



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2019005725

Datum 7 maart 2019  
Betreft Pakketadvies axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)

**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**

2019005725

Geachte heer Bruins,

Zorginstituut Nederland heeft de beoordeling van axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie afgerond. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) is door u voor deze indicatie in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen geplaatst.

Het Zorginstituut heeft axi-cel beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup> effectiviteit,<sup>2</sup> kosteneffectiviteit,<sup>3</sup> noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de integrale weging van deze pakketcriteria. 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. Het Zorginstituut wordt daarbij geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit en de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging. Tevens zijn belanghebbende partijen tijdens het proces geconsulteerd.

**Integrale weging pakketcriteria en pakketadvies**

Axi-cel voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' bij bovengenoemde indicatie.

Axi-cel is een gepersonaliseerde immuuntherapie die erop gericht is het eigen immuunsysteem van patiënten met hematologische tumoren te stimuleren om de kankercellen te herkennen en te elimineren. Het betreft een, in principe eenmalige, genterapeutische behandeling (aanpassing van het DNA van lichaamseigen T-cellen). De therapie is bedoeld voor een subgroep van kankerpatiënten waarbij sprake is van een hoge ziektelast (0,83 op een schaal

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>2</sup> Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

van 0-1), mede doordat er voor deze subgroep van patiënten geen effectieve behandeling meer beschikbaar is en daardoor na één jaar nog maar 17% in leven is.

Eenmalige infusie van axi-cel leidt tot een geschatte mediane overlevingswinst van 11,1 maanden ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. Hoewel deze geschatte overlevingswinst door de indirecte vergelijking onzeker is, valt het geschatte effect van axi-cel ruim binnen de normen voor klinische relevantie. Daarmee lijkt het erg onwaarschijnlijk dat het werkelijke overlevingsverschil kleiner is dan hetgeen als klinisch relevant wordt beschouwd. Deze conclusie wordt verder ondersteund doordat uit een recente publicatie blijkt dat na twee jaar circa 50% van de patiënten nog in leven is.

Toediening van ax-cel is geassocieerd met een hoog risico op ernstige ongunstige effecten. Gezien de ernst van de aandoening en de behandelbaarheid, lijken deze echter aanvaardbaar.

De kosten van een eenmalige infusie van axi-cel zijn €327.000 (incl. conditionerende chemotherapie). Omdat de schatting van het aantal patiënten uiteenloopt, heeft het Zorginstituut een 'laag' en een 'hoog' scenario (in geval van snelle certificatie van behandelcentra) berekend voor de budget impact. Voor het lage scenario, met 90 patiënten, zijn de meerkosten ten opzichte van behandeling met de bestaande middelen, drie jaar na introductie €29.3 miljoen euro. Voor het hoge scenario, met 135 patiënten, komt dit uit op €43.9 miljoen euro. Hierbij bestaat onzekerheid over meerdere aspecten, zoals: patiëntenaantallen, de verdeling van patiënten over verschillende behandellijnen en marktpenetratie (door o.a. certificatieprocedures en capaciteit bij behandelcentra)

Wij signaleren dat er momenteel verschillende studies lopen om de effectiviteit van axi-cel bij nieuwe indicaties te onderzoeken. De budget impact kan daardoor in de toekomst aanzienlijk stijgen. Twee studies daarvan bestuderen de toepassing in een eerdere behandellijn van DLBCL, namelijk na de eerstelijns systemische therapie in plaats van de tweede.

Het Zorginstituut heeft geoordeeld dat de door de fabrikant aangeleverde analyse voor de kosteneffectiviteit van onvoldoende methodologische kwaliteit is. Het gehanteerde model is minder geschikt, door het ontbreken van voldoende gegevens over de overleving op langere termijn. Wel kan worden opgemerkt dat bij gebruik van standaardmethododes voor survival analyses de ICER zeer onzeker is en varieert van €46.048/QALY tot aan €600.262/QALY (óf zelfs dominantie van de standaardbehandeling, oftewel standaardbehandeling is goedkoper en effectiever).

Omdat voldoende gegevens over de overleving op langere termijn op dit moment nog ontbreken, kan geen betrouwbare schatting worden gemaakt van de kosteneffectiviteit. De kans is echter aanzienlijk dat de werkelijke ICER van axi-cel de relevante referentiewaarde, die geldt voor deze ernstige ziekte, van €80.000/QALY zal overschrijden. Om die reden adviseren wij u axi-cel niet op te nemen in het verzekerde pakket, tenzij er een prijsverlaging overeengekomen kan worden. Wij kunnen echter niet aangeven met welk percentage de prijs zou moeten dalen om een kosteneffectieve inzet mogelijk te maken. Vanwege de onzekerheid over het effect op de langere termijn en omdat het gaat om een eenmalige behandeling lijkt een pay for performance afspraak een goede optie.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I  
Oncologie  
**Datum**  
7 maart 2019  
**Onze referentie**  
2019005725

Vooral ook omdat de behandelaren hebben aangegeven een landelijke tumorboard te gaan instellen en de patiënten te gaan vervolgen en te registreren via reeds bestaande registraties van IKNL en EBMT bij instroom in het pakket. Wij geven u in overweging de hoogte van de vergoeding te koppelen aan de zekerheid van het effect op langere termijn. Daarnaast adviseren wij u om bij afspraken over de duur van een prijsarrangement rekening te houden met de mogelijke komst van concurrerende middelen, zodat zorgverzekeraars hiermee rekening kunnen houden bij hun inkoopbeleid.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg I  
Oncologie  
**Datum**  
7 maart 2019  
**Onze referentie**  
2019005725

Het Zorginstituut, gehoord de ACP, benadrukt dat axi-cel al tijdens de periode van onderhandeling beschikbaar zou moeten komen. Het gaat immers om een effectieve therapie, die voor een deel van de patiënten mogelijk curatief is.

### **Evaluatie**

Indien axi-cel op basis van de uitkomst van de prijsonderhandeling in het verzekerde pakket zal instromen, zal het Zorginstituut het gebruik actief volgen. Wij zullen u in 2022 informeren over het resultaat van deze metingen. Wij zullen dat doen aan de hand van de door de beroepsgroep bijgehouden gegevens in een (internationale) register) Zorginstituut Nederland kijkt hierbij naar de volgende punten:

- De overeenkomst van de oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten met het feitelijk behandelde aantal;
- De kostenontwikkeling ten opzichte van de oorspronkelijke raming, onderdeel daarvan vormt de monitoring van het werkelijke prijsniveau van axi-cel;
- Zorggebruik ten behoeve van een toets op de uitgangspunten van gepast gebruik.

Indien uit deze monitoring signalen naar voren komen die sterk afwijken van de huidige ramingen kan dit aanleiding zijn voor het Zorginstituut om opnieuw de positie van axi-cel te beoordelen.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Bijlagen:** Farmacotherapeutisch rapport axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)  
Budget impact analyse axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)  
Farmaco-economisch rapport axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)  
ACP advies



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport axicabtagene  
ciloleucel (Yescarta®) voor volwassenen met  
recidiverend of refractair DLBCL en PMBCL na  
twee of meer lijnen systemische therapie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 18 december 2018  
Status definitief



## Colofon

Zaaknummer	2018032653
Volgnummer	2018041767
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mw. dr. S. Weinreich
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon-1**

### **Afkortingen-5**

### **Samenvatting-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 Beschrijving van de geïncludeerde studies-19
- 3.3 Gunstige effecten-22
- 3.4 Ongunstige effecten-26
- 3.5 Ervaring-31
- 3.6 Toepasbaarheid-32
- 3.7 Gebruiksgemak-34
- 3.8 Eindconclusie therapeutische waarde/stand van de wetenschap en praktijk-35

#### **4 Literatuur-37**

#### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies-39**

#### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies-41**

#### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden-43**

#### **Bijlage 4: Overzicht literatuursearch-45**





## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
axi-cel	axicabtagene ciloleuceel
ASCT	autologe stamceltransplantatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CAR	chimeric antigen receptor
CZS	centraal zenuwstelsel
DLBCL	diffuus grootcellig B-cellymfoom
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
HR	Hazard ratio
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IPI	International Prognostic Index
PMBCL	primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom
R-CHOP	rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine, prednisolon
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
R-HDCT	rituximab met hoog gedoseerde chemotherapie
R-PECC	rituximab, etoposide, chloorambucil, lomustine, prednisolone
r/r	recidiverend of refractair
SCT	stamceltransplantatie
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
(T)FL	(getransformeerd) folliculair lymfoom
WGRCML	Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma
WHO	Wereld Gezondheidsorganisatie



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van axicabtagene ciloleucel bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) is daarbij vergeleken met 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 en PMBCL zijn agressieve B-cel lymfomen. 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)).

Het bewijs over axicabtagene ciloleucel (axi-cel) komt uit de 1-armige ZUMA-1 trial. Het bewijs over chemotherapie (+SCT) komt uit de SCHOLAR studie, een retrospectieve selectie van patiënten uit verschillende registers en trials. Een rechtstreekse vergelijking van de studies levert geen betrouwbare schatting op van het effect van axi-cel op overleving t.o.v. de gebruikelijke behandeling. De kwaliteit van het bewijs is zeer laag. Wel is het zo dat alle geschatte effecten van axi-cel ruim binnen de normen vallen voor klinische relevantie, voor zover die beschikbaar zijn. Het Zorginstituut acht de gunstige effecten van axi-cel klinisch relevant t.o.v. die van chemotherapie (+SCT).

Axi-cel geeft een hoge incidentie van ongunstige effecten, waaronder cytokine release syndrome. De ongunstige effecten van axi-cel zijn vaak ernstig maar kunnen wel behandeld worden. Verschillende maatregelen worden genomen om de risico's van de ongunstige effecten te beperken. Er is geen vergelijking gemaakt tussen de ongunstige effecten van axi-cel en chemotherapie (+SCT). Echter, gelet op de behandelbaarheid van de ongunstige effecten van axi-cel, het instellen van risicobeperkende maatregelen en de ernst van de ziekte vindt het Zorginstituut de ongunstige effecten van axi-cel acceptabel.

De ervaring met axi-cel is beperkt. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van axi-cel zijn acceptabel.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom, na twee of meer lijnen systemische therapie axicabtagene ciloleucel een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van chemotherapie (+SCT).

Axicabtagene ciloleucel bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom, na twee of meer lijnen systemische therapie voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk en is daarmee een te verzekeren prestatie.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 17 december 2018.*

## 1 Inleiding

### 1.1 Achtergrond

#### 1.1.1 Pathofysiologie Aandoening

DLBCL en PMBCL behoren tot de non-Hodgkin lymfomen, 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 ook verschillen. Het klinische beeld van non-Hodgkin lymfoom is eveneens heterogeen.<sup>[1]</sup> DLBCL en PMBCL zijn beide agressieve lymfomen van rijpe B-cellen.<sup>[2-4]</sup>

De nomenclatuur en classificatie van DLBCL en PMBCL varieert in de literatuur. De classificatie van de WHO uit 2016 onderscheidt diverse types DLBCL o.a. het zogeheten 'DLBCL, not otherwise specified', het PMBCL (ook wel genoemd primair mediastinaal DLBCL), het primair DLBCL van het centraal zenuwstelsel (CZS) en T-cel/histiocytenrijk DLBCL.<sup>[5]</sup> Dit rapport beperkt zich tot de eerste twee ziektebeelden, die verder aangeduid zullen worden als DLBCL en PMBCL.

DLBCL ontstaat meestal in de lymfeklieren.<sup>[6]</sup> Bij PMBCL is het lymfoom meestal beperkt tot de thoraxholte. Waarschijnlijk ontstaat PMBCL vanuit de thymus.<sup>[7]</sup> Voor de meeste non-Hodgkin lymfomen is geen specifieke oorzaak aan te wijzen. Een accumulatie van genetische afwijkingen in de cel speelt kan een rol spelen. Mogelijke risicofactoren voor non-Hodgkin lymfoom zijn bepaalde virale of bacteriële infecties, aangeboren of verworven immunologische dysfunctie en een familiegeschiedenis van lymfocyttaire maligniteit.<sup>[1]</sup>

#### 1.1.2 Symptomen

De vaakst voorkomende symptomen van non-Hodgkin lymfomen zijn gezwollen lymfeklieren, gewichtsverlies, gebrek aan eetlust, koorts, nachtelijk zweten.<sup>[8]</sup> Bij PMBCL zijn systemische symptomen zeldzamer. Hoest en versnelde ademhaling staan op de voorgrond bij de klinische presentatie.

De diagnose van DLBCL en PMBCL wordt gesteld op basis van lichamelijk onderzoek, een lymfeklierbiopsie (met histologisch, immunohistochemisch en moleculair-genetisch onderzoek) en eventueel een beenmergbiopsie. De staging van de ziekte gebeurt m.b.v. bloedonderzoek (bloedbeeld en dragerschap van bepaalde virussen), een PET-CT-scan en laboratoriumonderzoek naar lever- en nierfunctie.<sup>[9, 10, 8]</sup>

#### 1.1.3 Incidentie / Prevalentie

DLBCL is een van de vaakst voorkomende, agressieve non-Hodgkin lymfomen.<sup>[6]</sup> In Nederland is de incidentie ongeveer 1200 gevallen per jaar. <sup>[5]</sup> De mediane leeftijd bij diagnose is 70 jaar. DLBCL komt vaker voor bij mannen dan vrouwen (55% versus 45%). Sinds 1989 is de incidentie sterk gestegen. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn de toenemende vergrijzing en verbeterde diagnostische technieken.<sup>[5]</sup>

PMBCL is veel zeldzamer dan DLBCL.<sup>[9]</sup> Het treft met name jongvolwassenen (mediane leeftijd 35), vaker vrouwen dan mannen.<sup>[3]</sup>

#### 1.1.4 Ernst

De standaard eerstelijnsbehandeling is R-CHOP (rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine, prednisolon). De 3-jaarsoverleving voor DLBCL na R-CHOP varieert van 59% tot 91% bij respectievelijk de hoogste en laagste risicoklassen (zie Tabel 2 voor toelichting).<sup>[9]</sup> Studies naar PMBCL vonden een 5-jaarsoverlevings van 79% tot 90% na eerstelijnsbehandeling met R-CHOP (de

standaardbehandeling).<sup>[3]</sup> De PMBCL studies verschilden onderling in de vertegenwoordiging van patiënten uit verschillende risicoklassen.

In Nederland geneest ongeveer 60% van de DLBCL-patiënten na eerstelijns immuno-chemotherapie (R-CHOP).<sup>[11]</sup> Toch zal 20 tot 50% van de patiënten recidiverend/refractair zijn na eerstelijnsbehandeling. Van deze groep reageert slechts 30 tot 40% op tweedelijnsbehandeling waarin autologe stamceltransplantatie (ASCT) eventueel wordt toegepast. Ongeveer 50% krijgt uiteindelijk relaps na ASCT.<sup>[12]</sup> De prognose is sowieso zeer slecht voor patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT. Dit kan zijn omdat zij geen remissie bereiken op re-inductie chemotherapie, of een recidief hebben kort na ASCT, of vanwege hun leeftijd of conditie.<sup>[11]</sup> De kwaliteit van leven van bij patiënten met recidief of refractaire ziekte is waarschijnlijk laag: een onderzoek schatte de utiliteit op ongeveer 0,3.<sup>[13]</sup> Dit rapport gaat er van uit dat de ernst van PMBCL in grote lijnen vergelijkbaar is met die van DLBCL.

De volgende sectie bespreekt klinische classificaties van lymfoompatiënten. ECOG performance status beschrijft de lichamelijke mogelijkheden van de patiënt en diens behoefte aan hulp, zie Tabel 1.<sup>[14]</sup>

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 ambulant 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.

De International Prognostic Index (IPI) wordt gescoord aan de hand van het aantal risicofactoren:

- leeftijd >60 jaar
- uitgebreid stadium (III/IV)
- extranodale betrokkenheid
- ECOG performance status >2
- serum LDH > normaal

IPI wordt vervolgens in vier risicoklassen worden verdeeld, zie Tabel 2.<sup>[9, 10]</sup>

Tabel 2. Risicoklassen en IPI

Risicoklasse	Aantal IPI-risicofactoren
laag	0-1
laag-intermediair	2
hoog-intermediair	3
hoog	4-5

De staging (I-IV, minst tot meest uitgebreid) beschrijft of het lymfoom zich beperkt tot de lymfatische gebieden, het aantal aangedane gebieden en de lokalisatie aan één dan wel beide kanten van het diafragma (Ann Arbor Staging Classification).<sup>[10]</sup>

#### *1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Informatie over de standaardbehandeling staat in de HOVON en ESMO richtlijnen. De gebruikelijke behandeling in Nederland is verder toegelicht door een Nederlandse expert, namens HOVON.

