



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2019006480

Datum 7 maart 2019
Betreft Pakketadvies tisagenlecleucel (Kymriah®)

Zorginstituut Nederland

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

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

Onze referentie

2019006480

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 en u daarover geïnformeerd in onze brief van 18 december 2018. Met dit schrijven wil ik u informeren over de uitkomsten van de beoordeling van de tweede indicatie, DLBCL.

Het Zorginstituut maakt vanuit het oogpunt van het *uit gezamenlijke premies betaalde* basispakket de afweging of de nieuwe zorg beter is dan wat tot op heden beschikbaar is. We kijken hierbij naar de mate van zekerheid dat dit bereikt wordt, zowel in de wetenschappelijk zin, als qua maatschappelijk draagvlak. Bij de beoordeling is advies gevraagd aan de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het Zorginstituut. Tevens zijn de belanghebbende partijen geconsulteerd tijdens de beoordelingsprocedure.

Bevindingen Zorginstituut

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 worden in de patiënt via eenmalige intraveneuze infusie.

Het Zorginstituut acht de gunstige effecten van tisagenlecleucel onvoldoende onderbouwd en daardoor te onzeker om hier een conclusie aan te verbinden over een overlevingswinst ten opzichte van de gebruikelijke behandeling, bestaande uit salvage chemotherapie (+ evt. stamceltransplantatie). Tisagenlecleucel voldoet daarmee niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassen patiënten met een recidief of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie.

De effectiviteit en veiligheid van tisagenlecleucel is onderzocht in een enkelarmige studie (C2201). Eenmalige infusie van tisagenlecleucel leidt tot een geschatte mediane overlevingswinst van 2,1 maanden ten opzichte van de gebruikelijke behandeling, salvage chemotherapie. De kwaliteit van dit bewijs is zeer laag, omdat het gevonden verschil berust op een indirecte vergelijking met de meeste geschikte historische controlegroep (SCHOLAR-1) waarbij de patiëntkarakteristieken aanmerkelijk verschilden.

Ook bij corrigeren voor enkele verschillen tussen de patiëntkarakteristieken via een MAIC (*matching adjusted indirect comparisons*) analyse bleek het overlevingsvoordeel van tisagenlecleucel ten opzichte van de meest geschikte historische controle onduidelijk door het brede betrouwbaarheidsinterval.

Er is een mogelijke trend naar een relatief hoger plateau in de overlevingscurve voor de C2201 studie ten opzichte van de SCHOLAR-1 studie (in de studies afzonderlijk, zonder gematchte vergelijking), maar ook dit is niet zeker vanwege een relatief klein aantal patiënten, het ontbreken van een gematchte survivalcurve en 1-jaars overlevingspercentages.

Daarbij is het effect van tisagenlecleucel niet los te koppelen van de overbruggingstherapie die bij meer dan 90% van de patiënten was toegepast. Dit betekent dat ook bij een langere follow-up duur de kwaliteit van het bewijs zeer laag zal blijven.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
7 maart 2019

Onze referentie
2019006480

Advies

Tisagenlecleucel voldoet niet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' bij bovengenoemde indicatie. Om die reden adviseren wij u om tisagenlecleucel niet op te nemen in het basispakket.

Indien nieuw gepubliceerde gegevens daartoe aanleiding geven, kan dit het startpunt vormen om opnieuw te beoordelen of tisagenlecleucel daarmee voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Oncologie

Datum

7 maart 2019

Onze referentie

2019006480

Bijlage: Farmacotherapeutisch rapport tisagenlecleucel (Kymriah®)



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport tisagenlecleucel (Kymriah®) bij de behandeling van DLBCL

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 28 januari 2019
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2018017303
Volgnummer	2018050965
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts (niet praktiserend), secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M. Nederlof
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Oncologie

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

Afkortingen 7

1 Inleiding 9

- 1.1 Achtergrond 9
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 14

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 17

- 2.1 Zoekstrategie 17
- 2.2 Databases & websites 17
- 2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19

- 3.1 Resultaten literatuursearch 19
- 3.2 Gunstige effecten 20
- 3.3 Ongunstige effecten 32
- 3.4 Ervaring 37
- 3.5 Toepasbaarheid 38
- 3.6 Gebruiksgemak 40
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 41

4 Stand van de wetenschap en praktijk 43

5 Literatuur 45

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 47

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 49

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 51

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van tisagenlecleucel bij de behandeling van volwassen patiënten met een recidief of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (r/r DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie. Tisagenlecleucel is daarbij vergeleken met salvage chemotherapie eventueel gevolgd door stamceltransplantatie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

DLBCL is een agressief B-cel lymfoom. Sommige patiënten genezen met eerste of tweedelijnsbehandeling, maar patiënten die falen op tweedelijnsbehandeling of die er niet voor in aanmerking komen hebben een slechte prognose. Er is geen standaardbehandeling na de tweede lijn; de gebruikelijke behandeling is chemotherapie eventueel gevolgd door stamceltransplantatie (afgekort als (+SCT)).

De effectiviteit en veiligheid van tisagenlecleucel is onderzocht in een enkelarmige studie (C2201). De vergelijking met salvage chemotherapie is gebaseerd op twee *matching adjusted indirect comparisons* (MAIC) met historische controlegroepen (C2201 vs. SCHOLAR-1 en C2201 vs. CORAL extensie). Het relatieve effect is klein en de kwaliteit van dit bewijs is zeer laag. Daarmee is het overlevingsvoordeel van tisagenlecleucel ten opzichte van de meest geschikte historische controle (SCHOLAR-1) onduidelijk (Hazard ratio 0,78 (95%-BI 0,59-1,04)). Algehele overleving in de C2201 studie was 8,2 maanden en in de SCHOLAR-1 studie 6,1 maanden (in de studies afzonderlijk, zonder gematchte vergelijking). Er is een mogelijke trend naar een relatief hoger plateau in de overlevingscurve voor de C2201 studie ten opzichte van de SCHOLAR-1 studie (in de studies afzonderlijk, zonder gematchte vergelijking), maar ook dit is niet zeker te zeggen vanwege een relatief klein aantal patiënten, het ontbreken van een gematchte survivalcurve en 1-jaars overlevingspercentages. Daarbij is het effect van tisagenlecleucel niet los te koppelen van de overbruggingstherapie die bij meer dan 90% van de patiënten was toegepast. Het Zorginstituut acht de gunstige effecten van tisagenlecleucel onvoldoende onderbouwd en daardoor te onzeker om hier een conclusie aan te verbinden over de relatieve overleving ten opzichte van salvage chemotherapie (+SCT).

Tisagenlecleucel heeft een hoge incidentie van ongunstige effecten, waaronder cytokine release syndroom. De ongunstige effecten van tisagenlecleucel zijn vaak ernstig maar kunnen wel behandeld worden. Verschillende maatregelen worden genomen om de risico's van ongunstige effecten te beperken. Er is geen vergelijking gemaakt tussen de ongunstige effecten van tisagenlecleucel en chemotherapie (+SCT).

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

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom na twee of meer lijnen chemotherapie tisagenlecleucel een therapeutische minderwaarde heeft op basis van onvoldoende bewijs ten opzichte van salvage chemotherapie (+SCT). Daarmee voldoet tisagenlecleucel bij r/r DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie niet 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 28 januari 2019

Afkortingen

aaIPI	Age-adjusted International Prognostic Index (aaIPI)
ABC	Activated B-cell
ALL	Acute lymfoblastaire leukemie
ASCT	Autologe stamceltransplantatie
BEAM	Carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan
BMI	Body mass index
CAR	Chimeer antigeenreceptor
CR	Complete respons
DLBCL	Diffuus grootcellig B-cellymfoom
DOR	Duur van algehele respons
EBV	Epstein-Barr virus (EBV)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma
GCB	Germinal center B-cell
HHV-8	Humaan herpesvirus-8
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
HR	Hazard ratio
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IPI	Internationale Prognostische Index
IRC	Onafhankelijke beoordelingscommissie
ITT	Intention to treat
LDH	Lactase dehydrogenase
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
ORR	Algeheel responspercentage
OS	Algehele overleving
PFS	Progressie vrije overleving
PMBCL	Primair mediastinaal B-cellymfoom
PR	Partiële respons
R-CHOP	Rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednison
r/r	Recidief of refractair
SCT	Stamceltransplantatie
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
THRBCl	T-celrijk/histiocytenrijk grootcellig B-cellymfoom
TTR	Tijd tot respons
WBC	White blood cell count
WHO	World Health Organisation

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Non-Hodgkin lymfomen zijn een heterogene groep hematologische tumoren. De verscheidenheid heeft ten eerste te maken met het type lymfocyt dat woekert (B-, T- of natural killer cellen). Het differentiatiestadium en de moleculaire kenmerken van de tumor kunnen daarnaast ook verschillen. Het klinische beeld van non-Hodgkin lymfoom is eveneens heterogeen.^[1]

Diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) is het meest voorkomende type onder de non-hodgkinlymfomen. DLBCL wordt geschaard onder de agressieve lymfomen en is verantwoordelijk voor circa 40% van alle non-hodgkinlymfomen. De pathofysiologie van het DLBCL is zeer divers.^[2] Hoewel dit lymfoom meestal in de lymfeklieren begint, kan het ook op andere plaatsen ontstaan, zoals in de darmen, botten of hersenen.^[3] De verspreiding kan zowel via de lymfevaten als via het bloed verlopen, waardoor grote klieren op afstand van elkaar aangedaan kunnen zijn.^[4] De WHO 2016 classificatie onderscheidt verschillende types van DLBCL, waaronder het primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom, T-cel/histiocytenrijk B-cellymfoom, DLBCL van het centrale zenuwstelsel en hooggradig B cel lymfoom (HGBCL) met MYC, BCL2 en/of BCL6 breuken (ook bekend als dubbele-hit of triple-hit) en DLBCL-NOS (not-otherwise specified).^[2] DLBCL-NOS is het meest voorkomende type en kan verder onderverdeeld worden in twee subtypen op basis van genexpressie profielen; het germinal center B-cell (GCB) subtype en activated B-cell (ABC) subtype.^[2]

De oorzaak van het ontstaan van DLBCL is meestal onbekend. Mogelijke risicofactoren voor het ontstaan van DLBCL bestaan uit een familiegeschiedenis van lymfoom, auto-immuunziekte, virale infecties, een hoge body mass index (BMI) en blootstelling aan chemische stoffen.^[5, 6] Virale infecties die het risico op DLBCL verhogen zijn het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), Epstein-Bar virus (EBV) hepatitis C en humaan herpesvirus-8 (HHV-8).^[5]

1.1.2 Symptomen

De eerste symptomen van DLBCL bestaan meestal uit één of meerdere opgezette lymfeklieren in de hals, oksels of liezen.^[4] Omdat DLBCL op veel lichaamsplekken kan ontstaan, krijgt een patiënt meestal last van specifieke klachten, zoals bijvoorbeeld buikpijn (bij aangetast weefsel in de milt, maag of buik) of benauwdheid (aangetast weefsel rondom de longen).^[4] Gebrek aan eetlust, zware of aanhoudende vermoeidheid, jeuk over het hele lichaam, verwardheid, huidafwijkingen en een toename aan infecties kunnen ook voorkomen.^[4] Serum lactate dehydrogenase (LDH) en beta-2-microglobulin zijn vaak verhoogd.^[7] Bij ongeveer 30% van de patiënten met DLBCL doet zich ten minste een ziekte gerelateerd B-symptoom voor.^[7] Ziekte gerelateerde B-symptomen bestaan uit een gewichtsreductie van >10% binnen 6 maanden, koorts boven de 38°C en nachtelijke zweten.^[8]

1.1.3 Incidentie / Prevalentie

DLBCL is het meest voorkomende agressieve non-hodgkinlymfoom. In Nederland is de incidentie ongeveer 1100 gevallen per jaar.^[3] De mediane leeftijd bij diagnose is 70 jaar, waarvan 65% van de patiënten 65 jaar of ouder is.^[8] De diagnose DLBCL

wordt vaker bij mannen gesteld dan bij vrouwen (55% vs. 45%).^[8] Sinds 1989 is de incidentie sterk gestegen. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn de toenemende vergrijzing en verbeterde diagnostische technieken.^[8]

