



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2018062717

Datum 18 december 2018  
Betreft advies Kymriah bij ALL

**Zorginstituut Nederland**

Zorg I  
Oncologie  
Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. J.E. de Boer  
T +31 (0)6 215 833 54

**Onze referentie**

2018062717

Geachte heer Bruins,

Op 5 september 2018 verzocht u het Zorginstituut advies uit te brengen over het geneesmiddel tisagenlecleucel-T (Kymriah®), in verband met de plaatsing op artikel 2.1 van de Regeling zorgverzekering (ook wel 'sluis' genoemd), vanwege het verwachte groot kostenbeslag. Instroom in het verzekerde pakket kan pas plaatsvinden na een advies van het Zorginstituut over opname in het verzekerde pakket, en indien van toepassing, onderhandelingen door uw ministerie om te komen tot een financieel arrangement met de leverancier.

Tisagenlecleucel is door u in de sluis geplaatst voor twee indicaties:

- 1 Pediatrische en jongvolwassen patiënten tot 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 (verder aangeduid als r/r B cel ALL)
- 2 Volwassen patiënten met een recidief of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie.

Zorginstituut Nederland heeft de beoordeling van tisagenlecleucel bij de eerst genoemde indicatie, r/r B cel ALL, inmiddels afgerond. Het advies over de tweede indicatie, DLBCL, volgt begin volgend jaar.

Het Zorginstituut brengt in deze brief advies uit over r/r/ B cel ALL. Bij de beoordeling is advies gevraagd aan de Wetenschappelijke Adviesraad van het Zorginstituut. Tevens zijn de belanghebbende partijen geconsulteerd tijdens de beoordelingsprocedure.

## **Bevindingen Zorginstituut**

### *Aard behandeling*

Tisagenlecleucel is een autologe immunocellulaire kankertherapie. Om tisagenlecleucel te produceren worden de eigen T-cellen van patiënten onttrokken via leukaferese. Vervolgens worden deze cellen ex vivo genetisch gemodificeerd

door gebruik te maken van een lentivirale vector die voor een anti-CD19 chimere antigeenreceptor codeert (CAR). Nadat de patiënt is voorbehandeld met lymfodepletie-chemotherapie kunnen vervolgens de eigen (autologe) CAR-T cellen (tisagenlecleucel) teruggeplaatst in de patiënt via intraveneuze infusie.

#### *Stand van de wetenschap en praktijk?*

Tisagenlecleucel voldoet bij de behandeling van pediatrische en jongvolwassen patiënten tot de leeftijd van 25 jaar met r/r B cel ALL aan de stand van de wetenschap en praktijk. Eenmalige infusie van tisagenlecleucel leidt tot een geschatte mediane overlevingswinst van 11,9 maanden ten opzichte van de gebruikelijke behandeling met blinatumomab. Er bestaat onzekerheid over de grootte van dit effect doordat het is gebaseerd op een indirecte vergelijking en er kanttekeningen zijn bij de opzet van de studie. Het is echter niet waarschijnlijk dat het werkelijke verschil in overleving kleiner zal zijn dan 3 maanden. We beschouwen het effect van tisagenlecleucel op de overleving dan ook als klinisch relevant. Factoren die deze conclusie mede ondersteunen zijn:

- de lange mediane overleving (minstens 11,9 maanden langer dan voorheen gerapporteerd in de literatuur) tijdens behandeling met tisagenlecleucel binnen een sterk voorbehandelde populatie met een zeer ongunstige prognose;
- de observatie dat er in 100% van de complete responses ook sprake was van een complete 'minimal residual disease' (MRD) respons (t.o.v. 51% in de blinatumomab studie). Deze factor is van belang, omdat een complete MRD respons een sterke prognostische factor is, geassocieerd met een overlevingswinst.

Zowel tisagenlecleucel als blinatumomab (evt gevolgd door een stamceltransplantatie) zijn geassocieerd met een hoog risico op ernstige ongunstige effecten. Gezien de ernst van de aandoening, en de behandelbaarheid van de ernstige ongunstige effecten, lijken de ongunstige effecten aanvaardbaar.

#### *Kostenaspecten*

Het Zorginstituut schat in dat jaarlijks ca. 9 patiënten daadwerkelijk behandeld gaan worden met tisagenlecleucel bij instroom in het pakket. De totale kosten per patiënt per behandeling met tisagenlecleucel bedragen €320.000. De kosten voor conditionerende chemotherapie bedragen €516,92.

De meerkosten van tisagenlecleucel (Kymriah®) ten opzichte van de gebruikelijke behandeling met blinatumomab bij de behandeling van r/r B cel ALL bedragen ongeveer €1,8 miljoen wanneer er alleen wordt uitgegaan van de geneesmiddelkosten en €2,1 miljoen wanneer er ook wordt uitgegaan van aanvullende medische kosten omtrent de toediening en monitoring. Hierbij bestaat onzekerheid over eventueel off-label gebruik en de exacte kosten die gepaard gaan met de toediening van het geneesmiddel en de monitoring van de patiënt.

Wanneer de kosten van allogene beenmergtransplantatie (SCT) worden meegenomen bedragen de jaarlijkse meerkosten van tisagenlecleucel €1,8 miljoen, omdat de beroepsgroep inschat dat het percentage patiënten dat allogene SCT krijgt na tisagenlecleucel lager ligt dan na de gebruikelijke behandeling met blinatumomab (10% versus 30%).

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I  
Oncologie

**Datum**  
10 december 2018

**Onze referentie**  
2018062717

Omdat de verwachte budgetimpact laag is en onder de grens voor de verplichte farmaco-economische analyse zoals het Zorginstituut die hanteert, is de kosteneffectiviteit bij de voorliggende indicatie niet bepaald.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I  
Oncologie

**Datum**  
10 december 2018

**Onze referentie**  
2018062717

#### *Gepast gebruik*

U heeft het Zorginstituut gevraagd ook in te gaan op afspraken over gepast gebruik. In een scopingbijeenkomst op 28 maart 2018 hebben partijen aangegeven het gebruik van CAR-T producten, zoals tisagenlecleucel, te gaan vervolgen en te registreren via reeds bestaande registraties van IKNL en EBMT. Omdat de behandelkosten per patiënt hoog zijn zal het Zorginstituut een weesgeneesmiddel-arrangement afsluiten en het gebruik zorgvuldig gaan monitoren en evalueren.

#### **Conclusie Zorginstituut**

Tisagenlecleucel voor de indicatie acute B cel lymfoblastaire leukemie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De budgetimpact bij opname in het pakket voor deze indicatie is beperkt. Het komt op grond hiervan in aanmerking voor opname in het basispakket. Wij zullen een weesgeneesmiddel-arrangement afsluiten en het gebruik bij instroom in het verzekerde pakket evalueren, vanwege de hoge behandelkosten per patiënt.

Over de toepassing van tisagenlecleucel bij de indicatie DLBCL zullen wij u, zoals aangekondigd, de uitkomst van onze beoordeling begin volgend jaar doen toekomen. Tevens signaleren wij dat er momenteel verschillende studies lopen om de effectiviteit van tisagenlecleucel voor nieuwe indicaties te onderzoeken. In de toekomst kan dus verwacht worden dat tisagenlecleucel breder ingezet gaat worden. De budget impact van dit geneesmiddel kan dus in de toekomst aanzienlijk hoger worden. Op het moment dat we de kosteneffectiviteit voor tisagenlecleucel gaan bepalen voor een (van de) toekomstige indicatie(s), zullen we het geneesmiddel in de Adviescommissie Pakket (ACP) brengen voor een compleet pakketadvies.

Hoogachtend,

  
Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur



Farmacotherapeutisch rapport  
tisagenlecleucel (Kymriah®) bij de  
behandeling van pediatrische en  
jongvolwassen patiënten tot 25 jaar met  
refractaire B-cel ALL, of met een recidief na  
transplantatie of met een tweede of later  
recidief van B-cel ALL

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 26 november 2018  
Status Definitief



## Colofon

|                |   |
|----------------|---|
| Zaaknummer     | 2018017303  |
| Volgnummer     | 2018048689  |
| Contactpersoon | mevr. J.E. de Boer, arts (niet praktiserend), secretaris<br>JBoer@zinl.nl |
| Auteur(s)      | M.J. Moen   |
| Afdeling       | Sector Zorg, afdeling Pakket  |



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

### **Afkortingen 7**

### **1 Inleiding 9**

- 1.1 Achtergrond 9
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 13

### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 15**

- 2.1 Zoekstrategie 15
- 2.2 Databases & websites 15
- 2.3 Selectiecriteria 15

### **3 Resultaten 17**

- 3.1 Resultaten literatuursearch 17
- 3.2 Gunstige effecten 18
- 3.3 Ongunstige effecten 22
- 3.4 Ervaring 25
- 3.5 Toepasbaarheid 25
- 3.6 Gebruiksgemak 28
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde/stand van wetenschap en praktijk 29

### **4 Literatuur 31**

#### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 33**

#### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 35**

#### **Bijlage 5: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 45**





## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van tisagenlecleucel bij de behandeling van pediatrische en jongvolwassen patiënten tot 25 jaar met refractaire B cel ALL, of met een recidief na transplantatie of met een tweede of later recidief van B cel ALL<sup>1</sup>. Tisagenlecleucel is daarbij vergeleken met de gebruikelijke recidief/refractair behandeling met of zonder allogene stamceltransplantatie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Voor het maken van een indirecte vergelijking tussen enkelarmige studies met tisagenlecleucel en de door de beroepsgroep aangegeven gebruikelijke behandelingen (blinatumomab, clofarabine, clofarabine in combinatie met cyclofosfamide en etoposide [CEC]) bleek de best beschikbare studie die van blinatumomab. Deze studie rapporteert de meeste informatie over prognostische risicofactoren en heeft veel overeenkomsten met de tisagenlecleucel populatie. Daar deze studie tevens de langste mediane overlevingsduur rapporteert betreft dit de meest conservatieve schatting van het relatieve effect van tisagenlecleucel t.o.v. de gebruikelijke behandelingen.

Op basis van deze indirecte vergelijking met blinatumomab, resulteert een éénmalige infusie van tisagenlecleucel bij patiënten met refractair/recidief pediatrisch B-cel ALL in een geschatte mediane overlevingswinst van 11,9 maanden. Er bestaat onzekerheid over de grootte van dit effect vanwege een ernstig risico op bias door (residual) confounding. Het is echter onwaarschijnlijk dat het werkelijke verschil in overleving kleiner zal zijn dan 3 maanden (hiervoor zou het effect 296% kleiner moeten zijn). We hebben daarom voldoende vertrouwen in een klinisch relevant effect van ten minste 3 maanden levensverlenging door toepassing van tisagenlecleucel t.o.v. de gebruikelijke behandeling. Factoren die deze conclusie mede ondersteunen zijn;

- de lange mediane overleving (minstens 11,9 maanden langer dan voorheen gerapporteerd in de literatuur) tijdens behandeling met tisagenlecleucel binnen een sterk voorbehandelde populatie met een zeer ongunstige prognose;
- de observatie dat er in 100% van de complete responses ook sprake was van een complete 'minimal residual disease' (MRD) respons (t.o.v. 51% in de blinatumomab studie). Een complete MRD respons is een sterke prognostische factor, geassocieerd met een overlevingswinst.

De incidentie van graad 3 en 4 ongunstige effecten lijkt gelijkwaardig tussen tisagenlecleucel (88%) en blinatumomab (87%), waarbij het cytokine-release syndroom vaker voor lijkt te komen tijdens behandeling met tisagenlecleucel. Vanwege de noodzaak van een indirecte vergelijking bestaat hier echter onzekerheid over. Dit laat niet onverlet dat zowel tisagenlecleucel als blinatumomab eventueel gevolgd door een SCT zijn geassocieerd met een hoog risico op ernstige ongunstige effecten. Gezien de ernst van de aandoening, en de behandelbaarheid van de ernstige ongunstige effecten, lijken de ongunstige effecten aanvaardbaar. Het percentage dat stopte met blinatumomab was laag (6%), en bij tisagenlecleucel

---

<sup>1</sup> Hierna: r/r B-cel ALL

kwam dit niet voor vanwege de éénmalige toediening. Door het lage aantal events valt niet met zekerheid te zeggen of de proportie stakers in de blinatumomab studie een goede afspiegeling is van de dagelijkse praktijk.

De ervaring met zowel tisagenlecleucel als blinatumomab is beperkt. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van tisagenlecleucel zijn acceptabel.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van pediatrische en jongvolwassen patiënten tot 25 jaar met refractaire B-cell ALL, of met een recidief na transplantatie of met een tweede of later recidief van B cel ALL tisagenlecleucel een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de gebruikelijke recidief/refractair behandeling met of zonder allogene stamceltransplantatie.

Tisagenlecleucel bij pediatrische en jongvolwassen patiënten tot 25 jaar met refractaire B cel ALL, of met een recidief na transplantatie of met een tweede of later recidief van B cel ALL voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 27 november 2018 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## Afkortingen

|           |  |
|-----------|--|
| ALL       | Acute lymfatische leukemie   |
| CAR       | Chimeer antigeenreceptor   |
| CEC       | Clofarabine in combinatie met cyclofosfamide en etoposide                                |
| CR        | Complete respons   |
| CZS       | Centraal zenuwstelsel  |
| DLBCL     | Diffuus grootcellig B-cellymfoom   |
| DOR       | Duur van algehele respons  |
| ECOG      | Eastern Cooperative Oncology Group   |
| EMA       | European Medicines Agency  |
| EORTC-QLQ | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire |
| EPAR      | European Public Assessment Report  |
| ESMO      | European Society for Medical Oncology  |
| HOVON     | Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland                                    |
| IKNL      | Integraal Kankercentrum Nederland  |
| IPI       | Internationale Prognostische Index   |
| IRC       | Onafhankelijke beoordelingscommissie   |
| ITT       | Intention to treat   |
| ORR       | Algeheel responspercentage   |
| OS        | Algehele overleving  |
| PFS       | Progressie vrije overleving  |
| Ph        | Philadelphia chromosoom  |
| PR        | Partiële respons   |
| r/r       | Refractair of $\geq$ tweede recidief   |
| SCT       | Stamceltransplantatie  |
| SKION     | Stichting Kinderoncologie Nederland  |
| SmPC      | Samenvatting van de productkenmerken   |
| WBC       | White blood cell count   |



## 1 Inleiding

### 1.1 Achtergrond

#### 1.1.1 Pathofysiologie aandoening

B-cel acute lymfatische leukemie (B-cel ALL) is een vorm van kanker waarbij sprake is van een overproductie van onrijpe B-lymfocyten in het beenmerg. Dit heeft tot gevolg dat grote hoeveelheden B-lymfocyten zich ophopen in het beenmerg waardoor de aanmaak van andere bloedceltypen verhinderd wordt. Hierdoor ontstaat op den duur een tekort aan rode bloedcellen, bloedplaatjes en rijpe witte bloedcellen. In een verder gevorderd stadium kan het voorkomen dat B-lymfocyten migreren via de bloedbaan en zich elders ophopen, bijvoorbeeld in het centraal zenuwstelsel (CZS) of in de testis.<sup>[1]</sup>

In de meeste gevallen is de onderliggende oorzaak voor het ontstaan van ALL een toevallige ongunstige combinatie van mutaties die heeft plaatsgevonden in de B-cel voorlopercellen (blasten) van het beenmerg. Er is een verhoogd risico op het ontstaan van mutaties en het ontwikkelen van ALL bij personen ouder dan 70 jaar, bij personen die in aanraking zijn geweest met een significante hoeveelheid straling en bij patiënten die al eerder behandeld zijn met chemotherapie. Ook personen met het syndroom van Down hebben een verhoogd risico op ALL vanwege hun genetische achtergrond. Andere (zeldzame) genetische aandoeningen die de kans op ALL vergroten zijn neurofibromatose, Klinefelter syndroom, Fanconi anemie, Shwachman-Diamond syndroom, Bloom syndroom, en ataxia telangiectasia.<sup>[2]</sup>

#### Prognostische factoren en risico stratificatie

Diverse ziekte-gerelateerde en patiënt-specifieke factoren kunnen een effect hebben op de prognose van patiënten met r/r B-cel ALL. Een hoog aantal witte bloedcellen (WBC) en de aanwezigheid van ALL in het CNS zijn indicatoren dat er sprake is van een variant met een slechtere prognose. Ook de leeftijd van de patiënt is van invloed; kinderen onder de 1 jaar hebben een zeer hoog risico op overlijden terwijl kinderen tussen de 1 en 10 jaar over het algemeen de beste prognose hebben. Boven de 10 jaar worden de kansen op overleving weer kleiner. De leeftijd van de patiënt correleert met het immunofenotype /cytogenetische subtype. B-cel ALL is onder te verdelen in risicoklassen laag<sup>2</sup> of hoog<sup>3</sup> op basis van de genetische achtergrond.<sup>[2]</sup> Vaker voorkomende chromosomale en moleculaire afwijkingen bestaan in alle leeftijdsgroepen en hebben een voorspellende waarde voor het inschatten van het risico en de keuze van de behandeling. De frequentie van bepaalde subtypes ALL correleert met de leeftijd van ALL patiëntengroepen. Dit verklaart deels het verschil in klinische uitkomsten tussen verschillende ALL populaties. Gunstige cytogenetische subtypes<sup>1</sup> komen vaker voor bij kinderen dan bij adolescenten en jongvolwassenen (en volwassenen), terwijl het ongunstige subtype Philadelphia (Ph)-positief ALL vaker wordt gevonden bij adolescenten en jongvolwassenen (10% versus 3% bij kinderen<sup>4</sup>). Jonge kinderen (1-9 jaar) met Ph-positief ALL hebben daarnaast ook een betere prognose dan adolescenten met dit subtype.

