

Notat vedr. anvendelse af bridging-terapi i DLBCL forud for CAR-T-behandling



Indholdsfortegnelse

1.	Formål.....	3
2.	Evidensgennemgang	3
2.1	Litteratursøgning	3
2.2	Studier.....	3
2.2.1	Sun et al. 2022 [1]	3
2.2.2	Kuhnl et al. 2024 [2]	3
2.3	Effekt.....	4
2.3.1	Sun et al. 2022 [1]	4
2.3.2	Kuhnl et al. 2024 [2]	5
2.4	Sikkerhed	7
2.4.1	Sun et al. 2022 [1]	7
2.4.2	Kuhnl et al. 2024 [2]	8
3.	Diskussion	8
4.	Dansk klinisk praksis	9
4.1	Patientantal.....	9
4.2	Status på hidtidig behandling med axi-cel i 2. linje.....	9
5.	Referencer	11
6.	Bilag	12
7.	Versionslog.....	13
8.	Søgetermer anvendt i EMBASE.....	14



1. Formål

Medicinrådet undersøger og diskuterer i dette notat den foreliggende evidens for anvendelse af bridging-terapi ifm. CAR-T-behandling af DLBCL.

2. Evidensgennemgang

2.1 Litteratursøgning

Medicinrådet har foretaget en targeteret litteratursøgning efter studier, der kan belyse betydningen af bridging-terapi for effekt og sikkerhed af CAR-T-behandling af R/R DLBCL. (Se søgetermer m.m. afsnit 8). 116 artikler er screenet på title/abstract niveau, hvoraf to fuldttekstartikler er udvalgt som datagrundlag: Sun et al. 2022 og Kuhn et al. 2024. De to referencer udgør de største studier hver med > 500 patienter inkluderet i analyserne.

2.2 Studier

2.2.1 Sun et al. 2022 [1]

Systematisk review og metaanalyse af associationen mellem bridging-terapi og effekten af CAR-T-terapi i LBCL. I studiet anvendes en *fixed effect model* til at pulje effektstørrelser, når heterogeniteten målt ved I^2 var mindre end 25 % og $P > 0,05$.

Bemærk, at nedenstående datasæt fra Kuhn et al. indgår i metaanalysen (under Lutfi 2021), men kun med 75 patienter.

2.2.2 Kuhn et al. 2024 [2]

Retrospektivt observationelt multi-center studie, der undersøger, hvordan bridging-terapi påvirker effekt og sikkerhed af CAR-T-behandling på baggrund af data fra 12 centre i UK.

Studiet inkluderede 763 R/R DLBCL-patienter, der havde modtaget ≥ 2 behandlingslinjer fra 2018 til 2022 – hvorfra der var opgjort data for bridging-terapi for 717 patienter. Patienterne er opgjort efter, hvilken bridging-terapi de har modtaget: Ingen (n=74), steroid (n=39), systemisk behandling (n=435), kun stråleterapi (n=129) og kombineret behandling (n=40).