##### HOVON richtlijn

Volgens de HOVON richtlijn is de standaardbehandeling van DLBCL en PMBCL vergelijkbaar.<sup>[9]</sup> Dit uitgangspunt zal aangehouden worden in de rest van dit rapport. De eerstelijnsbehandeling bevat in ieder geval R-CHOP. In de tweede lijn wordt ook behandeling op basis van rituximab en chemotherapie toegepast, waarbij fitte patiënten bij responderende ziekte in aanmerking komen voor autologe SCT. De HOVON richtlijn geeft geen concrete aanbevelingen voor de behandeling na de tweede lijn.

##### ESMO richtlijn

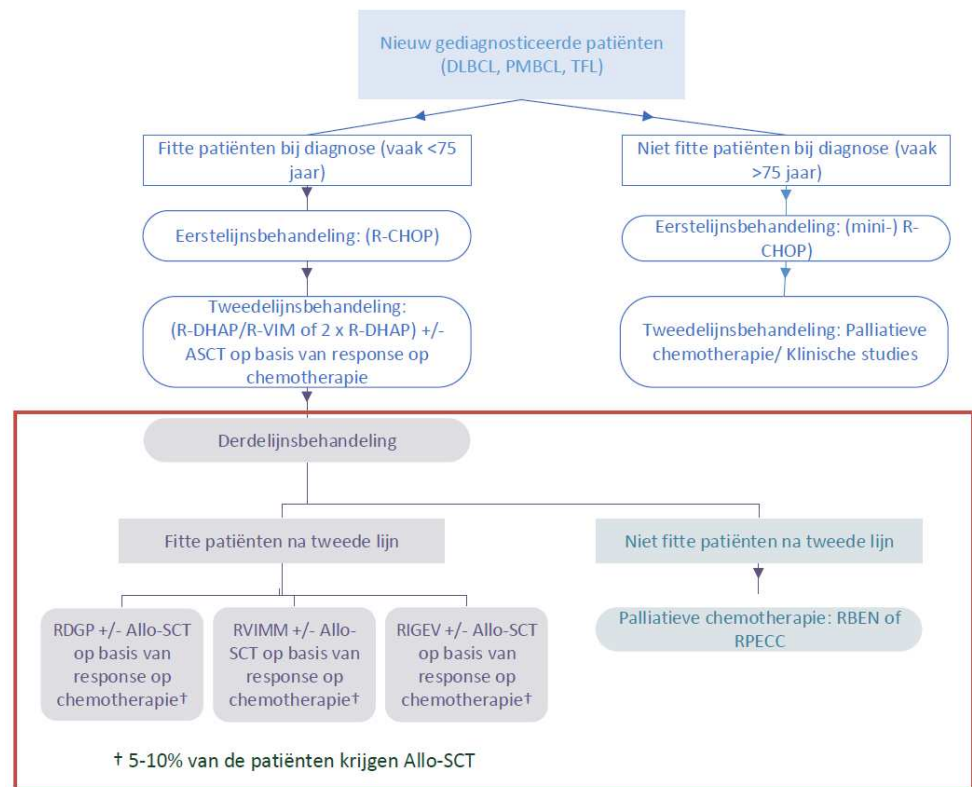
De ESMO richtlijn komt grotendeels overeen met de HOVON richtlijn. Het belangrijkste verschil is dat de ESMO richtlijn allogene SCT noemt als optie voor patiënten met relaps of recidief na twee eerdere behandellijnen.<sup>[10]</sup>

##### De Nederlandse praktijk

Een Nederlandse expert heeft namens HOVON de gebruikelijke behandeling in Nederland omschreven.<sup>[15]</sup> 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 en PMBCL in Nederland<sup>[15]</sup>



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

De eerste twee behandelingslijnen 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.<sup>[16]</sup>

### Beschouwing

Volgens de Nederlandse (HOVON) en internationale (ESMO) richtlijnen is de standaard eerstelijns behandeling R-CHOP en de standaard tweedelijns behandeling, indien mogelijk, autologe SCT. 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 SCT. Voor de leesbaarheid wordt dit afgekort als chemotherapie (+SCT).

#### *1.1.6 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) dispersie voor infusie*

##### 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Axi-cel is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie.

##### Toelichting over de aard van het product

Om axi-cel te produceren worden de eigen T-cellen van patiënten onttrokken via leukaferese. Vervolgens worden deze cellen ex vivo getransduceerd met een anti-CD19 CAR-transgenbevattende retrovirale vector. Deze getransduceerde T-cellen worden enkele dagen in aanwezigheid van interleukine (IL)-2 geëxpandeerd, gewassen en gecryopreserveerd. Nadat de patiënt is voorbehandeld met lymfodepletie-chemotherapie kunnen vervolgens de eigen (autologe) CAR-T-cellen (axi-cel) teruggeplaatst worden in de patiënt via intraveneuze infusie.

##### 1.1.6.2 Dosering

Axi-cel is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik.

Een enkelvoudige dosis axi-cel bevat  $2 \times 10^6$  CAR-positieve levensvatbare T-cellen per kg lichaamsgewicht (of maximaal  $2 \times 10^8$  CAR-positieve levensvatbare T-cellen voor patiënten van 100 kg of meer) in ongeveer 68 ml dispersie in een infuuszak.

Axi-cel moet worden toegediend in een gekwalificeerde klinische instelling. Voorafgaand aan de infusie moeten er minimaal vier doses tocilizumab (een antagonist van de interleukine-6-receptor), voor gebruik in geval van cytokine-release-syndroom, en noodhulpapparatuur beschikbaar zijn.

##### *Voorbehandeling (lymfodepletie-chemotherapie)*

- Een lymfodepletie-chemotherapie die bestaat uit  $500 \text{ mg/m}^2$  intraveneus cyclofosfamide en  $30 \text{ mg/m}^2$  intraveneus fludarabine dient op de 5<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> dag voorafgaand aan infusie van axi-cel te worden gegeven.

##### *Premedicatie*

- 500-1000 mg paracetamol oraal en 12,5 mg intraveneus of oraal difenhydramine (of gelijkwaardig) ongeveer 1 uur voorafgaand aan infusie van axi-cel wordt aanbevolen.
- Profylactisch gebruik van systemische steroïden wordt niet aanbevolen aangezien dit de werking van axi-cel kan verstoren.

##### *Controle*

- Patiënten dienen de eerste 10 dagen na infusie dagelijks gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van mogelijk cytokine-release-syndroom (CRS), neurologische voorvallen en andere toxiciteiten. Artsen dienen gedurende de eerste 10 dagen na infusie of bij de eerste tekenen of symptomen van CRS en/of neurologische voorvallen een ziekenhuisopname in overweging te nemen.
- Als de eerste 10 dagen na de infusie zijn verstreken, moet de patiënt naar oordeel van de arts worden gecontroleerd.
- Patiënten dienen te worden geïnstrueerd gedurende minstens 4 weken na infusie in de buurt van een gekwalificeerde klinische instelling te blijven.

#### 1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Axi-cel, een product voor immunotherapie met gemodificeerde autologe T-cellen, bindt aan kankercellen die CD19 tot expressie brengen en normale B-cellen. Na binding van anti-CD19 CAR T-cellen aan doelcellen die CD19 tot expressie brengen, activeren de CD28- en CD3zeta-costimulerende domeinen de neerwaartse signaaltransductieroutes die leiden tot activatie van T-cellen, proliferatie, acquisitie van effectorfuncties en secretie van inflammatoire cytokinen en chemokinen. Deze opeenvolgende gebeurtenissen leiden tot apoptose en necrose van doelcellen die CD19 tot expressie brengen.

#### 1.1.6.4 Bijzonderheden

Axi-cel kreeg in 2014 de status van weesgeneesmiddel voor DLBCL, PMBCL en getransformeerd folliculair lymfoom (TFL). Recent gaf de EMA aan dat TFL gezien kan worden als onderdeel van DLBCL.<sup>[4]</sup> In lijn hiermee spreekt de SmPC niet van TFL maar 'DLBCL voortvloeiend uit folliculair lymfoom'.<sup>[17]</sup>

Axi-cel is geregistreerd als 'advanced therapy medicinal product'.

## 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

### 1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom, na twee of meer lijnen systemische therapie vergeleken met chemotherapie (+SCT)?

### 1.2.2 Patiëntenpopulatie

Patiënten met DLBCL of PMBCL met refractaire of recidiverende ziekte na minstens twee lijnen van systemische behandeling.

### 1.2.3 Interventie

Axi-cel

### 1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

Chemotherapie (+SCT)

### 1.2.5 Relevante uitkomstmaten

Een cruciale maat voor gunstige effecten is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van algehele overleving (OS). Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak, beschouwen we als een surrogaat uitkomstmaat voor overleving. Indien er doorslaggevende gegevens over OS beschikbaar zijn, zal rapportage van PFS slechts descriptief zijn.

Kwaliteit van leven is ook een cruciale maat van gunstige effecten. Deze wordt bij voorkeur gemeten met een generiek en een ziektespecifiek instrument.

Een cruciale maat voor ongunstige effecten is het percentage patiënten met ongunstige voorvallen van graad 3 of hoger. Staken van de behandeling is niet van toepassing omdat axi-cel eenmalig wordt gegeven.

### 1.2.6 Relevante follow-up duur

De EPAR vermeldt één illustratief overlevingscijfer bij refractaire DLBCL of relaps, namelijk een mediane algehele overleving van 10 maanden of korter.<sup>[4]</sup> De relevante follow-up duur voor studies is dus minimaal 10 maanden.

### *1.2.7 Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Blinding tussen de gebruikelijke behandeling en axi-cel is niet mogelijk, onder andere vanwege het voorbehandeltraject voor axi-cel. Omdat de cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit, overleving, objectief is, is dit geen bron voor bias. Gecontroleerd onderzoek (en daarmee randomisatie) is lastig uit te voeren bij deze indicatie, omdat de gebruikelijke behandeling (de controle) zoveel varianten heeft. Observationeel onderzoek is dus acceptabel bij deze indicatie.



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

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

- klinische trials met CAR-T bij r/r DLBCL
- recente, systematische reviews over de behandeling van r/r DLBCL

De zoektermen zijn vermeld in Bijlage 4.

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode van de vijf jaar voorafgaand aan 8 september 2018.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom, na twee of meer lijnen systemische therapie: ESMO, HOVON.

### 2.3 Selectiecriteria

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

Studies met axi-cel of andere CAR-T behandelingen bij r/r DLBCL en PMBCL zijn geïncludeerd, evenals systematische reviews naar behandelingen voor r/r DLBCL en PMBCL.

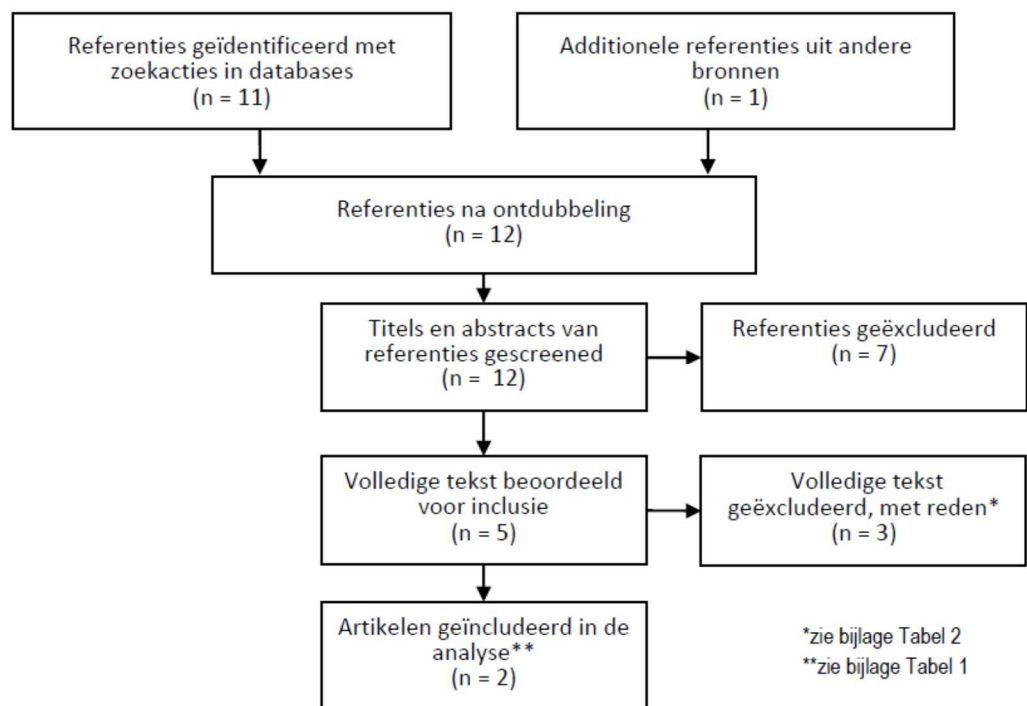


## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteerde in 12 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De PRISMA flowchart (Figuur 2) geeft het selectieproces weer.

Figuur 2. Flowchart literatuursearch



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

Er zijn 2 studies geïncludeerd: 'ZUMA-1' (Neelapu 2017)<sup>[18]</sup> en 'SCHOLAR' (Crump 2017)<sup>[12]</sup>. Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksoptzet, namelijk ROBINS-I (Risk of bias in non-randomized studies of interventions).<sup>[19]</sup> Vervolgens is de kwaliteit van het bewijs beschreven volgens de GRADE-methode. Terwijl de beoordeling van axi-cel door het Zorginstituut in de afrondende fase was, is een artikel gepubliceerd over de effecten van axi-cel op de langere termijn.<sup>[20]</sup> De belangrijkste nieuwe informatie hieruit wordt besproken in de discussie secties over gunstige en ongunstige effecten.

### 3.2 Beschrijving van de geïncludeerde studies

#### ZUMA-1<sup>[4, 18]</sup>

Dit is een multicenter, internationale, 1-armige trial met axi-cel. Patiënten zijn geworven uit de Verenigde Staten en Israël.

De belangrijkste inclusiecriteria waren:

-DLBCL waaronder PMBCL en getransformeerd folliculair lymfoom



-refractoir, gedefinieerd als progressieve ziekte (PD) of stabiele ziekte (SD) als beste respons op meest recente chemotherapie, of relaps binnen 12 maanden na autologe SCT  
 -ECOG PS 0-1 op baseline

De trial is uitgevoerd in 2 fases. Fase 1 betrof een korte follow-up van de eerste 9 geïncludeerde patiënten (waarvan 7 behandeld).<sup>[21]</sup> Fase 2 includeerde 111 additionele patiënten (waarvan 101 behandeld met axi-cel).

Tabel 3 geeft een overzicht van de rapportages over de effecten van axi-cel in het artikel van Neelapu en beschreven in de EPAR. De beoordeling van gunstige en ongunstige effecten zal zich richten op bewijs met de langste observatietijd met het grootste aantal patiënten en, indien mogelijk, de ITT populatie (gearceerde cellen). De ITT populatie heeft de voorbereidende leukaferese ondergaan. De mITT populatie is behandeld met axi-cel.

Tabel 3 Overzicht van rapportages over de effecten van axi-cel uit ZUMA-1

	bron	
	Neelapu 2017 <sup>[18]</sup>	EPAR <sup>[4]</sup>
Gunstige effecten		
Fase 2 patiënten ≥ 6 mnd FU (med 8,7)	mITT n=101	
Fase 2 patiënten ≥1 jaar FU (med 15,1)		ITT n=111
Fase 1 + 2 patiënten ≥1 jaar FU (med 15,4)	mITT n=7+101=108	
Ongunstige effecten		
Fase 2 patiënten ≥ 6 mnd FU (med 8,7)	mITT n=101	
Fase 1 + 2 patiënten ≥1 jr FU (med 15,1)		mITT n=7+101=108

Gearceerd: populaties opgenomen in Tabel 5 en de sectie Ongunstige Effecten.

