
TISAGENLECLEUCEL (KYMRIAH)

BEHANDLING AF DIFFUS STORCELLET B-CELLE-LYMFOM

AMGROS 23. januar 2019

OPSUMMERING

Baggrund

Tisagenlecleucel (Kymriah) er en genetisk modificeret autolog anti-CD19 chimeric antigenreceptor (CAR) T-celle-terapi indiceret til 3.-linje behandling af patienter med refraktær eller recidiverende diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL). Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Novartis Healthcare A/S.

Analyse

I analysen af meromkostninger per patient sammenlignes behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) med bedste tilgængelige behandling for voksne patienter (> 18 år) med relaps eller refraktær DLBCL efter to eller flere linjer af systemisk behandling. I analysen sammenlignes behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) med behandling med cisplatin, cytarabin, dexamethason og eventuelt rituximab (DHAP).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

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

I scenariet, som Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for tisagenlecleucel (Kymriah) ca. 2,6 mio. DKK per patient sammenlignet med DHAP.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af tisagenlecleucel (Kymriah) som standardbehandling vil være ca. 100 mio. DKK.

Konklusion

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

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
ALL	Akut lymfatisk Leukæmi
DKK	Danske kroner
DLBCL	Diffus storcellet B-celle-lymfom
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
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	7

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

3 Resultater	18
3.1 Ansøgers hovedanalyse	18
3.2 Amgros' hovedanalyse	19
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	19
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	20
3.2.3 Usikkerhed af resultaterne ??	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.

4 Budgetkonsekvenser	22
4.1 Ansøgers estimater	22
4.1.1 Patientpopulation	22
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	22
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	23
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyser	24

5 Diskussion	25
---------------------	-----------

6 referencer	26
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Novartis Healthcare A/S
Handelsnavn:	Kymriah
Generisk navn:	Tisagenlecleucel
Indikation:	Tisagenlecleucel er indiceret til behandling af voksne patienter med relaps eller refraktær diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling, som vurderes at være kandidater til tisagenlecleucel.
ATC-kode:	L01X

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	07-12-2018
Endelig rapport færdig:	05-02-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	60 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. Amgros 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 Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Tisagenlecleucel (Kymriah) er en genetisk modificeret autolog anti-CD19 chimeric antigenreceptor (CAR) T-celleterapi indiceret til behandling voksne patienter med relaps eller refraktær diffus storcellet B-celle-lymfom (DLBCL) efter to eller flere linjer af systemisk behandling. Novartis Healthcare A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af tisagenlecleucel (Kymriah) og har den 03.01.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af tisagenlecleucel (Kymriah) som standardbehandling på danske sygehuse til den nævnte indikation. Som led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere meromkostningerne per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af tisagenlecleucel (Kymriah) som standardbehandling til behandling af refraktær eller recidiverende DLBCL-patienter. I analyserne sammenlignes tisagenlecleucel (Kymriah) med bedste tilgængelige behandling som er en kombinationsbehandling bestående af cisplatin, cytarabin, dexamethason og eventuelt rituximab (DHAP).

1.2 Patientpopulation

DLBCL udgør omkring 40 % af NHL (non-Hodgkins Lymfom). I Danmark diagnosticeres ca. 500 patienter årligt med DLBCL. Risikoen for at udvikle DLBCL stiger med alderen, og medianalderen i Danmark ved diagnose er 67 år(1). Det estimeres, at omkring 100 patienter med DLBCL årligt er refraktære eller oplever recidiv efter to eller flere linjer af systemisk behandling. Af disse patienter forventes ca. 25-50 patienter årligt at være kandidater til tisagenlecleucel (Kymriah), vurderet på baggrund af alder, performance status og tidligere behandling(1).

1.3 Behandling med tisagenlecleucel (Kymriah)

Indikation

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

Virkningsmekanisme

Patientens perifere blodmononukleære celler opsamles ved brug af leukaferese (stamcellehøst). Herfra isoleres T-cellerne, som modificeres genetisk ved brug af en lentiviral 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 (Kymriah) kan administreres, skal patienten igennem cellehøst af patientens hvide blodceller, som skal nedfryses, samt en kemoterapicyklus for at "tømme" patienten for lymfocytter(2).

Dosering

Tisagenlecleucel (Kymriah) gives som en enkelt intravenøs infusion, hvorefter cellerne ekspanderes ved celledeling in vivo. Den anbefalede dosis af tisagenlecleucel (Kymriah) er 0,6 til 6×10^6 levedygtige CAR T-celler (ikke vægtbaseret). Før administration behandles patienten med et immunsuppressivt kemoterapiregime, som sikrer, at T-cellerne ekspanderer optimalt i patienten og udviser optimal antitumoraktivitet(3).

1.3.1 Komparator

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

- GDP (gemcitabin, dexamethason og cisplatin)
- CEOP (cyclophosphamid, vincristin, epirubicin og prednison)

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

Alternativt kan følgende enkeltstofbehandlinger overvejes:

- Gemcitabin
- Pixantron
- Bendamustin

Ovenstående behandlinger bliver i nogle tilfælde kombineret med rituximab.

