risk
r/r	Relapsed or refractory
SCT	Stem cell transplantation; in the context of ALL, allogenic SCT
TACL	The Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium
TBI	Total Body Irradiation
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor
UCB	Umbilical Cord Blood
VPL	Virtual patient-level data

3 Summary

Novartis kindly requests the Medicines Council to consider Kymriah® (tisagenlecleucel) as standard treatment. On 29 June 2018 EMA CHMP issued a positive opinion for Kymriah and the marketing authorization was granted on August 23rd, 2018 by the European Commission. The approved indications is:

KYMRIAH® is indicated for the treatment of pediatric and young adult patients up to 25 years of age with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) that is refractory, in relapse post-transplant or in second or later relapse

In this document, basic information on Kymriah is provided with a description of the relevant clinical studies together with a comparative analysis versus the standard of care. Kymriah consists of autologous T-cells genetically modified to express an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR), referred to as CART cells. Kymriah will be offered as a single intravenous infusion in a qualified treatment center. The living drug, the CART cells, are manufactured individually for each patient using his or her own T-lymphocytes harvested with leukapheresis. Kymriah continues to persist and expand once infused in the patient.

The safety and efficacy of Kymriah treatment in pediatric and young adult patients up to 25 years of age with relapsed or refractory (r/r) B-cell ALL were evaluated in one pivotal (B2202) and two supportive (B2205J and B2101J) open label, single arm studies (193 patients in total). EMA was consulted when planning the pivotal B2202. Due to promising results from early phase studies it was concluded unethical to randomize patients to either Kymriah or another treatment.

Currently there is no single treatment constituting the standard of care in Denmark. Standard of care involves salvage chemotherapy to bring an r/r ALL patient to remission. However remission is short-lived and only a subsequent allogenic stem cell transplant (SCT) will lead to long-term remission. As such, the aim for the current standard of care is to bring patients to remission in order to attempt SCT.

Taking into account that Kymriah trials were single arm trials, a matching adjusted indirect comparison of efficacy was performed versus relevant records identified in the systematic literature search.

All Kymriah trials confirmed the treatment-related toxicity had a quick onset and was manageable. Treatment with Kymriah is associated with neurological adverse events and cytokine release syndrome (CRS). These adverse events were observed across CD19-directed CAR-T therapies, although the actual manifestations differ between different CAR-T constructs. Neurological adverse events range from encephalopathy and confusion to delirium and seizures. They are generally self-limiting and require only supportive care. Importantly, the most severe neurological adverse event, cerebral edema, has not had any fatal outcomes with Kymriah as have been documented with other CD19 directed CAR T therapies.

In general, fewer patients experience serious adverse event with Kymriah and the number of serious adverse events per patient is lower than for comparators. Benchmarks in the literature report higher treatment-related mortality for comparators.

Results demonstrate a remission rate of 83.1% with Kymriah versus 37% for the standard of care. The remissions are remarkably durable (approx. 60% still in remission at 2 years). Rates of SCT for patients in CR post Kymriah infusion were more than 20% lower than the comparator benchmark, yet 3 year overall survival was 57.7% for Kymriah with a benchmark of approximately 20% reported in the literature. As investigators gained experience with the durability of response from Kymriah, the majority did not recommend additional therapy or SCT to patients in remission after Kymriah, instead seeing Kymriah as a definitive therapy. As such, Novartis does not consider Kymriah to be a bridge to transplant.

4 Literature search

The systematic search was performed in accordance with the protocol. The search was performed on September 28th, 2018 in Medline and CENTRAL via OVID, simultaneously. Search strategy and results are listed in Table 3.

Table 3 – Search strategy and results for Medline and CENTRAL via OVID

Line no.	Search terms	Number of records
1	precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma/ or precursor b-cell lymphoblastic leukemia-lymphoma/	25970
2	exp Leukemia, Myeloid, Acute/	52380
3	1 not 2	22440
4	(acute adj3 (lymphoblastic or lymphocytic or lymphoid) adj3 (leukemia or leukaemia)).ti,ab.	35762
5	3 or 4	41662
6	Adolescent/ or Young adult/ or exp Child/ or exp Infant/	3793450
7	(young adult* or adolescent? or juvenile or pediatric* or paediatric* or child*).ti,ab.	1727608
8	6 or 7	4286341
9	Recurrence/ or Neoplasm Recurrence, Local/	291709
10	(relaps* or refractory or recurren* or treatment failure or (failed adj3 (treatment or therap*))).ti,ab.	820452
11	9 or 10	914492
12	5 and 8 and 11	7687
13	exp Animals/ not Humans/	4498743
14	12 not 13	7679
15	limit 14 to (english or danish or norwegian or swedish)	6847
16	(review or editorial or letter or case reports or comment or meeting abstracts or news or technical report).pt. or (case report or review).ti.	5996138
17	15 not 16	5145
18	limit 17 to (clinical study or clinical trial, all or comparative study or multicenter study or observational study)	1606
19	17 not 18	3539
20	journal article.pt.	27689752
21	19 and 20	3407
22	((clinical or randomi#ed or controlled or comparative or single arm or multicent* or multi-cent* or single cent* or intervention or interventional or observational or prospective or retrospective) adj4 (trial? or study or studies)).ti,ab.	2262159
23	((phase 2 or phase 3 or phase 4) adj4 (trial? or study or studies)).ti,ab.	30832
24	(phase adj (II or two or III or three or IV or four) adj4 (trial? or study or studies)).ti,ab.	94989
25	(open study or open label or ((single or doubl* or triple) adj (blind* or mask*))).ti,ab.	447250
26	Retrospective study/ or Prospective study/	1171481
27	or/22-26	3113141
28	21 and 27	882
29	18 or 28	2488
30	limit 29 to yr="2007-Current"	1074
31	exp Anthracyclines/ or (anthracycline? or Aclarubicin or Daunorubicin or Epirubicin or Carubicin or Doxorubicin or Idarubicin or Nogalamycin or Plicamycin).ti,ab,kf.	95375
32	Cytarabine/ or cytarabin?.ti,ab,kf.	18661

33	Vincristine/ or (vincristin? or vinkristin?).ti,ab,kf.	33657
34	fludarabin?.ti,ab,kf,nm.	6484
35	(CTL019 or tisagenlecleucel or kymriah).kw,ab,ti.	74
36	(Clofarabine adj5 combination).ti,ab.	94
37	(salvage adj3 (treat* or therap* or chemotherap*)).ti,ab. or Salvage Treatment/	21182
38	or/31-37	146745
39	30 and 38	257

In addition, four records were identified through other sources. Three are unpublished while the fourth has been partially published as a poster during EHA 2018 [1]. Results of the systematic literature search is reported in Figure 1 below. Having removed 19 duplicates, a total of 242 records were identified and assessed for eligibility based on the criteria in Table 4.

Table 4 - Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	<p>Population: Paediatric and young adults (<25 years) with B-cell ALL that are refractory, relapsed post stem cell transplantation (SCT) or in 2nd or later relapse</p> <p>Intervention: Kymriah (tisagenlecleucel)</p> <p>Comparator(s): Salvage chemotherapy, including anthracyclines, cytarabine, vincristine, fludarabine, with or without subsequent SCT</p> <p>Outcomes: overall survival (OS), adverse events (AEs), health-related quality of life (HRQoL), complete remission (CR) rate, SCT rate, transplant-related mortality (TRM), duration of response (DoR), and event-free survival (EFS).</p> <p>Study design: Randomized clinical trial, single arm trials, retrospective & prospective studies</p> <p>Language restrictions: English, Danish, Swedish, and Norwegian</p>
Exclusion criteria	<p>Population: Adult ALL patients, patients in 1st salvage attempt (refractory only, or in first relapse)</p> <p>Intervention: Not the CART cells of interest</p> <p>Comparator(s): no use of salvage chemotherapy, blinatumomab, inotuzumab ozogamicin</p> <p>Outcomes: No outcomes of interest</p> <p>Study design: case reports, editorials, opinion pieces, reviews</p> <p>Language restrictions: Any other language than English, Danish, Swedish, and Norwegian</p> <p>Other: records published prior before 2007</p>

Screening of titles and abstracts lead to exclusion of 212 records, and the remaining 30 records were selected for full-text screening. Results of the full-text assessment is provided in Table 5. Nine relevant records were identified and further details on these studies are provided in Table 6.

Figure 1 - PRISMA diagram of systematic literature search

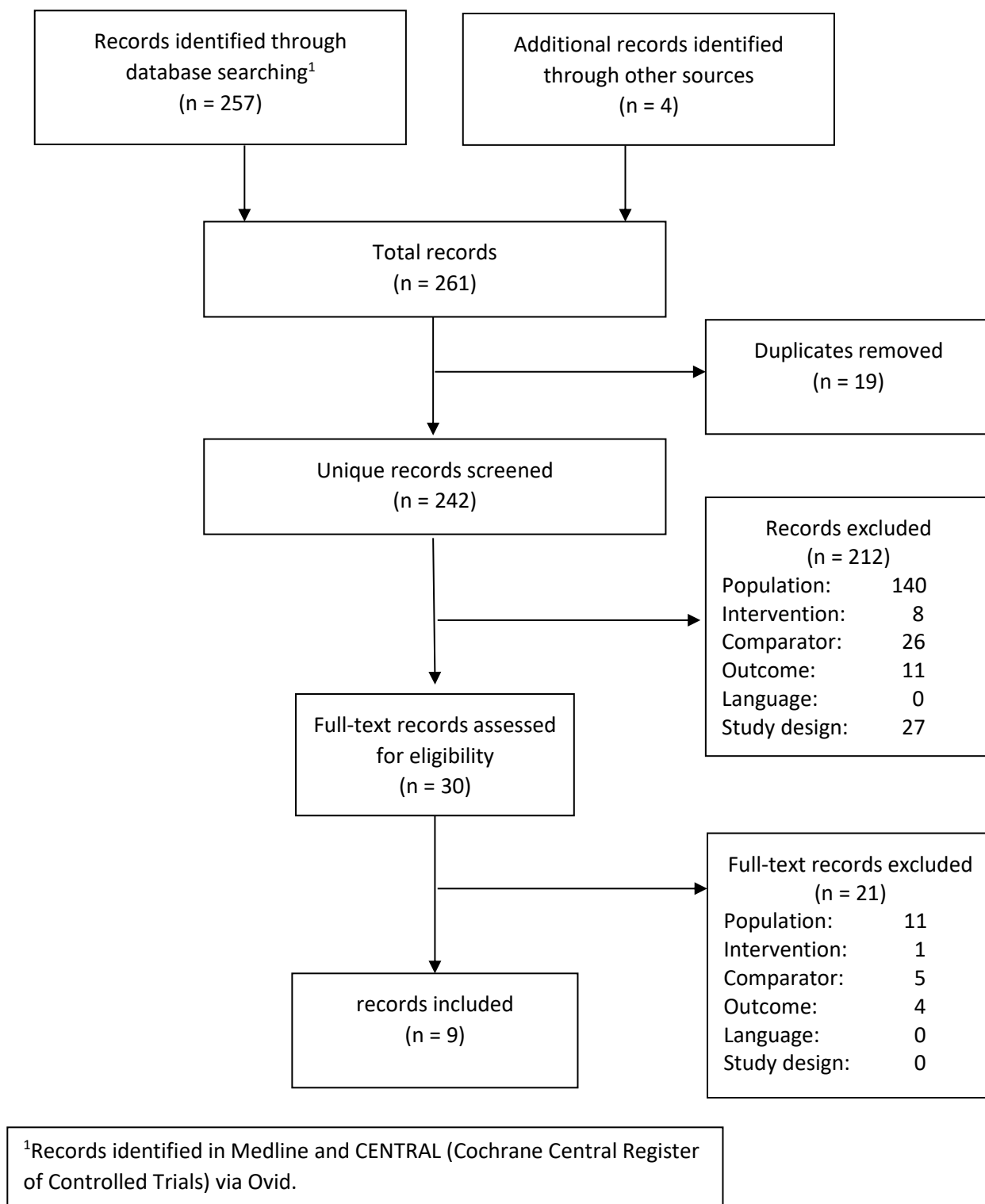


Table 5 – Full-texts assessed for inclusion

No.	First Author & year [source]	Title	Study	Included/ Excluded (reason)	Comment
1	Malempati et al. 2007 [2]	Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study CCG-1952.		Excluded (Population)	Outcomes after 1st relapse
2	Tedeschi et al. 2007 [3]	High-dose idarubicin in combination with Ara-C in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a pharmacokinetic and clinical study.		Excluded (Population)	Median age 31
3	Sedki et al. 2008 [4]	Liposomal daunorubicin (Daunoxome) and polyethylated glycol conjugated asparaginase (PEG-ASPA) in children with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia treated on compassionate basis.		Excluded (Outcome)	Old Study with n=9 makes the transferability and generalizability of outcomes highly questionable
4	Locatelli et al. 2009 [5]	Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia.		Excluded (Comparator)	CEC
5	Yoon et al. 2009 [6]	Improvement of induction remission rate by modifying the dose of idarubicin for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia.		Excluded (Population)	Looks like outcomes post first relapse, but this isn't stated. Old cohort. Asian origin only
6	Tomizawa et al. 2009 [7]	Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: A report from the Japan Infant Leukemia Study Group.		Excluded (Population)	Infants
7	Tallen et al. 2010 [8]	Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90.		Excluded (Population)	Outcomes after 1st relapse
8	Liang et al. 2010 [9]	Long-term results of Taiwan Pediatric Oncology Group studies 1997 and 2002 for		Excluded (Population)	Newly diagnosed pts

		childhood acute lymphoblastic leukemia.			
9	Ko et al. 2010 [10]	Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study.		Excluded (Outcome)	CR for 4th Tx attempt, However, Sun et al. 2018 proves that these results are obsolete
10	Hijiya et al. 2011 [11]	Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia.		Excluded (Comparator)	CEC
11	Von Stackelberg et al. 2011 [12]	Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group.		Included	
12	Trioche et al. 2012 [13]	French "real life" experience of clofarabine in children with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukaemia.		Excluded (Comparator)	24% had Clofarabine monotherapy
13	Kelly et al. 2013 [14]	Treatment of relapsed precursor-B acute lymphoblastic leukemia with intensive chemotherapy: POG (Pediatric Oncology Group) study 9411 (SIMAL 9).		Excluded (Population)	Outcomes after 1st relapse
14	Cooper et al. 2013 [15]	Phase I/II trial of clofarabine and cytarabine in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (AAML0523): a report from the Children's Oncology Group.	NCT00372619	Included	Clofarabine in combination with cytarabine (which was among options in the protocol)
15	Belgaumi et al. 2013 [16]	Outcome of risk adapted therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in children.		Excluded (Population)	Outcomes after 1st relapse
16	Maude et al. 2014 [17]	Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. [Erratum appears in N Engl J Med. 2016 Mar 10;374(10):998; PMID: 26962747]	B2101J NCT01626495	Excluded (Outcome)	This is an obsolete B2101J data cut
17	Liedtke et al. 2014 [18]	Salvage therapy with mitoxantrone, etoposide and cytarabine in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia.		Excluded (Population)	Median age 35.5

18	Liu et al. 2015 [19]	Efficacy of low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) compared to Hyper-CVAD regimen as salvage chemotherapy in relapsed/refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia.		Excluded (Population)	Median age 30+
19	Lee et al. 2015 [20]	T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial.		Excluded (Intervention)	Other CART than Kymriah
20	Haro et al. 2016 [21]	Keep in Mind Quality of Life: Outcome of a Ten-Year Series of Post-Transplantation Early Relapses in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia-A Report from the Grand Ouest Oncology Study Group for Children in France.		Included	Vincristine (which was among options in the protocol) was among the options used
21	Liu et al. 2016 [22]	Refractory acute lymphoblastic leukemia in Chinese children: bridging to stem cell transplantation with clofarabine, cyclophosphamide and etoposide.		Excluded (Comparator)	CEC
22	Nelken et al. 2016 [23]	A Phase I Study of Clofarabine With Multiagent Chemotherapy in Childhood High Risk Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia (VANDEVOL Study of the French SFCE Acute Leukemia Committee).		Excluded (Comparator)	Clofarabine, Etoposide and other chemotherapies not defined in the protocol
23	Zhou et al. 2017 [24]	Efficacy and safety of G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with l-asparaginase, prednisone in the treatment of refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia.		Excluded (Population)	44.4% of pts above 35 years
24	Sun et al. 2018 [25]	Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study.		Included	Relevant CR and DoR data from patients undergoing a 3 rd Salvage attempt
25	Kuhlen et al. 2018 [26]	Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial.		Included	

26	Maude et al. 2018 [27]	Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia.	B2202 – ELIANA NCT02435849	Excluded (Outcome)	This is an obsolete B2202 data cut
27	Not published [28]	B2202, Dec 2017 data cut	B2202 – ELIANA NCT02435849	Included	B2202, dec 2017 data cut
28	Not published [29]	B2202, April 2018 data cut	B2202 – ELIANA NCT02435849	Included	B2202, April 2018 data cut
29	Not published [30]	B2101J, Jan 2017 data cut	B2101J NCT01626495	Included	B2101J, Jan 2017 data cut
30	Maude et al. 2018 [1]	AN UPDATED ANALYSIS OF TISAGENLECLEUCEL IN PEDIATRIC/YOUNG ADULT PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (B-ALL) IN A US MULTICENTER CLINICAL TRIAL (ENSIGN)	B2205J – ENSIGN NCT02228096	Included	B2205J, oct 2017 data cut

The Ko et al. 2010 [10] reported outcomes from a relevant cohort of patients, but was excluded. A more recent study from the same research group, TAFL, by Sun et al. 2018 [25] showed that results had improved considerably from the 1995-2004 cohort studied by Ko et al. 2010 [10] to the 2005-2013 cohort studied by Sun et al. 2018 [25]. CR rates for second, third, and fourth through eighth salvage attempt had improved 6.5% points, 10.2% points and 18.5% points, respectively.

Likewise, the Maude et al. 2018 publication in the New England Journal of Medicine (NEJM) reporting on the April 2017 data cut was excluded as we have two newer data cuts from B2202, ELIANA: December 2017 and April 2018.

As such, our comparative analyses in section 5.1.3 give preference to comparisons with more contemporary records of an outcome measure.

4.1 Relevant studies

Table 6 - Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for outcome clinical question 5.1
<i>Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: A retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group,</i>	<i>Salvage Chemotherapy (Von Stackelberg)</i>	No identifier found on either of clintrials.gov or EudraCT	<i>13th March 1990 to 30th June 1999</i>	<i>(CR) (OS) (SCT rate)</i>

Von Stackelberg et al., <i>Eur J. Cancer, 2011.</i>				
Phase I/II trial of clofarabine and cytarabine in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (AAML0523): a report from the Children's Oncology Group. Cooper et al., <i>Pediatric Blood Cancer, 2013</i>	AAML0523	NCT00372619	Start March 12, 2007 and closed October 22, 2010. Data analyses for patients with ALL are current as of June 30, 2011	AE (OS)
Keep in Mind Quality of Life: Outcome of a Ten-Year Series of Post-Transplantation Early Relapses in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia-A Report from the Grand Ouest Oncology Study Group for Children in France, Haro et al., <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2016</i>	Haro et al.	No identifier found on either of clintrials.gov or EudraCT	2000 to 2011	Time spent in hospital, as benchmark for the requested data from ELIANA in section 6 of the protocol (OS)
Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study, Sun et al., <i>Leukemia, 2018</i>	3 rd Salvage attempt (Sun)	No identifier found on either of clintrials.gov or EudraCT	January 2005 to December 2014	CR DoR
Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial, Kuhlen et al., <i>British Journal of Haematology, 2018.</i>	Salvage Treatment (Kuhlen)	No identifier found on either of clintrials.gov or EudraCT	July 2003 to June 2016	OS EFS SCT rate Treatment-related mortality
B2202, Dec 2017 data cut Unpublished data. 2018.	B2202 (ELIANA)	NCT02435849	April 2015 to November 2022	OS SCT rate
B2202, April 2018 data cut	B2202 (ELIANA)	NCT02435849	April 2015 to November 2022	AEs HRQoL Remission rate

<i>Unpublished data. 2018.</i>				<i>DoR EFS Hospital admissions</i>
<i>B2101J Jan 2017 data cut. Unpublished data. 2018.</i>	<i>B2101J</i>	<i>NCT01626495</i>	<i>August 2011 to December 2018</i>	<i>OS AEs Remission rate SCT rate DoR EFS Hospital admissions</i>
<i>AN UPDATED ANALYSIS OF TISAGENLEUCHEL IN PEDIATRIC/YOUNG ADULT PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (B-ALL) IN A US MULTICENTER CLINICAL TRIAL (ENSIGN), Maude et al, EHA abstract and poster, 2018.</i>	<i>B2205J (ENSIGN)</i>	<i>NCT02228096</i>	<i>August 2014 to October 2024</i>	<i>OS AEs Remission rate SCT rate DoR EFS Hospital admissions</i>

4.2 Main characteristics of included studies

Table 7 - Main study characteristics – B2202 (ELIANA)

Trial name	B2202 (ELIANA)
NCT number	NCT02435849
Objective	To evaluate the efficacy of CTL019 therapy from all manufacturing facilities as measured by overall remission rate (ORR) during the 3 months after CTL019 administration, which includes Complete Remission (CR) and CR with incomplete blood count recovery (CRi) as determined by independent review committee (IRC) assessment.
Publications – title, author, journal, year	Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. Maude S.L. et al. The New England Journal of Medicine. 2018.
Study type and design	This pivotal study (B2202) is an ongoing global multicenter, single arm, open-label, phase II study in pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B-cell ALL. Crossover not applicable.
Follow-up time	<ul style="list-style-type: none"> April 2017 data cut, n=75 infused: median follow-up 13.1 months (max follow-up 23.5 months) December 2017 data-cut, n=79 infused: median follow-up 21 months (max follow-up 32 months).

