



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022000878

Datum 25 januari 2022
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel tisagenlecleucel (Kymriah®)

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. J.M. van der Waal

T +31 (0)6 120 017 28

Onze referentie

2022000878

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over het sluisgeneesmiddel tisagenlecleucel (tisa-cel, Kymriah®) bij de behandeling van patiënten met recidiverend of refractair (r/r) diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL; een bepaalde vorm van lymfeklierkanker) na twee of meer lijnen systemische therapie. De aanleiding voor dit advies is een herbeoordeling aan de hand van nieuw gepubliceerde gegevens bij de bovengenoemde indicatie.

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat tisa-cel, een anti-CD19 CAR-T celtherapie, bij patiënten met r/r DLBCL voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Hierbij heeft het Zorginstituut vastgesteld dat de therapeutische waarde van dit middel vergelijkbaar is met de waarde van het al vergoede middel axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta®). Beide behandelopties hebben een klinisch relevant effect op de algehele overleving. Een tweede anti-CD19 CAR-T, tisa-cel, biedt flexibiliteit en een keuzeoptie voor de snelst beschikbare CAR-T celtherapie, wat kritisch kan zijn voor de betreffende r/r DLBCL-populatie gezien de ongunstige prognose.

Wij adviseren u tisa-cel in het basispakket op te nemen, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de nettoprijs van axi-cel. Hierbij willen wij aangeven dat de Adviescommissie Pakket heeft geadviseerd dat de prijs voor een behandeling lager zou moeten worden als er meer middelen voor dezelfde indicatie beschikbaar zijn.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin, als vanuit maatschappelijk draagvlak en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut heeft tisa-cel beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit²,

¹ Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

² Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit, en de Adviescommissie Pakket voor de maatschappelijke afweging. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
25 januari 2022

Onze referentie
2022000878

Integrale weging pakketcriteria

Stand van de wetenschap en praktijk

Tisa-cel is geïndiceerd voor de behandeling van:

- pediatrische en jongvolwassen patiënten tot en met de leeftijd van 25 jaar met refractaire B-cel acute lymfoblataire leukemie (r/r B-cel ALL), of met een recidief na transplantatie of met een tweede of later recidief van B-cel ALL;
- volwassen patiënten met een recidief of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (r/r DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie.

In 2018 oordeelde het Zorginstituut dat tisa-cel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de 1^e indicatie: r/r B-cel ALL.

Het Zorginstituut oordeelde toen ook dat tisa-cel niet voldeed aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk voor de tweede indicatie r/r DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie. Het Zorginstituut achtte het effect van tisa-cel op de overlevingswinst te onzeker. Belangrijke kritiekpunten waren de nog immature gegevens voor de algehele overleving, onzekerheid over het losstaande effect van tisa-cel ten opzichte van het effect van overbruggingstherapie, en de grote uitval van patiënten na inclusie in de studie maar vóór toediening van tisa-cel.

De bovenstaande kritiekpunten zijn weerlegd op basis van nieuw gepubliceerde langetermijngegevens uit de registratiestudie van tisa-cel (JULIET-studie; mediane follow-up 40 maanden). In deze studie wordt geconcludeerd dat toediening van tisa-cel resulteert in een klinisch relevant effect op de algehele overleving waarbij sprake is van genezing voor een aanzienlijk deel van de patiënten met r/r DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie. De kans op overleving bedraagt tot 12, 24 en 36 maanden na toediening van tisa-cel respectievelijk 48, 40, en 36 procent.

Ten opzichte van de historische controlecohorten (behandeling met salvage chemotherapie eventueel gevolgd door stamceltransplantatie) en over een mediane follow-up duur van 40 maanden is de kans op overlijden na toediening van tisa-cel 34% (HR (hazard ratio) 0,66; 95% BI (betrouwbaarheidsinterval): 0,49 – 0,89) tot 44% (HR 0,56; 95% BI: 0,43 – 0,74) lager met een toename in mediane overleving van 5,8 maanden.

Op basis van de nieuwe gegevens wordt geconcludeerd dat overbruggingstherapie veelvuldig wordt ingezet in de praktijk en dat het onwaarschijnlijk is dat de inzet van overbruggingstherapie alleen verantwoordelijk is voor het geobserveerde langdurige effect op de algehele overleving. Verder blijkt de haalbaarheid van toediening van tisa-cel in de praktijk beter te zijn dan in de JULIET- studie: tot 87% kon tisa-cel ontvangen t.o.v. slechts 67% in de JULIET-studie.

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

Tegenwoordig bestaat de standaardbehandeling voor patiënten met r/r DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie uit axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta®; ook een anti-CD19 CAR-T celtherapie). Daarom is er in de herbeoordeling een indirecte vergelijking gemaakt tussen tisa-cel en axi-cel.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
25 januari 2022

Onze referentie
2022000878

Na toediening van axi-cel (ZUMA-1 studie) wordt net als bij tisa-cel een plateau geobserveerd voor de algehele overleving (overlevingskans tot 12 en 24 maanden na infusie; is respectievelijk 59 en 51 procent). Beide anti-CD19 CAR-T celtherapieën, tisa-cel en axi-cel, hebben dus een klinisch relevant effect op de algehele overleving.

Verschillen in studieopzet maken het lastig een nauwkeurige indirecte vergelijking te maken tussen de effecten van tisa-cel en axi-cel op de algehele overleving. Geconcludeerd wordt dat de studiepopulatie uit de JULIET-studie met tisa-cel representatiever lijkt voor de praktijk dan de studiepopulatie uit de ZUMA-1 studie met axi-cel.

De ernstige, interventiegerelateerde, ongunstige effecten lijken vergelijkbaar tussen de middelen.

Het moment van aferese is verschillend voor de twee anti-CD19 CAR-T celtherapieën. Een tweede anti-CD19 CAR-T, tisa-cel, biedt flexibiliteit en een keuzeoptie voor de snelst beschikbare CAR-T celtherapie, wat kritisch kan zijn voor de betreffende r/r DLBCL-populatie gezien de ongunstige prognose.

Budgetimpact

Naar verwachting zullen 64 patiënten behandeld worden met tisa-cel, 3 jaar na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt voor behandeling met tisa-cel komen neer op € 320.454,04 (lijstprijis € 320.000 + conditionerende chemotherapie € 454,04). De kosten per patiënt voor behandeling met axi-cel komen op € 327.483,63 (lijstprijis € 327.000 + conditionerende chemotherapie € 483,63).

Opname van tisa-cel in het vergoede pakket gaat gepaard met meerkosten. De hoogte van de meerkosten is door het Zorginstituut niet te bepalen omdat de netto prijs onbekend is. Voor de vergelijkende behandeling axi-cel is een financieel arrangement afgesloten, waardoor de daadwerkelijk prijs lager ligt dan de gehanteerde lijstprijis.

Kosteneffectiviteit

Vanwege de overeenkomsten in effectiviteit (gelijke therapeutische waarde) van tisa-cel en axi-cel heeft het Zorginstituut geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd.

Gepast gebruik

Patiënten met r/r DLBCL worden in Nederland behandeld volgens een landelijk behandelprotocol in behandelcentra die voor CAR-T cel-behandelingen zijn gekwalificeerd. Iedere patiënt die in aanmerking komt voor behandeling met axi-cel en tisa-cel, wordt door de Nederlandse CAR-T-tumorboard besproken. Ook vindt er registratie plaats in de EBMT-database (van de *European Group for Blood and Marrow Transplantation* zoals vereist door de EMA bij registratie) en een nationaal register.

Eindconclusie

Het Zorginstituut adviseert u tisagenlecleucel (tisa-cel, Kymriah®) op te nemen in het verzekerd pakket voor de behandeling van volwassen patiënten met een recidief of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (r/r DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de nettoprijs van de bestaande behandeling met axicabtagene ciloleucel. Doordat er sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van het al vergoede axi-cel en er geen aanwijzingen zijn dat het ene geneesmiddel te prefereren is boven het andere, adviseren wij u bij de prijsonderhandeling rekening te houden met de nettoprijs van axicabtagene ciloleucel. Hierbij willen wij aangeven dat de Adviescommissie Pakket heeft geadviseerd dat de prijs voor een behandeling lager zou moeten worden wanneer er meer middelen beschikbaar zijn.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

25 januari 2022

Onze referentie

2022000878



Farmacotherapeutisch rapport
Tisagenlecleucel (Kymriah®) bij de
behandeling van recidiverend of refractair
diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) na
na twee of meer lijnen systemische therapie

Onderdeel van de herbeoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 13 december 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020020660
Volgnummer	2021036709
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	Mw R. Al Dulaimi Mw. C. Klop
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

Afkortingen—5

Samenvatting—7

1	Achtergrond—9
1.1	Eerder oordeel—9
1.2	Motivatie herbeoordeling—9
1.3	Achtergrond t.a.v. standaardbehandeling—11
2	Methode systematisch literatuuronderzoek—13
2.1	Vraagstelling—13
2.1.1	PICO—13
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen—13
2.2	Zoekstrategie—14
2.3	Selectiecriteria—14
3	Resultaten—15
3.1	Resultaten literatuursearch—15
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies—16
3.3	Gunstige effecten interventie—18
3.3.1	Overige overwegingen—22
3.4	Ongunstige effecten—25
3.4.1	Overige overwegingen—29
3.4.2	Conclusie—29
3.5	Toepasbaarheid ^[2,20] —29
3.5.1	Discussie—30
3.5.2	Conclusie—30
3.6	Gebruiksgemak—30
3.6.1	Discussie—30
3.6.2	Conclusie—31
4	Eindbeoordeling—33
4.1	Bespreking relevante aspecten—33
4.2	Eindconclusie—34

Bijlage 1: Zoekstrategie—35

5 Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies—37

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies—47

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden—49

Bijlage 5: Baseline tabel—51

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias—53

Bijlage 7: GRADE evidence profiel—55

Literatuur—59

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
Axi-cel	Axicabtagene ciloleucel
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CAR	Chimere antigeenreceptor
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRS	Cytokine- <i>release</i> -syndroom
DLBCL	Diffuus grootcellig B-cel lymfoom
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
ICANS	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
ITT	Intention to treat
LDH	Lactaat dehydrogenase
MAIC	Matched adjusted indirect comparison
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
mITT	Modified intention to treat
PMBL	
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SCT	Stamceltransplantatie
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
tFL	Getrandformeerde folliculaire lymfoom
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
Tisa-cel	Tisagenlecleucel
WHO	World Health Organisation

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van tisagenlecleucel (Kymriah®) bij de behandeling van recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie. Tisagenlecleucel is daarbij vergeleken met axicabtagene cilocleucel op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Eerder standpunt van het Zorginstituut over tisagenlecleucel

In maart 2019 heeft Zorginstituut Nederland een standpunt ingenomen over tisagenlecleucel (Kymriah®) (hierna: tisa-cel) bij de behandeling van recidiverend of refractair (r/r) diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie.¹

Hierin stelde het Zorginstituut dat tisa-cel, in vergelijking met de toen gebruikelijke behandeling met salvage chemotherapie eventueel gevolgd door stamceltransplantatie (historische controlecohorten), niet voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Het Zorginstituut achtte het effect van tisa-cel op de overlevingswinst te onzeker om een uitspraak te kunnen doen. Belangrijke kritiekpunten waren de nog immature gegevens voor de algehele overleving, onzekerheid over het losstaande effect van tisa-cel ten opzichte van het effect van overbruggingstherapie, en de grote uitval van patiënten na inclusie maar vóór infusie (33% kreeg geen infusie met tisa-cel gezien de lange wachttijd na afarese).

Herbeoordeling van het Zorginstituut

Op basis van lange termijn gegevens uit de registratiestudie van tisa-cel (JULIET; mediane follow-up 40 maanden) wordt geconcludeerd dat toediening van tisa-cel resulteert in een plateau in de overlevingscurve. De kans op overleving bedraagt tot 12, 24, en 36 maanden na infusie van tisa-cel respectievelijk 48%, 40%, en 36%. Ten opzichte van de historische controlecohorten en over een mediane follow-up duur van 40 maanden is de kans op overlijden na infusie van tisa-cel 34-44% lager. Dit duidt op curatie voor een aanzienlijk deel van de patiënten.

Tevens wordt op basis van nieuwe gegevens geconcludeerd dat overbruggings-therapie veelvuldig wordt ingezet in de praktijk en dat het is onwaarschijnlijk dat de inzet van overbruggingstherapie alleen verantwoordelijk is voor het geobserveerde langdurige effect op de algehele overleving.

De haalbaarheid van infusie met tisa-cel is in de praktijk beter dan in de JULIET studie; 82 – 87% kon tisa-cel ontvangen t.o.v. slechts 67% in de JULIET studie.

Na infusie van axi-cel (ZUMA-1 studie) wordt eveneens een plateau geobserveerd voor de algehele overleving (overlevingskans tot 12 en 24 maanden na infusie; 59% en 51%). Beide anti-CD19 CAR-T behandelingen, tisa-cel en axi-cel, hebben derhalve een klinisch relevant effect op de algehele overleving.

Verschillen in studieopzet beletten een valide indirecte vergelijking tussen de effecten van tisa-cel en axi-cel op de algehele overleving; er wordt echter wel geconcludeerd dat de studiepopulatie uit de JULIET studie met tisa-cel representatiever is voor de praktijk dan de studiepopulatie uit de ZUMA-1 studie met axi-cel.

Het profiel van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten lijkt vergelijkbaar tussen de middelen.

Conclusie van de herbeoordeling

Tisagenlecleucel voldoet bij de behandeling van patiënten met recidiverend of refractair (r/r) diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie aan de stand van de wetenschap en praktijk en is daarmee een te verzekeren prestatie.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 13 december 2021

1 Achtergrond

1.1 Eerder oordeel

In maart 2019 heeft Zorginstituut Nederland een standpunt ingenomen over tisagenlecleucel (Kymriah®) (hierna: tisa-cel) bij de behandeling van recidiverend of refractair (r/r) diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie.^[1]

Hierin stelde het Zorginstituut dat tisa-cel, in vergelijking met de toen gebruikelijke behandeling met salvage chemotherapie eventueel gevolgd door stamceltransplantatie, niet voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Het Zorginstituut achtte het effect van tisa-cel op de overlevingswinst te onzeker om een uitspraak te kunnen doen;

- De effectiviteit van een éénmalige infusie met tisa-cel is onderzocht in een enkelarmige studie (JULIET) en is indirect vergeleken met historische controle cohorten. Na correctie voor verschillen tussen patiëntkarakteristieken ('*matched adjusted indirect comparison*'; MAIC) bleef het overlevingsvoordeel van tisa-cel onduidelijk door het brede betrouwbaarheidsinterval. Er was veel uitval van patiënten tussen inclusie en infusie in de JULIET studie. De ITT analyse is als conservatieve analyse als uitgangspunt gebruikt (33% van de ITT studiepopulatie kreeg geen infusie met tisa-cel). De mediane follow-up van de JULIET studie bedroeg destijds 14 maanden.
- Er kon geen uitspraak worden gedaan over het ontstaan van een plateau in de overlevingscurve. Het plateau was niet stabiel vanwege een te korte follow-up van de JULIET studie.
- Het effect van tisa-cel was niet los te koppelen van de overbruggingstherapie die bij meer dan 90% van de patiënten was toegepast vóór infusie van tisa-cel.

1.2 Motivatie herbeoordeling

De registratiehouder van tisa-cel heeft een verzoek tot herbeoordeling ingediend. Recent zijn de lange termijn gegevens uit de JULIET studie gepubliceerd (mediane follow-up van 40 maanden) en tevens zijn verschillende retrospectieve observationele studies met tisa-cel alsook met de in het verzekerde pakket opgenomen axicabtagene ciloleucel (Yescarta®, hierna: axi-cel) gepubliceerd.

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van tisagenlecleucel (tisa-cel) bij recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) t.o.v. de standaard behandeling.