2.3 Effekt

2.3.1 Sun et al. 2022 [1]

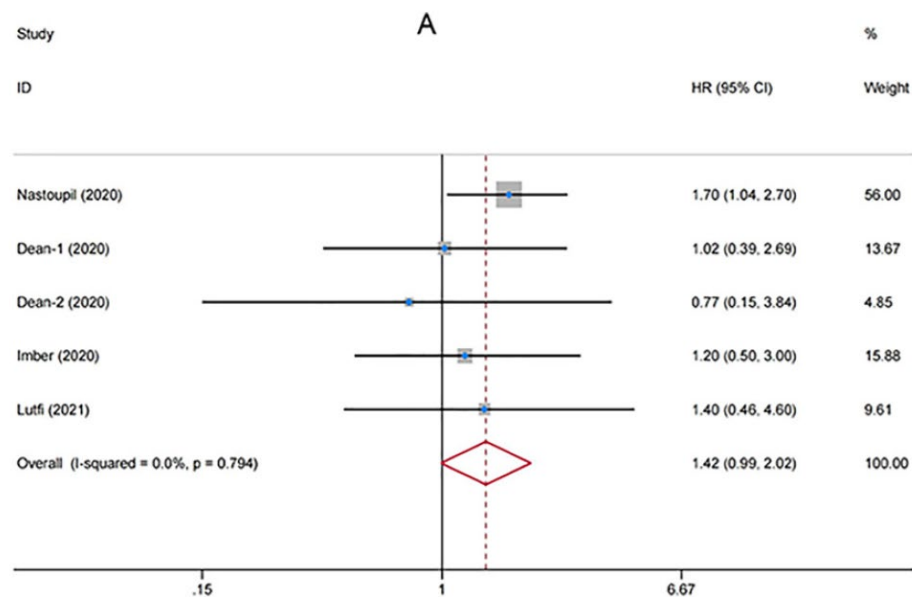
Sun et al. inkluderede 6 studier til metaanalysen for OS. De puljede resultater indikerer, at patienter, der har modtaget bridging-terapi, har større risiko for død.

OS HR = 1,42 (95 % CI: 0,99; 2,02) Se figur 1.

1-års OS-raten var 24 % lavere i patientkohorten, der havde modtaget bridging-terapi: RR = 0,76 (95 % CI: 0,68; 0,85).

Heterogeniteten mellem studierne i OS-analysen blev vurderet at være acceptabel: ($I^2 = 0,0\%$ og $P = 0,794$; $I^2 = 21,1\%$ and $P = 0,280$, henholdsvis).

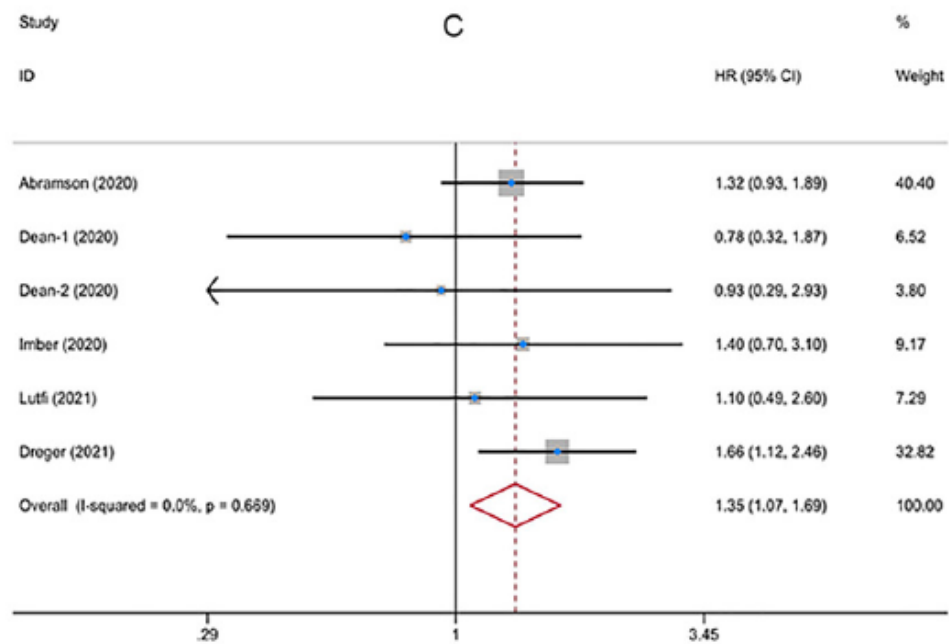
Figur 1. Forest plot, der viser associationen mellem bridging-terapi og samlet overlevelse (OS) ved CAR-T-behandling. Sun et al. 2022



Meta-analysen for PFS-data viser ligeledes en statistisk signifikant forringelse af PFS ved anvendelse af bridging-terapi forud for CAR-T-behandling. Se figur 2.