Ansøger har valgt at sammenligne regimet DHAP med tisagenlecleucel (Kymriah) og opfylder dermed protokol-
lens retningslinjer(1). Derudover har ansøger valgt at antage, at en andel af patienterne der modtager denne
behandling, også modtager rituximab.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med nuværende
standardbehandling til voksne patienter (>18 år) med relaps eller refraktær DLBCL efter to eller flere linjer af sy-
stemisk behandling.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analyse sammenlignes tisagenlecleucel (Kymriah) med DHAP til behandling af voksne med relaps eller refraktær diffus storcellet B-celle-lymfom efter to eller flere linjer af systemisk behandling, hvilket er i overensstemmelse med protokollen fra Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

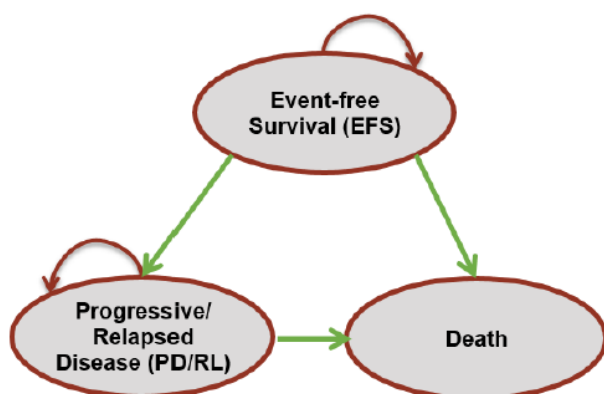
Ansøgers model er effektdata for henholdsvis to kliniske fase 2-studier med DLBCL-patienter. JULIET-studiet af Schuster et al. og 'University of Pennsylvania'-studiet af Schuster et al.(4,5). Komparator data er baseret på CORAL-studiet af Van Den Neste et al.(6,7). Yderligere data, som for eksempel DRG-takster, er danske. Hvor disse ikke forefindes er der brugt norske og engelske data.

Ansøger har indsendt en partitioned survival model bestående af tre helbredsstadier. Modellen er baseret på data fra de kliniske studier JULIET, 'University of Pennsylvania' og CORAL EXT 1 og 2(4,5,6,7). En cyklus på en måned blev anvendt til at estimere proportionen af patienter i hver stadie over tid. Transitionssandsynligheder er estimeret per cyklus for at modellere den behandlingsspecifikke effekt af tisagenlecleucel (Kymriah) og DHAP. I hver cyklus bliver patienter redistribueret mellem de tre stadier med død som det absorberende stadie.

'University of Pennsylvania'-studiet har en median opfølgningstid på 28,6 måneder og en maksimal opfølgningstid på 37,9 måneder(5). CORAL EXT 2-studiet har en median opfølgningstid på 32,9 måneder og tiden som patienter er i studiet, rangerer fra 24,3 måneder til 45,8 måneder(7).

Modellen består af følgende helbredsstadier:

- Event-free Survival (EFS): Defineret fra start af behandling indtil død, relaps, eller ineffektiv behandling
- Progressive disease (PD): Defineret som tiden i sygdomsprogression. Proportionen af dette stadie er sat til at være lig differencen mellem patienter i EFS og antallet af levende patienter, som er baseret på overlevelseskurven
- Death: Defineret som død. Fungerer som et absorberende 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 stadiet EFS eller fortsætte til enten PD-stadiet eller Death-stadiet. Derudover er omkostninger til bivirkninger samt opfølgningssomkostninger som rutineovervågning inkluderet. Disse omkostninger er også specifikke til hver stadie. Tisagenlecleucel (Kymriah) administreres ved modelens start, og derefter antages det, at patienten ikke kan genbehandles med tisagenlecleucel (Kymriah).

Modellen antager i base case, at der ingen forskel er på mortalitetsraten mellem tisagenlecleucel (Kymriah) og DHAP efter fem år. Hvilket vil sige at modellen antager at patienterne dør i samme rate uanset behandling efter fem år. Ansøger har estimeret mortalitetsraten ved brug af ekstrapoleret data fra CORAL-studiet, grundet den længere opfølgningstid. Den naturlige mortalitet af den generelle population er blevet brugt som nedre grænse.

PFS-data er ikke tilgængelig fra sidste relaps for tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med data fra CORAL-studiet for komparator, altså DHAP. Ansøger har derfor valgt at estimere PFS (Progression-free survival) ved at bruge OS (Overall Survival) data til at beregne en kumulativ hazard ratio. Den kumulative hazard ratio mellem OS og PFS for DHAP er estimeret med data fra Gisselbrecht et al.-studiet, og den kumulative hazard ratio mellem OS og PFS for tisagenlecleucel (Kymriah) er estimeret med data fra JULIET-studiet(4,8).

Efterfølgende stamcelletransplantation (SCT) er også indregnet i ansøgers model som proportionen af patienter der modtager SCT. Dette gælder både autolog og allogene SCT. For tisagenlecleucel (Kymriah) er der anvendt efterfølgende SCT-rater observeret i JULIET studiet(4).