Stofnaam:

Tisagenlecleucel (Kymriah®) $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellen, dispersie voor infusie.^[2]

Geregistreerde indicatie:

Kymriah is geïndiceerd voor de behandeling van:

- Pediatrische en jongvolwassen patiënten tot en met de leeftijd van 25 jaar met refractaire B-cel acute lymfoblastaire leukemie (ALL), of met een recidief na transplantatie of met een tweede of later recidief van B-cel ALL.
- Volwassen patiënten met een recidief of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie..^[2]

<p><i>Claim van de registratiehouder:</i> Tisagenlecleucel heeft bij de behandeling van patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie een therapeutische gelijke waarde t.o.v. axi-cel.</p>
<p><i>Doseringsadvies:</i> De aanbevolen dosering bij volwassenen is 0,6 tot 6×10^8 CAR-positieve levensvatbare T-cellen (niet op gewicht gebaseerd). Tisa-cel wordt altijd bereid als één dosis en wordt eenmalig volledig geïnfundeerd in een gekwalificeerd behandelcentrum. Voorafgaand aan infusie van tisa-cel wordt de toediening van chemotherapie voor lymfocytendepletie aanbevolen, tenzij de concentratie witte bloedcellen binnen één week voor infusie <1.000 cellen/μl is. Het is aanbevolen om tisa-cel 2 tot 14 dagen na afloop van de chemotherapie voor lymfocytendepletie te infunderen. Het aanbevolen chemotherapieschema voor lymfocytendepletie is fludarabine (25 mg/m^2 intraveneus dagelijks gedurende drie dagen) en cyclofosfamide (250 mg/m^2 intraveneus dagelijks gedurende 3 dagen gelijk beginnend met de eerste dosis fludarabine). De volgende middelen moeten worden gebruikt als de patiënt eerder hemorragische cystitis graad 4 had met cyclofosfamide, of chemorefractair werd op een schema met cyclofosfamide dat kort voor chemotherapie voor lymfocytendepletie werd toegediend: - bendamustine (90 mg/m^2 intraveneus dagelijks gedurende 2 dagen). Tevens moet voorafgaand aan de infusie voor elke patiënt tocilizumab en noodapparatuur aanwezig zijn voor gebruik bij eventueel optreden van cytokine-'release'-syndroom.^[2]</p>
<p><i>Samenstelling:</i> Elke infuuszak van ethyleenvinylacetaat bevat tisagenlecleucel-celdispersie in een batch onafhankelijke concentratie autologe T-cellen die zodanig genetisch gemodificeerd zijn dat ze een anti-CD19 chimere antigeenreceptor tot expressie brengen. De concentratie CAR-positieve levensvatbare T-cellen is afhankelijk van de indicatie. De vloeistof heeft een kleurloze tot lichtgele kleur.^[2]</p>
<p><i>Werkingsmechanisme:</i> CAR-T cellen zijn een vorm van adoptieve celtherapie. Tisagenlecleucel is een autologe, immunocellulaire kankertherapie waarbij de eigen T-cellen van een patiënt worden geherprogrammeerd met een transgen dat codeert voor een chimere antigeenreceptor (CAR). De CAR bestaat uit een murien antilichaamfragment met één keten die CD19 herkent en via de CD8-alfa scharnier en transmembraan regio gefuseerd is met intracellulaire signaleringsdomein van 4-1BB (co-stimulerend domein) en CD4 zeta (signalerend domein). Wanneer de CAR aan CD19 bindt op maligne B-cellen, verwerkt de CD3 component een signaal dat T-celactivatie en antitumoractiviteit initieert, terwijl de 4-1BB component de expansie, geheugenfunctie, persistentie en antitumoractiviteit versterkt.</p>
<p><i>Bijzonderheden:</i> Tisa-cel is in 2018 door het Zorginstituut beoordeeld voor beide indicaties; tisa-cel voldoet voor de ALL indicatie aan de SW&P en voor de DLBCL indicatie voldoet tisa-cel niet aan de SW&P. <u>Dit rapport betreft een herbeoordeling van de DLBCL indicatie.</u> Tisa-cel is geregistreerd als weesgeneesmiddel en is onderworpen aan aanvullende monitoring (post-autorisatie gegevens t.a.v. lange termijn effectiviteit en veiligheid worden verzameld).</p>

1.3 Achtergrond t.a.v. standaardbehandeling

De achtergrond ten aanzien van de aandoening r/r DLBCL, waaronder een overzicht van de symptomen, ernst, prevalentie en incidentie, zijn in detail terug te vinden in het initiële beoordelingsrapport van tisa-cel.^[1]

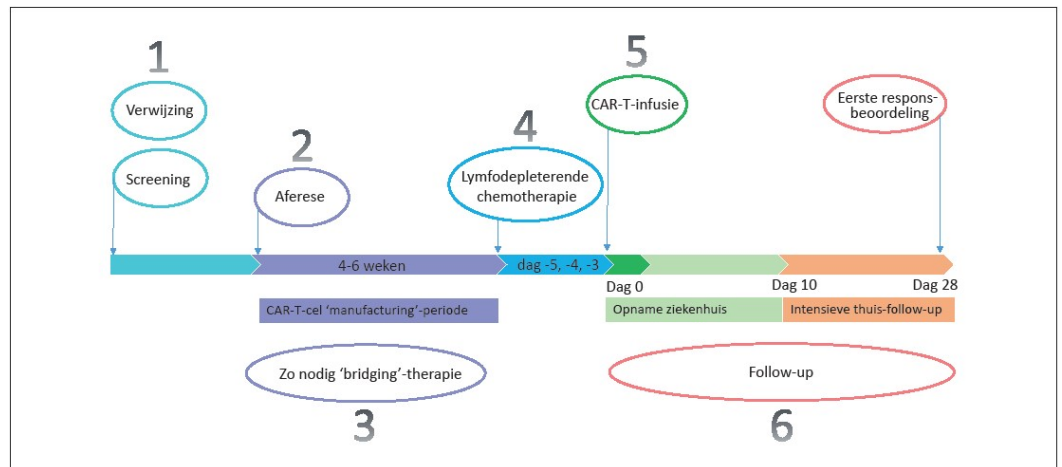
Aanvulling hierop betreft de positionering van tisa-cel voor r/r DLBCL in de Nederlandse HOVON richtlijn welke hier staat beschreven.

HOVON richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom (2021)^[3]

De HOVON richtlijn uit 2021 beschrijft het behandeladvies voor patiënten met r/r DLBCL na twee eerdere lijnen systemisch behandeling. Behandeling van r/r DLBCL vindt bij voorkeur in studieverband plaats. Buiten studieverband is voor patiënten met DLBCL (inclusief getransformeerd folliculair lymfoom (tFL) en PMBL) die tenminste twee eerdere lijnen systemische behandeling hebben gehad behandeling met anti-CD19 CAR-T cellen aangewezen, mits de patiënt voldoet aan de voorwaarden voor deze behandeling (zie tabel 1). De verschillende fasen van het behandelproces met CAR-T cellen zijn weergegeven in figuur 1.

Tabel 1: Inclusiecriteria voor de behandeling met CD19 CAR-T cellen.^[4]

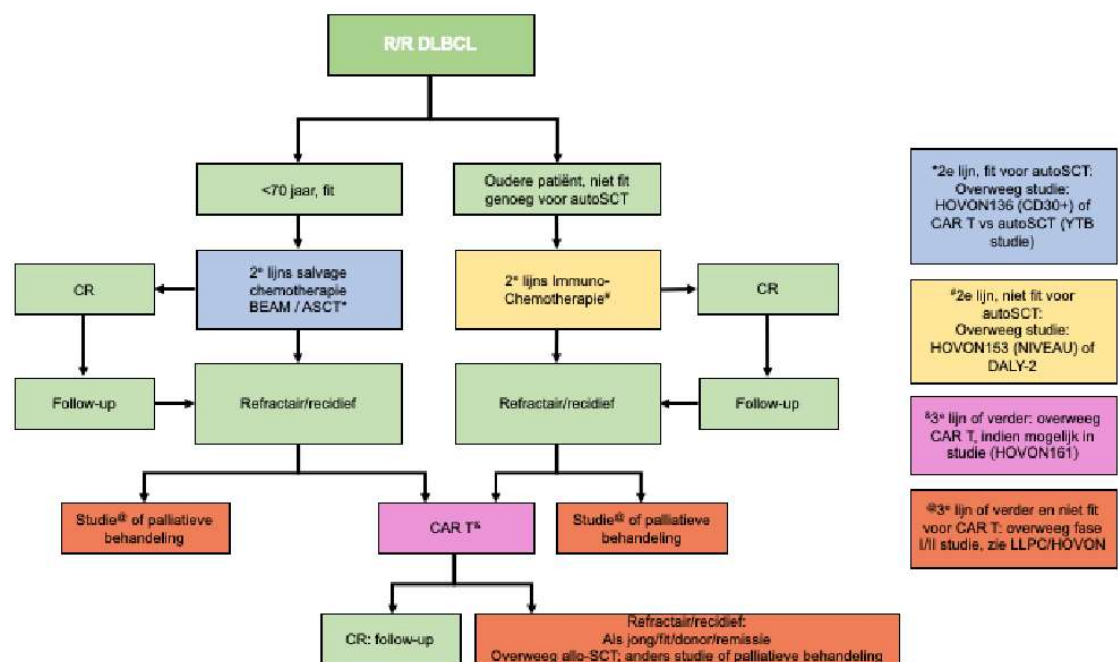
Inclusiecriteria	
1	Diagnose recidief DLBCL inclusief HGBCL, tFL en PMBL
2	Recidief/refractair na 2 of meer lijnen systemische therapie
3	Evalueerbare ziekte voor leukaferese
4	18 jaar of ouder
5	WHO PS 0 of 1, indien WHO 2 afhankelijk van oorzaak (bespreken in tumorboard)
6	Adequate nierfunctie (eGFR >60 ml/min; indien 40-60 ml/min bespreken in tumorboard)
7	Adequate leverfunctie (ASAT/ALAT/bili <2,5x ULN), tenzij t.g.v. lymfoom, dan 5x ULN EN geen leverfunctiestoornissen
8	Hematologische waarden: - ANC >1,0 x 10 ⁹ /l - ALC >0,1 x 10 ⁹ /l - trombocyten >50 x 10 ⁹ /l
9	Toxiciteit van eerdere behandelingen is hersteld tot ≤graad 1 (tenzij niet relevant, zoals alopecia)
10	Interval laatste systemische behandeling tot leukaferese 5x halfwaardetijd of ten minste 2 weken, welke korter is. Voor checkpointremmers 3 weken aanhouden. Interval laatste inname steroïden tot leukaferese ten minste 7 dagen en voor CAR-T-celinfusie ten minste 5 dagen
11	Patiënt kan de patiënteninformatie lezen of begrijpen en 'informed consent' geven voor de fereses en behandeling. Patiënt kan zich aan instructies houden
13	De patiënt beschikt over een mantelzorgverzorger die gedurende de periode na ontslag na infusie tot ten minste 28 dagen na infusie bij de patiënt kan verblijven
14	Behandelend arts schat in dat de ziekte gedurende de wachttijd voor leukaferese en voor infusie voldoende gestabiliseerd kan worden



Figuur 1: verschillende fasen in het CAR-T behandelproces.^[4]

Patiënten worden in Nederland behandeld in voor de behandeling gekwalificeerde CAR T-cel behandelcentra volgens een landelijk behandelprotocol. Ook vindt er registratie plaats in de EBMT database (zoals vereist door de EMA bij registratie) en een landelijke database en CART-celbiobank.

De HOVON lymfoom werkgroep maakt geen onderscheid tussen de twee geregistreerde anti-CD19 CAR-T's tisa-cel en axi-cel bij de behandeling van r/r DLBCL na twee of meer eerdere lijnen systemische behandeling. Beide behandelingen worden aanbevolen, omdat volgens de werkgroep zowel de registratiestudie van tisa-cel als de registratiestudie van axi-cel aantonen dat het gaat om een mogelijke curatieve behandeloptie bij patiënten voor wie geen reguliere behandelopties beschikbaar zijn. De plaatsbepaling van anti-CD19 CAR-T celbehandeling in het behandelalgoritme van patiënten met r/r DLBCL is aangegeven in figuur 2.



Figuur 2. De plaatsbepaling van CART-cel behandeling in het behandelalgoritme van patiënten met r/r DLBCL die tenminste twee eerdere lijnen systemische behandeling hebben gehad.^[3]

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet tisagenlecleucel (Kymriah®) bij recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1

PICO

Tabel 2: PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (r/r DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie
Interventie	Tisagenlecleucel (Kymriah®)
Controle-interventie	Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)
Cruciale uitkomsten	Algehele overleving (OS) Progressie vrije overleving (PFS) Kwaliteit van leven Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten.
Relevante follow-up duur	≥ 24 maanden ^a
Studiedesign	Observationeel onderzoek ^b

^a De beroepsgroep heeft aangegeven een plateau in de overlevingscurve na 2 jaar (24 maanden) als meer relevant te zien dan de mediane overleving. In de ESMO (en HOVON) richtlijn staat vermeld dat een recidief na een periode van 2 jaar bijna niet voorkomt en dit als curatie gezien kan worden. Dit is volgens de beroepsgroep het doel van de behandeling. Daarnaast zijn lange termijn gegevens voor de vergelijkende behandeling met axi-cel beschikbaar (mediaan > 2 jaar).

^b Zowel tisa-cel als axi-cel zijn geregistreerd op basis van een enkelarmige studie. In de eerdere beoordelingen van tisa-cel en axi-cel bij bovengenoemde indicatie is door het Zorginstituut beredeneerd dat een gerandomiseerd onderzoek moeilijk is uit te voeren vanwege het kleine indicatiegebied en omdat er geen aangewezen behandeling bestond voor patiënten met r/r DLBCL na twee systemische lijnen chemotherapie (de controlegroep heeft veel varianten) waarbij sprake is van een slechte prognose. Zowel tisa-cel als axi-cel zijn indirect vergeleken met historische controlecohorten.

Voor het bepalen van het geschikte studiedesign voor de vergelijking tussen tisa-cel en axi-cel is aan de hand van de passend onderzoek vragenlijst beoordeeld welk studiedesign wenselijk en haalbaar is. Het Zorginstituut oordeelt dat in deze fase geen direct vergelijkende gerandomiseerde studies verwacht kunnen worden omdat tisa-cel en axi-cel parallel aan elkaar zijn ontwikkeld en onderzocht.

2.1.2

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Algehele overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS)

De cruciale uitkomstmaat voor gunstige effecten is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van de algehele overleving. Progressievrije overleving wordt beschouwd als een tweede relevante uitkomstmaat. PFS wordt gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak. Indien doorslaggevende gegevens over OS beschikbaar zijn zal rapportage van PFS slechts descriptief zijn.

Klinische relevantiegrens: In de initiële beoordeling van tisa-cel en axi-cel werden de PASKWIL criteria voor solide tumoren als indicatie genomen voor een klinisch relevant effect (verschil in mediane OS/PFS > 12 weken of een relatief effect met een HR < 0,7).

De beroepsgroep heeft echter aangegeven een plateau in de overlevingscurve na 2 jaar (24 maanden) als meer relevant te zien dan de mediane OS/PFS. In de ESMO en HOVON richtlijn staat vermeld dat een recidief na een periode van 2 jaar bijna niet voorkomt en dit als curatie gezien kan worden. Dit wordt tevens onderbouwd met gegevens uit de literatuur.^[5] Dit is het doel van de behandeling volgens de beroepsgroep.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt ook beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Deze wordt bij voorkeur gemeten met een generiek en ziektespecifiek instrument. De SF-36 is een generiek instrument waarin de levenskwaliteit beoordeeld wordt in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). De Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-LYM) daarentegen is een ziektespecifiek instrument.

Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten

De incidentie van ernstige (graad 3-4) interventie-gerelateerde ongunstige effecten wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Het aantal stakers van de behandeling is niet van toepassing vanwege de éénmalige toediening.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in oktober 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over tisagenlecleucel en axicabtagene cilocleucel bij recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL). De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Gerandomiseerd onderzoek
2. Observationeel onderzoek

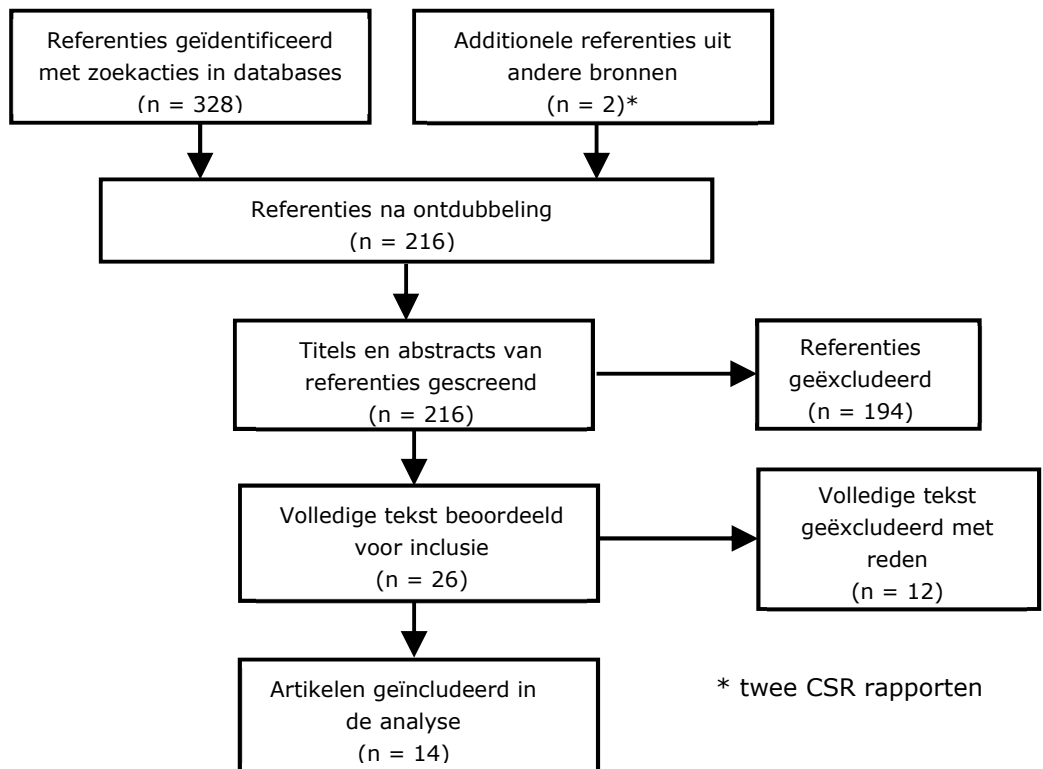
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen
2. Niet-systematische reviews; beschouwende artikelen

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 328 referenties, waarvan 12 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er zijn 14 studies geïncludeerd;

- 2 publicaties naar de lange termijn effecten van tisa-cel (JULIET studie) en axi-cel (ZUMA-1 studie).^[6-7]
- 2 publicaties met indirecte vergelijkingen ('matching adjusted indirect comparison' MAICs) tussen de lange termijn effecten van tisa-cel (JULIET studie) en axi-cel (ZUMA-1 studie).^[8-9]
- 2 clinical study reports met een update t.a.v. de follow-up van eerder gepubliceerde en door het Zorginstituut beoordeelde indirecte vergelijkingen (MAICs) tussen tisa-cel (JULIET studie) en de historische controlecohorten (CORAL, SCHOLAR-1).
- 2 publicaties naar het effect van tisa-cel (JULIET studie) en axi-cel op de kwaliteit van leven.^[10-11]
- 6 publicaties van observationele niet-gecontroleerde studies naar inzet van tisa-cel en axi-cel in de dagelijkse praktijk (proportie die CAR-T infusie kon ontvangen na afarese, tijd tussen afarese en infusie, inzet van overbruggingstherapie voor infusie).^[12-17]

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Registratiestudies met lange termijn follow-up

Sinds de initiële beoordeling zijn de lange termijn gegevens uit de enkelarmige klinische JULIET studie gepubliceerd voor het effect van tisa-cel na infusie (mITT) op de algehele overleving, de progressievrije overleving en ongunstige effecten. De mediane follow-up bedraagt 40,3 maanden, ten opzichte van een mediane follow-up van 14 maanden ten tijde van de initiële beoordeling.