De prognose bij r/r B-cel ALL is daarnaast ook afhankelijk van de respons na inductie therapie. Patiënten die primair refractair zijn hebben de slechtste prognose.

<sup>2</sup> Laag risico: Hyperdiploïde (51-65 chromosomen; gevallen van trisomie van chromosoom 4, 10 of 17 lijken de beste prognose te hebben) en t(12;21)(p12a;q22): *EVTV6-RUNX*.<sup>[2]</sup>

<sup>3</sup> Hoog risico: Hypodiploïde (<44 chromosomen); *KMT2A* aangepast (t[4;11] of anderen) t(v;14q23)/IgH; t(9;22)(q34;q11.2): *BCR-ABL1* (hoog risico in pre-TKI); complex karyotype (5 of meer chromosomale abnormaliteiten); Ph-like ALL; intrachromosomale amplificatie van chromosoom 21 (*iAMP21*).<sup>[2]</sup>

<sup>4</sup> In volwassen patiënten is Ph-positief ALL de meest voorkomende variant (25%).

Bij refractaire ALL is de duur van de voorgaande remissie een voorspellende factor. De prognose is slechter indien de relapse binnen 36 maanden na de primaire diagnose optreedt.

ALL patiënten die een complete respons bereiken (bepaald volgens conventionele morfologische methode) kunnen mogelijk toch nog een grote hoeveelheid leukemie cellen (tot  $10^{10}$  maligne cellen) in het beenmerg bij zich dragen; 'minimal residual disease' (MRD). De hoeveelheid MRD heeft een sterk voorspellende waarde voor de prognose van de patiënt. Onder kinderen met ALL die een CR bereiken na eerstelijns inductie therapie, heeft ongeveer 25 tot 50% van de kinderen nog detecteerbare MRD wanneer gebruikt gemaakt wordt van sensitievere testen.<sup>[3, 4, 2]</sup> In meerdere studies is aangetoond dat in kinderen met MRD de incidentie van relapse hoger is dan bij kinderen zonder aantoonbare MRD.<sup>[2]</sup>

#### *1.1.2 Symptomen*

Anemie als gevolg van een gebrek aan rode bloedcellen, waardoor aanhoudende vermoeidheid, duizeligheid, bleekheid, of kortademigheid bij lichamelijke activiteiten optreden. Frequente of terugkerende infecties en langzame genezing kunnen voorkomen door het gebrek aan normale witte bloedcellen. Daarnaast is er een verhoogde kans op bloedingen of onverklaarbare blauwe plekken te wijten aan een zeer laag aantal bloedplaatjes. Andere symptomen die voorkomen zijn botpijn, gezwollen lymfeklieren, gezwollen tandvlees, pijn op de borst en ongemak veroorzaakt door een gezwollen milt of lever.<sup>[1]</sup> Bij kinderen kan het voorkomen dat pijn in de extremiteiten of gewrichten het enige gepresenteerde symptoom van ALL is.<sup>[2, 5]</sup>

#### *1.1.3 Incidentie / Prevalentie*

Elk jaar krijgen in Nederland ongeveer 200 mensen ALL (120 kinderen). ALL komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. De ziekte kan zich op elke leeftijd openbaren, maar 60% van alle gevallen komt voor bij kinderen van 0 tot 14 jaar. Daarmee is ALL de meest voorkomende vorm van leukemie bij kinderen, met een piek rond het derde en vierde levensjaar.<sup>[1]</sup> Van het subtype B-cel ALL kwamen er in 2017 162 nieuwe patiënten bij, waarvan 98 in de leeftijdscategorie 0 tot 25 jaar.<sup>[6]</sup>

#### *1.1.4 Ernst*

ALL is een levensbedreigende ziekte. De ziektevrije overlevingskans (event-free survival (EFS)) en de kansen op complete genezing van kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met ALL zijn de laatste tientallen jaren gestegen, te danken aan nieuwe inzichten in de moleculaire genetica en pathogenese van ALL, de toepassing van nieuwe doelgerichte medicatie en de inzet van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie. De 5-jaar overall survival (OS) varieert tussen de 86 tot 89% voor kinderen en tussen de 42 tot 63% voor adolescenten en jongvolwassenen.<sup>[7, 8, 2]</sup> Echter als de initiële therapie niet aanslaat (primair refractaire ALL), of als de ziekte weer terugkomt (recidief ALL) dalen de kansen op overleving aanzienlijk. Allogene stamceltherapie (SCT) is momenteel de enige potentieel curatieve optie bij refractair/recidief (vanaf nu r/r) pediatrisch ALL, maar de resultaten van deze therapie zijn suboptimaal. Het behouden van een nieuwe remissie is lastig indien sprake is geweest van een eerder recidief. Slechts 30% van de patiënten die een relapse hebben na een initiële complete remissie (CR), bereikt nogmaals een langdurige remissie met de huidige behandelmethoden.<sup>[2, 9]</sup> De 1-jaar en 5-jaar OS na allogene SCT varieert respectievelijk tussen de 25-55% en 20-45% bij pediatrische patiënten die deze therapie ontvingen na 3<sup>e</sup> of latere remissie, of bij patiënten die deze therapie ontvingen tijdens actieve fase, of die deze therapie ontvingen vanwege relapse na een eerdere allogene SCT. Lange ziekenhuisopnames in combinatie met de intensieve behandelphasen leiden bij deze patiënten tot

verminderde kwaliteit van leven. [10]

#### *1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Bij het vaststellen van de vergelijkende behandeling wordt uitgegaan van de in Nederland geldende richtlijnen voor hematologische aandoeningen; dat zijn in dit geval de richtlijnen van het SKION<sup>[11]</sup> en van de HOVON<sup>[12]</sup>. Daarnaast kunnen internationale richtlijnen worden geraadpleegd. De SKION richtlijn beschrijft de Nederlandse behandeling voor kinderen en jongvolwassenen patiënten. De HOVON richtlijn over ALL is gericht op de behandeling van volwassenen, net als de Europese richtlijn ESMO. De Amerikaanse National Comprehensive Cancer Network (NCCN guidelines) is gericht op de behandeling van adolescente en jongvolwassen patiënten en op volwassenen.

Uit de richtlijn en website van de SKION blijkt dat er geen standaard behandeling is voor pediatrische en jongvolwassen patiënten tot 25 jaar met r/r B cel ALL. De beroepsgroep van kideroncologen geeft aan dat het behandelplan afhankelijk is van de voorgeschiedenis van de patiënt en dat individuele behandelmogelijkheden bepaald worden in overleg met de ziektecommissie ALL.<sup>[11]</sup> Volgens de beroepsgroep zijn in het geval van r/r B cel ALL op dit moment drie gebruikelijke (start)behandelingen mogelijk: behandeling met blinatumomab<sup>5</sup>, clofarabine<sup>6</sup> als monotherapie, of clofarabine in combinatie met cyclofosfamide<sup>7</sup> en etoposide<sup>8</sup> (CEC). Het doel van deze behandelingen is om een nieuwe remissie te bereiken, zodat vervolgd kan worden met een (in sommige gevallen tweede) allogene SCT.<sup>[13]</sup> Het SKION behandelprotocol lijkt ook inotuzumab ozogamicine als optie aan te bevelen bij behandeling van een 2e recidief, maar dit betreft een verwijzing naar een klinische studie. De beroepsgroep geeft aan dat er over inotuzumab ozogamicine bij kinderen nog geen data beschikbaar is, en geeft aan dat dit middel niet in aanmerking komt als vergelijkende behandeling voor tisagenlecleucel.

De HOVON richtlijn<sup>9</sup> en ESMO<sup>[14]</sup> richtlijn benoemen dat jongvolwassenen beter reageren op het pediatrische behandelregime volgens het SKION protocol. Er zijn geen specifieke aanbevelingen voor een 2e of later recidief in de HOVON richtlijn ALL, en de richtlijn heeft geen aanbevelingen wat betreft CAR-T-cel therapie. In de ESMO richtlijn wordt deelnemen aan een klinische trial met CD19 CAR-T-cel therapie als mogelijkheid genoemd.<sup>[14]</sup> De Amerikaanse NCCN richtlijn is de enige richtlijn die tot nu toe CAR-T-cel therapie al heeft opgenomen in de aanbevelingen.<sup>[2]</sup>

#### Conclusie:

Blinatumomab, clofarabine als monotherapie, of clofarabine in combinatie met cyclofosfamide en etoposide (CEC) worden in Nederland ingezet als gebruikelijke behandeling bij kinderen met r/r ALL. Indien mogelijk volgt hierna een allogene SCT. Ook voor adolescenten en jongvolwassenen wordt het pediatrische protocol aanbevolen in de HOVON en ESMO richtlijnen.

<sup>5</sup> Blinatumomab is geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met Ph-negatieve, recidiverende of refractaire precursor-B acute lymfatische leukemie (ALL), en wordt off-label ingezet bij kinderen met B-cel ALL.

<sup>6</sup> Clofarabine is geregistreerd voor een recidief van, of refractaire acute lymfatische leukemie (ALL) na minimaal twee eerdere chemotherapieën, bij patiënten die op het moment van de eerste diagnose-stelling jonger dan 21 jaar waren en bij wie andere behandelmogelijkheden ontbreken.

<sup>7</sup> Cyclofosfamide is onder andere geregistreerd als consolidatiebehandeling bij acute lymfatische leukemie, bij subtypen rijpe B-cel en T-cel ook als remissie-inductiebehandeling en als voorbereiding op beenmergtransplantatie bij acute lymfatische leukemie.

<sup>8</sup> Geregistreerd voor de behandeling van onder andere hemato-oncologische ziekten, als behandeling in combinatie met andere chemotherapeutica bij volwassenen en kinderen; Hodgkin-lymfoom; non-Hodgkin-lymfoom; AML.

<sup>9</sup> Voor refractair ALL bij volwassenen worden re-inductie met chemotherapie, 1 of 2 kuren blinatumomab en allogene stamceltherapie aanbevolen. Inotuzumab ozogamicine en off-label clofarabine/cyclofosfamide zijn opties indien refractair tegen blinatumomab.



### Tisagenlecleucel (Kymriah®)<sup>[15]</sup>

Tisagenlecleucel is een immunocellulaire therapie met autologe T-cellen die *ex vivo* genetisch gemodificeerd zijn door gebruik te maken van een lentivirale vector coderend voor een anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR).

Tisagenlecleucel omvat een éénmalige intraveneuze infusie uit 1 tot 3 infuuszakken die in totaal 1,2 miljoen tot maximaal 60 miljoen CAR-positieve levensvatbare T-cellen bevatten.

#### 1.1.5.1 Geregistreerde indicatie<sup>[15]</sup>

Tisagenlecleucel is geïndiceerd voor de behandeling van:

- Pediatrische en jongvolwassen patiënten tot 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 (behandeld in dit rapport).
- Volwassen patiënten met een recidief of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie (niet behandeld in dit rapport).

De behandeling met tisagenlecleucel heeft kenmerken van zowel cel-, gen- als immunotherapie en wordt binnen de EMA geclassificeerd als een ATMP.

Tisagenlecleucel is geregistreerd als geneesmiddel en wordt als dusdanig beschouwd in het beoordelingsproces van het Zorginstituut.

#### 1.1.5.2 Dosering<sup>[15]</sup>

Voorafgaand aan infusie van tisagenlecleucel wordt aanbevolen om chemotherapie voor lymfocytendepletie toe te dienen, tenzij de concentratie witte bloedcellen binnen één week voor de infusie  $\leq 1000$  cellen/ $\mu\text{l}$  is. Het aanbevolen chemotherapieschema voor lymfocytendepletie is:

- Fludarabine (30mg/m<sup>2</sup> intraveneus dagelijks gedurende 4 dagen) en cyclofosfamide (500mg/m<sup>2</sup> intraveneus dagelijks gedurende 2 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 chemo-refractair werd op een schema met cyclofosfamide dat kort voor chemotherapie voor lymfocytendepletie werd toegediend:

- Cytarabine (500mg/m<sup>2</sup> intraveneus dagelijks gedurende 2 dagen) en etoposide (150mg/m<sup>2</sup> intraveneus dagelijks gedurende 3 dagen gelijk beginnend met de eerste dosis cytarabine).

Tisagenlecleucel omvat een éénmalige intraveneuze infusie uit 1 tot 3 infuuszakken die in totaal 1,2 miljoen tot maximaal 60 miljoen CAR-positieve levensvatbare T-cellen bevatten.

- Voor patiënten van 50kg en minder: 0,2 tot 5 x 10<sup>6</sup> CAR-positieve levensvatbare T-cellen/kg lichaamsgewicht.
- Voor patiënten van meer dan 50kg: 0,1 tot 2,5 x 10<sup>8</sup> CAR-positieve levensvatbare T-cellen (niet op gewicht gebaseerd).

#### 1.1.5.3 Werkingsmechanisme<sup>[15]</sup>

B-cel ALL wordt gekarakteriseerd door de aanwezigheid van cytoplasmatische immunoglobines en CD10/CD19/CD22/CD79a expressie.<sup>[2]</sup> Target therapieën worden ontwikkeld om zich specifiek te richten op het herkennen deze moleculen, en het vernietigen van de cel die deze tot expressie brengen.

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) om cellen die CD19 tot expressie brengen te identificeren en te elimineren. De CAR bestaat uit een murien antilichaamfragment met één keten die CD19 herkent en gefuseerd is met intracellulaire signaleringsdomeinen van 4-1BB (CD137) en CD3 zeta. De component CD3 zeta is cruciaal voor het initiëren van T-celactivatie en anti-tumoractiviteit, terwijl 4-1BB de expansie en persistentie van tisagenlecleucel versterkt. Na binding aan cellen die CD19 tot expressie brengen geeft de CAR een signaal af dat de expansie van T-cellen en de persistentie van tisagenlecleucel bevordert.

#### 1.1.5.4 Bijzonderheden<sup>[15]</sup>

Tisagenlecleucel wordt door het Zorginstituut beoordeeld op verzoek van de minister van VWS vanwege plaatsing in de 'pakketsluis' voor intramurale geneesmiddelen. Tisagenlecleucel moet worden toegediend in een gekwalificeerd behandelingscentrum. Behandeling moet gestart worden onder leiding en supervisie van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de behandeling van hematologische maligniteiten en getraind is in het toedienen en het behandelen van patiënten die tisagenlecleucel krijgen. Ten minste vier doses tocilizumab en noodapparatuur moeten aanwezig zijn voorafgaand aan de infusie voor gebruik bij eventueel optreden van cytokine-'release'-syndroom. Tisagenlecleucel is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik. De productie en de vrijgifte duur gewoonlijk 3 tot 4 weken.

