



# WAR CG notulen Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)

## **Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), eerste bespreking**

29 oktober 2018

### Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

### Discussie

Een WAR-lid vindt het een complex dossier. De vergelijking is lastig, want nergens in het rapport wordt besproken of de SCHOLAR-studie met de Nederlandse situatie overeenkomt.

In de studies wordt niet gesproken over de tijd tussen de primaire diagnose en start van de behandeling, terwijl dit wel belangrijk is voor de kans op succes. Het WAR-lid adviseert om de fabrikant te vragen de Nederlandse setting toe te voegen aan het rapport. Het WAR-lid kan zich vinden in de mening dat de worst case scenario's een dempend effect zal hebben op eventuele vertekening van het oordeel van axi-cel. Het lijkt erop dat de ongunstige effecten van axi-cel acceptabel zijn, maar eigenlijk zou het WAR-lid willen vergelijken met de reguliere behandelingen. Het WAR-lid kan zich vinden in de eindconclusie van therapeutische meerwaarde.

Een ander WAR-lid vindt dat de ZUMA-1 en SCHOLAR-studies niet helemaal vergelijkbaar zijn. Het WAR-lid merkt op dat de tweedelijns behandeling (pag. 12-47) niet R-CHOP is maar de behandellijn zoals beschreven in de HOVON-richtlijnen. Benadrukt dient te worden dat er geen enkele referentiebehandeling is daarna, na twee lijnen therapie. Er zijn veel fase 2 studies, die allemaal illustreren dat er niets te definiëren is. Het WAR-lid adviseert om voorzichtig te zijn met het benoemen van de schema's in figuur 1, de derdelijns behandeling, omdat daarvoor elke evidence mist van een nuttig effect. Vragen zitten vooral bij de neurologische bijwerkingen. De therapeutische meerwaarde is evident.

Een ander WAR-lid is teleurgesteld dat nu met een kleine populatie en een niet gerandomiseerde fase 2 studie - die er weliswaar mooi uitziet - CAR-T behandelingen worden toegelaten.

Een ander WAR-lid sluit daarbij aan. Er is sprake van indirecte vergelijkingen dat betekent dat de methodologische beoordeling moeilijk is. Er is geen enkele poging gedaan om de vergelijkbaarheid zelf te demonstreren. Dat laat onverlet dat het verschil dusdanig groot is dat het waarschijnlijk niet kan worden verklaard door de onvergelijkbaarheid van de groepen. Maar het fundamenteel onvermogen om daar iets over te zeggen, valt op. Het onderzoek is matig van kwaliteit, en die kwalificatie is in het verleden reden geweest voor afwijzing, daarom is waakzaamheid geboden. Het zal aan de conclusie niet veel afdoen, maar het is belangrijk dat goed duidelijk wordt beschreven waarom de commissie tot het oordeel therapeutische meerwaarde komt en welke achtergronden daarbij bediscussieerd zijn. De argumentatie van de eindconclusie is in dit geval

heel belangrijk.

Zorginstituut Nederland

Het zou helpen als in het FT iets meer absolute winst zou staan, niet alleen relatieve winst. Dan wordt duidelijk dat niet duidelijk is hoe groot de meerwaarde is.

Onze referentie  
2021008384

De SCHOLAR-studie is volledig uitgevoerd door de fabrikant zelf. Toegelicht wordt dat de registratieautoriteit heeft gevraagd om nadere analyses. Overigens is in het FT-rapport afgegaan op de PFS. Het FE-rapport gaat echter uit van de respons, daardoor mist de connectie tussen beide. Zorginstituut zal nog een poging doen om betere responsgegevens te krijgen.

Voorgesteld wordt om de data uit de gerandomiseerde studies mee te nemen, echter deze gaan over tweedelijnsbehandeling. Desgevraagd wordt nog toegelicht dat het middel niet voor VT in aanmerking komt, daarvoor is alleen ruimte als minderwaarde wordt geconcludeerd. Dit dossier kent grote onzekerheden die daardoor niet in een VT traject kunnen worden onderzocht. Eigenlijk zijn er te weinig data om de meerwaarde goed te duiden. 10% van de patiënten wordt her-behandeld of krijgt alsnog transplantatie.