Voor axi-cel zijn tevens lange-termijn gegevens gepubliceerd voor dezelfde uitkomsten (ZUMA-1 mITT) met een mediane follow-up van 27-39 maanden.^{[6][7]}

De JULIET en ZUMA-1 studies kennen verschillen in studieopzet. Deze verschillen staan samengevat in tabel 3. Voor een uitgebreide beschrijving van de baselinekarakteristieken wordt verwezen naar bijlage 5.

Tabel 3. Vergelijking enkelarmige fase II registratiestudies van tisa-cel en axi-cel. ^[6-7]		
	Tisa-cel (JULIET)	Axi-cel (ZUMA-1)
Afereze en inclusie moment	Afereze – infusie (119 dagen) n = 217 screened + afereze n = 165 geïncludeerd (ITT) n = 111 infusie (mITT)	Afereze – infusie (23 dagen) n = ? screened n = 119 geïncludeerd (ITT) n = 108 infusie (mITT) waarvan n = 101 evalueerbaar voor effectiviteit
meetmoment baseline-karakteristieken	baseline-meting: bij study entry	baseline-meting: meest recent vóór conditionering chemotherapie
	<p>Tisa-cel: JULIET</p> <p>Axi-cel: ZUMA-1</p>	
Overbruggings-therapie	Toegestaan (90%)	Niet toegestaan (0%)
Conditionering Chemotherapie	74% fludarabine-cyclofosfamide (25 mg/m ² en 250 mg/m ² voor 3 dagen); 19% bendamustine; 7% geen conditionering	100% fludarabine-cyclofosfamide (30 mg/m ² en 500 mg/m ² voor 3 dagen)

Stamcel transplantatie na infusie	6%	11%
Her-behandeling met CAR-T	0%	9%
Refractaire ziekte vs. relaps	Refractaire ziekte: 54% Relaps: 45% Definitie van relaps: na de laatste behandellijn, onafhankelijk van het tijdstip	Refractaire ziekte: 79% Relaps: 21% Definitie van relaps: binnen 12 maanden na een autologe stamceltransplantatie
Definitie uitkomst-maten	Respons primair beoordeeld door onafhankelijk review committee Ongunstige effecten: Periodiek gemeten tot aan de 12-maanden visit, en geselecteerde ongunstige effecten tot aan de 60 maanden visit Cytokine release syndroom (CRS): Penn gradering systeem; resulteert in een hogere proportie met ernstigere graad CRS dan Lee gradering	Respons primair beoordeeld door onderzoeker Ongunstige effecten: Periodiek gemeten tot aan de 3-maanden visit, en geselecteerde ongunstige effecten tot aan de 24 maanden visit of tot ziekteprogressie Cytokine release syndroom (CRS): Lee gradering systeem

ITT en mITT populaties JULIET / ZUMA-1

De ITT populatie omvat iedere geïncludeerde patiënt in de studie. Onafhankelijk of de patiënt tisa-cel of axi-cel heeft ontvangen of niet.

De mITT populatie omvat die geïncludeerde patiënten die daadwerkelijk zijn behandeld met tisa-cel of axi-cel.

Verschillen in het studie-design in combinatie met voor tisa-cel een probleem in de productiecapaciteit ten tijde van de JULIET studie (resultierend in wachttijd) zijn van invloed op de interpretatie van de ITT/mITT analyses.

In de JULIET studie werden patiënten kort nadat zij zich voor de eerste maal hadden gepresenteerd bij de onderzoeker direct geïncludeerd. Dit was onafhankelijk van de beschikbaarheid van een productieslot voor tisa-cel. In geval van een productiecapaciteitsissue kon wachttijd ontstaan. Mocht de patiënt te slecht zijn om tisa-cel te kunnen ontvangen of inmiddels zijn komen te overlijden, dan wordt deze patiënt binnen de JULIET studie als non-responder binnen de ITT populatie opgenomen.

In de ZUMA-1 studie moest met includeren van een patiënt gewacht worden totdat een productietijdslot beschikbaar was. Dus op het moment dat de patiënt zich presenteert bij de onderzoeker werd de patiënt *niet* geïncludeerd. Mocht de patiënt op het moment dat een productieslot beschikbaar kwam in een dusdanig slechte conditie verkeren, of mogelijk zelfs al overleden zijn, dan hoefde de patiënt niet meer geïncludeerd te worden (niet opgenomen in ITT populatie).

Van een studie met een bredere inclusie en langere periode tot aan infusie zal men

een hogere mortaliteit verwachten tussen inclusie en infusie dan bij een opzet waarbij meer selectief wordt ingesloten om de tijd tot aan infusie te verkorten.

MAICs registratiestudies^[8,9]

Er zijn verschillende gematchte indirecte vergelijkingen (MAICs) tussen de registratiestudies van tisa-cel en axi-cel gepubliceerd (patiënt-level data voor tisa-cel (JULIET) t.o.v. geaggregeerde data voor axi-cel (ZUMA-1), en tevens andersom). Dit betreffen analyses tussen de effecten op de algehele overleving, graad ≥ 3 cytokine release syndroom (CRS) en graad ≥ 3 neurologische events na infusie. Ook is in een sensitiviteitsanalyse getracht te corrigeren voor het verschil in overbruggingstherapie. Het betreffen analyses over een periode tot 32 maanden.

Observationele studies^[12-17]

Vershillende observationele (register) studies kunnen inzicht geven in de haalbaarheid van de behandeling met tisa-cel en axi-cel in de praktijk. Met haalbaarheid wordt bedoeld de tijd tussen afarese en infusie; vanwege de slechte prognose van r/r DLBCL patiënten zal een toenemende tijd hiertussen van negatieve invloed zijn op de proportie die een CAR-T infusie kan ontvangen en derhalve op het effect van CAR-T behandeling op overleving. Daarnaast kunnen deze studies inzicht geven in de inzet van overbruggingstherapie in de praktijk voor infusie van tisa-cel en axi-cel.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Checklist for Case Series van de Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

<Uitkomstmaat 1>

Algehele overleving

Discussiepunten initiële beoordeling van tisa-cel – vergelijking met herindiening

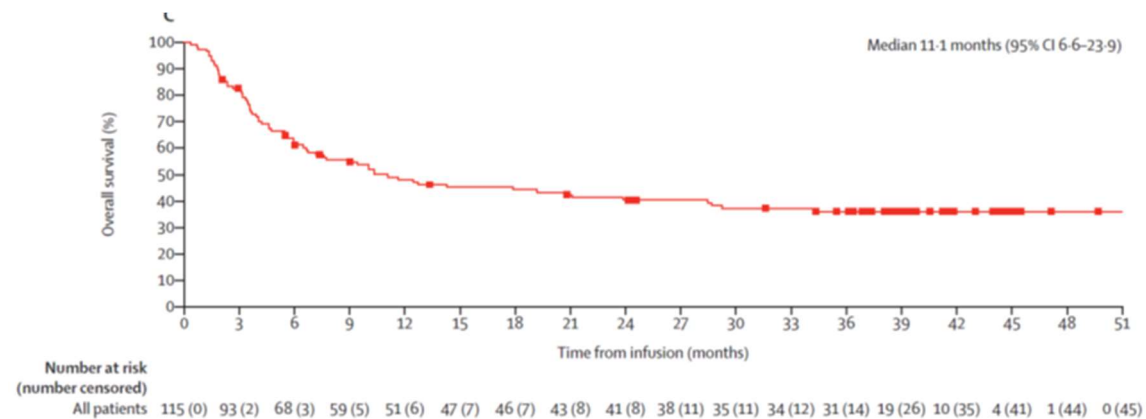
1. Plateau in overlevingscurve

Een van de kritiepunten van het Zorginstituut betrof de immature gegevens omtrent de algehele overleving (OS) waardoor geen uitspraak kon worden gedaan over een eventueel plateau in de overlevingscurve. Deze gegevens zijn geüpdatet naar aanleiding van een nieuwe OS-analyse op basis van 3 jaar follow-up (40 maanden [IQR 38 – 43]), in plaats van 1 jaar follow-up.^[6]

Figuur 3 geeft de Kaplan-Meijer curve weer op basis van de 3-jaars follow-up data na infusie (mITT). De overlevingskans tot 12 en 24 maanden na infusie betrof

respectievelijk 48% (39-57%) en 40% (31-49%).^[6,18]

Door deze langere follow-up wordt er een plateau zichtbaar voor de overleving.



Figuur 3: Kaplan-Meier curve algehele overleving voor tisa-cel met 3-jaars follow-up na infusie (mITT).^[6]

In een update van eerder gepubliceerde gematchte indirecte vergelijkingen met historische controlecohorten (CORAL en SCHOLAR-1) met nu langere follow-up (mediane follow-up van 40 maanden) is tisa-cel na infusie (mITT) geassocieerd met een 34-44% lager risico op overlijden ten opzichte van behandeling met salvage chemotherapie evt. gevolgd door stamceltransplantie.

In de meest conservatieve ITT analyse waarbij slechts 67% van de geïncludeerde JULIET studiepopulatie een infusie kreeg vanwege de lange wachttijd tot infusie was het risico op overlijden respectievelijk 24-35% lager dan de controlebehandeling (zie tabel 4).

Tabel 4. Gematchte indirecte vergelijkingen met historische controlecohorten – lange termijn follow-up				
	Tisa-cel vs. SCHOLAR-1 ¹		Tisa-cel vs. CORAL ²	
	Mediane OS	Relatief effect	Mediane OS	Relatief effect
ITT	8,3 vs 6,3 maanden	HR 0,76 (95% BI: 0,58 – 0,99)	8,4 vs 5,8 maanden	HR 0,65 (95% BI: 0,51 – 0,83)
mITT	11,7 vs 6,3 maanden	HR 0,66 (95% BI: 0,49 – 0,89)	11,2 vs 5,8 maanden	HR 0,56 (95% BI: 0,43 – 0,74)

¹ MAIC met variabelen geslacht, IPI-score (<2), primair refractair (ja, nee), refractair ≥2 lijnen chemotherapie (ja, nee)

² MAIC met variabelen geslacht, IPI-score (<3 vs. ≥3), ASCT als meest recente therapie, refractair op laatste behandellijn (ja, nee)

mITT / ITT

Het Zorginstituut concludeert op basis van nieuw verschenen observationele studies dat het effect uit de ITT analyse van de JULIET studie een te conservatieve schatting geeft voor het effect van tisa-cel in de praktijk.

Ten aanzien van de interpretatie van een effectschatter uit de mITT of ITT analyse uit de JULIET studie is de haalbaarheid van infusie met tisa-cel in de praktijk van belang. Met haalbaarheid wordt bedoeld de tijd tussen afarese en infusie; vanwege de slechte prognose van r/r DLBCL patiënten zal een toenemende tijd hiertussen van negatieve invloed zijn op de kans om daadwerkelijk een infusie te krijgen en is

daarmee van negatieve invloed op het effect van CAR-T behandeling op overleving (zie ook paragraaf 3.2 ITT/mITT).

De haalbaarheid van infusie met tisa-cel in de praktijk is beter dan in de JULIET studie; 82 – 87% kon tisa-cel ontvangen (t.o.v. slechts 67% in de JULIET studie) na een mediane wachttijd vanaf afarese van 46-53 dagen (t.o.v. 119 dagen in de JULIET studie). De mediane OS na infusie van tisa-cel bedraagt in deze observationele studies 11-13 maanden in populaties die wat betreft baselinekarakteristieken grotendeels overeenkomen met de JULIET studie.^[12-13] Op basis van ervaring met tisa-cel voor r/r/ B-cel ALL in Nederland bedraagt de tijd tussen afarese en infusie stabiel over de tijd 32 dagen. De SmPC vermeldt een tijd van productie, vrijgifte en levering van 3-4 weken.

2. Overbruggingstherapie

Een tweede belangrijk kritiekpunt was de onzekerheid over het losstaande effect van tisa-cel ten opzichte van overbruggingstherapie (90% kreeg overbruggingstherapie in de JULIET studie).

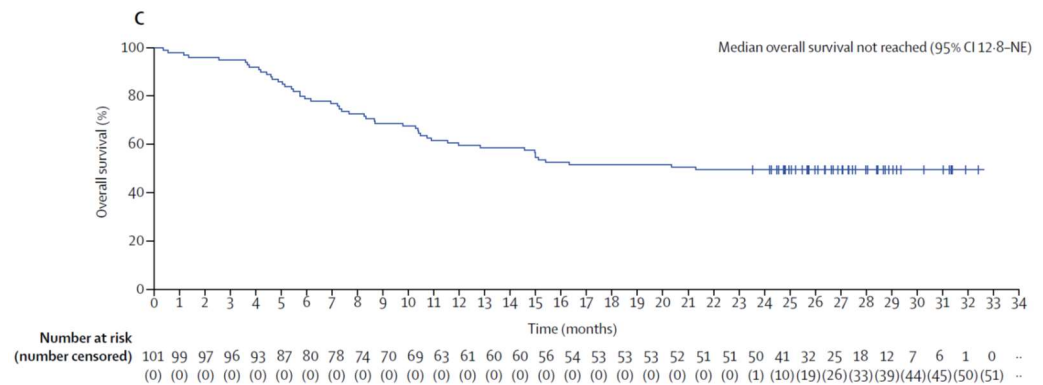
- Op basis van nieuw verschenen publicaties blijkt dat overbruggingstherapie in de praktijk zeer vaak wordt toegepast vóór infusie van tisa-cel (87 – 97%).^[12-14] De studiepopulatie uit de JULIET studie is daarmee representatief voor de praktijk.
- In een analyse van de 7 patiënten die in de JULIET studie een complete respons bereikten na overbruggingstherapie en vóór tisa-cel infusie, hadden allen een langdurige complete respons (gemeten over een periode van 14,5 maanden hadden alle patiënten op maand 3 nog een complete respons en 5/7 bleven progressievrij gedurende 12 maanden).^[19] Op basis van deze gegevens en volgens klinische experts is het zeer onwaarschijnlijk dat zulke langdurige responsen worden bereikt met alleen overbruggingstherapie.
- De noodzaak voor inzet van overbruggingstherapie lijkt, op basis van nieuw verschenen observationele studies, gerelateerd aan een selectie van patiënten met een ongunstigere prognose. Patiënten die overbruggingstherapie nodig hebben, hebben een grotere kans op het hebben van de belangrijke ongunstige prognostische factoren waaronder IPI-score ≥ 3 , verhoogd lactaat dehydrogenase (LDH) en een grote tumorbulk; er werd een significant verschil in OS en PFS geobserveerd tussen de groepen met/zonder overbruggingstherapie na afarese.^[17] In een andere studie was het risico op overlijden 1,7 keer hoger (95% BI: 1,04 – 2,70) voor patiënten die overbruggingstherapie kregen vóór infusie van axi-cel ten opzichte van patiënten die geen overbruggingstherapie kregen.^[16] Dit effect werd gezien in een multivariabel model onafhankelijk van ziektestadium, ECOG status, geslacht, hoog LDH, hoog bilirubine.

Conclusie:

Op basis van aanvullende gegevens wordt geconcludeerd dat toediening van tisa-cel resulteert in een plateau in de overlevingscurve over een mediane follow-up duur van 40 maanden; 12, 24, en 36 maanden na infusie van tisa-cel (mITT) is de kans op overleving respectievelijk 48%, 40%, en 36%. Ten opzichte van de historische controlecohorten en over een mediane follow-up duur van 40 maanden is de kans op overlijden 34-44% lager. De studiepopulatie (mITT) uit de JULIET studie is representatief voor de praktijk; overbruggingstherapie wordt veelvuldig ingezet in de praktijk en het is onwaarschijnlijk dat overbruggingstherapie verantwoordelijk is voor het langdurige effect op de algehele overleving.

Indirecte vergelijking met axi-cel

In de ZUMA-1 studie bedroeg de overlevingskans tot 12 en 24 maanden na infusie van axi-cel (mITT) respectievelijk 59% (49-68%) en 51% (40-60%) over een mediane follow-up periode van 27,1 maanden (zie figuur 4).^[7,18]



Figuur 4: Kaplan-Meijer curve algehele overleving voor axi-cel met mediane follow-up duur van 27,1 maanden na infusie (mITT).