1.1.4

Ernst

DLBCL is een snelgroeiend lymfoom, dat over het algemeen goed reageert op behandeling met immunochemotherapie.^[9] De standaardbehandeling van DLBCL beruiste gedurende lange tijd uit de CHOP-kuur bestaande uit cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison.^[8] Sinds de introductie van rituximab in 2003 zijn de overlevingskansen voor patiënten met DLBCL sterk verbeterd.^[8] Desondanks zal 20 tot 50% recidiverend/refractair zijn na eerstelijnsbehandeling.^[10] Van deze groep reageert 30 tot 40% op tweedelijns chemotherapie waarbij eventueel tegelijkertijd autologe stamceltransplantatie (ASCT) wordt toegepast.^[10] Van de patiënten die een ASCT hebben ontvangen, krijgt uiteindelijk 50% een relaps.^[10] De prognose voor deze patiënten is over het algemeen slecht, vooral voor patiënten met risicofactoren zoals een International Prognostische Index >2 of een recidief binnen 12 maanden na ASCT.^[10] De kwaliteit van leven bij patiënten met recidief of refractaire ziekte is waarschijnlijk laag: een onderzoek schatte de utiliteit op ongeveer 0,3.^[11]

Het ziektestadium van DLBCL wordt bepaald middels de Ann Arbor criteria en loopt van stadium I tot IV.^[6] De stadia van Ann Arbor baseren zich op de graad van verspreiding van de ziekte in het lichaam, waaronder in de lymfeklieren en aangetaste organen, waarbij de ziekte zich beperkt tot één lymfekliergebied of orgaan bij stadium I en waarbij er sprake is van diffuse verspreiding tot organen die niet tot de lymfeklieren behoren bij stadium IV.

Daarnaast wordt gebruik gemaakt van de 'Eastern Cooperative Oncology Group' (ECOG)-score, ook wel WHO-score genoemd, om het dagelijks functioneren van de patiënt aan te geven (Tabel 1).

Tabel 1. ECOG performance status

Klasse	Toestand
0	Zonder beperking in staat alle normale activiteiten uit te voeren.
1	Beperkt in zware lichamelijke activiteit, maar ambulante en tot lichte arbeid in staat.
2	In staat voor zichzelf te zorgen, maar niet in staat tot enig werk, meer dan 50% van de dag op de been.
3	Slechts tot beperkte zelfverzorging in staat, meer dan 50% van de dag in bed of op stoel.
4	Volledig hulpbehoevend, gehele dag in bed of op stoel.

Uit de klinisch prognostische factoren wordt de Internationale Prognostische Index (IPI) bepaald om de kans op remissie en overleving te bepalen (Tabel 2). De IPI risicoscore loopt op naarmate een patiënt meerdere klinische prognostische factoren bezit.

IPI parameters bij diagnose:

- Leeftijd >60 jaar
- Uitgebreid stadium (III/IV)
- Extranodale betrokkenheid >1 lokalisatie
- ECOG Performance status >2
- Serum LDL >normaal

Tabel 2: IPI risicogroepen voor patiënten behandeld met R-CHOP^[2]

Risicogroep	Aantal kenmerken	3-jaar PFS	3-jaar OS
Laag	0-1	87%	91%
Laag-intermediair	2	75%	81%
Hoog-intermerdiair	3	59%	65%
Hoog	4-5	56%	59%

De Age-adjusted International Prognostic Index (aaIPI) is in feite gelijk aan de IPI-score, echter zonder de componenten leeftijd en extranodale betrokkenheid.^[2]

Age adjusted IPI (aaIPI) parameters bij diagnose:

- Uitgebreid stadium (III/IV)
- Performance status > 2
- Serum LDL >normaal

Risicogroepen aaIPI

Laag	0
Laag-intermediair	1
Hoog-intermediair	2
Hoog	3

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Informatie over de standaardbehandeling is beschreven in de HOVON en ESMO richtlijnen.

HOVON richtlijn (2018)^[2]

De eerstelijnsbehandeling van DLBCL bevat in ieder geval R-CHOP. In de tweede lijn wordt behandeling met R-DHAP of R-VIM geadviseerd voor fitte patiënten (een andere optie is 2 x R-DHAP), eventueel gevolgd door BEAM + autologe stamceltherapie indien inclusie in een studie niet mogelijk is. Ondanks dat pixantron genoemd wordt als optie in 3^e en 4^e lijn, doet de HOVON geen concrete aanbevelingen voor de derde lijn.

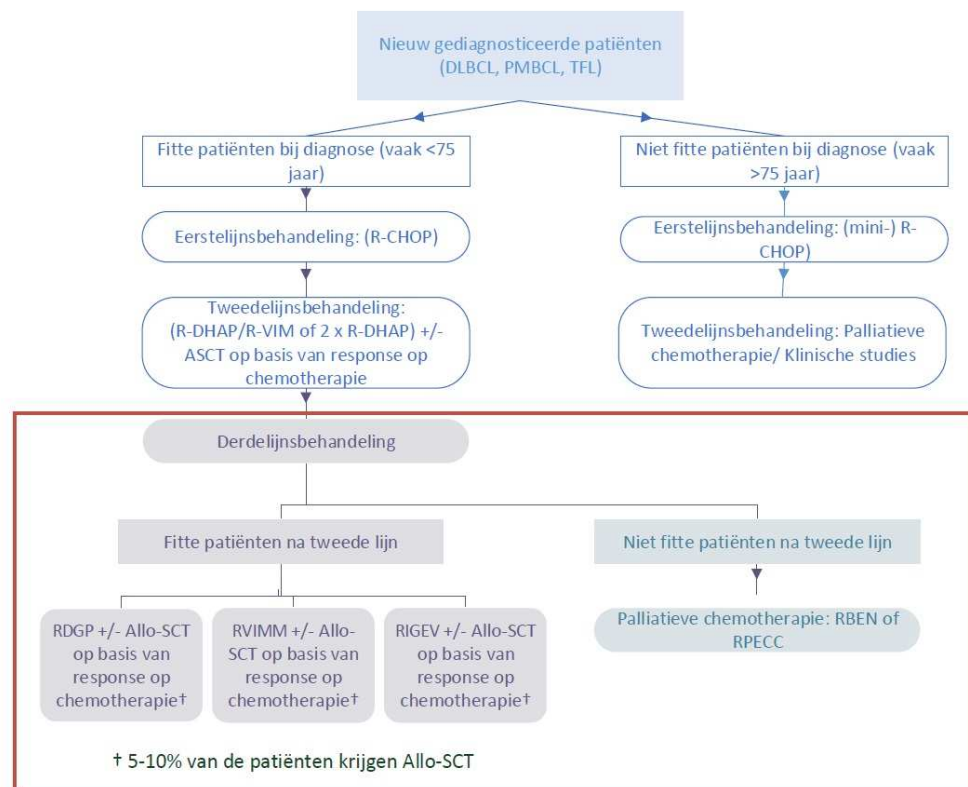
ESMO richtlijn (2015)^[6]

De ESMO richtlijn komt grotendeels overeen met de HOVON richtlijn. Het belangrijkste verschil is dat de ESMO richtlijn allogene SCT noemt als optie voor patiënten met relaps of recidief na twee eerdere behandellijnen.

De Nederlandse praktijk

Een Nederlandse expert heeft namens HOVON de gebruikelijke behandeling in Nederland omschreven voor een eerder rapport (farmacotherapeutisch rapport Yescarta®). Figuur 1 vat deze informatie globaal samen; het is geen uitputtende beschrijving van de behandelpraktijk.

Figuur 1 – Globale omschrijving van de gebruikelijke behandeling van DLBCL in Nederland



ASCT: autologe stamceltherapie; R-CHOP: rituximab, cyclofosfamide, hydrocydaunomycine, vincristine en prednisolon; RBEN: rituximab, bendamustine; RDGP: rituximab, gemcitabine, cisplatin, dexamethason; RIGEV: rituximab, prednisolon, gemcitabine, vinorelbine; RPECC: rituximab, etoposide, chloorambucil, lomustine, prednisolon; RVIM: rituximab, prednisolon, methotrexaat, ifosfamide, etoposide.

De eerste twee behandellijnen volgen de HOVON richtlijn (waarbij opgemerkt wordt dat de figuur niet uitputtend is). In de derde lijn (kader) staan voorbeelden van medicamenteuze behandelingen die ingezet worden als voorbereiding voor allogene SCT bij fitte patiënten, en als op zichzelf staande behandeling bij niet-fitte patiënten.

De expert gaf de volgende toelichting over allogene SCT in de Nederlandse praktijk: om in aanmerking te komen voor allogene SCT moet de patiënt jong en fit genoeg zijn, moet er een geschikte donor gevonden worden en moet de patiënt in remissie gebracht kunnen worden. Slechts een klein percentage patiënten met recidief DLBCL krijgt in de praktijk een allogene SCT.

Beschouwing

Volgens de Nederlandse (HOVON) en internationale (ESMO) richtlijnen is de standaard eerstelijns behandeling R-CHOP en wordt de standaard tweedelijns behandeling, indien mogelijk, gevolgd door autologe SCT na conditionering. Een

standaard derdelijns behandeling is er niet. De gebruikelijke derdelijns behandeling in Nederland heeft veel varianten, waarbij weinig patiënten uiteindelijk stamceltransplantatie ontvangen. Dit rapport beschouwt de gebruikelijke derdelijns behandeling als chemotherapie eventueel gevolgd door allogene SCT. Voor de leesbaarheid wordt dit afgekort als chemotherapie (+SCT).

1.1.6 *Tisagenlecleucel (Kymriah®), dispersie voor infusie*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Tisagenlecleucel is geregistreerd voor twee therapeutische indicaties:

- Volwassen patiënten met een recidief of refractair (r/r) diffuus grootcellig B-cellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie (behandeld in dit rapport).
- 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 (niet behandeld in dit rapport).

Toelichting over de aard van het product

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 worden in de patiënt via intraveneuze infusie.

1.1.6.2 Dosering

Kymriah is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik.

Kymriah moet toegediend worden in een gekwalificeerd behandelingscentrum. Ten minste vier doses tocilizumab (een recombinant monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-6 receptor) en noodapparatuur moeten aanwezig zijn voorafgaand aan infusie voor gebruik bij eventueel optreden van cytokine-'release'-syndroom.

Dosering bij volwassen patiënten met DLBCL

0,6 tot 6×10^8 Chimere antigeenreceptor (CAR)-positieve levensvatbare T-cellen (niet op gewicht gebaseerd).

Conditioneringsbehandeling (chemotherapie voor lymfocytendepletie)

Het aanbevolen chemotherapieschema voor lymfocytendepletie is:

- Fludarabine 25 mg/m² intraveneus dagelijks gedurende 3 dagen en cyclofosfamide 250mg/m² intraveneus dagelijks gedurende 3 dagen gelijk beginnend met de eerste dosis fludarabine.

Chemotherapie voor lymfocytendepletie hoeft niet gegeven te worden als de WBC-concentratie van een patiënt binnen één week voor de infusie ≤ 1.000 cellen is.

Premedicatie

Om potentiële acute infusiereacties te beperken, wordt aanbevolen om patiënten premedicatie te geven bestaande uit paracetamol en difenhydramine of een ander H1-antihistaminicum binnen ongeveer 30 tot 60 minuten voor infusie van Kymriah. Corticosteroiden mogen op geen enkel moment worden gebruikt, behalve als er sprake is van een levensbedreigende noodsituatie.