Figur 2. Forest plot, der viser associationen mellem bridging-terapi og progressionsfri overlevelse (PFS) ved CAR-T-behandling. Sun et al. 2022



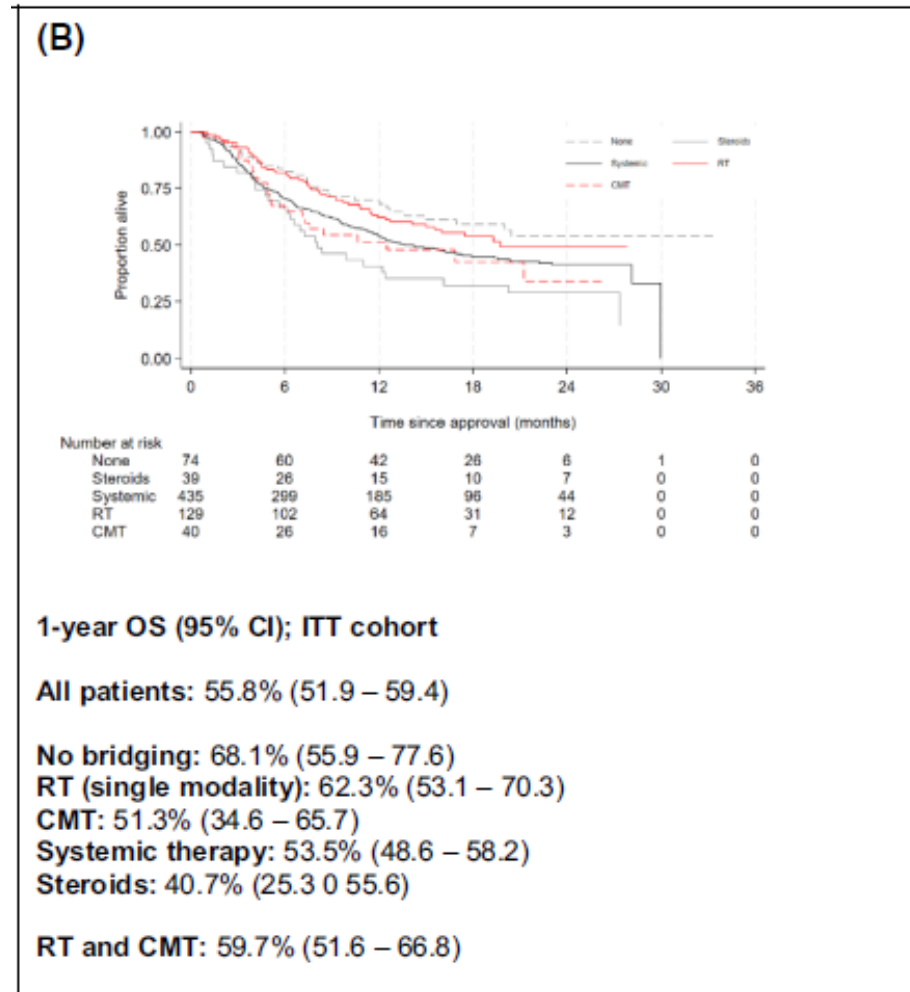
2.3.2 Kuhn et al. 2024 [2]

De inkluderede patientgrupper havde en median alder fra 58 til 62 år. Grupperne var ikke afbalanceret ift. baselinekarakteristika. Dette gælder særligt for: sygdomsstadie (ISS), ECOG PS, bulky disease, ekstranodal sygdom, niveau af laktatdehydrogenase og IPI. Overordnet gælder det, at gruppen af patienter, der modtog systemisk bridging-terapi, er dårligere end gruppen af patienter, der ikke modtog bridging eller kun modtog stråleterapi. Se baselinekarakteristika i bilag. Median opfølgningstid var 18,2 måneder.