	<ul style="list-style-type: none"> April 2018 data cut, n=79 infused: median follow-up 24.2 months (max follow-up 35.1 months) 																								
<p>Population (inclusion and exclusion criteria)</p>	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Relapsed or refractory pediatric B-cell ALL. <ol style="list-style-type: none"> 2nd or greater BM relapse OR Any BM relapse after allogeneic stem cell transplantation (SCT) and must be ≥ 6 months from SCT at the time of CTL019 infusion OR Primary refractory as defined by not achieving a CR after 2 cycles of a standard chemotherapy regimen or chemorefractory as defined by not achieving a CR after 1 cycle of standard chemotherapy for relapsed leukemia OR Patients with Philadelphia chromosome positive (Ph+) ALL are eligible if they are intolerant to or have failed 2 lines of tyrosine kinase inhibitor therapy (TKI), or if TKI therapy is contraindicated OR Ineligible for allogeneic SCT. For relapsed patients, documentation of CD19 tumor expression demonstrated in bone marrow or peripheral blood by flow cytometry within 3 months of study entry. Adequate organ function defined as: <ol style="list-style-type: none"> Renal function defined as a serum creatinine based on age/gender as follows: <table border="1" data-bbox="584 853 1431 1126"> <thead> <tr> <th colspan="3">Maximum Serum Creatinine (mg/dL)</th> </tr> <tr> <th>Age</th> <th>Male</th> <th>Female</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 to < 2 years</td> <td>0.6</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>2 to < 6 years</td> <td>0.8</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>6 to < 10 years</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>10 to < 13 years</td> <td>1.2</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>13 to < 16 years</td> <td>1.5</td> <td>1.4</td> </tr> <tr> <td>≥ 16 years</td> <td>1.7</td> <td>1.4</td> </tr> </tbody> </table> Alanine Aminotransferase (ALT) ≤ 5 times the upper limit of normal (ULN) for age. Bilirubin < 2.0 mg/dL. Must have a minimum level of pulmonary reserve as ≤ Grade 1 dyspnea and pulse oxygenation > 91% on room air. Left Ventricular Shortening Fraction (LVSF) ≥ 28% confirmed by echocardiogram (ECHO), or Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) ≥ 45% confirmed by echocardiogram or Multiple Uptake Gated Acquisition (MUGA). Bone marrow with ≥ 5% lymphoblasts by morphologic assessment at screening. Life expectancy > 12 weeks. Age 3 at the time of screening to age 21 at the time of initial diagnosis Karnofsky (age ≥ 16 years) or Lansky (age < 16 years) performance status ≥ 50 at screening. Must have an apheresis product of non-mobilized cells received and accepted by the manufacturing site. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Isolated extra-medullary disease relapse. Patients with concomitant genetic syndrome: such as patients with Fanconi anemia, Kostmann syndrome, Shwachman syndrome or any other known bone marrow failure syndrome. Patients with Down Syndrome will not be excluded. Patients with Burkitt's lymphoma/leukemia (i.e. patients with mature B-cell ALL, leukemia with B-cell [sIg positive and kappa or lambda restricted positivity] ALL, with FAB L3 morphology and/or a MYC translocation). Prior malignancy, except carcinoma in situ of the skin or cervix treated with curative intent and with no evidence of active disease. Treatment with any prior gene therapy product. 	Maximum Serum Creatinine (mg/dL)			Age	Male	Female	1 to < 2 years	0.6	0.6	2 to < 6 years	0.8	0.8	6 to < 10 years	1.0	1.0	10 to < 13 years	1.2	1.2	13 to < 16 years	1.5	1.4	≥ 16 years	1.7	1.4
Maximum Serum Creatinine (mg/dL)																									
Age	Male	Female																							
1 to < 2 years	0.6	0.6																							
2 to < 6 years	0.8	0.8																							
6 to < 10 years	1.0	1.0																							
10 to < 13 years	1.2	1.2																							
13 to < 16 years	1.5	1.4																							
≥ 16 years	1.7	1.4																							

	<ul style="list-style-type: none"> • Has had treatment with any prior anti-CD19/anti-CD3 therapy, or any other anti-CD19 therapy. • Active or latent hepatitis B or active hepatitis C (test within 8 weeks of screening), or any uncontrolled infection at screening. • Human Immunodeficiency Virus (HIV) positive test within 8 weeks of screening. • Presence of grade 2 to 4 acute or extensive chronic graft-versus-host disease (GVHD). • Active CNS involvement by malignancy, defined by CNS-3 per NCCN guidelines. • Patient has an investigational medicinal product within the last 30 days prior to screening. • Pregnant or nursing women. • Women of child-bearing potential (defined as all women physiologically capable of becoming pregnant) and all male participants, unless they are using highly effective methods of contraception for a period of 1 year after the CTL019 infusion. • The following medications are excluded: <ol style="list-style-type: none"> 1. Steroids: Therapeutic doses of steroids must be stopped > 72 hours prior to CTL019 infusion. However, the following physiological replacement doses of steroids are allowed: < 12 mg/m²/day hydrocortisone or equivalent. 2. Allogeneic cellular therapy: Any donor lymphocyte infusions (DLI) must be completed > 6 weeks prior to CTL019 infusion 3. GVHD therapies: Any drug used for GVHD must be stopped > 4 weeks prior to CTL019 infusion (e.g. calcineurin inhibitors, methotrexate or other chemotherapy drugs, mycophenolate, rapamycin, thalidomide, or immunosuppressive antibodies such as anti-CD20 (rituximab), anti-TNF, anti-IL6 or anti-IL6R) 4. Chemotherapy: The following drugs must be stopped > 1 week prior to CTL019 infusion and should not be administered concomitantly or following lymphodepleting chemotherapy: hydroxyurea, vincristine, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, methotrexate < 25 mg/m², cytosine arabinoside < 100 mg/m²/day, asparaginase (non-pegylated). 5. The following drugs must be stopped >2 weeks prior to CTL019 infusion: salvage chemotherapy (e.g. clofarabine, cytosine arabinoside > 100 mg/m², anthracyclines, cyclophosphamide), excluding the required lymphodepleting chemotherapy drugs Pegylated-asparaginase must be stopped > 4 weeks prior to CTL019 infusion. 6. CNS disease prophylaxis: CNS prophylaxis treatment must be stopped > 1 week prior to CTL019 infusion (e.g. intrathecal methotrexate). 7. Anti T-cell therapy: Administration of any T cell or toxic agent is strongly discouraged since residual lytic levels may destroy the infused CTL019 cell or prevent their in vivo expansion. <p>Other protocol-defined inclusion/exclusion criteria may apply.</p>
Intervention	<p>Single dose of autologous CTL019 transduced T-cells for all patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0.2 to 5.0 x 10⁶ cells per kg body weight for patients below 50 kg - 0.1 to 2.5 x 10⁸ cells for patients above 50 kg.
Baseline characteristics	<p>Among the 79 patients with relapsed or refractory B-cell ALL that had been infused at the data cutoff (December 2017), the median age was 12 years (range 3-24 years) and 43% were female. The median number of previous therapies was 3 (range 1-8). 8% of patients suffered from primary refractory disease and 61% had undergone previous allogeneic stem-cell transplantation. The median blast count was 74 %. 37 % had high-risk genetic lesions. 8 % had Down syndrome. 3% of patients had Karnofsky/Lansky performance status 100, 29.1% 90, 16.5% 80, 10.1% 70 and 6.3% < 70.</p>
Primary and secondary endpoints	<p><u>Primary Outcome Measures:</u></p> <p>1. Overall remission rate (ORR) = CR + CRi [Time Frame: After manufactured pts have received CTL019 infusion and completed 3 months from study day 1 infusion or</p>

	<p>discontinued earlier]. Efficacy of CTL019 therapy as measured by overall remission rate during the 3 months after CTL019 administration, which includes CR and CR with incomplete blood count recovery (CRi) as determined by IRC assessment.</p> <p><u>Secondary Outcome Measures:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Percentage of patients who achieve best overall response (BOR) or CR or CRi with an MRD negative bone marrow by central analysis using qPCR [Time Frame: 3 months] 2. Percentage of patients who achieve CR or CRi at month 6 without SCT between CTL019 infusion and Month 6 response assessment. [Time Frame: 6 months] 3. Duration of remission (DOR) [Time Frame: 60 months] 4. Percentage of patients who achieve CR or CRi with minimal residual disease negative bone marrow [Time Frame: 3 months] 5. Relapse-free survival [Time Frame: 60 months] 6. Event-free survival [Time Frame: 60 months] 7. Overall survival [Time Frame: 60 months] 8. Response at Day 28 +/- 4 days [Time Frame: 1 month] 9. Impact of baseline tumor burden on response [Time Frame: 60 months] 10. Percentage of patient who achieve CR or CRi and then proceed to SCT while in remission before Month 6 response assessment [Time Frame: 6 months] 11. Quality of response using MRD disease assessments before treatment at day 28 +/- 4 days after treatment using central assessments by qPCR and before SCT by local assessment (flow or PCR) [Time Frame: 60 months] 12. Safety of CTL019 therapy [Time Frame: 60 months] 13. Characterize in vivo cellular PK profile of CTL019 cells in target tissues [Time Frame: 60 months] 14. Prevalence and incidence of immunogenicity to CTL019 [Time Frame: 60 months] 15. Effects of CTL019 therapy on Patient Reported Outcomes [Time Frame: 60 months] 16. Derivation of a score to predict cytokine release syndrome [Time Frame: 3 months] 17. Describe the profile of soluble immune factors that may be key to cytokine release syndrome [Time Frame: 6 months] 18. Describe levels of B and T cells (blood and bone marrow) prior to and following CTL019 infusion for safety monitoring [Time Frame: 3 months]
Method of analysis	All efficacy analyses were per-protocol analyses. Overall survival, event-free survival and duration of remission were estimated with the use of the Kaplan–Meier method. The ORR was estimated with the use of 95% confidence intervals.
Subgroup analyses	All efficacy analyses were prespecified per-protocol analyses of the population that received the study intervention.

Table 8 - Main study characteristics – B2205J (ENSIGN)

Trial name	B2205J (ENSIGN)
NCT number	NCT02228096
Objective	To determine the efficacy and safety of CTL019 T-cells in pediatric patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia, who are refractory to standard chemotherapy regimen or relapsed after allogeneic stem cell transplant.
Publications – title, author, journal, year	AN UPDATED ANALYSIS OF TISAGENLEUCEL IN PEDIATRIC/YOUNG ADULT PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (B-ALL) IN A US MULTICENTER CLINICAL TRIAL (ENSIGN). Maude S.L. et al. European Hematology Association. 2018.
Study type and design	B2205J is an ongoing US multicenter, single arm, open-label, phase II study in pediatric and young adult patients with CD19+ relapsed or refractory B-cell ALL. Crossover not applicable.
Follow-up time	Oct 2017 data cut, n=58 infused: median follow-up of 19.6 months (maximum follow-up 36.5)
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relapsed or refractory pediatric B-cell ALL: <ol style="list-style-type: none"> 1. 2nd or greater Bone Marrow (BM) relapse OR 2. Any BM relapse after allogeneic SCT and must be > 6 months from SCT at the time of CTL019 infusion OR 3. Refractory as defined by not achieving a CR after 2 cycles of a standard chemotherapy regimen chemotherapy regimen or chemorefractory as defined by not achieving a CR after 1 cycle of standard chemotherapy for relapse leukemia OR 4. Patients with Philadelphia chromosome positive (Ph+) ALL are eligible if they are intolerant to or have failed 2 lines of tyrosine kinase inhibitor therapy (TKI), or if TKI therapy is contraindicated OR 5. Ineligible for allogeneic SCT • For relapsed patients, CD19 tumor expression demonstrated in bone marrow or peripheral blood by flow cytometry within 3 months of study entry • Adequate organ function defined as: <ol style="list-style-type: none"> 1. Renal function defined as (Calculated creatinine clearance or radioisotope Glomerular Filtration Rate (GFR) > 60 mL/min/1.73 m² OR serum creatinine based on age/gender 2. Alanine Aminotransferase (ALT) < 5 times the upper limit of normal (ULN) for age; 3. Bilirubin < 2.0 mg/dL; 4. Must have a minimum level of pulmonary reserve defined as ≤Grade 1 dyspnea and pulse oxygenation > 91% on room air 5. Left Ventricular Shortening Fraction (LVSF) ≥ 28% confirmed by echocardiogram, or Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) ≥ 45% confirmed by echocardiogram or MUGA within 7 days of screening • Bone marrow with ≥ 5% lymphoblasts by morphologic assessment at screening • Life expectancy > 12 weeks • Age 3 at the time of initial diagnosis to age 21 at the time of initial diagnosis • Karnofsky (age ≥ 16 years) or Lansky (age < 16 years) performance status ≥ 50 at screening • Signed written informed consent and assent forms (if applicable) must be obtained prior to any study procedures

	<ul style="list-style-type: none"> • Once all other eligibility criteria are confirmed, must have an apheresis product of non-mobilized cells received and accepted by the manufacturing site. Note: Apheresis product will not be shipped to or assessed for acceptance by the manufacturing site until documented confirmation of all other eligibility criteria is received. • Patients with active CNS leukemia involvement defined as CNS-3 by CSF findings only are eligible but will have their CTL019 infusion delayed until CNS disease is reduced to CNS-1 or CNS-2 by CSF findings. Patients with other forms of active CNS-3 leukemic involvement such as CNS parenchymal or ocular disease, cranial nerve involvement or significant leptomeningeal disease are not eligible. However, such patients with other forms of CNS-3 leukemic involvement (non-CSF involvement) are eligible if there is documented evidence of disease stabilization for at least 3 months prior to CTL019 infusion. Patients must have no acute/ongoing neurologic toxicity > Grade 1 with the exception of a history of controlled seizures or fixed neurologic deficits that have been stable/improving over the past 3 months. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isolated extra-medullary disease relapse • Patients with concomitant genetic syndrome: such as patients with Fanconi anemia, Kostmann syndrome, Shwachman syndrome or any other known bone marrow failure syndrome. Patients with Down Syndrome will not be excluded. • Patients with Burkitt's lymphoma/leukemia (i.e. patients with mature B-cell ALL, leukemia with B-cell [surface Immunoglobulin (slg) positive and kappa or lambda restricted positivity] ALL, with FAB L3 morphology and /or a MYC translocation) • Prior malignancy, except carcinoma in situ of the skin or cervix treated with curative intent and with no evidence of active disease • Prior treatment with gene therapy product • Treatment with any prior anti-CD19/anti-CD3 therapy, or any other anti-CD19 therapy • Presence of Grade 2 to 4 acute or extensive chronic graft-versus-host disease (GVHD) • Patient has participated in an investigational research study using an investigational agent within the last 30 days prior to screening • Pregnant or nursing (lactating) women. NOTE: female study participants of reproductive potential must have a negative serum or urine pregnancy test performed within 48 hours before infusion • Active or latent hepatitis B or active hepatitis C (test within 8 weeks of screening), or any uncontrolled infection at screening • HIV positive test within 8 weeks of screening • The following medications are excluded: <ol style="list-style-type: none"> 1. Steroids: Therapeutic systemic doses of steroids must be stopped > 72 hours prior to CTL019 infusion. However, the following physiological replacement doses of steroids are allowed: < 12 mg/m²/day hydrocortisone or equivalent 2. Allogeneic cellular therapy: Any donor lymphocyte infusions (DLI) must be completed > 6 weeks prior to CTL019 infusion 3. GVHD therapies: Any systemic drug used for GVHD must be stopped > 4 weeks prior to CTL019 infusion to confirm that GVHD recurrence is not observed (e.g. calcineurin inhibitors, methotrexate or other chemotherapy drugs, mycophenolate, rapamycin, thalidomide, or immunosuppressive antibodies such as anti-CD20 (rituximab), anti-tumor necrosis factor [anti-TNF], anti-interleukin 6 [anti-IL6] or anti-interleukin 6 receptor [anti-IL6R], systemic steroids) 4. Chemotherapy:
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Tyrosine kinase inhibitors and hydroxyurea must be stopped > 72 hours prior to CTL019 infusion • The following drugs must be stopped > 1 week prior to CTL019 infusion and should not be administered concomitantly or following lymphodepleting chemotherapy: vincristine, 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, methotrexate < 25 mg/m², cytosine arabinoside < 100 mg/m²/day, asparaginase (non-pegylated) • The following drugs must be stopped >2 weeks prior to CTL019 infusion: salvage chemotherapy (e.g. clofarabine, cytosine arabinoside > 100 mg/m², anthracyclines, cyclophosphamide, methotrexate ≥ 25 mg/m²), excluding the required lymphodepleting chemotherapy drugs • Pegylated-asparaginase must be stopped > 4 weeks prior to CTL019 infusion e. CNS disease prophylaxis: • CNS prophylaxis treatment must be stopped > 1 week prior to CTL019 infusion (e.g. intrathecal methotrexate) f. Radiotherapy: • Non-CNS site of radiation must be completed > 2 weeks prior to CTL019 infusion • CNS directed radiation must be completed > 8 weeks prior to CTL019 infusion g. Anti T-cell Antibodies: Administration of any T cell lytic or toxic antibody (e.g. alemtuzumab) within 8 weeks prior to CTL019 is prohibited since residual lytic levels may destroy the infused CTL019 cells and/or prevent their in vivo expansion. If such an agent has been administered within 8 weeks prior to CTL019, contact the Sponsor, consider consultation with a pharmacology expert, and consider measuring residual drug levels, if feasible, prior to CTL019 infusion <p>Women of child-bearing potential (defined as all women physiologically capable of becoming pregnant) and all male participants, unless they are using highly effective methods of contraception for a period of 1 year after the CTL019 infusion. Highly effective contraception methods include:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Total abstinence (when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the patient. Periodic abstinence (e.g., calendar, ovulation, symptothermal, post-ovulation methods) and withdrawal are NOT acceptable methods of contraception 2. Female sterilization (have had surgical bilateral oophorectomy with or without hysterectomy), total hysterectomy, or tubal ligation at least six weeks before taking study treatment. In case of oophorectomy alone, only when the reproductive status of the woman has been confirmed by follow up hormone level assessment 3. Male sterilization (at least 6 months prior to screening). For female patients on the study the vasectomized male partner should be the sole partner for that patient 4. Use of oral, injected or implanted hormonal methods of contraception or other forms of hormonal contraception that have comparable efficacy (failure rate <1%), for example hormone vaginal ring or transdermal hormone contraception 5. Use of IUDs are excluded due to increased risks of infection and bleeding in this population. However, IUD inserted prior to consent may remain in place, and a second method of contraception is mandated 6. In case of use of oral contraception, women must be stable on the same pill for a minimum of 3 months before taking study treatment. <p>Women who are not of reproductive potential (defined as either <11 years of age, Tanner Stage 1, post-menopausal for at least 24 consecutive months (i.e. have had no menses) or have undergone hysterectomy, bilateral salpingectomy, and/or bilateral oophorectomy) are eligible without requiring the use of contraception. Women who are not yet of reproductive potential are to agree to use acceptable forms of</p>
--	--