## 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

### 1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van tisagenlecleucel (Kymriah®) bij pediatrische en jongvolwassen patiënten tot 25 jaar met refractaire B-cel ALL, of met een recidief na transplantatie of met een tweede of later recidief van B-cel ALL vergeleken met recidief/refractair behandeling met of zonder allogene stamceltransplantatie?

### 1.2.2 Patiëntenpopulatie

Pediatrische en jongvolwassen patiënten tot 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.

### 1.2.3 Interventie

Eénmalige intraveneuze infusie met tisagenlecleucel (Kymriah®).

### 1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

Behandeling met blinatumomab, clofarabine als monotherapie, of clofarabine in combinatie met cyclofosfamide en etoposide (CEC), indien mogelijk gevolgd door intensieve chemotherapie als voorbereiding op allogene SCT.

### 1.2.5 Relevante uitkomstmaten

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van algehele overleving (OS). Indien er doorslaggevende gegevens over algehele overleving beschikbaar zijn wordt progressie-vrije overleving (PFS), de surrogaat uitkomstmaat voor algemene overleving, niet in de GRADE beoordeling meegenomen.

Kwaliteit van leven beschouwen we tevens als cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D

en de RAND-36/SF-36. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kanker specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ C30), Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) en Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym).

Een algeheel responspercentage (ORR) is een belangrijke uitkomstmaat, maar zal enkel in de GRADE-beoordeling worden betrokken indien we niet tot een oordeel kunnen komen met de cruciale uitkomstmaten.

Ernstige ongunstige effecten zijn tevens een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten. Daarnaast is staken van de studie vanwege ongunstige effecten een cruciale uitkomstmaat.

#### *1.2.6 Relevante follow-up duur*

In de literatuur wordt een mediane algehele overleving van 7,5 maanden of korter gerapporteerd, bij refractaire ALL of na één of meerdere recidieven<sup>[16-20]</sup> Daarom nemen we als uitgangspunt een follow-up duur voor studies van minimaal 7,5 maanden.

#### *1.2.7 Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Randomisatie en het toepassen van een controle groep is niet mogelijk vanwege patiënt en klinische equipoise<sup>10</sup> ten opzichte van de behandeling, en de 'rug-tegen-de-muur' situatie die van toepassing is bij deze indicatie. Blinderen van de patiënt en behandelaar is niet mogelijk vanwege het multifactoriële karakter van de behandeling (waaronder het voorbehandeltraject voor tisagenlecleucel). Blinding van de effectbeoordelaar is wel mogelijk.

---

<sup>10</sup> Sterke voorkeur voor een van de behandelarmen vanwege positieve verwachtingen.

## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd 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). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen:

- **tisagenlecleucel** AND pediatric AND relapsed refractory acute lymphoblastic leukemia, article types 'clinical trials'.
- **blinatumomab** AND pediatric AND relapsed refractory acute lymphoblastic leukemia, article types 'clinical trials'.
- **clofarabine** AND pediatric AND relapsed refractory acute lymphoblastic leukemia article types 'clinical trials'.

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode tot 23 oktober 2018.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten: Zorginstituut Nederland.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor pediatrische en jongvolwassen patiënten tot 25 jaar met refractaire B-cel ALL, of met een recidief na transplantatie of met een tweede of later recidief van B cel ALL: SKION, HOVON, ESMO, NCCN en het Prinses Maxima Centrum.

### 2.3 Selectiecriteria

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

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:  
Onderzoeken naar veiligheid/effectiviteit bij pediatrische patiënten met B-cel ALL.  
Exclusie criteria: Studies met niet-westerse populatie.

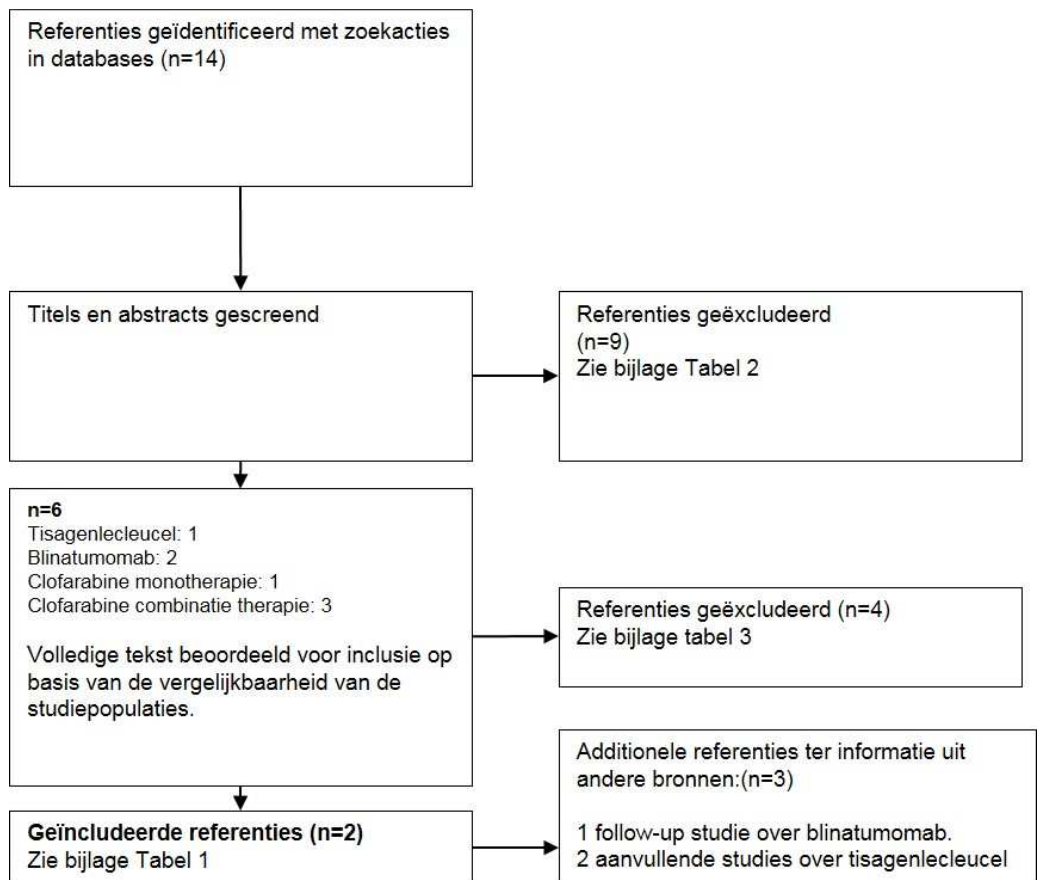


## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteerde in 14 referenties, waarvan 5 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De PRISMA flowchart (Figuur 2) geeft het selectieproces weer.

Figuur 2. Flowchart literatuursearch.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. In bijlage 3 zijn de studie kenmerken van de 6 studies met elkaar vergeleken voor de selectie van de meest vergelijkbare studie(populatie) ten opzichte van de tisagenlecleucel (ELIANA) studie. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 5.

Er zijn 2 studies geïncludeerd: 'ELIANA' (Maude 2018<sup>[21]</sup>) en de studie van Stackelberg et al.<sup>[19]</sup> uit 2016. De vervolgstudie van blinatumomab; Gore et al. 2018<sup>[22]</sup> en de ondersteunende studies over tisagenlecleucel<sup>[23, 24]</sup> zijn geraadpleegd als extra informatie voor de discussie sectie. Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksoepzet, namelijk ROBINS-I (Risk of bias in non-randomized studies of interventions)<sup>[25]</sup>. Vervolgens is de kwaliteit van het bewijs beschreven volgens de GRADE-methode.

## 3.2 Gunstige effecten

### 3.2.1 Evidentie

Tisagenlecleucel en blinatumomab zijn niet in direct vergelijkende studies met elkaar vergeleken. Wel zijn tisagenlecleucel en blinatumomab beiden in een multicenter, enkelarmige fase I/II (blinatumomab) of fase II studie (tisagenlecleucel) onderzocht, welke in dit rapport indirect met elkaar worden vergeleken.

De pivotale studie met tisagenlecleucel (studie B2202 ofwel 'ELIANA' studie) betreft een sterk voorbehandelde pediatrische studiepopulatie met recidief/refractair B-cel acute lymfatische leukemie (B-ALL; n=92).

Patiënten waren tussen 3-21 jaar oud bij de primaire B-ALL diagnose, en hadden  $\geq 2$  recidieven,  $\geq 1$  recidief  $\geq 6$  maanden na een allogene stamceltransplantatie (SCT), of waren primair refractair (geen complete remissie na 2 cycli met chemotherapie). Van de 92 geïncludeerde patiënten kregen 75 patiënten (82%) de infusie met tisagenlecleucel (mediane duur inclusie – infusie betrof 45 dagen). Redenen voor exclusie uit de studie vóór tisagenlecleucel infusie omvatten overlijden (n=7; 8%), product-gerelateerde issues waaronder ontoereikende celgroei tijdens productie (n=7; 8%), of ongunstige effecten (n=3; 3%) tijdens het wachten op productie van tisagenlecleucel in de klinische studie.

De blinatumomab studie betreft tevens een pediatrische populatie met recidief/refractair B-cel acute lymfatische leukemie (n=70) maar waren allen <18 jaar bij inclusie, en hadden 1 of meer recidieven (i.t.t. 2 of meer in de tisagenlecleucel studie),  $\geq 1$  recidief na een allogene stamceltransplantatie (SCT), of waren primair refractair. Alle patiënten die waren geïncludeerd kregen ook de blinatumomab infusie. In beide studies was het inclusiecriteria voor de Karnofsky performance status  $\geq 50\%$ .

Tabel 3 toont de karakteristieken van de studiepopulaties in beide studies (voor tisagenlecleucel zijn er alleen gegevens bekend van de geïncludeerde patiënten). De studiepopulaties lijken voor een aantal prognostische variabelen sterk op elkaar (hoge tumor burden, proportie met voorgaande SCT, geslacht, proportie met hoog-risico genetische afwijkingen). De tisagenlecleucel populatie heeft inherent aan de inclusiecriteria gemiddeld een hoger aantal recidieven (sterker voorbehandeld), hogere leeftijd en bestaat tevens uit een hogere proportie patiënten die primair refractair zijn (8% versus 3%).

In de tisagenlecleucel studie was voorgaande behandeling met anti-CD19/anti-CD3 therapie (waaronder blinatumomab) niet toegestaan, terwijl in de blinatumomab studie 1 patiënt (1,4%) was voorbehandeld met anti-CD19 CAR-T cellen<sup>[22]</sup>. Gedurende follow-up kregen 6 patiënten (8,6%) na blinatumomab alsnog anti-CD19 CAR-T cellen toegediend. In de tisagenlecleucel studie kregen 7 patiënten een opeenvolgende anti-kanker therapie (9,3%; waarvan 4 met anti-CD-19 CAR-T cellen, en 1 blinatumomab)

In de tisagenlecleucel studie kreeg 11% van de populatie alsnog een SCT. In de blinatumomab studie bedroeg dit 34%.

Primaire uitkomstmaat in de tisagenlecleucel studie was de 'overall remission rate' (ORR) (nulhypothese  $\geq 20\%$ ), tevens bepaald door een onafhankelijk beoordelingscomité. De ORR werd gedefinieerd als een maat voor de beste algehele respons in de vorm van een complete remissie (CR) of als een complete remissie met een incompleet bloedbeeld binnen 3 maanden. In de blinatumomab studie was de primaire uitkomstmaat de proportie met een CR binnen de eerste 2 cycli met

blinatumomab (1 cyclus betreft 4 weken continue infusie, gevolgd door een interval van 2 weken zonder behandeling).

Secundair werd in beide studies onder andere de algehele overleving gemeten. In de tisagenlecleucel studie werd ook kwaliteit van leven gemeten.

De mediane follow-up duur betrof 13,1 maanden in de tisagenlecleucel studie en dit betrof 23,8 maanden in de blinatumomab studie.

#### Algehele overleving (OS)

Na behandeling met tisagenlecleucel was de mediane OS 19,4 maanden (range 14,8 – NE) in de ITT populatie. In de studie met blinatumomab was de mediane OS 7,5 maanden (4,0 - 11,8); een verschil van 11,9 maanden.

Er bestaat geen noemenswaardig verschil in mediane algehele overleving met de mITT analyse binnen alleen de patiënten geïnfundeerd met tisagenlecleucel (mediane OS mITT: 19,1 maanden [range 15,2 – NE]).

In bijlage 4 staan de uitkomsten van de GRADE-beoordeling. De afwegingen die hierbij zijn gemaakt worden in de discussie besproken.

#### Kwaliteit van leven

Binnen de tisagenlecleucel geïnfundeerde patiënten van ≥8 jaar en met een ORR (n=43, 47% van de totale geïncludeerde populatie) betrof de gemiddelde verandering (SD) van de kwaliteit van leven vanaf baseline na 12 maanden 27,2 punten (baseline 21,7) op de PedSQL vragenlijst en 24,7 punten (baseline 18,6) op de EQ-5D vragenlijst (hogere puntenscore is een verbetering van QOL voor beide vragenlijsten). In de blinatumomab studie werd kwaliteit van leven niet gemeten. Een indirecte vergelijking met tisagenlecleucel is daarom niet mogelijk, en is derhalve niet opgenomen in de GRADE-beoordeling.

#### *3.2.2 Discussie*

Om de effectiviteit van tisagenlecleucel zo goed mogelijk te kunnen vergelijken met de door de beroepsgroep aangewezen meest toegepaste behandelopties, werden de (patiënt)kenmerken van de verschillende studies met blinatumomab, clofarabine en CEC vergeleken met die van tisagenlecleucel (tabel 3). De inschatting van de mate van overeenkomstigheid tussen de studiepopulaties, en daarmee de prognose, is van essentieel belang bij het inschatten van de validiteit van een indirecte vergelijking tussen enkelarmige studies.

#### Rationale vergelijking met blinatumomab

De gerapporteerde mediane overlevingsduur bedroeg tussen de 2,7 en 4,5 maanden in de clofarabine en CEC studies. De clofarabine studiepopulatie had net als de tisagenlecleucel populatie een mediaan van 3 voorgaande behandelingen, en liet een mediane overleving van 3,1 maand zien wat aanzienlijk lager is dan in de tisagenlecleucel studie (19,1 maand). Daarnaast werd de nulhypothese (primaire uitkomstmaat), het behalen van een ORR hoger dan 20% welke was gebaseerd op de resultaten uit de clofarabine studie, ruimschoots behaald in de tisagenlecleucel studie; 66,3% van de patiënten bereikten ORR in de ITT analyse (BI: 55,7 tot 75,8).

Omdat de clofarabine en de CEC studies echter geen informatie bevatten over een groot aantal prognostische variabelen, of vanwege aanwijzingen voor een slechtere prognose, valt niet te onderzoeken of deze grote verschillen het resultaat zijn van verschillen in prognose of van verschillen in effectiviteit.

Voor het maken van een indirecte vergelijking bleek de best beschikbare studie die van blinatumomab, omdat deze studie de meeste informatie over prognostische risicofactoren voor overleving rapporteert en veel overeenkomsten heeft met de tisagenlecleucel populatie. Daar deze studie tevens de langste mediane overlevingsduur rapporteert betreft dit de meest conservatieve schatting van het



relatieve effect van tisagenlecleucel t.o.v. de gebruikelijke behandelingen.

Kwaliteit van bewijs indirecte vergelijking met blinatumomab

GRADE maakt inzichtelijk dat er sprake is van een lage kwaliteit van bewijs voor de indirecte vergelijking tussen tisagenlecleucel en blinatumomab. Dit wordt veroorzaakt door een ernstig risico op bias door (residual) confounding. Hierdoor zijn we onzeker over de grootte van het gerapporteerde toegevoegde effect van tisagenlecleucel op de algehele overleving (11,9 maanden winst in mediane overleving).

-De studiepopulaties lijken voor een aantal prognostische variabelen sterk op elkaar (hoge tumor burden, proportie met voorgaande SCT, geslacht, proportie met hoog-risico genetische afwijkingen).

