Zorginstituut Nederland

Volgnummer: 2021007387

WAR CG notulen Tisagenlecleucel-T (Kymriah®) (DLBCL)

Tisagenlecleucel-T (Kymriah®) (DLBCL), eerste bespreking
26 november 2018

FT-rapport
Inleiding
De voorlegger bij dit dossier wordt kort samengevat door de beoordelaar.

Discussie
Een WAR-lid sluit aan bij conclusie minderwaarde, vooral vanwege de onmogelijkheid om goed te kunnen vergelijken met de retrospectieve cohorten. In de SCHOLAR zaten 2 fase 3-studies en 2 observationele cohorten. De onzekerheid met betrekking tot selectie-bias, de hoge uitval, terwijl bij een aantal patiënten ook nog overbruggingstherapie werd gegeven. De benefit, als die er al is, is niet goed vast te stellen in de ITT-populatie, maar dit is wel de populatie waar je van uit moet gaan. De SCHOLAR populatie is voor de indirecte vergelijking het meest relevant. Uit de CORAL-studie wordt een groep gehaald die uiteindelijk niet geschikt is voor de autologe stamceltransplantatie. Ook noemt het WAR-lid de risicovolle effecten in combinatie met onbekende lange-termijnveiligheid.
Een ander WAR-lid vindt het tijdsinterval tussen selectie en start behandeling (3-4 maanden) lang. De ITT-analyse starten op dag 1 is in feite ten nadele van het middel. De patiënt moet heel lang wachten totdat de behandeling begint, dat is in feite nadelig voor de patiënt. Het WAR-lid verwacht dat de tussenliggende tijd in werkelijkheid korter zal zijn. Het WAR-lid kan zich erin vinden dat tisagenlecleucel zowel met de SCHOLAR-1 populatie als met de CORAL-populatie is vergeleken op basis van een ITT-analyse, al is een ITT-analyse in dit geval wel streng, en stelt voor beter uit te werken in het rapport waarom de SCHOLAR-1 populatie als meest relevante historische controle wordt gedefinieerd. Het WAR-lid vindt het verder lastig dat hier een tegenovergestelde conclusie wordt genoemd ten opzichte van het middel dat in de vorige vergadering werd besproken. Het WAR-lid gaf aan dat je het liefst de middelen met elkaar zou willen vergelijken. De hoofdstudie van het andere middel kent ook zijn beperkingen. Het WAR-lid heeft er moeite mee dat op basis van deze beperkte data een grote beslissing over wel of niet vergoeden van het middel moet worden genomen, maar ziet geen grond voor de conclusie meerwaarde.
Een ander WAR-lid herkent wat er is gezegd. Het WAR-lid merkt op dat dit rapport vanuit een ander perspectief lijkt geschreven dan het rapport dat in de vorige vergadering is besproken. Het WAR-lid geeft als voorbeeld aan dat de dosering van de conditioneringsbehandeling verschilt in beide rapporten. De rapporten van beide middelen zouden nog eens naast elkaar moeten worden gelegd. Op pag. 10/40 staat bij de beschouwing dat autologe SCT een behandeling is, terwijl dat in feite niet zo is. Daar moet nog eens goed naar worden gekeken.
Een ander WAR-lid vindt het rapport goed beschreven, maar de consistentie met het andere rapport voor de controlearmen moet goed worden nagegaan.

Een ander WAR-lid vindt dat er vanavond over een aantal detailzaken wordt gesproken, maar het gaat om heel complexe dure behandelingen, die worden beoordeeld op basis van uitermate marginale studies. Toegelicht wordt nog dat bij de registratie het er lange tijd op leek dat Kymriah een negatieve opinie zou krijgen voor deze indicatie. Er was ook geen unaniem besluit, dat was bij het andere CAR-T middel niet het geval. Kymriah leek minder effect te hebben op de overleving dan de andere CAR-T.
Een WAR-lid merkt nog op dat in de eindconclusie staat dat het bewijs onvoldoende is om een conclusie te verbinden aan de relatieve overleving. Dat is niet consistent met het vorige dossier. Het effect is bij Kymriah kleiner, dat is het belangrijkste argument maar dat komt niet duidelijk terug in de tekst.

Conclusie
Het rapport wordt aangepast aan de hand van de gemaakte opmerkingen. De concept eindconclusie blijft dat het middel niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

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

Discussie
Een WAR-lid vond het een lastig dossier. Het andere CAR-T product is uiteindelijk wel goed gevonden, ook op basis van fase 2 onderzoek en op basis van vergelijking met dezelfde SCHOLAR-1 studie. Daarom vindt het WAR-lid het cruciaal om in de lijn van het betoog duidelijk te maken waarom het vertrouwen in dit product minder is. De mediane overlevingswinst met Kymriah was 2,1 maanden ten opzichte van historische controle. Daarbij is de kwaliteit van het bewijs zeer laag door de indirecte vergelijking met een historische controle met andere patiëntkarakteristieken. Ook bij corrigeren voor deze verschillen werd geen overtuigend overlevingsvoordeel vastgesteld.

Zelfs met een langere follow up betwijfelt het WAR-lid of er duidelijkheid komt. Het belangrijkste bezwaar bij dit product is volgens het WAR-lid de lange tijd tussen afarese en infusie, waarbij 90% van de patiënten overbruggende therapie kreeg. Dit zou moeten worden opgenomen in de eindconclusie. Het WAR-lid adviseert om voorzichtig te zijn met uitspraken over de prognose. Het argument van de beroepsgroep om twee producten op de plank te willen, vindt het WAR-lid niet echt valide. Ook het argument van minder toxiciteit is niet van toepassing, omdat er misschien ook minder werking is. De overbruggingsperiode met overbruggende therapie is het belangrijkste argument om dit middel anders te beoordelen dan Yescarta.

Een ander WAR-lid vond Yescarta eveneens overtuigender. Het WAR-lid kan zich vinden in de uitgangspositie om voor de ITT analyse te kiezen, kan zich vinden in de aanpassingen in het FT-rapport en de argumentatie en kan zich vinden in de redenatie dat de follow-up van de C2201 studie nog te kort is om te kunnen concluderen dat het plateau van de overlevingscurve van die studie hoger ligt dan die van de SCHOLAR-1 studie: er is een mogelijke trend, maar dit is niet zeker vanwege ontbreken van een gematchte survival curve. Het gaat ook om een relatief klein aantal patiënten en er zijn ook geen 1-jaars overlevingspercentages overlegd.
Het WAR lid kan zich vinden in de antwoordbrieven aan consultatiepartijen en is het eens met de eindconclusie van therapeutische minderwaarde. Het WAR-lid geeft aan dat tisagenlecleucel als tweedelijns behandeling onderzocht gaat worden.

Conclusie
De WAR is het eens met de eindconclusie dat het middel niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk vanwege onvoldoende bewijs.