MAICs registratiestudies

Afhankelijk van de variabelen waarvoor in de MAIC wordt gecorrigeerd varieert het risico op overlijden over een periode van 36 maanden na infusie van tisa-cel vs. axi-cel tussen HR 1.90 (95% BI: 1.28, 2.82) en HR 2.27 (1.47, 3.45). In een analyse waar het effect van tisa-cel werd gemodelleerd voor patiënten die geen overbruggingstherapie ontvingen (10% van de JULIET studiepopulatie) bedroeg de HR voor tisa-cel vs. axi-cel echter 0.75 (95% BI: 0.48, 1.18).

Zoals reeds vermeld bestaan er belangrijke verschillen in studieopzet tussen de registratiestudies van tisa-cel en axi-cel (zie paragraaf 3.2).

De belangrijkste verschillen betreffen het verschil in inclusiecriteria voor wel/niet toestaan van overbruggingstherapie (90% tisa-cel, 0% axi-cel), vervolgbehandeling met 2^e infusie of stamceltransplantatie (0% en 6% [totaal 6%] tisa-cel; 9% en 11% [totaal 20%] axi-cel) en de verschillen in tijd tussen de inclusieperiode tot infusie. Dit laatste heeft tevens implicaties voor de vergelijking tussen baselinekarakteristieken die voor tisa-cel bij study entry zijn bepaald (IPI-score, ziektestadium; mediaan 119 dagen voor infusie) maar die kunnen zijn veranderd op het moment van infusie. Het is aannemelijk dat deze karakteristieken gedurende deze periode zijn verslechterd. Zie voor een overzicht van deze en overige verschillen in tabel 1.

Voor genoemde verschillen kan niet worden gecorrigeerd d.m.v. matching in een indirecte vergelijking waardoor er zeer weinig vertrouwen is in de gerapporteerde effectschattingen uit de MAICs (zie GRADE tabel).

Gelet op de hoge frequentie van inzet van overbruggingstherapie in de praktijk, wordt geconcludeerd dat de studiepopulatie uit de JULIET studie met tisa-cel representatiever is dan de studiepopulatie uit de ZUMA-1 studie met axi-cel.

Gradeconclusie:

Verschillen in studieopzet, waaronder m.n. het wel/niet toestaan van overbruggingstherapie, beletten het maken van een valide indirecte vergelijking van het effect van tisa-cel en axi-cel op de algehele overleving in de registratiestudies (zeer laag vertrouwen in bewijs). Geconcludeerd wordt dat de studiepopulatie uit de JULIET studie met tisa-cel representatiever is voor de praktijk dan de

studiepopulatie uit de ZUMA-1 studie met axi-cel.

<Uitkomstmaat 2>

Kwaliteit van leven

In een exploratieve analyse van de JULIET studie werd kwaliteit van leven beoordeeld middels de SF-36 en FACT Lym schalen. ^[10] De meetmomenten waren voorafgaand aan behandeling (baseline; ingevuld door 94%), op 3, 6, 12 en 18 maanden na infusie. De mediane follow up was 19.3 maanden. Er was een verbetering (>MCID) in de FACT scores en in 5 v.d. 8 domeinen van de SF-36 schaal te zien die bleven bestaan tot 18 maanden na infusie.

Het effect van axi-cel op de kwaliteit van leven is gerapporteerd in een prospectieve enkelarmige observationele studie (n=103) middels de PROMIS-29 score vóór infusie en 90 dagen na infusie. Er waren significante verbeteringen in fysiek functioneren en moeheid en een reductie in pijn. Angst verslechterde significant. Het is onbekend of deze veranderingen klinisch relevant zijn. ^[11]

Deze resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Aangezien de meeste ongunstige effecten optreden binnen de eerste 3 maanden na infusie is het effect hiervan op de KvL niet goed zichtbaar (eerste meetmoment 3 maanden/90 dagen na infusie). Daarnaast zijn er veel missende data. In de tisa-cel studie zijn de kwaliteit van leven gegevens alleen beschikbaar voor patiënten met een respons (op 3 maanden na infusie ingevuld door 76% van de patiënten met een respons (beslaat 41% van de totale studiepopulatie) tot 65% van de patiënten met tot op dat moment een complete respons op maand 18). In de axi-cel studie missen data voor meer dan 33% van de patiënten na infusie.

Tot slot wordt de interpretatie van KvL data bemoeilijkt door de enkelarmige (en inherent aan de interventie; niet-geblindeerde) studieopzetten.

Gradeconclusie:

De effecten van zowel tisa-cel als axi-cel op de kwaliteit van leven zijn onzeker en het is zeer onzeker hoe deze effecten zich tot elkaar verhouden (zeer lage kwaliteit van bewijs).

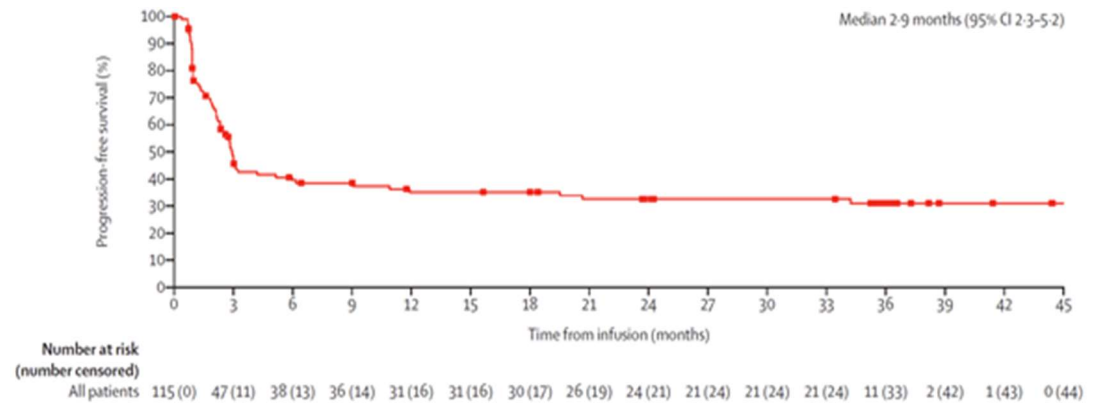
3.3.1 *Overige overwegingen*

Indirecte vergelijkingen met historische controlecohorten

Gezien de aard van de indirecte vergelijkingen met historische controles bestaat onzekerheid over de precieze grootte van het effect van tisa-cel en axi-cel op de algehele overleving ten opzichte van de historische controlecohorten vanwege een hoog risico op bias. Dit is uitgebreid besproken in de initiële beoordelingsrapporten van tisa-cel en axi-cel (vanwege gebrek aan data van de historische controles kon er niet voor alle prognostische variabelen worden gecorrigeerd; zie initiële beoordelingsrapporten tisa-cel en axi-cel). Voor tisa-cel waren er belangrijke additionele kritiepunten welke in deze herbeoordeling voldoende zijn weerlegd (immature data, grote uitval tussen inclusie en infusie[mITT vs ITT] en invloed van overbruggingstherapie). Tevens wordt nu op basis van aanvullende data geconcludeerd dat de studiepopulatie uit de JULIET studie met tisa-cel representatiever is voor de praktijk dan de studiepopulatie uit de ZUMA-1 studie met axi-cel.

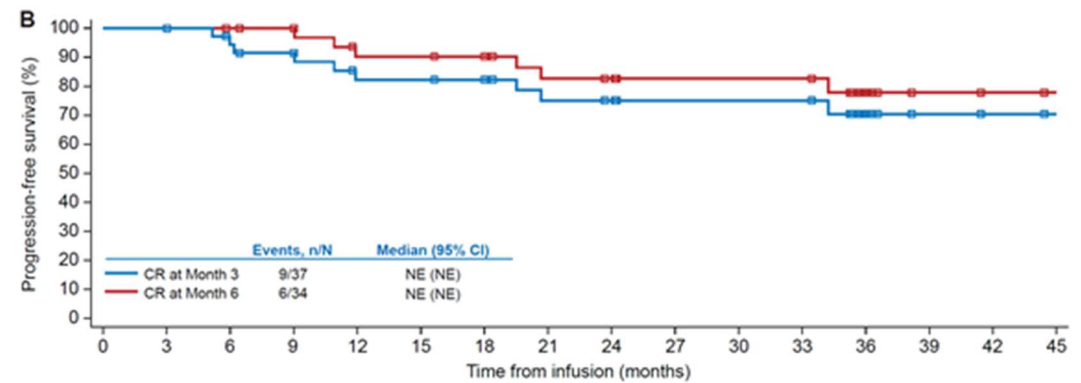
Progressievrije overleving

In de JULIET studie was ook voor de geschatte PFS een plateau te zien bij een mediane follow-up van 40,3 maanden; deze was 35,2% op 12 maanden, 32,7% na 24 maanden en 31,0% op 36 maanden na infusie (mITT) (zie figuur 5).



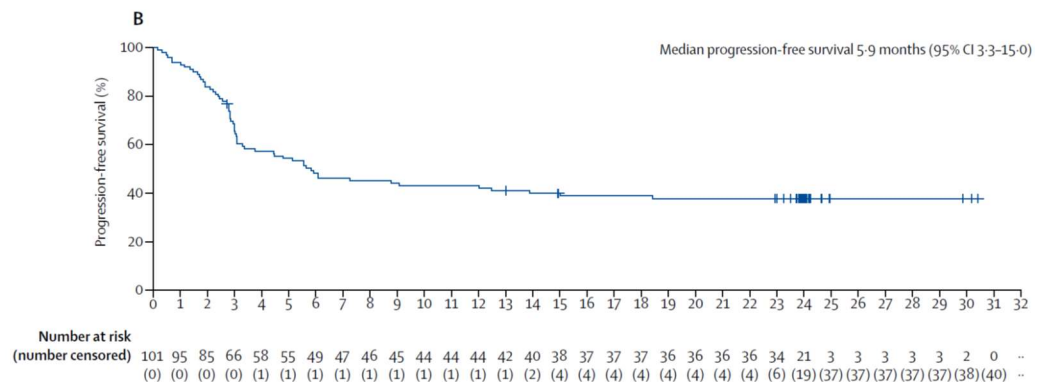
Figuur 5: Tisa-cel, geschatte PFS na infusie voor gehele cohort. Mediane follow up 40,3 maanden (JULIET, mITT).

In totaal had 39% van de studiepopulatie een complete respons (beoordeeld door een onafhankelijke centrale review commissie) na infusie van tisa-cel. De mediane PFS was nog niet bereikt voor die patiënten met een CR op 3 en/of 6 maanden (zie figuur 6). Ook de mediane OS was nog niet bereikt voor die patiënten met een CR op 3 en/of 6 maanden.



Figuur 6: Tisa-cel, geschatte PFS voor patiënten met CR op 3 of 6 maanden na infusie. Mediane follow up 40,3 maanden (JULIET).

In de ZUMA-1 studie was er na infusie van axi-cel tevens een plateau in de PFS curve zichtbaar (zie figuur 7). 58% van de patiënten had een complete respons (primair zoals bepaald door de onderzoeker; 54% zoals bepaald door onafhankelijke centrale review commissie). De mediane overleving na een CR werd tevens niet bereikt over een periode van 27 maanden.



Figuur 7: Axi-cel, geschatte PFS na infusie voor gehele cohort. Mediane follow up 27 maanden (mITT) (ZUMA-1).

Zoals reeds vermeld voor de uitkomstmaat algehele overleving is een indirecte vergelijking tussen de effecten op PFS uit deze studies niet valide vanwege verschillen in studieopzet en populaties.

Vergelijkende retrospectieve single-center observationele studie

In een retrospectieve, singel-center observationele studie is de werkzaamheid van tisa-cel (n=33) met axi-cel (n=28) vergeleken bij volwassen patiënten met r/r DLBCL.^[14] De patiënten die tisa-cel kregen waren zeer vergelijkbaar met de patiënten die axi-cel toegediend kregen (in beide gevallen werd overbruggingstherapie zeer vaak ingezet; 97%); de keuze voor tisa-cel of axi-cel was enkel afhankelijk van de beschikbaarheid van een productieslot. In totaal kreeg 13% na afarese uiteindelijk geen CAR-T infusie.

Uitkomsten waren ORR en CR op maand 1 en maand 3 na infusie en OS / PFS over een mediane periode van 5,7 maanden na infusie. Voor ORR en CR waren weinig missende data op maand 1 (n=2; 3%) oplopend tot 9% op maand 3 (n=5). Hoe dit uitvalt voor overleving > maand 3 is onbekend. De responspercentages lijken gelijkwaardig tussen tisa-cel en axi-cel (zie tabel 5) en ook was er geen significant verschil in mediane PFS tussen tisa-cel en axi-cel (p = 0,24) of OS (p= 0,21) met een gerapporteerde mediane PFS van 3,0 maanden [95% BI: 2,8 – 8,8] en OS van 11,8 maanden [95% BI, 6.0-12.6 maanden] voor de totale studiebevolking. Deze resultaten dienen echter met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd vanwege het retrospectieve design waarbij de hoeveelheid missende data > 3 maanden onbekend is, de kleine populatie en korte follow-up (voor OS).

Tabel 5: uitkomsten ORR voor de tisa-cel arm en axi-cel arm in de retrospectieve studie.^[14]

n (%)	At 1-month ^a			At 3-month ^b		
	Tisa-cel n = 31 ^a	Axi-cel n = 28 ^a	Total n = 59 ^a	Tisa-cel n = 31 ^b	Axi-cel n = 25 ^a	Total n = 56 ^b
ORR	19 (61)	18 (64)	37 (63)	13 (42)	12 (48)	25 (45)
CR	15 (48)	13 (46)	28 (48)	12 (39)	10 (40)	22 (39)
PR	4 (13)	5 (18)	9 (15)	1 (3)	2 (8)	3 (5)
SD/PD	12 (39)	10 (36)	22 (37)	18 (39)	13 (52)	31 (55)

Note: Missing data at month 1: n = 2 (one patient died of toxicity before M1, and one patient was in the intensive care unit with no possibility to perform PET evaluation).

Missing data at month 3: n = 5 (one patient died of toxicity before M1, and four patients had a follow-up shorter than 3 months).

3.4 Ongunstige effecten

Tisagenlecleucel

De veiligheid van tisa-cel is gebaseerd op 115 patiënten met r/r DLBCL die met tisa-cel behandeld zijn in de pivotale fase II studie JULIET.^[2] De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen ($\geq 25\%$) waren cytokine-*release*-syndroom (57%), infecties (58%), pyrexie (35%), diarree (31%), misselijkheid (29%), vermoeidheid (27%) en hypotensie (25%). Op lange termijn komen de ongunstige effecten van tisa-cel overeen met de ongunstige effecten op korte termijn. Met langere termijn follow-up zijn er namelijk geen nieuwe, onverwachte ongunstige effecten geobserveerd.

Axicabtagene ciloleucel

De veiligheid van axi-cel is gebaseerd op 108 patiënten met r/r DLBCL die in de pivotale fase II studie ZUMA-1 behandeld zijn met axi-cel.^[20] De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren encefalopathie (22%), infecties met niet-gespecificeerde pathogenen (16%), bacteriële infecties (6%), febrile neutropenie (6%), virusinfecties (5%) en pyrexie (5%).

Het bijwerkingenprofiel van tisa-cel komt voor het grootste deel overeen met axi-cel. Dit bijwerkingenprofiel wordt gekenmerkt door ongunstige voorvallen van infecties, immuunsysteem-aandoeningen (cytokine-*release*-syndroom), zenuwstelselaandoeningen en bloed- en lymfestelselaandoeningen. De meest frequent voorkomende ongunstige effecten van tisa-cel en axi-cel zijn vermeld in tabel 6.

Ernstige (graad 3-4) interventie gerelateerde ongunstige effecten

Graad 3 of 4 ongunstige effecten waarvan aangenomen wordt dat deze gerelateerd zijn aan tisa-cel infusie kwamen voor bij 73 van de 115 patiënten (63,5%).^[6] De incidentie van ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten op lange termijn komt overeen met de incidentie op korte termijn (70/111; 63%). Ernstige ongunstige effecten treden vaker op in de eerste 8 weken post-tisa-cel infusie (49,5%) dan >8 weken tot een jaar na infusie (29,2%).^[21] De incidentie van een graad 3 of 4 interventie gerelateerde ongunstige effect voor axi-cel is 64,9% (69/108 patiënten).^[7] Het relatieve risico is 0,99 (95% BI: 0,81 – 1,21). Het vertrouwen in het bewijs is laag vanwege een hoog risico op bias gezien de naïeve indirecte vergelijking van enkelarmige studies.

Gradeconclusie:

De incidentie van ernstige interventie-gerelateerde (graad 3-4) verschilt mogelijk (laag vertrouwen in het bewijs) niet klinisch relevant na infusie van tisa-cel of axi-cel.

De meest voorkomende (>10%) niet-hematologische graad 3 of 4 bijwerkingen van tisa-cel waren cytokine-*release*-syndroom (23%) en infecties (34%). Voor axi-cel zijn dat encefalopathie (31%), infecties met niet-gespecificeerde pathogenen (19%) en cytokine-*release*-syndroom (11%). Deze worden in de volgende alinea's uitgebreid besproken.