-Op basis van verschillende prognostische variabelen lijkt de tisagenlecleucel studiepopulatie zieker wat mogelijk een onderschatting van het effect van tisagenlecleucel t.o.v. blinatumomab veroorzaakt (hoger aantal eerdere recidieven, hogere proportie primair refractair, oudere leeftijd). De impact van deze verschillen op het effect op overleving is echter niet te kwantificeren.

-Er bestaat echter onzekerheid over de vergelijkbaarheid van de studiepopulaties op basis van de functionele status (ECOG/Karnofsky/Lansky) en de tijd tussen de primaire diagnose en relapse doordat deze gegevens niet gerapporteerd zijn voor de blinatumomab studiepopulatie. Er was echter sprake van eenzelfde inclusiecriteria voor de Karnofsky performance status. Daarnaast heeft een hoog percentage (51%) van de tisagenlecleucel studiepopulatie een korte tijd (<36 maanden) tussen primaire diagnose en relapse (een sterke negatieve prognostische factor). De verschillen moeten heel groot zijn met de blinatumomab studie (>51% met primaire diagnose tot relapse <36 mnd. en Karnofsky performance status die veel hoger is) om te resulteren in een overschatting van het effect van tisagenlecleucel. Een grote mate van vertekening lijkt dus onwaarschijnlijk, maar het kan wel van enige invloed geweest zijn. De richting van de mogelijke bias is onbekend. Omdat er ook sprake kan zijn van ongemeten (residual) confounding spreken we van een ernstig risico op bias.

Ten slotte zijn er nog een aantal andere factoren die de effectschatting zouden kunnen hebben beïnvloed:

- In de blinatumomab studie kreeg 9% van de patiënten een behandeling met anti-CD19 CAR-T cellen in de 2 jaren na interventie met blinatumomab<sup>[22]</sup>. In de tisagenlecleucel studie was voorgaande behandeling met blinatumomab een exclusiecriteria. Het effect van blinatumomab is daardoor mogelijk overschat en het relatieve effect van tisagenlecleucel onderschat.

- Na tisagenlecleucel kreeg 11% van de patiënten allogene SCT, en 4 van de 75 geïnfundeerde patiënten kregen een tweede infusie met anti-CD19 CAR-T cellen. Het effect van tisagenlecleucel is daardoor mogelijk overschat. Censoring voor SCT gaf echter geen afwijkende mediane OS<sup>[26]</sup>.

- De indirecte vergelijking voor het eindpunt algehele overleving is gemaakt op basis van de ITT analyse van tisagenlecleucel. De mITT analyse van tisagenlecleucel laat geen afwijkend effect zien op de mediane OS. In de blinatumomab studie zijn in principe resultaten gerapporteerd van patiënten die daadwerkelijk de infusie kregen (mITT), maar iedereen die initieel geïncludeerd was kreeg ook daadwerkelijk de infusie. Wellicht heeft dit te maken met dat blinatumomab meteen toegediend kan worden terwijl er op tisagenlecleucel 45 dagen mediaan gewacht moest worden.

Door bovengenoemde onzekerheden kan het Zorginstituut niet in lijn met de EMA concluderen dat er alleen sprake zou kunnen zijn van een onderschatting van het gerapporteerde effect van tisagenlecleucel op de algehele overleving t.o.v. het werkelijke effect en daarmee t.o.v. de gebruikelijke behandeling. Het effect zou vanwege bovengenoemde redenen groter maar ook kleiner kunnen zijn. De EPAR

beschrijft nog dat tisagenlecleucel superieur is aan blinatumomab, clofarabine en CEC in matched-adjusted indirect comparison (MAIC) analyses, welke werd gezien in alle vergelijkingen en voor alle eindpunten. Er staat echter niet vermeld voor welke variabelen gecorrigeerd is, en welke analyses er specifiek gedaan zijn.

#### Relevantie effect op de algehele overleving

Hoewel de geschatte overlevingswinst van 11,9 maanden onzeker is, is het erg onwaarschijnlijk dat het werkelijke overlevingsverschil kleiner is dan 3 maanden. Hiervoor zou het effect 296% kleiner moeten zijn. Dit wijst dus op een klinisch relevant voordeel voor tisagenlecleucel. Factoren die deze conclusie mede ondersteunen zijn;

- de lange gerapporteerde mediane overleving binnen een populatie met een zeer ongunstige prognose (hoge proportie met 3 of meer recidieven en tevens sprake van een vroege relaps na primaire diagnose, en hoge frequentie van voorkomen van overige negatieve prognostische variabelen);
- de observatie dat er in 100% van de complete responses ook sprake was van een complete 'minimal residual disease' (MRD) respons (t.o.v. 51% in de blinatumomab studie). Een complete MRD respons is een sterke prognostische factor, geassocieerd met een overlevingswinst.

De kwaliteit van leven ging significant vooruit na behandeling met tisagenlecleucel op zowel de PedSQL als de EQ-5D. De analyse heeft echter geen betrekking op de ITT populatie, wat resulteert in een overschatting van het gerapporteerde t.o.v. het werkelijke effect. Daarnaast kon er vanwege het ontbreken van gegevens in de blinatumomab studie geen indirecte vergelijking met blinatumomab gemaakt worden.

#### *3.2.3 Conclusie*

Op basis van een indirecte vergelijking met blinatumomab, resulteert een éénmalige infusie van tisagenlecleucel bij patiënten met refractair/recidief pediatrisch B-cel ALL in een geschatte mediane overlevingswinst van 11,9 maanden. Er bestaat onzekerheid over de grootte van dit effect vanwege een ernstig risico op bias door (residual) confounding. Het is echter onwaarschijnlijk dat het werkelijke verschil in overleving kleiner zal zijn dan 3 maanden (hiervoor zou het effect 296% kleiner moeten zijn). We hebben daarom voldoende vertrouwen in een klinisch relevant effect van ten minste 3 maanden levensverlenging door toepassing van tisagenlecleucel t.o.v. de gebruikelijke behandeling.

Factoren die deze conclusie mede ondersteunen zijn;

- de lange mediane overleving (minstens 11,9 maanden langer dan voorheen gerapporteerd in de literatuur) tijdens behandeling met tisagenlecleucel binnen een sterk voorbehandelde populatie met een zeer ongunstige prognose;
- en de observatie dat er in 100% van de complete responses ook sprake was van een complete 'minimal residual disease' (MRD) respons (t.o.v. 51% in de blinatumomab studie). Een complete MRD respons is een sterke prognostische factor, geassocieerd met een overlevingswinst.

### 3.3 Ongunstige effecten

#### 3.3.1 Evidentie

De meest vaak voorkomende en ernstige ongunstige effecten van tisagenlecleucel en blinatumomab staan vermeld in tabel 2.

#### Ernstige ongunstige effecten

Bij 88% van de patiënten werden ongunstige effecten van graad 3 en 4 gemeld in de tisagenlecleucel studie. Graad 3-4 ongunstige effecten werden vaker waargenomen in de eerste 8 weken post-infusie (83% van de patiënten) dan na 8 weken post-infusie (46% van de patiënten). In de blinatumomab studie trad bij 61 van de 70 patiënten (87%) een graad 3 of 4 ongunstige effect op. De meeste ongunstige effecten ontstonden in de eerste paar dagen na toediening in de eerste cyclus met blinatumomab.

In bijlage 4 staan de uitkomsten van de GRADE-beoordeling. De afwegingen die hierbij zijn gemaakt worden in de discussie besproken.

#### Tisagenlecleucel

De meest voorkomende niet-hematologische bijwerking van graad 3 en 4 was Cytokine-'release'-syndroom<sup>11</sup> (CRS). In de lopende klinische onderzoeken met pediatrische en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL (N=75) werd CRS gemeld bij 77% van de patiënten (47% met graad 3 of 4). Hypogammaglobulinemie werd gemeld bij 47% van de patiënten. Ernstige infecties (graad 3 en hoger), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, kwamen voor bij 44% van de patiënten na tisagenlecleucel-infusie. Manifestaties van encefalopathie en/of delier traden op bij 40% (13% was graad 3 of 4) van de patiënten binnen 8 weken na tisagenlecleucel-infusie. De meeste neurologische bijwerkingen traden op binnen 8 weken na infusie en waren tijdelijk van aard. Cytopenieën komen zeer vaak voor bij tisagenlecleucel-therapie. Ernstige febriële neutropenie (graad 3 of 4) werd waargenomen bij 36% van de pediatrische en jongvolwassen patiënten met B-cel ALL. Graad 3 en 4 cytopenieën, die niet verdwenen waren op dag 28 na infusie, omvatten leukopenie (55%), neutropenie (53%), lymfocytopenie (43%), trombocytopenie (41%) en anemie (12%). Er waren twee gevallen van overlijden binnen 30 dagen na tisagenlecleucel-infusie: één patiënt overleed met cytokine-'release'-syndroom en progressieve leukemie en de tweede patiënt had afnemende cytokine-'release'-syndroom bij overlijden ten gevolge van een intracraniale bloeding.

#### Blinatumomab

In de von Stackelberg studie omvatte de ernstige ongunstige effecten voornamelijk cytopenieën. Bij 8 (11%) van de 70 patiënten kwam CRS voor (alle ernstklassen). In de helft van deze gevallen betrof dit een graad 3 of 4 CRS (6% van de totale populatie).

Daarnaast hadden 17 van de 70 patiënten (24%) neurologische of psychiatrische klachten, waarvan 3 (4%) ernstig (graad 3; slaperigheid geassocieerd met CRS en beroerte en neuralgie).

Zes van de 70 patiënten (9%) hadden fatale ongunstige effecten waarvan drie patiënten kwamen te overlijden na allogene SCT na blinatumomab-geïnduceerde remissie.

#### Staken met de behandeling

Staken van de behandeling in de tisagenlecleucel studie is niet van toepassing

<sup>11</sup> Systemische ontstekingsreactie die kan worden uitgelokt door verschillende factoren zoals infecties en medicatie, maar die ook vaak voorkomt na het toepassen van CAR-T therapie. De effecten van CRS kunnen zeer ernstig / fataal zijn.

omdat het een éénmalige infusie betreft. Wel was er sprake van uitval tijdens het voorbehandeltraject (18%) waarvan 3 gevallen het resultaat waren van ongunstige effecten (3%). Vier patiënten (6%) stopten permanent met de blinatumomab behandeling vanwege ongunstige effecten. In twee gevallen wordt het stoppen in verband gebracht met het optreden van graad 3/4 CRS. In bijlage 4 staan de uitkomsten van de GRADE-beoordeling.

Tabel 2: Ongunstige effecten van tisagenlecleucel vergeleken met blinatumomab (met of zonder SCT) bij patiënten met pediatrische en jongvolwassen patiënten tot 25 jaar met refractaire B-cel ALL, of met een recidief na transplantatie of met een tweede of later recidief van B cel ALL.

|                     | <i>tisagenlecleuce</i> <sup>[15]</sup>   | <i>blinatumomab</i> <sup>[27]</sup>   |
|---------------------|--|---|
| meest frequent      | Cytokine-`release'-syndroom, infecties, hypogammaglobulinemie, koorts, verminderde eetlust   | Infusiegerelateerde reacties, infecties, koorts, hoofdpijn, (febriële) neutropenie, perifeer oedeem, misselijkheid, hypokaliëmie, constipatie, anemie, hoesten, diarree, tremor, buikpijn, slapeloosheid, vermoeidheid en koude rillingen |
| Ernstig (graad 3-4) | Infecties, neurologische voorvallen, (febriële) neutropenie, cytokine-`release'-syndroom, verlengde cytopenie, hypogammaglobulinemie, immunogeniciteit | Infecties, neurologische voorvallen, (febriële) neutropenie, cytokine-`release'-syndroom, tumorlysisyndroom   |

### 3.3.2 Discussie

#### Ernstige ongunstige effecten

De behandeling met zowel tisagenlecleucel als blinatumomab (met of zonder allogene stamceltransplantatie) zijn zeer invasief. De behandelingen laten een vergelijkbaar percentage aan ernstige ongunstige effecten zien (88% versus 87%). Het vertrouwen in deze uitkomst volgens GRADE is echter laag, omdat het een indirecte vergelijking betreft met een ernstig risico op bias. Dit laat niet onverlet dat beide behandelingen zijn geassocieerd met een hoog risico op ernstige ongunstige effecten.

De mediane follow-up periode was 13 maanden in de tisagenlecleucel studie en 23,8 maanden in de blinatumomab studie. Ernstige ongunstige effecten traden echter vooral op tijdens de eerste 8 weken (75% van de patiënten) in de tisagenlecleucel studie en tijdens behandeling met blinatumomab in de eerste cyclus. Verschillen in follow-up hebben daarom geen groot effect op de relatieve schatting van dit eindpunt.

Het belangrijkste ernstige ongunstige effect waarmee rekening gehouden moet worden wanneer behandeld wordt met tisagenlecleucel is het cytokine release syndroom (CRS). De incidentie van CRS is bij de behandeling met tisagenlecleucel erg hoog (47% met graad 3 of 4). Twee patiënten in de ELIANA studie zijn overleden aan de gevolgen van CRS. CRS komt ook voor bij behandeling met blinatumomab, maar het percentage ligt lager (11%). In de blinatumomab studie stopten twee patiënten tijdelijk met de behandeling vanwege CRS, en 2 patiënten stopten de behandeling permanent.

De fabrikant geeft aan dat als aan strikte voorzorgsmaatregelen wordt voldaan, CRS en andere ongunstige effecten goed behandelbaar zijn bij de behandeling met tisagenlecleucel. Om de risico's op ongunstige effecten te beperken heeft de EMA de fabrikant verplicht om, in overleg met de nationale autoriteit, voorlichting te ontwikkelen voor patiënten en behandelaren. Centra die tisagenlecleucel gaan toedienen moeten tocilizumab op voorraad hebben. Daarnaast wordt tisagenlecleucel alleen geleverd aan gekwalificeerde behandelcentra, in Nederland zou dat het Prinses Maxima centrum in Utrecht zijn.

De behandeling met blinatumomab heeft als hoofddoel om een complete remissie te bereiken, zodat (nogmaals) een allogene SCT kan worden uitgevoerd. Een allogene SCT kan curatief zijn. Een van de belangrijkste nadelen van allogene SCT is dat de procedure zeer invasief is. Drie patiënten van de 24 (13%) die na de blinatumomab behandeling een allogene SCT ondergingen, overleefden deze behandeling niet. Ook kan er, potentieel jarenlange, graft-versus-host disease<sup>12</sup> optreden. Daarnaast moet er ook een donor beschikbaar zijn. De behandeling met tisagenlecleucel is mogelijk een curatieve therapie op zichzelf, er is dan geen allogene SCT meer nodig omdat de tisagenlecleucel T-cellen langere tijd in het lichaam aanwezig blijven. Er valt niet uit te sluiten dat tisagenlecleucel ook gebruikt zal worden om remissie te bereiken, waarna alsnog een allogene SCT wordt uitgevoerd. De voordelen van tisagenlecleucel ten opzichte van allogene SCT (bv geen graft versus host disease) worden dan teniet gedaan.

Bij een eenmalige behandeling met tisagenlecleucel is er geen sprake van staken. Wel was er sprake van uitval tijdens het voorbehandeltraject (18%) waarvan 3 gevallen het resultaat waren van ongunstige effecten (3%). In de blinatumomab studie staakte 6% van de patiënten de behandeling vanwege ongunstige effecten. Vanwege het risico op bias en het lage aantal events in de blinatumomab studie is het vertrouwen in de grootte van dit geschatte verschil met tisagenlecleucel erg laag.

Lange termijn data over de veiligheid van tisagenlecleucel is momenteel nog niet beschikbaar. Aangezien de mogelijkheid bestaat dat de tisagenlecleucel T-cellen zich langere tijd blijven prolifereren in het lichaam van de patiënt, is verdere follow-up van behandelde patiënten heel belangrijk. Twee studies zijn gepland voor follow-up van lange-termijn effecten gedurende 15 jaar; een studie volgt alle ALL patiënten in studie B2205 en een PASS studie voor alle B-cel lymfomen (inclusief B-cel ALL).