Studiet finder kun en statistisk signifikant forskel på 1-års OS-raten mellem patienter, der ikke modtog bridging-terapi overfor patienter, der modtog højdosis steroidbehandling.

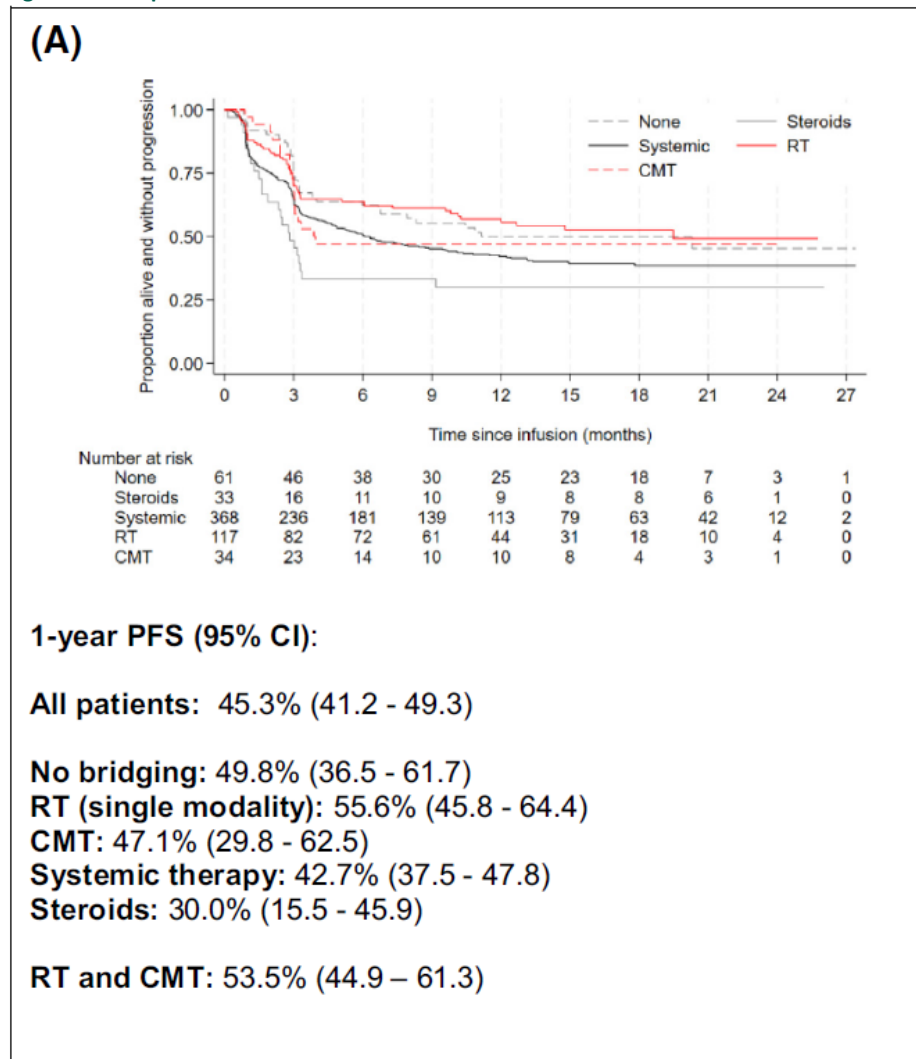


Figur 3. OS Kaplan-Meier-data fra Kuhn et al. 2024





Figur 4. PFS Kaplan-Meier data fra Kuhn et al. 2024



2.4 Sikkerhed

2.4.1 Sun et al. 2022 [1]

5 studier (n=875) evaluerede effekten af bridging-terapi på svær CRS, svær ICANS og andre toksiciteter med 588 patienter behandlet med bridging-terapi. De samlede resultater viser, at patienter, der havde behov for bridging-terapi, tenderede til at have en øget forekomst af grad ≥ 3 CRS: RR = 1,59 (95 % CI 0,92; 2,75) og havde en statistisk signifikant højere forekomst af grad ≥ 3 immun-effektorcelle associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS): RR = 1,43, (95 % CI: 1,10; 1,87).