	<p>contraception when they reach reproductive potential if within 1 year of CTL019 or if CAR cells are present in the blood by PCR. Acceptable documentation includes written or oral documentation communicated by clinician or clinician's staff of one of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Demographics show age < 11 2. Physical examination indicates Tanner Stage 1 3. Physician report/letter 4. Operative report or other source documentation in the patient record 5. Discharge summary 6. Follicle stimulating hormone measurement elevated into the menopausal rang
Intervention	<p>A target dose of CTL019 transduced cells will consist of a single infusion of 2.0 to 5.0 x 10⁶ CTL019 transduced cells per kg body weight (for patients ≤ 50 kg) and 1.0 to 2.5 x 10⁸ CTL019 transduced viable T cells (for patients > 50 kg). The following cell dose ranges may be infused if all other safety release criteria are met: 0.2 to 5.0 x 10⁶ CTL019 transduced viable T cells per kg body weight (for patient ≤ 50 kg) and 0.1 to 2.5 x 10⁸ CTL019 transduced viable T cells (for patients > 50 kg). As it is a single-arm study, the aim is to administer the intervention to all enrolled patients.</p>
Baseline characteristics	<p>Among the 58 patients with CD19+ relapsed or refractory B-cell ALL that had been infused at the data cutoff (October 2017), the median age was 12 years (range 3-25 years) and 53% were female. The median number of previous therapies was 3 (range 1-9). 9% of patients suffered from primary refractory disease and 45% had undergone previous allogenic stem-cell transplantation. 29% of patients had Karnofsky/Lansky performance status 100, 41% 90, 21% 80, 3% 70 and 5% < 70.</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary outcome measures: The primary objective of this study was to assess the efficacy of CTL019 therapy in ALL patients as measured by ORR during the 6 months after CTL019 administration in patients infused with CTL019, where remission was defined as achieving a BOR of CR or CRi. For ALL patients, IRC assessments were used for primary analysis and local investigator assessments were used for sensitivity analysis. The BOR was the best disease response recorded from CTL019 infusion until start of new anticancer therapy (including SCT).</p> <p>Secondary outcome measures: Secondary efficacy objectives include remission with MRD negative bone marrow in patients infused with CTL019, evaluation of the percentage of patients who achieve CR or CRi at Month 6 without SCT between CTL019 infusion and Month 6 response assessment, the percentage of patients who achieve CR or CRi and then proceed to SCT while in remission before Month 6 response assessment, DOR, EFS, OS, and Day 28 disease response. Safety objectives include evaluating the safety of CTL019 infusion by summarizing the type, frequency and severity of AEs.</p>
Method of analysis	<p>All efficacy analyses were per-protocol analyses. Overall survival, event-free survival and duration of remission were estimated with the use of the Kaplan–Meier method. The ORR was estimated with the use of 95% confidence intervals.</p>
Subgroup analyses	<p>All efficacy analyses were prespecified per-protocol analyses of the population that received the study intervention.</p>

Table 9 - Main study characteristics – B2101J

Trial name	B2101J
NCT number	NCT01626495
Objective	Objective of assessing the long-term persistence, in vivo proliferation, anti-tumor activity, and safety of tisagenlecleucel in patients with r/r and incurable CD19+ B-cell malignancies (CD19+ leukemia or lymphoma).
Publications – title, author, journal, year	Tisagenlecleucel (CTL019) for the treatment of pediatric and young adult patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Novartis. Oncology drugs advisory committee briefing document. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. Maude S.L. et al. The New England Journal of Medicine. 2014.
Study type and design	Ongoing single-arm, open-label, single-center, Phase-I/IIa trial.
Follow-up time	<ul style="list-style-type: none"> • 2014 data cut, n=25 infused: median follow-up 7 months (max follow-up 24 months) • November 2015 data cut, n=55 infused: median follow-up 18.6 months (max follow-up 40.5 months) • January 2017 data cut, n=56 infused: median follow-up 32.3 months (max follow-up 57.5 months).
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion Criteria:</u> Male and female subjects with CD 19+ B cell malignancies in patients with no available curative treatment options (such as autologous or allogeneic SCT) who have limited prognosis (several months to <2 year survival) with currently available therapies will be enrolled:</p> <p>1. Eligible diseases: CD 19+ leukemia or lymphoma</p> <p>1. ALL without curative options for therapy, including those not eligible for allogeneic SCT because of:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age - co-morbid disease - other contraindications to TBI-based conditioning (required for ALL SCT) - lack of suitable donor - prior SCT - Declines allo SCT (in CR3) as a therapeutic option after documented discussion about the role of SCT with a BMT physician not part of the study team. Note: Patient may be in any complete response, or patient may have active disease but responding or stable after most recent therapy. The intent is not to enroll patients with no degree of disease control, or rapidly increasing disease burden between enrollment and cell infusion. <p>2. Follicular lymphoma, previously identified as CD19+</p> <ul style="list-style-type: none"> - At least 2 prior combination chemotherapy regimens (not including single agent monoclonal antibody (Rituxan) therapy). - Stage III-IV disease. - Less than 1 year between last chemotherapy and progression (i.e. most recent progression free interval <1 year). - Disease responding or stable after most recent therapy (chemotherapy, MoAb). <p>3. CLL</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - At least 2 prior chemotherapy regimens (not including single agent monoclonal antibody (Rituxan) therapy). - Less than 1 year between last chemotherapy and progression (i.e. most recent progression free interval <1 year). - Not eligible or appropriate for conventional allogeneic SCT - Disease responding or stable after most recent therapy (chemotherapy, MoAb) <p>4. Mantle cell lymphoma</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beyond 1st CR with relapsed or persistent disease and not eligible or appropriate for conventional allogeneic or autologous SCT - Disease responding or stable after most recent therapy (chemotherapy, MoAb) - Relapsed after prior autologous SCT <p>5. B-cell prolymphocytic leukemia (PLL) with relapsed or residual disease after at least 1 prior therapy and not eligible for allogeneic SCT.</p> <p>6. Diffuse large cell lymphoma or other high-grade NHL, previously identified as CD19+</p> <ul style="list-style-type: none"> - Residual disease after primary therapy and not eligible for autologous SCT - Relapsed after prior autologous SCT - Beyond 1st CR with relapsed or persistent disease and not eligible or appropriate for conventional allogeneic or autologous SCT <p>2. Age 1 to 24 years. Patients ages 22-24 will only be enrolled if they are currently being treated at CHOP or another pediatric facility/oncologist</p> <p>3. Expected survival > 12 weeks</p> <p>4. Creatinine < 2.5 mg/dl and less than 2.5x normal for age</p> <p>5. ALT ≤ 5x normal</p> <p>6. Bilirubin <2.0 mg/dl</p> <p>7. Any relapse after prior SCT will make patient eligible regardless of other prior therapy</p> <p>8. Patients with relapsed disease after prior allogeneic SCT (myeloablative or non-myeloablative) will be eligible if they meet all other inclusion criteria and</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Have no active GVHD and require no immunosuppression 2. Are more than 4 months from transplant <p>9. For those patients who require leukapheresis for T cell collection (i.e. no previously collected product exists), adequate venous access for apheresis or eligible for appropriate catheter placement, and no other contraindications for leukapheresis</p> <p>10. Voluntary informed consent is given</p> <p>11. Patients with CNS3 disease will be eligible if CNS disease is responsive to therapy (at infusion)</p> <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pregnant or lactating women. The safety of this therapy on unborn children is not known. Female study participants of reproductive potential must have a negative serum or urine pregnancy test performed within 48 hours before infusion 2. Uncontrolled active infection 3. Active hepatitis B or hepatitis C infection 4. Concurrent use of systemic steroids at the time of cell infusion or cell collection, or a condition, in the treating physician's opinion, that is likely to require steroid therapy during collection or after infusion. Steroids for disease treatment at times other than cell collection or at the time of infusion are permitted. Use of inhaled steroids, or hydrocortisone for physiological replacement in patients with adrenal insufficiency are permitted as well 5. Presence of grade 2-4 acute or extensive chronic GVHD 6. Under treatment for GVHD
--	--

	<p>7. Previous treatment with any gene therapy products</p> <p>8. Any uncontrolled active medical disorder that would preclude participation as outlined.</p> <p>9. HIV infection.</p> <p>10. CNS3 disease that is progressive on therapy, or with CNS parenchymal lesions that might increase the risk of CNS toxicity</p>
Intervention	Split dosing. Up to a total dose of 1.5×10^7 to 5×10^9 total CTL019 cells.
Baseline characteristics	Among the 55 pediatric patients with CD19+ relapsed or refractory B-cell ALL that had been infused at the November 2015 data cutoff, the median age was 11 years (range 1-24 years) and 45.5% were female. The median number of previous therapies was 4 (range 1-8). 5.5% of patients suffered from primary refractory disease and 63.6% had undergone previous allogeneic stem-cell transplantation. All patients had a Karnofsky/Lansky performance status score of $\geq 50\%$.
Primary and secondary endpoints	<p><u>Primary Outcome Measures:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Number of Participants with Severe/Adverse Events as a Measure of Safety and Tolerability [Time Frame: 24 weeks] Safety of CAR+ T cell infusion and observed side effects <p><u>Secondary Outcome Measures:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ability of two different types of CAR+ T cells to expand and persist in the patient [Time Frame: 24 weeks]. The change in the ratio of the vector-transduced cells to each other between baseline and week four will be evaluated. Observation and monitoring of patients will continue on a monthly basis until week 24 post dosing. 2. Impact of CAR+ T cell infusion on cancer [Time Frame: 4 weeks]. Patients with measurable disease will be assessed for the response of their disease to the CAR+ T cell treatment.
Method of analysis	OS, EFS and DoR were estimated with the use of the Kaplan–Meier method. Median OS, EFS & DoR, along with 95% confidence intervals, were estimated if appropriate. The ORR was estimated with the use of 95% confidence intervals.
Subgroup analyses	All efficacy analyses were prespecified per-protocol analyses of the population that received the study intervention.

Table 10 - Main study characteristics – Salvage Treatment (Kuhlen)

Trial name	Subsample from ALL-SCT-BFM 2003/ALL-SCT-BFM-international 2007, that experienced relapse of ALL after first allo-SCT.
NCT number	Analysis of subset of data from NCT01423747
Objective	To analyse the detailed outcome and prognostic factors of a large cohort of paediatric patients relapsing with ALL after allo-SCT homogeneously transplanted within the prospective ALL-SCT-BFM 2003/ALL-SCT-BFM international 2007 trials.
Publications – title, author, journal, year	Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial, Kuhlen M. et al., British Journal of Haematology, 2018.
Study type and design	Analysis of data from subset of a prospective non-randomized trial (NCT01423747).
Follow-up time	Median follow-up from relapse after allo-SCT until last follow-up was 3.4 years (range 0.01–7.9).
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Relapse after allo-SCT in the NCT01423747</p> <p>NCT01423747 had the following criteria:</p> <p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •age at time of initial diagnosis or relapse diagnosis, respectively under or equal 18 years •indication for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) •complete remission before hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) •written consent of the parents (legal guardian) and, if necessary, the minor patient via Informed Consent Form •no pregnancy •no secondary malignancy •no previous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) •hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is performed in a study participating centre. <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •age at time of initial diagnosis or relapse diagnosis, respectively above 18 years •no indication for allogeneic HSCT •no complete remission before SCT •no written consent of the parents (legal guardian) and, if necessary, the minor patient via Informed Consent Form •pregnancy •secondary malignancy •previous HSCT •HSCT is not performed in a study participating centre.
Intervention	<p>Post-relapse treatment were categorized into three therapy groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> • palliative treatment (defined as low dose chemotherapy and/or supportive care only) • salvage therapy without second SCT • salvage therapy with second SCT
Baseline characteristics	242 patients. 65.3% male, 34.7% female. Median age at SCT 8.7 years (range 0.5 – 21.8). Pre-B-cell leukemia in 75.2%, T-cell leukemia in 21.4%, other in 3.4%. 29.3% were in CR1 remission status at SCT, 57.0% in CR2, 13.6% in >CR2. 72.5% received total

	body irradiation. 27.3% MSD, 57.0% MUD, 15.7% MMD. Median time from SCT to relapse 7.7 months (range 0.9 – 86.1). 25.4% received palliative therapy after relapse, 48.3% received salvage therapy without 2. SCT, 26.3% received salvage therapy with 2. SCT.
Primary and secondary endpoints	<p><u>Primary Outcome Measures:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EFS • OS <p><u>Secondary Outcome Measures:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infectious or treatment-related complications
Method of analysis	The overall survival (OS) and the event-free survival (EFS) probabilities were calculated using the Kaplan–Meier method and groups were compared using the log-rank test. Starting point for the analysis was the date of first relapse after allo-SCT.
Subgroup analyses	Inferences about subgroups made using multivariate analysis (Cox regression). Subgroup analysis was based on i) age at SCT ii) remission status at first allo-SCT iii) donor type iv) immunophenotype v) conditioning regimen vi) site of relapse vi) time to relapse.

Table 11 - Main study characteristics – Salvage Chemotherapy (von Stackelberg)

Trial name	ALL relapse- protocols of the Berlin/Frankfurt/Muenster (BFM) Study Group (03/1990–2006/1999) (ALL-REZ BFM 90, 95/96, P91, 92 and 94)
NCT number	Unavailable
Objective	i) classifying treatment concepts after non-response (NR), ii) comparing their efficacy and impact on quality of life, and iii) evaluating prognostic factors for future management
Publications – title, author, journal, year	Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: A retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group, Von Stackelberg A, et al., Eur J. Cancer, 2011.
Study type and design	Retrospective analysis of data from prospective randomized trials.
Follow-up time	Not reported.
Population (inclusion and exclusion criteria)	Patients younger than 19 years with NR to treatment of a first relapse of B-cell-precursor or T- cell ALL, according to protocols ALL-REZ BFM 90, 95/96, P91, 92 and 94 in Germany, Austria, Switzerland, The Netherlands, Denmark and Russia.
Intervention	Treatment for NR after treatment of first relapse according to ALL-REZ BFM 90, 95/96, P91, 92 and 94. Various treatments possible, subdivided into i) curative group ii) palliative group iii) no therapy
Baseline characteristics	68% of patients were male, median age at relapse was 8 years (range 1 to 18 years), 67% relapsed very early, 24% early and 10% late (definitions not provided), 76% experienced a BM isolated relapse, 18% a BM combined relapse and 5% an EM isolated relapse. 44% had a common ALL immunophenotype, 11% pre-B ALL, 33% T/Pre-T ALL and 12% other immunophenotype. 13% were in risk group S2, 18% in S3 and 68% in S4. 37% had received ALL-REZ BFM 90 induction regimen prior to NR, 28% ALL-REZ BFM 95/96, 2% P91, 19% P92 and 4% P94. 12% had received 1 chemotherapy course until cessation of protocol therapy due to NR, 32% 2, 28% 3, 22% 4, 4% 5 and 1% 6 courses. 22% of patients received documented SCT after NR to relapse treatment provided according to the ALL-REZ BFM protocols (27% of these MUD, 64% MFD and 9% autologous, 50% HLA-identical, 32% haploidentical, 5% mismatch). 13% of patients subject to SCT had CR prior to SCT, 86% did not. Of all patients with NR to relapse treatment, 20% received radiotherapy, 15% TBI and 5% CNS-irradiation. Median time between cessation of protocol therapy and start of NR treatment was 19 days (range 0 to 54 days).
Primary and secondary endpoints	<p><u>Primary Outcome Measures:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall Survival <p><u>Secondary Outcome Measures:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • One year survival • Continuous complete remission • Factors potentially influencing quality of life (e.g. location at end of life care)
Method of analysis	Differences in the distribution of variables among subgroups were assessed by the Mann–Whitney U- or Kruskal–Wallis- test for continuous variables. Exact Fischer-test was used to analyse the independency of two, Pearson-test of more than two qualitative variables. Kaplan–Meier life-table-analysis was performed to present survival data of the total cohort and subgroups only considering disease- or treatment-related deaths as subsequent events. Subgroups were compared by the two-sided log-rank-test. In all tests, two-sided p at 0.05 or higher was regarded as not significant.

	Multivariate Cox- stepwise-forward-conditional–regression-analysis was done to determine statistically significant independent indicators of outcome.
Subgroup analyses	Patients who received i) therapy with curative intent ii) palliative care iii) no therapy after NR to relapse treatment according to the ALL-REZ BFM protocols cited above.

Table 12 - Main study characteristics – AAML0523 (Cooper)

Trial name	A Phase I/II Study of CLOLAR® (Clofarabine, IND# 73, 789) in Combination with Cytarabine in Pediatric Patients with Refractory/Relapsed Leukemia
NCT number	NCT00372619
Objective	To define the overall response rate to clofarabine in combination with cytarabine in children with relapsed or refractory AML or ALL
Publications – title, author, journal, year	AAML0523: A report from the Children’s Oncology Group on the Efficacy of Clofarabine in combination with cytarabine in pediatric patients with relapsed acute myeloid leukemia, Cooper et al, Cancer. 2014 Aug 15.
Study type and design	Phase I/II trial. The study was conducted as in two phases: a dose finding phase and an efficacy phase testing various dose levels of clofarabine in combination with a fixed dose of cytarabine.. In the dose finding phase, 10 patients were enrolled to receive 40mg/m ² /day of clofarabine. Based on the safety data the subsequent dose of clofarabine was either escalated to 52mg/m ² /day or de-escalated to 30mg/m ² /day. The recommended dose would then be used in the efficacy portion of the study. Patients who received the recommended dose in the first phase would be included in the efficacy phase.
Follow-up time	AAML053 opened for accrual for ALL patients on March 12, 2007 and closed October 22, 2010. Data cut for patients with ALL was June 30, 2011.
Population (inclusion and exclusion criteria)	A total of 21 patients were enrolled. <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Age between 1 and 21 years • In second or third relapse or refractory to re-induction in the first relapse • Relapsed patients were not to have had more than three prior induction regimens • Histologically proven ALL according to French-American-British classification system and >25% bone marrow blasts • Adequate liver function (se-bilirubin≤1.5 times upper limit of normal (ULN)I for age, ALT ≤2.5 times ULN for age) • Adequate renal function (based on age/gender derived from the Schwartz formula) • Adequate cardiac function (echocardiogram with shortening fraction≥27%) • Adequate pancreatic function (se-amylase and se-lipase≤1.5 times ULN) • Performance status ≥50% (according to Karnofsky or Lansky) <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Prior treatment with clofarabine • Uncontrolled systemic infection • Active CNS involvement (CNS3) • ALL patients who had received HSCT within 12 months of study entry