Amgros' vurdering

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

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 kræftpatienter ofte bærer en øget dødelighed resten af livet. Ekstrapoleringen er dog udført metodisk grundigt og tilfredsstillende beskrevet. Og denne forskel i dødelighed ses først efter mange år.

Amgros accepterer modeltilgangen, men vurderer at resultaterne bør tolkes med forsigtighed, eftersom data er fase 2-studier med en relativ kort opfølgningstid samt at JULIET-studiet er et single arm-studie. Amgros er dog opmærksom på, at den anvendte data er den bedste tilgængelige.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen har et begrænset samfundsperspektiv og en tidshorizont på livstid som i modellen løber 100 år frem med den sidste patient der forlader modellen efter 45 år. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

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

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

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

2.1.3 Omkostninger

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

I modellen gives 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 omkostningerne forbundet med denne cellehøst og nedfrysningen heraf som det vises i tabel 1.

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
Samlet omkostning	11.457	

KOL: Key Opinion Leader

Modellen sammenligner to forskellige regimer for kemoterapi, der skal administreres 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 AIP-priser og jævnfør den dosis og protokol, der er brugt i studiet JULIET(4).

Tabel 2 Kemoterapi før tisagenlecleucel (Kymriah).

Behandling	DKK (AIP)	Kilde
Behandlingsmulighed 1		
Fludarabinphosphat	3.930	Pris per pakke x antal infusioner x hætteglas per infusion
Cyclophosphamid	461	Pris per pakke x antal infusioner x hætteglas per infusion
Samlet pris	4.392	
Behandlingsmulighed 2		
Bendamustin	1.383	Pris per pakke x antal infusioner x hætteglas per infusion
Samlet pris	1.383	

AIP: Apotekets indkøbspriser; 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. Fordelingen af patienter i JULIET-studiet er på henholdsvis 73,91 % af patienterne for behandlingsmulighed 1 og 19,13 % af patienterne for behandlingsmulighed 2(4).

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	8.718	Ambulant administration x antal infusionsdage (3)
Behandlingsmulighed 2	5.812	Ambulant administration x antal infusioner (2)

DAGS: Ambulant takstsystem.

Lægemiddelomkostninger

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

Lægemiddelomkostningerne til standardbehandling er baseret på laveste AIP, da flere alternativer er mulige. For doser baseret på vægt, har ansøger taget udgangspunkt i det gennemsnitlige kropsareal udregnet ud fra vægt og højde fra JULIET-studiet (1,91 m²)(4).

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

Tabel 4 Behandlingsomkostninger for tisagenlecleucel (Kymriah), AIP fra jan. 2019

Procedure	Omkostning per behandling i DKK
Lægemiddel/procedure	2.379.477
Administration*	171
Hospitalisering	110.816
Samlet behandlingsomkostninger	2.490.464

*Administration antages at blive foretaget under indlæggelse

Ansøger har valgt at anvende en behandlingsrekommandation, som er fra de britiske NHS guidelines. Behandlingskombinationen kaldes DHAP og indeholder dexamethason, cytarabine, cisplatin og eventuelt rituximab. Doseringsskemaet, antal cykler og cyklus længde er fra London Cancer Guidelines(9). Ansøger antager at 60,8 % af patienterne modtager DHAP med rituximab baseret på Danese 2017, som dog består af en amerikansk population(10). Lægemiddelomkostninger for DHAP kan ses i tabel 5.

Tabel 5 Lægemiddelomkostninger for DHAP, AIP.

Lægemiddel	DKK	Beregning
Dexamethason	680	Dosis fra London Cancer Guidelines x medicinpriser.dk
Cytarabine	170	Dosis fra London Cancer Guidelines x medicinpriser.dk
Cisplatin	232	Dosis fra London Cancer Guidelines x medicinpriser.dk
Rituximab	7.719	Dosis fra London Cancer Guidelines x medicinpriser.dk x proportion af patienter behandlet med rituximab
Første cyklus	8.779	Gennemsnitlig antal cykler: 1
Efterfølgende cykler	8.779	Gennemsnitlig antal cykler: 2
Samlet for regimet	26.396	Summen af 3 gennemsnitlige cykler

Indlæggelsesomkostninger

Modellen inkluderer omkostninger til indlæggelser, som er beregnet i modellen med estimater fra Wang et al. og danske takster(11).

Estimaterne for indlæggelse er baseret på studiet Wang et al., som udregner et gennemsnit for patienternes indlæggelsestid(11). Indlæggelsestiden er ganget med taksten for 1 dags indlæggelse for at finde den samlede omkostning for hospitalisering. Ansøger har estimeret omkostninger til hospitalisering af komparator (DHAP) vist i tabel 6.

Tabel 6 Hospitalisering omkostninger for DHAP.

Procedure	DKK/dage	Kilde
Total ambulant omkostninger	14.705	DAGS: GR2722_F x med raten af patienter der modtager behandling ambulant x 2 gennemsnitlige antal cykler antal dage patienten modtager infusion
Total hospitalisering	19.828	Indlæggelsestakst på hæmatologisk på Rigshospitalet (3.958) x med antal dage indlagt (5 dage) fra Wang et al.
Samlet omkostninger	34.533	

Omkostninger til efterfølgende stamcelletransplantation

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

Tabel 7 Anvendte takster for kirurgiske procedurer.