#### Conclusie

In de volgende versie van het rapport zal de meerwaarde nog iets duidelijker worden beargumenteerd.

#### FE-rapport en BIA

##### Inleiding

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

##### Discussie

De BIA leunt op de mening van één expert, dat vindt het WAR-lid riskant. De aannames over de marktpenetratie zijn vooral ingegeven door de fabrikant. De fabrikant verzorgt de trainings- en certificeringsprogramma's en heeft er alle belang bij dat er zoveel mogelijk certificaten komen. Het WAR-lid is van mening dat duidelijk benoemd moet worden dat de aannames over marktpenetratie wel heel erg conservatief zijn en in het belang van de fabrikant.

Een WAR-lid adviseert om minder de nadruk te leggen op de methodologische nieuwheid van het gebruikte Mixture Cure (MCM) Model, maar vooral te benadrukken dat de gebruikte data zeer immatuur zijn. MCM modellen kunnen niet worden afgedaan als 'niet gevalideerd', al is het WAR-lid wel van mening dat in dit geval ook voor een MCM model erg weinig data beschikbaar is. De belangrijkste kritiekpunten op het FE-rapport zijn: immature data, geen gerandomiseerde vergelijking, en een analysemethode die mogelijk bij deze data niet de beste optie is (andere opties, zoals spline modellen, zijn door de fabrikant niet verkend). Daarnaast komt de populatie in de ZUMA studie niet overeen met de Nederlandse populatie. Dat levert mogelijk grote vertekening op. Vanwege deze punten kan eigenlijk geen uitspraak worden gedaan over de kosteneffectiviteit.

**Zorginstituut Nederland**

**Onze referentie**  
2021008384

Conclusie

Het rapport wordt aangepast aan de hand van de gemaakte opmerkingen.

## **Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), tweede bespreking**

17 december 2018

Zorginstituut Nederland

Onze referentie  
2021008384

### **FT-rapport**

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

#### Discussie

Om de context te schetsen vat een WAR-lid de discussies samen die de WAR eerder heeft gevoerd, over dit product en een ander CAR-T product voor de indicatie DLBCL. Nieuw is dat een recente publicatie een langere follow-up beschrijft van de patiënten uit de ZUMA-1 studie (mediane follow-up 27 maanden). Het WAR-lid vindt dit een belangrijke aanvulling op de eerdere data over axi-cel, en licht dit verder toe.

Na langere follow-up zijn consistente resultaten gevonden, t.w. de plateaufase in de duur van remissie en overleving bij de responderende patiënten, vooral patiënten die een complete respons hadden na drie maanden. De veiligheid is ook bestudeerd op de langere termijn. Neurotoxiciteit blijft het grootste risico. Neurologische adverse events, die bij ongeveer 30% van de patiënten optreden, kun je niet helemaal voorzien. Ze zijn niet altijd goed te behandelen behalve met 'supportive' therapie en tijdelijke ondersteuning op de intensive care. Van de andere kant is cytokine release syndroom meestal beheersbaar met anti-IL6-therapie. De B-cellen herstellen zich bij een groot aantal patiënten die duurzame remissie houden. Tot slot, ondanks ernstige B-cel depletie, zijn er niet veel meer ernstige infecties bijgekomen vergeleken met de eerdere rapportage in de EPAR. Dit alles ondersteunt een positieve conclusie over het middel. Het WAR-lid memoreert het commentaar van de beroepsgroep op het conceptrapport. Prof. Kersten gaf aan dat axi-cel niet gegeven zou moeten worden aan patiënten onder de 75 jaar met bepaalde performance status of ziektekenmerken op basis van cardiopulmonale comorbiditeit. Het WAR-lid is het eens met de aangepaste beschrijving van de standaardbehandeling in het FT-rapport. Samenvattend: het WAR-lid vindt dat het bewijs nu sterker is dan twee maanden geleden. Enkele kleine opmerkingen worden nog doorgegeven aan de beoordelaar.