FU=follow-up; mediaan

ITT=intention to treat. Dit zijn patiënten die de voorbereidende leukaferese hebben ondergaan.

mITT=modified ITT. Dit zijn patiënten behandeld met axi-cel.

De volgende uitkomsten zijn gemeten in ZUMA-1:

Primair- ORR (volgens IWG criteria, beoordeeld door lokale onderzoekers).

Secundair- ORR (IWG criteria, centraal beoordeeld), responsduur (lokaal en centraal), PFS (lokaal en centraal), OS, ongunstige effecten.

#### SCHOLAR<sup>[12, 15, 4]</sup>

Deze studie is een retrospectieve analyse van een deel van de patiënten in 2 internationale RCT's en 2 Amerikaanse registers. De populatie betreft patiënten met DLBCL waaronder PMBCL en getransformeerd folliculair lymfoom. Patiënten moesten refractair zijn, op basis van PD of SD als beste respons op enige lijn van therapie, of zij moesten een relaps hebben gehad ≤12 maanden na ASCT.

Een belangrijk verschil met ZUMA-1 was de classificatie van r/r status. In ZUMA-1

ging het om de laatste (meest recente) keer dat de patiënt r/r was. In SCHOLAR was er in de eerste instantie geen uniforme specificatie of het ging om de eerste of laatste (meest recente) keer dat de patiënt r/r was (Tabel 4, derde kolom). Pas in een gestandaardiseerde analyse zijn de SCHOLAR patiënten gecategoriseerd naar de laatste keer dat zij r/r waren (Tabel 4, vierde kolom). De laatste kolom beschrijft de populatie van het zogenaamde 'worst-case' scenario. Hierbij zijn patiënten met de volgende kenmerken geëxcludeerd uit de SCHOLAR populatie: ECOG 2-4 of onbekend, en/of baseline beoordeling langer geleden dan 3 maanden voordat refractaire ziekte werd vastgesteld.

Covariaten waaronder ECOG Performance Status zijn gemeten bij randomisatie in de RCT's en bij diagnose, en soms ook later, in de registers. De uitkomstmaten waren respons en overleving. In eerste instantie zijn 861 patiënten geïdentificeerd; na verificatie zijn 636 geïnccludeerd. Voor een gestandaardiseerde analyse van overleving waren er gegevens van 497 patiënten.

Tabel 4 geeft een overzicht van de kenmerken van de patiënten in ZUMA-1 en SCHOLAR.

Tabel 4 Patiëntkenmerken in de ZUMA-1 en SCHOLAR studies

	ZUMA-1 <sup>[21, 22, 18]</sup> fase 2 (n=101 mITT) <sup>a</sup>	SCHOLAR voor primaire analyse (n=636)	SCHOLAR gestandaardiseerd (n=497) <sup>[4]</sup>	SCHOLAR 'worst case' (n=?) <sup>g</sup>
<b>Primaire diagnose</b>				
DLBCL	76%	87%	88%	?
PMBCL	8%	2%	<sup>e</sup>	?
TFL	16%	4%	<sup>e</sup>	?
Missing/onbekend	-	7%	<sup>e</sup>	?
<b>Leeftijd</b> (mediaan, range)	58 (23, 76)	55 (19, 81)	55 (19, 81)	?
<b>ECOG PS<sup>b</sup></b>				
0-1	100%	73%	226 (45%) <sup>f</sup>	100%
2-4	-	14%	55 (11%) <sup>f</sup>	-
missing	-	13%	216 (43%) <sup>f</sup>	-
<b>IPI<sup>b</sup></b>				
0-2	52%	49%	139 (34%) <sup>f</sup>	?
3-4	48%	33%	76 (15%) <sup>f</sup>	?
Missing/niet te bepalen	-	18%	282 (57%) <sup>f</sup>	?
<b>Ziektestadium</b>				
I-II	15%	27%	75 (15%) <sup>f</sup>	?
III-IV	85%	72%	149 (30%) <sup>f</sup>	?
onbekend	-	<1%	273 (55%) <sup>f</sup>	?
<b>Refractaire categorie</b>				
Primair	2% <sup>c</sup>	28% <sup>d</sup>	20% <sup>c</sup>	?
Na ≥2 lijnen	77% <sup>c</sup>	50% <sup>d</sup>	62% <sup>c</sup>	?

therapie				
Relaps ≤12 mnd na autologe SCT	21% <sup>c</sup>	22% <sup>d</sup>	18% <sup>c</sup>	?
<b>SCT op enig moment nadat refractair</b>				
nee	89%	NV	68%	?
ja	11%	NV	32%	?
<b>Aantal lijnen chemotherapie &amp; ASCT</b>				
1	2%	NV	100 (20%) <sup>f</sup>	NV
2	29%	NV	204 (41%) <sup>f</sup>	NV
3	30%	NV	91 (18%) <sup>f</sup>	NV
4	28%	NV	11 (2%) <sup>f</sup>	NV
5	6%	NV	1 (0,2%) <sup>f</sup>	NV
Meer dan 5	6%	NV	3 (0,6%) <sup>f</sup>	NV
onbekend	-	NV	91 (18%) <sup>f</sup>	NV
<b>Evalueerbare patiënten voor:</b>				
Respons	100%	523/636 (82%)	n.v.t.	?
overleving	100%	603/636 (95%)	100%	100%

NV niet vermeld. Gearceerd: covariaten waarop gestandaardiseerd naar ZUMA-1.

<sup>a</sup> De tabel toont fase 2 mITT patiënten omdat de kenmerken van fase 2 ITT patiënten niet beschikbaar zijn.

<sup>b</sup> ZUMA: gemeten bij inclusie; SCHOLAR: gemeten bij diagnose dan wel bij randomisatie

<sup>c</sup> De laatste keer dat patiënt refractair was;

<sup>d</sup> Afhankelijk van de bronddatabank, de eerste keer of laatste keer dat de patiënt refractair was

<sup>e</sup> TFL/PMBCL 4%, overig 7%, onbekend 1%

<sup>f</sup> Percentages berekend door Zorginstituut op basis van absolute aantallen in EPAR

<sup>g</sup> Exclusief patiënten met een baseline beoordeling langer dan 3 maanden voor de constatering van refractaire ziekte

### 3.3 Gunstige effecten

#### 3.3.1 Evidentie

Tabel 5 toont het bewijs over het effect van axi-cel op overleving vergeleken met de gebruikelijke behandeling. Er zijn geen gegevens over het effect op kwaliteit van leven.

Tabel 5. Vergelijking axi-cel versus chemotherapie (+SCT) bij recidiverend of refractair DLBCL of PMBCL na twee of meer lijnen systemische therapie

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet/ geanalyseerde populaties	Risk of bias	Inconsis- tentie	Indirect bewijs	Onnauwkeu- righeid	Andere factoren	Axi-cel	Chemotherapie	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
overall survival (mediaan, maanden)												
axi-cel: 1-armige trial	ITT	ernstig <sup>a</sup>	n.v.t.	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet gevonden	111	603	17,4 [11,6 tot NB]	<b>11,1 maanden langer met axi-cel</b> (geen BI beschikbaar)	⊕○○○ ZEER LAAG	CRCUCIAAL
chemotherapie (+SCT): retrospectief, observationeel	volledige populatie								6,3 [5,9 tot 7,0]			
Overleving na 12 maanden												
axi-cel: 1-armige trial	mITT	ernstig <sup>a</sup>	n.v.t.	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet gevonden	101	497	52%	<b>35% meer met axi-cel</b> (geen BI beschikbaar)	⊕○○○	CRCUCIAAL
chemotherapie (+SCT): retrospectief, observationeel	gestandaardiseerd								17%			
Kans op overlijden (hazard ratio), op twee manieren geanalyseerd												
axi-cel: 1-armige trial	mITT	ernstig <sup>a</sup>	n.v.t.	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet gevonden	101	497	-	<b>0,23 (0,15 tot 0,34) lagere kans met axi-cel</b>	⊕○○○	CRCUCIAAL
chemotherapie (+SCT): retrospectief, observationeel	gestandaardiseerd											
axi-cel: 1-armige trial	mITT	ernstig <sup>a</sup>	n.v.t.	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet gevonden	101	?	-	<b>0,4 (0,29 tot 0,56) lagere kans met axi-cel</b>	⊕○○○	CRCUCIAAL
chemotherapie (+SCT): retrospectief, observationeel	'worst case'											
ongunstige voorvallen graad 3 of hoger geassocieerd met axi-cel en voorkomend in minstens 30% van de patiënten												
Axi-cel: 1-armige trial	'safety'	niet ernstig	n.v.t.	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Axi-cel: 96/108 <sup>a</sup> (95%)			Zie voetnoot c.	CRUCIAAL	

BI: betrouwbaarheidsinterval; NB: niet bereikt

Explanations

- Op basis van ROBINS-I criteria.
- Patiënten in ZUMA-1 waren relatief fit (ECOG PS 0-1). Er zullen ook minder fitte patiënten zijn in de geïndiceerde populatie.
- Er kan geen vergelijking worden gemaakt tussen axi-cel en de gebruikelijke behandeling. Zie de discussie over ernstige ongunstige effecten.



### 3.3.2 Discussie

Door toepassing van het ROBINS-I instrument kwamen onder andere de volgende beperkingen van het bewijs naar voren:

- het gebruik van de mITT-populatie (i.p.v. ITT) van ZUMA-1 in sommige analyses
- het feit dat sommige patiënten in ZUMA-1 herbehandeld zijn na de axi-cel infusie
- de verschillen in prognostische factoren tussen de ZUMA-1 en SCHOLAR (bron)populaties
- dat er informatie ontbreekt over prognostische factoren anders dan fitheid in de 'worst case' analyse
- dat de effecten van axi-cel waarschijnlijk vertekend zijn ten gunste van axi-cel, met name in de gestandaardiseerde analyse maar mogelijk ook in de ongecorrigeerde en 'worst case' analyses

Per saldo betekent dit dat het bewijs uit de studies een hoog risico op bias heeft. In termen van GRADE is de kwaliteit van het bewijs laag. Bovendien is er sprake van indirectheid. Dit komt doordat de patiënten in ZUMA-1 relatief fit waren volgens ECOG PS. Dit is niet altijd het geval bij de populatie waar axi-cel voor geregistreerd is.<sup>1</sup> Hiervoor is met 1 punt gedowngrade. Bij elkaar genomen is de kwaliteit van het bewijs over overleving dus zeer laag. Echter, een aantal andere invalshoeken moeten ook beschouwd worden.

De effectschatting van overlevingswinst door axi-cel is 11,1 maanden, de kwaliteit van het bewijs is echter zeer laag. Hoewel er geen specifieke klinische relevantiegrenzen zijn gedefinieerd voor DLBCL/PMBCL, kunnen de PASKWIL criteria als indicatie genomen worden. Dat zijn criteria voor de behandeling van solide tumoren in de laatste lijn. Volgens PASKWIL is levensverlenging van 3 maanden klinisch relevant. Hoewel de geschatte overlevingswinst van 11,1 onzeker is, lijkt het erg onwaarschijnlijk dat het werkelijke overlevingsverschil kleiner is dan 3 maanden. Dit wijst dus op een klinisch relevant voordeel voor axi-cel.

In ZUMA-1 was de mediane overleving 17,4 maanden. Dit betreft de ITT populatie, hetgeen betrouwbaarder is dan de overleving in de mITT populatie. Wel is het zo dat herbehandeling de overlevingsduur mogelijk overschat. De literatuur vermeldt ongeveer 10 maanden als mediane overlevingsduur in de geïndiceerde populatie. Ook al heeft de ZUMA-1 populatie het voordeel van fitter zijn, en zijn sommige patiënten herbehandeld, lijkt het onwaarschijnlijk dat het verschil van circa 7 maanden (17,4 min 10) in werkelijkheid minder zal zijn dan 3 maanden. Dit ondersteunt dus een klinisch relevant voordeel voor axi-cel.

De studies vonden een overlevingsverschil van 35% na 12 maanden, in het voordeel van axi-cel. Ook hier zijn er geen standaard referentiewaardes. In zulke situaties hanteert het Zorginstituut de default grenswaarde van een risicoratio van 1,25. Het relatieve verschil in overleving met axi-cel versus chemotherapie (+SCT) is 52% gedeeld door 17%, oftewel risicoratio 3,1. Wederom lijkt het onwaarschijnlijk, ook met de onzekerheid van de effectschatting, dat het werkelijke verschil kleiner zou worden dan de referentiewaarde voor klinische relevantie.

Uit een recent gepubliceerd artikel over de langere termijn effecten van axi-cel blijkt dat 50% (54/108) van de met axi-cel behandelde patiënten nog in leven waren na een mediane follow-up van 27,1 maanden.<sup>[20]</sup> Een jaar eerder waren 56% van deze patiënten nog in leven.<sup>[18]</sup> Dit suggereert aanhoudende effectiviteit op de langere

<sup>1</sup> Overigens heeft de beroepsgroep aangegeven dat zij in de praktijk criteria gaat toepassen m.b.t. fitheid en andere kenmerken, bij de selectie van patiënten die in aanmerking komen voor axi-cel.

termijn, maar de cijfers moeten voorzichtig geïnterpreteerd worden, omdat er geen informatie is over eventuele herbehandeling van patiënten.

Het risico op overlijden is geschat in twee analyses, en voor beide is de kwaliteit van het bewijs zeer laag. De gestandaardiseerde analyse heeft meer risico om het effect van axi-cel te overschatten. Interessant is dan ook dat de hazard ratio ongunstiger was in de 'worst case' analyse. Niettemin valt zelfs de 'worst case' schatting (HR 0,29-0,56) ruim binnen de default klinische relevantiegrenzen van het Zorginstituut (<0,75). Wederom lijkt het onwaarschijnlijk dat het werkelijke effect niet meer klinisch relevant zou zijn.

### 3.3.3 Conclusie

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag over het effect van axi-cel op overleving, t.o.v. chemotherapie (+SCT). Niettemin is het gevonden effect erg groot wanneer het getoetst wordt aan default grenswaarden van het Zorginstituut en aan een andere oncologisch standaard, de PASKWIL criteria. Al is het werkelijke effect van axi-cel wat kleiner, is het onwaarschijnlijk dat het niet meer klinisch relevant zou zijn. Er kan dus geconcludeerd worden dat de gunstige effecten van axi-cel klinisch relevant zijn t.o.v. die van chemotherapie (+SCT).

## 3.4 Ongunstige effecten

### 3.4.1 Evidentie

Alleen de ongunstige effecten geassocieerd met axi-cel zullen besproken worden. De ongunstige effecten van chemotherapie (+SCT) behandeling zijn niet gemeten in SCHOLAR.

96/108 (95%) van de patiënten die met axi-cel zijn behandeld (mITT) hadden een ongunstig voorval van graad 3 of hoger. Alleen ongunstige voorvallen die bij meer dan 30% van de patiënten voorkwamen zijn meegeteld. De vaakst voorkomende en overige, ernstige bijwerkingen zijn vermeld in Tabel 6. Op de langere termijn hadden 98% van de patiënten een ongunstig voorval van graad 3 of hoger.<sup>[20]</sup>

Vier patiënten uit ZUMA-1 (4/101) zijn overleden ten gevolge van een ongunstig voorval, waarvan twee toegeschreven werden aan axi-cel: 1 geval van graad 4 cytokine-release-syndroom met hartstilstand en 1 geval van hematofagocytair histiocytose, een zeldzame aandoening die verband houdt met activatie en proliferatie van T-cellen.<sup>[4]</sup> De volgende alinea's gaan dieper in op de vaakst voorkomende, ernstigste ongunstige effecten zoals gevonden in de ZUMA-1 studie.