Intervention	Dose finding phase: 8 patients received clofarabine 40 mg/m ² plus cytarabine 1 g/m ² /day for 5 days. Efficacy phase: 13 patients received clofarabine 52 mg/m ² /day plus cytarabine 1g/m ² /day																																																																	
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="486 349 1018 555"></th> <th data-bbox="1018 349 1166 555">AAML0523 ALL Only N (%)</th> <th data-bbox="1166 349 1362 555">AAML0523 Dose: 40mg/m² N (%)</th> <th data-bbox="1362 349 1560 555">AAML0523 Dose: 52mg/m² N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="486 555 1018 779"><u>ALL patients</u></td> <td data-bbox="1018 555 1166 591">21</td> <td data-bbox="1166 555 1362 591">8</td> <td data-bbox="1362 555 1560 591">13</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 591 1018 627">precursor B-ALL</td> <td data-bbox="1018 591 1166 627">15</td> <td data-bbox="1166 591 1362 627"></td> <td data-bbox="1362 591 1560 627"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 627 1018 663">precursor T-ALL</td> <td data-bbox="1018 627 1166 663">1</td> <td data-bbox="1166 627 1362 663"></td> <td data-bbox="1362 627 1560 663"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 663 1018 698">Unspecified</td> <td data-bbox="1018 663 1166 698">5</td> <td data-bbox="1166 663 1362 698"></td> <td data-bbox="1362 663 1560 698"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 698 1018 779"><u>Gender</u></td> <td data-bbox="1018 698 1166 779"></td> <td data-bbox="1166 698 1362 779"></td> <td data-bbox="1362 698 1560 779"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 779 1018 815">Male</td> <td data-bbox="1018 779 1166 815">10</td> <td data-bbox="1166 779 1362 815">3</td> <td data-bbox="1362 779 1560 815">7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 815 1018 851">Female</td> <td data-bbox="1018 815 1166 851">11</td> <td data-bbox="1166 815 1362 851">5</td> <td data-bbox="1362 815 1560 851">6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 851 1018 887">Refractory to re-induction in first relapse</td> <td data-bbox="1018 851 1166 887">3</td> <td data-bbox="1166 851 1362 887">1</td> <td data-bbox="1362 851 1560 887">2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 887 1018 922">Second or third relapse</td> <td data-bbox="1018 887 1166 922">18</td> <td data-bbox="1166 887 1362 922">7</td> <td data-bbox="1362 887 1560 922">11</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 922 1018 1003"><u>Prior hematopoietic stem cell transplant</u></td> <td data-bbox="1018 922 1166 1003"></td> <td data-bbox="1166 922 1362 1003"></td> <td data-bbox="1362 922 1560 1003"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1003 1018 1039">No</td> <td data-bbox="1018 1003 1166 1039">15</td> <td data-bbox="1166 1003 1362 1039">5</td> <td data-bbox="1362 1003 1560 1039">10</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1039 1018 1075">Yes</td> <td data-bbox="1018 1039 1166 1075">6</td> <td data-bbox="1166 1039 1362 1075">3</td> <td data-bbox="1362 1039 1560 1075">3</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1075 1018 1111">Age at diagnosis in years (median, range)</td> <td data-bbox="1018 1075 1166 1111">6.2</td> <td data-bbox="1166 1075 1362 1111">6.0</td> <td data-bbox="1362 1075 1560 1111">6.2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1111 1018 1146">Age at study entry in years (median, range)</td> <td data-bbox="1018 1111 1166 1146">11.8</td> <td data-bbox="1166 1111 1362 1146">12.3</td> <td data-bbox="1362 1111 1560 1146">10.9</td> </tr> <tr> <td data-bbox="486 1146 1018 1182">WBC (x10³/μl) (median, range)</td> <td data-bbox="1018 1146 1166 1182">6.1</td> <td data-bbox="1166 1146 1362 1182">4.6</td> <td data-bbox="1362 1146 1560 1182">7.3</td> </tr> </tbody> </table>		AAML0523 ALL Only N (%)	AAML0523 Dose: 40mg/m ² N (%)	AAML0523 Dose: 52mg/m ² N (%)	<u>ALL patients</u>	21	8	13	precursor B-ALL	15			precursor T-ALL	1			Unspecified	5			<u>Gender</u>				Male	10	3	7	Female	11	5	6	Refractory to re-induction in first relapse	3	1	2	Second or third relapse	18	7	11	<u>Prior hematopoietic stem cell transplant</u>				No	15	5	10	Yes	6	3	3	Age at diagnosis in years (median, range)	6.2	6.0	6.2	Age at study entry in years (median, range)	11.8	12.3	10.9	WBC (x10 ³ /μl) (median, range)	6.1	4.6	7.3	
	AAML0523 ALL Only N (%)	AAML0523 Dose: 40mg/m ² N (%)	AAML0523 Dose: 52mg/m ² N (%)																																																															
<u>ALL patients</u>	21	8	13																																																															
precursor B-ALL	15																																																																	
precursor T-ALL	1																																																																	
Unspecified	5																																																																	
<u>Gender</u>																																																																		
Male	10	3	7																																																															
Female	11	5	6																																																															
Refractory to re-induction in first relapse	3	1	2																																																															
Second or third relapse	18	7	11																																																															
<u>Prior hematopoietic stem cell transplant</u>																																																																		
No	15	5	10																																																															
Yes	6	3	3																																																															
Age at diagnosis in years (median, range)	6.2	6.0	6.2																																																															
Age at study entry in years (median, range)	11.8	12.3	10.9																																																															
WBC (x10 ³ /μl) (median, range)	6.1	4.6	7.3																																																															
Primary and secondary endpoints	<p data-bbox="486 1473 1560 1509"><u>Primary endpoint:</u></p> <p data-bbox="486 1532 1560 1666">Define the overall response rate to clofarabine in combination with cytarabine in children with relapsed or refractory AML or ALL. ORR defined as complete remission (CR) only not including incomplete platelet or neutrophil count recovery (CRp or CRi respectively). CR was defined as attainment of an M1 bone marrow (<5% blasts) with an ANC>750μl and platelet count >75,000/μl</p> <p data-bbox="486 1688 1560 1724"><u>Secondary endpoint:</u></p> <p data-bbox="486 1747 1560 1783">Safety and Tolerability as measured by CTCAE v3.0</p>																																																																	
Method of analysis	<p data-bbox="486 1814 1560 1850">Kaplan-Meier method was used to estimate overall survival.</p> <p data-bbox="486 1872 1560 1930">Chi-squared test was used testing the significance of observed difference in proportions between responders and non-responders. Fisher’s exact test was used when data was sparse.</p>																																																																	

	The Kruskal-Wallis test was used to determine the significance between differences in medians of groups.
Subgroup analyses	Dose intensity (40 mg/m ² or 52 mg/m ²), Induction Cycle 1 or 2

Table 13 - Main study characteristics – 3rd Salvage attempt (Sun)

Trial name	TACL T2014-004			
NCT number	<i>Unavailable</i>			
Objective	To provide current and precise estimates of outcome in children with multiply R/R B-ALL			
Publications – title, author, journal, year	Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. Sun W et al. Leukemia, 2018			
Study type and design	Retrospective analysis of data from 24 TACL institutions in the US, Canada and Australia			
Follow-up time	Not reported.			
Population (inclusion and exclusion criteria)	Patients younger or 21 years with R/R B-ALL who experienced a qualifying treatment failure at a TACL institution between 2005 and 2013. Qualifying treatment failures included patients undergoing salvage treatment for primary induction failure, or with 2 or more relapsed diseases, or failure to achieve remission after first or more salvage treatment attempts.			
Intervention	Institutional standard of care at participating centres.			
Baseline characteristics	Characteristics	Levels	Number of patients	%
	Age, years	<1 (infants)	28	8.6
		1.0-9-0	183	56.3
		10 and over	113	34.8
		Unknown	1	0.3
	WBC counts/ μ l	<50,000 μ l	189	58.1
		50,000/ μ l and over	89	27.4
		Unknown	47	14.5
	NCI risk criteria at diagnosis	Non-infants, standard risk	114	35.1
		Non-infants, high risk	137	42.1
Non-infants, unknown		46	14.2	
Infants		28	8.6	
Sex	Female	133	40.9	
	Male	192	59.1	
Testicular disease	Yes	3	0.9	
	No	189	58.2	
	N/A	133	40.9	
CNS Leukemia (CNS3)	Yes	69	21.2	
	No	225	69.3	
	Unknown	31	9.5	
Cytogenetics (main karyotype) Favorable	t(12;21)	10	3.1	
	Hyperdiploidy (>50 chromosomes)	41	12.6	

	Unfavorable	11q23 (KMT2A gens) rearranged	39	12.0
		Hypodiploidy (<45 chromosomes)	14	4.3
		iAMP21	3	0.9
		t(9;22)	20	6.2
	Other	Normal	103	31.7
		t(1;19)	9	2.8
		9p abnormality	10	3.1
		Other	32	9.8
		Unknown	44	13.5
Primary and secondary endpoints	<p><u>Primary endpoint:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> To estimate the CR rate in pediatric patients with multiply R/R or primary induction failure B-ALL treated according to the institutional standard of care at participating centres <p><u>Secondary objective:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Estimate the EFS probabilities To investigate patient and disease characteristics associated with primary and secondary objectives 			
Method of analysis	<p>Univariable and multivariable logistic regression was used to analyze reinduction failure rates at the first and later salvage attempts. Cox regression analysis was used on EFS following CR. All p-values are two-sided tests and estimates of relative risk and relative failure rate are presented with 95% confidence intervals.</p>			
Subgroup analyses	<p>Line of salvage attempt, Duration of previous remission (CR), NCI risk category at diagnosis, Extramedullary involvement at start of therapy, BM status at start of treatment, Cytogenetics.</p>			

Table 14 - Main study characteristics – Haro et al.

Trial name	N/A																																																																												
NCT number	<i>Unavailable</i>																																																																												
Objective	To investigate the outcomes of 1-year overall survival and the clinical status at 6 months of children with ALL with early post-transplantation relapses and receiving different treatment strategies.																																																																												
Publications – title, author, journal, year	Keep in Mind Quality of Life: Outcome of a Ten-Year Series of Post-Transplantation Early Relapses in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia – A Report from the Grand Ouest Oncology Study Group for Children in France, Haro S. et al, Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2016.																																																																												
Study type and design	Retrospective analysis of data from management of relapses occurring early af HSCT from 5 centres of the Grand Ouest Network (GOCE) between 2000 and 2011.																																																																												
Follow-up time	10 years of observation																																																																												
Population (inclusion and exclusion criteria)	Patients under 18 years of age at relapse, treated in 1 of the 5 participating centres of the Grand Ouest network (GOCE) who underwent a HSCT between 2000 and 2011 for ALL and who relapsed in the year after their transplantation.																																																																												
Intervention	<p><u>Supportive care</u>: Not defined</p> <p><u>Outpatient chemotherapy</u>: included various treatment combinations or monotherapy (including radiotherapy, tyrosine kinase inhibitor, intrathecal methotrexate, steroid, 6 mercaptopurine)</p> <p><u>Intensive therapy</u>: included various combinations of chemotherapy according to the protocol COOPRALL 97 with a VANDA course including a combination of dexamethasone, aracytine, mitoxantrone, VP16, PEG aparaginase, and triplet intrathecal, or another combination of cyclophosphamide, vincristine, and prednisone or a combination of methotrexate and asparaginase) followed by another transplantation.</p>																																																																												
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Patient and Disease Characteristics According to Treatment Group</th> </tr> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Group B (n=11)</th> <th>Group C (n=6)</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Disease Status</td> <td></td> <td></td> <td>0.54</td> </tr> <tr> <td>CR1</td> <td>6 (54.5%)</td> <td>3 (50%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR2+</td> <td>5 (45.5%)</td> <td>3 (33%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>No CR</td> <td>0</td> <td>1 (17%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MRD</td> <td></td> <td></td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td><10⁻³</td> <td>6 (54.5%)</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>>10³</td> <td>3 (27.3%)</td> <td>5 (83.3%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Preparative regimens</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nonmyeloablative</td> <td>0</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Myeloablative</td> <td>11</td> <td>6</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TBI</td> <td></td> <td></td> <td>0.01</td> </tr> <tr> <td>Without</td> <td>10 (81%)</td> <td>2 (33%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>HSC donor</td> <td></td> <td></td> <td>0.58</td> </tr> <tr> <td>Matched related</td> <td>2 (18.2%)</td> <td>2 (33%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Matched unrelated</td> <td>9 (81.8%)</td> <td>4 (67%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Source of transplant</td> <td></td> <td></td> <td>0.55</td> </tr> <tr> <td>UCB</td> <td>4 (36.4%)</td> <td>1 (16.7%)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Patient and Disease Characteristics According to Treatment Group				Characteristic	Group B (n=11)	Group C (n=6)	P value	Disease Status			0.54	CR1	6 (54.5%)	3 (50%)		CR2+	5 (45.5%)	3 (33%)		No CR	0	1 (17%)		MRD			0.05	<10 ⁻³	6 (54.5%)	0		>10 ³	3 (27.3%)	5 (83.3%)		Preparative regimens				Nonmyeloablative	0	0		Myeloablative	11	6		TBI			0.01	Without	10 (81%)	2 (33%)		HSC donor			0.58	Matched related	2 (18.2%)	2 (33%)		Matched unrelated	9 (81.8%)	4 (67%)		Source of transplant			0.55	UCB	4 (36.4%)	1 (16.7%)	
Patient and Disease Characteristics According to Treatment Group																																																																													
Characteristic	Group B (n=11)	Group C (n=6)	P value																																																																										
Disease Status			0.54																																																																										
CR1	6 (54.5%)	3 (50%)																																																																											
CR2+	5 (45.5%)	3 (33%)																																																																											
No CR	0	1 (17%)																																																																											
MRD			0.05																																																																										
<10 ⁻³	6 (54.5%)	0																																																																											
>10 ³	3 (27.3%)	5 (83.3%)																																																																											
Preparative regimens																																																																													
Nonmyeloablative	0	0																																																																											
Myeloablative	11	6																																																																											
TBI			0.01																																																																										
Without	10 (81%)	2 (33%)																																																																											
HSC donor			0.58																																																																										
Matched related	2 (18.2%)	2 (33%)																																																																											
Matched unrelated	9 (81.8%)	4 (67%)																																																																											
Source of transplant			0.55																																																																										
UCB	4 (36.4%)	1 (16.7%)																																																																											

	BM PSC	7 (63.8%) 0	4 (66.7%) 1 (16.7%)	
	Lansky score at relapse (mean +/- SD)	75.5 +/- 11.3	84 +/- 16.3	0.31
	Site of relapse			0.29
	Medullary	7 (64%)	4 (67%)	
	Extramedullary	3 (27%)	0	
	Combined	1 (9%)	2 (33%)	
	Delay between transplantation and relapse (mean +/- SD), d	165 +/- 97	184 +/- 106	0.88
	Delay between transplantation and relapse, n			1.00
	6-12 mo	5 (45.5%)	3 (50%)	
	<6 mo	6 (54.5%)	3 (50%)	
	TBI: total body irradiation HSC: hematopoietic stem cells UCB: umbilical cord blood BM: bone marrow			
Primary and secondary endpoints	<u>Primary Outcome Measures:</u> <ul style="list-style-type: none"> 1-year Overall Survival <u>Secondary Outcome Measures:</u> <ul style="list-style-type: none"> CR and the following parameters at months: <ul style="list-style-type: none"> Lansky score Time spent in hospital compared with the period of survival School attendance Cumulative organ toxicity grade (WHO scale for cardiac, pulmonary, renal and neurological damage) 			
Method of analysis	Quantitative parameters were compared by Wilcoxon-Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests. Fisher test used to compare categorical variables. Kaplan-Meier analyses were performed for survival estimates Log-rank test used for comparison of survival functions. All reported P values were 2-sided and considered significant when <0.05			
Subgroup analyses	Group of treatment, ALL-type, Duration of CR after HSCT, Source of transplant, Site of relapse, aGVHD, Disease status at transplantation.			

5 Clinical questions

5.1 What clinically added value does tisagenlecleucel offer compared to current standard of care for pediatric and young adult patients up to the age of 25 with B-cell ALL who are refractory, in relapse post SCT or in second or later relapse

5.1.1 Presentation of relevant studies

Kymriah (tisagenlecleucel)

There are three studies describing the safety and efficacy of Kymriah in pediatric and young adults with r/r ALL: the pivotal trial ELIANA, study code B2202, the US-only trial ENSIGN, study code B2205J, and finally the early phase single-center trial at the University of Pennsylvania, study code B2101J. All three studies have several data cuts, including as yet unpublished data. Referencing of trial results will therefore denote the trial acronym, the month and year of the data cut, and the current publication status.

All three Kymriah trials are single arm trials. When planning the pivotal trial B2202, scientific advice from EMA was sought and a randomized controlled trial was found to be unethical, given the promising responses seen in the early phase trials and the lack of an established standard of care, with poor outcomes seen in trials already done in comparable populations.

Comparators

As the protocol states, there is no single therapy that constitutes the standard of care in Denmark. Through the systematic literature review, we identified five studies describing one or more outcomes of interest for one or more of treatment options that constitutes the current standard of care.

According to a leading expert in the field [31], a study by Kuhlen et al. [26] was considered the most relevant description of the efficacy of salvage treatment resembling the Danish standard of care. The Kuhlen study includes Danish patients and reports on OS, EFS, SCT rates, and treatment-related mortality following salvage treatment and can be used as a comparator for these outcomes.

A study by Sun et al. [25] was included following the full-text screening. The study is a more contemporary study from the research group TAFL. Sun et al. 2018 [25] showed that response rates among patients undergoing a 3rd salvage attempt had improved considerably from the 1995-2004 TAFL cohort published by Ko et al. 2010 [10] to the 2005-2013 cohort published by Sun et al. 2018 [25]. The CR rates from the Sun et al. [25] is therefore considered relevant. Moreover, the Sun et al. [25] report EFS for patients in CR. While we cannot see the event definition applied by Sun et al. [25], this should provide a good benchmark for Kymriah DoR data.

A study by Von Stackelberg et al. [12] reports on the rate of CR, SCT and OS after salvage chemotherapy and can be used as a supplement to the more contemporary estimate from Sun et al. [25] and Kuhlen et al. [26].

A study by Cooper et al. [15] reported safety and efficacy of clofarabine and cytarabine. As cytarabine was defined as one of the relevant comparators in the Medicines Council protocol, this study was used as a benchmark of treatment-related toxicity. It should be mentioned that the combination of clofarabine and cytarabine is unlikely to be the ideal benchmark for treatment related toxicity (considering the comparator definition in the protocol), but the literature review did not identify any other safety reporting in a relevant cohort of patients. Safety reporting is expected from phase II trials, including Cooper et al. [15], but it is

rarely seen in pragmatic trials investigating the efficacy of salvage attempts for pediatric and young adults with r/r ALL. Cooper et al. [15] also reports OS, but as the clofarabine and cytarabine combination is not the ideal benchmark we merely consider this a supplementary comparator.

Finally, a study by Haro et al. [21] reported data on OS and duration of hospitalization for a French cohort of 19 patients in post-transplant relapse. While the cohort appears to a reasonable match to the patients included in the Kymriah trial, the size of the study limits the transferability and generalizability of the results.

5.1.2 Results per study

A walkthrough of the availability of outcome measures in each of the studies were offered in Section 5.1.1, and therefore Table A1 in the appendix summarizes the outcome measures defined in the protocol.