### 3.3.3 Conclusie

Op basis van een indirecte vergelijking, lijkt de incidentie van graad 3 en 4 ongunstige effecten gelijkwaardig tussen tisagenlecleucel (88%) en blinatumomab (87%), waarbij het cytokine-release syndroom vaker voor lijkt te komen tijdens

<sup>12</sup> Afweerreactie van de donorcellen tegen gezond weefsel. De klachten die bij graft-versus-hostziekte het vaakst optreden zijn: roodheid en jeuk aan handpalmen, voetzolen of achter de oren; rode verkleuring van de huid over het hele lichaam; diarree en misselijkheid; ontstoken mondslijmvliezen; beschadiging van longen of lever [HOVON].

behandeling met tisagenlecleucel. Vanwege de noodzaak van een indirecte vergelijking bestaat hier echter onzekerheid over. Dit laat niet onverlet dat zowel tisagenlecleucel als blinatumomab eventueel gevolgd door een SCT zijn geassocieerd met een hoog risico op ernstige ongunstige effecten. Gezien de ernst van de aandoening, en de behandelbaarheid van de ernstige ongunstige effecten, lijken de ongunstige effecten aanvaardbaar. Het percentage dat stopte met blinatumomab was laag (6%), en bij tisagenlecleucel kwam dit niet voor vanwege de éénmalige toediening. Door het lage aantal events valt niet met zekerheid te zeggen of de proportie stakers met blinatumomab in de studie een goede afspiegeling is van de dagelijkse praktijk.

### 3.4 Ervaring

De ervaring met Tisagenlecleucel is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met tisagenlecleucel vergeleken met blinatumomab met of zonder allogene stamceltransplantatie.

|   | <i>Tisagenlecleucel</i> | <i>Blinatumomab</i> |
|---|-------------------------|---------------------|
| <i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie) | x                       | x                   |
| <i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren   |                         |                     |
| <i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt   |                         | Allogene SCT        |

#### 3.4.1 Conclusie

Tisagenlecleucel is een nieuw geneesmiddel, de ervaring is beperkt. De ervaring met blinatumomab (met of zonder allogene SCT) is eveneens beperkt.

### 3.5 Toepasbaarheid

#### *Contra-indicaties*

Tisagenlecleucel bevat 10 mg dextraan 40 en 82,5 mg dimethylsulfoxide per ml. Het is voor elk van deze hulpstoffen bekend dat ze een anafylactische reactie kunnen veroorzaken bij parenterale toediening. Contra-indicaties voor chemotherapie voor lymfocytendepletie moeten in overweging worden genomen. Voor blinatumomab zijn geen contra-indicaties bekend (anders dan mogelijke overgevoeligheid).

#### *Specifieke groepen*

##### Tisagenlecleucel<sup>[15]</sup>

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd bij pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van tisagenlecleucel is niet vastgesteld bij volwassen patiënten met B-cel ALL ouder dan 65 jaar.

Er is geen ervaring met productie van tisagenlecleucel voor patiënten met een positieve HBV-, HCV-, of Hiv-test. Daarom kan leukaferesemateriaal van deze patiënten niet aanvaard worden voor de productie van tisagenlecleucel.

Een eventuele zwangerschap bij vrouwen in vruchtbare leeftijd moet worden uitgesloten voordat behandeling wordt gestart.

##### Blinatumomab<sup>[27]</sup>

Op basis van farmacokinetische analyses is er geen dosisaanpassing noodzakelijk bij

patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis. De veiligheid en werkzaamheid zijn niet onderzocht bij patiënten met een ernstige verminderde nierfunctie.

Op basis van farmacokinetische analyses wordt geen effect verwacht van blootstelling aan blinatumomab op de baseline leverfunctie en is er geen aanpassing van de startdosering noodzakelijk. De veiligheid en werkzaamheid zijn niet onderzocht bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie.

### *Interacties*

#### Tisagenlecleuce<sup>[15]</sup>

Er is geen onderzoek naar farmacokinetische of farmacodynamische interacties met tisagenlecleucel uitgevoerd. Het gelijktijdig toedienen van stoffen waarvan bekend is dat ze de T-celfunctie inhiberen is niet formeel onderzocht. De toediening van lage-dosis steroïden volgens het behandelingsalgoritme voor cytokine-'release'-syndroom heeft geen impact op de expansie en persistentie van CAR-T-cellen. Het gelijktijdig toedienen van stoffen waarvan bekend is dat ze de T-celfunctie stimuleren is niet onderzocht en de effecten zijn onbekend.

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins gedurende of na de behandeling met tisagenlecleucel is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen.

#### Blinatumomab<sup>[27]</sup>

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Resultaten van een *in-vitro* test met humane hepatocyten duiden erop dat blinatumomab geen invloed heeft op de activiteit van CYP450-enzymen. Initiatie van behandeling met blinatumomab veroorzaakt gedurende de eerste behandelingsdagen een voorbijgaande afgifte van cytokinen, die de werking van CYP450-enzymen zou kunnen onderdrukken. Bij patiënten onder behandeling met geneesmiddelen die substraten van CYP450 en transporteiwitten zijn en die een smalle therapeutische index hebben, dienen in deze periode bijwerkingen of de geneesmiddelconcentraties gemonitord te worden. Indien nodig moet de dosis van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel worden aangepast.

### *Waarschuwingen en voorzorgen*

#### Tisagenlecleuce<sup>[15]</sup> Aandachtspunten voorafgaand aan infusie

- Vanwege het risico dat gepaard gaat met de behandeling met tisagenlecleucel, moet de infusie worden uitgesteld indien bij de patiënt sprake is van een van de volgende situaties:
  - 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).
  - Significante klinische verslechtering van leukemie of lymfoom na chemotherapie voor lymfocytendepletie.
- De risico-baten verhouding van tisagenlecleucel is niet vastgesteld bij actieve CZS-leukemie en actief CZS-lymfoom.
- Patiënten met een actieve infectie die niet onder controle is, mogen pas starten met de behandeling als de infectie is verdwenen. Voorafgaand aan infusie moeten voor infectieprofylaxe de standaard richtlijnen gevolgd worden gebaseerd op de mate van de voorafgaande immunosuppressie.
- Tumorlysisyndroom, dat ernstig kan zijn, is soms waargenomen. Om het risico te minimaliseren, moeten patiënten met verhoogd urinezuur of hoge tumorlast allopurinol, of alternatieve profylaxe krijgen voorafgaand aan infusie.
- Patiënten met voorgeschiedenis van actieve CZS-aandoeningen of ontoereikende renale, hepatische, pulmonaire of cardiale functie lijken meer kwetsbaar te zijn voor gevolgen van bijwerkingen en vereisen speciale

aandacht.

- Het wordt niet aanbevolen om patiënten tisagenlecleucel te geven binnen 4 maanden na allogene SCT vanwege het mogelijke risico dat GVHD kan verergeren.
- HBV-reactivatie, die in sommige gevallen leidde tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden, kan optreden bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen gericht tegen B-cellen.
- ER is beperkte ervaring met tisagenlecleucel bij patiënten die eerder werden blootgesteld aan therapie gericht tegen CD19. Tisagenlecleucel is niet aanbevolen als de patiënt een recidief heeft met CD19-negatieve leukemie na eerdere anti-CD19-therapie.

Aandachtspunten/ controles vereist na infusie met tisagenlecleucel:

- Cytokine-'release'-syndroom, waaronder fatale of levensbedreigende voorvallen, is frequent waargenomen na infusie (zie SmPC pagina 5 en 6)
- Neurologische bijwerkingen, in het bijzonder encefalopathie, verwarde toestand of delier, treden frequent op na infusie en kunnen ernstig of levensbedreigend zijn. (zie SmPC pagina 7)
- Patiënten kunnen meerdere weken na infusie cytopenieën blijven vertonen en moeten volgens de standaard richtlijnen worden behandeld.
- Secundaire maligniteiten of recidief van kanker kunnen zich ontwikkelen, levenslange controle wordt aanbevolen.
- Hypogammaglobulinemie en agammaglobulinemie kunnen optreden bij patiënten met complete remissie.
- De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met tisagenlecleucel is niet onderzocht. (niet aanbevolen voor ten minste 6 weken)
- Sommige commercieel verkrijgbare nucleïnezuurtesten voor HIV kunnen na behandeling een foutpositieve uitslag geven.
- Patiënten die behandeld zijn met tisagenlecleucel mogen geen bloed, organen, weefsel en cellen voor transplantatie doneren.

**Blinatumomab<sup>[27]</sup>**

Er zijn voorvallen waargenomen, waaronder voorvallen met een levensbedreigende en/of dodelijke afloop:

- Neurologische voorvallen
- Infecties
- Cytokineafgiftesyndroom en infusiereacties
- Tumorlyssyndroom
- Neutropenie en febriële neuropenie
- Pancreatitis

Daarnaast is behandeling met blinatumomab in verband gebracht met voorbijgaande verhogingen van de leverenzymwaarden.

Er zijn bij patiënten onder behandeling van blinatumomab veranderingen van de hersenen waargenomen met MRI-scans, die duiden op leuko-encefalopathie, in het bijzonder bij patiënten die voorheen werden behandeld met craniale bestraling en antileukemische chemotherapie. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen.

*Overig*

Als een patiënt in aanmerking komt voor behandeling met tisagenlecleucel moet er rekening gehouden worden met het feit dat er een aantal weken wachttijd is vanwege het productieproces. In het geval van behandeling met blinatumomab kan er direct behandeld worden.



### 3.5.1 Conclusie

Gezien de ernst van de aandoening (levensbedreigend) is de toepasbaarheid van tisagenlecleucel acceptabel.

## 3.6 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Tisagenlecleucel is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van tisagenlecleucel vergeleken met recidief/refractair behandeling met of zonder allogene stamceltransplantatie

|                       | <i>tisagenlecleucel</i> | <i>blinatumomab</i> |
|-----------------------|-------------------------|---------------------|
| Toedieningswijze      | Infusie                 | Infusie             |
| Toedieningsfrequentie | eenmalig                | Meerdere dagen      |

Bij het kiezen van een 'rug-tegen-de-muur' -behandeling zoals in het geval van r/r-ALL, is gebruiksgemak van de behandeling van ondergeschikt belang. Echter, er zijn wel een aantal belangrijke verschillen tussen deze therapieën hieronder beschreven:

De productie en de vrijgifte van tisagenlecleucel duurt gewoonlijk 3 tot 4 weken, er kan dus niet direct met de behandeling worden gestart. De patiënt moet eerst een conditioneringsbehandeling hebben ondergaan (4 dagen). Daarna wordt tisagenlecleucel éénmalig toegediend via infuus. Voor het ontvangen van tisagenlecleucel is géén remissie vereist.

Patiënten die worden behandeld met blinatumomab mogen 2 behandelcycli ondergaan. Eén afzonderlijke behandelingscyclus bestaat uit een continue infusie gedurende 28 dagen (4 weken). Tussen opeenvolgende behandelingscycli is er een behandelingsvrij interval van 14 dagen (2 weken). Clofarabine wordt op 5 opeenvolgende dagen via een intraveneuze infusie gedurende 2 uur per dag toegediend.

Blinatumomab is bedoeld als starttherapie. Als deze patiënten een remissie bereiken kan SCT worden uitgevoerd. Vaak zijn dan eerst nog voorbereidende chemotherapieën noodzakelijk. SCT is een zeer ingrijpende interventie. In het geval van behandeling met tisagenlecleucel is het uitgangspunt dat SCT niet hoeft worden uitgevoerd omdat de CAR-T cellen nog langere tijd in het bloed aanwezig zijn.

### 3.6.1 Discussie

Bij een levensbedreigende ziekte zoals r/r ALL is gebruiksgemak van ondergeschikt belang, er moet voor de therapie gekozen worden die het meeste kans op overleving heeft. Een voordeel is dat voor het ontvangen van tisagenlecleucel géén remissie is vereist. Dat is een groot voordeel ten opzichte van allogene SCT, waarbij het van belang is dat de patiënt in remissie is (door bv. Blinatumomab behandeling) Wel moet er 3 tot 4 weken gewacht worden op tisagenlecleucel, terwijl blinatumomab behandeling direct gestart kan worden.

### 3.6.2 Conclusie

Het gebruiksgemak van tisagenlecleucel moet beschouwd worden in combinatie met het voor- en na-behandel traject. De belasting voor de patiënt is aanzienlijk. Van de andere kant is tisagenlecleucel zelf een eenmalige infusie. Bij elkaar genomen wordt het gebruiksgemak van tisagenlecleucel beoordeeld als acceptabel gezien de ernst van de aandoening.

### 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde/stand van wetenschap en praktijk

Voor het maken van een indirecte vergelijking tussen enkelarmige studies met tisagenlecleucel en de door de beroepsgroep aangegeven gebruikelijke behandelingen (blinatumomab, clofarabine, clofarabine in combinatie met cyclofosfamide en etoposide [CEC]) bleek de best beschikbare studie die van blinatumomab. Deze studie rapporteert de meeste informatie over prognostische risicofactoren en heeft veel overeenkomsten met de tisagenlecleucel populatie. Daar deze studie tevens de langste mediane overlevingsduur rapporteert betreft dit de meest conservatieve schatting van het relatieve effect van tisagenlecleucel t.o.v. de gebruikelijke behandelingen.

Op basis van deze indirecte vergelijking met blinatumomab, resulteert een éénmalige infusie van tisagenlecleucel bij patiënten met refractair/recidief pediatrisch B-cel ALL in een geschatte mediane overlevingswinst van 11,9 maanden. Er bestaat onzekerheid over de grootte van dit effect vanwege een ernstig risico op bias door (residual) confounding. Het is echter onwaarschijnlijk dat het werkelijke verschil in overleving kleiner zal zijn dan 3 maanden (hiervoor zou het effect 296% kleiner moeten zijn). We hebben daarom voldoende vertrouwen in een klinisch relevant effect van ten minste 3 maanden levensverlenging door toepassing van tisagenlecleucel t.o.v. de gebruikelijke behandeling. Factoren die deze conclusie mede ondersteunen zijn;

- de lange mediane overleving (minstens 11,9 maanden langer dan voorheen gerapporteerd in de literatuur) tijdens behandeling met tisagenlecleucel binnen een sterk voorbehandelde populatie met een zeer ongunstige prognose;
- de observatie dat er in 100% van de complete responses ook sprake was van een complete 'minimal residual disease' (MRD) respons (t.o.v. 51% in de blinatumomab studie). Een complete MRD respons is een sterke prognostische factor, geassocieerd met een overlevingswinst.

De incidentie van graad 3 en 4 ongunstige effecten lijkt gelijkwaardig tussen tisagenlecleucel (88%) en blinatumomab (87%), waarbij het cytokine-release syndroom vaker voor lijkt te komen tijdens behandeling met tisagenlecleucel. Vanwege de noodzaak van een indirecte vergelijking bestaat hier echter onzekerheid over. Dit laat niet onverlet dat zowel tisagenlecleucel als blinatumomab eventueel gevolgd door een SCT zijn geassocieerd met een hoog risico op ernstige ongunstige effecten. Gezien de ernst van de aandoening, en de behandelbaarheid van de ernstige ongunstige effecten, lijken de ongunstige effecten aanvaardbaar. Het percentage dat stopte met blinatumomab was laag (6%), en bij tisagenlecleucel kwam dit niet voor vanwege de éénmalige toediening. Door het lage aantal events valt niet met zekerheid te zeggen of de proportie stakers met in de blinatumomab studie een goede afspiegeling is van de dagelijkse praktijk.

De ervaring met zowel tisagenlecleucel als blinatumomab is beperkt. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van tisagenlecleucel zijn acceptabel.

Samenvattend, tisagenlecleucel heeft een klinisch relevant gunstige effect op de algehele overleving t.o.v. blinatumomab ( $\pm$ SCT). De ongunstige effecten van tisagenlecleucel zijn acceptabel. De eindconclusie luidt: tisagenlecleucel heeft een therapeutische meerwaarde t.o.v. blinatumomab ( $\pm$ SCT). Daarmee voldoet tisagenlecleucel aan de stand van de wetenschap en praktijk.

