
TISAGENLECLEUCEL (KYMRIAH)

BEHANDLING AF B-CELLE AKUT LYMFATISK LEUKÆMI

OPSUMMERING

Baggrund

Tisagenlecleucel (Kymriah) er en genetisk modificeret autolog anti-CD19 chimeric antigenreceptor (CAR) T-celle-terapi 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

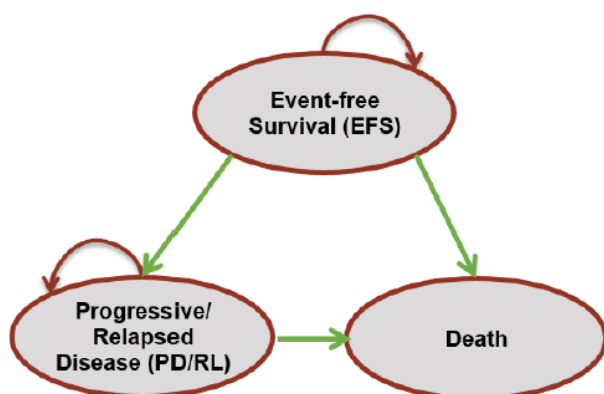
2.1.1 Modelbeskrivelse

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 tidshorizont 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.

Tidshorizonten 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 Lægemedelomkostninger for tisagenlecleucel (Kymriah), AIP (december 2018)

Procedure	Omkostning per behandling i DKK
Lægemedel/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 Lægemedelomkostninger for SoC.

Lægemedel	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 S, Stephan A, Grupp R, 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>