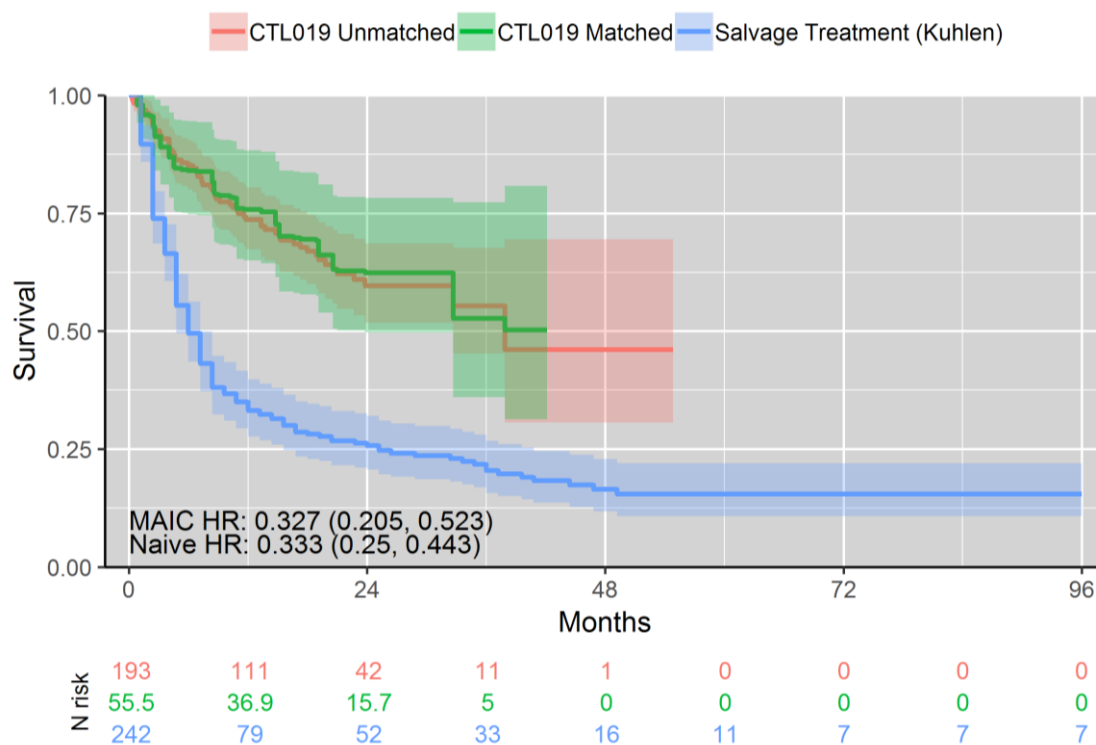
5.1.3 Comparative analyses

Overall Survival

In B2202 (Apr 2018), at a median follow-up of 24.2 months (max follow-up 35.1 months), the median OS was NR (95% CI; 28.2 to not estimable (NE)) [29]. At a median follow-up 19.6 months (max follow-up 36.5 months), the median OS was 23.8 months (95% CI, 8.8 to NE) in B2205J - ENSIGN [B2205J, Oct2017, unpublished]. In B2101J (Jan 2017), a median OS of 37.9 months (95% CI: 22.7 to NE) was estimated at the data cut with a median follow-up 32.3 months (max follow-up 57.5 months) [30].

The pooled OS from all three studies is presented in Figure 2 with a red line. In the pooled data, the median is reached at approximately 38 months. In Figure 2, the OS data from the Kuhlen et al. [26] study is plotted with the blue line. The benchmark for the comparator is a median OS of approximately 6 months.

Figure 2 - OS, Kymriah (B2202+B2205J+B2101J) versus salvage treatment (Kuhlen)



Shaded regions represent 95% CIs.

Abbreviations: HR = hazard ratio; MAIC = matching-adjusted indirect comparison; OS = overall survival

B2202 and B2205J do not have sufficient follow-up to answer to the question on 3 year OS. Maximum follow-up in the B2202, April 2018 data cut, was 35.1 months and maximum follow-up in B2205, Oct 2017 data cut, was 36.5 months. However, an estimate of the 3 year OS is available from the supportive study B2101J, i.e. the 3 year results presented with the red line in Figure 2 primarily originate from B2101J. The 3 years OS in B2101J was estimated to be 57.7% (95% CI 41.1% to 71.1%) [30], versus the 20% survival rate reported by Kuhlen et al. [26]. The red-shaded region in Figure 2 represent the 95% CI and this shows that 20%, which is the comparator benchmark reported by Kuhlen et al. [26], is not contained in the 95% CI of the Kymriah data.

Adverse Events

Treatment-related mortality

Kymriah

As of the latest data-cut in the B2202 trial (April 2018), 25 deaths following Kymriah infusion were reported [29]. 2 patients died within 30 days of Kymriah infusion: one patient died with cytokine release syndrome and progressive leukemia and the second patient had resolving cytokine release syndrome with abdominal compartment syndrome, coagulopathy and renal failure when death occurred due to an intracranial hemorrhage [32]. More than 30 days after infusion, 23 patients died; the causes of death were due to study indication (progression of disease) for 18 patients [29], HHV-6–positive encephalitis in association with prolonged neutropenia and lymphopenia (1), systemic mycosis in association with prolonged neutropenia

(1), and unknown causes (1); in 2 patients, death occurred after new therapies for B-cell ALL (1 from pneumonia and 1 from hepatobiliary disease) [27].

In the latest data cut for B2205J (Oct 2017), two patients died before day 28: one due to study indication and one due to embolic stroke. 17 infused patients died >30 days after infusion: 16 due to study indication and one from complications following transplant. No deaths were attributed to CRS, or any other side-effect from Kymriah [1].

In B2101J, all patients received one to three infusions of Kymriah within the first 28 days of the study. Only one patient received three infusions. No deaths were reported within 30 days of the first Kymriah infusion in patients. 22 patients (39.3%) died at some point after the first Kymriah infusion, all due to study indication. Of these, three patients died within 30 days from the time of the last Kymriah infusion. There were no deaths attributable to CRS [30].

Comparator

Kuhlen et al. [26] reports on the outcomes of salvage treatment for a cohort of patients with prior SCT. Importantly, 59 of the 242 patients included in the Kuhlen et al. [26] study received only palliative care, defined as low dose chemotherapy or supportive care. An additional 10 had no data on the therapy offered, if any. 61 of the 173 patients that underwent a documented salvage attempt in the Kuhlen study received a second SCT. The median follow-up evaluation was 3.4 years (range 0.01 to 7.9 years), a considerable longer follow-up than the Kymriah trials.

Kuhlen et al. [26] reports that 190 of 242 (78.5%) children had died. The main cause of death was disease progression or subsequent relapse (166; 87.8%). 22 (11.6%) children died of infectious or treatment-related complications; of these, 16 were following second SCT. One child (0.8%) died of late effects.

Comparative assessment

Kuhlen et al. [26] reports 22 patients died from a cohort where 173 patients underwent a documented salvage attempt, for a treatment-related mortality of 12.7%.

Two patients out of 193 patients infused died while in CRS (one with progressive leukemia and ongoing CRS and one from an intracranial hemorrhage during resolving CRS) [32]. Counting both cases as treatment-related gives a slightly conservative estimate for treatment-related mortality at 1.0% (2 of 193).

A naïve indirect comparison was performed to estimate the RR and the ARR. However, the result of such an analysis should be interpreted with caution. Not only is it a comparison outside a trial, without a common comparator, but the definitions applied may vary.

The RR of treatment-related mortality is calculated to be 0.082 (95% CI, 0.019 to 0.342).

The ARR of treatment-related mortality, using 12.7% (from Kuhlen) as the base, is calculated to be 11.7% (95% CI, 8.4% to 12.5%).

While we do not have a proper head-to-head comparison, it is still our assessment, based on the information above, that Kymriah meets the predefined MCID of a 10% point reduction in treatment-related mortality.

Serious adverse events

Table A4 in the Appendix reports the serious adverse events post Kymriah infusion (reported in more than 5% of patients in one of the trials), regardless of study drug relationship, by preferred term and maximum CTCAE grade. CRS was rated on the Penn grading scale for reasons of clinical usefulness[33]. The safety sets from the most recent data cuts for all three trial have been used.

For comparison, the grade 3 or higher (CTCAE) adverse events observed in the AAML0523 (NCT00372619) identified in the systematic literature review is supplied along with the Kymriah SAE data in Table A4 of the Appendix.

Comparative assessment

A naïve indirect comparison was performed to estimate the RR and the ARR. However, the result of such an analysis should be interpreted with caution. Not only is it a comparison outside a trial, without a common comparator, but the definitions applied in the adverse event reporting varied. For the closest possible comparison, the number of grade 3 or 4 SAEs from the Kymriah data (144 grade 3 or 4 events) are compared to the number of grade 3 or 4 events in the Cooper et al. [15] trial (12 grade 3 or 4 events).

The RR of experiencing a grade 3 or 4 adverse event is calculated to be 0.808 (95% CI, 0.677 to 0.965).

The ARR of experiencing a grade 3 or 4 adverse event, using 92.3% (from the Cooper et al. [15] trial) as the base, is calculated to be 17.7% (95% CI, 3.2% to 29.8%).

While we do not have a proper head-to-head comparison, it is still our assessment, based on the information above, that Kymriah meets the predefined MCID of a 10% point reduction in SAEs.

Narrative description of CRS

Cytokine release syndrome is an on-target toxicity resulting from the expected expansion and activation of modified T-cells and related killing of normal and malignant CD19+ cells. Since CRS is directly related to T-cell expansion, it may be necessary for efficacy. CRS has been observed across CD19-directed CART therapies (Kymriah, Yescarta, lisocabtagene maraleucel, others) as well as with the CD19-CD3-bispecific antibody Blincyto (blinatumomab). Clinically, CRS manifests as a continuum from milder symptoms of fever, myalgias, nausea and vomiting, to more severe symptoms of hypotension, respiratory insufficiency, renal insufficiency and coagulopathy. Most patients experiencing severe grades, i.e. grade 3 and 4 CRS, will require intensive care. Despite this, only a few cases of persistent CRS contributing to fatal outcomes are documented with Kymriah, described below. CRS generally develops in the first two weeks post-infusion, always begins with milder symptoms like fever and myalgia and progresses from there, and with appropriate care per the Kymriah CRS treatment algorithm, resolves in median of 7 days. There is a significant clinical overlap between CRS and Macrophage Activation Syndrome (MAS) and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH). CRS also mimics cytokine storm, but is driven by different cytokines. Importantly, interleukin 6 (IL-6) is heavily implicated in driving CRS. Symptoms that cannot be attributed to other etiologies like infection, should always be ascribed to CRS, then treated per the CRS algorithm, even if MAS or HLH is identified.

In the published data cut from B2202 (n=75 infused, Apr 2017), 77% experienced CRS of any grade, 46% experienced severe CRS (grade 3 and 4), the median time to CRS onset was 3 days and the median duration was 8 days [27]. 47% of all patients (35 of 75) were admitted to the intensive care unit with a median stay of 7 days (range, 1 to 34). Hospital, and ICU, admissions are further elaborated in the last paragraph of

Section 5.1.3 “Hospital admissions and intensive care unit (ICU) admissions”. 25% of patients were treated with high-dose vasopressors, 44% received oxygen supplementation, 13% received mechanical ventilation, 9% underwent dialysis and 37% received tocilizumab, a drug targeting IL-6 and which usually induces rapid improvement in the patient’s condition.

In “ENSIGN”, 22% of patients with CRS had systemic anti-cytokine therapy, 24% had high dose vasopressors for hypotension, 10% received mechanical ventilation, and 7% had dialysis [1].

In B2202 one patient died with ongoing CRS and progressive leukemia and another patient had CRS under resolution with abdominal compartment syndrome, coagulopathy and renal failure when death occurred due to an intracranial hemorrhage [32]. No deaths were attributed to CRS in B2205J [1], nor in B2101J [30].

In Kymriah trials, CRS has thus far been graded on the Penn grading scale, whereas other CD19-directed CART trials typically use the Lee grading scale. The Penn scale is more conservative than the Lee scale [33], making comparisons across trials difficult. An effort is underway to harmonize CRS grading and reporting.

Treatment centres certified to administer Kymriah have received mandatory risk management training on the diagnosis, management, as well as patient and guardian education, of CRS.

Narrative description of neurological side effects

Neurological adverse events have, as with CRS, been observed across CD19-directed CAR-T therapies and blinatumomab, although the actual manifestations differ between different CAR-T constructs. Importantly, the most severe neurological adverse event of cerebral edema, of which there are several documented fatal outcomes with other CD19-directed CAR-T therapies, has not been observed with Kymriah.

Neurological adverse events range from encephalopathy and confusion to delirium and seizures. They are generally self-limiting and require only supportive care. The etiology of these adverse events is poorly understood, and they can occur with, without, during and after CRS. If they occur during CRS, the CRS treatment algorithm is to be followed. If not, treatment is supportive only. Steroids are discouraged except for severe cases due to the potential lymphotoxic effect on the Kymriah cells. Differential diagnostics remains key to ensure no other underlying pathology is responsible for the patient’s symptoms, and the recommended workup includes a thorough physical and neurological exam, brain imaging, lumbar puncture, chemistry laboratory workup and EEG.

In the published data-cut of B2202 (N=75 infused, April 2017), neurologic adverse events occurred in 30 of 75 patients (40%) within 8 weeks after infusion [27]. Ten patients (13%) had grade 3 neurologic events; no grade 4 events or cerebral edema were reported. The most common neurologic events of any grade were encephalopathy (11%), confusional state (9%), delirium (9%), tremor (8%), agitation (7%), and somnolence (7%); one patient had a seizure (grade 3) [27]. The majority of neurologic events occurred during the cytokine release syndrome or shortly after its resolution [27].

The median time to onset of neurological adverse events was 7 days, and median time to resolution was also 7 days [32]. Four grade 3 neurologic episodes were unresolved in three patients at the time of discontinuation for no response (1 patient) or at the time of death (one death due to leukemia progression and one due to encephalitis). Two of these were suspected to be related to tisagenlecleucel (one each of encephalopathy and delirium) [27].

In B2205J, neurological events occurred in 19 pts (32.8%; four patients with grade 3; no grade 4), including seizures in 3 patients; there were no cases of cerebral edema. All neurological events in the trial were reversible [1].

Treatment centres certified to administer Kymriah have received mandatory risk management training on the diagnosis, management, as well as patient and guardian education of Kymriah-associated neurological adverse events.

Health-related quality of life

HRQoL was evaluated using EQ-VAS as well as PedsQL in the B2202 trial. HRQoL was measured amongst patients ≥ 8 years with a CR or CRi. As of the latest B2202 (Apr 2018) data cut, there was a consistent positive benefit in HRQoL over time.

EQ-VAS score

At 12 months, the change in mean EQ-VAS score from baseline was 21.7 (95% CI 14.5 to 28.9) [29]. This result represents the benefit among patients with a CR or CRi. Table 15 in the section below reports that 65 of 79 patients (82.3%) has a CR or CRi in latest B2202 (Apr 2018) data cut [29]. To account for this we provide an adjustment that assumes an EQ-VAS score change from baseline to 12 months of zero for the 14 patients (17.7%) that did not respond.

In this manner, re-estimate the EQ-VAS score gain to be 17.9 (95% CI 12.0 to 23.7).

PedsQL

At 12 months, the change in mean PedsQL total score from baseline was 25.0 (95% CI 17.0 to 33.0) [29]. This result represents the benefit among patients with a CR or CRi. To account for this we provide an adjustment that assumes a PedsQL total score change from baseline to 12 months of zero for the 14 patients (17.7%) that did not respond.

In this manner, we re-estimate the PedsQL total score gain to be 20.6 (95% CI 14.0 to 27.1).

The HRQoL gain, as compared to baseline, is considerably larger than the MCID in EQ-VAS of 7.0 and 4.4 MCID in PedsQL.

Complete remission (Overall remission rate, ORR)

ORR, defined as CR or CRi, was not reported in the Kuhlen et al. [26] study, and therefore ORR comparisons were made against 3rd Salvage Attempt (Sun) and supplemented by data from the von Stackelberg et al. [12] study of salvage chemotherapy. The ORR results from each of the Kymriah trials and the comparators are reported in Table 15 below.

Table 15 – ORR, Kymriah (B2202+B2205J+B2101J) versus salvage chemotherapy (von Stackelberg) and 3rd salvage attempt (Sun)

	Kymriah B2202 [29] N=79*	Kymriah B2205J [1] N=42**	Kymriah B2101J [30] N=56***	von Stackelberg et al. [12] N=51	Sun et al. [25] N=73
ORR, % (95% CI)	82.3% (72.1 to 90.0)	69.0% (52.9 to 82.4)	94.6% (85.1 to 98.9)	31.4% (19.1 to 45.9)	37.0% (26.0 to 49.1)
CR, n (%)	49 (62.0%)	27 (64.3%)	42 (75.0%)	16 (31.4%)	27 (37.0%)
CRi, n (%)	16 (20.3%)	2 (4.8%)	11 (19.6%)	NA	NA
NR, n (%)	7 (8.9%)	9 (21.4%)	3 (5.4%)	NA	NA
Unknown, n(%)	7 (8.9%)	4 (9.5%)	0 (0%)	NA	NA

Abbreviations: CI = Confidence interval; CR = complete remission; CRi = Complete remission with incomplete blood count recovery; NA = Not available; NR = No Response; ORR = overall remission rate

*B2202, Best overall response and overall remission rate within 3 months by independent review committee assessment

** B2205J, Best overall response and overall remission rate within 6 months by independent review committee assessment

*** B2101J, Best overall response and overall remission rate at Day 28 by investigator assessment

A naïve indirect comparison of the Kymriah data versus the Sun et al. [25] data on 3rd salvage attempt was performed to estimate the RR and the ARR. However, the result of this analysis should be interpreted with caution.

The RR of not experiencing a CR or CRi was calculated to be 0.269 (95% CI, 0.186 to 0.390) using the observed 147 events and 30 non-events in Kymriah versus 27 events and 46 non-events reported by Sun et al. [25].

The ARR of not experiencing a CR or CRi, using the 63% non-response (100%-37%) reported by Sun et al. [25] as the base assumption, was calculated to be 46.1% (95% CI, 38.5% to 51.3%).

Stem cell transplant rate

Novartis acknowledges that if an intervention leads to more patients being eligible for SCT than the comparator, this would normally be considered a positive outcome in a study of r/r ALL. This is because while salvage chemotherapy can bring an r/r ALL patient to remission, this remission is short-lived and only a subsequent SCT will lead to long-term remission.

Novartis does not consider Kymriah to be a bridge to transplant. As the durability of response was unknown at the start of the trials, some physicians offered allogenic stem cell transplants to patients who achieved a complete remission with Kymriah. As investigators gained experience with the durability of response from Kymriah, the majority of physicians did not recommend additional therapy or SCT to patients in remission after Kymriah, instead seeing Kymriah as a definitive therapy, which is demonstrated by the low overall number of patients proceeding to transplant.

We supply the requested data for your consideration, and stress that the inability to surpass the SCT rate of comparators by the MCID of 20% should not be considered indicative of a lacking clinical meaningful difference, but rather seen as a testament to the efficacy, and in particular, the duration of response, of Kymriah.

Comparator

61 of the 173 patients that underwent a documented salvage attempt in the Kuhlen study received a second SCT

Kuhlen et al. [26] reported a median OS of approximately 6 months and a SCT rate of 35.3% (61 of the 173 patients that underwent a documented salvage attempt) [26]. Importantly, 59 of the 242 patients included in the Kuhlen et al. [26] study received only palliative care, defined as low dose chemotherapy or supportive care. An additional 10 had no data on the therapy offered, if any.

As a supportive estimate, the study of Salvage Chemotherapy (von Stackelberg) reported a 43.1% SCT rate (22 patients among the 51 patients with a documented curative approach) and median survival of 4.2 months [12].

Kymriah

In B2202, 16 patients of the 79 infused patients received a SCT post Kymriah [29]. 8 of these 16 patients received the SCT while in CR from Kymriah [29]. At a median follow-up of 24.2 month (max follow-up 35.1 months), the median OS was NR (95% CI; 28.2 to NE) [29].

6 patients, including 3 while in CR from Kymriah, had a SCT post Kymriah infusion in the B2205J trial ENSIGN [B2205J, Oct2017, unpublished]. With a median follow-up 19.6 months (max follow-up 36.5 months), the median OS was 23.8 months (95% CI, 8.8 to NE) [B2205J, Oct2017, unpublished].

In B2101J, 8 of 56 patients (14.3%) had a SCT post Kymriah infusion [30]. 7 of these 8 patients were in CR from Kymriah [30]. A median OS of 37.9 months (95% CI: 22.7, not estimable (NE)) was estimated at the data cut with a median follow-up 32.3 months (max 57.5 months).

The overall SCT rate post Kymriah of 15.5% $((16+6+8)/(79+58+56)*100)$ demonstrates that Kymriah has generally not been used as a bridge to SCT. However, among 9.3% $((8+3+7)/(79+58+56)*100)$ of patients included in the trials, Kymriah was used as a bridge to SCT.

As such, the survival benefits of Kymriah cannot be attributed to SCT, when considering the SCT rates (35.3% to 43.1%) and survival (median OS, 4 to 6 months) reported for the comparators.

Comparative assessment

A naïve indirect comparison was performed to estimate the RR and the ARR (Kuhlen versus Kymriah) of the patients where treatments were used as a bridge to SCT. However, the result of this analysis should be interpreted with caution.

The RR of having a SCT was calculated to be 0.265 (95% CI, 0.163 to 0.429).