Cytokine-release-syndroom (CRS)

Achtergrond

De vaakst voorkomende tekenen of symptomen van CRS zijn pyrexie, hypotensie, hypoxie, tachycardie en rillingen. Ernstige bijwerkingen die zich kunnen voordoen met CRS zijn onder andere acuut nierletsel, atriumfibrilleren, ventriculaire tachycardie, hartstilstand, hartfalen, capillairleksyndroom, hypotensie, hypoxie en hemofagocytair lymfhistiocytose/macrofaagactivatiesyndroom.^[1]

Incidentie

De incidentie van graad 3 of hoger cytokine-*release*-syndroom voor tisa-cel met langere termijn follow-up komt overeen met de eerder gerapporteerde korte termijn gegevens, namelijk 23% met een mediane tijd tot herstel van 7 dagen.^[6] De incidentie van graad 3 of hoger CRS bij axi-cel is 11% met eveneens een mediane tijd tot herstel van 7 dagen.^[7] Het verschil in de hogere incidentie bij patiënten die tisa-cel kregen ten opzichte van patiënten die axi-cel kregen kan mogelijk verklaard worden door de verschillende graderingscriteria die toegepast werden in de JULIET en ZUMA studie. In de JULIET studie werd namelijk de *Penn-scale* toegepast en in de ZUMA studie de *Lee-scale*. Het toepassen van de *Penn-scale* leidt tot een overschatting van het graderen van CRS graad 3 of hoger voorvallen ten opzichte van andere graderingscriteria. In de *matching adjusted indirect comparison* van Oluwole et al. werd hiermee rekening gehouden door de CRS gradering van de JULIET studie te herwaarderen volgens de Lee-schaal in een post hoc analyse. Hieruit volgt dat de er geen verschil is in het optreden van een graad 3 of hoger CRS in de gematchte axi-cel ten opzichte van de tisa-cel groep (RR 0,54; 95%-BI 0,20-1,44).^[8]

Neurologische ongunstige effecten

Achtergrond

De meest voorkomende tekenen of symptomen die samenhangen met de neurologische ongunstige effecten, de *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)*, zijn encefalopathie en/of delier.

Incidentie

Van de 115 patiënten die tisa-cel kregen, ontwikkelden 23 patiënten (20%) neurologische ongunstige effecten. In 11% van de gevallen was dit een graad 3 of hoger.^[6] In de axi-cel groep ontwikkelden 12 van 108 patiënten (11%) een graad 3 of hoger neurologische ongunstige effecten.^[7] In beide studies zijn dezelfde graderingscriteria gebruikt, namelijk de CTCAE. Op lange termijn zijn er voor beide CAR-T behandelingen geen meldingen van nieuwe voorvallen van neurologische ongunstige effecten. In de MAIC-analyse werd tevens een vergelijkbare incidentie van graad 3 of hoger neurologische ongunstige effect gerapporteerd voor axi-cel ten opzichte van tisa-cel (RR 1,88; 95%-BI 0,98-3,60).^[8]

Infecties en febrile neutropenie

De incidentie van graad 3 of hoger infecties en febrile neutropenie ten gevolge van tisa-cel infusie zijn respectievelijk 19% en 17%.^[6] Na axi-cel infusie is de incidentie van een graad 3 of hogere infectie en febrile neutropenie respectievelijk 28% en 33%.^[7]

Overlijden t.g.v. een ongunstig effect (graad 5)

In de populatie dat tisa-cel heeft ontvangen zijn er geen patiënten overleden ten gevolge van een ongunstig effect.^[6] Echter zijn 4 van de 108 patiënten die axi-cel kregen overleden ten gevolge van een ongunstig effect. Twee van deze gevallen zijn toegekend aan de axi-cel infusie (2/108; 2%). Eén patiënt is overleden t.g.v. een graad 4 cytokine-*release*-syndroom met hartstilstand en de andere patiënt is overleden ten gevolge van een hematofagocyttaire histiocytose.^[22]

Tabel 6: Ongunstige effecten van Tisagenlecleucel vergeleken met Axicabtagene cilocleucel bij patiënten met Recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL).^[2,20]

meest frequent (>1/10)	Tisagenlecleucel	Axicabtagene cilocleucel
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties – pathogeen, niet-gespecificeerd, virale infecties, bacteriële infecties, schimmelinfecties	Infecties met niet-gespecificeerde pathogenen, virusinfecties, bacteriële infecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie, hemorragie, febriële neutropenie, neutropenie, trombocytopenie	Leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Cytokine- <i>release</i> -syndroom, hypogammaglobulinemie	Cytokine- <i>release</i> -syndroom, hypogammaglobulinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypofosfatemie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie	Uitdroging, Verminderde eetlust, hypofosfatemie, hyponatriëmie, gewichtsafname
Psychische stoornissen	Angst, delier, slaapstoornis	Angst, delier
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, encefalopathie	Encefalopathie, hoofdpijn, tremor, duizeligheid, afasie
Hartaandoeningen	Aritmie	Tachycardie, aritmie
Bloedvataandoeningen	Hypotensie, hypertensie	Hypotensie, hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten, dyspneu, hypoxie	Hoesten, benauwdheid, hypoxie, pleurale effusie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree, misselijkheid, braken, obstipatie buikpijn	Diarree, misselijkheid, braken, constipatie, buikpijn, droge mond
Lever- en galaandoeningen	-	-
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	-
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Arthralgie	Functiestoornis motoriek, pijn in extremiteit, rugpijn, artralgie, spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Acute nierschade	-

Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Pyrexie, vermoeidheid, oedeem, pijn, koude rillingen	Vermoeidheid, pyrexie, oedeem, rillingen
Onderzoeken	Verlaagd aantal lymfocyten, verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaagd hemoglobine, verlaagd aantal neutrofielen, verlaagd aantal bloedplaatjes, verhoogd aspartaataminotransferase	Alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd
ernstig	Tisagenlecleucel	Axicabtagene ciloleucel
Meest frequent	infecties (34%) en cytokine- <i>release</i> - syndroom (23%)	Encefalopathie (31%), infecties met niet-gespecificeerde pathogenen (19%), cytokine- <i>release</i> - syndroom (11%), bacteriële infectie (9%), afasie (7%), virusinfectie (6%), delier (6%), hypotensie (6%) en hypertensie (6%)
Graad 3/4 hematologische laboratoriumafwijkingen (>25%)	verlaagd aantal lymfocyten (95%), verlaagd aantal neutrofielen (82%), verlaagd aantal witte bloedcellen (78%), verlaagd hemoglobinegehalte (59%) en verlaagd aantal bloedplaatjes (56%)	-

3.4.1 Overige overwegingen

In een meta-analyse met observationele studies en tevens de registratiestudies zijn veiligheidsgegevens van CAR-T cel therapieën met elkaar vergeleken.^[23] In deze vergelijking was de graad 3 of hoger CRS voor tisa-cel en axi-cel gelijk, namelijk 8%. De graad 3 of hogere incidentie ICANS was hoger voor axi-cel (32%) dan tisa-cel (8%). Deze bevinden moeten echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden, omdat er niet voor patiënten karakteristieken gecorrigeerd is. Tevens is er niet gecorrigeerd voor de verschillen in graderingsschalen voor ongunstige effecten die toegepast zijn in de geïncludeerde studie. Tot slot is de hoeveelheid missende data voor veel studies onbekend. Hierdoor is er veel onzekerheid over de vergelijkbaarheid van deze resultaten.

Ervaring

De ervaring met tisagenlecleucel is weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Ervaring met tisagenlecleucel vergeleken met axicabtagene cilocleucel

	<i>Tisagenlecleucel</i>	<i>Axicabtagene cilocleucel</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	X
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

3.4.2 Conclusie

De ervaring met tisa-cel en axi-cel is beperkt

3.5 Toepasbaarheid^[2,20]

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Interacties

Er zijn geen onderzoeken naar interacties met tisa-cel of axi-cel uitgevoerd.

Waarschuwingen en voorzorgen

Redenen om behandeling met tisa-cel en axi-cel uit te stellen zijn:

- Onopgeloste ernstige bijwerkingen (in het bijzonder pulmonaire bijwerkingen, cardiale bijwerkingen of hypotensie) van voorgaande chemotherapieën.
- Actieve infectie die niet onder controle is.
- Actieve graft-versus-hostziekte (GVHD).

Cytokine-release-syndroom

De volgende voorzorgsmaatregelen zijn nodig:

- Ten minste een dosis tocilizumab moeten ter plekke beschikbaar te zijn voor toediening, voorafgaand aan tisa-cel transfusie; het behandelcentrum moet binnen 8 uur na elke voorgaande dosis toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab

- Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van cytokine-*release*-syndroom inclusief koorts.

Tisa-cel kent een behandelalgoritme voor de behandeling van CRS. Dit is in detail beschreven in de SmPC. Hieronder valt het gebruik van tocilizumab, of tocilizumab en corticosteroïde voor respectievelijk matige en ernstige of levensbedreigende CRS.

Infusie met axi-cel kent gelijke voorzorgmaatregelen. Tevens kent axi-cel een behandelrichtlijn voor CRS dat eveneens het gebruik van tocilizumab, of tocilizumab en corticosteroïde voor respectievelijk matige en ernstige of levensbedreigende CRS adviseert.

Interferentie met serologische testen

Voor tisa-cel geldt dat sommige commercieel verkrijgbare nucleinezuurtesten voor HIV een foutpositieve uitslag geven, omdat de genetische informatie van de lentivirale vector gebruikt is voor het maken van tisagenlecleucel en de genetische informatie van HIV voor een beperkt deel identiek is.

Gehalte aan dextraan 40 en dimethylsulfoxide (DMSO)

Tisa-cel en axi-cel infusies bevatten en DMSO. Daarnaast bevat tisa-cel infusie de hulpstof dextraan 40. Voor deze hulpstoffen is bekend dat ze een anafylactische reactie kunnen veroorzaken bij parenterale toediening; patiënten die hieraan niet eerder zijn blootgesteld moeten nauwkeurig worden geobserveerd gedurende de eerste minuten van de infusieperiode. Tevens kunnen overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie ontstaan door resterend gentamicine in axi-cel infusie.

Waarschuwingen en voorzorgen met betrekking tot infecties, febrile neutropenie, langdurige cytopenieën, lymfoom in het centraal zenuwstelsel, secundaire maligniteit, hypogammaglobulinemie, tumorlyssyndroom, gelijktijdige aandoeningen en eerdere behandeling met anti-CD19 therapie komen overeen tussen de twee CAR-T therapieën.

3.5.1 *Discussie*

De toepasbaarheid van tisa-cel en axi-cel zijn identiek op het gebied van contra-indicaties, specifieke groepen en interacties. De waarschuwingen en voorzorgen komen voor een groot deel overeen. Tisa-cel en axi-cel zijn over het algemeen goed toepasbaar in de geïndiceerde populatie en verschillen onderling zeer gering.

3.5.2 *Conclusie*

Er is geen relevant verschil in toepasbaarheid tussen tisa-cel en axi-cel.

3.6 **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van tisagenlecleucel is weergegeven in tabel 8.

Tabel 8: Gebruiksgemak van tisagenlecleucel vergeleken met axicabtagene cilocleucel

	<i>Tisagenlecleucel</i>	<i>Axicabtagene cilocleucel</i>
Toedieningswijze	Dispersie voor infusie	Dispersie voor infusie
Toedieningsfrequentie	Eenmalig	Eenmalig

3.6.1 *Discussie*

Tisa-cel en axi-cel kennen beiden een voorbehandelingstraject van aferese en lymfodepletie chemotherapie. Het moment van aferese is verschillend voor de twee CAR-T therapieën. Bij tisa-cel is het moment van aferese vrij te kiezen door de behandelaar doordat geaferende cellen standaard gecryo-preserveerd worden. In

tegenstelling tot axi-cel die een vast moment van aferese kent. Geaferereerde cellen moeten namelijk direct gekoeld vervoerd worden naar de productiesite. De productie en vrijgave van tisa-cel en axi-cel duurt gewoonlijk 3-4 weken.

3.6.2

Conclusie

Het gebruiksgemak van tisa-cel komt overeen met het gebruiksgemak van axi-cel m.b.t. de frequentie van toediening waar het moment van afarese flexibeler is te plannen voor toediening van tisa-cel.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Discussiepunten initiële beoordeling

Immature data – plateau in de overlevingscurve

Een van de kritiekpunten van het Zorginstituut bij de initiële beoordeling van tisa-cel betrof de immature gegevens omtrent de algehele overleving (OS) met een mediane follow-up van 1 jaar. Hierdoor kon geen uitspraak worden gedaan over een eventueel plateau in de overlevingscurve; een recidief komt na een periode van 2 jaar zelden voor waardoor na deze periode van curatie gesproken kan worden.

Op basis van een nieuwe OS-analyse van de JULIET studie op basis van 3 jaar follow-up (mediaan 40 maanden [IQR 38 – 43]) wordt geconcludeerd dat toediening van tisa-cel resulteert in een plateau in de overlevingscurve; 12, 24, en 36 maanden na infusie van tisa-cel (mITT) bedraagt de kans op overleving respectievelijk 48%, 40%, en 36%.

Ten opzichte van de historische controlecohorten en over een mediane follow-up van 40 maanden is de kans op overlijden na infusie (mITT) van tisa-cel 34% (HR 0,66; 95% BI: 0,49 – 0,89) tot 44% lager (HR 0,56; 95% BI: 0,43 – 0,74) met een toename in mediane overleving van 5,8 maanden.

De curve voor progressievrije-overleving toont eveneens een plateau; 12, 24, en 36 maanden na infusie (mITT) van tisa-cel bedraagt de kans op progressievrije overleving respectievelijk 35%, 33%, en 31,0%.

Dit duidt op curatie voor een aanzienlijk deel van de patiënten.

Het Zorginstituut concludeert dat de conservatieve ITT analyse, waarvan in de initiële beoordeling werd uitgegaan, geen representatieve schatting geeft van het effect van tisa-cel. In deze analyse ontving 33% van de geïnccludeerde patiënten geen tisa-cel vanwege de lange wachttijd vanaf afarese (mediaan 119 dagen) wat is gerelateerd aan de studieopzet en productieproblemen van tisa-cel ten tijde van de JULIET studie.

De haalbaarheid van infusie met tisa-cel is in de praktijk beter dan in de JULIET studie; 82 – 87% kon tisa-cel ontvangen (t.o.v. slechts 67% in de JULIET studie) na een mediane wachttijd vanaf afarese van 46-53 dagen. Op basis van praktijkgegevens voor tisa-cel in Nederland bij ALL blijkt dat deze periode stabiel over de tijd 32 dagen bedraagt.

Overbruggingstherapie

Een tweede belangrijk kritiekpunt was de onzekerheid over het losstaande effect van tisa-cel ten opzichte van overbruggingstherapie (90% kreeg overbruggingstherapie vóór infusie van tisa-cel in de JULIET studie). Nieuwe gegevens tonen dat overbruggingstherapie vóór infusie van tisa-cel (en axi-cel) veelvuldig wordt ingezet in de praktijk en het is onwaarschijnlijk dat overbruggingstherapie verantwoordelijk is voor de geobserveerde langdurige responsen en voor het langdurige effect op de PFS en algehele overleving. Er zijn juist aanwijzingen, vanuit nieuw verschenen observationele studies, dat de noodzaak voor inzet van overbruggingstherapie is gerelateerd aan een selectie van patiënten met een ongunstigere prognose voor algehele overleving.

Indirecte vergelijking met axi-cel

Tisa-cel en axi-cel zijn beide anti-CD19 CAR-T behandelingen en zijn gelijktijdig onderzocht en geregistreerd op basis van een enkelarmige studie. Het Zorginstituut oordeelt dat in deze fase geen direct vergelijkende gerandomiseerde studies verwacht kunnen worden vanwege deze parallele ontwikkeling.

Na infusie van axi-cel (ZUMA-1 studie; mITT) wordt op de lange termijn eveneens een plateau geobserveerd voor de algehele overleving (overlevingskans tot 12 en 24 maanden na infusie; 59% en 51%).

Een valide indirecte vergelijking tussen het effect van tisa-cel en axi-cel op de algehele overleving is niet mogelijk vanwege verschillen in studieopzet waarvoor niet gecorrigeerd kan worden (zeer laag vertrouwen in bewijs); de belangrijkste verschillen betreffen het inclusie criterium voor het wel of niet toestaan van overbruggingstherapie (90% tisa-cel, 0% axi-cel) mogelijk resulterend in selectiebias, verschillen in tijd tussen inclusie en infusie en tevens het tijdstip van meting van de baselinekarakteristieken, en verschillen in vervolgbehandeling met een 2^e CAR-T infusie of stamceltransplantatie (0% en 6% [totaal 6%] tisa-cel; 9% en 11% [totaal 20%] axi-cel).

De incidentie van ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten na infusie van tisa-cel lijkt overeen te komen met de incidentie na infusie van axi-cel (63,5% vs. 63,8%; laag vertrouwen in het bewijs). Na infusie van axi-cel zijn 2 gevallen van overlijden gerelateerd aan de behandeling met axi-cel gemeld (2%). Dit is niet voorgekomen na infusie van tisa-cel.