### *Cytokine-release-syndroom (CRS)*

#### 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 hemofagocytair lymfocytose/macrofagactivatiesyndroom.<sup>[17]</sup>

#### Incidentie

CRS trad op bij 93% van de patiënten in ZUMA-1. Bij 12% van hen was de ernst graad 3 of hoger. De mediane tijd tot eerste optreden was 2 dagen en de mediane duur 7 dagen. 98% van de patiënten herstelde van CRS.<sup>[17]</sup>

43% van de patiënten in ZUMA-1 werd behandeld met tocilizumab en 27% met glucocorticoiden voor CRS, neurologische voorvallen of beide.<sup>[18]</sup>

### *Neurologische bijwerkingen*

#### Achtergrond

De meest voorkomende tekenen of symptomen die samenhangen met de neurologische bijwerkingen zijn encefalopathie, tremor, afasie en delier.<sup>[17]</sup>

#### Incidentie

Neurologische bijwerkingen traden op bij 65% van de patiënten. 31% van hen had bijwerkingen van graad 3 of hoger (waaronder encefalopathie (20%), afasie (4%), delier (4%) en insulten (1%)). De mediane tijd tot eerste optreden was 5 dagen. De mediane duur was 13 dagen. 98% van de patiënten herstelde van de neurologische bijwerkingen.<sup>[17]</sup>

### *Febriële neutropenie en infecties*

Na infusie met axi-cel trad febriële neutropenie op bij 35% van de patiënten. 38% van de patiënten kreeg een infectie. Bij 25% van de patiënten waren het infecties van graad 3 of hoger. De meeste infecties waren gelokaliseerd in de longen.<sup>[17]</sup>

### *Langdurige cytopenieën*

Neutropenie (inclusief febriële neutropenie), anemie en trombocytopenie van graad 3 of hoger traden op bij respectievelijk 93%, 63% en 56% van de patiënten. Langdurige neutropenie, trombocytopenie en anemie (op dag 30 of later aanwezig) van graad 3 of hoger traden op bij respectievelijk 31%, 27% en 17% van de patiënten.<sup>[17]</sup>

### *Hypogammaglobulinemie*

17% van de patiënten ontwikkelde hypogammaglobulinemie.<sup>[17]</sup>





Tabel 6: Ongunstige effecten van axicabtagene ciloleucel bij patiënten met volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-celmyeloom en primair mediastinaal grootcellig B-celmyeloom, na twee of meer lijnen systemische therapie

<i>axicabtagene ciloleucel</i>	
<u>Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>)</u>	
Infecties en parasitaire aandoeningen	infecties met niet-gespecificeerde pathogenen, virusinfecties, bacteriële infecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	hypogammaglobulinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	cytokine-release-syndroom, uitdroging, verminderde eetlust, hypofosfatemie, hyponatriëmie, hypoalbuminemie, gewichtsafname
Psychische stoornissen	delier, angst
Zenuwstelselaandoeningen	encefalopathie, hoofdpijn, tremor, duizeligheid, afasie
Hartaandoeningen	tachycardie, aritmie
Bloedvataandoeningen	hypotensie, hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	hoesten, benauwdheid, hypoxie, pleurale effusie
Maagdarmstelselaandoeningen	diarree, misselijkheid, braken, constipatie, buikpijn, droge mond
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	functiestoornis motoriek, pijn in extremiteit, rugpijn, artralgie, spierpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid, pyrexie, oedeem, rillingen
Onderzoeken	alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd

Vaak voorkomende ( $\geq 1/100$ ,  
 $< 1/10$ ), ernstige bijwerkingen

immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheid, hematofagocytair histiocytose
zenuwstelselaandoeningen	insulten
hartaandoeningen	hartstilstand, hartfalen
bloedvataandoeningen	capillairleksyndroom

### 3.4.2 Discussie

Behandeling met axi-cel is geassocieerd met verschillende vaak voorkomende, soms ernstige bijwerkingen. In nagenoeg alle gevallen waren CRS en de neurologische bijwerkingen van axi-cel behandelbaar, echter er was één sterfgeval ten gevolge van CRS. Volgens de EPAR is axi-cel waarschijnlijk de oorzaak van CRS en neurologische bijwerkingen. Op de langere termijn (mediane follow-up 27,1 maanden) zijn er nog geen gevallen gemeld van replicatie-competente retrovirussen of secundaire kankers gerelateerd aan axi-cel.<sup>[20]</sup>

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 axi-cel gaan toedienen moeten tocilizumab in voorraad hebben. Axi-cel wordt alleen geleverd aan gekwalificeerde behandelcentra.

De EMA heeft de veiligheid van axi-cel beoordeeld aan de hand van 108 blootgestelde patiënten in ZUMA-1. Zij beschouwde de omvang en tijdsspanne van de gegevens als beperkt. Het risicobeheersplan voorziet in het verzamelen van additionele gegevens bij een nieuw cohort patiënten. Lange termijnrisico's zullen bestudeerd worden via een register.

Bij een eenmalige behandeling als axi-cel is er geen sprake van staken. Er kan wel sprake zijn van uitval tijdens het voorbehandeltraject. Tien van de 111 patiënten (9%) ondergingen leukaferese maar kregen geen axi-cel toegediend. De redenen hiervoor waren ongunstige voorvallen, niet-meetbare ziekte vóór de toediening van conditionerende chemotherapie, falen van de productie van axi-cel of overlijden vanwege ziekteprogressie. Twee van deze 10 patiënten doorliepen het voorbehandeltraject tot en met conditionerende chemotherapie.

### 3.4.3 Conclusie

Axi-cel is geassocieerd met een hoge incidentie van ernstige ongunstige effecten, waarbij CRS en neurologische bijwerkingen het vaakst voorkomen. De ernstige ongunstige effecten van axi-cel zijn behandelbaar. Verschillende maatregelen worden genomen om de risico's van de ongunstige effecten te beperken. Er is geen vergelijking gemaakt tussen de ongunstige effecten van axi-cel en chemotherapie (+SCT). Echter, gelet op de behandelbaarheid van de ongunstige effecten van axi-cel, het instellen van risicobeperkende maatregelen en de ernst van de ziekte vindt het Zorginstituut de ongunstige effecten van axi-cel acceptabel.

## 3.5 Ervaring

De ervaring met Axicabtagene ciloleucel is weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Ervaring met axicabtagene ciloleucel vergeleken met chemotherapie (+SCT)

	<i>axicabtagene ciloleucel</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	

Chemotherapie (+SCT) is de gebruikelijke behandeling bij deze indicatie maar geen standaardbehandeling. Het voert te ver om de ervaring met verschillende chemotherapie (+SCT) regimes te bespreken op deze plaats.

### 3.5.1 Conclusie

De ervaring met axi-cel is beperkt.

## 3.6 Toepasbaarheid

### Contra-indicaties

-Contra-indicaties voor lymfodepletie-chemotherapie

### Specifieke groepen

- De veiligheid en werkzaamheid van axi-cel bij kinderen en adolescenten <18 jaar zijn nog niet vastgesteld.
- Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar of ouder.
- Er is beperkte ervaring met axi-cel bij patiënten ≥75 jaar
- Er is geen klinische ervaring bij patiënten met actieve HIV-, HBV- of HCV-infectie.
- Zie de voorschrijfinformatie voor lymfodepletie-chemotherapie voor informatie over de noodzaak van effectieve anticonceptie bij patiënten die de lymfodepletie-chemotherapie krijgen
- Axi-cel wordt niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger zijn of voor vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.
- Op basis van het werkingsmechanisme kunnen de getransduceerde cellen, als ze de placenta passeren, leiden tot foetale toxiciteit, inclusief B-cellymfopenie.
- Het is niet bekend of axi-cel wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens of wordt overgedragen op het kind dat borstvoeding krijgt.
- vruchtbaarheid: geen gegevens

### Interacties

Er is geen onderzoek gedaan naar interacties met axi-cel.

Vaccinatie met levende virusvaccins wordt niet aanbevolen gedurende minstens 6 weken voorafgaand aan het starten van de lymfodepletie-chemotherapie, tijdens behandeling met axi-cel tot herstel van het immuunsysteem na behandeling met axi-cel.

### Waarschuwingen en voorzorgen

#### Algemeen

De infusie dient uitgesteld te worden als de patiënt last krijgt van:

- onopgeloste ernstige bijwerkingen (met name reacties van de longen, het hart of hypotensie) met inbegrip van bijwerkingen van eerdere chemotherapieën
- actieve, niet onder controle gebrachte infectie
- actieve graft-versus-hostziekte

De SmPC benoemt specifieke controles om te borgen dat axi-cel alleen autoloog wordt toegediend.

#### Gelijktijdige ziekte

Patiënten met een actieve CZS-aandoening of een ontoereikende nier-, lever-, long- of hartfunctie zijn waarschijnlijk kwetsbaarder voor de gevolgen van de hieronder beschreven bijwerkingen.

#### Lymfoom in het centrale zenuwstelsel

Er is geen ervaring met het gebruik van axi-cel bij patiënten met primair CZS-lymfoom.

### CRS

De volgende voorzorgsmaatregelen zijn nodig:

- beschikbaarheid van 4 doses tocilizumab binnen 2 uur na infusie met axi-cel
- dagelijkse controles gedurende 10 dagen in gekwalificeerde centra op CRS. Daarna controle naar oordeel van de arts.
- Patiënten moet minimaal 4 weken na de infusie in de buurt van een gekwalificeerde klinische instelling blijven en onmiddellijk medisch hulp inschakelen bij tekenen of symptomen van CRS.

Er zijn behandelingsalgoritmen ontwikkeld om een aantal van de CRS-symptomen bij patiënten behandeld met axi-cel te verlichten. Hieronder valt het gebruik van tocilizumab, of tocilizumab en corticosteroïden voor matige, ernstige of levensbedreigende CRS. Patiënten die last krijgen van CRS van graad 2 of hoger moeten met permanente telemetrie van het hart en pulsoximetrie worden gecontroleerd. De SmPC beschrijft de behandeling van CRS in detail.

### Neurologische bijwerkingen

Controle op neurologische bijwerkingen dient te gebeuren zoals beschreven bij de controles op CRS.

Er zijn behandelingsalgoritmen ontwikkeld om de neurologische bijwerkingen bij patiënten die axi-cel krijgen te verlichten. Hieronder valt het gebruik van tocilizumab (bij gelijktijdig CRS) en/of corticosteroïden voor matige, ernstige of levensbedreigende neurologische bijwerkingen. De SmPC beschrijft de behandeling in detail.

### Infecties en febrile neutropenie

Patiënten dienen te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infectie voorafgaand aan, tijdens en na infusie van axi-cel en dienovereenkomstig te worden behandeld.. Profylactische antimicrobiële middelen dienen conform de standaardrichtlijnen van de instelling te worden toegediend.

Febrile neutropenie is waargenomen na infusie met axi-cel en het kan gelijktijdig met CRS 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 geïndiceerd.

### HBV-reactivatie

Reactivatie van HBV, die in sommige gevallen leidt tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden, kan optreden bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die zijn gericht tegen B-cellen. De patiënt moet gescreend worden op HBV, HCV en HIV voorafgaand aan afname van cellen voor verwerking.

### Langdurige cytopenieën

De bloedcellertellingen moeten gecontroleerd worden na infusie van axi-cel.

### Hypogammaglobulinemie

De immunoglobulineconcentraties dienen na behandeling met axi-cel gecontroleerd en behandeld te worden met voorzorgsmaatregelen tegen infecties, antibioticaprofylaxe en immunoglobulinesubstitutie.

### Overgevoelighedsreacties

Er kunnen allergische reacties optreden met de infusie van axi-cel. Ernstige Overgevoelighedsreacties kunnen het gevolg zijn van DMSO of resterend

gentamicine in axi-cel.

#### Secundaire maligniteiten

Patiënten die met axi-cel worden behandeld, kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen. Levenslange controle is nodig op secundaire maligniteiten. Als deze zich voordoen moet de behandelaar contact opnemen met de fabrikant van axi-cel voor instructies over het afnemen van patiëntenmonsters voor testen.

#### Tumorlyssyndroom (TLS)

Om het risico op TLS tot een minimum te beperken, dienen patiënten met een verhoogd urinezuurgehalte of een hoge tumorlast voorafgaand aan de infusie van axi-cel allopurinol of een andere profylaxe te krijgen.

#### Eerdere behandeling met anti-CD19-therapie

Axi-cel wordt niet aanbevolen bij patiënten met gerecidiveerde CD19-negatieve ziekte na eerdere anti-CD19-therapie.

#### *Overig*

Vanwege de kans op neurologische voorvallen mogen patiënten niet rijden en geen zware of mogelijk gevaarlijke machines bedienen tot minstens 8 weken na de infusie of totdat neurologische bijwerkingen zijn verdwenen.

#### *3.6.1 Discussie*

Er zijn behandelalgoritmen voor CRS en neurologische bijwerkingen, die beide vaak voorkomen in ernstige mate. Axi-cel is over het algemeen toepasbaar bij de geïndiceerde populatie.

#### *3.6.2 Conclusie*

Gezien de ernst van de aandoening (levensbedreigend) is de toepasbaarheid van axi-cel acceptabel.

### **3.7 Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van Axicabtagene ciloleucel is weergegeven in tabel 8.

Tabel 8: Gebruiksgemak van axicabtagene ciloleucel

	<i>axicabtagene ciloleucel</i>
Toedieningswijze	3 dagen conditionerende chemotherapie* en 1 dag axi-cel infusie

\*Voorafgegaan door leukaferese

#### *3.7.1 Discussie*

Het voorbehandeltraject (vanaf leukaferese tot toediening axi-cel) duurt meestal een aantal weken. De productie en het verpakken van het axi-cel product vindt vooralsnog plaats in de Verenigde Staten. De duur van het voorbehandeling wordt dus mede bepaald door de snelheid waarmee het product wordt teruggestuurd. Wel is de fabrikant voornemens een productiefaciliteit te openen in Amsterdam.<sup>[11]</sup>

Na de toediening van axi-cel moeten patiënten 10 dagen in het ziekenhuis verblijven en daarna moeten zij in de buurt van een behandelcentrum verblijven. Zowel het voor- als nabehandeltraject zijn dus tijdrovend. Van de andere kant is de

behandeling met axi-cel zelf een eenmalige infusie.

De behandeling van vaak voorkomende, ernstige bijwerkingen (CRS en neurologische bijwerkingen) vereist intraveneuze toediening van o.a. tocilizumab of corticosteroiden.

### *3.7.2 Conclusie*

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

## **3.8 Eindconclusie therapeutische waarde/stand van de wetenschap en praktijk**

Een rechtstreekse vergelijking van de ZUMA-1 en SCHOLAR studies levert geen betrouwbare schatting op van het effect van axi-cel op overleving t.o.v. de gebruikelijke behandeling. De kwaliteit van het bewijs is zeer laag. Wel is het zo dat alle geschatte effecten van axi-cel ruim binnen de normen vallen voor klinische relevantie, voor zover die beschikbaar zijn. Dit geldt ook voor alternatieve, ongunstige scenario's die beschikbaar waren voor de schatting van overlevingsduur en de kans op overleven. Het bewijs is gebaseerd op een mediane follow-up duur van 15,4 maanden. Er zijn aanwijzingen op basis van een mediane follow-up duur van 27,1 maanden dat het effect aanhoudt. Axi-cel heeft dus klinisch relevante gunstige effecten t.o.v. chemotherapie (+SCT).

Axi-cel gaat gepaard met frequente ongunstige effecten, waaronder CRS. De ongunstige effecten zijn vaak ernstig maar zijn wel behandelbaar. Om de risico's op ongunstige effecten te beperken heeft de EMA voorzien in aanvullend veiligheidsonderzoek, voorlichting voor patiënten en behandelaren, en kwalificatie-eisen voor de centra die axi-cel gaan toedienen. Er is geen vergelijking gemaakt tussen de ongunstige effecten van axi-cel en die van chemotherapie (+SCT), maar gezien de behandelbaarheid van de ongunstige effecten, de risicobeperkende maatregelen en de ernst van de ziekte wordt er vanuit gegaan dat de ongunstige effecten van axi-cel acceptabel zijn.

De ervaring met axi-cel is beperkt. De toepasbaarheid en het gebruiksgemak van axi-cel zijn acceptabel.

Samenvattend, axi-cel heeft klinisch relevante gunstige effecten t.o.v. chemotherapie (+SCT). De ongunstige effecten van axi-cel zijn acceptabel. De eindconclusie luidt: axi-cel heeft een therapeutische meerwaarde t.o.v. chemotherapie (+SCT). Daarmee voldoet axi-cel aan de stand van de wetenschap en praktijk.





## 4 Literatuur

1. Ekstrom-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma--a review. *Acta Oncol* 2006; 45: 258-71.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117: 5019-32.
3. Dabrowska-Iwanicka A and Walewski JA. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2014; 9: 273-83.
4. EMA. Yescarta (axicabtagene ciloleucel) EPAR. 2018. Geraadpleegd via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004480/WC500254960.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004480/WC500254960.pdf).
5. Brink M, Korf-van Vliet CH, Cardous-Ubbink MC, et al. Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014 en 2015. Landelijk rapport van het Hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie. 2018. Geraadpleegd via [https://www.iknl.nl/docs/default-source/tumorsoorten/hemato-oncologie/landelijk\\_rapport\\_dlbcl\\_2014\\_2015.pdf](https://www.iknl.nl/docs/default-source/tumorsoorten/hemato-oncologie/landelijk_rapport_dlbcl_2014_2015.pdf).
6. Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Rijpe B-cel lymfomen. 2016. Geraadpleegd 27 augustus 2018 via <https://hematologienederland.nl/rijpe-b-cel-lymfomen>.
7. Kerst JM and Kersten MJ. Mediastinale B-cellymfomen, een aparte groep non-hodgkinlymfomen verwant aan hodgkinlymfoom. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004; 148: 853-4.
8. Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Non-Hodgkin Lymfomen. 2016. Geraadpleegd via <https://hematologienederland.nl/non-hodgkin-lymfomen#inleiding>.
9. HOVON. Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL). Versie 2.0 April 2018. 2018. Geraadpleegd via [http://www.hovon.nl/upload/File/Richtlijnen\\_BehAdv/DLBCL%20HOVON%20website%20april%202018.pdf](http://www.hovon.nl/upload/File/Richtlijnen_BehAdv/DLBCL%20HOVON%20website%20april%202018.pdf).
10. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v116-25.
11. Kersten MJ, Blijlevens NMA and Cornelissen JJ (2018). Introductie CAR-T cel behandeling in Nederland. [Notitie voor overleg CAR-T cel behandeling, VWS, 26 maart 2018].
12. 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.
13. 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.
14. Wagener DJT and de Mulder PHM. 'Performance scales' in de oncologie. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1990;134: 632-34. Geraadpleegd via <https://www.ntvg.nl/artikelen/performance-scales-de-oncologie/volledig>.
15. Gilead (2018). Farmacotherapeutisch dossier axicabtagene ciloleucel.
16. Kersten MJ persoonlijke mededeling: e-mail aan secretaris van de WAR-CG, 28 augustus 2018.
17. EMA. Yescarta (axicabtagene ciloleucel) SmPC. 2018. Geraadpleegd via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004480/WC500254958.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004480/WC500254958.pdf).
18. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell

- Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 2531-44.
19. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj* 2016; 355: i4919.
  20. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncology* 2018.
  21. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther* 2017; 25: 285-95.
  22. U.S. National Library of Medicine. A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1). *ClinicalTrials.gov*. 2018. Geraadpleegd via <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216?term=zuma-1&rank=1>.
  23. 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.
  24. Colosia A, Njue A, Trask PC, et al. Clinical efficacy and safety in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a systematic literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14: 343-55 e6.



Crump, 2017 ('SCHOLAR') <sup>[12]</sup> en EPAR <sup>[4]</sup>	Retrospectieve analyse van een gepoolde subset patiënten uit 2 RCT's en 2 registers. FU-duur niet vastgesteld.	636 geïncludeerd 603 evalueerbaar voor overleving 523 evalueerbaar voor respons	DLBCL (eventueel ontstaan uit folliculair lymfoom) of PMBCL  Eerste refractaire status: Refractair na 1 <sup>e</sup> lijn: 28% Refractair na ≥2 <sup>e</sup> lijn: 50% Relaps ≤12 mnd na autologe SCT: 22%  ECOG 0-1 73% ECOG 2-4 14% ECOG ? 13%	Een therapie ingesteld na het vaststellen van refractaire ziekte of relaps		
O'SCHOLAR voor stratificatie naar ZUMA-1  EPAR <sup>[4]</sup>	Zie vorige rij	593 geïncludeerd 497 evalueerbaar voor overleving 508 evalueerbaar voor respons	Ziektebeeld: zie vorige rij  Refractaire status gecategoriseerd naar laatste dat refractair	Zie vorige rij		

\*92 patiënten waren al 6 mnd gevolgd \*\* 108 patiënten van zowel fase 1 als 2. Fase 1: 7 pat behandeld dus allemaal min. 1 jaar gevolgd (zie Locke 2017)

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Locke 2017 <sup>[21]</sup>	Te korte follow-up nl. mediaan 9 mnd. Betreft eerste fase van ZUMA-1 studie; 7 patiënten behandeld met axi-cel. Langere termijn data van deze patiënten zijn wel opgenomen in Neelapu 2017 <sup>[18]</sup> .
Schuster 2017 <sup>[23]</sup>	In deze studie waren DLBCL (en FL) patiënten refractair na enige lijn van therapie. De interventie was het CAR-T preparaat tisagenlecleuceel dat (nog) niet geregistreerd is voor DLBCL op het moment van schrijven.
Colosia 2014 <sup>[24]</sup>	Systematische review van behandeling r/r DLBCL maar geen specifieke informatie over patiënten die al 2 behandellijnen hebben gehad.



### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG <sup>[17]</sup>	2018	Samenvatting van de productkenmerken axicabtagene ciloleucel
EMA / CBG <sup>[4]</sup>	2018	European Public Assessment Report (EPAR) axicabtagene ciloleucel
HOVON <sup>[9]</sup>	2018	Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL). Versie 2.0 April 2018.
ESMO <sup>[10]</sup>	2015	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up





## Bijlage 4: Overzicht literatuursearch

### klinische trials met CAR-T bij r/r DLBCL

#### *Medline*

((("Immunotherapy, Adoptive"[Mesh] AND Clinical Trial[ptyp] AND hasabstract[text] AND "last 5 years"[PDat])) AND ((refractory[Title/Abstract] OR relaps\*[Title/Abstract])) AND "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/therapy"[Mesh]; 4 hits

Medline heeft geen aparte MeSH-term voor PMBCL.

### recente, systematische reviews over de behandeling van r/r DLBCL

#### *Medline*

#### *Cochrane Library*

Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse als MeSH term, alleen gezocht op reviews; 0 hits



Budget impact analyse van axi-cel  
(Yescarta®) voor de behandeling van  
volwassenen patiënten met recidiverend of  
refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom  
(DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom  
(PMBCL), na twee of meer lijnen systemische  
therapie

Voor beoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum 17 december 2018

Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2018032653
Volgnummer	2018041573
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	A. Makady
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Infectieziekten, Bloed & Immunologie
Fabrikant	Gilead



## Inhoud

### **Colofon-1**

### **Lijst met afkortingen-5**

#### **1 Inleiding-7**

- 1.1 Geregistreerde indicatie-7
- 1.2 Plaats in het behandelalgoritme-7

#### **2 Uitgangspunten-11**

- 2.1 Aantal patiënten-11
- 2.2 Substitutie-14
- 2.3 Kosten per patiënt per jaar 15
- 2.4 Indicatieverbreding-17
- 2.5 Aannames -18

#### **3 Budget impact analyse-19**

- 3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten-19
- 3.2 Budget impact: breder perspectief-19

#### **4 Conclusie-23**

#### **5 Referenties-25**





## Lijst met afkortingen

<b>Afking</b>	<b>Verduidelijking</b>
AIP	Apotheekinkoopprijs
AlloSCT	allogene stamceltransplantatie
ASCT	autologe stamceltransplantatie
Axi-cel	Axicabtagene ciloleucel
BEAM	carmustine, etoposide, cytarabine, melfalan
CAR-T	Chimerisch Antigeen Receptor T-cel
DLBCL	diffuus grootcellig B-cellymfoom
ESMO	European Society for Medical Oncology
FL	folliculair lymfoom
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
iKNL	integraal Kankercentrum Nederland
IPI	International Prognostic Index
LLPC	Lunenburg Lymphoma Phase I/II Consortium
NVVH	Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
PMBCL	primair mediastinaal B-cellymfoom
r/r	refractaire of recidief
RBEN	Rituximab, bendamustine
R-CHOP	rituximab, cyclofosfamide, hydrocydaunomycine, vincristine en prednison
RDGP	Rituximab, gemcitabine, cisplatin, dexamethason
R-DHAP	rituximab, dexamethasone, high dose Ara-c-cytarabine, cisplatin
RIGEV	Rituximab, prednisolon, gemcitabine, vinorelbine
RMP	Risico Management Plan
R-PECC	rituximab, etoposide, chlorambucil, lomustine, prednisolone
R-VIM	rituximab, etoposide, ifosfamide, methotrexate
TFL	getransformeerd folliculair lymfoom



## 1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als axi-cel (Yescarta®) wordt gefinancierd uit het basispakket. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

### 1.1 Geregistreerde indicatie

Axi-cel (Yescarta®; axi-cel) is geregistreerd voor 'behandeling van volwassenen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie'.<sup>[1]</sup>

### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Twee richtlijnen zijn belangrijk voor het bepalen van de standaard behandeling van refractaire of recidief (r/r) DLBCL en PMBCL in de praktijk. Aangezien DLBCL, PMBCL en getransformeerd folliculair lymfoom (TFL) histologisch en klinisch vergelijkbaar zijn, worden behandelingen voor patiënten met r/r DLBCL ook gebruikt voor de behandeling van r/r PMBCL en TFL. De eerste betreft de richtlijn voor het behandelen van DLBCL van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON).<sup>[2]</sup> De tweede betreft de richtlijn voor de behandeling van DLBCL van de European Society for Medical Oncology (ESMO).<sup>[3]</sup>

Verder heeft de fabrikant aangegeven input van de beroepsgroep te hebben gevraagd omtrent de behandeling van r/r DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie. Prof. dr. Kersten heeft namens HOVON deze input geleverd. Haar bijdrage is geaccordeerd door de lymfoomwerkgroep van de HOVON en het Lunenburg Lymphoma Phase I/II Consortium (LLPC), een werkgroep van de HOVON. De berekening van de patiënten aantallen is verder van input voorzien door de voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Haematologie (NVvH) en de voorzitter van de HOVON.

#### 1.2.1 *Standaard behandeling van DLBCL volgens HOVON richtlijn*

Volgens de HOVON richtlijn is de standaardbehandeling van DLBCL en PMBCL vergelijkbaar.<sup>[4]</sup> Dit uitgangspunt zal aangehouden worden in de rest van dit rapport. De eerstelijnsbehandeling bevat in ieder geval R-CHOP (rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine en prednison). In de tweede lijn wordt ook behandeling op basis van rituximab en chemotherapie toegepast, waarbij fitte patiënten daarna in aanmerking komen voor autologe SCT. De HOVON richtlijn geeft geen concrete aanbevelingen voor de behandeling na de tweede lijn.

### 1.2.2 *Standaard behandeling van DLBCL volgens ESMO richtlijn*

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.<sup>[3]</sup>

### 1.2.3 *Standaard behandeling na de tweede lijn volgens input van de expert namens de HOVON*

Gegeven de discrepantie tussen de richtlijnen van de HOVON en ESMO in de aanbevelingen voor behandeling na de tweede behandellijn, heeft de fabrikant onderstaande behandelschema gehanteerd voor de BIA, gebaseerd op input van de eerder genoemde Nederlandse expert. Volgens de fabrikant bestaat de huidige standaard van zorg voor patiënten die r/r zijn na twee behandellijnen voor DLBCL en PMBCL uit chemotherapie regimes. Deze chemotherapie regimes worden, afhankelijk van de leeftijd en fitheid van de patiënt, gebruikt als brug naar allogene stamceltransplantatie (alloSCT). Voor jongere/fittere patiënten zijn de meest voorkomende regimes in Nederland als volgt:

- RDGP: Rituximab, gemcitabine, cisplatin, dexamethason
- RVIM: Rituximab, prednisolon, methotrexaat, ifosfamide, etoposide
- RIGEV: Rituximab, prednisolon, gemcitabine, vinorelbine

Vijf tot tien procent (5-10%) van deze patiënten krijgen vervolgens alloSCT.

Voor de andere, minder fitte patiënten, zijn de meest voorkomende regimes als volgt:

- RPECC: Rituximab, etoposide, chlorambucil, lomustine, prednisolon
- RBEN: Rituximab, bendamustine

In Figuur 1 is het huidige behandelschema voor DLBCL en PMBCL schematisch weergegeven (zoals ingediend is door de fabrikant), gebaseerd op de input van de Nederlandse expert.

De eerste twee behandellijnen volgen de HOVON richtlijn. In de derde lijn (kader) worden medicamenteuze behandelingen ingezet als voorbereiding voor autologe SCT bij fitte patiënten, en als op zichzelf staande behandeling bij niet-fitte patiënten.

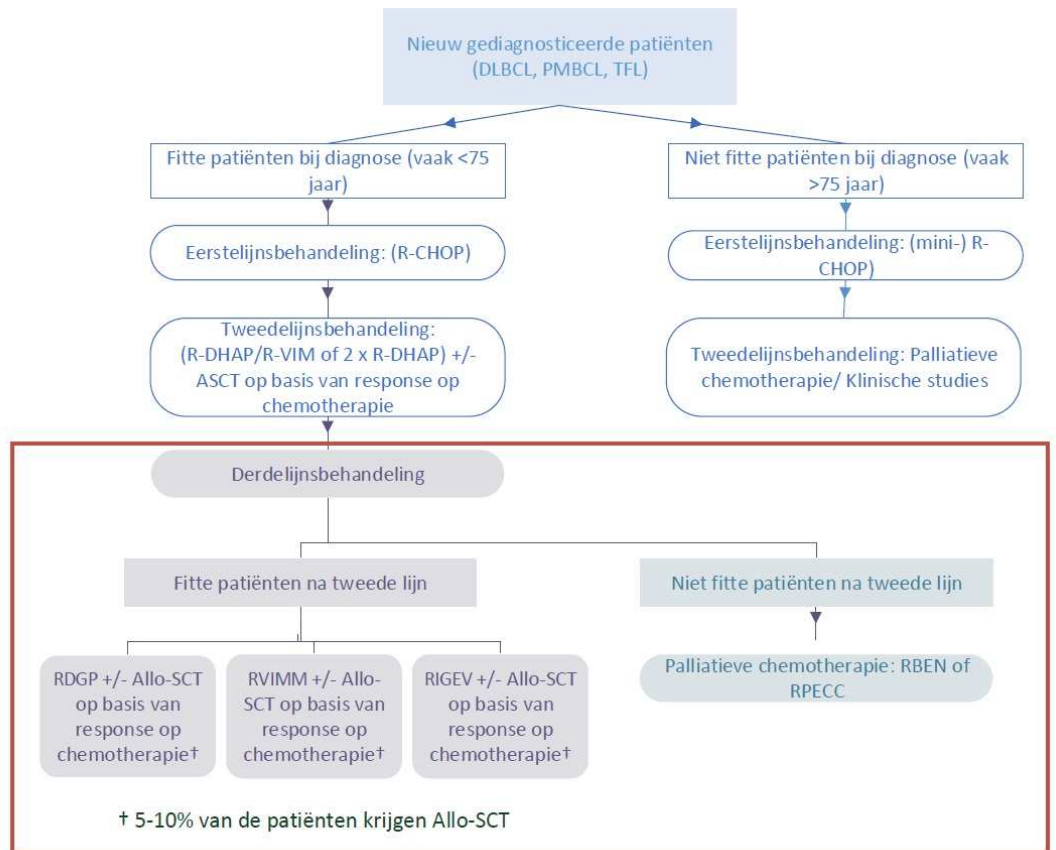
Verder gaf de expert de volgende toelichting over allogene SCT in de Nederlandse praktijk: om in aanmerking te komen voor allogene SCT moet de patiënt jong en fit genoeg zijn, moet er een geschikte donor gevonden worden en moet de patiënt in remissie gebracht kunnen worden. Slechts een klein percentage patiënten met recidief DLBCL krijgt in de praktijk een allogene SCT.<sup>[5]</sup>

### 1.2.4 *Standaard behandeling voor de budget impact analyse (BIA)*

De fabrikant geeft aan op basis van de input van de expert dat axi-cel in het huidige behandelschema chemotherapie in de derde lijn (exclusief alloSCT) zal vervangen. De te vervangen interventies betreffen dus het in het rood ingekaderd fragment van Figuur 1.

Het behandelschema op basis van de input van de expert zal gehanteerd worden voor dit rapport.

**Figuur 1 – Huidige behandelingschema van DLBCL en PMBCL in Nederland op basis van rapportage omtrent de input van de expert namens de HOVON.**



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



## 2 Uitgangspunten

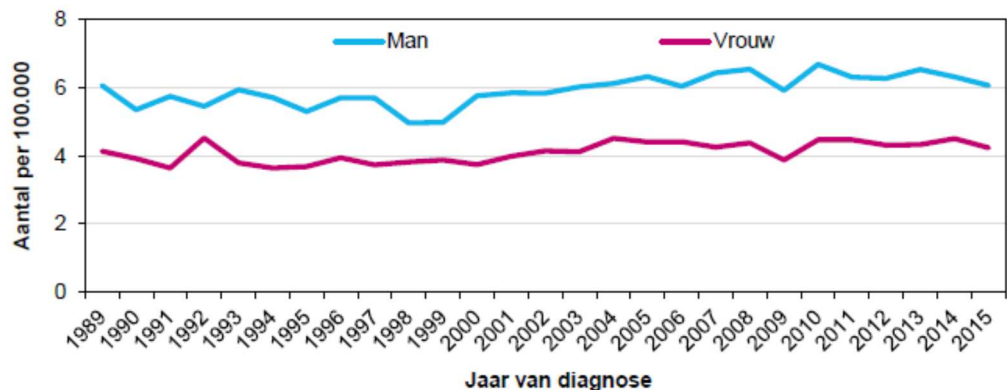
### 2.1 Aantal patiënten

#### 2.1.1 Incidentie en prevalentie

Uit het rapport van het integraal Kankercentrum Nederland (iKNL; Brink et al.)<sup>[6]</sup> blijkt dat er in Nederland in totaal 2.416 mensen de diagnose DLBCL (inclusief PMBCL) gekregen hebben in 2014 en 2015 (1.225 in 2014 en 1.191 in 2015).

Om een inschatting van de incidentie in jaar 1 tot en met jaar 3 te maken, heeft de fabrikant de getallen vanuit het iKNL rapport (Figuur 2) lineair geëxtrapoleerd en gebruik gemaakt van de actuele en geprojecteerde bevolkingscijfers.<sup>[6-8]</sup> De fabrikant rapporteert vervolgens incidenties van 1.182, 1.183 en 1.184 patiënten voor DLBCL (incl. PMBCL) voor jaar 1, jaar 2 en jaar 3, respectievelijk (Tabel 3).

**Figuur 2 – Naar leeftijd gestandaardiseerd incidentiecijfers van DLBCL in Nederland naar geslacht en jaar van diagnose, per 100.000 inwoners, 1989-2015.**



De incidentiecijfers van TFL zijn door de fabrikant berekend door de incidentiecijfers van folliculair lymfoom (FL) te vermenigvuldigen met de transformatie-ratio van FL naar TFL. Het is uit literatuur bekend dat 3% per jaar transformeert.<sup>[9-11]</sup> De fabrikant rapporteert vervolgens de incidentie van 17, 18 en 18 patiënten voor TFL in jaar 1, jaar 2 en jaar 3, respectievelijk (Tabel 3).

**Tabel 3 – Geschatte incidentie DLBCL (inclusief PMBCL) en TFL voor jaar 1, jaar 2 en jaar 3.**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
DLBCL (incl. PMBCL)	1.182	1.183	1.184
TFL	17	18	18
Totale incidentie (DLBCL + PMBCL + TFL)	1.199	1.201	1.202

Op de website [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl) is te zien dat de prevalentie van DLBCL en varianten in 2015, 2016 en 2017 respectievelijk 7.294, 7.492 en 7.894 bedroeg.<sup>[12]</sup> In de berekening van de aanvrager is de prevalentie van 2015 meegenomen met de aanname dat de prevalentie gelijk blijft voor de komende drie jaar.

Echter, er is een stijgende trend in de prevalentie te zien. Het is niet meteen duidelijk waardoor deze stijging veroorzaakt wordt. Derhalve zal in dit rapport de prevalentie uit 2017 (7.894) meegenomen worden voor het berekenen van patiëntaantallen. Uit het rapport van iKNL blijkt dat 44% van DLBCL patiënten

tussen 18 en 64 jarige leeftijd stadium IV hebben. Het equivalent percentage bedraagt 45% voor DLBCL patiënten tussen 65 en 74 jaar en 39% voor patiënten van 75 jaar of ouder.<sup>[6]</sup>

In dit rapport worden prevalentie patiënten niet meegenomen in de berekening van het aantal patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met axicabtagene ciloleucel. Het Zorginstituut benadrukt echter hierbij dat niet uitgesloten kan worden dat een klein deel van de prevalentie patiënten in aanmerking zou kunnen komen voor behandeling met axicabtagene ciloleucel. Derhalve kan de situatie ontstaan dat een aantal van de prevalentie patiënten in de komende drie jaar ook de behandeling krijgen, hetgeen tot een hogere budget impact zou kunnen leiden.

### 2.1.2

#### *Behandelingsalgoritme voor de indicatie met verdeling van patiënten*

Gegeven de complexiteit van de tweede- en derdelijns behandeling (Figuur 1) en de afwezigheid van specifieke gegevens in de literatuur omtrent het aantal patiënten per stap van het behandelingschema, worden de berekeningen voor dit rapport gebaseerd op de input van de Nederlandse expert (Figuur 3). In het figuur geeft de expert aan hoeveel patiënten in aanmerking komen voor behandeling met axi-cel (oftewel Chimerisch Antigeen Receptor T-cel (CAR T) therapie).

Uit Figuur 3 is te zien dat van de circa 1.200 incidentele patiënten per jaar, circa 768 (65%) patiënten onder de 75 jaar zijn en 432 (35%) patiënten ouder dan 75 jaar. Van de 768 jongere patiënten, komen eventueel 150 patiënten in aanmerking voor axi-cel (in strepen ingekaderd).

Van de 432 patiënten die ouder zijn dan 75 jaar komen eventueel 20 à 30 patiënten in aanmerking voor axi-cel (in stippen ingekaderd). Echter, het blijft onduidelijk op basis van de rapportage of deze patiënten binnen de huidige indicatie vallen, aangezien dit aan de voorafgaande behandelingen voor oudere patiënten zou liggen.

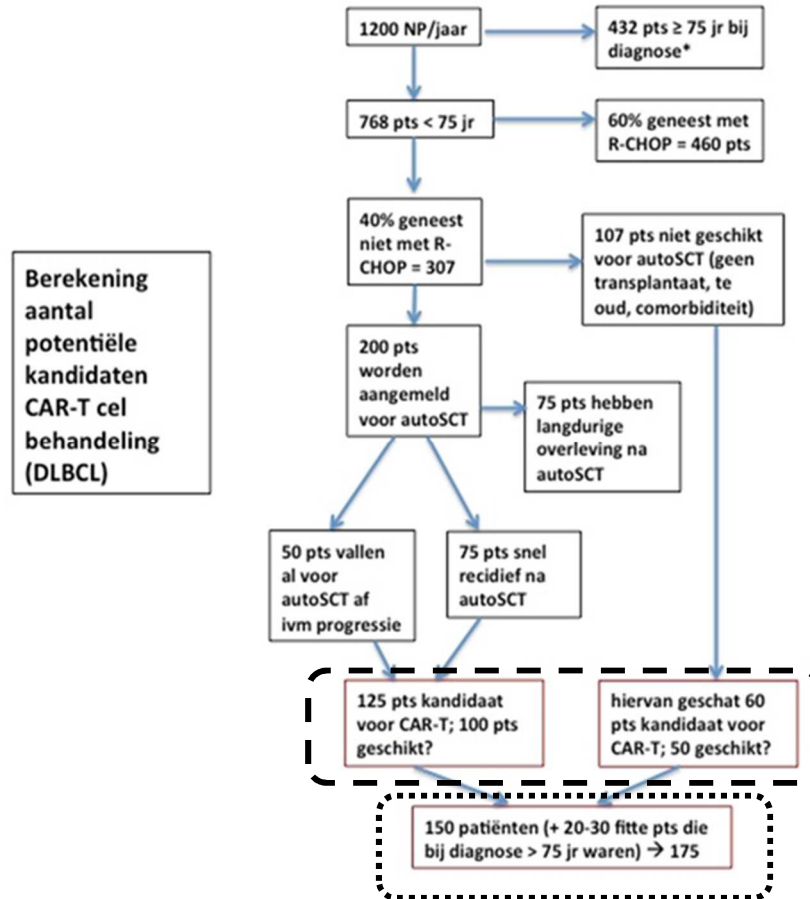
In dit rapport zal aangenomen worden dat 150 incidentele patiënten per jaar binnen de huidige indicatie in aanmerking komen voor axi-cel en dat het aantal patiënten gelijk zal blijven voor jaar 1, jaar 2 en jaar 3.

In het ingediende rapport geeft de fabrikant aan dat de kosten van axi-cel alleen in rekening worden gebracht wanneer de infusie toegediend wordt aan een patiënt. In de fase II ZUMA-1 studie is axi-cel bij 101 van de 110 patiënten (oftewel 92%) waarvoor het geproduceerd is, toegediend.<sup>[13]</sup> Dit zou reden zijn om niet alle 150 patiënten, die in aanmerking komen voor axi-cel, mee te nemen in de berekening.

Anderzijds mochten patiënten in de ZUMA-1 studie die eerst op axi-cel reageerden, maar vervolgens na 3 maanden ziekteprogressie vertoonden, opnieuw behandeld worden.<sup>[13]</sup> Uiteindelijk zijn 9 van de 101 (oftewel 9%) geïnfundeerde patiënten voor een tweede keer met axi-cel behandeld. Aangezien beide aspecten elkaars effect op de budget impact ongeveer opheffen, wordt er in dit rapport geen rekening mee gehouden.



**Figuur 3 – Aantal patiënten die in aanmerking komen voor CAR T zoals aangegeven door de Nederlandse expert.**



*autoSCT: autologe stamceltransplantatie; CAR T: chimeric antigen receptor T-cell; NP: nieuwe patiënten; R-CHOP: rituximab, cyclofosfamide, hydrocydaunomycine, vincristine en prednison*

### 2.1.3 Marktpenetratie

Behandelcentra mogen alleen axi-cel toedienen aan patiënten nadat ze gecertificeerd zijn. Het certificatie proces is onderdeel van het Risico Management Plan (RMP) en duurt naar verwachting enkele maanden per centrum. De certificering wordt gefaciliteerd door de fabrikant. Het proces bestaat uit 5 stappen: 1) kick-off & functionele vergaderingen, 2) interne audit, 3) training, 4) riskmanagement plan, en 5) een 'dry run'. Naast de certificering moet rekening worden gehouden met de capaciteit per behandelcentrum. Hierdoor ontstaat er veel onzekerheid omtrent het aantal patiënten dat daadwerkelijk behandeld kan worden met axi-cel in Nederland.

Er worden verschillende T-cel-gerelateerde behandelingen verwacht in de komende jaren.<sup>[14]</sup> Het is voornamelijk onduidelijk hoe de marktverdeling tussen axi-cel en andere T-cel gerelateerde behandelingen zal zijn in de komende jaren. Als base-case wordt er in dit rapport van uitgegaan dat de uptake van axi-cel ten opzichte van overige producten 100% zal zijn.

Mede door de certificatieprocedure schat de fabrikant in dat de daadwerkelijke marktpenetratie van axi-cel in de praktijk relatief laag zal zijn, namelijk 15%, 40% en 60% in jaar 1, jaar 2 en jaar 3, respectievelijk. Deze percentages zullen meegenomen worden in de base-case analyse voor dit rapport.

#### 2.1.4

##### *Alternatief scenario: geen concurrentie en snel certificatie van behandelcentra*

Om inzicht te geven in de impact van onzekerheden op de verwachte budget impact, zal bovendien een alternatief scenario meegenomen worden.

In dit scenario, wordt ervan uitgegaan dat er geen concurrentie zal ontstaan tussen toekomstige CAR T therapieën en dat axi-cel aan alle patiënten toegediend wordt die in aanmerking komen voor behandeling. Verder wordt aangenomen dat de certificatie van behandelcentra sneller zal verlopen dan in de base-case ingeschat wordt, namelijk dat alle behandelcentra bezig zullen zijn met certificatieprocedures om vanaf jaar 1 deze interventie te kunnen toepassen. Dit laatste is in overstemming met de verwachte duur van de certificatieprocedures voor behandelcentra (enkele maanden, volgens de fabrikant).

Dit leidt tot marktpenetratie percentages van 30%, 60% en 90% in jaar 1, jaar 2 en jaar 3.

In Tabel 4 wordt het aantal patiënten die daadwerkelijk met axi-cel behandeld wordt samengevat voor de base-case analyse en het alternatieve scenario.

**Tabel 4 – Aantal patiënten die axi-cel toegediend krijgen**

		Marktpenetratie	Aantal patiënten die axi-cel toegediend krijgen
Base-case analyse: op basis van berekening van de fabrikant (langzaam certificatie)	Jaar 1	15%	$150 \times 0.15 = 23$
	Jaar 2	40%	$150 \times 0.40 = 60$
	Jaar 3	60%	$150 \times 0.60 = 90$
Alternatief scenario: geen concurrentie en snel certificatie	Jaar 1	30%	$150 \times 0.30 = 45$
	Jaar 2	60%	$150 \times 0.60 = 90$
	Jaar 3	90%	$150 \times 0.90 = 135$

## 2.2

### Substitutie

Zoals in Figuur 1 en reeds in secties 1.2 en 2.1 aangegeven, zal axi-cel de volgende behandelingen vervangen:

- RDGP (+/- ASCT) voor fitte patiënten na 2<sup>e</sup> lijn  
 - RVIM (+/- ASCT) voor fitte patiënten na 2<sup>e</sup> lijn  
 - RIGEV (+/- ASCT) voor fitte patiënten na 2<sup>e</sup> lijn

Ca. 65% van patiënten

- RPECC voor niet fitte patiënten na 2<sup>e</sup> lijn  
 - RBEN voor niet fitte patiënten na 2<sup>e</sup> lijn

Ca. 35% van patiënten

In de rapportage van de fabrikant omtrent de input van de Nederlandse expert, luidt de verdeling van patiënten over deze behandelingen in de praktijk als volgt:

- RDGP = 33% van fitte patiënten na 2<sup>e</sup> lijn als brug naar ASCT
- RVIM = 33% van fitte patiënten na 2<sup>e</sup> lijn als brug naar ASCT
- RIGEV = 33% van fitte patiënten na 2<sup>e</sup> lijn als brug naar ASCT
- ASCT = 5-10% van fitte patiënten na 2<sup>e</sup> lijn die op chemotherapie responderen
- RPECC = 70% van niet fitte patiënten na 2<sup>e</sup> lijn
- RBEN = 30% van niet fitte patiënten na 2<sup>e</sup> lijn

Tabel 5 vat de verdeling van patiënten onder de verschillende behandelingen op

basis van bovenstaande percentages samen.

**Tabel 5 – Aantal patiënten na de 2<sup>e</sup> lijn verdeeld over de verschillende behandelingen in de huidige Nederlandse praktijk voor de base-case analyse**

Behandeling	Percentage van totaal aantal patiënten	Aantal patiënten (afgerond)
RDGP	33% * 65% = 21.45%	33
RVIM	33% * 65% = 21.45%	33
RIGEV	33% * 65% = 21.45%	33
alloSCT	7,5% * 65% = 4,9%	7
RPECC	70% * 35% = 24,5%	37
RBEN	30% * 35% = 10,5%	16

### 2.3 Kosten per patiënt per jaar

#### *Axi-cel (incl. conditionerende chemotherapie)*

De kosten van axi-cel bedragen €327.000. De fabrikant geeft aan dat de kosten van axi-cel alleen in rekening worden gebracht als de patiënt het middel daadwerkelijk krijgt toegediend. Als de patiënt het middel niet krijgt toegediend, door bijvoorbeeld overlijden van de patiënt tussen het moment van leukafereze en het beoogde moment van axi-cel infusie, worden er geen acquisitie kosten gerekend voor axi-cel. Wel zijn dan mogelijk behandelkosten gemaakt voor leukafereze of het conditionerend chemotherapie regime. In dit rapport zullen deze extra kosten niet worden meegenomen. Dit is een conservatieve aanname.

Hiernaast worden er kosten gemaakt voor geneesmiddelen als onderdeel van de conditionerende chemotherapie. Deze bestaat uit één cyclus van 3 dagen. Het regime bestaat uit cyclofosfamide (500 mg/m<sup>2</sup>/dag)<sup>[15]</sup> en fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup>/dag)<sup>[15]</sup>.

De AIP voor cyclofosfamide bedraagt €9,43 voor een flacon van 500 mg en €15,92 voor een flacon van 1000mg.<sup>[16]</sup> De aanbevolen dosering is 500mg/m<sup>2</sup>/dag. De verdeling van patiënten over de twee categorieën voor lichaamsoppervlak van ≤2,0m<sup>2</sup> en >2,0m<sup>2</sup> is gebaseerd op de ZUMA-1 trial. De verdeling bedraagt 47,52% en 52,48%, respectievelijk.<sup>[15]</sup> De gemiddelde totale kosten voor behandeling met cyclofosfamide bedragen dus [(47,52% \* €15,92) + (52,48% \* (€9,43 + €15,92))] \* 3 dagen/cyclus = €62,63.

De AIP voor fludarabine bedraagt €121,27 per flacon van 25mg/ml van 2ml.<sup>[16]</sup> De verdeling van patiënten over de twee categorieën voor lichaamsoppervlak van ≤1,6m<sup>2</sup> en >1,6m<sup>2</sup> is gebaseerd op de ZUMA-1 trial en bedraagt 11,88% en 88,12%, respectievelijk.<sup>[15]</sup> Een kuur bestaat uit een 3-daagse behandeling. De gemiddelde totale kosten voor behandeling met cyclofosfamide bedragen dus (11,88% \* €121,27) + (88,12% \* €121,27 \* 2 eenheden) \* 3 dagen/cyclus = €684,42.

De totale kosten per patiënt voor conditionerende chemotherapie bedragen dus €747,04. De totale kosten per patiënt voor behandeling met axi-cel (incl. conditionerende chemotherapie) bedraagt €327.000 + €747,04 = €327.747,04.

De extra kosten voor- en impact op budget analyse van leukaferese, het toedienen van axi-cel en monitoren van patiënten na toediening worden in sectie 3.2 besproken.

*Chemotherapieën (RDGP, RIGEV, RVIM, RPECC en RBEN)*

Er worden meerdere geneesmiddelen in standaard chemotherapieën na de tweede lijn gebruikt. Bovendien, worden deze middelen in verschillende combinaties gebruikt. Dit leidt tot een complexe berekening van de kosten per patiënt per combinatie van chemotherapieën. Derhalve is er voor gekozen om niet alle stappen van de achterliggende berekeningen voor de kosten per patiënt voor chemotherapieën in dit rapport te presenteren. Hieronder vermelden we echter de bronnen die gebruikt zijn om deze kosten te berekenen.

De doseringen voor de verschillende geneesmiddelen zijn door de fabrikant van websites van meerdere ziekenhuizen afgeleid.<sup>[17-19]</sup> De kosten voor de geneesmiddelen zijn gebaseerd op [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl).<sup>[16]</sup> De achterliggende gegevens voor het berekenen van gemiddeld lichaamsoppervlakte is gebaseerd op gegevens uit de ZUMA-1 trial (gemiddeld lichaamsoppervlakte zoals door de fabrikant berekend bedroeg 1,98m<sup>2</sup>).<sup>[15]</sup>

De kosten per patiënt voor het toepassen van de verschillende chemotherapieën zijn als volgt:

- RDGP = €2.152,58
- RIGEV = €2.169,21
- RVIM = €1.991,38
- RPECC = €2.028,17
- RBEN = €2.749,51

De extra kosten voor alloSCT en hun impact op de budget impact worden in sectie 3.2 besproken.

In Tabel 6 worden de kosten per patiënt per jaar voor axi-cel en standaard chemotherapieën samengevat.

**Tabel 6: Kosten per patiënt voor toepassing van axi-cel en standaard behandelingen bij behandeling van volwassenen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie**

	<i>axi-cel + conditionerende chemotherapie</i>	<i>RDGP</i>	<i>RIGEV</i>	<i>RVIM†</i>	<i>RPECC‡</i>	<i>RBEN</i>
Dagelijkse dosering*	N.v.t voor axi-cel; cyclofosfamide = 500 mg/m <sup>2</sup> ; fludarabine = 30mg/m <sup>2</sup>	rituximab = 375 mg/ m <sup>2</sup> ; gemcitabine = 1000 mg/m <sup>2</sup> , cisplatin = 75 mg/m <sup>2</sup> , dexamethas on = 40 mg	rituximab = 375 mg/m <sup>2</sup> , prednisolon = 40 mg/m <sup>2</sup> , gemcitabine = 1000 mg/m <sup>2</sup> , mg/m <sup>2</sup> , vinorelbine =20 mg/m <sup>2</sup>	rituximab = 375 mg/m <sup>2</sup> , prednisolon = 40 mg/m <sup>2</sup> , methotrex a = 30 mg/m <sup>2</sup> , etoposide = 90 mg/m <sup>2</sup>	rituximab = 375 mg/m <sup>2</sup> , etoposide = 90 mg/m <sup>2</sup> , chloorambu cil = 8 mg/m <sup>2</sup> lomustine = 80 mg/m <sup>2</sup> , prednisolon = 40 mg/m <sup>2</sup>	rituximab = 375 mg/m <sup>2</sup> , bendamusti ne = 90 mg/m <sup>2</sup>
Verdeling lichaams-	≤2,0m <sup>2</sup> = 47,52%; >2,0m <sup>2</sup> = 52,48%,	≤1,6m <sup>2</sup> = 11,88%;	≤1,6m <sup>2</sup> = 11,88%;	≤1,6m <sup>2</sup> = 11,88%;	≤1,6m <sup>2</sup> = 11,88%;	≤1,6m <sup>2</sup> = 11,88%;

oppervlakte		>1, 6m <sup>2</sup> = 88,12%	>1, 6m <sup>2</sup> = 88,12%	>1, 6m <sup>2</sup> = 88,12%	>1, 6m <sup>2</sup> = 88,12%	>1, 6m <sup>2</sup> = 88,12%
Inkoopkosten (A.I.P.)	axi-cel = €327.000; cyclofosfamide = €9,43 en €15,92 voor flacons van 500mg en 1000mg; fludarabine = €121,27 per flacon van 25mg/ml van 2ml	rituximab = €238,86 oplossing voor infusie 10mg FL 10ml; gemcitabine = €46,03 oplossing voor infusie 100mg FL 10ml; cisplatin = €4,14 oplossing voor infusie 1mg FL 10ml; dexamtheasone = €2,87 capsule 40mg	rituximab = €238,86 oplossing voor infusie 10mg FL 10ml; prednisolon = €0,48 capsule 40mg gemcitabine = €46,03 oplossing voor infusie 100mg FL 10ml; vinorelbine = €22,56 oplossing voor infusie 10mg FL 1ml	rituximab = €238,86 oplossing voor infusie 10mg FL 10ml; prednisolon = €0,48 capsule 40mg methotrexate = €0,69 tablet 10mg; etoposide = €13,33 oplossing voor infusie 20mg FL 5ml	rituximab = €238,86 oplossing voor infusie 10mg FL 10ml; etoposide = €13,33 oplossing voor infusie 20mg FL 5ml; chloorambucil = €1,95 capsule 2mg; lomustine = €35,26 capsule 40mg	rituximab = €238,86 oplossing voor infusie 10mg FL 10ml; bendamustine = €53,42 oplossing voor infusie 25mg FL
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€ 327.747,04</b>	<b>€ 2.152,58</b>	<b>€ 2.169,21</b>	<b>€ 1.991,38</b>	<b>€ 2.028,17</b>	<b>€ 2.749,51</b>

\* gebaseerd op protocollen van ziekenhuizen

† ifosfamide wordt niet vergoed uit het basispakket. Kosten hiervoor zijn niet meegenomen.

¥ kosten voor chloorambucil zijn op [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) niet te vinden. Er wordt aangenomen dat het niet vergoed wordt uit het basispakket.

## 2.4 Indicatieverbreding

Er lopen momenteel verschillende studies om de effectiviteit van axi-cel (als mono- of combinatietherapie) voor nieuwe indicaties te onderzoeken.<sup>[20]</sup>

Een voorbeeld betreft een fase-III studie om de effectiviteit van axi-cel in DLBCL patiënten die refractair zijn na de eerste lijn te bepalen.<sup>[21]</sup> Verder loopt een fase I/II studie waarbij de combinatie van axi-cel en atezolizumab voor DLBCL patiënten die refractair zijn na de eerste lijn onderzocht wordt (ZUMA-6).<sup>[20]</sup>

Bovendien wordt de effectiviteit van axi-cel onderzocht voor andere oncologische indicaties, namelijk: r/r mantel-cel lymfoom (ZUMA-2), r/r acute lymfatische leukemie (ZUMA-3), r/r acute lymfatische leukemie in kinderen en adolescenten (ZUMA-4) en refractaire indolent B-cel non-Hodgkin lymfoom (ZUMA-5).<sup>[20]</sup>

In de toekomst kan dus verwacht worden dat axi-cel voor zowel een bredere indicatie ingezet kan worden bij DLBCL, maar ook voor andere, nieuwe indicaties. De budget impact van deze interventie kan dus in de toekomst aanzienlijk hoger worden dan in dit rapport berekend is.

## 2.5

### Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Allogene stamceltransplantatie (alloSCT) wordt in de base-case niet meegenomen als vergelijkende behandeling.
- Incidentie en prevalentie van DLBCL (inclusief PMBCL en TFL) blijven komend 3 jaar gelijk.
- Er komen jaarlijks 150 incidentele patiënten in aanmerking voor axi-cel binnen deze indicatie en dit aantal blijft de komende 3 jaar gelijk.
- Prevalente DLBCL patiënten bevatten circa 3.552 patiënten die binnen de huidige indicatie voor axi-cel vallen.
- In de base-case analyse wordt aangenomen dat er geen concurrentie tussen axi-cel en toekomstige CAR T producten plaatsvindt gedurende de komende 3 jaar. Bovendien wordt aangenomen dat certificatie van behandelcentra langzaam zal verlopen.
- In het alternatieve scenario wordt aangenomen dat er geen concurrentie tussen axi-cel en toekomstige CAR T producten plaatsvindt gedurende de komende 3 jaar. Bovendien wordt aangenomen dat certificatie van behandelcentra sneller zal verlopen dan in de base-case analyse.
- De marktpenetratie in de base-case analyse bedraagt 15%, 40% en 60% voor jaar 1, jaar 2 en jaar 3, respectievelijk.
- De marktpenetratie in het alternatief scenario bedraagt 30%, 60% en 90% voor jaar 1, jaar 2 en jaar 3, respectievelijk.
- Kosten voor patiënten die leukaferese ondergaan en conditionerende chemotherapie krijgen maar vervolgens geen axi-cel toegediend krijgen worden niet meegenomen in dit rapport.

## 3 Budget impact analyse

### 3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten

In Tabel 7 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer axi-cel aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van volwassenen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

De budget impact in de base-case analyse bedraagt ca. €7,5 miljoen, €19,5 miljoen en €29,3 miljoen in jaar 1, jaar 2 en jaar 3, respectievelijk. Verder kan, op basis van het alternatieve scenario, de budget impact in jaar 3 €44,0 miljoen bedragen.

**Tabel 7: Raming van de totale kosten van de toevoeging van axi-cel aan het behandelarsenaal voor behandeling van volwassenen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie.**

Jaar	Scenario	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar axi-cel	Besparingen door substitutie standaard behandeling (exclusief toedieningskosten en alloSCT)	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	<b>Base-case</b>	15%	23	€ 7.538.182	€ 49.529	<b>€ 7.488.653</b>
	Alternatief scenario	30%	45	€ 14.748.617	€ 86.565	€ 14.662.051
2	<b>Base-case</b>	40%	60	€ 19.664.822	€ 129.207	<b>€ 19.535.615</b>
	Alternatief scenario	60%	90	€ 29.497.234	€ 193.811	€ 29.303.423
3	<b>Base-case</b>	60%	90	€ 29.497.234	€ 193.811	<b>€ 29.303.423</b>
	Alternatief scenario	90%	135	€ 44.245.850	€ 290.716	€ 43.955.134

### 3.2 Budget impact: breder perspectief

Toediening van axi-cel brengt meerdere extra kosten met zich mee die niet gerelateerd zijn aan geneesmiddelen, namelijk de kosten voor leukaferese, T-cel transplantatie en monitoringsprocedures na de interventie. Dit geldt ook voor de toediening van chemotherapieën in de standaard praktijk. Verder geldt dit voor het toepassen van allogene stamceltransplantatie (alloSCT) voor patiënten die goed responderen op chemotherapie regimes in de huidige standaard praktijk.

Hieronder wordt toegelicht hoe de extra kosten die gepaard gaan met behandeling en monitoring van axi-cel en alloSCT en toedieningskosten voor chemotherapieën zijn berekend.

#### *Axicabtagene ciloleucel behandel- en monitoringskosten*

De behandel- en monitoringskosten van axi-cel bestaan uit: de kosten voor leukaferese, het conditionerende chemotherapie regime, toediening van axi-cel en het monitoren van de patiënt op bijwerkingen in de week volgend op toediening van axi-cel. Er is nog geen DBC voor CAR-T-behandelingen waarin deze kosten reeds zijn berekend. De Nederlandse expert adviseerde de fabrikant om de DBC's die in gebruik zijn voor het bekostigen van ASCT als proxy te nemen. Derhalve zijn drie ASCT-DBC componenten in de berekening opgenomen: DBC voor pre-transplantatie, DBC voor transplantatie en DBC voor monitoren posttransplantatie.<sup>[22]</sup>

De eerste component (pre-transplantatie) dekt de kosten die gepaard gaan met leukaferese. De kosten werden geschat als het gewogen gemiddelde van DBC-zorgproducten 979003011, 979003016, 979003022, 979003021 voor 2016 (geïndexeerd voor 2018).<sup>[22]</sup> Dit resulteerde in kosten van €12.749.

De tweede kostencomponent dekt de kosten voor het toedienen van het conditionerende chemotherapieregime en van axi-cel. Deze kosten zijn gebaseerd op de DBC 979003003 voor 2017 (geïndexeerd voor 2018) en bedraagt €14.920.<sup>[22]</sup>

De derde kostencomponent bevat de kosten voor het monitoren en korte termijn follow-up van de patiënten na toediening van axi-cel. Deze kosten werden berekend op basis van de DBC voor korte termijn follow up na ASCT: 979003008 voor 2017 (geïndexeerd voor 2018) en bedragen €8.133.<sup>[22]</sup>

In totaal bedragen de kosten voor behandel- en monitoringskosten voor axi-cel per patiënt  $€12.749 + €14.920 + €8.133 = €35.802$ .

#### *Chemotherapieën (RDGP, RIGEV, RVIM, RPECC en RBEN) toedieningskosten*

Toedieningskosten die gepaard gaan met behandeling met chemotherapieën zijn door de fabrikant uit DIS data gehaald.\* Twee DBC codes zijn hiervoor gekozen, namelijk 28999019 (algemeen) en 28999020 (tijdens ziekenhuisopname). De kosten voor de twee codes bedragen €1.020 en €6.615, respectievelijk.<sup>[22]</sup> Het gewogen gemiddelde van deze kosten is berekend door per DBC code het percentage patiënten per DBC te vermenigvuldigen met de kosten. De toedieningskosten voor chemotherapieën per patiënt bedragen dus  $(81,16\% * €1.020) + (18,84\% * €6.615) = €2.093$ .

#### *Allogene stamceltherapie kosten*

Er zijn drie verschillende soorten allogene stamceltransplantaties, namelijk met stamcellen van een verwante donor, van een niet-verwante donor en van navelstrengbloed. Aangezien het laatste soort (navelstrengbloed) relatief weinig voorkomt in de klinische praktijk (maar 1 à 2 patiënten in de praktijk in 2016), worden de kosten hiervan niet meegenomen in dit rapport.