Controles

- Patiënten moeten gedurende de eerste 10 dagen na infusie dagelijks gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van mogelijke cytokine-`release'-syndroom, neurologische voorvallen en andere toxiciteiten. Artsen moeten ziekenhuisopname overwegen gedurende de eerste 10 dagen na de infusie of wanneer de eerste tekenen/symptomen van cytokine-`release'-syndroom en/of neurologische bijwerkingen optreden.
- Na de eerste 10 dagen volgend op de infusie moeten patiënten gecontroleerd worden naar inzicht van de arts.
- Patiënten moeten worden geïnstrueerd om in de nabijheid (minder dan 2 uur reisafstand) van een gekwalificeerd behandelingscentrum te blijven gedurende ten minste 4 weken na de infusie. ^[12]

1.1.6.3

Werkingsmechanisme

Tisagenlecleucel is een autologe, immunocellulaire kankertherapie waarbij de eigen T-cellen van een patiënt worden geherprogrammeerd met een transgen dat codeert voor een CAR om cellen die CD19 tot expressie brengen te identificeren en 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 antitumoractiviteit, 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. ^[12]

1.1.6.4

Bijzonderheden

Tisagenlecleucel kreeg in 2016 de status van weesgeneesmiddel voor DLBCL. De behandeling met tisagenlecleucel heeft kenmerken van zowel cel- gen-, als immunotherapie en wordt binnen de EMA geclassificeerd als een `advanced therapy medicinal product' (ATMP). Het is geregistreerd als geneesmiddel en wordt als dusdanig beschouwd in het beoordelingsproces.

Op 20 juli 2018 verzocht de minister van Medische Zorg en Sport het Zorginstituut om de behandeling van tisagenlecleucel te beoordelen omdat deze in de `pakketsluit' voor intramurale geneesmiddelen zou worden geplaatst.

Recent is axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) eveneens geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een recidief of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie. Axicabtagene ciloleucel is op het moment van schrijven van dit rapport bij het Zorginstituut in beoordeling voor r/r DLBCL na twee lijnen systemische therapie. Daarmee maakt axicabtagene ciloleucel op dit moment nog geen onderdeel uit van de behandelrichtlijnen, wordt het nog niet in de Nederlandse klinische praktijk toegepast en is het dus nog geen standaard behandeling of gebruikelijke behandeling. We vergelijken tisagenlecleucel in dit rapport daarom niet met axicabtagene ciloleucel.

1.2

Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1

Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van tisagenlecleucel (Kymriah®) bij de behandeling van volwassen patiënten met een recidief of refractair diffuus grootcellig B cellymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie vergeleken met chemotherapie (+ allogene SCT)?

1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

Volwassen patiënten met een recidief of refractair diffuus grootcellig B cellymfoom (DLBCL) die twee of meer lijnen systemische therapie hebben gehad.

1.2.3 *Interventie*

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

Chemotherapie (+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). Progressie vrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak, beschouwen we als surrogaat uitkomstmaat voor algehele overleving. Indien er doorslaggevend gegevens over OS beschikbaar zijn, zal rapportage van PFS slechts descriptief zijn.

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).^[13]

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 op basis van de cruciale uitkomstmaten.

Ernstige ongunstige effecten zijn tevens een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten. Staken van de behandeling is niet van toepassing omdat tisagenlecleucel eenmalig wordt gegeven.

1.2.6 *Relevante follow-up duur*

Een illustratief overlevingscijfer na de 1^e lijn wordt vermeld bij r/r DLBCL, namelijk een mediane algehele overleving van 10 maanden of korter.^[14, 15] Daarom nemen we als uitgangspunt een follow-up duur voor studies van minimaal 10 maanden.

1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Blinding van zowel de patiënt als de behandelaar is niet mogelijk, onder andere vanwege het voorbehandeltraject voor tisagenlecleucel. Blinding van de effectbeoordelaar is wel vereist. Randomisatie en het selecteren van een controlegroep zijn mogelijk, maar lastig aangezien het een klein indicatiegebied betreft en aangezien er op dit moment nog geen aangewezen behandeling bestaat voor patiënten met r/r DLBCL na twee systemische lijnen chemotherapie (de controlegroep heeft veel varianten).

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens zijn twee literatuursearches verricht met de zoektermen:

1. (Kymriah OR tisagenlecleucel) AND DLBCL AND (relapsed OR refractory)
2. (salvage chemotherapy) AND DLBCL AND (relapsed OR refractory)

Bij het zoeken in Pubmed is tweede zoekactie verkleind door de volgende opties aan te vinken:

Article types: Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Systematic Reviews

Publication dates: From 2013/01/01 to 2018/12/31

Species: Humans

Languages: English

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Pubmed en de Cochrane Library op 1 november 2018.

De websites van de HOVON en de ESMO zijn gescreend betreffende richtlijnen voor DLBCL.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken (Figuur 2).

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusie

1. Richtlijnen van vakverenigingen
2. Gerandomiseerd onderzoek heeft de voorkeur

Exclusie

1. Congresbijdragen

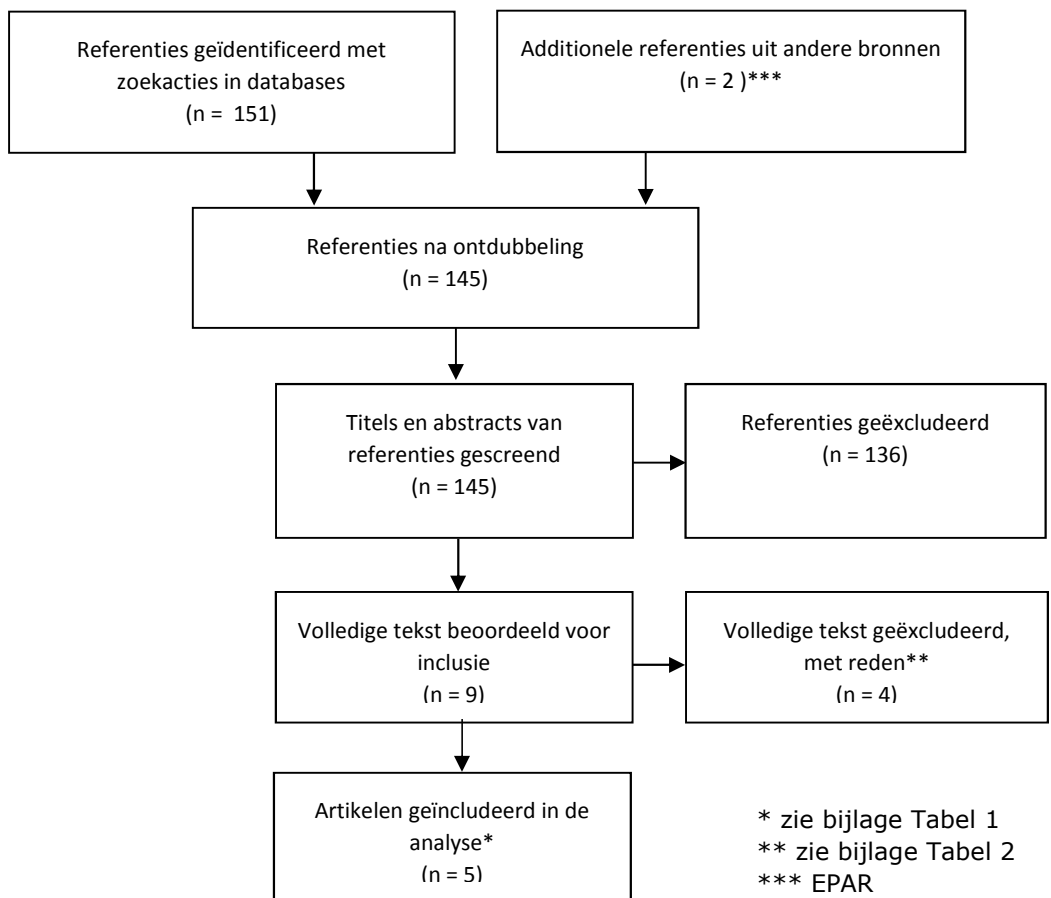
Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De PRISMA flowchart (Figuur 2) geeft het selectieproces weer.

Figuur 2: Flowchart literatuursearch



Er zijn 5 studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- Twee publicaties van de C2201 (Juliet) studie^[16, 17]: een multicenter, enkelarmige, fase II studie naar de effectiviteit en veiligheid van tisagenlecleucel (Kymriah®) bij volwassenen patiënten met recidiverend of refractair DLBCL.
- De SCHOLAR-1 studie^[10]: een internationale, retrospectieve multicohort studie die gebruik maakt van gepoolde data van twee fase III klinische trials en 2 observationele cohorten naar de effectiviteit van salvage chemotherapie bij patiënten met refractair DLBCL.
- Twee publicaties van de CORAL studie^[18, 19]: een fase III, multicenter gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van derdelijns salvage chemotherapie bij patiënten met recidiverend of refractair DLBCL.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Kenmerken geïnccludeerde studies

Studie C2201 (EPAR^[16] en Schuster^[17])

Het pivotale onderzoek (C2201) is een multicenter, enkelarmig fase II-onderzoek bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair DLBCL (N=165). De mediane tijd van infusie tot follow-up was 14 maanden.^[17]

Patiënten werden geïnccludeerd indien ze behandeld waren met ≥ 2 lijnen chemotherapie, waar ten minste rituximab en een anthracycline deel van uitmaakten, of die recideerden na autologe hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT). Patiënten met T-celrijk/histiocytarijk grootcellig B-celmyeloom (THRBCL), primair cutaan grootcellig B-celmyeloom, primair mediastinaal B-celmyeloom (PMBCL), EBV-positief DLBCL bij ouderen, Richter's transformatie, en Burkitt-lymfoom werden geëxcludeerd. Bij alle patiënten (N=165) werd voor of tijdens inclusie in het onderzoek startmateriaal via leukaferese afgenomen en gecryopreserveerd. Van de 165 geïnccludeerde patiënten (Intention-to-treat (ITT) populatie) kregen 111 patiënten de infusie met tisagenlecleucel (per protocol); 4 (2%) infusies waren nog niet gerealiseerd op het moment van de analyse en voor 12 patiënten (7%) kon tisagenlecleucel niet geproduceerd worden. Ongeveer 30% van de patiënten (n=37) stopte met deelname aan het onderzoek vóór toediening van tisagenlecleucel. Over 1% werd geen reden gerapporteerd in de EPAR. Redenen voor stoppen van de behandeling vóór tisagenlecleucel-infusie omvatten overlijden (n=16; 10%), beslissing van de arts/progressie van de primaire aandoening (n=16; 10%), beslissing van de patiënt (n=3; 2%) of bijwerkingen (n=2, 1%) tijdens het wachten op productie van tisagenlecleucel in de klinische studie.

De meeste patiënten (101/111, 91%) kregen overbruggingsmedicatie voor het stabiliseren van de aandoening, omdat tisagenlecleucel tussentijds geproduceerd moest worden. Dit percentage is niet gerapporteerd voor de ITT populatie. De behandelend arts besliste over het type en de duur van de overbruggingsmedicatie.

Geïncfundeerde patiënten

103/111 patiënten (93%) kregen chemotherapie voor lymfocytendepletie voorafgaand aan de infusie met tisagenlecleucel. Indien een patiënt een white blood cell count (WBC) had van $\leq 1000/\mu\text{l}$ binnen een week voor tisagenlecleucel infusie, was lymfocytendepletie chemotherapie niet nodig. Tisagenlecleucel werd gegeven als een enkelvoudige dosis ($0,6-6 \times 10^8$ CAR-positieve levensvatbare T-cellen) via intraveneuze infusie in een gekwalificeerd centrum voor de behandeling met tisagenlecleucel aan zowel gehospitaliseerde als ambulante patiënten.

De werkzaamheid van tisagenlecleucel werd beoordeeld aan de hand van het primaire eindpunt, het beste algehele-responspercentage (*overall response rate*; ORR) dat bestaat uit complete respons (CR) en partiële respons (PR) vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) op basis van de Lugano classificatie. Secundaire eindpunten waren onder andere tijd tot respons (TTR), duur van algehele respons (DOR), event-free survival (EFS), progression-free survival (PFS), OS en veiligheid. De mediane tijd van screening tot tisagenlecleucel infusie was ongeveer 119 dagen en van inclusie in de studie tot tisagenlecleucel infusie ongeveer 54 dagen. De mediane follow-up duur voor de volledig geïnccludeerde patiëntpopulatie was onbekend.

Belangrijke informatie over de uitgangssituatie voor geïnccludeerde en geïncfundeerde patiënten is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Studie C2201: Informatie over de uitgangssituatie in de geïncludeerde en geïnfundeerde patiëntenpopulatie

	Geïncludeerd N=165 n (%)	Geïnfundeerd N=111 n (%)
Leeftijd (jaar)		
Gemiddelde (standaard deviatie)	56 (12,9)	54 (13,0)
Mediaan (minimum – maximum)	59 (22 – 76)	56 (22 – 76)
Leeftijdscategorie (jaar) – n (%)		
<65 jaar	118 (71,5)	86 (77,5)
≥65 jaar	47 (28,5)	25 (22,5)
Geslacht – n (%)		
Man	103 (62,4)	68 (61,3)
Vrouw	62 (37,6)	43 (38,7)
Eerdere hematopoëtische stamceltransplantatie (SCT) – n (%)		
Nee	93 (56,4)	57 (51,4)
Ja	72 (43,6)	54 (48,6)
Stadium-III/IV ziekte bij start van de studie – n (%)		
Nee	36 (21,8)	27 (24,3)
Ja	129 (78,2)	84 (75,7)
Aantal eerdere lijnen van antineoplastische therapie – n (%)		
1	6 (3,6)	5 (4,5)
2	72 (43,6)	49 (44,1)
3	51 (30,9)	34 (30,6)
≥4	36 (21,8)	23 (20,7)
Ziektestatus (%)		
Refractair op de laatste lijn van therapie	96 (58,2)	61 (55,0)
Recidief op de laatste lijn van therapie	69 (41,8)	50 (45,0)

Vanwege het ontbreken van een direct-vergelijkende onderzoeksarm, werden in de EPAR de resultaten van de C2201 studie indirect vergeleken met historische controlegroepen uit de SCHOLAR-1 studie en de CORAL studie. Eerst beschrijven we kort de studieopzet van deze twee studies voordat we ingaan op de matching-adjusted indirect comparison (MAIC) zoals beschreven door de EMA.

SCHOLAR-1 studie (Crump 2017^[10] en EPAR^[16])

SCHOLAR-1 is een internationale, retrospectieve multicohort studie die gebruik maakt van gepoolde data van twee fase III klinische trials (Lymphoma Academic Research Organization-CORAL en Canadian Cancer Trials Group LY.12) en twee observationele cohorten (MD Anderson Cancer Center en University of Iowa/Mayo Clinical Lymphoma Specialized Program of Research Excellence). In deze studie werd gekeken naar uitkomsten bij patiënten met een refractair DLBCL, gedefinieerd als progressieve of stabiele ziekte als beste respons tijdens chemotherapie (na >4 cycli tijdens eerstelijns of 2 cycli van chemotherapie van een latere lijn) of een relapse binnen 12 maanden na autologe stamceltransplantatie.

De uitkomstmaten waren responspercentages en algehele overleving (OS). De uitkomstmaten waren gemeten vanaf de start van salvage therapie voor refractair DLBCL. Het is onbekend welke chemotherapie er door patiënten is ontvangen. Covariaten waaronder ECOG Performance Status zijn gemeten bij randomisatie in de RCT's en bij diagnose, en soms ook later, in de registers. In eerste instantie zijn 861 patiënten geïdentificeerd; na verificatie zijn 636 patiënten geïncludeerd. De mediane follow-up duur was onbekend.

CORAL studie (Van den Neste 2016^[18], Van den Neste 2017^[19] en EPAR^[16])

De CORAL studie is een fase III, multicenter gerandomiseerde studie die de respons op derdelijns salvage chemotherapie heeft geobserveerd in patiënten met een leeftijd van 18-65 jaar met een eerder behandeld r/r DLBCL. In de studie werden 481 patiënten geïnccludeerd die in de eerstelijns behandeld werden met een CHOP-therapie, gevolgd door drie cycli van R-ICE (rituximab-ifosfamide, etoposide en carboplatine) (n=243) of R-DHAP (rituximab-dexamethason, cytarabine, cisplatine) (n=234). Van 4 patiënten was het case report form niet teruggevonden. Deze tweedelijnsbehandeling werd gevolgd door BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) met ASCT met of zonder rituximab onderhoudsbehandeling. Van de 222 patiënten die niet in aanmerking kwamen voor ASCT (in het artikel genoemd CORAL failure), overleden 13 patiënten, trokken 6 patiënten zich terug uit de studie en ontvingen 203 patiënten derdelijns salvage chemotherapie. Van de 225 patiënten die wel in aanmerking kwamen voor BEAM + ASCT, kregen daarna 122 patiënten onderhoudsbehandeling met rituximab en 120 patiënten enkel observatie. Van deze patiënten hadden 75 een recidief en werden vervolgens behandeld met derdelijns salvage chemotherapie. Voor de vergelijking met tisagenlecleucel bestaan dus twee relevante onderzoeksarmen:

- De CORAL failure arm bestaande uit 203 patiënten (waarvan van 193 data van OS bekend was)
- Patiënten met een recidief na ASCT bestaande uit 75 patiënten

De cruciale uitkomstmaat was OS, gedefinieerd als de tijd van de datum van relaps na ASCT of de tijd waarop er geregistreerd is dat de patiënt niet in aanmerking kwam voor ASCT tot dood.

Indirecte vergelijking tisagenlecleucel met historische controles uit de SCHOLAR-1 studie en CORAL studie (EPAR^[16])

In de EPAR is een MAIC uitgevoerd, een vorm van propensity score weging om te corrigeren voor verschillen tussen de patiëntkarakteristieken tussen de beide studies.

C2201 vs. SCHOLAR-1

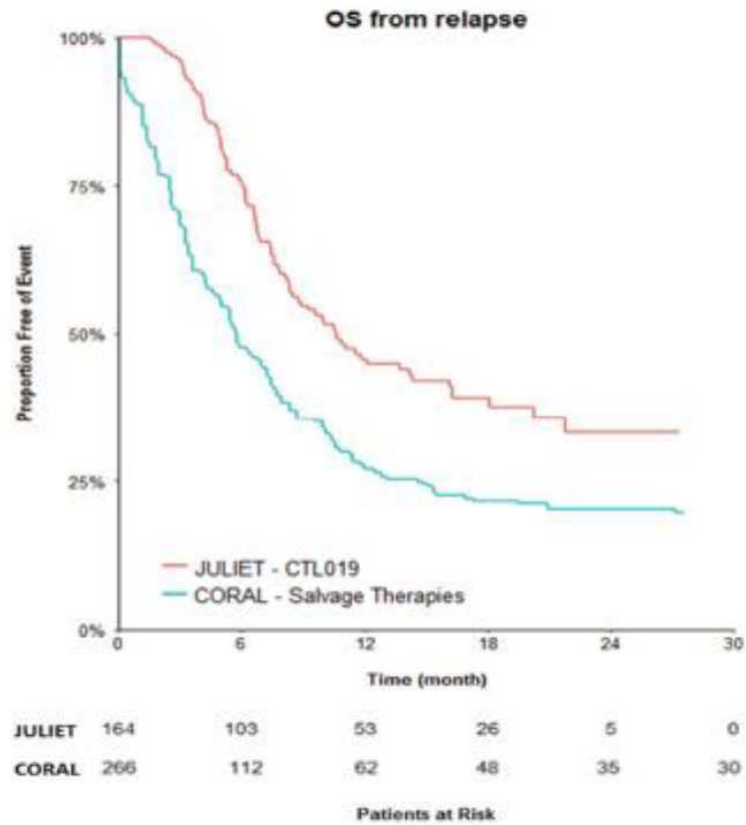
Patiënten uit de C2201 studie werden geïnccludeerd indien ze voldeden aan de inclusiecriteria voor refractaire DLBCL die toegepast zijn in de SCHOLAR-1 studie. De geïnccludeerde patiënten werden gematcht op primaire diagnose (DLBCL vs. Non-DLBCL), IPI risicoclassificatie (<2 vs. ≥2) en refractaire categorie (primair refractair, refractair op ≥2 lijnen therapie, relapse binnen 12 maanden na ASCT). Er is niet gematcht op het totaal aantal eerdere lijnen chemotherapie en ASCT behandeling, omdat de data hiervan niet compleet waren in de SCHOLAR-1 studie. In totaal zijn er 63 patiënten uit de C2201 studie geïnccludeerd en een onbekend aantal uit de SCHOLAR-1 studie. In de gematchte populatie is gekeken naar CR, ORR en OS hazard ratio. De mediane follow-up duur is onbekend.

C2201 vs. CORAL

Voor de vergelijking met de CORAL studie is in de EPAR enkel beschreven dat dezelfde methode als die voor de vergelijking met de SCHOLAR-1 studie werd gebruikt om de MAIC analyse uit te voeren. Variabelen die geïnccludeerd waren tijdens het matchen waren geslacht, IPI risicoscore (<3 vs. ≥3), ASCT als de meest recente therapie en recidief na ASCT (ja vs. nee). In totaal zijn er 164 patiënten uit de C2201 studie en 266 patiënten uit de CORAL studies geïnccludeerd. In de gematchte populatie is gekeken naar CR, ORR en OS hazard ratio. De mediane follow-up duur is onbekend. De survival curve is te zien in Figuur 3.

Figuur 3: Survival curve C2201 studie vanaf inclusie vs. CORAL. Algehele overleving

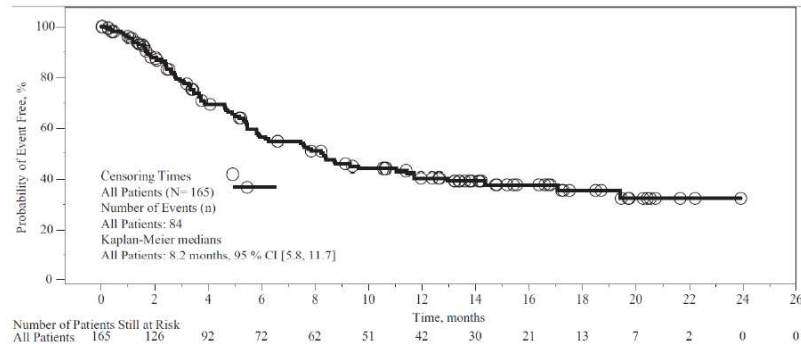
vanaf het meest recente recidief na matching (gestopt bij de maximale follow-up van de C2201 studie)



3.2.2 Resultaten

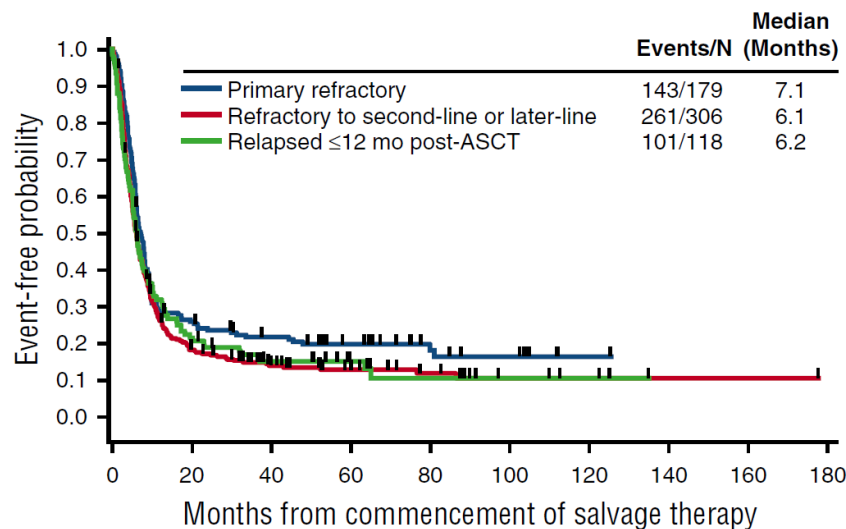
Algehele overleving effecten (Intention to treat (ITT); alle geïncludeerde patiënten). De mediane algehele overleving was bij behandeling met tisagenlecleucel 8,2 maanden (95%-BI 5,8-11,7). Het 1-jaar overlevingspercentage was 40,2% (95%-BI 31,6-48,6).^[16] De survivalcurve is weergegeven in Figuur 4.

Figuur 4: Algehele overleving in de C2201 studie (ITT, niet gematchte populatie)^[17]



In de retrospectieve SCHOLAR-1 studie werd een mediane overlevingsduur gerapporteerd van 6,1 maanden (95%-BI 5,2-7,0) voor patiënten met een refractair DLBCL na twee of meer lijnen chemotherapie en 6,2 maanden (95%-BI 5,2-7,6) voor patiënten met een recidief DLBCL binnen 12 maanden na ASCT.^[10] Dit was gebaseerd op 261 sterfgevallen onder in totaal 306 patiënten (85%) en 101 sterfgevallen onder in totaal 118 patiënten (86%). Het 1-jaar overlevingspercentage was 26% (95%-BI 22-31) en 32% (95%-BI 24-41); het 2-jaar overlevingspercentage 17% (95%-BI 13-22) en 19% (95%-BI 12-27). De survivalcurve is te zien in figuur 5.^[10]

Figuur 5: Algehele overleving in de SCHOLAR-1 studie (niet gematchte populatie)



In de CORAL studie was de mediane OS voor patiënten die in de tweede lijn niet in aanmerking kwamen voor autologe SCT, gedefinieerd als CORAL failure, 4,4 maanden (min 3,4; max 5,9). Het 1-jaar overlevingspercentage was 23% (95%-BI 16,8-29,8) en het 2-jaaroverlevingspercentage 15,7%.^[18]

De mediane OS was 10,0 maanden (95%-BI 6,6-12,6) voor de patiënten in de CORAL studie met een recidief na ASCT met een geschatte 1-jaaroverleving van 39,1% (95%-BI onbekend).^[19]

De resultaten van deze niet-gematchte indirecte vergelijkingen staan in tabel 4.

MAIC

Na MAIC werd een niet significant verschil gerapporteerd ten opzichte van de SCHOLAR-1 studie in algehele overleving met een OS hazard ratio van 0,781 (95%-BI 0,59-1,04) en een significant verschil ten opzichte van de CORAL studie OS hazard ratio 0,532 (95%-BI 0,42-0,68).

Deze resultaten dienen echter met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, vanwege censoring van een groot aantal patiënten.

De mediane OS en het 1-jaars overlevingspercentage zijn niet gerapporteerd van deze gematchte groepen.

De resultaten van deze indirecte vergelijkingen staan in de Grade-tabel (tabel 5).

Kwaliteit van leven effecten.

In de C2201 studie werden kwaliteit van leven vragenlijsten ingevuld door 76 patiënten (94%) bij start van de studie en door 34 patiënten (42%) na drie maanden. Van deze 34 patiënten hadden 29 patiënten een complete of partiële respons op behandeling. Volgens de EPAR wijzen de resultaten erop dat er een kleine verbetering is in kwaliteit van leven na 3 maanden voor patiënten die een respons hadden op behandeling. De getallen hierbij staan echter niet vermeld. Er is geen indirecte vergelijking met patiënten uit de SCHOLAR-1 of CORAL-studie mogelijk, aangezien in deze studies geen uitkomsten met betrekking tot kwaliteit van leven zijn gerapporteerd.

Tabel 4: Verschil in algehele (overleving ITT, niet-gematchte controles)

	C2201	SCHOLAR-1 refractair na 2 of meer lijnen chemotherapie	SCHOLAR- 1 recidief binnen 12 maanden na ASCT	CORAL failure	CORAL recidief na ASCT
Mediane overleving [maanden (95%-BI)]	8,2 (5,8- 11,7)	6,1 (5,2-7,0)	6,2 (5,2-7,6)	4,4 (3,4-5,9)	10 (6,6-12,6)
1-jaars overleving [% (95%- BI)]	40,2 (31,6- 48,6)	26 (22-31)	32 (24-41)	23 (16,8-29,8)	39 (onbekend)

Tabel 5: GRADE-beoordeling; kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat

Vraagstelling: Kymriah versus chemotherapie (+SCT) voor patiënten met DLBCL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importante
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	tisagenlecleucel	Chemotherapie (+SCT)	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Algehele overleving (mediane follow-up onbekend) Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC)												
2: C2201: enkelarmige fase 2 studie vs. SCHOLAR-1: retrospectieve, observationele studie	MAIC van twee enkelarmige studies	zeer ernstig ^{a,b,c}	niet ernstig	ernstig ^d	ernstig ^e	niet gevonden	63 patiënten (van de 165)	niet gerapporteerd	HR: 0,781 (0,59-1,04)	niet gerapporteerd	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
2: C2201: enkelarmige fase 2 studie vs. gepoolde CORAL extensie: RCT	MAIC van twee enkelarmige studies	zeer ernstig ^{b,c}	niet ernstig	ernstig ^f	niet ernstig	niet gevonden	164 patiënten (van de 165)	266 patiënten	HR: 0,532 (0,42-0,68)	niet gerapporteerd	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	tisagenlecleucel	Chemotherapie (+SCT)	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Kwaliteit van leven (follow up: 3 maanden; vastgesteld met: FACT-Lym en SF-36)												
1: C2201: enkelarmige fase 2 studie	enkelarmige fase 2 studie	-	-	-	-	-	C2201 studie: Volgens de EPAR is er een kleine verbetering in kwaliteit van leven na 3 maanden voor patiënten die een partiële of complete respons hadden tisagenlecleucel. SCHOLAR-1 & gepoolde CORAL extensie: Kwaliteit van leven gegevens zijn niet gerapporteerd.		-		CRUCIAAL	
Ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten (mediane follow-up 13,9 maanden)												
1: C2201: enkelarmige fase 2 studie	enkelarmige fase 2 studie	-	-	-	-	-	C2201 studie: 52 van de 111 patiënten (46.8%) die behandeld werden met tisagenlecleucel kampten met een ernstig interventie gerelateerd ongunstig effect. SCHOLAR-1 & gepoolde CORAL extensie: (Ernstige) ongunstige effecten zijn niet gerapporteerd in SCHOLAR-1 & de gepoolde CORAL extensie.		-		CRUCIAAL	

BI: Betrouwbaarheidsinterval; MAIC: matching-adjusted indirect comparison

Toelichtingen

- In vergelijking met de SCHOLAR-1 studie zijn slechts 63 patiënten uit studie C2201 (38,2%) betrokken in de MAIC. De baseline patiëntkarakteristieken van deze subgroep zijn niet bekend. Het is niet bekend of/hoe dit het gevonden resultaat beïnvloedt.
- De confounders waarvoor zijn gecorrigeerd zijn heel beknopt beschreven. Bovendien is voor een aantal potentiële confounders niet gecorrigeerd. Zo werden in studie C2201 enkel patiënten geïncludeerd met een levensverwachting van ten minste 12 weken. Het is onduidelijk hoe de levensverwachting in de controlegroep was voordat salvage chemotherapie werd gestart. Het eerder aantal ontvangen lijnen chemotherapie en wel/niet ontvangen hebben van een stamceltransplantatie was onbekend.
- >90% van de patiënten in studie C2201 werd behandeld met overbruggende chemotherapie. Daarop alleen al, nog voordat tisagenlecleucel behandeling werd gestart, behaalde ongeveer 20% een partiële of complete respons. Dit kan het gevonden effect van tisagenlecleucel vertekenen in het voordeel van tisagenlecleucel. Daarbij was de tijd tussen screening in de interventiegroep en het ontvangen van de behandeling groot (mediaan 119 dagen), wat ervoor kan zorgen dat patiënten eerder met overbruggende chemotherapie behandeld dienden te worden. In de praktijk duurt de productie en de vrijgifte van tisagenlecleucel gewoonlijk 3-4 weken.¹²
- Patiënten in de C2201 en SCHOLAR-1 studie zijn relatief jong t.o.v. patiënten in de Nederlandse klinische praktijk. Daarbij komt dat patiënten met een recidief na ASCT zijn uitgesloten van deze indirecte vergelijking. We weten daarom niet wat het relatieve effect van tisagenlecleucel t.o.v. salvage chemotherapie is bij deze patiënten.
- De puntschatting suggereert geen verschil tussen controle en interventie (HR=0,781), maar er bestaat een mogelijkheid dat tisagenlecleucel klinisch relevant beter is dan salvage chemotherapie (het 95% betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens van 0,7) Aangezien het bewijs voor overleving zeer laag is, is het zeer onzeker of er een verschil is op overleving.
- Patiënten in de C2201 en de gepoolde CORAL-extensiestudie zijn relatief jong t.o.v. patiënten in de Nederlandse klinische praktijk.

3.2.3 Discussie

De C2201 studie

De mediane overlevingsduur van alle geïncludeerde patiënten in de C2201 studie was 8,2 maanden. Het 1-jaars overlevingspercentage was 40,2% (95%-BI 31,6-48,6). Bij de beoordeling is gekozen voor het weergeven van resultaten op basis van een ITT analyse, wat een relatief strengere beoordeling is. Deze werd als meest geschikt geacht op basis van de volgende argumenten:

1. Er is een groot percentage patiënten dat uitvalt of overlijdt in de tijd tussen inclusie en het infunderen met tisagenlecleucel. De mediane tijd tussen het screenen tot de tisagenlecleucel infusie was 119 dagen en de mediane tijd tussen inclusie en tisagenlecleucel infusie was 54 dagen. DLBCL is een agressieve tumor en de wachttijd kan voor een selectie zorgen van patiënten met een relatief gunstigere prognose.

2. Een groot aantal patiënten (>90%) kreeg een overbruggende chemotherapie die van invloed kan zijn op de behandeluitkomsten. Van deze patiënten hadden er zes een complete respons voorafgaande aan de tisagenlecleucel infusie, die blijvend was na toediening van tisagenlecleucel. Hierdoor is niet geheel duidelijk welk deel van het effect door tisagenlecleucel wordt veroorzaakt en in hoeverre het effect gerelateerd is aan de overbruggende chemotherapie. Tevens is het de vraag in hoeverre tisagenlecleucel in deze situaties heeft bijgedragen aan het in stand houden van de complete respons.

Een per protocol/ modified intention-to-treat analyse zou dus een overschatting van het effect kunnen geven.

Een additieve case-series studie rapporteerde een mediane overall survival van 22,2 maanden bij patiënten met r/r DLBCL op basis van een modified ITT analyse. Dit was echter op basis van slechts 14 geïnfundeerde patiënten en niet op basis van een ITT analyse^[20].

Er is onzekerheid of de mediane overlevingsduur generaliseerbaar is naar de algehele patiëntpopulatie met r/r DLBCL na twee lijnen chemotherapie. Op basis van de patiëntkarakteristieken in de C2201 studie valt op dat de mediane leeftijd van geïncludeerde patiënten lager ligt dan in de algehele populatie van patiënten met een r/r DLBCL in Nederland (56 jaar t.o.v. 70 jaar). Het is echter te verwachten dat de te behandelen populatie niet ouder zal zijn dan 75 jaar. Bij de inclusiecriteria van de C2201 studie valt op dat alle patiënten met een T-celrijk / histiocytenrijk grootcellig B-cellymfoom, primair cutaan DLBCL, primair mediastinaal B-cellymfoom, Epstein-Barr virus-positief DLBCL van de ouderen, Richter's transformatie en Burkittlymfoom zijn geëxcludeerd. Daarnaast mochten patiënten niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie. Patiënten zijn enkel geïncludeerd indien ze een ECOG status van 0 of 1 hadden. Het is hierdoor onduidelijk of de effectiviteit vergelijkbaar is voor patiënten met een hogere ECOG, hogere leeftijd of geëxcludeerde typen van DLBCL, aangezien tisagenlecleucel hierbij niet is onderzocht. Vijf patiënten hebben tisagenlecleucel toegediend gekregen na één lijn systemische therapie in plaats van na twee of meer lijnen, waarop de vergoedingsaanvraag gebaseerd is. Hiervan is niet bekend of van deze patiënten de algehele overleving verschillend was vergeleken met patiënten met twee of meer lijnen chemotherapie.

Vergelijking met historische controlegroepen

Voor het vaststellen van een klinisch relevant verschil in gunstige effecten heeft direct vergelijkend, gecontroleerd, dubbelblind onderzoek de voorkeur. Omdat dit niet voorhanden is, zijn de resultaten van de C2201 studie vergeleken met

historische controles uit de SCHOLAR-1 en CORAL studie waarbij gebruik is gemaakt van een MAIC, een methode die gebruik maakt van propensity scores.

Vergelijking met de SCHOLAR-1 studie

De SCHOLAR-1 studie lijkt volgens een expert van HOVON het meest overeen te komen met de Nederlandse populatie. Tevens betreft dit een grotere populatie dan de CORAL studie, bestaande uit twee fase II klinische trials (waaronder CORAL) en twee observationele cohorten. De patiëntpopulatie is jonger dan de Nederlandse populatie met r/r DLBCL (55 jaar vs. 70 jaar), maar vergelijkbaar qua leeftijd met de patiënten uit de C2201 studie. Het is niet duidelijk op basis van welke criteria patiënten uit de verschillende studies zijn geïncludeerd in de SCHOLAR-1 studie, zo is bijvoorbeeld niet te achterhalen op basis waarvan er 210 patiënten uit de CORAL studie zijn geïncludeerd aangezien er in de artikelen van de CORAL studie in totaal 268 patiënten geïncludeerd waren voor de analyse van algehele overleving. De SCHOLAR-1 studie verschilt van de patiëntpopulatie in studie C2201, aangezien hierin geen data werden geïncludeerd van patiënten die een recidief hadden op de laatste lijn van behandeling zonder stamceltherapie. Om deze reden is bij de analyse alleen een vergelijking gemaakt met patiënten die progressieve of stabiele ziekte als beste respons hadden op chemotherapie of een recidief binnen 12 maanden na ASCT uit studie C2201. Hierdoor zijn geen data bekend over het verschil in overleving ten opzichte van de SCHOLAR-1 populatie voor patiënten met een recidief DLBCL zonder stamceltherapie.

Patiënten in de SCHOLAR-1 studie hadden een relatief slechtere uitgangssituatie aangezien hierbij ook patiënten met een ECOG score van 2 tot 4 waren geïncludeerd in tegenstelling tot de C2201 studie. Patiënten uit de C2201 studie hadden relatief meer voorgaande behandelingslijnen ontvangen. Patiënten uit de SCHOLAR-1 populatie konden nog autologe stamceltherapie ontvangen, terwijl dit bij patiënten in de C2201 studie niet het geval was. In een ongematchte vergelijking met de SCHOLAR-1 studie wordt een verschil gezien in overleving (2,1 maanden). In de overlevingscurve van de C2201 studie is er een mogelijke trend voor een plateau in overleving te zien die hoger ligt ten opzichte van de SCHOLAR-1 studie. Het vertrouwen in deze curve is echter onvoldoende. Vanwege het beperkte aantal patiënten is de curve nog niet stabiel. Bovendien ontbreekt een survivalcurve van een gematchte populatie met gepubliceerde getallen van de 1-jaars overleving van de gematchte populatie. Mocht het plateau na een langere follow-up duur wel stabiel worden, dan is de betekenis hiervan echter nog steeds zeer onzeker. Het hoge risico op bias, met name veroorzaakt door de lange tijd tussen inclusie en infusie en de daardoor vaak toegepaste overbruggingstherapie (>90% van de patiënten), zullen bij een langere follow-up blijven bestaan.

Na MAIC was de sample size van de tisagenlecleucel verkleind naar 63 patiënten. Op basis van deze populatie werd een OS Hazard ratio van 0,781 (95%-BI 0,59-1,04) gerapporteerd. Het is onduidelijk welke patiënten zijn geëxcludeerd in de MAIC analyse en wat de baselinekarakteristieken van de uiteindelijke patiëntpopulatie was die is geanalyseerd. Hierdoor weten we niet op welke patiënten het verschil in kans op overlijden is gebaseerd. Daarnaast is onduidelijk of een pairwise vergelijking na MAIC dezelfde resultaten zou opleveren, wat het vertrouwen in het gevonden resultaat had kunnen vergroten.

Vergelijking met de CORAL studie

De Scientific Advisory Group Oncology geeft aan dat de CORAL studie eveneens relevant is om context te geven aan de geobserveerde effecten. Patiënten uit de CORAL studie waren jonger dan de gemiddelde Nederlandse populatie (mediaan 56 jaar vs. 70 jaar), maar waren wel vergelijkbaar qua leeftijd met de patiënten uit de

C2201 studie. Bij de vergelijking met de gepoolde CORAL extensiestudies zijn alle patiënten uit C2201 geïncludeerd (onafhankelijk van het aantal eerdere lijnen therapie en toediening van tisagenlecleucel). Vijf patiënten in studie C2201 hadden slechts één lijn chemotherapie ontvangen voor inclusie in de studie, terwijl patiënten uit de CORAL studie allemaal waren voorbehandeld met twee of meer lijnen chemotherapie. Dit kan leiden tot een gunstigere rapportage over de relatieve overleving voor tisagenlecleucel t.o.v. de CORAL populatie, aangezien patiënten uit de CORAL populatie al een lagere verwachting voor algehele overleving hadden.

In een ongematchte vergelijking met de CORAL studies werd een verschil in algehele overleving gevonden van 3,8 maanden ten opzichte van de CORAL failure studie en van -1,8 maanden ten opzichte van de CORAL studie met patiënten met een recidief na ASCT. De verwachting is dat de overlevingswinst in de praktijk kleiner zal uitvallen, ten opzichte van deze resultaten, aangezien er in de CORAL studie ook patiënten met een hogere ECOG score (≥ 2) geïncludeerd konden worden. Patiënten in de CORAL studie na ASCT hadden echter een relatief lagere IPI score ten opzichte van patiënten in de C2201 studie.

Indien op basis van de MAIC vergelijking naar de OS hazard ratio (0,532 (95%-BI 0,42-0,68)) wordt gekeken, dan is het verschil met de gepoolde CORAL studies superieur. Het is onduidelijk wat de baselinekarakteristieken waren van de uiteindelijke patiëntpopulatie die is geanalyseerd.

Risico op bias en GRADE beoordeling

Inclusiecriteria verschilden in beide studies. Patiënten die met tisagenlecleucel behandeld werden hadden een levensverwachting van ten minste 12 weken bij inclusie, terwijl dit voor de SCHOLAR-1 studie en CORAL studie geen inclusiecriteria waren. Het is onbekend wat de invloed van de overbruggende chemotherapie was. Door deze beperkingen is de verwachting dat patiënten in de tisagenlecleucel studie een gunstiger beloop hebben vergeleken met patiënten uit de andere studiepogingen. Patiënten uit de C2201 studie hadden relatief meer voorgaande behandelingslijnen ontvangen ten opzichte van de populatie uit de SCHOLAR-1 studie. Patiënten uit de SCHOLAR-1 populatie konden nog autologe stamceltherapie ontvangen, terwijl dit bij patiënten in de C2201 studie niet het geval was. Het is niet bekend wat de mediane overleving is van patiënten in de SCHOLAR-1 populatie die zowel refractair zijn op twee of meer behandelingslijnen en niet in aanmerking komen voor autologe stamceltherapie. De verwachting is dat in de toekomst tisagenlecleucel eerder dan 119 dagen na screening kan worden geïnfuseerd (volgens de SmPC duurt productie en vrijgifte gewoonlijk 3-4 weken).

De kwaliteit van bewijs voor algehele overleving is zeer laag. Daarmee is het vertrouwen in de gevonden gunstige effecten zeer beperkt.

Toekomstige studies

In januari 2019 start een gerandomiseerde studie met tisagenlecleucel als tweedelijns behandeling vergeleken met usual care voor volwassen patiënten met een agressieve B-cel Non-Hodgkinlymfoom. De verwachting is dat deze studie in mei 2025 is afgerond.

3.2.4

Conclusie

De effectiviteit en veiligheid van tisagenlecleucel is onderzocht in een enkelarmige studie (C2201). De vergelijking met salvage chemotherapie is gebaseerd op twee *matching adjusted indirect comparisons* (MAIC) met historische controlegroepen (C2201 vs. SCHOLAR-1 en C2201 vs. CORAL extensie). Het relatieve effect is klein en de kwaliteit van dit bewijs is zeer laag. Daarmee is het overlevingsvoordeel van tisagenlecleucel ten opzichte van de meest geschikte historische controle

(SCHOLAR-1) onduidelijk (Hazard ratio 0,78 (95%-BI 0,59-1,04)). Algehele overleving in de C2201 studie was 8,2 maanden en in de SCHOLAR-1 studie 6,1 maanden (in de studies afzonderlijk, zonder gematchte vergelijking). Er is een mogelijke trend naar een relatief hoger plateau in de overlevingscurve voor de C2201 studie ten opzichte van de SCHOLAR-1 studie (in de studies afzonderlijk, zonder gematchte vergelijking), maar ook dit is niet zeker te zeggen vanwege een relatief klein aantal patiënten, het ontbreken van een gematchte survivalcurve en 1-jaars overlevingspercentages. Daarbij is het effect van tisagenlecleucel niet los te koppelen van de overbruggingstherapie die bij meer dan 90% van de patiënten was toegepast. Het Zorginstituut acht de gunstige effecten van tisagenlecleucel onvoldoende onderbouwd en daardoor te onzeker om hier een conclusie aan te verbinden over de relatieve overleving ten opzichte van salvage chemotherapie (+SCT).

3.3 Ongunstige effecten

3.3.1 Evidentie

Alleen ongunstige effecten geassocieerd met tisagenlecleucel zullen besproken worden. De ongunstige effecten van chemotherapie (+SCT) behandeling zijn niet gemeten in SCHOLAR en CORAL.

Tisagenlecleucel (Kymriah®) – C2201^[16]

De veiligheidsbepaling is gebaseerd op 111 volwassen patiënten met r/r DLBCL die behandeld zijn met tisagenlecleucel. Elke patiënt, op één na, kampte met een ongunstig effect na infusie met tisagenlecleucel (N.B. bij deze ene patiënt werd de infusie toegediend op de dag van de *data cut-off*). De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen waren cytokine-*release*-syndroom (58%), infecties (54%), pyrexie (35%), diarree (32%), misselijkheid (29%), hypotensie (26%) en vermoeidheid (26%). Ongunstige effecten werden met name waargenomen binnen de eerste 8 weken na infusie (86,5%). Ongunstige effecten na 8 weken post-infusie werden gerapporteerd bij 31,3% van de patiënten. Ongunstige effecten waarvan aangenomen wordt dat deze gerelateerd zijn aan tisagenlecleucel werden gerapporteerd in 89,2% van de patiënten. De meest frequent voorkomende ongunstige effecten van tisagenlecleucel zijn vermeld in tabel 6.

Ernstige (interventiegerelateerde) ongunstige effecten (derde analyse ... 2017)^[16]

De meest vaak voorkomende ernstige ongunstige effecten zijn vermeld in tabel 6. 70/111 (63%) van de patiënten die met tisagenlecleucel zijn behandeld hadden een ongunstig voorval van graad 3 of 4 waarvan aangenomen wordt dat deze gerelateerd zijn aan tisagenlecleucel (tabel 5).^[16] Ernstige ongunstige effecten traden vaker op in de eerste 8 weken post-infusie (49,5%) dan >8 weken tot een jaar post-infusie (29,2%). Drie patiënten overleden binnen 30 dagen post-infusie. Alle drie vanwege lymfoomprogressie. Nog eens 47 patiënten overleden meer dan 30 dagen post-tisagenlecleucel infusie: 42 vanwege lymfoomprogressie, en drie vanwege chronische nierziekte, pulmonale hemorragie en sepsis.

De volgende alinea's gaan dieper in op de vaakst voorkomende, ernstigste ongunstige effecten zoals gevonden in studie C2201.

Cytokine-release-syndroom

Achtergrond

De vaakst voorkomende tekenen of symptomen van CRS zijn pyrexie, hypotensie, hypoxie, tachycardie en rillingen. Ernstige bijwerkingen die zich kunnen voordoen met CRS zijn onder andere acuut nierletsel, atriumfibrilleren, ventriculaire

tachycardie, hartstilstand, hartfalen, capillairleksyndroom, hypotensie, hypoxie en hemofagocyttaire lymfohistiocytose/macrofaagactivatiesyndroom.^[12]

Incidentie

Cytokine-*release*-syndroom, waaronder fatale of levensbedreigende voorvallen, trad op bij 58% van de patiënten in studie C2201. Bij 22% van hen was de ernst graad 3 of 4. In bijna alle gevallen trad ontwikkeling van cytokine-*release*-syndroom op tussen 1 en 9 dagen (mediane aanvang 3 dagen) na tisagenlecleucelinfusie. De mediane tijd tot herstel van cytokine-*release*-syndroom was 7 dagen.^[16] Cytokine-*release*-syndroom bleek in de meeste gevallen omkeerbaar. In ongeveer de helft van de gevallen was intensieve zorg nodig.^[16]

Infecties, febriële neutropenie en hypogammaglobulinemie

54% van de patiënten kreeg een infectie. Ernstige infecties van graad 3 en hoger, waaronder levensbedreigende of fatale infecties, traden op bij 32% van de patiënten. Na infusie met tisagenlecleucel trad ernstige febriële neutropenie van graad 3 of 4 op bij 15% van de patiënten. Bij patiënten die complete remissie bereikten na tisagenlecleucelbehandeling kunnen verlaagde immunoglobuline levels het risico op infectie vergroten.^[16]

Hematopoïetische cytopenieën

Trombocytopenie, lymfopenie, neutropenie, leukopenie en anemie van graad 3 of 4 traden op bij respectievelijk 41%, 28%, 24%, 21% en 14% van de patiënten.

Neurologische ongunstige effecten

Neurologische ongunstige effecten, in het bijzonder encefalopathie en/of delier, traden op bij 21% van de patiënten. In 12% van de gevallen was er sprake van een graad 3 of 4 ongunstig effect.^[16] De mediane duur tot het optreden van neurologische ongunstige effecten was 7 dagen. De mediane duur tot het verdwijnen ervan was 12 dagen. De meeste neurologische ongunstige effecten waren tijdelijk van aard.^[12]

Tabel 6: Ongunstige effecten van tisagenlecleucel

Zeer vaak ($\geq 1/10$)	tisagenlecleucel
Infecties en parasitaire aandoeningen	infecties – pathogeen niet-geprespecificeerd, virale infecties, bacteriële infecties, schimmelinfecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	febriële neutropenie, leukopenie, lymfopenie, anemie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	cytokine- <i>release</i> -syndroom, hypogammaglobulinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypofosfatemie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, hypoalbuminemie, hyperuricemie, hyperglykemie
Psychische stoornissen	delier, angst, slaapstoornis
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn, encefalopathie, duizeligheid
Hartaandoeningen	Tachycardie
Bloedvataandoeningen	hypotensie, hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	hoesten, hypoxie, dyspneu, longoedeem, pleurale effusie, tachypneu
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree, misselijkheid, braken, obstipatie, buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	rugpijn, myalgie, arthralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	acute nierschade
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	pyrexie, vermoeidheid, oedeem, pijn, koude rillingen
Onderzoeken	verlaagd hemoglobine, verlaagd aantal lymfocyten, verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaagd aantal neutrofielen, verlaagd aantal bloedplaatjes, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd bilirubine in bloed, verhoogd <i>international normalized ratio</i> , gewichtsverlies

<i>Ernstig</i>	<i>tisagenlecleucel</i>
<u>Meest frequent (5%)</u>	cytokine- <i>release</i> -syndroom (27,0%), febriële neutropenie (8,1%), pyrexia (7,2%)
<u>Graad 3/4 hematologische laboratoriumafwijkingen (>25%)</u>	Verlaagd aantal lymfocyten (95%), verlaagd aantal neutrofielen (81%), verlaagd aantal witte bloedcellen (77%), verlaagd hemoglobine (59%) en verlaagd aantal bloedplaatjes (55%)

3.3.2

Discussie

Tisagenlecleucel gaat bij vrijwel iedereen gepaard met ongunstige effecten. Ongunstige effecten treden met name op gedurende de eerste 8 weken na tisagenlecleucelinfusie. In 63% van de gevallen trad een graad 3 of 4 interventiegerelateerd ongunstig effect op. Omdat tisagenlecleucelinfusie kort volgt op lymfodepleterende chemotherapie (92,8% van de patiënten) is een relatie tussen tisagenlecleucel en een (ernstig) ongunstig effect lastig vast te stellen. Bovendien wordt het veiligheidsprofiel van tisagenlecleucel beïnvloed door voorbehandeling met rituximab en overbruggingschemotherapie die in het merendeel van de gevallen werd toegepast (93%) en medicatie die nodig is om ongunstige effecten na tisagenlecleucelinfusie te behandelen. Ernstige ongunstige effecten die extra aandacht vereisen zijn het cytokine-*release*-syndroom, infecties, febriële neutropenie, hypogammaglobulinemie, neurologische effecten en hematopoïetische cytopenieën. Het is belangrijk deze ernstige ongunstige effecten, die fataal kunnen zijn, te monitoren en op een correcte en adequate manier te behandelen, met name cytokine-*release*-syndroom, infecties en febriële neutropenie. In nagenoeg alle gevallen waren deze ongunstige effecten behandelbaar.^[16, 12]

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 in voorraad hebben. Tisagenlecleucel wordt alleen geleverd aan gekwalificeerde behandelcentra.^[16]

Bij een eenmalige behandeling als tisagenlecleucel is er geen sprake van staken. Er kan wel sprake zijn van uitval tijdens het voorbehandeltraject. 54 van de 165 patiënten ondergingen leukaferese, maar kregen geen tisagenlecleucel toegediend. De redenen hiervoor waren overlijden, beslissing van de arts/progressie van de primaire aandoening, beslissing van de patiënten, ongunstige effecten tijdens het wachten op productie van tisagenlecleucel, tisagenlecleucelinfusie was nog niet gerealiseerd op het moment van analyseren en falen van de productie van tisagenlecleucel.

Verder merken we op dat langetermijn veiligheidsgegevens ontbreken. Dit is een gemis omdat tisagenlecleucel in principe pooft een langdurig effect te bewerkstelligen. Momenteel lopen verschillende studies om de langetermijnveiligheid van tisagenlecleucel beter in kaart te brengen.^[16] De gepubliceerde resultaten van studie C2201 met een mediane follow-up duur van 14 maanden bevestigen de resultaten zoals reeds beschreven in de EPAR en SmPC.^[17]

3.3.3

Conclusie

Tisagenlecleucel is geassocieerd met een hoge incidentie van ernstige ongunstige effecten. Belangrijke risico's zijn het cytokine-*release*-syndroom, infecties, febriële neutropenie, hypogammaglobulinemie, neurologische effecten en hematopoïetische cytopenieën. In 63% van de gevallen trad een graad 3 of 4 interventiegerelateerd ongunstig effect op. De ernstige ongunstige effecten van tisagenlecleucel zijn behandelbaar. Verschillende maatregelen worden genomen om de risico's van de ongunstige effecten van tisagenlecleucel te beperken. Er is geen vergelijking gemaakt tussen de ongunstige effecten van tisagenlecleucel en chemotherapie (+SCT).

3.4

Ervaring

De ervaring met tisagenlecleucel is weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Ervaring met tisagenlecleucel

	<i>tisagenlecleucel</i> ^[12]
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X 2018 (registratie)
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	

3.4.1

Conclusie

De ervaring met tisagenlecleucel is beperkt.

3.5

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid van tisagenlecleucel is te vinden in de SmPC van tisagenlecleucel (Kymriah®).^[12]

Contra-indicaties^[12]

Tisagenlecleucel kent geen specifieke contra-indicaties. Contra-indicaties voor chemotherapie voor lymfocytendepletie moet in overweging worden genomen.

Specifieke groepen^[12]

De veiligheid en werkzaamheid van tisagenlecleucel bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Er is geen klinische ervaring bij patiënten met een positieve HBV-, HCV- of HIV-test. Leukaferese materiaal van deze patiënten wordt niet aanvaard tisagenlecleucel-productie.

Tisagenlecleucel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Er zijn onvoldoende blootstellingsgegevens beschikbaar om een aanbeveling te doen met betrekking tot de duur van anticonceptie na behandeling met tisagenlecleucel. Zwangerschap na tisagenlecleucel-therapie moet besproken worden met de behandelend arts. Het geven van borstvoeding na toediening van tisagenlecleucel moet overlegd worden met de behandelaar.

Interacties^[12]

Er is geen onderzoek gedaan naar interacties met tisagenlecleucel.

Waarschuwingen en voorzorgen^[12]

Redenen om de behandeling uit te stellen

- Onopgeloste ernstige ongunstige effecten (met name reacties van de longen, het hart of hypotensie) met inbegrip van ongunstige effecten van eerdere chemotherapieën;
- Actieve, niet onder controle gebrachte infectie;
- Actieve *graft-versus-host* ziekte;
- Significante klinische verslechtering van leukemie of lymfoom na lymfodepleterende chemotherapie.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten behandeld met tisagenlecleucel mogen geen bloed, organen, weefsel en cellen voor transplantatie doneren.

Actieve leukemie of actief lymfoom van het centrale zenuwstelsel (CSZ)

Er is beperkte ervaring met het gebruik van tisagenlecleucel bij patiënten met actieve CZS-leukemie en actief CZS-lymfoom.

Cytokine-*release*-syndroom

De volgende voorzorgsmaatregelen zijn nodig:

- Ten minste vier doses tocilizumab moeten ter plekke beschikbaar te zijn voor toediening, voorafgaand aan tisagenlecleucel transfusie;
- Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van cytokine-*release*-syndroom inclusief koorts.

Er zijn behandelingsalgoritmen ontwikkeld om een aantal van de CRS-symptomen bij patiënten behandeld met tisagenlecleucel te verlichten. Hieronder valt het gebruik van tocilizumab, of tocilizumab en corticosteroïden voor respectievelijk matige en ernstige of levensbedreigende cytokine-*release*-syndroom. De SmPC beschrijft de behandeling van CRS in detail.

Neurologische bijwerkingen

Patiënten moeten worden gecontroleerd op neurologische bijwerkingen. In het geval van neurologische bijwerkingen moet verdere diagnostiek en behandeling plaatsvinden afhankelijk van de onderliggende pathofysiologie en in overeenstemming met lokale standaardzorg.

Infecties en febrile neutropenie

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infectie voorafgaand aan, tijdens en na infusie van tisagenlecleucel en dienen een geschikte behandeling te krijgen. Indien noodzakelijk moeten profylactische antibiotica worden toegediend.

Febrile neutropenie is waargenomen na infusie met tisagenlecleucel en het kan gelijktijdig met cytokine-*release*-syndroom optreden. Bij febrile neutropenie moet worden vastgesteld of er sprake is van infectie en moet die worden behandeld met breed spectrumantibiotica, vocht en andere ondersteunende zorg, zoals medisch aangewezen.

Langdurige cytopenieën

Patiënten kunnen meerdere weken na tisagenlecleucelinfusie cytopenieën blijven vertonen en moeten volgens de standaard richtlijnen worden behandeld.

Secundaire maligniteiten

Patiënten die zijn behandeld met tisagenlecleucel kunnen secundaire maligniteiten of een recidief van hun kanker ontwikkelen. Levenslange controle op secundaire maligniteiten is nodig. Als deze zich voordoen, moet de behandelaar contact opnemen met de fabrikant van tisagenlecleucel voor instructies over het afnemen van patiëntenmonsters voor verder onderzoek.

Hypogammaglobulinemie

De immunoglobulinespiegels moeten worden gecontroleerd na behandeling met tisagenlecleucel en behandeld te worden met voorzorgsmaatregelen tegen infecties, antibioticaprofylaxe en immunoglobulinesuppletie.

Levende vaccins

Vaccinatie met levende virale vaccins wordt niet aanbevolen gedurende ten minste 6 weken voor het starten van lymfodepleterende chemotherapie, gedurende de behandeling met tisagenlecleucel en tot immuunherstel na de behandeling met tisagenlecleucel.

Tumorlyssyndroom

Om het risico op tumorlyssyndroom te minimaliseren, moeten patiënten met een verhoogd urinezuurgehalte of een hoge tumorlast allopurinol, of een alternatieve profylaxe krijgen voorafgaand aan tisagenlecleucelinfusie.

Gelijktijdige aandoeningen

Patiënten met een voorgeschiedenis van actieve centrale zenuwstelselaandoeningen of ontoereikende nier-, lever-, long – of hartfunctie lijken meer kwetsbaar te zijn voor de gevolgen van de ongunstige effecten van tisagenlecleucel.

Eerdere beenmergtransplantatie

Leukaferese voor de productie van tisagenlecleucel moet ten minste 12 weken na allogene SCT worden uitgevoerd, vanwege het mogelijke risico dat tisagenlecleucel *graft-versus-host-disease* kan vereregeren.

HBV-reactivatie

Screening op HBV, HCV en HIV moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de klinische richtlijnen voordat er cellen worden verzameld voor productie van tisagenlecleucel.

Eerdere behandeling met anti-CD19 therapie

Tisagenlecleucel is niet aanbevolen als de patiënt een recidief heeft met CD19-negatieve leukemie na eerdere anti-CD19-therapie.

Interferentie met serologische testen

Omdat de genetische informatie van de lentivirale vector gebruikt is voor het maken van tisagenlecleucel en de genetische informatie van HIV voor een beperkt deel identiek is, kunnen sommige commercieel verkrijgbare nucleïnezuurtesten voor HIV een foutpositieve uitslag geven.

Gehalte aan dextraan 40 en dimethylsulfoxide (DMSO)

Voor de hulpstoffen dextraan en DMSO is bekend dat ze een anafylactische reactie kunnen veroorzaken bij parenterale toediening; patiënten die hieraan niet eerder zijn blootgesteld moeten nauwkeurig worden geobserveerd gedurende de eerste minuten van de infusieperiode.

3.5.1

Discussie

Er is een behandelalgoritme voor cytokine-*release*-syndroom, dat vaak voorkomt in ernstige mate. Tisagenlecleucel is over het algemeen goed toepasbaar in de geïndiceerde populatie.

3.5.2

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 8.

Tabel 8: Gebruiksgemak van tisagenlecleucel

	<i>tisagenlecleucel</i>
Toedieningswijze	dispersie voor infusie
Toedieningsfrequentie	eenmalig

3.6.1

Discussie

Het voorbehandeltraject (vanaf leukaferese tot toediening tisagenlecleucel) duurt meestal een aantal weken. De duur van de voorbehandeling wordt mede bepaald door de snelheid waarmee het product wordt geproduceerd en teruggestuurd. De productie en de vrijgifte van tisagenlecleucel duurt gewoonlijk 3 tot 4 weken.

Artsen moeten ziekenhuisopname overwegen gedurende de eerste 10 dagen na de infusie of wanneer de eerste tekenen/symptomen van cytokine-*release*-syndroom en/of neurologische bijwerkingen optreden. Gedurende ten minste 4 weken moeten patiënten in de buurt van een behandelcentrum verblijven. Zowel het voor- als nabehandeltraject zijn dus tijdrovend. Aan de andere kant is de behandeling met tisagenlecleucel zelf een eenmalige infusie.

De behandeling van vaak voorkomende, ernstige ongunstige effecten (o.a. cytokine-*release*-syndroom) vereist intraveneuze toediening van o.a. tocilizumab of corticosteroiden.

3.6.2

Conclusie

Het gebruiksgemak van tisagenlecleucel moet beschouwd worden in combinatie met het voor- en nabehandeltraject. De belasting voor de patiënt is aanzienlijk. Daartegenover staat dat de toediening slechts eenmalig hoeft te gebeuren voor een langdurig effect.

3.7

Eindconclusie therapeutische waarde

De effectiviteit en veiligheid van tisagenlecleucel is onderzocht in een enkelarmige studie (C2201). De vergelijking met salvage chemotherapie is gebaseerd op twee *matching adjusted indirect comparisons* (MAIC) met historische controlegroepen (C2201 vs. SCHOLAR-1 en C2201 vs. CORAL extensie). Het relatieve effect is klein en de kwaliteit van dit bewijs is zeer laag. Daarmee is het overlevingsvoordeel van tisagenlecleucel ten opzichte van de meest geschikte historische controle (SCHOLAR-1) onduidelijk (Hazard ratio 0,78 (95%-BI 0,59-1,04)). Algehele overleving in de C2201 studie was 8,2 maanden en in de SCHOLAR-1 studie 6,1 maanden (in de studies afzonderlijk, zonder gematchte vergelijking). Er is een mogelijke trend naar een relatief hoger plateau in de overlevingscurve voor de C2201 studie ten opzichte van de SCHOLAR-1 studie (in de studies afzonderlijk, zonder gematchte vergelijking), maar ook dit is niet zeker te zeggen vanwege een relatief klein aantal patiënten, het ontbreken van een gematchte survivalcurve en 1-jaars overlevingspercentages. Daarbij is het effect van tisagenlecleucel niet los te koppelen van de overbruggingstherapie die bij meer dan 90% van de patiënten was toegepast. Het Zorginstituut acht de gunstige effecten van tisagenlecleucel onvoldoende onderbouwd en daardoor te onzeker om hier een conclusie aan te verbinden over de relatieve overleving ten opzichte van salvage chemotherapie (+SCT).

Tisagenlecleucel gaat gepaard met frequente ongunstige effecten die ernstig en levensbedreigend kunnen zijn. Belangrijke risico's zijn het cytokine-*release*-syndroom, infecties, febrile neutropenie, hypogammaglobulinemie, neurologische effecten en hematopoietische cytopenieën. De ongunstige effecten zijn vaak ernstig,

maar wel behandelbaar. Risicobeperkende maatregelen, regelmatige controles en tijdige behandeling van ongunstige effecten zijn noodzakelijk om tisagenlecleucel zo veilig mogelijk toe te kunnen dienen. In 63% van de gevallen trad een graad 3 of 4 interventiegerelateerd ongunstig effect op. Er is geen vergelijking gemaakt tussen de ongunstige effecten van tisagenlecleucel en die van chemotherapie (+SCT). De ervaring met tisagenlecleucel is beperkt. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van tisagenlecleucel zijn acceptabel.

We concluderen dat tisagenlecleucel een therapeutische minderwaarde heeft op basis van onvoldoende bewijs bij volwassen patiënten met een recidief of refractair (r/r) diffuus grootcellig B-celmyeloom na twee of meer lijnen systemische therapie ten opzichte van salvage chemotherapie (+SCT).

4 Stand van de wetenschap en praktijk

Samenvattend voldoet tisagenlecleucel niet aan de stand van de wetenschap en praktijk, omdat er onvoldoende vertrouwen is in het bewijs voor algehele overleving ten opzichte van salvage chemotherapie (+SCT).

5 Literatuur

1. Ekstrom-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma--a review. *Acta Oncol* 2006; 45: 258-71.
2. HOVON (2018). Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL).
3. Nederlandse Vereniging voor Hematologie (03-08-2016). Rijpe B-cel lymfomen.
4. Hematon. Agressieve non-Hodgkinlymfomen. www.hematon.nl. Geraadpleegd via.
5. Healy JA and Dave SS. The Role of EBV in the Pathogenesis of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 390: 315-37.
6. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii78-82.
7. Li S, Young KH and Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* 2018; 50: 74-87.
8. IKNL (2018). Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014 en 2015. april 2018.
9. Nederland H (2018). Non-Hodgkin Lymfomen.
10. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130: 1800-8.
11. Swinburn P, Shingler S, Acaster S, et al. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 1839-45.
12. European Medicines Agency (2018). Samenvatting van de productkenmerken Dabrafenib.
13. Lockett T, King MT, Butow PN, et al. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Ann Oncol* 2011; 22: 2179-90.
14. Hitz F, Connors JM, Gascoyne RD, et al. Outcome of patients with primary refractory diffuse large B cell lymphoma after R-CHOP treatment. *Ann Hematol* 2015; 94: 1839-43.
15. Telio D, Fernandes K, Ma C, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplant in primary refractory diffuse large B-cell lymphoma: outcomes and prognostic factors. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 836-41.
16. Agency EM. EPAR tisagenlecleucel (Kymriah). 2018.
17. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 45-56.
18. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 51-7.
19. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52: 216-21.
20. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med* 2017; 377: 2545-54.

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
Juliet (C2201), EPAR, ongepubliceerd	Open-label, multicenter, eenarmige studie Follow-up: onbekend voor de data cut-off van 8 december 2017, maar ten minste 11 maanden vanaf infusie	N = 147, waarvan 99 de infusie hebben ontvangen	Patiënten ≥ 18 jaar, ECOG 0-1, r/r na ≥ 2 lijnen chemotherapie (waaronder rituximab en anthracycline)	Tisagenlecleucel Geen vergelijkende behandeling	OS, QoL Primaire uitkomstmaten: ORR	
Schuster, 2019 (C2201)	Open-label, multicenter, eenarmige studie Follow-up: 14 maanden vanaf infusie	N = 165, waarvan 111 de infusie hebben ontvangen	Patiënten ≥ 18 jaar, ECOG 0-1, r/r na ≥ 2 lijnen chemotherapie (waaronder rituximab en anthracycline)	Tisagenlecleucel Geen vergelijkende behandeling	OS Primaire uitkomstmaat: ORR	

Van den Neste E, 2017 (CORAL)	Phase III, multicenter, gerandomiseerde studie	N = 75	Patiënten van 18-65 jaar met een recidief DLBCL, en een recidief hadden na ASCT (n=4) of na randomisatie tussen rituximab (n=37) en observatie (n=34), die derdelijns therapie ontvingen	Drie cycli R-ICE vergeleken met drie cycli R-DHAP in de tweede lijn, gevolgd door ASCT met of zonder rituximab met eerder behandelde DLBCL	OS, ORR	
Van den Neste, 2016 (CORAL)	Phase III, multicenter, gerandomiseerde studie	N = 203	Patiënten van 18-65 jaar met een derdelijns behandeling die niet in aanmerking kwamen voor ASCT in de derde lijn en derdelijns therapie ontvingen.	Drie cycli R-ICE vergeleken met drie cycli R-DHAP in de tweede lijn, gevolgd door ASCT met of zonder rituximab met eerder behandelde DLBCL	OS, ORR	
Crump, 2014 (SCHOLAR-1), EPAR	Gepoolde analyse van 2 fase 3 clinical trials en 2 observationele cohorten	N = 636	Patiënten met een refractair DLBCL (waaronder TFL en PMBCL), behandeld met tenminste een anti-CD20 monoklonale antilichaam en een anthracycline.	Salvage chemotherapie (geen vergelijkende behandeling)	OS, ORR	

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Farooq U, 2017	Geen uitkomsten van behandeling na 2 of meer lijnen systemische chemotherapie
Kondo E, 2016	Review artikel
Nagle SJ, 2013	Geen uitkomsten van behandeling na 2 of meer lijnen systemische chemotherapie
Gisselbrecht C, 2011	Geen uitkomsten van behandeling na 2 of meer lijnen systemische chemotherapie

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2018	Samenvatting van de productkenmerken tisagenlecleucel
EMA / CBG	2018	European Public Assessment Report (EPAR) tisagenlecleucel
HOVON	2018	Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL)
ESMO	2016	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up