DEFINITIEF | tisagenlecleucel (Kymriah®) bij de behandeling van pediatrische en jongvolwassen patiënten tot 25 jaar met refractaire B-cel ALL, of met een recidief na transplantatie of met een tweede of later recidief van B-cel ALL  
| 26 november 2018

## 4 Literatuur

1. Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Acute Lymfatische Leukemie. 2018. Geraadpleegd via <https://www.hematologienederland.nl/acute-lymfatische-leukemie>.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines Acute Lymphoblastic Leukemia v1.2018. 2018.
3. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, et al. Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 100: 52-8.
4. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 96: 2691-6.
5. Jabbour EJ, Faderl S and Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1517-27.
6. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Cijfers over kanker: Data B-cel ALL. 2018. Geraadpleegd via [https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset\\_1/img5bb4adf0012d0](https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_1/img5bb4adf0012d0).
7. Ma H, Sun H and Sun X. Survival improvement by decade of patients aged 0-14 years with acute lymphoblastic leukemia: a SEER analysis. *Sci Rep* 2014; 4: 4227.
8. Kenderian SS, Al-Kali A, Gangat N, et al. Monosomal karyotype in Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2013; 3: e122.
9. Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2339-47.
10. Committee for Medicinal Products (CHMP) (2018). Assessment Report Kymriah (tisagenlecleucel), European Medicines Agency (EMA), .
11. Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION). Richtlijnen Acute Lymfatische Leukemie. 2018. Geraadpleegd via <https://www.skion.nl/voor-professionals/behandelrichtlijnen/protocollen/per-ziektebeeld/262/acute-lymfatische-leukemie/>.
12. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). Concept richtlijn Acute Lymfatische Leukemie 2017. Geraadpleegd via <http://www.hovon.nl/behandeladvies/behandeladvies-leukemie/all.html>.
13. Novartis (2018). Notulen overleg PMC voorbereiding FT dossier B-ALL.
14. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: v69-v82.
15. European Medicines Agency (EMA) (2018). SmPC Kymriah (tisagenlecleucel).
16. Hijjiya N, Thomson B, Isakoff MS, et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011; 118: 6043-9.
17. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1917-23.
18. Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009; 147: 371-8.
19. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4381-9.
20. Miano M, Pistorio A, Putti MC, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1693-8.
21. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378: 439-48.
22. Gore L, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric

- patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2018; 8: 80.
23. Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 1509-18.
  24. Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 1507-17.
  25. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355: i4919.
  26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2018). Assessment report Kyriah (EPAR), European Medicines Agency (EMA), .
  27. European Medicines Agency (EMA) (2016). SmPC Blincyto (blinatumomab).

## Bijlage 1: 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   |
|------------------------------------|--|---------------------------------|--|--|---|--|
| Maude, 2018                        | Fase I-II, single-center, open-label single-arm, observationele studie.<br><br>Follow-up nog niet voltooid.<br>Data cut-off: 25-apr'17<br>mediaan= 7,5 maand | 92 ingeschreven, 75 geïnfuseerd | R/R B-ALL patiënten met de leeftijd 3 jaar of ouder tijdens screening en 21 jaar of jonger bij diagnose, die fit genoeg waren voor tisagenlecleucel infusie. | <b>Tisagenlecleucel</b> , geen vergelijkende behandeling.                      | <u>Primair</u> : overall remission rate (ORR) met nul hypothese hoger dan 20%. <u>Secundair</u> : complete remissie of complete remissie met incompleet bloedbeeld, duur van remissie, event-free survival, overall survival, cellulaire kinetiek, veiligheid.          | Hoofdanalyse is op basis van mITT.   |
| Von Stackelberg, 2016              | Fase I-II, multi-center, open-label, single-arm, observationele studie.<br><br>24 maanden follow-up  | 64 gescreend, 49 behandeld.     | Patiënten met primaire refractaire B-cel ALL of in eerste, tweede of latere relapse of na relapse na SCT.  | <b>Blinatumomab</b> 5/15 µg/m <sup>2</sup> /d, geen vergelijkende behandeling. | <u>Primair (in fase II)</u> : Aantal gevallen met complete respons binnen eerste 2 behandelcycli. <u>Secundair (fase II)</u> : incidentie van ongunstige effecten, aantal patiënten dat allogene SCT onderging na behandeling, relapse-free survival, overall survival. | Hoofdanalyse is op basis van mITT.<br>Aantal patiënten na blinatumomab ook nog met tisagenlecleucel behandeld. |



## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

| <b>Eerste auteur,<br/>jaar van publicatie</b> | <b>Reden van exclusie</b>   |
|---|---|
| Koh, 2016                                     | Fase I studie   |
| Lu, 2016                                      | Chinese populatie   |
| Skukla, 2014                                  | Clofarabine in andere combinatietherapie                                  |
| Cooper, 2013                                  | Clofarabine in andere combinatietherapie                                  |
| Abd Elmoneim, 2012                            | Fase I studie   |
| Borate, 2011                                  | Pharmacokinetics  |
| Hijiyah, 2009                                 | Fase I studie   |
| Jeha, 2004                                    | Fase I studie   |
| Maude, 2014                                   | Gevonden in blinatumomab search, maar onderwerp betreft tisagenlecleucel. |





| <b>Bijlage 3: Overzicht vergelijking baseline karakteristieken (n=5)</b> |  |   |  |  |   |  |
|--|--|---|--|--|---|--|
|  | Maude et al <sup>13</sup> 2018   | Locatelli et al 2009  | Hijiya et al 2011  | Miano 2012   | Von Stackelberg <sup>14</sup> 2016                          | Jeha 2006 <sup>14</sup>  |
| <b>Interventie</b>   | <b>Tisagenlecleucel Infusion</b>   | <b>Clofarabine CEC</b>  | <b>Clofarabine CEC</b>   | <b>Clofarabine CEC</b>   | <b>Blinatumomab</b>   | <b>Clofarabine monotherapie</b>  |
| Dosering   | 1 maal IV  | Clofarabine IV 40 mg/m <sup>2</sup> over 2h daily<br>Cyclophosphamine 400mg/m <sup>2</sup> over 1h daily<br>Etoposide 150mg/m <sup>2</sup> 2h daily | Clofarabine IV 40 mg/m <sup>2</sup> over 2h daily<br>Cyclophosphamide 440mg/m <sup>2</sup> (30-1h) daily<br>Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> 2h daily | Clofarabine IV 40 mg/m <sup>2</sup> over 2h daily<br>Cyclophosphamide 440mg/m <sup>2</sup> (30-1h) daily<br>Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> 2h daily | 5/15 ug/m <sup>2</sup> /d                                   | IV 52mg/m <sup>2</sup> over 2h daily for 5 consecutive days 2-6 weeks up to 12 cycles. |
| <b>Co-interventie</b>  |  |   |  |  |   |  |
| SCT na CR  | 8/75 (11%)   | 7/25 (28%)  | 10/25 (40%)  | 11/24 (46%)  | 34%   | 9/61 (15%)   |
| Voorgaande SCT   | 46/75 (61%)  | 7/25 (29%)  | 4/25 (16%)   | 20/40 (50%) als ook AML wordt meegenomen   | 40/70 (57%)   |  |
| <b>Studie karakteristieken</b>   |  |   |  |  |   |  |
| (Mediane) followup   | Median fup 13.1 mo   | 18 mnd fup  | Median fup 27.1 weeks (5.1-109)  | 36 mnd totaal (mediaan onduidelijk)  | 2 jaar (23,8 mo)  | 90 weken   |
| Inclusie criteria  | R/R B-cell ALL BM with ≥5% lymphoblasts.<br><br>Leeftijd tussen 3 en 21 jaar . | R/R (multiple relapse) B-cell ALL<br><br>Leeftijd ≤21 jaar  | R/R ALL met ≥ 25% BM blasts<br><br>Leeftijd 1-21 jaar initiële diagnose  | R/R ALL/AML met ≥ 25% BM blasts (n=24 ALL)<br><br>Leeftijd 0-20  | R/R B-cell ALL met ≥ 25% BM blasts<br><br>Leeftijd <18 jaar | R/R B-cell ALL met ≥ 25% BM blasts<br><br>Leeftijd <21 jaar                            |

<sup>13</sup> Geïnccludeerde studies

<sup>14</sup> Door de EMA gebruikt als referentie voor berekenen van de sample size voor de ORR (nul-hypothese 20%).  
EMA benoemt dat deze studiepopulatie een zeer refractaire populatie betreft (≥2 prior regimens).

| <b>Bijlage 3: Overzicht vergelijking baseline karakteristieken (n=5)</b>                              |   |                        |   |                                  |                                    |  |
|---|---|------------------------|---|----------------------------------|------------------------------------|--|
|   | Maude et al <sup>13</sup> 2018            | Locatelli et al 2009   | Hijiya et al 2011                                   | Miano 2012                       | Von Stackelberg <sup>14</sup> 2016 | Jeha 2006 <sup>14</sup>                                  |
| <b>Interventie</b>  | <b>Tisagenlecleucel Infusie</b>           | <b>Clofarabine CEC</b> | <b>Clofarabine CEC</b>                              | <b>Clofarabine CEC</b>           | <b>Blinatumomab</b>                | <b>Clofarabine monotherapie</b>                          |
|   | Karnofsky / Lansky performance status ≥50 | ECOG ≤2                | Karnofsky performance status ≥50 ≤3 prior induction | Karnofsky performance status ≥50 | Karnofsky performance status ≥50   | Karnofsky performance status ≥50%, later amended to ≥70% |
| Tijd tussen meest recente relapse en infusie, maand<br><i>mediaan, range</i><br><i>Gemiddelde, SD</i> | nv<br>4.2 (2,7)                           | nv<br>nv               | nv<br>nv  | Nv<br>nv                         | 2,9 (0,4 – 50)<br>nv               | nv<br>nv   |
| Tijd tussen inclusie en infusie, dagen<br><i>Mediaan, range</i>                                       | 45 (30 – 105)                             | nv                     | nv  | nv                               | nv                                 | nv   |
| Leeftijd bij primaire diagnose<br><i>Mediaan, range</i>   | 6 (4-21)                                  | 8 (1-15)               | nv  | nv                               | nv                                 | nv   |
| Leeftijd bij start studiebehandeling,<br><i>Mediaan, range</i>  | 11 (3-23)                                 | 12,5 (4-21)            | 14 (1-21)   | 8 (1 – 20)                       | 8 (1-17)                           | 12 (1-20)  |
| Geslacht, % vrouw   | 33%                                       | 7/25 (28%)             | 9/25 (36%)  | 29%                              | 23/70 (33%)                        | 24/61 (39%)  |
| B-cel ALL   | 100%                                      | 17/25 (68%)            | 21/25 (84%)   | nv                               | 100%                               | 100%   |
| Karnofsky performance score /ECOG score   |   |                        |   | nv (inclusie >50%)               | nv (inclusie ≥50%)                 | nv   |
| ECOG 0 / K 100  | 26/75 (35%)                               | nv (inclusie ECOG ≤2)  | 10/25 (40%)   | nv                               |                                    |  |
| ECOG 1 / K 80-90  | 36/75 (48%)                               |                        | 9/25 (36%)  | nv                               |                                    |  |
| ECOG 2 / K 60-70  | 10/75 (13%)                               |                        | 4/25 (16%)  | nv                               |                                    |  |
| ECOG ≥3 / K ≤50   | 3/75 (4%)                                 |                        | 2/25 (8%)   | nv                               |                                    |  |

| <b>Bijlage 3: Overzicht vergelijking baseline karakteristieken (n=5)</b> |  |                        |                        |                        |  |                                      |
|--|--|------------------------|------------------------|------------------------|--|--------------------------------------|
|  | Maude et al <sup>13</sup> 2018   | Locatelli et al 2009   | Hijiya et al 2011      | Miano 2012             | Von Stackelberg <sup>14</sup> 2016           | Jeha 2006 <sup>14</sup>              |
| <b>Interventie</b>   | <b>Tisagenlecleucel Infusion</b>   | <b>Clofarabine CEC</b> | <b>Clofarabine CEC</b> | <b>Clofarabine CEC</b> | <b>Blinatumomab</b>                          | <b>Clofarabine monotherapie</b>      |
| <b>Prognostische factoren:</b>   |  |                        |                        |                        |  |                                      |
| Leeftijd <10   | 31/75 (41%)  | nv                     | nv                     | nv                     | 30/70 (43%)(1-6yrs)<br>40/70 (57%) (7-17yrs) | nv                                   |
| WBC count, median (WBC $\geq 50 \times 10^9$ : high risk)                | nv   | 30 (1.1 – 360)         | nv                     | nv                     | nv   | nv                                   |
| CNS disease<br>• CNS-1<br>• CNS-2<br>• CNS-3<br>• Unknown                | 63 (84%)<br>10 (13%)<br>1 (1%)<br>1 (1%)<br>Active CNS involvement by malignancy excluded. | 0/25 (0%)              | nv                     | nv                     | Active CNS involvement excluded              | Symptomatic CNS involvement excluded |
| Extramedullary disease   | 11/75 (15%)  | nv                     | nv                     | Geëxcludeerd           | nv   | nv                                   |
| Leukaemia burden (BM blast percentage),<br>Median (range)<br>Mean (SD)   | 74% (5 – 99%)<br>63% (31)  | 75 % (40-100%)         | nv                     | nv                     | nv   | nv                                   |
| $\geq 50\%$ (high)   | 51/75 (68%)  | nv <sup>15</sup>       |                        | nv                     | 52/70 (74%)                                  | nv                                   |

<sup>15</sup> Nv: niet vermeld

| <b>Bijlage 3: Overzicht vergelijking baseline karakteristieken (n=5)</b> |   |                        |                        |                        |                                    |                                 |
|--|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
|  | Maude et al <sup>13</sup> 2018            | Locatelli et al 2009   | Hijiya et al 2011      | Miano 2012             | Von Stackelberg <sup>14</sup> 2016 | Jeha 2006 <sup>14</sup>         |
| <b>Interventie</b>   | <b>Tisagenlecleucel Infusion</b>          | <b>Clofarabine CEC</b> | <b>Clofarabine CEC</b> | <b>Clofarabine CEC</b> | <b>Blinatumomab</b>                | <b>Clofarabine monotherapie</b> |
| <50% (low)   | 24/75 (32%)                               | nv                     |                        | nv                     | 18/70 (26%)                        | nv                              |
| Response to former treatment:  |   |                        |                        |                        |                                    |                                 |
| Primary refractory   | 8% <sup>16</sup>                          | 0                      | 2/25 (8%)              | 4/24 (17%)             | 2/70 (3%)                          | nv                              |
| Refractory to the prior treatment  | nv  | 17/25 (68%)            | 15/25 (60%)            | 8/24 (33%)             | 39/70 (56%)?                       | 35/61 (57%)                     |
| Resistent ALL  | 69/75 (92%)(chemo-refractory of relapsed) |                        | 10/25 (40%)            | 8/24 (33%)             |                                    | nv                              |
| 0 eerdere relaps   | 6/75 (8%)                                 | 0/25 (0%)              | nv                     | 4/24 (17%)             | 3/70 (3%)                          | nv                              |
| 1 eerdere relaps   | 12/75 (16%)                               | 10/25 (40%)            | nv                     | 9/24 (38%)             | 31/70 (44%)                        | nv                              |
| 2 eerdere relaps   | 20/75 (27%)                               | 13/25 (52%)            | nv                     | 9/24 (38%)             | 29/70 (41%)                        | nv                              |
| ≥3 eerdere relaps  | 37/75 (49%)                               | 2/25 (8%)              | nv                     | 2/24 (8%)              | 8/70 (11%)                         | nv                              |
| Relapse binnen 36 mnd na primaire diagnose                               | 39/75 (52%)                               | nv                     | nv                     | nv                     | nv                                 | nv                              |
| Aantal voorafgaande lijnen behandeling                                   |   |                        |                        |                        |                                    |                                 |
| Mediaan, range   | 3 (1-8)                                   | nv                     | 2 (1-3)                | nv                     | nv                                 | 3                               |
| Gemiddelde, SD   | 3.2 (1.6)                                 | nv                     | nv                     | nv                     | nv                                 | nv                              |
| 1  | nv  | nv                     | 4/25 (16%)             | 6/24 (25%)             | nv                                 | 0/61 (0%)                       |
| 2  | nv  | nv                     | 14/25 (56%)            | 14/24 (58%)            | nv                                 | 23/61 (38%)                     |

<sup>16</sup> Primary refractory, defined as not achieving complete remission (CR) after 2 cycles of a standard chemotherapy regimen

| <b>Bijlage 3: Overzicht vergelijking baseline karakteristieken (n=5)</b> |                                  |   |                        |                        |                                    |   |
|--|----------------------------------|---|------------------------|------------------------|------------------------------------|---|
|  | Maude et al <sup>13</sup> 2018   | Locatelli et al 2009  | Hijiya et al 2011      | Miano 2012             | Von Stackelberg <sup>14</sup> 2016 | Jeha 2006 <sup>14</sup>                           |
| <b>Interventie</b>   | <b>Tisagenlecleucel Infusion</b> | <b>Clofarabine CEC</b>  | <b>Clofarabine CEC</b> | <b>Clofarabine CEC</b> | <b>Blinatumomab</b>                | <b>Clofarabine monotherapie</b>                   |
| ≥3   | nv                               | nv  | 7/25 (28%)             | 4/24 (17%)             | nv                                 | 38/61 (62%)                                       |
| Genetische subtypen:   |                                  |   |                        |                        |                                    |   |
| Ph+ ALL  | ?                                | nv  | nv                     | nv                     | 3/70 (3%)                          | 3/61 (5%)   |
| Any high-risk mutations /genomic lesions (%)                             | 28 (37%)                         | 6/25 (24%)<br>9/17 (53%) met b-cell ALL geclassificeerd als 'high risk' | nv                     | 12/24 (50%)            | 16/70 (23%)                        | Meerderheid 'intermediate/high risk cytogenetics' |
| Down syndrome (%)  | 6 (8%)                           | nv  | nv                     | nv                     | 2 (3%)                             | nv  |



| <b>Bijlage 4: GRADE tabel</b><br>Certainty assessment<br>Studies:<br>Maude et al. 2018 <sup>[21]</sup> vs. Von Stackelberg et al. 2016 <sup>[19]</sup> |  |                      |                |                           |                           |                 | Effect   |  | Certainty          | Importantie |
|--|--|----------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|--|--|--------------------|-------------|
|  |  |                      |                |                           |                           |                 | Absoluut verschil  | Relatief verschil                      |                    |             |
| Aantal studies   | Studieopzet                                | Risk of bias         | Inconsistentie | Indirect bewijs           | Onnauwkeurigheid          | Andere factoren | Tisagenlecleucel<br>vs<br>Blinatumomab                                       | Tisagenlecleucel<br>vs<br>Blinatumomab |                    |             |
| <b>Overall survival (mediaan en 95% BI, maanden)</b>   |  |                      |                |                           |                           |                 |  |  |                    |             |
| 2  | Trials met een enkele behandelarm (ITT)    | ernstig <sup>a</sup> | niet ernstig   | niet ernstig <sup>b</sup> | niet ernstig <sup>c</sup> | niet gevonden   | 19,4 (14,8 - NE)<br>Vs<br>7,5 (4,0 - 11,8)<br><br><b>11,9 maanden langer</b> | Hazard ratio niet bekend               | ⊕⊕○○<br>LAAG       | CRUCIAAL    |
| <b>Incidentie patiënten met graad 3-4 ongunstige effecten</b>  |  |                      |                |                           |                           |                 |  |  |                    |             |
| 2  | Trials met een enkele behandelarm (safety) | ernstig <sup>a</sup> | niet ernstig   | niet ernstig <sup>b</sup> | niet ernstig              | niet gevonden   | 66/75 (88%)<br>Vs<br>61/70 (87%)<br><br><b>9 meer per 1000</b>               | <b>RR 1,01</b><br>(0,89-1,14)          | ⊕⊕○○<br>LAAG       | CRUCIAAL    |
| <b>Patiënten die de behandeling staken als gevolg van ongunstige effecten</b>  |  |                      |                |                           |                           |                 |  |  |                    |             |
| 2  | Trials met een enkele behandelarm (safety) | ernstig <sup>a</sup> | niet ernstig   | niet ernstig <sup>b</sup> | ernstig <sup>d</sup>      | niet gevonden   | 0/75 (0%)<br>Vs<br>4/70 (6%)<br><br><b>57 minder per 1000</b>                | <b>RR 0,10</b><br>(0,01-1,89)          | ⊕○○○○<br>ZEER LAAG | CRUCIAAL    |

a: ROBINS-I wijst op een ernstig risico op bias door (residual) confounding bij indirecte vergelijking van de enkelarmige trials. Hiervoor is met 2 stappen afgewaardeerd. Er kan niet zonder meer worden aangenomen dat alle (residual) confounding ten gunste uitpakt voor tisagenlecleucel.

b: er is niet afgewaardeerd voor indirect bewijs, omdat de implicatie van de indirecte vergelijking op de kwaliteit van het bewijs reeds is verwerkt in het risico op bias domein.

c: het is onwaarschijnlijk dat correctie voor (residual) confounding het effect van tisagenlecleucel ten opzichte van blinatumomab zo sterk reduceert dat er geen sprake meer is van een klinisch relevant effect (er is een reductie van 297% van het gerapporteerde verschil in effect benodigd om tot een verschil van minder dan 3 maanden winst in overleving te komen).

d: De incidentie van staken van de behandeling is klein in de blinatumomab studie (in de tisagenlecleucel studie is staken van de behandeling per definitie niet van toepassing omdat het een éénmalige infusie betreft). Hierdoor is de schatting van het effect in vergelijking met tisagenlecleucel onzeker. De vergelijking tussen tisagenlecleucel en blinatumomab is daardoor onnauwkeurig en daarom hebben we met 1 stap afgewaardeerd.





## Bijlage 5: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

| <b>Organisatie, ref</b> | <b>Datum</b>      | <b>Titel</b>   |
|-------------------------|-------------------|--|
| EMA / CBG               | 23 augustus 2018  | Samenvatting van de productkenmerken tisagenlecleucel  |
| EMA / CBG               | 22 september 2016 | Samenvatting van de productkenmerken blinatumomab  |
| EMA / CBG               | 14 januari 2016   | Samenvatting van de productkenmerken clofarabine   |
| EMA / CBG               | 28 juni 2018      | European Public Assessment Report (EPAR) tisagenlecleucel  |
| HOVON                   | 13 mei 2017       | Concept richtlijn Acute Lymfatische Leukemie (volwassenen)   |
| ESMO                    | 7 april 2016      | Europese clinical practice guidelines: Acute lymphoblastic leukaemia in adult patiënts                           |
| NCCN                    | 12 maart 2018     | NCCN clinical practice guidelines in oncology: Acute lymphoblastic leukemia (adolescenten en (jong) volwassenen) |







Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van  
tisagenlecleucel (Kymriah®) voor de  
indicatie recidief/refractair (r/r) B-cel  
acute lymfatische leukemie (ALL)

Voor beoordeling in het kader van medisch  
specialistische zorg

Datum 14 december 2018

Status Definitief



## Colofon

|                |   |
|----------------|---|
| Zaaknummer     | 2018017303  |
| Volgnummer     | 2018056522  |
| Contactpersoon | mevr. J.E. de Boer, arts (niet praktiserend), secretaris<br>JBoer@zinl.nl |
| Auteur(s)      | Mevr. Dr. C. Sweegers   |
| Afdeling       | Sector Zorg, afdeling Pakket  |
| Fabrikant      | Novartis  |





## Inhoud

### **Colofon—1**

|          |   |
|----------|---|
| <b>1</b> | <b>Inleiding—5</b>                          |
| 1.1      | Geregistreerde indicatie—5                  |
| 1.2      | Plaats in het behandelalgoritme—5           |
| <b>2</b> | <b>Uitgangspunten—7</b>                     |
| 2.1      | Aantal patiënten—7                          |
| 2.2      | Substitutie—9                               |
| 2.3      | Kosten per patiënt per jaar—9               |
| 2.4      | Aannames—10                                 |
| <b>3</b> | <b>Budget impact analyse—11</b>             |
| 3.1      | Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—11 |
| 3.2      | Budget impact: breder perspectief—11        |
| <b>4</b> | <b>Conclusie—15</b>                         |
| <b>5</b> | <b>Referenties—17</b>                       |



## 1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als tisagenlecleucel (Kymriah®) wordt opgenomen in het basispakket. Uitgangspunten voor de budget impact analyse (BIA) zijn: de geregistreeerde 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 gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

### 1.1 Geregistreeerde indicatie

Tisagenlecleucel (Kymriah®) is geregistreerd voor `pediatrische en jongvolwassen patiënten tot 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.<sup>1</sup>

### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

ALL is een levensbedreigende ziekte. De ziektevrije overlevingskans en de kansen op complete genezing van kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met ALL zijn de laatste tientallen jaren gestegen, te danken aan nieuwe inzichten in de moleculaire genetica en pathogenese van ALL, de toepassing van nieuwe doelgerichte medicatie en de inzet van allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (SCT). De 5-jaar overall survival varieert tussen de 86 tot 89% voor kinderen en tussen de 42 tot 63% voor adolescenten en jongvolwassenen.<sup>2,3,4</sup> Echter als de initiële therapie niet aanslaat (refractaire ALL), of als de ziekte voor de tweede of derde keer terugkomt (recidief ALL) dalen de kansen op overleving aanzienlijk. Allogene SCT is momenteel de enige potentieel curatieve optie bij refractair/recidief (vanaf nu r/r) pediatrisch ALL, maar de resultaten van deze therapie zijn suboptimaal.

Uit de richtlijn en website van de SKION<sup>5</sup> blijkt dat er geen standaardbehandeling is voor pediatrische en jongvolwassen patiënten tot 25 jaar met r/r B cel ALL. De beroepsgroep van kideroncologen geeft aan dat het behandelplan afhankelijk is van de voorgeschiedenis van de patiënt en dat individuele behandel mogelijkheden bepaald worden in overleg met de ziektecommissie ALL.<sup>6</sup>

Volgens de beroepsgroep zijn in het geval van r/r B cel ALL op dit moment drie gebruikelijke (start)behandelingen mogelijk: behandeling met blinatumomab, clofarabine als monotherapie, of clofarabine in combinatie met cyclofosfamide en etoposide. Van deze drie behandelingen lijkt blinatumomab verreweg het meest voorgeschreven. Per patiënt wordt gekeken of na deze behandeling ook nog allogene SCT kan plaatsvinden



## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Elk jaar krijgen in Nederland ongeveer 200 mensen ALL. ALL komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. De ziekte kan zich op elke leeftijd openbaren, maar 60% van alle gevallen komt voor bij kinderen van 0 tot 14 jaar. Daarmee is ALL de meest voorkomende vorm van leukemie bij kinderen, met een piek rond het derde en vierde levensjaar.<sup>7</sup> Van het subtype B-cel ALL kwamen er in 2017 162 nieuwe patiënten bij, waarvan 98 in de leeftijdscategorie 0 tot 25 jaar.<sup>8</sup>

In een recente Nederlandse studie werd gevonden dat ongeveer 85% van de kinderen met B-ALL geneest na een initiële behandeling.<sup>9</sup> De resterende groep bestaat voornamelijk uit patiënten bij wie een recidief optreedt na de initiële behandeling. Ongeveer de helft van deze patiënten geneest alsnog na een recidiefbehandeling. Slechts enkele patiënten (1 à 2%) reageren op geen enkele behandeling.

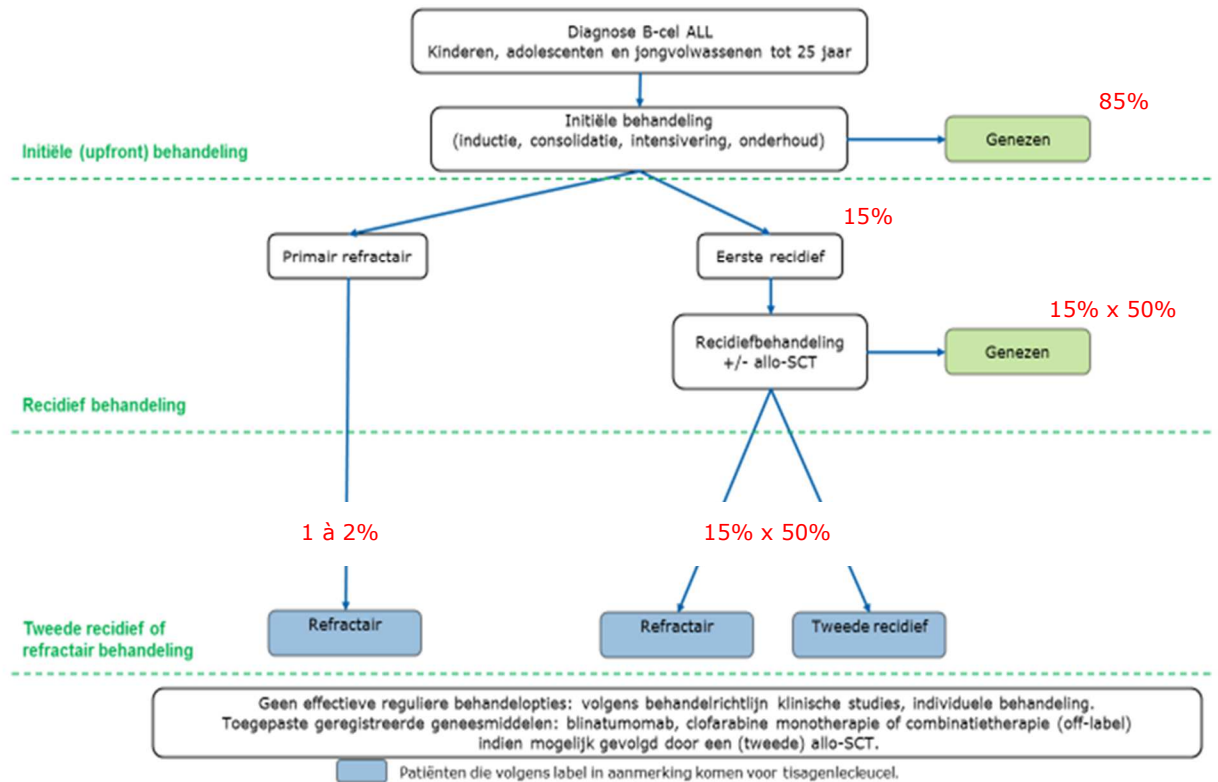
De volgende patiëntgroepen komen in aanmerking voor behandeling met tisagenlecleucel:

1. *Patiënten die niet reageren op de initiële behandeling*  
Dit is ongeveer 1 à 2% van de totale groep van 98 patiënten. Er wordt hier uitgegaan van 2 nieuwe patiënten per jaar.
2. *Patiënten die na de initiële behandeling EN de recidiefbehandeling (met of zonder allogene SCT) niet zijn genezen.*  
15% van de patiënten geneest niet na de eerste behandeling en krijgt een recidiefbehandeling. Hiervan geneest ongeveer 50%. In deze groep zitten dus ongeveer  $(98 \times 15\%) \times 50\% =$  afgerond 8 patiënten.

Zie ook tabel 1 en figuur 1 voor een overzicht van de patiënten aantallen.

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met recidief/refractair (r/r) B-cel acute lymfatische leukemie (ALL) dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met tisagenlecleucel.**

|  | <i>jaarlijks</i> |
|--|------------------|
| Aantal nieuwe patiënten met B-cel ALL  | 162              |
| Waarvan patiënten tot 25 jaar  | 98               |
| Waarvan patiënten die refractair zijn ( $98 \times 1 \text{ à } 2\%$ ) of niet genezen na een initiële behandeling EN een recidiefbehandeling ( $98 \times 15\% \times 50\%$ ) | 2 + 8            |
| <b>Totaal aantal patiënten dat jaarlijks voor behandeling met tisagenlecleucel in aanmerking komt</b>  | <b>10</b>        |



**Figuur 1: Behandelalgoritme voor kinderen en jongvolwassenen met r/r B-cel ALL en de plaats van tisagenlecleucel in de behandeling.**

In totaal komen er dus jaarlijks ongeveer 10 patiënten in aanmerking voor behandeling met tisagenlecleucel. Er wordt hier niet gerekend met een eventuele prevalentie groep patiënten omdat de verwachting is dat deze groep vrijwel niet zal bestaan in verband met de slechte prognose van deze patiënten.