Der var subtil heterogenitet i studierne ($I^2 = 0,0\%$ og $P = 0,421$, $I^2 = 0,0\%$ og $P = 0,501$, henholdsvis).



2.4.2 Kuhn et al. 2024 [2]

Forekomsten af grad ≥ 3 CRS var 5,2 % og grad ≥ 3 ICANS var 15,3 % og uden statistisk signifikant forskel mellem patienter, der modtog bridging-terapi, og patienter, der ikke gjorde.

3. Diskussion

Resultaterne indikerer, at overlevelsen er dårligere for patienter, der modtager bridging end patienter, der ikke modtager bridging, hvis der ikke skelnes mellem typer af forskellig bridging-terapi. Ligeledes indikerer data fra Sun et al., at patienter, der havde behov for bridging-terapi, tenderede til at have en øget forekomst af grad ≥ 3 CRS og grad ≥ 3 ICANS. Denne forskel ift. sikkerhed kunne dog ikke vises i Kuhn et al.

Det foreliggende datagrundlag stammer primært fra retrospektive observationelle studier eller enkeltarmede kliniske forsøg. Dvs. opstart af bridging-terapi vil være baseret på den behandlende læges skøn – og det vil som udgangspunkt indebære, at patienten vurderes at have en stor risiko for sygdomsprogression eller dårlig performance status. Det betyder, at der er en stor risiko for *confounding-by-indication*, da disse patienter vil have en dårligere prognose.

Dette skal dog sammenholdes med, at brugen af strålebehandling som bridging-terapi varierede fra 11 % til 32 % mellem centrene i Kuhn et al. og steg over tid fra 18,3 % (2018-2019) til 27,1 % (2021-2022; $p = 0,02$). Det indikerer, at behandlingspraksis ændrer sig, og at lymfom-læger i UK i stigende grad har anvendt stråling som proaktiv tumor *debulking* snarere end som begrænset brug til højrisiko, symptomatiske patienter.

Ikke desto mindre viser Kuhn et al., at gruppen, der kun har modtaget strålebehandling, har en større andel af patienter med: større tumorer; mere ekstranodal sygdom; højere LDH-niveau og lidt dårligere performance status end gruppen, der ikke har modtaget nogen bridging-terapi. Derimod er der lidt flere patienter i sygdomsstadie 3/4 i gruppen, der ikke har modtaget bridging-terapi. Samlet ville man på baggrund af risikoen for *confounding-by-indication* samt de øvrige prognostiske confoundere forvente en dårligere prognose for RT-bridgede patienter end for ikke-bridgede patienter.

Kuhn et al. finder dog, at 1-årsoverlevelsesraten for patienter, der kun har modtaget strålebehandling var 62 % (95 %: 53; 70) vs. 68 % (95 %: 56; 78) for patienter, der ikke har modtaget bridging-terapi og uden statistisk signifikant forskel, og 1-års PFS-raten for patienter, der kun har modtaget strålebehandling var 56 % (95 % CI: 46; 64) vs. 50 % (95 %: 37; 62) i gruppen, der ikke har modtaget bridging-terapi. Dette på trods af forskellen i ovennævnte prognostiske faktorer. Som kontrast var 1-års OS og PFS for gruppen, der alene fik steroidbehandling hhv. 41 % (95 % CI: 25; 56) og 30 % (95 % CI: 16; 46).



Patienter, der har modtaget anden bridging (kemoterapi og kombinationsbehandlinger), havde markant dårligere outcomes, men disse resultater er meget svære at tolke, idet en ikke kvantificerbar andel af de forværrede outcomes kan tilskrives et dårligere prognostisk udgangspunkt samt *confounding-by-indikation*.