Het moment van aferese is verschillend voor de twee CAR-T therapieën. Bij tisa-cel is het moment van aferese vrij te kiezen door de behandelaar doordat geaferende cellen standaard gecryo-preserveerd worden. In tegenstelling tot axi-cel die een vast moment van aferese kent, afhankelijk van het productieslot. Geaferende cellen moeten namelijk direct gekoeld vervoerd worden naar de productiesite. Een tweede anti-CD19 CAR-T, tisa-cel, biedt flexibiliteit en keuzeoptie voor de snelst beschikbare CAR-T, wat kritisch kan zijn voor de betreffende r/r DLBCL populatie gezien de ongunstige prognose.

Alles tezamen genomen wordt geconcludeerd dat de discussiepunten uit de initiële beoordeling van tisa-cel voldoende zijn weerlegd op basis van nieuw beschikbaar gekomen bewijs. Behandeling met tisa-cel, alsook met axi-cel, resulteert in een aantoonbare klinisch relevante winst op de algehele overleving. Tevens wordt nu op basis van aanvullende data geconcludeerd dat de studiepopulatie uit de JULIET studie met tisa-cel representatiever is voor de praktijk dan de studiepopulatie uit de ZUMA-1 studie met axi-cel.

Het Zorginstituut concludeert op basis hiervan dat de effecten van tisa-cel bij r/r DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie gelijkwaardig zijn aan die van axi-cel.

4.2 Eindconclusie

Tisagenlecleucel bij recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in oktober 2021. De volgende zoektermen zijn gebruikt in PubMed:

1. (tisagenlecleucel OR Kymriah) AND lymphoma AND (relapsed OR refractory)
2. (axicabtagene ciloleucel OR Yescarta) AND lymphoma AND (relapsed OR refractory)

In Cochrane zijn de volgende zoektermen gebruikt:

1. (tisagenlecleucel OR Kymriah) AND lymphoma
2. (axicabtagene ciloleucel OR Yescarta) AND lymphoma

Bij het zoeken in PubMed en Cochrane zijn geen zoekacties aangevinkt om de zoekactie te verkleinen.

Databases & websites

Naast de bovengenoemde databases zijn de websites van de HOVON en de ESMO gescreend voor relevante richtlijnen voor DLBCL

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Schuster SJ, 2021 (JULIET registratie-studie)	Multicenter, open-label, eenarmige fase II studie (JULIET) Mediane follow-up: 40,3 maanden Data Cut off: 20 februari 2020	N=115 patiënten (mITT populatie). Bij alle patiënten (N=167) werd voor of tijdens inclusie in het onderzoek startmateriaal via afarese afgenomen en gecryopreserveed. Van de 167 patiënten (intention-to-treat (ITT) populatie) hebben 115 patiënten infusie met tisa-cel gekregen;	Patiënten ≥18 jaar, met histologisch vastgesteld recidiverend of refractair DLBCL. Geïncludeerd werden patiënten die minstens twee eerdere lijnen therapie hebben gehad, waaronder rituximab en een anthracycline, of die recidiveerden na autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT). Patiënten die eerder behandeld waren met CD19-gerichte therapie of allogene hematopoëtische stamceltransplantatie en patiënten met	Tisagenlecleucel Geen vergelijkende behandeling. (104/115, 90%) kregen verschillende overbruggende chemotherapieën voor het stabiliseren van de aandoening in de periode tussen AFARESE en tisa-cel infusie.	ORR, OS, PFS, ongunstige effecten, kwaliteit van leven data. Het primair eindpunt was het best algehele-responspercentage (overall response rate; ORR) gedefinieerd als de proportie patiënten met een complete response (CR) of een partiële response (PR) beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) op basis van de Lugano classificatie. Secundaire eindpunten waren onder andere de duur van algehele respons (de tijd van de eerst gedocumenteerde ziekte respons (CR of PR)	Overbruggende chemotherapie tussen de tijd van afarese en infusie van CAR-T cellen was toegestaan.

			primaire mediastinale LBCL of actieve centraal zenuwstelsel lymfoom werden geëxcludeerd. Geïnccludeerde patiënten hadden een extranodale laesie van ≥ 10 mm en een ECOG score van 0 of 1.		tot progressie of dood door LBCL), algehele overleving gedefinieerd als de tijd van aferese (ITT) of infusie (mITT) tot dood ongeacht oorzaak en progressievrije overleving gedefinieerd als de tijd van aferese (ITT) of infusie (mITT) tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak.	
Maziarz et al. 2020 (JULIET)	Multicenter, open-label, eenarmige fase II studie (JULIET) Mediane follow-up: 19,3 maanden	N=115; Complete QoL beoordeling na 18 maanden; N = 21	Zie beschrijving patiëntkenmerken bij Schuster et al.	Tisagenlecleucel	Kwaliteit van leven (QoL) data, ongunstige effecten QoL werd gemeten met twee questionnaires SF-36 questionnaire met 8 domeinen: physical functioning, role limitations because of emotional and physical health problems, physical pain, general health perception, vitality, social functioning, and mental health FACT-Lym, waaronder FACT-General (FACT-G) en lymphoma subscale	QoL beoordeling werd voldaan in 108/115 geïnfundeerde patiënten bij baseline, maar enkel patiënten met een CR of PR hebben de QoL beoordeling voldaan na 12 maanden (30 patiënten) en 18 maanden (21 patiënten). Kwaliteit van leven data enkel beschikbaar voor patiënten die responderden op de behandeling (complete of partiële respons). Het is niet duidelijk of deze resultaten extrapoleerbaar zijn naar de gehele populatie (inclusief patiënten die niet responderden op de behandeling).

					(Lym S). FACT-G bevat 4 domeinen: physical, social/family, emotional, and functional well-being. Lym S is een 15 vragen questionnaire gericht op patiëntrespons op lymfoom gerelateerde behandeling en symptomen.	
Locke, 2019 (ZUMA-1)	Multicenter, open-label, eenarmige fase II studie (ZUMA-1) Mediane follow-up: 27,1 maanden	N= 119 (ITT) N= 108 (mITT) N= 101 (evalueerbaar voor effectiviteit/veiligheid)	Belangrijkste inclusiecriteria: -DLBCL waaronder PMBCL en getransformeerd folliculair lymfoom -refractoir, gedefinieerd als progressieve ziekte (PD) of stabiele ziekte (SD) als beste respons op meest recente chemotherapie, of relaps binnen 12 maanden na autologe SCT -ECOG PS 0-1 op baseline	Axicabtagene ciloleucel	Primair- ORR (volgens IWG criteria, beoordeeld door lokale onderzoekers). Secundair- ORR (IWG criteria, centraal beoordeeld), responsduur (lokaal en centraal), PFS (lokaal en centraal), OS, ongunstige effecten.	Overbruggingstherapie was niet toegestaan Enkel mITT resultaten beschikbaar voor de 101 evalueerbare patiënten
Oluwole et al. 2020 + Zhang et al. 2020	Matching adjusten indirect comparison (MAIC) van de multicenter, enkelarmige fase	Response en survival analyse: JULIET, N = 115 ZUMA-1, N = 39	Zie beschrijvingen patiëntkenmerken bij Neelapu et al. en Schuster et al.	Tisagenlecleucel en axicabtagene ciloleucel	ORR (CR), OS, ongunstige effecten (CRS/ICANS)	

	II studie (JULIET) met de multicenter, enkelarmige fase II studie (ZUMA)					
Sesques P, 2020	Single center retrospectieve cohort studie (alle patiënten tussen mei 2018 tot januari 2020 die afarese ondergingen voor toediening van tisa-cel of axi-cel) Mediane follow-up: 5,7 maanden	N=70 (ITT) N=61 (mITT)	Patiënten ≥18 jaar, met DLBCL, PMBCL, trFL of trMZL met twee of meerdere lijnen systemisch therapie. Geïnccludeerde patiënten hadden een mediane leeftijd van 59 jaar (27-75) en 30% had een ECOG score ≥2. De meeste patiënten hadden een ziektestadium III-IV (78%), ≥4 eerdere lijnen therapie gehad (70%) en waren refractair voor de laatste voorgaande behandeling (90%)	Tisagenlecleucel en axicabtagene ciloleucel (keuze van CAR-T cel therapie afhankelijk van de beschikbare productieslot) Overbruggingstherapie werd toepast bij 97% van de patiënten, ook in de axi-cel groep.	ORR, OS, PFS, DOR en ongunstige effecten Het best algehele-responspercentage (overall response rate; ORR) gedefinieerd als de proportie patiënten met een complete response (CR) of een partiële response (PR) beoordeeld door twee ervaren nucleaire geneeskunde artsen op basis van de Lugano classificatie. De duur van algehele respons (DOR) werd gedefinieerd als de tijd van CR of PR (vastgesteld op 1 en 3 maanden na infusie) tot relapse, progressie of dood ongeacht oorzaak. De algehele overleving (OS) werd gedefinieerd als de tijd van CAR-T cel infusie (mITT) of aferese	Selectie van patiënten voor tisa-cel of axi-cel berustte enkel op beschikbaarheid van een productieslot voor tisa-cel of axi-cel en niet op patiënt kenmerken CAR-T cel therapie is niet toegediend bij 13% van de patiënten door ziekteprogressie (90%) of ernstige infectie (10%).

					<p>(ITT) tot dood ongeacht oorzaak, progressievrije overleving (PFS) werd gedefinieerd als de tijd van infusie (mITT) tot relapse, progressie of dood ongeacht oorzaak.</p> <p>Ongunstige effecten CRS en ICANS werden gemeten volgens de ASTCT graderingsschaal.</p>	
Iacoboni G, 2021	<p>Multicenter, retrospectieve cohort studie (10 instituties Spanje) Mediane follow-up: 14,1 maanden</p>	<p>N = 91 patiënten (ITT populatie) N = 75 patiënten (mITT populatie)</p>	<p>Geïnccludeerd werden alle patiënten met r/r LBCL die tisa-cel kregen tussen december 2018 en juni 2020 en een minimale follow-up hadden van 1 maand. Alle patiënten ondergingen baseline Positron Emission Tomography and Computed Tomography (PET/CT) scan onmiddellijk voor lymfodepletie. Patiënten hadden een mediane leeftijd van 60 jaar (52-67) en de meeste hadden een IPI score ≥ 2 (62%) en ziektestadium III-IV</p>	Tisagenlecleucel	<p>mITT: ORR (PR+CR), DoR, ITT: OS, PFS</p> <p>Het best algehele responspercentage (overall response rate; ORR) gedefinieerd als de proportie patiënten met een complete response (CR) of een partiële response (PR) na tisa-cel infusie (mITT) op basis van de Lugano classificatie, progressievrije overleving (PFS) werd gedefinieerd als de tijd van aferese (ITT) of infusie (mITT) tot relapse, progressie of dood ongeacht oorzaak</p>	<p>Alle patiënten ondergingen lymfodepletie chemotherapie gedurende drie dagen met fludarabine en cyclofosfamide. Dit werd gestart zodra tisa-cel infusie beschikbaar was in het behandelcentrum.</p> <p>Tisa-cel infusie werd niet gegeven aan 18% van de patiënten door ziekteprogressie (69%), productie falen (25%) en psychiatrische aandoening (6%).</p>

			(92%).		<p>en de algehele overleving (OS) werd gedefinieerd als de tijd van CAR-T cel infusie (mITT) of aferese (ITT) tot dood ongeacht oorzaak.</p> <p>De duur van algehele respons (DOR) werd gedefinieerd als de tijd van CR of PR tot relapse, progressie of dood ongeacht oorzaak.</p> <p>Ziekte evaluatie werd gedaan op 1, 3, 6, 12, 18 en 24 maanden na tisa-cel infusie.</p> <p>Ongunstige effecten CRS en ICANS werden beoordeeld volgens de ASTCT criteria.</p>	
Pasquini et al 2020	Multicenter, prospectieve studie (73 centers in Noord America; CIBMTR register) Mediane follow-up: 11,9 maanden	N = 155 (mITT)	Patiënten ≥ 18 jaar met r/r non-Hodgkin lymfoom (NHL) of r/r acute lymfatische leukemie (ALL) die na 30 augustus 2017 tisa-cel toegediend kregen in de Verenigde Staten of Canada werden geïncludeerd. In totaal werden 511 patiënten	Tisagenlecleucel	<p>ORR, DOR, OS, PFS, ongunstige effecten</p> <p>Het best algehele-responspercentage (overall response rate; ORR) gedefinieerd als de proportie patiënten met een complete response (CR) of een partiële response (PR) na tisa-cel</p>	<p>Attritie-bias; 101/511 niet geïncludeerd in analyse (totaal; voor NHL niet specifiek vermeld)</p> <p>Het is niet bekend hoeveel patiënten overbruggingstherapie hebben ontvangen.</p>

			geïnccludeerd, waarvan 155 patiënten met r/r NHL. De meeste patiënten waren primair refractair (95%) met mediaan 4 eerdere lijnen chemotherapie.		<p>infusie (mITT) tot progressie of start van een nieuwe behandeling. De duur van algehele respons (DOR) werd gedefinieerd als de tijd van CR of PR tot relapse, progressie of dood door ziekte, de progressie vrije overleving (PFS) werd gedefinieerd als de tijd van tisa-cel infusie (mITT) tot progressie of dood ongeacht oorzaak en de algehele overleving (OS) werd gedefinieerd als de tijd van tisa-cel infusie (mITT) tot dood ongeacht oorzaak</p> <p>Ziekte respons werd bepaald door de behandelende arts op basis van PET of CT scans.</p>	
Nasatoupi et al 2020	Multicenter, retrospectieve studie (17 centers in de Verenigde Staten) Mediane follow-	N = 298 (ITT) N = 275 (mITT)	Patiënten ≥18 jaar met r/r/ LBCL die leukafese zijn ondergaan vanaf 30 september 2018. De meeste patiënten hadden een ziektestadium III-IV	Axicabtagene ciloleucel	OS, PFS, ORR (CR+PR) Tumor respons werd beoordeeld op basis van de Lugano classificatie.	Overbruggingstherapie werd gegeven aan 53% van de geïnccludeerde patiënten tussen aferese en infusie van axi-cel Axi-cel infusie werd niet gegeven aan 8% van de patiënten door

	up: 13,8 (ITT)		(82%), een IPI score >2 (54%) en bulky ziekte (≥ 10 cm; 68%). Het aandeel patiënten met ≥ 4 eerdere lijnen therapie was 75%.			ziekteprogressie (87%), infectie (4%), complete response na overbruggingstherapie (4%) en nierfalen (4%)
Jacobsen et al 2020	Multicenter, retrospectieve cohort studie (7 academische centra in de Verenigde Staten) Mediane follow-up: 10,4 maanden	N = 122 (mITT)	Patiënten ≥ 18 jaar met agressieve B-cel NHL die tussen december 2017 en oktober 2018 axi-cel toegediend kregen werden geïncludeerd. De meeste patiënten (91%) hadden een ECOG score 0-1 en een IPI score van 0-2 (53%). Bulky ziekte (> 10 cm) kwam voor bij 14% van de populatie.	Axicabtagene ciloleucel	ORR (CR+PR). DoR, OS, PFS, en ongunstige effecten Tumor respons werd beoordeeld op basis van de Lugano classificatie	Prognostische factoren bepaald ten tijde van de aferese Overbruggingstherapie werd gegeven aan 45% van de patiënten.
Pinnix et al 2020	Singelcenter, retrospectieve studie Mediane follow-up: 11,1	N = 148 (ITT) N = 124 (mITT) patiënten hebben CAR-T infusie gehad (84%)	Patiënten ≥ 18 jaar met DLBCL, HG-BCL, trFL of PMBCL die tussen november 2017 en september 2019 aferese ondergingen om axi-cel infusie te krijgen werden geïncludeerd. De meeste patiënten hadden DLBCL (78%), ziekte stadium III-IV (87%) en IPI score ≥ 3	Interventie: Axicabtagene ciloleucel met overbruggings-therapie Controle: axicabtagene ciloleucel zonder overbruggingstherapie	OS, PFS, ORR (CR+PR) en ongunstige effecten De algehele overleving (OS) werd gedefinieerd als de tijd van aferese (ITT) tot dood ongeacht oorzaak en progressie vrije overleving (PFS) is de tijd van aferese (ITT) tot progressie of dood ongeacht oorzaak.	Prognostische factoren bepaald ten tijde van de aferese Overbruggingstherapie werd gegeven aan 55% van de patiënten. Patiënten die overbruggingstherapie kregen hadden over het algemeen een ECOG score van 2-3, bulky ziekte (≥ 10 cm) en verhoogde LDH levels.