Behandling	Omkostning per enhed (DKK)	Kilde
Stamcellehøst	4.957	DRG takst (4210413 TILLÆG Cellehøst L)
Allogene stamcelletransplantation	462.083	DRG takst (26MP24)
Opfølgning omkostninger i første år	414.089	Tidligere Amgros estimat
Opfølgning omkostninger i andet år	121.679	Tidligere Amgros estimat
GvHD (post allogene stemcelletransplantation)	151.047	Tidligere Amgros estimat anvendt på 55% af patienterne DKK=274.630
Samlet omkostning for allogene stamcelletransplantation	1.153.854	
Stamcellehøst	4.957	DRG takst (4210413 TILLÆG Cellehøst L)
Autolog stamcelletransplantation	208.156	DRG 26MP29
Opfølgning omkostninger i 1. år	414.089	Tidligere Amgros estimat
Opfølgning omkostninger i 2. år	121.679	Tidligere Amgros estimat
Samlet omkostning for autolog stamcelletransplantation	748.880	

GvHD: Graft versus host disease

De allogene stamcelletransplantationsrater for tisagenlecleucel (Kymriah) og DHAP er henholdsvis 5,22 % og 7,22 %.(4,7). Autologe stamcelletransplantationsrater for tisagenlecleucel (Kymriah) og komparator er henholdsvis, 0,87 % og 21,22 %. Raterne er fra studierne JULIET og Van Den Neste et al.(4,7).

Amgros' vurdering

Da nuværende praksis (DHAP) har en højere rate af stamcelletransplantationer i forhold til tilsvarende rate for tisagenlecleucel (Kymriah), så er der forbundet en besparelse forbundet med en anbefaling af tisagenlecleucel (Kymriah) for denne omkostning. I studierne, som ansøger baserer sine antagelser på, er tisagenlecleucel (Kymriah) anvendt som en erstatning til både kemoterapi og transplantation. Derfor transplanteres færre patienter for tisagenlecleucel (Kymriah) i forhold til DHAP.

Øvrige omkostninger forbundet med opfølgning

Ansøger har estimeret opfølgningssomkostninger i forbindelse med begge behandlinger opdelt i præ-progression og post-progression. Disse omkostninger omfatter laborietests, konsultationer og procedurer. Enhedsomkostningerne rangerer fra 13 DKK til 12.369 DKK (PET/CT-scanning) og er opgjort efter behandling i tabel 8. Omkostningerne er beregnet ud fra danske, norske og britiske takster. Frekvensen af opfølgninger er opgjort ud fra NICE guidelines (NICE, 2016) og fra JULIET-studiet i forhold til opfølgninger af patienter, der modtog tisagenlecleucel (Kymriah)(4).

Tabel 8 viser de månedlige opfølgningssomkostninger for hver behandling justeret for antal opfølgninger, over en periode over 5 år.

Tabel 8 Månedlige opfølgingsomkostninger justeret for frekvens over 5 år. Præ-progression

Helbredsstadie	Tisagenlecleucel (Kymriah) DKK	SoC DKK
PFS (1. år)	7.947	1.137
PFS (2. år)	2.623	1.137
PFS (3.-5. år)	1.583	569
PFS (efter 5 år)	256	569

PFS: Progression-free survival

Post-progressionsomkostninger blev opgjort ud fra studiet Muszbek et al.(12), som inkluderer sundhedspersonaleomkostninger og opfølgingsomkostninger i forbindelse med behandling af progredierede/recidiverede patienter. Disse omkostninger bliver opgøres i tabel 9. Hjemmepleje mm. omkostningerne omfatter blandt andet også hospice og lægebesøg i hjemmet.

Tabel 9 Opfølgingsomkostninger justeret for frekvens over 5 år. Post-progression

Service	Omkostning 2011-2012 DKK	Omkostnings- periode	Omkostning 2018 DKK
Hjemmepleje mm.	16.948	4 uger	17.633
Sundhedspersonale omkostninger	8.421	4 uger	8.761
Opfølgingsomkostninger	157	4 uger	163
Hospitalsomkostninger	16.847	Årlig	17.528
Samlet opfølgingsomkostninger			28.018

Kilde: Muszbek et al.(12). Omkostninger justeret til 2018 priser ved brug af forbrugerindekset fra Danmarks Statistik(13).

Behandlingsrelaterede bivirkningsomkostninger

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

CRS er en formodet nødvendig reaktion på 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, nyre insufficiens og blødningsforstyrrelser. De fleste patienter vil kræve indlæggelse og intensiv behandling. Ansøger beregner 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 JULIET-studiet som værende 8,5 dage i gennemsnit(4). Tabel 10 viser CRS-omkostningerne og hvilke parametre, der indgår i beregningen.

Tabel 10 viser beregningen af CRS-omkostninger.