Med forbehold for den begrænsede datakvalitet indikerer resultaterne fra Kuhn et al., at strålebehandling som bridging-terapi kan være et relevant tilbud til en gruppe af lymfompatienter. Værdien af kemoterapi/kombinationsbehandlinger er derimod uklar, og effektstørrelserne er behæftede med usikkerhed pga. de observationelle design og ubalancen i baselinekarakteristika.

Erfaringen med CAR-T-behandling er stigende, og det kan medføre, at praksis ændres gradvist, både hvad angår bridging-terapi, bivirknings håndtering og opstartskriterier. Ovenstående resultater bør derfor ses i lyset af en CAR-T-behandlingspraksis i udvikling.

4. Dansk klinisk praksis

4.1 Patientantal

I Medicinrådets anbefalingsrapport vedr. axi-cel til 2L DLBCL blev det estimeret, at 150 patienter om året vil være kandidater til 2. linjebehandling i dansk klinisk praksis. Heraf vil ca. 100 patienter ikke være egnede til ASCT, mens de resterende 50 patienter anses som ASCT-egnede.

Heraf vurderede Medicinrådet, at 60 % af patienterne er R/R indenfor 12 måneder efter fuldført førstelinjebehandling, hvilket svarer til, at der vil være 30 patienter pr. år, der forventes at være kandidater til behandling med axi-cel som 2. linjebehandling.

I den endelige anbefalingstekst for axi-cel til 2L står der, at anbefalingen kun gælder patienter i ECOG-performance status 0 og 1, samt patienter der ikke har behov for anden bridging-terapi end glukokortikosteroider før axi-cel-behandling.

Det betyder, at det ikke er alle 30 patienter, der har kunnet modtage behandling med axi-cel med nuværende anbefalingstekst, men nærmere 60-80 %. Dvs. at såfremt bridging-terapi ville kunne benyttes, estimerer Medicinrådet, at patientantallet vil stige med 20-40 %-point.

4.2 Status på hidtidig behandling med axi-cel i 2. linje

6 patienter er behandlet ved status medio maj 2024 – samt to patienter, som var leukafereret og hvor produktionen var i igangsat.

Fra leukaferese til hjemkomst af CAR-T-produkt er der gået:

29, 23, 22, 22 og 22 dage.



Fra leukaferese til infusion af CAR-T-produkt er der gået:

36, 35, 27 og 28 dage.

Én patient havde ikke modtaget infusion endnu, men det vurderedes, at der formentligt ville gå 48 dage, da patienten ikke havde været klar førend.



5. Referencer

1. Sun Z, Liu M. Systematic review and meta-analysis of the association between bridging therapy and outcomes of chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with large B cell lymphoma. *Cytotherapy*. 2022;24(9):940–53.
2. Kuhn A, Roddie C, Kirkwood AA, Chaganti S, Norman J, Lugthart S, et al. Outcome and feasibility of radiotherapy bridging in large B-cell lymphoma patients receiving CD19 CAR T in the UK. *Br J Haematol*. 2024;205(2):483–94.



6. Bilag

Baselinekarakteristik fra Kuhn et al.

TABLE 1 Baseline characteristics by BT approach.