			(60%).		Tumor respons werd 1 maand na infusie beoordeeld op basis van PET-CT volgens de Lugano classificatie	
Hoogland et al. 2021	Singel center, prospectieve observationele studie	N=103	Patiënten ≥18 jaar met hematologische maligniteit die tussen oktober 2016 en april 2019 axi-cel ontvingen als onderdeel van een groot observationele studie werden geïncludeerd. De meeste patiënten hadden 1-3 eerdere lijnen therapie (63%).	Axicabtagene ciloleucel	Kwaliteit van leven (QoL) QoL werd verzameld met de PROMIS-29 die 8 domeinen dekt: physical function, anxiety, depression, fatigue, sleep disturbance, ability to participate in social roles and activities, pain interference and pain intensity.	Er zijn veel missende data: een derde van de patiënten met baseline data hebben geen data op dag 90 na axi-cel infusie.

mITT = modified intention-to-treat , DLBCL = diffuse large B cell lymphoma, PMBCL = primary mediastinal B cell lymphoma, trFL = transformed follicular lymphoma, trMZL = transformed marginal zone lymphoma , HG-BCL = high-grade B-cell lymphoma

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Schuster SJ, 2019	Recentere publicatie met langere follow-up van dezelfde klinische studie beschikbaar
Mueller KT, 2021	Gepoolde data van DLBCL en ALL patiënten die tisagenlecleucel therapie ontvangen
Cappell KM, 2020	Fase I singel arm klinisch onderzoek van de soortgelijke CAR-T als axi-cel
Lock FL, 2017	Fase I single arm klinisch onderzoek axi-cel
Neelapu SS, 2020	Geen primaire literatuur (betreft een brief)
Neelapu SS, 2017	Recentere publicatie met langere follow-up van dezelfde klinische studie beschikbaar
Sim AJ, 2019	Retrospectief cohort studie van radiotherapie als overbruggingstherapie voor axi-cel behandeling
Casadei B, 2021	Retrospectief cohort studie waarin patiënten tisa-cel of axi-cel ontvangen. Geen vergelijking tussen de twee interventies gemaakt of aparte weergave van uitkomstmaten van de twee interventies.
Ghafari S, 2021	Retrospectief cohort studie waarin patiënten tisa-cel of axi-cel ontvangen. Geen vergelijking tussen de twee interventie gemaakt of aparte weergave van uitkomstmaten van de twee interventies.
Strati P, 2020	Post-hoc analyse van patiënten uit de ZUMA-1 en ZUMA-9 studie
Frigault MJ, 2021	Afwijkende patiënten populatie
Neelapu, 2021	Matching adjusten indirect comparison (MAIC) van de multicenter, enkelarmige fase II studie (ZUMA) met historische controle groep (SCHOLAR-1); een MAIC tussen ZUMA-1 en JULIET is echter gepubliceerd.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2018	Samenvatting van de productkenmerken Tisagenlecleucel
EMA / CBG	2018	European Public Assessment Report (EPAR) Tisagenlecleucel
EMA / CBG	2018	Samenvatting van de productkenmerken axicabtagene ciloleucel
EMA / CBG	2018	European Public Assessment Report (EPAR) axicabtagene ciloleucel
HOVON	2021	Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom

Bijlage 5: Baseline tabel

Registratiestudies		
Variabele	JULIET (tisa-cel; mITT, N=115)	ZUMA-1 (mITT, N=101)
Leeftijd, mediaan [IQR]	56 (46-64)	58 (51-64)
ECOG score,		
0 (%)	65 (57)	42 (42)
1 (%)	50 (43)	59 (58)
Ziektestadium*		
I	9 (8)	15 (15)
II	18 (16)	
III	23 (20)	86 (85)
IV	65 (57)	
IPI score		
>2, n (%)	84 (73)**	46 (46)
Aantal eerdere lijnen, mediaan [IQR]	3 (2-3)	3 (2-4)
Eerdere ASCT, n (%)	56 (49)	(25)
Respons op vorige behandeling		
Primair refractair	NR	3 (3)
Refractair op laatste behandellijn	63 (45)	77 (76)
Recidief	52 (55)	-
Recidief < 12 maanden na ASCT	(34)	(21)
Overbruggingstherapie, n (%)	100 (90)	0
Conditioneringstherapie, n (%)	107 (93)	101 (100)
Fludarabine en cyclofosfamide	85 (74)	101 (100)
Bendamustine	22 (19)	
* = Ziektestadium vastgesteld middels het Ann Arbor criterium		
** = IPI score vastgesteld bij study entry		

Observationele niet-gecontroleerde studies – inzet van tisa-cel en axi-cel in de praktijk								
Variabele	Tisa-cel			Axi-cel				
	Iacoboni (mITT, n=75)^a	Pasquini (mITT, n=155)^a	Sesques (mITT, n=33)	Sesques (mITT, n=28)	Jacobson (mITT, n = 122)^d	Nasatoupil (mITT, n = 275)	Pinnix Axi-cel alleen (mITT, n=62)	Pinnix axi-cel + overbrugging (mITT n= 62)
Leeftijd, mediaan [IQR]	60 (52– 67)	65 (18 – 89)	62 (28-75)	59 (27-72)	62 (21-79)	60 (21-83)	60 (18-84)	59 (18-55)
ECOG score, mediaan [IQR]	1 (0– 1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
>1, n (%)	5 (7%)	8 (6%)	11 (33%)	7 (25%)	12 (10)	58 (19)	7 (10)	23 (28)
Missend, n (%)	4 (5%)	18 (12%)	4 (12%)		0	0	NR	NR
Ziektestadium III-IV, n (%)	69 (92)	NR	26 (81)	20 (74)	NR	244 (82)	55 (82)	74 (87)
Bulky disease >7 cm, n (%)	30 (42)	NR	(>10 cm) (13)	(>10 cm) 4 (14)	8 (14)	68 (23)	14 (21)	32 (40)
IPI score								
>2, n (%)	46 (62)	NR	NR	NR	56 (46)	162 (54)	30 (45)	58 (72)
Missend, n (%)	4 (5)	NR	NR	NR	0 (0)	0 (0)	NR	NR
Eerdere lijnen, mediaan [IQR]	3 (2– 4)	4 (0-11)	(64% ≥4)	(79% ≥4)	NR	3 (2-11)	3 (2-11)	3 (2-9)
Eerdere ASCT, n (%)	29 (39)	40 (26)	10 (30)	7 (25)	31 (25)	7 (2)	NR	NR
Respons op vorige behandeling								
Primair refractair	39 (52)	155 (100)	19 (58)	19 (68)	NR	101 (34)	NR	NR
Refractair op laatste behandellijn	22 (29)		10 (30)	7 (25)	NR	125 (42)	NR	NR
Relapsed	14 (19)		NR (12)	NR (7)	NR	72 (24)	NR	NR
Cell of origin GCB n (%)	44 (59)	NR	17 (53)	14 (64)	NR	NR	36 (54)	50 (62)
Overbruggingstherapie, n (%)	65 (87)	NR	32 (97)	27 (96)	55 (45)	158 (53)	0	81 (100)
Mediane tijd tussen afarese en infusie, dagen	53	32	46	38	NR	NR	29	
Geen CAR-T behandeling na afarese,%	16 (18%)	NR	9/70 (13%)		13 (10%)	23 (8%)	5 (7%)	19 (23%)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Beoordeling risico op bias voor niet-gerandomiseerde studies

	Bias vanwege confounding	Bias vanwege selectie van patiënten in de studie	Bias in classificatie van de interventie	Bias vanwege afwijkingen in de behandeling ten opzichte van het studieprotocol	Bias vanwege missende data	Bias in meting van uitkomstmaten	Bias in selectie van het gerapporteerde resultaat t.o.v. gespecificeerd in studieprotocol
JULIET studie (enkelarmige studie)	Ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig	Niet ernstig – ernstig	Niet ernstig – ernstig	Niet ernstig
ZUMA-1 studie (enkelarmige studie)	Ernstig	Ernstig	Niet ernstig	Ernstig	Niet ernstig – ernstig	Niet ernstig – ernstig	Niet ernstig
MAIC JULIET/ZUMA-1 studie (niet-gerandomiseerde vergelijkende studie)	Ernstig	Ernstig	Niet ernstig	Ernstig	Niet ernstig (OS)	Niet ernstig	Niet ernstig

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking Tisagenlecleucel versus Axicabtagene cilocleucel bij Recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL): GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Tisa-cel	Axi-cel	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Algehele overleving (mediane follow-up 32 maanden) Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC)

2	Indirecte vergelijking van enkelarmige klinische studies tisa-cel (JULIET; mITT) en axi-cel (ZUMA-1; mITT)	zeer ernstig ^a	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	115	39	HR 2,27 (95% BI: 1,47, 3,45) ^c	Mediane OS tisa-cel: 11 maanden	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
		zeer ernstig ^a	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	NR	NR	HR 1,90 (95% BI: 1,28, 2,82) ^d	Mediane OS axi-cel: niet bereikt	⊕○○○ Zeer laag	
		zeer ernstig ^b	niet van toepassing	niet ernstig	ernstig ^e	niet gevonden	NR	NR	HR 0,75 (95% BI: 0,48 – 1,18) ^f	Mediane OS tisa-cel: niet bereikt Mediane OS axi-cel: niet bereikt	⊕○○○ Zeer laag	

Kwaliteit van leven (follow-up tussen 90 dagen en 3-18 maanden na infusie)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Tisa-cel	Axi-cel	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
2	observationale studies	zeer ernstig ^g	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Tisa-cel: Er was een klinisch relevante verbetering in de FACT scores en in 5 v.d. 8 domeinen van de SF-36 schaal te zien over een periode tot 18 maanden na infusie binnen patiënten die een respons bereikten (n=42 mnd 3, n=22 mnd 18). Axi-cel: Er was over 90 dagen een significante verbetering in de PROMIS-29 domeinen voor fysiek functioneren, pijn, en moeheid. Een significante toename in angst.		⊕○○○ Zeer laag		CRUCIAAL	

Ernstige ongunstige effecten (interventie-gerelateerd graad 3-4) – mediane follow-up 27-40 maanden

2	observationale studies	Zeer ernstig ^h	niet ernstig	niet ernstig	Niet ernstig	niet gevonden	73/115 (63%)	69/108 (64%)	RR 0,99 (95% BI: 0, 81 – 1,21) ⁱ	4 minder per 1000 (van 118 minder tot 135 meer per 1000)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	--------------	--------------	---	--	--------------	----------

- a. Het betreft een MAIC van enkelarmige fase II gecontroleerde studies. Hierdoor bestaat er een ernstig risico op bias / residual confounding (met 2 niveaus afgewaardeerd). Omdat er belangrijke verschillen bestaan tussen de registratiestudies waarvoor niet (valide) te corrigeren is in een indirecte vergelijking is er met een additioneel niveau afgewaardeerd voor risico op bias;
- 1) er bestaat een verschil in het inclusie criterium voor toestaan van overbruggingstherapie. Overbruggingstherapie was niet toegestaan in de axi-cel studie terwijl dit wel was toegestaan in de tisa-cel studie. Dit zou kunnen resulteren in selectiebias wat mogelijk kan resulteren in een onderschatting van het effect van tisa-cel ten opzichte van axi-cel. Dit wordt ondersteund met observationeel onderzoek waarbij overbruggingstherapie gerelateerd lijkt aan een selectie van patiënten met een ongunstigere prognose (patiënten die overbruggingstherapie krijgen hebben vaker belangrijke prognostische factoren waaronder IPI-score ≥ 3 , verhoogd lactaat dehydrogenase (LDH) en een grote tumorbulk). In een andere studie was het risico op overlijden 1,7 keer hoger (95% BI: 1,04 – 2,70) voor patiënten die overbruggingstherapie kregen voor infusie van axi-cel ten opzichte van patiënten die dit niet kregen. Dit effect werd gezien in een multivariabel model onafhankelijk van andere belangrijke ongunstige prognostische factoren zoals ziektestadium, ECOG status, hoog LDH.
 - 2) vervolgbehandeling met 2e infusie of stamceltransplantatie verschillen (0% en 6% [totaal 6%] tisa-cel; 9% en 11% [totaal 20%] axi-cel)
 - 3) vanwege verschillen in studieopzet verschilt de tijd tussen het meten van baselinekarakteristieken en infusie; voor tisa-cel zijn deze bij study entry bepaald (mediaan 119 dagen voor infusie) terwijl die in de axi-cel studie meest recent voor lymfodepletie zijn verzameld. Het is aannemelijk dat de baselinekarakteristieken zoals ziektestadium, ECOG score e.d. in de tisa-cel studie gedurende deze periode zijn verslechterd.

- b. Het betreft een indirecte vergelijking tussen enkelarmige fase II gecontroleerde studies. Hierdoor bestaat er een ernstig risico op bias / residual confounding (met 2 niveaus afgewaardeerd). In deze analyse is getracht te corrigeren voor het verschil in effect van overbruggingstherapie. Naast adjustment voor prognostische variabelen werd het effect van tisa-cel gemodelleerd voor patiënten die geen overbruggingstherapie ontvingen (10% van de JULIET studiepopulatie). Dit is een zeer kleine populatie, waardoor deze analyse niet betrouwbaar is.
- c. Matching variabelen: histologie (DLBCL/andere typen van LBCL), IPI-score (< 2 vs. ≥2), ECOG score (1 vs. 0), aantal eerdere behandellijnen (<3, 3, of ≥4), relapsed/refractaire ziekte, double/triple hit (ja of nee), ziektestadium (<3, 3 of 4).
- d. Matching variabelen: histologie (DLBCL + tFL vs. anders), IPI score (<3 vs. ≥ 3), ECOG score (1 vs. 0), aantal eerdere behandellijnen (<3 vs. ≥ 3), geschiedenis van refractaire ziekte (ja of nee), double/triple hit (ja of nee), geslacht, eerdere allogene stamceltransplantatie (ja of nee), recidief ≤ 12 maanden na allogene stamceltransplantatie (ja of nee), grote tumorbulk (≥ 10 cm, vs < 10 cm).
- e. Het 95% BI overschrijdt de klinische relevantiegrens van 0,7.
- f. Variabelen in predictiemodel: histologie (DLBCL + tFL vs. anders), IPI score (<3 vs. ≥ 3), ECOG score (1 vs. 0), aantal eerdere behandellijnen (<3 vs. ≥ 3), geschiedenis van refractaire ziekte (ja of nee), double/triple hit (ja of nee), geslacht, eerdere allogene stamceltransplantatie (ja of nee), recidief ≤ 12 maanden na allogene stamceltransplantatie (ja of nee), grote tumorbulk (≥ 10 cm, vs < 10 cm), overbruggingstherapie (ja of nee), fludarabine gebaseerde conditioneringstherapie (ja of nee), bendamustine gebaseerde conditioneringstherapie (ja of nee).
- g. Vanwege de aard van een (naïeve) indirecte vergelijking van observationeel onderzoek is met 2 niveaus afgewaardeerd voor risico op bias. Vanwege onderstaande redenen is er met een additioneel niveau afgewaardeerd voor risico op bias.
Aangezien de meeste ongunstige effecten optreden binnen de eerste 3 maanden na infusie is het effect hiervan op de QoL niet goed zichtbaar (eerste meetmoment 3 maanden/90 dagen na infusie). Daarnaast zijn er veel missende data. In de tisa-cel studie zijn de kwaliteit van leven gegevens alleen beschikbaar voor patiënten met een respons (op 3 maanden na infusie ingevuld door 76% van de patiënten met een respons (beslaat 41% van de totale studiepopulatie) tot 65% van de patiënten met tot op dat moment een complete respons op maand 18). In de axi-cel studie missen data voor meer dan 33% van de patiënten na infusie. Tot slot wordt de interpretatie van de subjectieve uitkomst kwaliteit van leven data bemoeilijkt door de enkelarmige (en inherent aan de interventie; niet-geblindeerde) studieopzetten.
- h. Vanwege de aard van een (naïeve) indirecte vergelijking van observationeel onderzoek is met 2 niveaus afgewaardeerd voor risico op bias.
- i. Berekend door het Zorginstituut aan de hand van de gepubliceerde proporties

Literatuur

1. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tisagenlecleucel (Kymriah®) voor volwassenen met recidief of refractair DLBCL na 2 of meer lijnen systemisch therapie. 2019;
2. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) Tisagenlecleucel (Kymriah®). 2018;
3. HOVON Lymfoom Werkgroep. Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom. Versiedatum 8 september 2021.
4. Spanjaart AM, Kersten MJ, Minnema MC, et al. CD19-gerichte CAR-T-celbehandeling voor DLBCL in Nederland en de rol van de landelijke CAR-T-tumorboard: wat is anti-CD19-CAR-T-celbehandeling en komt mijn patiënt hiervoor in aanmerking?. *Ned Tijdschr Hematol* 2021;18:68-76
5. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP, et al. Event-Free Survival at 24 Months Is a Robust End Point for Disease-Related Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(10): 1066-1073
6. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(10):1403-15.
7. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):31-42
8. Oluwole OO, Jansen JP, Lin VW, et al. Comparing Efficacy, Safety, and Preinfusion Period of Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(9):1581-8.
9. Zhang J, Li J, Ma Q, et al. A Review of Two Regulatory Approved Anti-CD19 CAR T-Cell Therapies in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Why Are Indirect Treatment Comparisons Not Feasible? *Adv Ther* (2020) 37:3040–3058
10. Hoogland AI, Jayani RV, Collier A, et al. Acute patient-reported outcomes in B-cell malignancies treated with axicabtagene ciloleucel. *Cancer Med.* 2021;10(6):1936-43
11. Maziarz RT, Waller EK, Jaeger U, et al. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(4):629-37
12. Iacoboni G, Villacampa G, Martinez-Cibrian N, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Cancer Med.* 2021;10(10):3214-23
13. Pasquini MC, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(21):5414-24
14. Sesques P, Ferrant E, Safar V, et al. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. *Am J Hematol.* 2020;95(11):1324-33.
15. Jacobson CA, Hunter BD, Redd R, et al. Axicabtagene Ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3095-106
16. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Lin Y, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From

- the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3119-28 Pinnix CC, Gunther JR, Dabaja BS, et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(13):2871-83.
17. Pinnix CC, Gunther JR, Dabaja BS, et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(13):2871-83
 18. Westin JR, Kersten MJ, Salles G, et al. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. *Am J Hematol.* 2021;96(10):1295-312.
 19. Bishop MR, Maziarz RT, Waller EK, et al. Tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients without measurable disease at infusion. *Blood Adv.* 2019;3(14):2230-6
 20. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) axicabtagene ciloleucel (Yescarta®). 2018;
 21. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) tisagenlecleucel (Kymriah®). 2018
 22. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) axicabtagene ciloleucel (Yescarta®). 2018
 23. Meng J, Wu X, Sun Z, et al. Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, and Lisocabtagene Maraleucel for the Treatment of Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:698607.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van tisagenlecleucel (Kymriah®) voor de indicatie r/r DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie

Voor herbeoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

Datum 13 december 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020020660
Volgnummer	2021040490
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. R. Efe
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Novartis

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—7
2.3	Kosten per patiënt per jaar—7
2.4	Indicatieuitbreiding—10
2.5	Aannames—10
3	Budgetimpactanalyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als tisagenlecleucel (Kymriah®) wordt gefinancierd uit het basispakket. Uitgangspunten voor de budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

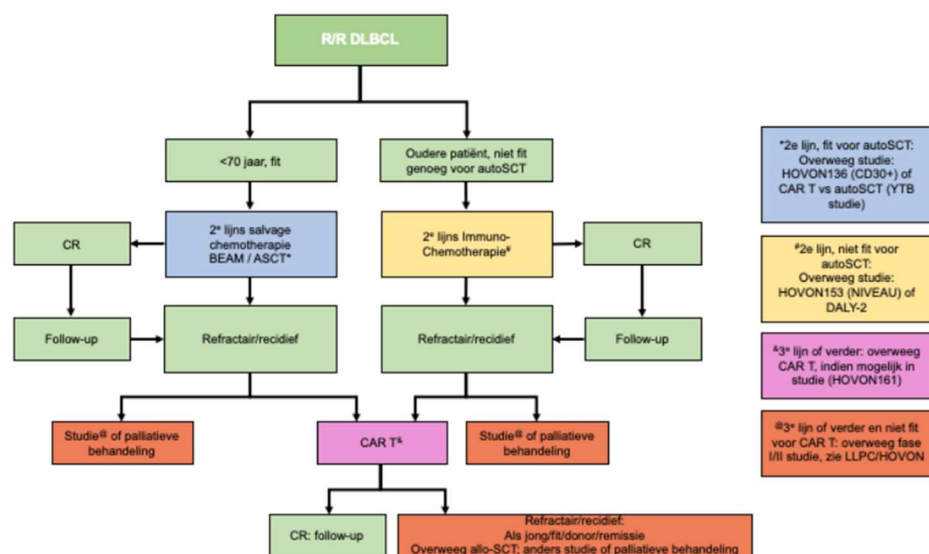
Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel behoort tot de stand van wetenschap en praktijk.