Behandling	DKK	Kilde
Tocilizumab	7.648	8 hætteglas af 956 DKK
Antal infusioner	1,08	JULIET (4)
Behandling	8.236	
Heldøgnsindlæggelse på intensiv	7.915	Antaget at være dobbelt den hæmatologiske indlæggelsestakst fra Rigshospitalets takstkatalog 2017
Gennemsnitlig indlæggelsestid	8,5 dage	JULIET (4)
Indlæggelsesomkostning	67.281	Indlæggelsestakst x gennemsnitlig indlæggelsestid
Samlet CRS-omkostning per hændelse	75.517	
Omkostning per patient	17.067	Antaget CRS rate på 22,6 % (4)

CRS: Cytokine release syndrome

B-celle aplasi er en velkendt bivirkning for tisagenlecleucel (Kymriah) patienter og behandles med intravenøse immunoglobuliner (IVIG). Ansøger har derfor valgt at bruge et estimat på 14 % beregnet ud fra data-on-file tilsendt FDA ("Kymriah Prescribing Information", FDA) som Amgros har gennemgået.(14) Behandlingstiden er fra ELIANA-studiet på unge akut lymfatisk leukæmi patienter og herefter antaget at være lig for DLBCL patienter, dette estimat er en median(15). Medianer godtages normalt ikke af Amgros, men accepteres i dette konkrete tilfælde af Amgros. Amgros erstatter dog dette estimat i vores egen analyse. Ansøger estimerer, at 14% af tisagenlecleucel (Kymriah) patienterne blev behandlet i 11,4 måneder (median behandlingstid). Behandlingstid estimatet er fra ELIANA-studiet (som indeholder en ALL population) som behandles med tisagenlecleucel (Kymriah).(14,15) Proportionen af patienter, der modtager IVIG er 33 % i JULIET-studiet, men er dog blevet behandlet forud for B-celle aplasi. Dette estimat beskriver en andel af patienter der reelt modtager IVIG. Nogle af disse patienter modtager det før de udviser b-celle aplasi på baggrund en vurdering af de klinikere der er involveret i studiet JULIET(4).

Den totale omkostning blev beregnet ud fra et doseringsskema fra Compagno et al. som blandt andet ser på behandlingen af DLBCL-patienter i forhold til IVIG-behandling(16). Enhedsomkostninger er fra medicinpriser.dk. Administrationsomkostninger var baseret på ambulans takst (DAGS: GR2722_F) og justeret til 2018 priser. Den totale omkostning blev beregnet ud fra andelen af patienter der antages at modtage IVIG og den gennemsnitlige behandlingstid, der herefter blev anvendt som en "one-time" omkostning i modellen. Beregningen for IVIG-omkostninger er vist i tabel 11.

Tabel 11 Beregnede omkostninger per hændelse og per patient for IVIG.

Enhed	DKK	Kilde
IVIG-pakke	15.072	Ansøgers beregning
Ambulant besøg	2.906	DAGS: GR2722_F
Behandlingslængde	11,4 måneder	ELIANA studie(15)
Omkostning per hændelse	204.950	
Samlet omkostning per patient	28.693	Antaget rate på 14 % fra "Kymriah Prescribing information"(14)

Priser fra medicinpriser.dk; IVIG er beregnet ud fra en gennemsnitsvægt på 78,5 kg fra JULIET studiet(4)

Amgros' vurdering

Amgros har konsulteret danske kliniske eksperter, udpeget af danske regioner, for at få valideret ansøgers estimater for omkostningerne ved bivirkninger, CRS og IVIG. 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 på denne bivirkning. Danske kliniske eksperter mener, at 150.000 DKK til 200.000 DKK er et realistisk estimat, dog behæftet med stor usikkerhed. Ansøgers estimat er på ca. 75.000 DKK for en CRS takst.

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. behandlingens længde og proportionen af patienter, der modtager IVIG-behandling for tisagenlecleucel (Kymriah). Ansøger har anvendt en median i stedet for et gennemsnit for behandlingens længde af IVIG. Dette estimat kan dog være en overestimering da der ikke findes data endnu på hvor langt tid patienter bliver i IVIG behandling. Derudover har Amgros anvendt data fra JULIET-studiet for proportionen af patienter, der modtager IVIG behandling, da Amgros vurderer at ansøgers estimat på 14 % kan være underestimerende i forhold til JULIET-estimatet på 33 %.(4,14) Det er dog værd at nævne at ansøgers estimat på 14 % er mere afspejlende af den faktiske bivirkningsrate, men estimatet som

Amgros vælger at anvende et estimat som vi vurderer er mere realistisk da der potentielt bliver brugt IVIG behandling i større omfang end bivirkningens reelle omfang som JULIET studiet antyder.(4) Amgros er ligeledes blevet gjort opmærksom på, at IVIG-estimatet på 11,4 måneders behandlingens længde kan være højere i praksis. Danske kliniske eksperter estimerer, at denne behandling kan ligge imellem 5 år og potentielt livsvarende, men Amgros har dog valgt at vælge det konservative estimat på 4,5 år. Amgros laver følsomhedsanalyse på behandlingens længden med IVIG samt proportionen af patienter, der modtager behandling med IVIG.

Amgros accepterer den valgte tilgang til estimering af bivirkningsomkostninger trods stor usikkerhed forbundet med disse estimater. Amgros vælger at bruge andre estimater i hovedanalysen.

Patienter og pårørendes tidsforbrug

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger for patienter og pårørende i ansøgers hovedanalyse. Ansøger opgiver disse omkostninger over de første fem år i tabel 12. Disse tal er beregnet ud fra Wang, CORAL og JULIET.(4,7,11) Tidsforbruget er sat til 182,72 DKK per time.

Tabel 12 Beregnede omkostninger for patienters og pårørendes tidsforbrug, DKK

Kategori	Tisagenlecleucel (Kymriah)	DHAP	Difference
Indlæggelse	450,26 timer	402,41 timer	47,85 timer
Intensiv indlæggelse	26,51 timer	0 timer	26,51 timer
Ambulant besøg	60,6 timer	47,16 timer	13,44 timer
Timer tabt	537,37 timer	449,57 timer	47,85 timer
Omkostning per time	182,77 DKK	182,77 DKK	
Samlet omkostning	98.215 DKK	82.168 DKK	16.047 DKK

Terminale omkostninger 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. Ansøger antager, at 61 % af patienterne dør i løbet af de første 5 år for tisagenlecleucel (Kymriah) og 87 % af DHAP-patienterne dør i løbet af de første 5 år. Efter de fem år vil mortalitetsraten være ens som nævnt på side 9. Ansøger antager, at den palliative behandling indbefatter fire ugers indlæggelse.

Amgros' vurdering

Ansøger har baseret langt størstedelen af deres estimater på kliniske studier, deriblandt single arm-studier. Disse studier er på internationale patienter og visse estimater er derfor forbundet med stor usikkerhed. Studier har kort opfølgningstid, dette kan have signifikant betydning for resultatet over tid. Derfor har Amgros valgt at bruge estimater valideret af danske kliniske eksperter.

CRS takst estimatet blev beregnet med hjælp fra en dansk klinisk ekspert med specifik viden om behandlingsforløbet og dertil takst-systemet 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 intensivtakst, som nævnt i CRS-beregningen.

Amgros har gennemgået relevante priser og estimater og justeret disse i Amgros' egen hovedanalysen. Amgros er enige i ansøgers tilgang og modelkonstruktion.

2.2 Følsomhedsanalyser

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

Amgros' vurdering

Da analysen hovedsagelig er drevet af lægemiddelomkostninger, vurderes det at denne er særlig vigtig for meromkostningerne. Ansøger har indleveret en grundig følsomhedsanalyse der belyser de fleste parametre af interesse. Dog mangler IVIG behandlingslængde og andel af patienter der modtager IVIG behandling. Amgros foretager derfor vores egen følsomhedsanalyse på dette parameter.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med DHAP på ca. 2,3 millioner DKK.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 13.

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

Kategori	Tisagenlecleucel (Kymriah) DKK	DHAP DKK	Inkrementelle omkostninger
Før behandling	15.427	0	15.427
Behandling	2.490.646	60.929	2.429.535
Procedure/lægemiddel	2.379.477	26.396	2.353.081
Administration	171	14.705	-14.534
Hospitalisering	110.816	19.828	90.988
Bivirkninger og utilsigtede hændelser	57.251	11.592	45.659
Opfølgning	118.637	10.418	108.219
Efterfølgende SCT	66.713	246.097	-179.384
Andel af patienter der modtager SCT	6,09 %	28,78 %	
Omkostning post progression	208.230	313.180	-104.950
Omkostninger forbundet med død	61.433	76.960	-15.527
Samlet meromkostninger	3.018.154	719.175	2.298.979

Den største årsag til de inkrementelle omkostninger mellem de to behandlingsalternativer er den store engangsomkostning for tisagenlecleucel (Kymriah). Derudover er der en betydelig omkostning til bivirkninger og særligt stamcelletransplantationer, især i forbindelse med behandling med DHAP.

Patientomkostninger for de første fem år er estimeret af ansøger til at være 98.215 DKK for tisagenlecleucel (Kymriah) og 82.168 DKK for DHAP. Dette er ikke en del af ansøgers hovedanalyse.

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.

Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Anvendt det konservative estimat på 4,5 år for IVIG behandlingsslængde baseret på antagelser fra danske kliniske eksperter
- Anvendt estimat på proportion af patienter, der modtager IVIG-behandling fra JULIET-studiedata på 33% i stedet for ansøgers estimat på 14%
- Anvendt estimat for CRS på 175.000 DKK baseret på antagelser fra danske kliniske eksperter i stedet for ansøgers estimat på 75.517 DKK

3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for tisagenlecleucel (Kymriah) sammenlignet med DHAP på ca. 2,6 millioner DKK. Meromkostninger er primært drevet af prisen på tisagenlecleucel (Kymriah).

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 14.

Tabel 14 Resultat af Amgros' hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

Kategori	Tisagenlecleucel (Kymriah) DKK	DHAP DKK	Inkrementelle omkostninger
Før behandling	15.427	0	15.427
Behandling	2.490.464	60.929	2.429.535
Procedure/lægemiddel	2.379.464	26.396	2.353.081
Administration	171	14.705	-14.534
Hospitalisering	110.816	19.828	90.987
Bivirkninger og utilsigtede hændelser	342.286	11.592	330.695
Opfølgning	105.070	6.296	98.773
Efterfølgende SCT	66.713	246.097	-179.384
Andel af patienter der modtager SCT	6,09 %	28,78 %	
Omkostninger post progression	85.731	148.159	-62.428
Omkostninger forbundet med død	50.064	71.804	-21.740
Patientomkostninger			
Samlet meromkostninger	3.155.755	544.876	2.640.004

3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i centrale antagelser i hovedanalysen. Analyserne varierer udvalgte, usikre parametre anvendt i hovedanalysen en ad gangen med en specifik værdi, og måler betydningen af dette for resultaterne.

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

- Andelen af patienter som modtager rituximab i DHAP-behandling er ændret fra 60,8 % til 100 %
- Taksten for CRS er ændret fra Amgros' estimat på 175.000 DKK til ansøgers estimat på 75.517 DKK
- Behandlingslængden for IVIG er varieret fra 0,5-20 år i stedet for 4,5 år.
- Ansøgers estimat på for andelen af patienter der modtager IVIG på 14 % er anvendt

Andelen af patienter, der modtager rituximab, mens de er i DHAP-behandling er justeret til 100% for at undersøge usikkerheden i estimatet på 60,8% i hovedanalysen. Dette estimat er en antagelse fra ansøger baseret på en amerikansk population i studiet Danese et al.(10).

Amgros har også valgt at anvende ansøgers estimat på omkostningerne ved CRS på 75.517 DKK. Da der ikke findes en takst for CRS, er der usikkerhed omkring omkostningerne forbundet med CRS.

Behandlingslængde for IVIG er undersøgt ved 0,5, 3, 5, 10 og 20 år i stedet for 4,5 år. Derudover har Amgros valgt at anvende ansøgers estimat for IVIG-behandling på 14%(14). IVIG er beregnet ud fra KOL-estimer. Behandlingslængden er dog behæftet med stor usikkerhed da der ikke er langvarige data på patienter der oplever b-celle aplasi og derfor skal behandles med IVIG. Dette er også grunden til det store spænd i følsomhedsanalysen. Dette er en usikkerhed der undersøgt i tabel 15, og som påvirker omkring en mindre andel af patienterne der bliver behandlet med tisagenlecleucel (Kymriah).

Amgros har illustreret resultaterne i tabel 15.

Tabel 15 Amgros' følsomhedsanalyser for IVIG og gns. pt. population på 18 år, DKK, diskonterede tal, AIP

Følsomhedsanalyser	+/- Inkrementelle omkostninger
Amgros' hovedanalyse	2.640.004
CRS omkostning på 75.517 DKK	2.617.520
Andel af DHAP patienter som modtager rituximab (100 %)	2.625.059
Andel af patienter der modtog IVIG (14 %)	2.455.548
Ved 0,5 års IVIG	2.355.230
Ved 3 års IVIG	2.533.214
Ved 5 års IVIG	2.675.600
Ved 10 års IVIG	3.031.566
Ved 20 års IVIG	3.743.499

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. Denne usikkerhed er også undersøgt i form af proportionen, der modtager IVIG-behandling.

Tisagenlecleucel (Kymriah) er forbundet med høje meromkostninger ved igangsættelse af behandling sammenlignet med DHAP, og kan være forbundet med høje omkostninger mange år frem, hvis IVIG-behandlingslængden viser sig at være mangeårig. Denne behandling er dog kun aktuel for en andel af patienterne.

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

Ansøger har antaget, at patientpopulationen er 25 patienter per år, hvilket er baseret på medicinrådets estimat på 25-50 patienter. Ansøger estimerer selv at patientpopulationen er 10 patienter per år, som stammer fra estimater fra Rigshospitalet og norske register data, men anvender 25 patienter per år for at følge retningslinjerne fra protokollen.

Amgros' vurdering

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

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

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

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af tisagenlecleucel (Kymriah) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 58 mio. per år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 16.

Tabel 16 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	68,6	69,8	70,6	71,4	72,1
Anbefales ikke	10,3	11,3	12,3	13,2	13,9
Samlet budgetkonsekvenser	58,3	58,4	58,3	58,2	58,1

4.1.3 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser

Ansøger har også foretaget en følsomhedsanalyse på patientpopulationen, da ansøger mener, at 10 patienter er et mere realistisk estimat end fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer) estimat på 25-50 nye patienter per året(1).

Tabel 17 Følsomhedsanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

Antal patienter	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
10	23,3	23,3	23,3	23,3	23,2
15	35,0	35,1	35,0	34,9	34,9
20	46,6	46,8	47,7	46,5	46,5
25 (base case)	58,3	58,4	58,3	58,1	58
30	70,0	70,1	70,0	69,8	69,7
50	116,6	116,9	116,6	116,4	116

Amgros' vurdering

Amgros anvender det samme patientantal for at holde sig indenfor fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer) oprindelige estimat på 25-50 patienter om året.(1) Der er tilføjet en følsomhedsanalyse på 10-70 patienter per år for at belyse usikkerheden omkring en eventuelt større patientpopulation.

Ansøgers estimater er i overensstemmelse med Amgros' metodevejledning, samt fagudvalget for lymfekræft's protokol og kan på baggrund heraf accepteres. Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, med ændring i følsomhedsanalyse til at inkludere op til 70 patienter. Budgetkonsekvensanalysen er baseret på ansøgers hovedanalyse hvor omkostningerne er begrænset til de første fem år.

4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostningerne fra Amgros' hovedanalyse anvendes med undtagelse af diskontering
- Amgros vælger at anvende et gennemsnit på 38 patienter i stedet for ansøgers 25 patienter

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af tisagenlecleucel (Kymriah) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 100 mio. DKK per år. Budgetkonsekvenserne er usikre og fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer) vurderer, at der potentielt er mellem 25-50 patienter, der kan komme i behandling om året. Amgros hovedanalyse for budgetkonsekvenser vil derfor tage udgangspunkt i gennemsnittet på de to tal, altså 38 patienter(1).

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 18.

Tabel 18 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	116,2	118	119,3	120,4	121,5
Anbefales ikke	15,7	17,2	18,7	20	21,2
Samlet budgetkonsekvenser	100,5	100,8	100,6	100,4	100,3

4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser

I tabel 9 optræder en følsomhedsanalyse som består af ændringer i følgende parameter. Amgros har valgt at undersøge usikkerheden på størrelsen patientpopulation ved at estimere budgetkonsekvenserne mellem 10-70 patienter.

Tabel 19 Amgros' følsomhedsanalyser for pt. population på 10-70 patienter, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

Antal patienter	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
10	26,5	26,5	26,5	26,4	26,4
15	39,7	39,8	39,7	39,6	39,9
20	52,9	53	53	52,9	52,8
25	66,1	66,3	66,2	66	66
30	79,4	79,6	79,4	79,3	79,2
50	132,3	132,6	132,4	132,1	131,9
60	158,7	159,1	158,8	158,5	158,3
70	185,2	185,6	185,3	184,9	184,7

5 DISKUSSION

Amgros vurderer, at behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med DHAP. 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 relativt små populationer og kort opfølgningstid. Studierne mangler kontrolarme og derfor er det ikke muligt at sammenligne resultaterne fra disse studier med resultaterne fra komparator studierne uden en betydelig grad af usikkerhed. Patienter, der oplever hypogammaglobulinæmi på grund af B-celle aplasi har en øget risiko for infektioner, der nødsager dem til at modtage behandling med IVIG i et uvist antal år. Andelen af patienter, der kræver IVIG og behandlingslængden 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 begrænsede og at disse begrænsninger har ført til kompromisser. Amgros har undersøgt og belyst disse usikkerheder i afrapporteringen.

6 REFERENCER

1. Fagudvalget vedrørende lymfekræft (lymfomer). Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for tisagenlecleucel til behandling af diffust storcellet B-celle-lymfom [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 11]. Available from: https://medicinraadet.dk/media/9903/protokol_nye-laegemidler_tisagenlecleucel.pdf
2. 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>
3. 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>
4. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2019 Jan 14];380(1):45–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804980>
5. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2019 Jan 14];377(26):2545–54. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1708566>
6. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2016 Jan 14 [cited 2019 Jan 14];51(1):51–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/bmt2015213>
7. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2017 Feb 19 [cited 2019 Jan 14];52(2):216–21. Available from: <http://www.nature.com/articles/bmt2016213>
8. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Sep 20 [cited 2019 Jan 14];28(27):4184–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20660832>
9. Cancer L. London Cancer Guidelines for the management of Lymphoma [Internet]. 2014 [cited 2019 Jan 25]. Available from: <http://www.londoncancer.org/media/84337/london-cancer-lymphoma-radiotherapy-guidelines.pdf>
10. Danese MD, Griffiths RI, Gleeson ML, Dalvi T, Li J, Mikhael JR, et al. Second-line therapy in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): treatment patterns and outcomes in older patients receiving outpatient chemotherapy. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2017 May 4 [cited 2019 Jan 22];58(5):1094–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27659997>
11. Wang H-I, Smith A, Aas E, Roman E, Crouch S, Burton C, et al. Treatment cost and life expectancy of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): a discrete event simulation model on a UK population-based observational cohort. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2017 Mar 11 [cited 2019 Jan 17];18(2):255–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26969332>
12. Muszbek N, Kadambi A, Lanitis T, Hatswell AJ, Patel D, Wang L, et al. The Cost-effectiveness of Pixantrone for Third/Fourth-line Treatment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin Ther* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Jan 17];38(3):503–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26856929>
13. Danmarks Statistik. Forbrugerprisindeks [Internet]. [cited 2019 Jan 17]. Available from: <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/priser-og-forbrug/forbrugerpriser/forbrugerprisindeks>
14. FDA N. Kymriah prescribing information [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 18]. Available from: www.fda.gov/medwatch.
15. 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>
16. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jan 18];5:626. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538710>