	None N=74	Steroids N=39	Systemic N=435	RT only N=129	CMT N=40	Any RT N=169	p-value
Age, median (IQR)	62.0 (55-67)	58.0 (51-65)	62.0 (53-70)	60.0 (49-67)	62.0 (52-66.5)	60 (51-67)	0.21
Range	18-77	39-73	18-82	19-79	29-79	19-79	
Sex, N (%)							
Male	43 (58.9)	23 (59.0)	264 (60.8)	81 (62.8)	23 (57.5)	104 (61.5)	0.97
Female	30 (41.1)	16 (41.0)	170 (39.2)	48 (37.2)	17 (42.5)	65 (38.5)	
Missing/unknown	1	0	1	0	0	0	
Subtype, N (%)							
De novo LBCL	49 (67.1)	27 (69.2)	298 (68.7)	89 (69.0)	28 (70.0)	117 (69.2)	0.49
PMBL	3 (4.1)	1 (2.6)	15 (3.5)	6 (4.7)	2 (5.0)	8 (4.7)	
t-FL	17 (23.3)	10 (25.6)	89 (20.5)	28 (21.7)	7 (17.5)	35 (20.7)	
t-Other	4 (5.5)	1 (2.6)	20 (4.6)	6 (4.7)	0	6 (3.6)	
Richter's	0	0	12 (2.8)	0	3 (7.5)	3 (1.8)	
Missing/unknown	1	0	1	0	0	0	
COO, N (%)							
GCB	25 (58.1)	20 (66.7)	124 (61.1)	32 (50.0)	8 (57.1)	40 (51.3)	0.52
Non-GCB	18 (41.9)	10 (33.3)	79 (38.9)	32 (50.0)	6 (42.9)	38 (48.7)	
Missing/unknown	31	9	232	65	26	91	
Molecular subgroup, N (%)							
No	28 (71.8)	26 (76.5)	139 (67.5)	41 (63.1)	8 (57.1)	49 (62.0)	0.91
Double hit	4 (10.3)	3 (8.8)	21 (10.2)	7 (10.8)	1 (7.1)	8 (10.1)	
Double expressor	6 (15.4)	5 (14.7)	38 (18.4)	14 (21.5)	4 (28.6)	18 (22.8)	
Triple hit	0	0	6 (2.9)	3 (4.6)	1 (7.1)	4 (5.1)	
Triple expressor	1 (2.6)	0	2 (1.0)	0	0	0	
Missing/unknown	35	5	229	64	26	90	
Stage at approval, N (%)							
Stage 0-2	16 (30.8)	11 (28.9)	38 (15.3)	43 (38.7)	5 (17.2)	48 (34.3)	<0.001 ¹
Stage 3-4	36 (69.2)	27 (71.1)	210 (84.7)	68 (61.3)	24 (82.8)	92 (65.7)	
Missing/unknown	22	1	187	18	11	29	
ECOG PS at approval, N (%)							
0	34 (66.7)	18 (50.0)	82 (36.6)	37 (55.2)	3 (15.8)	40 (46.5)	<0.001 ²
1	17 (33.3)	18 (50.0)	142 (63.4)	30 (44.8)	16 (84.2)	46 (53.5)	
Missing/unknown	23	3	211	62	21	83	

TABLE 1 (Continued)

	None N=74	Steroids N=39	Systemic N=435	RT only N=129	CMT N=40	Any RT N=169	p-value
Bulk >7.5 cm at approval, N (%)							
No	43 (79.6)	29 (76.3)	186 (69.9)	57 (65.5)	13 (54.2)	70 (63.1)	0.15
Yes	11 (20.4)	9 (23.7)	80 (30.1)	30 (34.5)	11 (45.8)	41 (36.9)	
Missing/unknown	20	1	169	42	16	58	
Extra nodal sites, N (%)							
0-1 sites	50 (89.3)	29 (78.4)	189 (70.5)	72 (81.8)	16 (59.3)	88 (76.5)	0.004 ³
2+	6 (10.7)	8 (21.6)	79 (29.5)	16 (18.2)	11 (40.7)	27 (23.5)	
Missing/unknown	18	2	167	41	13	54	
LDH at approval, N (%)							
<ULN	10 (21.3)	6 (18.2)	33 (15.1)	10 (17.2)	0	10 (13.5)	0.24
>ULN	30 (63.8)	19 (57.6)	118 (53.9)	33 (56.9)	9 (56.3)	41 (56.8)	
>2ULN	7 (14.9)	8 (24.2)	68 (31.1)	15 (25.9)	7 (43.8)	22 (29.7)	
Missing/unknown	27	6	216	71	24	95	
IPI at approval, N (%)							
0-2	27 (61.4)	23 (62.2)	101 (43.9)	40 (58.8)	9 (56.3)	49 (58.3)	0.038 ⁴
3+	17 (38.6)	14 (37.8)	129 (56.1)	28 (41.2)	7 (43.8)	35 (41.7)	
Missing/unknown	30	2	205	61	24	85	
More than 2 previous lines, N (%)							
No	36 (64.3)	22 (57.9)	158 (59.2)	62 (72.1)	22 (81.5)	84 (74.3)	0.057
Yes	20 (35.7)	16 (42.1)	109 (40.8)	24 (27.9)	5 (18.5)	29 (25.7)	
Missing/unknown	18	1	168	43	13	56	
Previous SCT, N (%)							
No	42 (84.0)	32 (84.2)	191 (80.6)	60 (82.2)	15 (83.3)	75 (82.4)	0.95
Auto	7 (14.0)	5 (13.2)	41 (17.3)	13 (17.8)	3 (16.7)	16 (17.6)	
Allo	1 (2.0)	1 (2.6)	5 (2.1)	0	0	0	
Missing/unknown	24	1	198	56	22	78	
Refractory to CHOP, N (%)							
No	24 (51.1)	14 (38.9)	86 (42.2)	27 (44.3)	6 (42.9)	33 (44.0)	0.82
Yes	23 (48.9)	22 (61.1)	118 (57.8)	34 (55.7)	8 (57.1)	42 (56.0)	
Missing/unknown	27	3	231	68	26	94	