The ARR of having a SCT, using 35.3% as the base assumption, was calculated to be 25.9% (95% CI, 20.1% to 29.5%).

Transplant-related mortality

We are unfortunately not able to supply data on the transplant-related mortality of patients who received a SCT post Kymriah infusion.

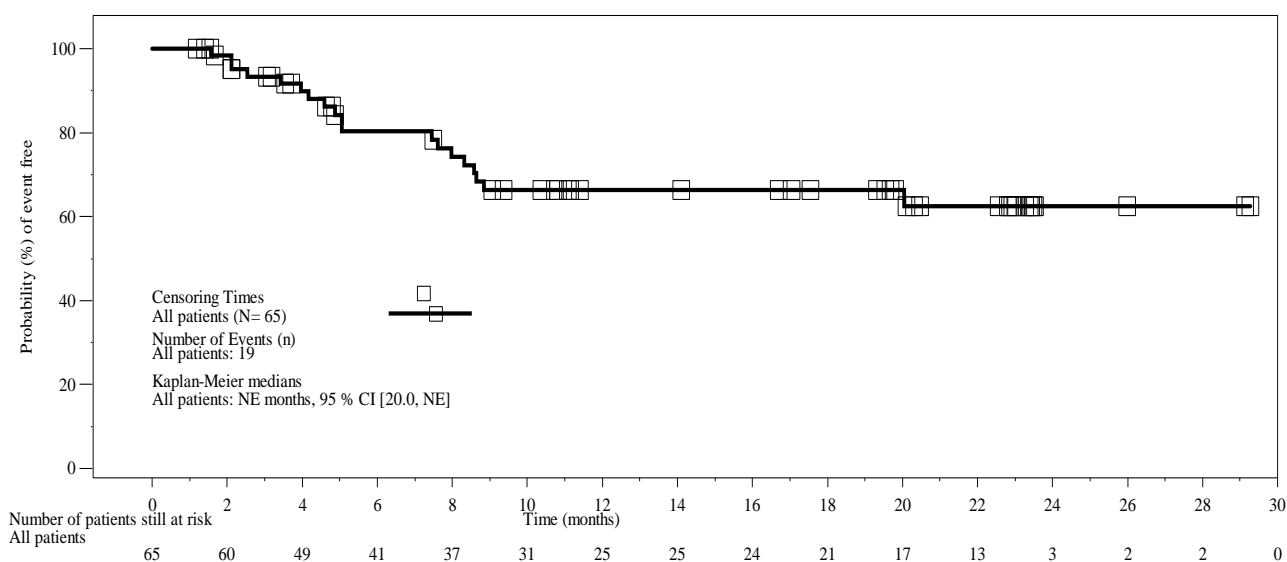
Duration of remission

In the protocol from the Medicines Council, DoR was considered a “less important outcome measure” without a defined MCID. Roughly 4/5 patients have a CR or CRi following Kymriah infusion, Table 15 above, versus 37% in a 3rd Salvage Attempt (Sun). But the crucial difference between Kymriah and the comparators is not just the higher remission rate, it is the remarkable duration of remission.

Sun et al. reports, that the 27 (of 73) patients that achieved a CR to the 3rd salvage attempt has a 2 year EFS of 13.3%, median was less than a year. This provides us with a comparator for Duration of Response, since EFS is reported for responders only.

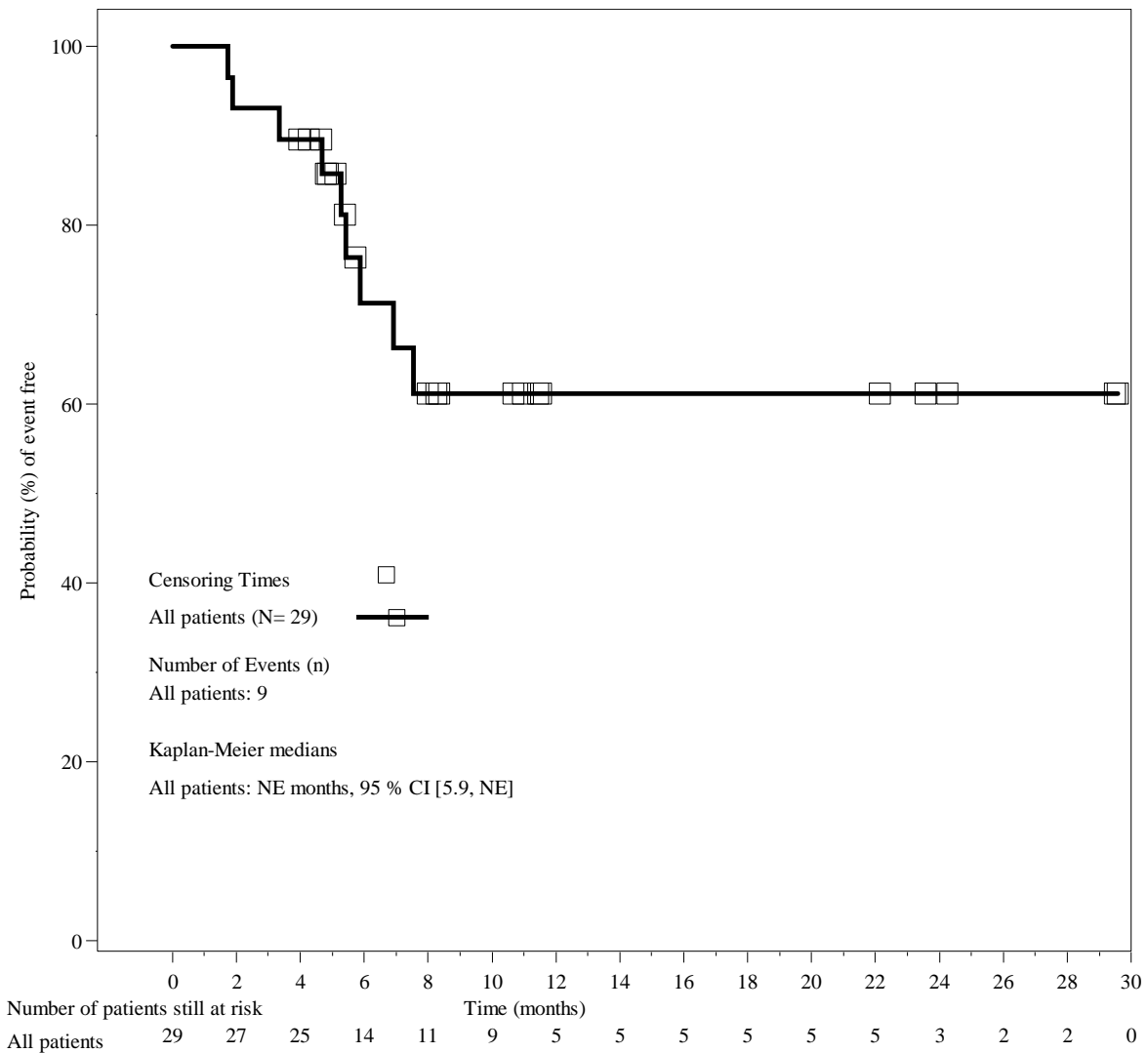
We supply the DoR data from the latest data cuts of each of the three Kymriah trials, as the durable remission in roughly 2/3 of patients across trials brings hope that Kymriah could be curative for these patients. In each of the trials, DoR was approximately 60% at 2 years. DoR in B2202, B2205J and B2101J is reported in Figure 3, 4 & 5, respectively.

Figure 3 – Kaplan-Meier plot of DoR among patients with a best overall response of CR or CRi in B2202 (Apr 2018 data cut [29]) by IRC, censoring at SCT



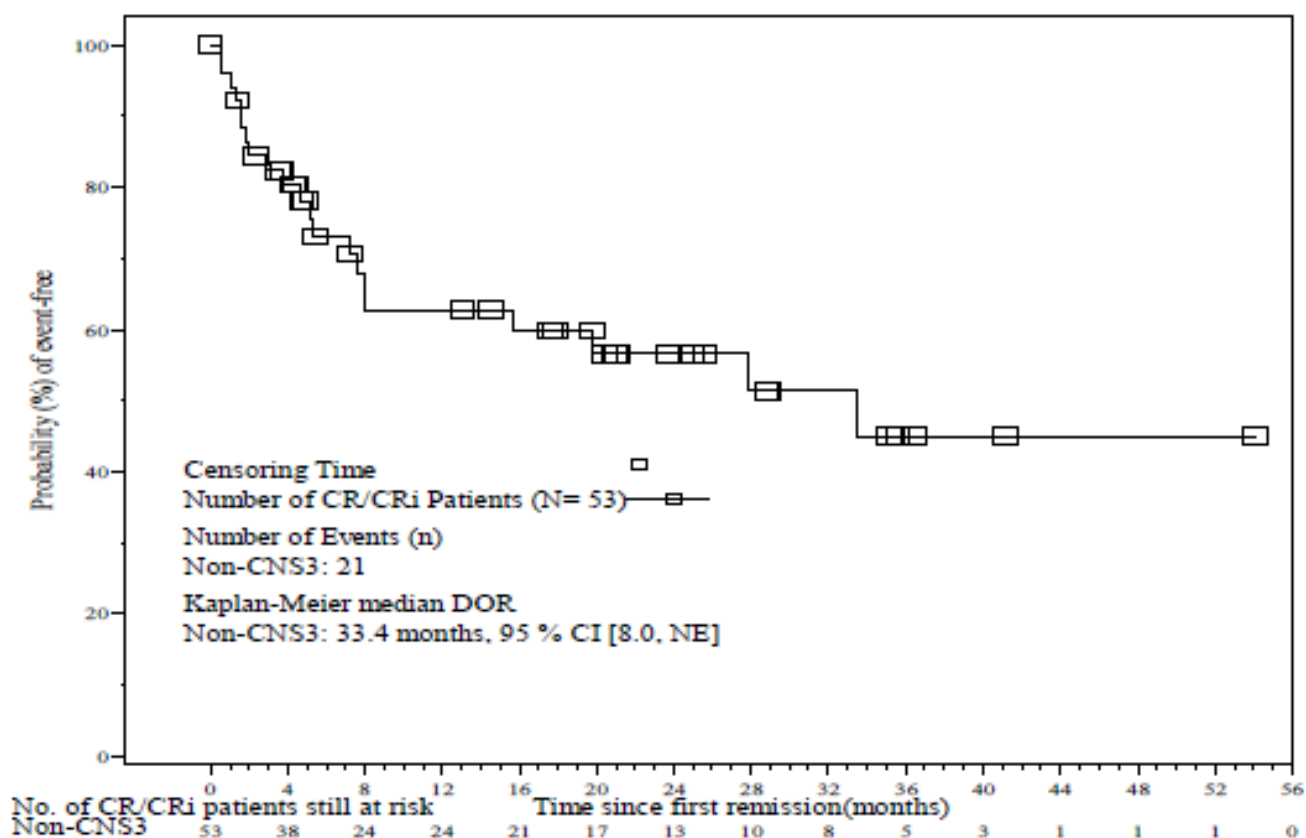
Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = Complete remission with incomplete hematological recovery; DoR = duration of remission; IRC = independent review committee; NE = not estimable; SCT = stem cell transplant

Figure 4 – Kaplan-Meier plot of DoR among patients with a best overall response of CR or CRi in B2205J (Oct 2017 data cut [B2205J, Oct2017, unpublished]) by IRC, censoring at SCT or other anti-cancer therapy in remission



Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = Complete remission with incomplete blood count recovery; DoR = duration of remission; IRC = independent review committee; NE = not estimable; SCT = stem cell transplant

Figure 5 – Kaplan-Meier plot of DoR among patients with a best overall response of CR or CRi in B2101J (Jan 2017 data cut [30]) by investigator’s assessment, censoring at SCT or other anti-cancer therapy in remission



Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete remission; CRi = Complete remission with incomplete hematological recovery; DoR = duration of remission; NE = not estimable; SCT = stem cell transplant

Event-free survival

EFS was considered a “less important outcome measure” without a defined MCID as OS is considered to capture the benefits of differences in EFS. We agree and refrain from presenting data on EFS.

Hospital admissions and intensive care unit (ICU) admissions

In the trial setting, Kymriah could be administered in the outpatient setting. In some cases, centers would initially elect to administer infusions to inpatients and then change to outpatient administration after they had gained more experience [27].

As of the April 2017 data cut of B2202 (n=75 infused), 24% had been infused on an outpatient basis. 71 of 75 patients had one or more admissions to hospital. Considering the total duration of hospitalization (including time spent in hospital for lymphodepleting chemotherapy) among the 71 patients with at least one hospitalization, median 29 days (range 5 to 214 days) [B2202, Apr 2017, unpublished data].

40 of the 75 patients (53%) were admitted to the ICU with a median duration of 7 days (range 0.5 to 51 days) [B2202, Apr 2017, unpublished data]. As of the Apr 2017 B2202 data cut, 35 of the 40 patients

admitted to ICU were for CRS management [27]. The ICU admissions related to CRS management is elaborated below including newer data from the Apr 2018 data cut of B2202.

ICU admissions related to CRS management following Kymriah infusion

In total, as of the latest data cuts, 78 of 193 (40%) of patients were admitted to the intensive care unit for CRS treatment. The individual trial breakdown is as follows:

In B2202, 48% (38 of 79) of all patients were admitted to the intensive care unit for CRS treatment with a median stay of 7 days (range, 1 to 66) [29].

In B2205J, 34% (20 of 58) of all patients were admitted to the intensive care unit for CRS treatment with a median stay of 9 days (range, 1 to 27) [B2205J, Oct2017, unpublished].

In B2101J, 36% (20 of 56) of all patients were admitted to the intensive care unit for CRS treatment with a median stay of 8.5 days (range, 1 to 68) [30].

Comparator

While the transferability and generalizability of results may be somewhat limited, Haro et al. [21] reports on the “Time spent in hospital (overall days, for antileukemic treatments or management of complications) relative to the number of days of survival for the first 6 months after treatment”. In that study, the average patient spent 34.3% (11pts 20.8% and 6 pts 59.1%) of their time hospitalized within the first 6 months after treatment. By digitizing the area under the Kaplan-Meier curves and multiplying with the percentages of time spent in hospital, the average duration of hospitalization was 50 days for the comparator.

As such, 1-2 months of hospitalization appears to be the standard of care for pediatric and young adults with r/r ALL.

6 References

- [1] Maude SL, Grupp SA, Mody R, Driscoll T, Laetsch TW, Qayed M, et al. An updated analysis of tisagenlecleucel in pediatric/young adult patients with relapsed/refractory (R/R) B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in a US multicenter trial (ENSIGN). *Haematologica* 2018;103:Abstract PF174.
- [2] Malempati S, Gaynon PS, Sather H, La MK, Stork LC. Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study CCG-1952. *J Clin Oncol* 2007;25:5800–7. doi:10.1200/JCO.2007.10.7508.
- [3] Tedeschi A, Montillo M, Strocchi E, Cafro AM, Tresoldi E, Intropido L, et al. High-dose idarubicin in combination with Ara-C in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: A pharmacokinetic and clinical study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:771–9. doi:10.1007/s00280-006-0332-4.
- [4] Sedki M, Vannier J-P, Leverger G, Yakouben K, Adjaoud D, Vilmer E, et al. Liposomal daunorubicin (Daunoxome) and polyethylated glycol conjugated asparaginase (PEG-ASPA) in children with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia treated on compassionate basis. *J Egypt Natl Canc Inst* 2008;20:55–62.
- [5] Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, Rizzari C, Bertaina A, Merli P, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;147:371–8. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07882.x.
- [6] Yoon JH, Park JA, Kim EK, Kang HJ, Shin HY, Ahn HS. Improvement of induction remission rate by modifying the dose of idarubicin for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Korean Med Sci* 2009;24:281–8. doi:10.3346/jkms.2009.24.2.281.
- [7] Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, Miyamura T, Hatanaka M, Saikawa Y, et al. Outcome of Recurrent or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Infants With MLL Gene Rearrangements: A Report From the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:808–13. doi:10.1002/pbc.
- [8] Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: Results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010;28:2339–47. doi:10.1200/JCO.2009.25.1983.
- [9] Liang DC, Yang CP, Lin DT, Hung IJ, Lin KH, Chen JS, et al. Long-term results of Taiwan Pediatric Oncology Group studies 1997 and 2002 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:397–405. doi:10.1038/leu.2009.248.
- [10] Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: A therapeutic advances in childhood leukemia consortium study. *J Clin Oncol* 2010;28:648–54. doi:10.1200/JCO.2009.22.2950.
- [11] Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, Silverman LB, Steinherz PG, Borowitz MJ, et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118:6043–9. doi:10.1182/blood-2011-08-374710.Presented.

- [12] von Stackelberg A, Völzke E, Kühl JS, Seeger K, Schrauder A, Escherich G, et al. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: A retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer* 2011;47:90–7. doi:10.1016/j.ejca.2010.09.020.
- [13] Trioche P, Nelken B, Michel G, Pellier I, Petit A, Bertrand Y, et al. French “real life” experience of clofarabine in children with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Exp Hematol Oncol* 2012;1:39. doi:10.1186/2162-3619-1-39.
- [14] Kelly ME, Lu X, Devidas M, Camitta B, Abshire T, Bernstein ML, et al. Treatment of relapse precursor-B Acute Lymphoblastic Leukemia with intensive chemotherapy: POG study 9411. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:509–13. doi:10.1097/MPH.0b013e31829f3235.Treatment.
- [15] Cooper TM, Razzouk BI, Gerbing R, Alonzo TA, Adlard K, Raetz E, et al. Phase I/II Trial of Clofarabine and Cytarabine in Children With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (AAML0523): A Report From the Children’s Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1141–7. doi:10.1002/pbc.
- [16] Belgaumi AF, Al-Seraihy A, Siddiqui KS, Ayas M, Bukhari A, Al-Musa A, et al. Outcome of risk adapted therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in children. *Leuk Lymphoma* 2013;54:547–54. doi:10.3109/10428194.2012.719616.
- [17] 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* 2014;371:1507–17. doi:10.1056/NEJMoa1407222.
- [18] Liedtke M, Dunn T, Dinner S, Coutré SE, Berube C, Gotlib J, et al. Salvage therapy with mitoxantrone, etoposide and cytarabine in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2014;38:1441–5. doi:10.1016/j.leukres.2014.09.018.
- [19] Liu L, Jiao W, Zhang Y, Qu Q, Li X, Wu D. Efficacy of low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) compared to Hyper-CVAD regimen as salvage chemotherapy in relapsed/refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leuk. *Leuk Res* 2015;39:323–8. doi:10.1016/j.leukres.2015.01.003.
- [20] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: A phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2015;385:517–28. doi:10.1016/S0140-6736(14)61403-3.
- [21] Haro S, Tavenard A, Riolland F, Taque S, Guillerm G, Blouin P, et al. Keep in Mind Quality of Life: Outcome of a Ten-Year Series of Post-Transplantation Early Relapses in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia-A Report from the Grand Ouest Oncology Study Group for Children in France. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:889–94. doi:10.1016/j.bbmt.2016.01.025.
- [22] Liu APY, Lee V, Li CK, Ha SY, Chiang AKS. Refractory acute lymphoblastic leukemia in Chinese children: bridging to stem cell transplantation with clofarabine, cyclophosphamide and etoposide. *Ann Hematol* 2016;95:501–7. doi:10.1007/s00277-015-2577-7.
- [23] Nelken B, Cave H, Leverger G, Galambrun C, Plat G, Schmitt C, et al. A Phase I Study of Clofarabine With Multiagent Chemotherapy in Childhood High Risk Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia (VANDEVOL Study of the French SFCE Acute Leukemia Committee). *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:270–5. doi:10.1002/pbc.

- [24] Zhou K, Song Y, Zhang Y, Wei X, Fu Y, Yu F, et al. Efficacy and safety of G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with L-asparaginase, prednisone in the treatment of refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2017;62:29–33. doi:10.1016/j.leukres.2017.09.016.
- [25] Sun W, Malvar J, Sposto R, Verma A, Wilkes JJ, Dennis R, et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. *Leukemia* 2018. doi:10.1038/s41375-018-0094-0.
- [26] Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, Wachowiak J, Yaniv I, Ifversen M, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol* 2018;180:82–9. doi:10.1111/bjh.14965.
- [27] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439–48. doi:10.1056/NEJMoa1709866.
- [28] Unpublished. B2202 - December 2017 data cut 2017.
- [29] Unpublished. B2202 - April 2018 data cut 2018.
- [30] Unpublished. B2101J - January 2017 data cut 2017.
- [31] Ifversen M. Personal Communication. Unpublished 2018.
- [32] European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report (EPAR) - tisagenlecleucel n.d.
- [33] Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol* 2018;11:35. doi:10.1186/s13045-018-0571-y.
- [34] Grupp SA, Maude SL, Rives S, Baruchel A, Boyer W, Bittencourt H, et al. Updated Analysis of the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2018:abstract #112599.

7 Appendices

7.1 Results

Table A1 Results per PICO for critical and important endpoints

Trial/study name: <i>Listed in column labeled "Study"</i>										
Critical endpoints										
Outcome	Study	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Median OS	B2202+ B2205J+ B2101J [1,28,30]	193	~38months	~32months	Lower limit of CI does not contain 6months, please see Figure 2		See below			<i>The survival rates are based on the Kaplan–Meier estimator.</i>
	Kuhlen [26]	242	~6months							
OS at 3 years	B2202+ B2205J+ B2101J [1,28,30]	193	57.7% (41.1 to 71.1)	ARR: 37.7% ^α	Lower limit of Kymriah CI does not contain 20%		HR: 0.333	0.250 to 0.443		<i>The survival rates are based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model of the naive indirect comparison.</i>
	Kuhlen [26]	242	20% ("± 3%")							
Safety: Number of patients who die from treatment-related side effects	B2202+ B2205J+ B2101J [1,29,30]	193	1% (NA)	ARR: -11.7% ^α	-8.4% to -12.5%		RR: 0.082 ^β	0.019 to 0.342		<i>Deaths potentially (but not confirmed) treatment-related were counted for Kymriah versus Deaths from infectious or treatment-related complications among patients with a documented salvage attempt (Kuhlen)</i>
	Kuhlen [26]	173	12.7% (NA)							
Safety: Number of patients with ≥	B2202+ B2205J+ B2101J [1,29,30]	193	74.6% (NA)	ARR: -17.7% ^α	-3.2% to -29.8%		RR: 0.808 ^β	0.677 to 0.965		<i>Grade 3/4 Serious adverse events post Kymriah infusion, regardless of study drug relationship, by preferred term</i>

1 serious adverse events Cooper [15]	13 92.3% (NA)		and maximum CTCAE grade versus Non-Hematologic Adverse Events of Grade 3 and Higher (CTCAE) for ALL Patients receiving Cytarabine + Clofarabine Dose of 52 mg/m2
Safety: Narrative description of CRS and Neurological side effects	See 5.1.3		
Important endpoints			
HRQoL: EQ-5D VAS score	B2202 - 12 months [29] 23 88.8 (NA) B2202 – baseline [29] 43 67.5 (NA)	Population mean ^δ : 12.0 to 23.7 17.9	Change from baseline ^γ : 14.5 to 28.9 21.7
HRQoL: PedsQL total score	B2202 - 12 months [29] 23 80.3 (NA) B2202 – baseline [29] 44 58.7 (NA)	Population mean ^δ : 14.0 to 27.1 20.6	Change from baseline ^γ : 17.0 to 33.0 25.0
Number of patients achieving a BOR of CR or CRi	B2202+ B2205J+ B2101J [1,29,30] 177 83.1% (NA) Sun [25] 73 37.0% (26.0 to 49.1)	ARR: 38.5% to 51.3% 46.1% ^α	RR: 0.269 ^β 0.186 to 0.390 The RR of not experiencing a CR or CRi was calculated. Correspondingly, this RR was applied to the Non-response rate (1-37%) from Sun to get the non-response rate for

								<i>Kymriah, and from this the ARR was estimated</i>
<i>SCT rate</i>	B2202+ B2205J+ B2101J [1,28,30]	193	9.3% (NA)	ARR: -20.1% to -25.9% ^α	-29.5%	RR: 0.265 ^β	0.163 to 0.429	<i>The RR and ARR was calculated by comparing the SCT rate among patients in CR post Kymriah infusion (bridging) to the SCT rate among patients in the Kuhlen study that underwent a documented salvage attempt</i>
	Kuhlen [26]	173	35.3% (NA)					
<i>Transplant-related mortality</i>	NA	NA	NA	<i>Novartis is unfortunately not able to supply data on the transplant-related mortality at present</i>				
	NA	NA	NA					

NA = Not available

^αProtocol shows an example of the calculation. If RR=0.5 and the assumed number of events in the active arm is 30% then the absolute risk reduction (ARR) = 30 – 30*0.5 = 15%-point

^βRR is calculated using https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php

^γ Change from baseline is calculated among the n=22 patients with both a baseline and a 12 month measurement

^δ The calculation of the mean difference for the total population was re-estimated from the change from baseline to 12 months. The process is described in Section 5.1.3 and aims to adjust for the fact that HRQoL is only measured amongst patients with a CR or CRi

7.2 Appendix requested by the Medicines Council for a narrative assessment of Kymriah

Table A2 Baseline Characteristics

Parameter	B2202 ELIANA n = 79 (Apr 2018)	B2101J UPENN n = 56 (Jan 2017)	B2205J ENSIGN n = 58 (Oct 2017)	Kuhlen et al. 2018 n = 242	Sun et al. 2018 n = 325 [r]	Cooper et al. 2013 n = 13 [v]
Follow-up (months), median (max)	24.2 (35.1)	32.3 (57.5)	19.6 (36.5)	40.8 (94.8)	N/A (~100)	~4 (~16) [t]
Age (years), median (range)	11 (3 to 24)	10.5 (1.0 to 24.0)	12.0 (3 to 25)	8.7 (0.5 to 21.8) [d]	Less than 10 years	10.9 (1.2 to 22.5)
Female gender, n(%)	34 (43.0)	25 (44.6)	31 (53.4)	84 (34.7)	133 (40.9)	6 (46.2)
Prior allo-SCT, n(%)						
0	31 (39.2)	21 (37.5)	32 (55.2)	0 (0)	N/A	10 (76.9)
1, or more	48 (60.8) [f]	35 (62.5)	26 (44.8) [g]	242 (100)		3 (23.1)
Disease status, n(%)						
Primary refractory[a]	6 (7.6)	3 (5.4)	5 (8.6)	0 (0)	N/A	0 (0)
Relapsed disease[b]	73 (92.4)	53 (94.6)	53 (91.4)	242 (100)		13 (100)
Subtype, n(%)						
T-ALL	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)	50 (21.4)	0 (0)	1 (4.8) [t]
B-ALL	79 (100)	55 (98.2)	58 (100)	176 (75.2)	325 (100)	15 (71.4) [t]
Other	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (3.4)	0 (0)	0 (0)
Missing	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (3.4)	0 (0)	5 (23.8)
Time from relapse to infusion (months), median (range) [c]	3.5 (1.5 to 13.8)	5.1 (1.3 to 20.5)	2.7 (1.3 to 9.8)	N/A	N/A	N/A
Number of previous lines of therapy, median (range)	3 (1 to 8)	4 (1 to 8)	3 (1 to 9)	2 (1 to N/A) [e]	2 (1 to 8)	2 or 3 (1 to 3)
Karnofsky/Lansky performance status, n(%)						
100	30 (38.0)	37 (66.1)	17 (29.3)			
90	23 (29.1)	10 (17.9)	24 (41.4)			
80	13 (16.5)	5 (8.9)	12 (20.7)			
70	8 (10.1)	3 (5.4)	2 (3.4)	N/A	N/A	
60	2 (2.5)	0 (0)	1 (1.7)			
50	3 (3.8)	0 (0)	2 (3.4)			
<50	0 (0)	0 (0)	0 (0)			13 (100) [s]
Missing	0 (0)	1 (1.8)	0 (0)			
CNS3 Leukaemia, n(%)						
Yes	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)		69 (21.2)	0 (0)
No	77 (97.5)	56 (100)	58 (100)	N/A	225 (69.3)	13 (100)
Unknown	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)		31 (9.5)	0 (0)

Abbreviations: CNS = Central nervous system; N/A = not available; SAE = Serious adverse event; SCT = Stem-cell transplant

Table A3 Outcomes per study

Study	B2202 ELIANA		B2101J UPENN	B2205J ENSIGN	Kuhlen et al. 2018	Sun et al. 2018	Cooper et al. 2013
Data-cut	Apr 2017	Apr 2018	Jan 2017	Oct 2017	N/A	Dec 2014	Jun 2011
Median follow-up, months	13.1	24.2	32.3	19.6	40.8	N/A	~4 [t]
Publication	Maude 2018 [27]	Grupp 2018 [34] (abstract to come at ASH 2018)	Unpublished	Maude 2018 [1] (abstract from EHA 2018)	Kuhlen 2018 [26]	Sun 2018 [25]	Cooper 2013 [15]
Patients	n = 75	n = 79	n = 56	n = 58	n = 242	n = 73/325 [q,r]	n = 13 [v]
Overall survival							
2 years, % (95% CI)	N/A	66.3 (53.6 to 76.2)	62.5 (47.8 to 74.1)	45.7 (25.5 to 63.8)	~28 [o]	N/A	0 [t]
3 years, % (95% CI)	N/A	N/A	57.7 (41.1 to 71.1)	N/A	20 (+/-3) [o]	N/A	0 [t]
Median, months (95% CI)	19.1 (15.2 to NE)	NR (28.2 to NE)	37.9 (22.7 to NE)	23.8 (8.8 to NE)	~6 [o]	N/A	~4months [t]
Adverse events, n(%)							
Deaths potentially related to treatment	N/A	2 (2.5)	0 (0)	0 (0)	22 (12.7) [h]	N/A	N/A
Patients with at least one SAE [j]	N/A	62 (78.5)	50 (89.3)	45 (77.6)	N/A	N/A	12 (92.3)
Health-related quality of life, change from baseline to 12 months (95% CI)							
EQ-VAS, responders	N/A	21.7 (14.5 to 28.9)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
EQ-VAS, adjusted for non-response	N/A	17.9 (12.0 to 23.7)					
PedsQL, responders	N/A	25.0 (17.0 to 33.0)					
PedsQL, adjusted for non-response	N/A	20.6 (14.0 to 27.1)					
ORR, % (95% CI)	82 (69 to 91)	82.3 (72.1 to 90.0) [m]	94.6 (85.1 to 98.9) [l]	69.0 (52.9 to 82.4) [k]		37.0 (26.0 to 49.1)	15.4 (N/A)
CR, n(%)	45 (60%)	49 (62.0) [m]	42 (75.0) [l]	27 (64.3) [k]		27 (37.0) [q]	2 (15.4)
CRi, n(%)	16 (21%)	16 (20.3) [m]	11 (19.6) [l]	2 (4.8) [k]	N/A	N/A	N/A
No response, n(%)	N/A	7 (8.9) [m]	3 (5.4) [l]	9 (21.4) [k]		46 (63.0) [q]	N/A
Unknown, n(%)	N/A	7 (8.9) [m]	0 (0) [l]	4 (9.5) [k]		N/A	N/A
Allo-SCT rate, n(%)							
Following response to treatment (bridging)		8 (10.1)	7 (12.5)	3 (5.2)	61 (35.3) [h]	(31) [r]	5 (23.8) [t]
Transplant-related mortality, n(%)	N/A	N/A	N/A	N/A	16 (26.2) [i]	N/A	N/A
Duration of response:							
2 years, % (95% CI)	N/A	62.4 (46.6, 74.7)	56.6 (40.0 to 70.2)	61.2 (37.8 to 78.0)	N/A	13.3 (± 7.0) [p]	
3 years, % (95% CI)	N/A	N/A	45.0 (25.9 to 62.4)	N/A		N/A	N/A
Median, months (95% CI)	NR	NE (20.0 to NE)	33.4 (8.0 to NE)	NE (5.9 to NE)		~8months [p]	
Event-free survival:							
2 years, % (95% CI)	N/A	52.6 (38.9, 64.6)	53.5 (37.7 to 67.0)	44.0 (27.4 to 59.5)	~20 [n]	N/A	N/A
3 years, % (95% CI)	N/A	N/A	42.6 (24.5 to 59.5)	N/A	18 (± 3) [n]	N/A	N/A
Median, months (95% CI)	NR	NE (9.2 to NE)	28.8 (8.6 to NE)	7.9 (4.4 to NE)	~6months [n]		

Abbreviations: CI = Confidence interval CR = Complete response; CRi = complete response with incomplete hematological recovery; EHA = European Hematology Association (conference); EQ-VAS = EuroQol visual analogue scale questionnaire; N/A = not available; NE = not estimable; NR = Not reached; SAE = Serious adverse event; SCT = Stem-cell transplant

Table A4 Serious adverse events post Kymriah infusion (reported in more than 5% of patients in one of the trials), regardless of study drug relationship, by preferred term and maximum CTCAE grade (Safety sets) and Non-Hematologic Adverse Events of Grade 3 and Higher (CTCAE) for ALL Patients receiving Cytarabine + Clofarabine Dose of 52 mg/m2

Preferred term	B2202, ELIANA n = 79 Apr 2018			B2101J UPENN n = 56 Jan 2017			B2205J ENSIGN n = 58 Oct 2017			Kymriah total n = 193	Cooper et al. [15] n = 13 [v]
	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4	Grade 3/4	Grade 3/4
	n (%)	n (%)	N (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of patients with at least 1 SAE	62 (78.5)	24 (30.4)	35 (44.3)	50 (89.3)	28 (50.0)	19 (33.9)	45 (77.6)	18 (31.0)	20 (34.5)	144 (74.6)	12 (92.3)
Cytokine release syndrome [u]	50 (63.3)	16 (20.3)	21 (26.6)	46 (82.1)	11 (19.6)	14 (25.0)	39 (67.2)	9 (15.5)	8 (13.8)	79 (40.9)	NR
Febrile neutropenia	15 (19.0)	14 (17.7)	1 (1.3)	40 (71.4)	32 (57.1)	8 (14.3)	19 (32.8)	19 (32.8)	0	74 (38.3)	6 (46.2)
Hypotension	8 (10.1)	1 (1.3)	7 (8.9)	22 (39.3)	3 (5.4)	15 (26.8)	7 (12.1)	4 (6.9)	3 (5.2)	33 (17.1)	NR
Pyrexia	7 (8.9)	1 (1.3)	0	13 (23.2)	1 (1.8)	0	6 (10.3)	0	0	2 (1.0)	NR
Acute kidney injury	5 (6.3)	2 (2.5)	3 (3.8)	3 (5.4)	2 (3.6)	0	4 (6.9)	3 (5.2)	1 (1.7)	11 (5.7)	NR
Hypoxia	5 (6.3)	3 (3.8)	2 (2.5)	8 (14.3)	5 (8.9)	3 (5.4)	4 (6.9)	1 (1.7)	1 (1.7)	15 (7.8)	1 (7.7)
Respiratory failure	5 (6.3)	0	5 (6.3)	NR	NR	NR	3 (5.2)	0	3 (5.2)	8 (4.1)	NR
Capillary leak syndrome	NR	NR	NR	10 (17.9)	1 (1.8)	9 (16.1)	NR	NR	NR	10 (5.2)	NR
Disseminated intravascular coagulation	3 (3.8)	2 (2.5)	0	5 (8.9)	3 (5.4)	0	2 (3.4)	0	0	5 (2.6)	NR
Acute respiratory distress syndrome	2 (2.5)	0	2 (2.5)	4 (7.1)	0	4 (7.1)	NR	NR	NR	6 (3.1)	NR
Aspartate aminotransferase increased	2 (2.5)	2 (2.5)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2 (1.0)	4 (30.8)
Diarrhoea	2 (2.5)	1 (1.3)	0	NR	NR	NR	1 (1.7)	0	0	1 (0.5)	1 (7.7)
Bacteraemia	1 (1.3)	0	1 (1.3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0.5)	2 (15.4)
Coagulopathy	1 (1.3)	1 (1.3)	0	3 (5.4)	3 (5.4)	0	NR	NR	NR	4 (2.1)	NR
Dehydration	1 (1.3)	0	0	4 (7.1)	1 (1.8)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (1.0)	NR
Device related infection	1 (1.3)	1 (1.3)	0	3 (5.4)	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	0	5 (2.6)	NR
Dyspnoea	1 (1.3)	0	1 (1.3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0.5)	2 (15.4)
Encephalopathy	1 (1.3)	1 (1.3)	0	15 (26.8)	13 (23.2)	0	4 (6.9)	2 (3.4)	0	16 (8.3)	NR
Hypercalcaemia	1 (1.3)	1 (1.3)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0.5)	1 (7.7)
Hypokalaemia	1 (1.3)	1 (1.3)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0.5)	4 (30.8)
Left ventricular dysfunction	1 (1.3)	1 (1.3)	0	4 (7.1)	2 (3.6)	0	NR	NR	NR	3 (1.6)	NR
Seizure	1 (1.3)	1 (1.3)	0	3 (5.4)	0	1 (1.8)	4 (6.9)	2 (3.4)	0	4 (2.1)	NR
Soft tissue infection	1 (1.3)	1 (1.3)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (0.5)	1 (7.7)
Alanine aminotransferase increased	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (0.5)	5 (38.5)
Catheter site infection	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (0.5)	2 (15.4)
Decreased appetite	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (0.5)	3 (23.1)
Pain, Abdomen NOS	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	2 (15.4)
Hyperglycemia	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	1 (7.7)
Gamma-Glutamyltransferase (GGT)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	2 (15.4)

Abbreviations: NR = Not reported; SAE = Serious adverse event

Footnotes for Tables A2 - A4

- [a] Primary refractory: Never had a morphologic complete remission (CR) prior to the study;
- [b] Relapsed disease: Had at least one relapse prior to the study
- [c] Calculated for relapsed disease patients only.
- [d] Age at allo-SCT (not at time of relapse from allo-SCT), Time from allo-SCT to relapse should be added to compare to Kymriah: median 7.7 months (range 0.9 to 86.1 months)
- [e] Exact number of prior lines is unknown. Remission status (CR1, CR2, or >CR2) at allo-SCT was reported and prior lines is approximated from this
- [f] 6 of the 48 patients has two prior allo-SCTs
- [g] 2 of the 26 patients has two prior allo-SCTs
- [h] among the 173 patient with a documented salvage attempt
- [i] among the 61 patients with a second allo-SCT
- [j] patients with at least 1 SAE, regardless of study drug relationship. Please see table below for breakdown of SAEs and comparison to Cooper et al.
- [k] B2205J, Best overall response and overall remission rate within 6 months by independent review committee assessment evaluable among 42 patients
- [l] B2101J, Best overall response and overall remission rate at Day 28 by investigator assessment
- [m] B2202, Best overall response and overall remission rate within 3 months by independent review committee assessment
- [n] Event-free survival for B-cell ALL only; numbers with ~ are estimated from visual inspection of the Kaplan-Meier curves and come with some uncertainty; (+/-3) was reported by Kuhlen and do not know if this is a 95%CI or a SE in the parenthesis
- [o] numbers with ~ are estimated from visual inspection of the Kaplan-Meier curves and come with some uncertainty; (± 3) was reported by Kuhlen and it is not known if this is a 95% CI or a SE in the parenthesis
- [p] numbers with ~ are estimated from visual inspection of the Kaplan-Meier curves and come with some uncertainty; ($\pm 7.0\%$) was reported by Sun and it is not known if this is a 95% CI or a SE in the parenthesis
- [q] ORR and CR reported for the cohort undergoing a 3rd salvage attempt, n = 73. This is the Sun cohort that has 3 prior lines and therefore best reassembles the Kymriah trials. In B2202 and B2205J, patients had median 3 prior lines, range 1 to 9 and only a few patients (5-8%) were primary refractory. In B2101J, patients had median 4 prior lines. As such, we considered data from 3rd salvage attempt as the most appropriate cohort.
- [r] Baseline characteristics are available for the full cohort, n = 325, undergoing any salvage attempt. Allo-SCT rates are for the entire cohort
- [s] Karnofsky or Lansky performance status of >50% was an inclusion criteria
- [t] Among all 21 patients in the Cooper et al. 2013 study, not only the 13 patients from which AEs, and response were reported.
- [u] Cytokine release syndrome was graded according to the Penn grading scale.
- [v] Baseline characteristics and outcomes are predominantly reported for Cooper et al. cohort receiving cytarabine in combination with 52 mg/m² clofarabine as this is the SmPC approved dose of clofarabine. We consider this more relevant than the cohort receiving clofarabine at 40 mg/m².