Er wordt in deze BIA niet gerekend met een geleidelijke marktintroductie van tisagenlecleucel omdat de verwachting is dat artsen het middel gelijk bij nieuwe patiënten zullen gaan inzetten. Het is echter wel zo dat niet alle patiënten die aanvangen met het behandelprotocol, ook daadwerkelijk met tisagenlecleucel behandeld worden. Uit de pivotal trial met tisagenlecleucel bleek dat ongeveer 18% van de patiënten niet met tisagenlecleucel behandeld werd vanwege diverse redenen: keuze van arts/patiënt, vanwege verslechtering van de conditie tussen aferese en infusie of doordat de kwaliteit van het infusieproduct onvoldoende werd beoordeeld door beschadiging of onvoldoende expansie.<sup>10</sup> In de rest van de BIA zal daarom uitgegaan worden van een marktpenetratie van 82%. Het aantal patiënten wordt naar boven afgerond en komt daarmee op 9 per jaar. Dit aantal ligt iets lager dan door Nederlandse artsen eerder is ingeschat (10 à 15 patiënten).

In deze BIA wordt niet gerekend met eventueel off-label gebruik van tisagenlecleucel. Er lopen momenteel verschillende studies om de effectiviteit van tisagenlecleucel voor nieuwe indicaties te onderzoeken. In de toekomst kan dus verwacht worden dat tisagenlecleucel breder ingezet zal gaan worden. De budget impact van deze interventie kan dus in de toekomst aanzienlijk hoger worden dan in dit rapport berekend is.

## 2.2 Substitutie

In de huidige situatie kan behandeld worden met blinatumomab, clofarabine monotherapie en clofarabine combinatietherapie. Omdat blinatumomab verreweg het meest wordt voorgeschreven, zal alleen dit middel in deze budget impact analyse meegenomen worden.

Een deel van de patiënten krijgt na de chemotherapie behandeling een behandeling met allogene SCT. Dit percentage ligt bij blinatumomab op ongeveer 30%. Op dit moment is het nog onduidelijk welk percentage van de patiënten na de behandeling met tisagenlecleucel nog behandeld zal worden met allogene SCT. Het is echter wel bekend dat dit bij een deel van de patiënten daadwerkelijk gebeurt. De beroepsgroep Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION) schat dat ongeveer 10% van de patiënten een allogene SCT krijgt na behandeling met tisagenlecleucel. Vanwege de onzekerheid van deze schattingen zijn de kosten van allogene SCT alleen meegenomen als sub-analyse.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

Hieronder worden voor zowel tisagenlecleucel als blinatumomab de behandelkosten berekend.

### Tisagenlecleucel

Tisagenlecleucel wordt geleverd als een enkelvoudige behandeling voor éénmalig intraveneus gebruik. De AIP van tisagenlecleucel is €320.000. Vooralnog lijken alle patiënten daadwerkelijk maximaal één behandeling te krijgen.<sup>10</sup>

Hiernaast worden er kosten gemaakt voor geneesmiddelen als onderdeel van de conditionerende chemotherapie. Het regime bestaat uit 4 dagen fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup>/dag) en 2 dagen cyclofosfamide (500 mg/m<sup>2</sup>/dag).

De AIP voor cyclofosfamide bedraagt €9,43 voor een flacon van 500 mg en €15,92 voor een flacon van 1000mg. De aanbevolen dosering is 500mg/m<sup>2</sup>/dag. De gemiddelde leeftijd in de pivotal trial lag op 11 jaar.<sup>10</sup> Volgens de Denekamp schaal<sup>13</sup> hebben deze kinderen een gemiddelde lichaamsoppervlakte van ongeveer 1,25m<sup>2</sup>. Gemiddeld is er dus 1 grote flacon per patiënt per dag nodig. De gemiddelde totale kosten voor behandeling met cyclofosfamide bedragen dus 2 (dagen) x €15,92 = €31,84.

De AIP voor fludarabine bedraagt €121,27 per flacon van 25mg/ml van 2ml (in totaal dus 50mg). De aanbevolen dosering is 30 mg/m<sup>2</sup>/dag. Per patiënt per dag is er 1,25m<sup>2</sup> x 30mg = 37,5mg nodig. 1 flacon bevat dus voldoende voor 1 dag. De gemiddelde totale kosten voor behandeling met fludarabine bedragen dus 4 (dagen) x €121,27 = €485,08.

De totale kosten per patiënt voor conditionerende chemotherapie bedragen daarmee €516,92. De totale kosten per patiënt voor behandeling met tisagenlecleucel (incl. conditionerende chemotherapie) bedragen €320.000 + €516,92 = **€ 320.516,92**.

De behandeling met tisagenlecleucel gaat ook nog gepaard met extra kosten buiten het geneesmiddelbudget, deze zullen in paragraaf 3.2 nader toegelicht worden.

### Blinatumomab

De behandeling met blinatumomab bestaat uit maximaal 5 cycli. Elke cyclus bestaat uit een continue infusieperiode van vier weken gevolgd door 2 weken rust. De dosering is in de eerste week steeds 9 microgram per dag, en in de drie weken erna

28 microgram per dag. Iedere dag is één flacon à €2.891 nodig. De totale kosten voor 1 cyclus komen daarmee op  $28 \times €2.891 = €80.948$ .

De aanvrager geeft aan dat het percentage patiënten dat 1, 2, 3, 4 of 5 cycli doorloopt neerkomt op respectievelijk 96%, 31%, 10%, 4% en 4%.

Gemiddeld komen de kosten per patiënt voor behandeling met blinatumomab op:  $96\% \times €80.948 + 31\% \times €80.948 + 10\% \times €80.948 + 4\% \times €80.948 + 4\% \times €80.948 = \mathbf{€117.374,60}$ .

#### Allogene SCT

Als sub-analyse zijn de kosten van allogene SCT na tisagenlecleucel (10% van de patiënten) en blinatumomab (30% van de patiënten) meegenomen. De kosten van een allogene SCT worden geschat op €132.925. Deze kosten zijn gebaseerd op een gewogen gemiddelde van zeven DBCs gerelateerd aan allogene SCTs met stamcellen van een verwante donor en van een niet-verwante donor.

## 2.4

### **Aannames**

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor tisagenlecleucel zal de komende jaren constant blijven.
- Er wordt uitgegaan van 1 behandeling met tisagenlecleucel per patiënt.
- Voor het berekenen van de chemotherapie dosering wordt uitgegaan van het gemiddelde gewicht van een 11-jarig kind in Nederland. Dit is mogelijk een lichte overschatting. Het Zorginstituut heeft echter besloten om deze BIA niet overmatig complex te maken omdat de kosten van tisagenlecleucel de kosten van chemotherapie in alle gevallen ver zullen overstijgen.
- Voor blinatumomab wordt ervan uitgegaan dat het percentage patiënten dat 1, 2, 3, 4 of 5 cycli doorloopt neerkomt op respectievelijk 96%, 31%, 10%, 4% en 4%.
- Eventueel off-label gebruik wordt niet in de berekening meegenomen.
- Uit de studies blijkt dat niet elke geïncludeerde patiënt ook daadwerkelijk infusie met tisagenlecleucel ontvangt. In deze BIA wordt dit opgevangen door de marktpenetratie op 82% te zetten. Dit percentage zou de komende jaren iets hoger kunnen komen te liggen door de toenemende ervaring met dit middel. De verwachting is echter niet dat dit direct leidt tot de behandeling van meer patiënten. Door de marktpenetratie op 82% te zetten wordt er namelijk maar één patiënt geëxcludeerd (het aantal patiënten gaat van 10 naar 9). Een hoger percentage zou betekenen dat alle patiënten worden behandeld en dat lijkt in dit stadium niet realistisch.
- Het Zorginstituut gaat er normaliter vanuit dat nieuwe patiënten halverwege het jaar instromen. In dit geval duren de meeste behandelingen korter dan een half jaar en is dit punt dus niet relevant.
- Na behandeling met tisagenlecleucel krijgt 10% van de patiënten een allogene SCT, en 30% van de patiënten krijgt een allogene SCT na behandeling met blinatumomab (berekend als sub-analyse).



## 3 Budget impact analyse

### 3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 2 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer tisagenlecleucel aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie recidief/refractair (r/r) B-cel acute lymfatische leukemie (ALL).

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 budget impact bedraagt jaarlijks ongeveer €1,8 miljoen.

### 3.2 Budget impact: breder perspectief

#### Tisagenlecleucel

De toediening van tisagenlecleucel brengt extra kosten met zich mee, voornamelijk gerelateerd aan kosten rondom de behandeling en monitoring van de patiënt. Specifiek gaat het om: de kosten voor leukaferese, het conditionerende chemotherapie regime, toediening van tisagenlecleucel en het monitoren van de patiënt op bijwerkingen in de week volgend op toediening van tisagenlecleucel.

In navolging op de eerder opgestelde BIA van axi-cel wordt hier gerekend met drie zorgproducten:

1. Zorgproduct i.v.m. de pre-tisagenlecleucel behandeling: gemiddelde kosten zijn €12.749.
2. Zorgproduct i.v.m. toediening chemotherapieregime en tisagenlecleucel: gemiddelde kosten zijn €14.920
3. Zorgproduct gerelateerd aan het monitoren en korte termijn follow-up van de patiënten na toediening van tisagenlecleucel: gemiddelde kosten zijn €8.133.

In totaal bedragen de kosten voor behandel- en monitoringskosten voor tisagenlecleucel per patiënt  $€12.749 + €14.920 + €8.133 = \mathbf{€35.802}$ .

#### Blinatumomab

Elke behandelcyclus bestaat uit een continue infusieperiode van vier weken gevolgd door 2 weken zonder infuus. Naar verwachting zal er voor elke cyclus een aparte DBC geopend worden. Er wordt wederom uitgegaan van zorgproduct 028999022 à €5.057,76. Dit bedrag wordt vermenigvuldigd met het aantal patiënten dat 1 t/m 5 behandelingen heeft gehad:  $96\% \times €5.057,76 + 31\% \times €5.057,76 + 10\% \times €5.057,76 + 4\% \times €5.057,76 + 4\% \times €5.057,76 = \mathbf{€7.333,75}$ .

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer tisagenlecleucel aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie recidief/refractair (r/r) B-cel acute lymfatische leukemie (ALL). In deze berekening is ook rekening gehouden met direct gerelateerde medische kosten.

De budget impact bedraagt jaarlijks ongeveer €2,1 miljoen.

Wanneer de allogene SCT kosten worden meegenomen bedraagt de jaarlijkse

budget impact echter €1,8 miljoen. Daarbij dient opgemerkt te worden dat er nog veel onzekerheid bestaat over het daadwerkelijke percentage patiënten dat een allogene SCT krijgt na behandeling met tisagenlecleucel.

**Tabel 2: Raming van de totale kosten van de toevoeging van tisagenlecleucel aan het behandelarsenaal voor recidief/ refractair (r/r) B-cel acute lymfatische leukemie (ALL): alleen geneesmiddelenkosten**

| Jaar | markt-penetratie | aantal patiënten | tisagenlecleucel   |               | substitutie door blinatumomab |               | totale meerkosten na substitutie |
|------|------------------|------------------|--------------------|---------------|-------------------------------|---------------|----------------------------------|
|      |                  |                  | kosten per patiënt | totale kosten | kosten per patiënt            | totale kosten |                                  |
| 1    | 82%              | 9                | € 320.517          | € 2.884.652   | € 117.374,60                  | € 1.056.371   | € 1.828.281                      |
| 2    | 82%              | 9                | € 320.517          | € 2.884.652   | € 117.374,60                  | € 1.056.371   | € 1.828.281                      |
| 3    | 82%              | 9                | € 320.517          | € 2.884.652   | € 117.374,60                  | € 1.056.371   | € 1.828.281                      |

**Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van tisagenlecleucel aan het behandelarsenaal voor recidief/ refractair (r/r) B-cel acute lymfatische leukemie (ALL): geneesmiddelenkosten inclusief aanvullende medische kosten**

| Jaar | markt-penetratie | aantal patiënten | tisagenlecleucel   |               | substitutie door blinatumomab |               | totale meerkosten na substitutie |
|------|------------------|------------------|--------------------|---------------|-------------------------------|---------------|----------------------------------|
|      |                  |                  | kosten per patiënt | totale kosten | kosten per patiënt            | totale kosten |                                  |
| 1    | 82%              | 9                | € 356.319          | € 3.206.870   | € 124.708,35                  | € 1.122.375   | € 2.084.495                      |
| 2    | 82%              | 9                | € 356.319          | € 3.206.870   | € 124.708,35                  | € 1.122.375   | € 2.084.495                      |
| 3    | 82%              | 9                | € 356.319          | € 3.206.870   | € 124.708,35                  | € 1.122.375   | € 2.084.495                      |



## 4 Conclusie

Rekening houdend met de aannames omtrent o.a. het aantal patiënten, de te substitueren behandelingen en de therapeutische waarde zal de behandeling met tisagenlecleucel (Kymriah®) bij recidief/ refractair (r/r) B-cel acute lymfatische leukemie (ALL) gepaard gaan met meerkosten van ongeveer €1,8 miljoen wanneer er alleen wordt uitgegaan van de geneesmiddelenkosten en €2,1 miljoen wanneer er ook wordt uitgegaan van aanvullende medische kosten omtrent de toediening en monitoring.

Hierbij bestaat onzekerheid over eventueel off-label gebruik en de exacte kosten die gepaard gaan met de toediening van het geneesmiddel en de monitoring van de patiënt.

Wanneer de allogene SCT kosten worden meegenomen bedragen de jaarlijkse meerkosten van tisagenlecleucel €1,8 miljoen. Daarbij dient opgemerkt te worden dat er nog veel onzekerheid bestaat over het daadwerkelijke percentage patiënten dat een allogene SCT krijgt na behandeling met tisagenlecleucel.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 november 2018.*



## 5 Referenties

1. SmPC tisagenlecleucel (Kymriah 1,2 x 10<sup>6</sup> - 6 x 10<sup>8</sup>, dispersie voor infusie)
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines Acute Lymfoblastic Leukemia v1.2018. 2018.
3. Ma H, Sun H and Sun X. Survival improvement by decade of patients aged 0-14 years with acute lymphoblastic leukemia: a SEER analysis. *Sci Rep* 2014; 4: 4227.
4. Kenderian SS, Al-Kali A, Gangat N, et al. Monosomal karyotype in Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2013; 3: e122.
5. Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION). Richtlijnen Acute Lymfatische Leukemie. 2018. Geraadpleegd via <https://www.skion.nl/voor-professionals/behandelrichtlijnen/protocollen/per-ziektebeeld/262/acute-lymfatische-leukemie/>.
6. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). Concept richtlijn Acute Lymfatische Leukemie 2017. Geraadpleegd via <http://www.hovon.nl/behandeladvies/behandeladvies-leukemie/all.html>.
7. Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Acute Lymfatische Leukemie. 2018. Geraadpleegd via <https://www.hematologienederland.nl/acute-lymfatische-leukemie>.
8. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Cijfers over kanker: Data B-cel ALL. 2018. Geraadpleegd via [https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset\\_1/img5bb4adf0012d0](https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_1/img5bb4adf0012d0).
9. Pieters R, de Groot-Kruseman H, Van der Velden V, et al. Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring: Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 1;34(22):2591-601.
10. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):439-448.
11. EVA-23186 | August 29, 2018 | Version 4.2. Indirect Treatment Comparison in Relapsed/Refractory Pediatric Acute Lymphocytic Leukemia (r/r pALL). MAIC Technical Report: CTL019 vs. Blinatumomab, Clofarabine + Etoposide + Cyclophosphamide (CEC), Clofarabine Monotherapy, and Salvage Chemotherapy.
12. Budget impact analyse van het Zorginstituut met betrekking tot Yescarta, nog niet openbaar.
13. Denekamp schaal, geraadpleegd in november 2018 via <https://www.kinderformularium.nl/denekamp-schaal>