TABLE 1 (Continued)

	None N=74	Steroids N=39	Systemic N=435	RT only N=129	CMT N=40	Any RT N=169	p-value
HCT CI, N (%)							
0-2	46 (95.8)	31 (86.1)	195 (91.5)	59 (96.7)	13 (86.7)	72 (94.7)	0.22
3+	2 (4.2)	5 (13.9)	18 (8.5)	2 (3.3)	2 (13.3)	4 (5.3)	
Missing/unknown	26	3	222	68	25	93	

Note: Differences for RT group: ¹stage higher in systemic group compared to RT and CMT groups; $p < 0.001$ and $p < 0.024$; ²ECOG higher in systemic and CMT groups compared to RT ($p = 0.007$) and ($p = 0.002$); ³Two or more extra-nodal sites more common for systemic patients compared to RT ($p = 0.038$) and CMT ($p = 0.016$); ⁴IPI higher for systemic patients compared to RT ($p = 0.031$).
Abbreviations: CMT, combined modality treatment; COO, cell-of-origin; HCT CI, haematopoietic cell transplantation comorbidity index; IPI, International prognostic index; PMBL, primary mediastinal B-cell lymphoma; RT, radiotherapy; SCT, stem cell transplant; t-FL, transformed follicular lymphoma.

KUHN ET AL.

BJHaem

BJHaem

RADIOGRAPHY BRIDGING FRONTIERS



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	27. november 2024	Godkendt af Medicinrådet.



8. Søgetermer anvendt i EMBASE

No.	Query	Results	Date
#11	#10 AND 'controlled study'/de	116	10-06-2024
#10	#8 NOT #9	210	10-06-2024
#9	'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it OR 'case report'/de OR 'case report':ti	863376 1	10-06-2024
#8	#3 AND #6 AND #7	237	10-06-2024
#7	'bridging therapy'/de OR bridging:ti	14886	10-06-2024
#6	#4 OR #5	18613	10-06-2024
#5	'car t':ti OR cart:ti OR 'car t':kw	16085	10-06-2024
#4	'chimeric antigen receptor t-cell'/mj OR 'chimeric antigen receptor immunotherapy'/mj OR 'chimeric antigen receptor':ti	11107	10-06-2024
#3	#1 OR #2	221621	10-06-2024
#2	lymphoma*:ti OR 'b cell malignanc*':ti OR dlbcl:ti OR lbcl:ti	181057	10-06-2024
#1	'non-hodgkin lymphoma'/exp/mj	151492	10-06-2024

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk