

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/ μL)] eller thrombocytopeni [$< 100 \times 10^9/L$ (100,000/ μL)]
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:	Særdeles 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, intermedieær 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 ublindt 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 ublindt 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 ublindt 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.

Tabel 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 (måneders)	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 overlevelsesevinsten 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.

Overlevelseshastighed ved 3 år

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

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelseshastighed

	Tisagenlecleucel (ELIANA, UPENN og ENSIGN)	Bedste tilgængelige behandling (Kuhlen et al.)
Punkttestimat for overlevelseshastigheder (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 overlevelseshastigheden 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 overlevelseshastighed 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 relapsmønstret ved tisagenlecleucel svarer til relapsmønstret for den nuværende bedste tilgængelige behandling (kemoterapi), hvor relapser langt 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 produktresumeeet 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	Ikkedokumenterbar 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.