1.1 Geregisteerde indicatie

Tisagenlecleucel (Kymriah®; tisa-cel) is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (r/r DLBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie.[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De richtlijn voor het behandelen van DLBCL van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON), is zeer recent geüpdatet (september 2021).[2] De richtlijn adviseert buiten studieverband, voor patiënten met DLBCL die tenminste twee eerdere lijnen systemische behandeling hebben gehad, behandeling met CD19 CAR-T-cellen, mits de patiënt voldoet aan de voorwaarden voor deze behandeling (zie Figuur 1). Patiënten worden in Nederland behandeld in voor de behandeling gekwalificeerde CAR T-cel behandelcentra volgens een landelijk behandelprotocol, waarbij de resultaten worden bijgehouden in een behandelregister. Binnen de richtlijn wordt geen onderscheid gemaakt of voorkeur uitgesproken voor een bepaalde CAR-T. Op dit moment is axicabtagene ciloleucel (axi-cel) de enige CAR-T voor r/r DLBCL die is opgenomen in het verzekerde pakket.



Figuur 1. Behandelalgoritme primair refractair of recidief DLBCL/tFL/PMBCL volgens HOVON richtlijn 2021[2]

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Uit de richtlijn DLBCL van HOVON blijkt dat in Nederland per jaar ongeveer 1.200 mensen de diagnose DLBCL krijgen.[2]

In lijn met een eerder opgestelde BIA voor dezelfde indicatie wordt aangenomen dat 141, 142 en 143 incidentele patiënten per jaar in jaar 1, 2 en 3 respectievelijk binnen de huidige indicatie in aanmerking komen voor tisa-cel, en wordt er geen rekening gehouden met prevalentie patiënten. De berekeningen van het aantal patiënten in desbetreffende BIA zijn gebaseerd op de input van een Nederlandse expert, gezien de complexiteit van de tweede- en derdelijns behandeling en de afwezigheid van specifieke gegevens in de literatuur omtrent het aantal patiënten per stap van het behandelingschema.[3]

Marktverdeling

Gezien de registratiehouder therapeutische gelijke waarde claimt t.o.v. axi-cel, wordt in deze BIA aangenomen dat bij toetreding tot de markt het een evenredig deel zal innemen als axi-cel. Dit komt neer op 33,5% in jaar 1, 40% in jaar 2 en 45% in jaar 3 respectievelijk.[3] Het Zorginstituut wil hierbij aangeven dat de uiteindelijke marktverdeling kan afhangen van eventuele onderhandelingen van de registratiehouders met de ziekenhuizen.

Tabel 1. Geschatte aantal patiënten met r/r DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met tisagenlecleucel, gecorrigeerd voor marktpenetratie

	Aantal patiënten	Marktpenetratie	Totaal te behandelen
Jaar 1	141	33,5%	47
Jaar 2	142	40%	57
Jaar 3	143	45%	64

2.2 Substitutie

Er wordt substitutie verwacht van axi-cel, de enige CAR-T die momenteel beschikbaar is in Nederland voor de indicatie r/r DLBCL.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Tisa-cel

De kosten voor tisa-cel bedragen €320.000. De fabrikant geeft aan dat de kosten van tisa-cel alleen in rekening worden gebracht als de patiënt het middel daadwerkelijk krijgt toegediend. Als de patiënt het middel niet krijgt toegediend, worden er geen acquisitie kosten gerekend voor tisa-cel.

Hiernaast worden er kosten gemaakt voor geneesmiddelen als onderdeel van de conditionerende chemotherapie. Deze bestaat uit één cyclus van 3 dagen. Het regime bestaat uit fludarabine (25 mg/m²/dag) en cyclofosfamide (250 mg/m²/dag). Als alternatief, indien de patiënt eerder hemorragische cystitis graad 4 had met cyclofosfamide, of refractair werd op een schema met cyclofosfamide, wordt bendamustine (90 mg/m²/dag gedurende 2 dagen) gebruikt.[1]

De AIP voor cyclofosfamide bedraagt €9,90 voor een flacon van 500 mg.[4] De aanbevolen dosering is 250 mg/m²/dag. Gezien het ontbreken van gegevens over het lichaamsoppervlak van de patiënten in de JULIET studie, is dit gebaseerd op

gegevens uit de ZUMA-trial.[3] De verdeling van patiënten over de twee categorieën voor lichaamsoppervlak van $\leq 2,0\text{m}^2$ en $> 2,0\text{m}^2$ uit de ZUMA-1 trial was 47,52% en 52,48% respectievelijk.[3] Om de berekening pragmatisch te houden, is er in deze BIA voor gekozen om te rekenen met een gemiddeld lichaamsoppervlak van $2,0\text{m}^2$. Tijdens de consultatieronde is door de beroepsgroep bevestigd dat een lichaamsoppervlak van $2,0\text{m}^2$ een goede weergave van de Nederlandse DLBCL populatie is. De gemiddelde totale kosten voor behandeling voor cyclofosfamide komen neer op €29,70 ($\text{€}9,90 \times 3$ dagen/cyclus). De AIP voor fludarabine bedraagt €120,55 per 2 ml flacon van 25 mg/ml.[4] De aanbevolen dosering is 25 mg/m²/dag. De gemiddelde kosten voor behandeling met fludarabine bedragen daarmee €361,55 ($\text{€}120,55 \times 3$ dagen/cyclus). De totale kosten voor de fludarabine/cyclofosfamide regime komen daarmee neer op €391,35 ($\text{€}29,70 + \text{€}361,55$).

De AIP voor bendamustine bedraagt €48,94 per flacon van 25 mg. De aanbevolen dosering is 90mg/m²/dag. De gemiddelde kosten voor behandeling met bendamustine komen daarmee neer op €704,81 ($\text{€}48,94 \times 7,2$ eenheden*2 dagen/cyclus).

Uit de JULIET studie blijkt dat 7% geen lymfodepletietherapie nodig heeft gehad, 74% een fludarabine/cyclofosfamide regime heeft ontvangen en 19% een bendamustine regime.[5] Echter, gezien er wordt uitgegaan van gelijke waarde gaat het Zorginstituut uit van een gelijk aantal patiënten dat lymfodepletietherapie zal ontvangen. De beroepsgroep heeft bevestigd dat alle patiënten die zullen worden behandeld met CAR-T (axi-cel danwel tisa-cel), lymfodepletietherapie zullen ontvangen. Daarbij is de volgende verdeling aangenomen van het percentage patiënten dat een fludarabine/cyclofosfamide regime versus bendamustine ontvangt: respectievelijk 80% versus 20%. De totale kosten per patiënt voor de conditionerende chemotherapie voor tisa-cel komen daarmee neer op €454,04 ($80\% \times \text{€}391,35 + 20\% \times \text{€}704,81$).

De totale kosten per patiënt voor behandeling met tisa-cel komen neer op €320.454,04 ($\text{€}320.000 + \text{€}454,04$), zie Tabel 2.

Tabel 2. Kosten per patiënt voor toepassing van tisa-cel in de behandeling van r/r DLBCL

	Tisa-cel	Fludarabine	Cyclofosfamide	Bendamustine
Dosering	éénmalig	25 mg/m ² /dag	250 mg/m ² /dag	90 mg/m ² /dag
Behandelduur	n.v.t.	3 dagen	3 dagen	2 dagen
BSA (m ²)	n.v.t.	2	2	2
AIP per stuk	€320.000	€120,55 flacon 50 mg	€9,90 flacon 500 mg	€48,94 flacon 25 mg
Kosten behandeling	€320.000	€361,55	€29,70	€704,81
Totaalkosten combinatietherapie	n.v.t.	€391,35		n.v.t.
Verdeling van patiënten per conditioneringstherapie	n.v.t.	80%		20%
Gewogen gemiddelde conditioneringstherapie	n.v.t.	€454,04		
Totaalkosten behandeling per patiënt	€320.454,04			

Afkortingen: AIP, apotheekinkoopprijs; BSA, lichaamsoppervlak; n.v.t., niet van toepassing

Axi-cel

De kosten voor axi-cel bedragen €327.000. Ook hier geldt dat de kosten alleen in rekening worden gebracht als de patiënt het middel daadwerkelijk krijgt toegediend. Uit de ZUMA-1 studie blijkt dat 9% van de patiënten een tweede toediening van axi-cel heeft gekregen. Echter, in het landelijke CAR-T behandelprotocol bij DLBCL staat dat een eerdere behandeling met CAR-T een exclusie criterium is.[6] Tijdens de consultatieronde heeft de beroepsgroep bevestigd dat een tweede toediening in de praktijk niet voorkomt. Er is daarom in deze BIA geen rekening gehouden met een tweede toediening. [3]

Het conditionerende chemotherapie regime voor axi-cel bestaat een driedaagse cyclus van cyclofosfamide (500 mg/m²/dag) en fludarabine (30 mg/m²/dag).[3] De AIP voor cyclofosfamide bedraagt €16,55 per flacon van 1000 mg.[4] De gemiddelde kosten voor behandeling met cyclofosfamide komen daarmee neer op €49,65 (€16,55*3 dagen/cyclus). De gemiddelde kosten voor behandeling met fludarabine komen neer op € 433,98 (120,55*1,2 eenheden*3 dagen/cyclus). De totale kosten per patiënt voor de conditionerende chemotherapie voor axi-cel komen daarmee neer op €483,63 (€49,65+€433,98).

De totale kosten per patiënt voor behandeling met axi-cel komen neer op €327.483,63 (€327.000+€483,63), zie Tabel 3.

Tabel 3. Kosten per patiënt voor toepassing van axi-cel in de behandeling van r/r DLBCL

	Axi-cel	Fludarabine	Cyclofosfamide
Dosering	éénmalig	30 mg/m ² /dag	500 mg/m ² /dag
Behandelduur	n.v.t.	3 dagen	3 dagen
BSA (m ²)	n.v.t.	2	2
AIP per stuk	€327.000	€120,55 flacon 50 mg	€16,55 flacon 1000 mg
Kosten behandeling	€327.000	€433,98	€49,65
Totaalkosten behandeling per patiënt	€327.483,63		

Afkortingen: AIP, apotheekinkoopprijs; BSA, lichaamsoppervlak; n.v.t., niet van toepassing

Overbruggingstherapie

Klinische experts geven aan dat in de Nederlandse praktijk 60-70% van de axi-cel patiënten overbruggingstherapie ontvangt, welke uit één enkele cyclus van chemotherapie, targeted therapie, radiotherapie of steroïden bestaat.[7] De beroepsgroep heeft bevestigd dat de vorm en frequentie van overbruggingstherapie niet verandert bij het gebruik van tisa-cel in plaats van axi-cel. Gebaseerd hierop heeft het Zorginstituut ervoor gekozen de kosten voor overbruggingstherapie niet mee te nemen in de berekening van de budgetimpact, omdat deze kosten tegen elkaar wegvallen.

Tisa-cel behandel- en monitoringkosten

Toediening van tisa-cel gaat gepaard met extra kosten die niet gerelateerd zijn aan geneesmiddelen, waaronder de kosten voor leukaferese, toedieningskosten voor de conditionerende chemotherapie en tisa-cel, monitoring en follow-up kosten. Deze kosten worden niet meegenomen in de berekening van deze BIA, omdat ze buiten

het farmaciebudget vallen.

2.4 Indicatieuitbreiding

De registratiehouder heeft aangegeven dat er momenteel verschillende studies lopen om de effectiviteit van tisa-cel voor nieuwe indicaties te onderzoeken. Zo loopt er onder andere een studie voor de 3^e lijns behandeling van folliculair lymfoom en 2^e lijns behandeling van agressief non-Hodgkin lymfoom.

In de toekomst kan dus verwacht worden dat tisa-cel voor zowel een bredere indicatie ingezet kan worden bij DLBCL, maar ook voor een andere, nieuwe indicatie. De budgetimpact van deze interventie kan wanneer de indicatieuitbreiding(en) geregistreerd wordt in de toekomst aanzienlijk hoger worden dan in dit rapport berekend is.

2.5 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er komen jaarlijks 141 incidentie patiënten in aanmerking voor tisa-cel binnen deze indicatie en dit aantal stijgt met 1 per jaar de komende 3 jaar.
- Er worden geen prevalentie DLBCL patiënten meegenomen
- Tisa-cel zal een evenredig deel van de markt innemen als axi-cel, waarbij de marktpenetratie 33,5% in jaar 1, 40% in jaar 2 en 45% in jaar 3 bedraagt.
- Er wordt gerekend met een gemiddeld lichaamsoppervlak van 2,0 m²
- De vorm en frequentie van overbruggingstherapie verandert niet bij het gebruik van tisa-cel in plaats van axi-cel, waardoor deze kosten tegen elkaar wegvallen.
- Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met een tweede toediening van de CAR-T medicatie.
- Voor de berekening van de kosten van de conditionerende chemotherapie van tisa-cel wordt aangenomen dat 80% van de patiënten de fludrabine/cyclofosfamide combinatie ontvangt en 20% bendamustine.
- Er worden alleen geneesmiddelenkosten meegenomen in deze BIA. Eventuele behandelings- en monitoringkosten worden niet meegenomen in de berekening.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer tisa-cel aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie r/r DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. De kostenbesparing bedraagt €0,3, €0,4 en €0,5 miljoen in jaar 1, 2 en 3 respectievelijk.

Tabel 4. Raming van de totale kosten van de toevoeging van tisa-cel aan het behandelarsenaal voor behandeling van volwassenen patiënten met r/r DLBCL, na twee of meer lijnen systemische therapie

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar tisa-cel	Totale kosten/jaar axi-cel	Meerkosten
Jaar 1	33,5%	47	€15.136.647	€15.468.689	-€332.043
Jaar 2	40%	57	€18.201.789	€18.601.070	-€399.281
Jaar 3	45%	64	€20.621.217	€21.073.572	-€452.354

4 Conclusie

Toepassing van tisagenlecleucel (Kymriah®) bij de behandeling r/r DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie zal gepaard gaan met een kostenbesparing van €0,5 miljoen in het derde jaar.

In deze BIA bestaat er onzekerheid over het aantal patiënten en de marktpenetratie van tisa-cel.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 13 december 2021.

5 Referenties

1. EMA., *SmPC Kymriah*. 2021.
2. HOVON., *Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom*. 2021.
3. ZIN., *Pakketadvies herbeoordeling axicabtagene ciloleucel (Yescarta)* 2021.
4. ZIN. *Medicijnkosten.nl*. 2021.
5. Schuster, S.J., et al., *Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study*. *Lancet Oncol*, 2021. **22**(10): p. 1403-1415.
6. Hematologie-wijzer. *Indicaties en criteria CAR-T*. N.B. [cited 2021; Available from: <https://www.hematologie-wijzer.nl/home/behandelprotocollen/car-t/links-verwijzer/indicaties-en-criteria-car-t>].
7. Novartis., *Reactiebrief HOVON ZIN vergadering dossier tisa-cel - data on file*. 2021.