Een ander WAR-lid is het ermee eens dat de verdere follow-up data bevestigen wat in de eerste instantie is gezien.

Een ander WAR-lid heeft een opmerking die aansluit op eerdere discussie over de indirecte vergelijking. In de SCHOLAR studie is de patiëntenselectie niet zodanig opgeschreven dat het gereproduceerd zou kunnen worden. Het WAR-lid vraagt zich af of het rapport hier aandacht aan moet besteden. ZIN licht toe dat dit al gedaan is door de GRADE methode toe te passen. Het is meegewogen als onderdeel van risico op bias.

#### Conclusie

De WAR is het eens met de eindconclusie. ZIN zal enkele kleine wijzigingen doorvoeren in het FT-rapport en de antwoordbrieven aan consultatiepartijen.

## **BIA rapport**

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Zorginstituut Nederland

Onze referentie  
2021008384

### Discussie

Een WAR-lid merkt bij het aangepaste rapport op het jammer te vinden dat het scenario met prevalentie patiënten er uitgehaald is. Dit omdat in de praktijk een aantal van de prevalentie patiënten toch in aanmerking zal komen voor behandeling met axi-cel. Gegeven de hoge medische noodzaak bij de geïndiceerde populatie, is de kans dus groot dat een deel van deze prevalentie patiënten wél met axi-cel behandeld zal worden. Het WAR-lid is het echter eens met de beoordelaar dat er momenteel geen relevante gegevens zijn om dit aantal extra patiënten in te schatten. Derhalve is ervoor gekozen om een kwalitatieve opmerking hierover in het rapport op te nemen.

### Conclusie

De WAR is het eens met de eindconclusie van de BIA. ZIN zal enkele wijzigingen doorvoeren in het BIA rapport.

## **FE rapport**

De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

### Discussie

De WAR-leden zijn het met elkaar eens dat de fabrikant de door ZIN gevraagde aanpassingen voor het FE model niet adequaat noch volledig heeft uitgevoerd. Er was sprake van selectieve keuzes in de uitgevoerde aanpassingen. Hierbij is een aantal van de meest cruciale gevraagde aanpassingen overgeslagen. Hierdoor konden ze geen inzicht krijgen in de impact van verschillende onzekerheden op de ICER.

Een WAR-lid benadrukt dat in het FE rapport duidelijk onderscheid gemaakt moet worden tussen opmerkingen omtrent methodiek/de gekozen aanpak en onzekerheid wegens de beschikbare evidentie. Het WAR-lid heeft verder aangegeven dat het probleem niet per se lag aan de gekozen aanpak ("mixture cure model") maar aan het feit dat de fabrikant andere aanpakken (oa. "spline" modellen) overslaat zonder genoeg onderbouwing hiervoor te geven.

Meerdere WAR-leden benadrukken verder dat in het FE rapport dezelfde punten uit het FT rapport vermeld moeten staan die leiden tot een relatief lage kwaliteit van bewijs omtrent effectiviteit van axi-cel. Deze punten hebben betrekking op o.a. hoe representatief de ZUMA1 populatie is ten opzichte van de Nederlandse populatie en methodologische kritiekpunten op de indirecte vergelijkingen tussen ZUMA-1 en SCHOLAR-1. Bovendien zijn de WAR-leden het eens dat de nieuwe, langere follow-up gegevens voor axi-cel alsnog onzekerheden omtrent langtermijn genezing (oftewel "cure") na 24 maanden niet wegnamen.

Twee WAR leden zijn verder van mening dat, ondanks dat het model van onvoldoende methodologische kwaliteit was, een range aan ICERs gepresenteerd moet worden. Dit om aan te geven hoeveel onzekerheid in

de berekende ICERs zit vanwege verschillen in aanpakken en immature gegevens.

**Zorginstituut Nederland**

**Onze referentie**  
2021008384

Conclusie

De WAR is het eens met de eindconclusie van het FE rapport. ZIN zal enkele wijzigingen doorvoeren in het rapport naar aanleiding van bovenstaande discussie.