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tisagenlecleucel til B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL)

Handelsnavn	Kymriah
Generisk navn	Tisagenlecleucel
Firma	Novartis
ATC-kode	-
Virkningsmekanisme	Patientens egne T-celler genmodificeres til at udtrykke receptorer (chimeric antigen receptor (CAR)), der genkender den generelle B-celle-markør, CD19. De modificerede T-celler indgives intravenøst til patienten, hvor de binder sig til B-celler og slår disse ihjel.
Administration/dosis	Tisagenlecleucel gives som en enkelt intravenøs infusion. Den anbefalede dosis af tisagenlecleucel er for patienter under 50 kg mellem $0,2 \times 10^6$ og 5×10^6 levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt og for patienter over 50 kg mellem $0,1 \times 10^8$ og $2,5 \times 10^8$ levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt. Før administration af tisagenlecleucel behandles patienten med lymfocytdepleterende kemoterapi.
EMA-indikation	Tisagenlecleucel er indiceret til behandling af børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.
Godkendelsesdato	18. september 2018
Offentliggørelsesdato	19. september 2018
Dokumentnummer	26992
Versionsnummer	1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Tisagenlecleucel.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	5
3.2	Valg af effektmål.....	6
	Kritiske effektmål.....	8
	Vigtige effektmål	7
	Mindre vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser	11
7	Referencer	12
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	13

Forkortelser

ALL:	Akut lymfatisk leukæmi
B-ALL:	B-celle akut lymfatisk leukæmi
BoR	<i>Best overall response</i> (bedste samlede respons)
CD19:	<i>Cluster of differentiation-19</i> , et overfladeantigen
CI:	Konfidensinterval
DoR:	<i>Duration of response</i> (responsvarighed)
EFS	<i>Event-free survival</i> (eventfri overlevelse)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	<i>Health-related quality of life</i> (helbredsrelateret livskvalitet)
NOPHO-08	Særdeles kompleks kemoterapibehandling brugt til børn og yngre voksne med ALL, se reference [1]
OR:	<i>Odds Ratio</i>
OS	<i>Overall Survival</i> (Samlet overlevelse)
RR:	Relativ Risiko
r/r:	refraktær eller recidiverende
SAE:	<i>Severe adverse event</i> (alvorlig uønsket hændelse)
SCT:	<i>Stem cell transplant</i> (stamcelletransplantation)
TRM:	<i>Treatment related mortality</i> (Behandlingsrelateret mortalitet)

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af tisagenlecleucel som mulig standardbehandling af patienter med B-celle akut lymfatisk leukæmi (B-ALL) i alderen op til 25 år. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende tisagenlecleucel modtaget den 6. juli 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af tisagenlecleucel sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem tisagenlecleucel og standardbehandlingen af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se Tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

I Danmark diagnosticeres ca. 45 børn årligt med leukæmi, hvoraf ca. 35 af tilfældene er akut lymfatisk leukæmi (ALL) [2,3]. ALL er en kræftform, der involverer stamcellerne i knoglemarven, som producerer lymfocytter. Omkring 75–80 % af tilfældene er B-cellederivede (B-ALL), hvilket svarer til ca. 30 nye tilfælde af B-ALL pr. år blandt børn og unge op til 25 år [4][5][6]. Den nuværende førstelinje behandling, der er intensiv og langvarig, helbreder over 85 % af børn med leukæmi. Det skønnes, at de resterende 10–15 % er refraktære eller oplever recidiv (r/r) [1]. Den mediane samlede overlevelse i en gruppe på 242 børn med relaps efter første stamcelleterapi var ca. 6 måneder [7].

2.1 Nuværende behandling

Den potentielt kurative behandling af ALL består af kombinationer af kemoterapeutika, og inddeles i tre faser: induktion, konsolidering og vedligeholdelse. Hvis der opnås komplet remission (CR) af behandlingen, kan der evt. følges op med stamcelletransplantation (SCT). For børn og unge følger behandlingen den protokol, der blev implementeret på området i 2008 (NOPHO ALL-2008) [1]. Den samlede varighed af behandlingen er 2,5 år. Målet med behandlingen af B-ALL er kurativt, og ca. 85% bliver helbredt.

Induktionsbehandlingen med kemoterapeutika varer 4 uger og er stort set ens for alle børn. Herudover gives forebyggende behandling rettet mod centralnervesystemet. Efter 4 ugers behandling måles restsygdom i knoglemarven, og man placeres i en af de 3 behandlingsgrupper: standard risiko, intermediaer risiko eller høj risiko [1,8]. Konsolideringsbehandlingen tilpasses den enkelte patient baseret på risikogruppe.

Behandling af refraktær eller recidiverende B-ALL består af yderligere intensiv kemoterapi, såfremt patienten kan tåle det, og børn i højrisikogruppen eller børn med gentagne recidiver får generelt tilbudt allogene SCT, efter de opnår sygdomskontrol, eftersom SCT potentielt er kurativ [9]. Der findes ingen standardbehandling for børn med refraktær ALL eller gentagen relaps, og valg af medicinsk behandling hos disse patienter er i høj grad tilpasset den enkelte patient og oftest eksperimentel. Patientgruppen vurderes at have en overlevelsesrate på 20-30 % og for mange af patienterne endnu lavere.

De anvendte behandlinger er en kombination af følgende kemoterapeutika samt højdosis dexamethason: Antracyclin, højdosis cytarabin, vinkristin og fludarabin.

Fagudvalget anslår, at der årligt vil være ca. 2-4 patienter, som er kandidater til behandling med tisagenlecleucel.

2.2 Tisagenlecleucel

Tisagenlecleucel er en genetisk modificeret autolog anti-CD19 chimeric antigenreceptor (CAR) T-celleterapi indiceret til behandling af patienter med refraktær eller recidiverende B-ALL [10].

Patientens perifere blodmononukleære celler opsamles ved brug af leukaferese. Herfra isoleres T-cellerne, som modificeres genetisk ved brug af en retroviral vektor, som indsætter CAR i T-cellerne. De CAR-modificerede T-celler ekspanderes og føres tilbage til patienten via blodbanen, hvor de lokaliserer og binder sig til alle CD19-positive B-celler og dræber disse [11].

Tisagenlecleucel gives som en enkelt intravenøs infusion, hvorefter cellerne ekspanderes ved celledeling *in vivo*. Den anbefalede dosis af tisagenlecleucel er for patienter under 50 kg mellem $0,2 \times 10^6$ og 5×10^6 levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt og for patienter over 50 kg mellem $0,1 \times 10^8$ og $2,5 \times 10^8$ levedygtige CAR T-celler/kg legemsvægt. Før administration forbehandles patienten med et immunsuppressivt kemoterapiregime, som sikrer, at T-cellerne ekspanderer optimalt i patienten og udviser optimal antitumoraktivitet.[12].

3 Kliniske spørgsmål

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder tisagenlecleucel sammenlignet med nuværende standardbehandling til børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi, som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.

Population

Børn og unge op til 25 år med B-celle akut lymfatisk leukæmi som er refraktære, i relaps efter stamcelletransplantation eller i andet eller senere relaps.

Intervention

Tisagenlecleucel

Komparator

I Danmark findes ikke én standardbehandling til den meget heterogene målgruppe. I stedet findes en række behandlingsmuligheder, og fagudvalget vurderer derfor, at komparator er ”bedste tilgængelige behandling”¹, jf. afsnit 2.1.

¹ Blinatumomab og inotuzumab ozogamicin er ikke valgt som komparatorer, da disse af henholdsvis KRIS og Medicinrådet ikke er anbefalet som standardbehandling, og de vurderes kun at have lille anvendelse i nuværende klinisk praksis.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (dødelighed, alvorlige symptomer og bivirkninger, helbredsrelateret livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet overlevelse (overall survival, OS)	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse i mdr.	Forskel på 4 måneder
			Andel af patienter der opnår 3-års overlevelse	Forskel på 10 procentpoint
Uønskede hændelser	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der dør grundet bivirkninger	Forskel på 10 procentpoint
			Andel af patienter der oplever ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser	En forskel på 10 procentpoint
			Narrativ beskrivelse af cytokin release syndrom og neurologiske bivirkninger	-
Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	EQ-5D visuel analog skala: -Målt fra baseline til 1 år	En forskel på 7
			PedsQL: -Målt fra baseline til 1 år	En forskel på 4,4
Komplet remission	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter som opnår komplet remission	En forskel på 10 procentpoint
Stamcelletransplantationsrate	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andelen af patienter som transplanteres	En forskel på 20 procentpoint
Transplantationsrelateret mortalitet	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der er døde, opgjort ved dag 365 efter transplantation	En forskel på 10 procentpoint

Fagudvalget ønsker som udgangspunkt en opgørelse af effekten efter 3 år. Dette valg er truffet efter et klinisk rationale om, at man efter 3 års opfølgning kan forvente, at evt. recidiv vil have vist sig, og man har kendskab til, hvorvidt en stamcelletransplantation har været succesfuld.

Fagudvalget vurderer, at såfremt 3 års opfølgningstid ikke forefindes, vil 2 års opfølgningstid kunne anvendes som en egnet opfølgningstid for en vurdering af den kliniske merværdi. De samme "mindste kliniske relevante forskelle" vil i så fald blive anvendt. Vurderingen er foretaget på baggrund af det kliniske sygdomsforløb og den foreløbige ansøgning fra virksomheden. Dette skyldes, at den sygdomsrelaterede mortalitet for akut leukæmi sker tidligt efter sygdomsdebut eller stamcelletransplantation. Derfor vil forskellene i effekten efter 2 års opfølgningstid i praksis være en stærk prædikator for 3 års overlevelse, og da der kun sker få tilfælde af relaps efter 2 år vil der ikke forventes væsentlige forskelle.

Med mindre andet er angivet ovenfor, er de mindste klinisk relevante forskelle således fastsat ud fra en forventet tidshorisont på 3 år.

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (overall survival) er guldstandard for at demonstrere klinisk effekt i cancerstudier, herunder akut lymfatisk leukæmi. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. Fagudvalget finder det relevant at se på overlevelse udtrykt både som median overlevelse og som overlevelse efter 3 år. 3-årsoverlevelsen ønskes, da recidiv sjældent opstår efter 3 år, og det bliver derfor et mål for langtidsoverlevelse. Fagudvalget vurderer, at 4 måneder er en klinisk relevant forskel i median overlevelse for denne patientgruppe. Set i lyset af at patientgruppen vurderes at have en overlevelseshastighed på 20-30%, mener fagudvalget, at en forskel på 10 procentpoint er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår 3-årsoverlevelse. I valget af den mindste klinisk relevante forskel, er der taget hensyn til, at patienterne udsættes for meget toksiske behandlinger.

Uønskede hændelser er et effektmål, der har til formål at belyse sikkerheden af tisagenlecleucel og inkluderer bivirkninger, som kan have betydning for den enkelte patients livskvalitet. Fagudvalget ønsker alvorlige uønskede hændelser opgjort som andel af patienter, der oplever ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, og en forskel mellem grupperne på 10 procentpoint anses som klinisk relevant. Den nuværende behandling er forbundet med forholdsvis høj toksicitet, og det vurderes derfor at tolerancen i forhold til yderligere toksicitet er lille.

Fagudvalget ønsker desuden en opgørelse over andelen af patienter, som dør grundet bivirkninger til behandlingen. Her vurderes en forskel på 10 procentpoint mellem grupperne at være en relevant klinisk forskel, set i lyset af at behandlingen potentielt er kurativ.

Fagudvalget ønsker desuden i forbindelse med vurderingen at foretage en kvalitativ gennemgang af to betydende bivirkninger ved behandlingen: Cytokin release syndrom samt neurologiske bivirkninger. Fokus her er at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af hændelserne.

Vigtige effektmål

Helbredsrelateret livskvalitet

EQ-5D er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

[13]. Spørgeskemaet indeholder en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste klinisk relevante forskel er en score på 7, der er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. [14].

PedsQL er en standardiseret, generisk spørgeskema-model, der systematisk vurderer patienters og forældres opfattelse af livskvalitet hos pædiatriske patienter med kroniske sygdomme. PedsQL er baseret på en modulær tilgang til måling af livskvalitet og består af en 15-punkts måling af global helbredsrelateret livskvalitet og otte supplerende moduler, der vurderer specifikke symptomer eller behandlingsdomæner [15]. Den mindste klinisk relevante forskel er sat til 4,4 [16].

Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort efter 1 år, da dette kan belyse, om eventuelle langtidsbivirkninger har betydende indflydelse på livskvaliteten.

Komplet remission: Komplet remission er defineret som enten komplet remission (CR) eller komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk regeneration (CR_i). Fagudvalget ønsker, at tilfælde af komplet remission opnået efter 3 måneder også inkluderes i analysen. Komplet remission er et relevant effektmål, da opnåelse af dette åbner muligheden for helbredelse, evt. via stamcelletransplantation. CR defineres som en normalisering af blodværdier, samt at der er mindre end 5 % blaster i knoglemarven. CR_i defineres som CR, men med residual neutropeni [$< 1,0 \times 10^9/L$ (1,000/ μ L)] eller thrombocytopeni [$< 100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L)].

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 procentpoint er en klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der opnår komplet remission.

Stamcelletransplantationsrate: Dette defineres som den andel af patienter, der modtager en SCT. Patienter som opnår komplet remission som følge af behandlingen med tisagenlecleucel har mulighed for at modtage en SCT, som er et potentielt kurativt behandlingstilbud. Fagudvalget vurderer derfor stamcelletransplantationsraten som et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 20 procentpoint i andelen af patienter, der modtager stamcelletransplantation, er klinisk relevant.

Transplantationsrelateret mortalitet: Dette effektmål defineres som død efter stamcelletransplantation uden forudgående recidiv. Effektmålet vurderes at være vigtigt, da det belyser, om behandlingen forud for transplantationen har indflydelse på prognosen efter transplantation. Tidshorisonten på 365 dage er valgt, da alvorlige transplantationskomplikationer såsom veno-okklusiv sygdom og akut *graft-versus-host* sygdom oftest vil være indtruffet på dette tidspunkt. Ved nuværende behandling dør ca. 20-30 % efter transplantation. En forskel på 10 procentpoint vurderes at være klinisk relevant.

Mindre vigtige effektmål

Responsvarighed (duration of response, DOR): Responsvarighed er defineret som tiden fra respons, til progression observeres. Fagudvalget vurderer dette som et mindre vigtigt effektmål, der i høj grad dækkes af det kritiske effektmål samlet overlevelse.

Eventfri overlevelse (EFS): Tid fra randomisering til tidspunktet hvor sidste induktionsbehandling ikke giver anledning til komplet remission eller ved relaps eller død, uanset årsag. Dette effektmål vurderes som mindre vigtigt, da samlet overlevelse er medtaget som et kritisk effektmål.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Tisagenlecleucel, Kymriah <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR.</i>	Relapsed eller refraktær Akut lymfatisk B-celle leukæmi <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i>
Bedste tilgængelige behandling: Antracyclin, cytarabin, vinkristin, fludarabin <i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR.</i>	

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: De studier, som ikke rapporterer mindst éet af de kritiske eller vigtige effektmål, skal ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede kliniske spørgsmål, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende skal baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, skal den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel skal derefter beregnes, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau skal afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end éet sammenlignende studie, skal der foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier skal eventuelle metaanalyser baseres på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), skal data syntetiseres narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives

narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

Kommentarer til effektanalyser baseret på information i den foreløbige ansøgning

Ansøger har i den foreløbige ansøgning angivet, at effektanalyserne forventes at blive baseret på MAIC (matching adjusted indirect comparison)-analyser med udgangspunkt i et kohortestudie af Kuhlen et al. [7] Fagudvalget bemærker i relation til dette, at analyserne bør tage højde for forskelle i patientpopulationerne, herunder f.eks.:

- patienternes alder
- 21,4 % af patienterne i Kuhlen-studiet har T-celle ALL
- Forskelle i forekomsten af højrisikomutationer
- Philadelphiakromosompositivitet
- Antal tidligere stamcelletransplantationer

Det er vigtigt, at både effektmodificerende og prognostiske faktorer, defineret i forbindelse med MAIC-analyserne, beskrives. Desuden skal fordelingen af (individ)vægte i MAIC-analyserne beskrives, f.eks. ved hjælp af histogrammer og deskriptiv statistik.

6 Andre overvejelser

Indlæggelse i forbindelse med behandling

Fagudvalget ønsker, at firmaet bidrager med data fra ELIANA-studiet [10], som belyser antal indlæggelsesdage forbundet med behandling med Kymriah. Herunder ønskes det belyst, hvor mange af disse dage som er på intensiv afdeling. Dette ønskes belyst, da indlæggelse og herunder specielt indlæggelse på intensiv afdeling er betydende for patienternes livskvalitet.

7 Referencer

1. De danske børnekræftafdelinger. Akut lymfoblastær leukæmi. boernecancerfonden.dk. 2009.
2. Kim Kristensen. Sundhed.dk [internet]. Børneleukæmi. 2016. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/boern/sygdomme/kraeftsygdomme/boerneleukaemi/>
3. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6):e577.
4. Lægehåndbogen. Akut lymfatisk leukæmi. sundhed.dk. 2016.
5. Schrøder H, Cueto HTØ, Nielsen H, Öztoprak E. Dansk Børnecancer Register National årsrapport 2016. 2017;30.
6. Akut Leukæmigruppen. Dansk Akut Leukæmi Database - Årsrapport 2016. 2016;(december):1–82. Tilgængelig fra: <https://hematology.dk/index.php/om-alg/arsrapporter/345-alg-arsrapport-2016/file>
7. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, Wachowiak J, Yaniv I, Ifversen M, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *Br J Haematol.* 2018;180(1):82–9.
8. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Bernell P, Gri L. Risk group assignment differs for children and adults 1 – 45 yr with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol. 2013;90(February):404–12.
9. Eckert C, Henze G, Seeger K, Hagedorn N, Mann G, Panzer-Grümayer R, et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol.* 2013;31(21):2736–42.
10. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(5):439–48. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709866>
11. Sharpe ME. T-cell Immunotherapies and the Role of Nonclinical Assessment: The Balance between Efficacy and Pathology. *Toxicol Pathol.* 2018;46(2):131–46.
12. 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;371(16):1507–17. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1407222>
13. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [internet]. 1990. s. 199–208. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>
14. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* [internet]. 2007;5:70. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154669>
15. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* [internet]. 1999 [citeret 6. august 2018];37(2):126–39. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10024117>

16. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQLTM 4.0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* [internet]. 2003;3(6):329–41. Tilgængelig fra: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1530156705602560>

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende akut leukæmi.

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Jan Maxwell Nørgaard <i>Overlæge, dr.med., ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Midtjylland
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Marianne Tang Severinsen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Hans Beier Ommen <i>Funktionsledende overlæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Claus Werenberg Marcher <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Morten Krogh Jensen <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Sjælland
Kim Theilgaard-Mønch <i>Afdelingslæge, forskningsgruppeleder</i>	Region Hovedstaden
Henrik Sengeløv* <i>Overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Mette Kudsk Brink <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Birgitte Klug Albertsen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Bodil Als-Nielsen <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Robert Møller Nørby <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

*ikke involveret i denne vurdering

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

Sekretariatets arbejdsgruppe:

Gedske Thomsen (projekt- og metodeansvarlig)

Signe Goul Svendsen (sundhedsvidenskabelig konsulent)

Anette Pultera Nielsen (koordinator)

Annemette Anker Nielsen (teamleder)

Jan Odgaard-Jensen (biostatistisk chefkonsulent)