Zeven relevante DBCs zijn geïdentificeerd die betrekking hebben op donorselectie, aankoop bij een beenmergtransplantatie (specifiek voor een niet-verwante donor), transplantatie van stamcellen en behandeling/controle na transplantatie van stamcellen.



De kosten voor alloSCT zijn vervolgens geschat als het gewogen gemiddelde van de volgende DBC gegevens voor stamceltransplantatie: 979003035, 979003013, 979003009, 979003027, 979003026, 979003010 en 979003004 (geïndexeerd voor 2018).<sup>[22]</sup> Dit resulteerde in kosten van €132.924,71.

In Tabel 8 staat een overzicht van de totale budget impact, inclusief kosten voor: behandeling en monitoring voor axi-cel, toedieningskosten voor chemotherapieën en kosten voor het toepassen van alloSCT.

De budget impact in base-case analyse bedraagt ca. €8,1 miljoen, €21,2 miljoen en €31,8 miljoen in jaar 1, jaar 2 en jaar 3, respectievelijk. Verder kan, op basis van het alternatieve scenario, de budget impact in jaar 3 €47,6 miljoen bedragen.

**Tabel 8: Raming van de totale kosten van de toevoeging van axi-cel aan het behandelarsenaal voor behandeling van volwassenen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie**

Jaar	Scenario	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar axi-cel	Besparingen door substitutie standaard behandeling (inclusief toedieningskost en en alloSCT)	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	<b>Base-case</b>	15%	23	€ 8.361.631	€ 246.711	<b>€ 8.114.921</b>
	Alternatief scenario	30%	45	€ 16.359.714	€ 482.694	€ 15.877.019
2	<b>Base-case</b>	40%	60	€ 21.812.952	€ 643.593	<b>€ 21.169.359</b>
	Alternatief scenario	60%	90	€ 32.719.427	€ 965.389	€ 31.754.038
3	<b>Base-case</b>	60%	90	€ 32.719.427	€ 965.389	<b>€ 31.754.038</b>
	Alternatief scenario	90%	135	€ 49.079.141	€ 1.488.084	€ 47.631.057



## 4 Conclusie

Rekening houdend met bovenstaande aannames zal opname van axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) bij behandeling van volwassenen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie gepaard gaan met meerkosten tussen €31,8 miljoen en €47,6 miljoen in het derde jaar.

Hierbij bestaat onzekerheid over meerdere aspecten, zoals: patiëntenaantallen, de verdeling van patiënten over verschillende behandellijnen en marktpenetratie (door o.a. certificatieprocedures voor behandelcentra en capaciteit bij behandelcentra). Het is bijvoorbeeld onduidelijk of een klein deel van de prevalentie stadium IV DLBCL patiënten in Nederland in aanmerking komt voor behandeling met axicabtagene ciloleucel in de komende drie jaar. Indien dit het geval is, zou dit tot een hogere budget impact kunnen leiden.

Bovendien merkt het ZIN op dat er meerdere studies lopen voor indicatieverbreding van axicabtagene ciloleucel met in totaal 4 nieuwe indicaties. Met betrekking tot DLBCL, lopen er momenteel twee klinische studies waarbij onderzocht wordt of axicabtagene ciloleucel gebruikt kan worden na de eerste lijn systemische therapie, in plaats van de tweede.

De kans is dus aanzienlijk dat de daadwerkelijk budget impact van deze therapie in de toekomst hoger dan €47,6 miljoen komt te liggen.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 17 december 2018.*



## 5 Referenties

1. EMA (2018). EPAR Yescarta®.
2. HOVON. Diffuus grootcellig B-cel Lymfoom (DLBCL). 2018. Geraadpleegd via [http://www.hovon.nl/upload/File/Richtlijnen\\_BehAdv/DLBCL%20HOVON%20website%20april%202018.pdf](http://www.hovon.nl/upload/File/Richtlijnen_BehAdv/DLBCL%20HOVON%20website%20april%202018.pdf).
3. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2015; 26: v116-v25.
4. HOVON. Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL). Versie 2.0. 2018. Geraadpleegd via [http://www.hovon.nl/upload/File/Richtlijnen\\_BehAdv/DLBCL%20HOVON%20website%20april%202018.pdf](http://www.hovon.nl/upload/File/Richtlijnen_BehAdv/DLBCL%20HOVON%20website%20april%202018.pdf).
5. Kersten MJ (2018). Persoonlijke mededeling: e-mail aan secretaris van de WARCG, 28 augustus 2018.
6. Brink M, Korf-van Vliet CH, Cardous-Ubbink MC, et al. Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014 en 2015. Landelijk rapport van het Hematooncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie. 2018.
7. EUROSTAT. Population on 1st January by age, sex PROJECTION [proj\_15npms]NL. Dataset: v3.4.1-20170407-5840-PROD\_EUROBASE - DATA-EXPLORER\_PRODmanaged21. 2018. Geraadpleegd via <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do>.
8. EUROSTAT. Population on 1 January by age and sex ACTUALS [demo\_pjan]NL: Dataset: v3.4.1-20170407-5840-PROD\_EUROBASE - DATA-EXPLORER\_PRODmanaged21. 2018. Geraadpleegd via <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do>.
9. iKNL. Folliculair lymfoom. 2018. Geraadpleegd via [https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset\\_1/img5ae0498258471](https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_1/img5ae0498258471).
10. WHO. Follicular Lymphoma. 2014. Geraadpleegd via [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/applications/FollicularLymphoma.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/FollicularLymphoma.pdf).
11. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 5165-9.
12. iKNL. DLBCL. 2018. Geraadpleegd via [https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset\\_2/img5b448eb866159](https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset_2/img5b448eb866159).
13. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2017; 377: 2531-44.
14. Kersten MJ and Heemskerk M. TCR-gentherapie en CAR-T-cellen. *NTvH* 2018; 12th DHC Special: 64-6.
15. Kite. KTE-C19-101 A PHASE 1/2 MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF KTE-C19 IN SUBJECTS WITH REFRACTORY AGGRESSIVE NONHODGKIN LYMPHOMA (ZUMA-1). CSR. DATA ON FILE. Clinical Study Report. 2017.
16. ZIN. Medicijnkosten. 2018;2017. Geraadpleegd via <http://www.medicijnkosten.nl/>.
17. VUmc. Vademecum Hematologie. 2018. Geraadpleegd via <http://vademecum.hematologie.nl/webshares/pecc-rituximab-cd20-pos-volgens-hovon-85/>.
18. UMCG. Hematologie Groningen. 2018. Geraadpleegd 4/25/2018 via <https://hematologiegroningen.nl/protocollen/download/?id=6693>.

19. Derby-Hospital. RGDP Regimen. 2018. Geraadpleegd via <http://www.derbyhospitals.nhs.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=312389&type=full&servicetype=Inline>.
- 5 20. News I-O. KTE-C19 (Axicabtagene Ciloleucel). 2018. Geraadpleegd via <https://immuno-oncologynews.com/kte-c19-axicabtagene-ciloleucel/>.
21. ClinicalTrials.gov. Search: DLBCL + axicabtagene ciloleucel. 2018. Geraadpleegd via <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=DLBCL&term=axicabtagene+ciloleucel&cntry=&state=&city=&dist=>.
- 10 22. NZa. Open data van de Nederlandse Zorgautoriteit. 2018. Geraadpleegd via <http://opendisdata.nl/>.



Zorginstituut Nederland

Farmaco-economisch rapport voor  
axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) bij de  
behandeling van volwassen patiënten met  
recidiverend of refractair diffuus grootcellig  
B-cellymfoom (DLBCL) en primair  
mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL), na twee  
of meer lijnen systemische therapie

Datum 20 december 2018

Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2018032653
Volgnummer	2018043145
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	A. Makady
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Infectieziekten, Bloed & Immunologie
Fabrikant	Gilead





## Inhoud

### **Colofon-1**

### **Samenvatting-5**

#### **1 Inleiding-11**

- 1.1 Geregistreerde indicatie-11
- 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte-11
- 1.3 Epidemiologie-13
- 1.4 Ziektebelasting-13
- 1.5 Onderzoeksvraag-14

#### **2 Methodes-15**

- 2.1 Literatuurstudie-15
- 2.2 Keuze vergelijkende behandeling-19
- 2.3 Analyse techniek-22
- 2.4 Inputgegevens-23
- 2.5 Kosten-31
- 2.6 Validatie en gevoeligheidsanalyses-37
- 2.7 Model Aannames-41

#### **3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie-43**

- 3.1 Incrementele en totale effecten-43
- 3.2 Incrementele en totale kosten-43
- 3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's-43
- 3.4 Gevoeligheidsanalyses-44

#### **4 Discussie en Conclusies-49**

#### **5 Literatuur-51**

#### **6 Appendix 1 – DSA en PSA parameters-55**

#### **7 Appendix 2 – Resultaten uit scenarioanalyses-71**



## Samenvatting

De minister voor Medische Zorg heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van axicabtagene ciloleucel (Yescarta®).

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland een advies uitbrengen over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) bij de volgende geïndiceerde indicatie: patiënten met behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie.

Vergoeding is aangevraagd voor de geregistreerde indicatie.

Het Zorginstituut is na advisering door de WAR tot de volgende conclusies gekomen.

### **Economische Evaluatie**

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een "Partitioned Survival" model. De studieresultaten voor axicabtagene ciloleucel gemeten over een periode van 15 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 44 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

### **Vergelijkende behandeling**

In de economische evaluatie is axicabtagene ciloleucel vergeleken met standaard behandeling in de Nederlandse klinische praktijk (chemotherapieën dan wel in combinatie met allogene stamceltransplantatie (alloSCT)).

### **Effecten**

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De aanvrager rapporteert een gemiddelde gezondheid van 9,17 QALY per patiënt door inzet van axicabtagene ciloleucel. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 6,16 QALY per patiënt ten opzichte van standaard behandeling in de Nederlandse klinische praktijk (chemotherapieën dan wel in combinatie met allogene stamceltransplantatie (alloSCT)).

### **Kosten**

In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €422.094. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €381.769 ten opzichte van de kosten bij standaard behandeling in de Nederlandse klinische praktijk (inclusief chemotherapieën dan wel in combinatie met allogene stamceltransplantatie (alloSCT)).

### **Kosteneffectiviteit**

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van €50.574 per LYG en van €61.967 per QALY ten opzichte van standaard behandeling in de Nederlandse klinische praktijk (chemotherapieën dan wel in combinatie met allogene stamceltransplantatie (alloSCT)).

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de extrapolatie van algehele overleving (overall survival; OS) voor axicabtagene ciloleucel. Een parameter die relatief ook veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is de extrapolatie van OS voor de vergelijkende behandeling.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat axicabtagene ciloleucel kosteneffectief is ten opzichte van standaard behandeling in de Nederlandse klinische praktijk (chemotherapieën dan wel in combinatie met allogene stamceltransplantatie (alloSCT)) bij een referentiewaarde van €80.000/QALY ongeveer 93% is. De gemiddelde ICER van de 10.000 simulaties die de fabrikant heeft uitgevoerd was €58.410/QALY.

### **Eindconclusie**

De aanvrager claimt dat behandeling met axicabtagene ciloleucel een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-celmyeloom (DLBCL) en primair mediastinaal B-celmyeloom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van axicabtagene ciloleucel bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-celmyeloom (DLBCL) en primair mediastinaal B-celmyeloom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De analyse is gebaseerd op effectiviteits- en veiligheidsdata met een hoog risico op bias. Zoals in het FT rapport vermeld staat, is de kwaliteit van het bewijs laag en is er sprake van indirectheid met betrekking tot inschattingen van de relatieve effecten en bijwerkingen van axi-cel ten opzichte van de standaardbehandeling. Daarnaast zijn, zoals de fabrikant zelf aangeeft in het dossier, de data uit de ZUMA-1 studie erg immatuur. De mediane follow-up van patiënten bedraagt 15 maanden. Op maand 24 (het tijdstip waarbij aangenomen wordt dat patiënten genezen zijn) zijn de gegevens van maximaal 3 patiënten van het oorspronkelijke cohort van 101 patiënten beschikbaar. Hierdoor is het belangrijkste onderdeel van het MCM model, namelijk de proportie van patiënten die genezen zijn op maand 24, gebaseerd op erg weinig informatie. Dit leidt tot een mogelijke overschatting van de effecten van axicabtagene ciloleucel
- De studiepopulatie voor axicabtagene ciloleucel uit de ZUMA-1 studie is relatief jong (gemiddeld 56 jaar) en fit (ECOG score <2). Uit Nederlandse data blijkt dat de mediane leeftijd van DLBCL patiënten in Nederland 70 jaar is en dat 65% van alle Nederlandse patiënten 65 jaar of ouder is. Bovendien hebben ten minste 8% van Nederlandse patiënten een ECOG score  $\geq 2$ . De kans is dus aanwezig dat de ZUMA-1 patiëntenpopulatie niet representatief is voor de Nederlandse patiëntenpopulatie. Het Zorginstituut heeft de fabrikant gevraagd een leeftijd van 70 jaar voor patiënten mee te nemen in de base-case analyse. De fabrikant heeft dit niet gedaan.
- In de ZUMA-1 populatie zijn 9 patiënten voor een tweede keer behandeld met axicabtagene ciloleucel. In de publicatie staat er ook bij dat van deze 9 patiënten, bij 5 een goede respons is aangetoond na de tweede behandeling, waarvan 2 langdurige responses. Hierdoor is de kans groot

dat de langetermijn effecten die op maand 24 te zien zijn, het gevolg zijn van patiënten die twee behandelingen met axicabtagene ciloleucel hebben gekregen. ZIN heeft de fabrikant gevraagd een scenarioanalyse toe te voegen waarbij de klinische uitkomsten van de 9 patiënten die twee keer met axicabtagene ciloleucel zijn behandeld niet meegenomen worden en in de base-case analyse de extra kosten voor de tweede behandeling mee te nemen. De fabrikant heeft echter aangegeven dat het niet mogelijk is geweest deze scenarioanalyse uit te voeren. Derhalve heeft de fabrikant de gevraagde analyse niet uitgevoerd.

- De fabrikant heeft het "Mixture Cure Model" (MCM) model gebruikt voor de base-case analyse. ZIN merkt hierbij op dat volgens de wetenschappelijke literatuur, het MCM model gebruikt dient te worden wanneer er voldoende gegevens zijn om het "cure" percentage goed te onderbouwen voor de patiëntenpopulatie (o.a. door langetermijn gegevens). Op dit moment ontbreken echter deze gegevens. Bovendien verschilt het "cure" percentage aanzienlijk tussen de verschillende extrapolatie methodes voor OS in de MCM modellen van 53% (gamma methode) tot aan 1,4% (lognormal methode). Dit geeft aan hoeveel onzekerheid gepaard gaat met het ingeschatte "cure" percentage als gevolg van de immature data.
- Wanneer de resultaten uit het MCM model worden vergeleken met de resultaten van meer gangbare methodologieën voor survival analyses, namelijk parametrische extrapolatie distributies, stijgt de base-case ICER van €61.967/QALY tot €600.267/QALY óf wordt axicabtagene ciloleucel zelfs gedomineerd door de standaardbehandeling. Dit betreft dus minstens een tienvoudige stijging van de ICER. Het ZIN is van mening dat in dit geval een systematisch benadering noodzakelijk was geweest waarbij verschillende modelleringsmethodes (waaronder parametrische, spline modellen en MCM) uitgevoerd moeten worden met hiernaast een transparante rapportage van de resultaten. Vervolgens moest voldoende onderbouwing gepresenteerd worden voor de keuze van een specifieke modelleringsmethodiek met daarbij adequate gevoeligheidsanalyses (waaronder "model averaging") om inzicht te geven op de impact van verschillende modellen en onzekerheden op de ICER. Dit is naar de mening van het Zorginstituut echter niet adequaat uitgevoerd door de fabrikant.

De deterministische kosteneffectiviteitsratio die de aanvrager heeft bepaald op basis van de base-case analyse is €61.967/QALY. De range van ICERs als gevolg van de verschillende modelmatige benaderingen (nl. MCM en parametrische modellen) loopt van €46.048/QALY tot aan €600.262/QALY (óf zelfs dominantie van de standaardbehandeling, oftewel standaardbehandeling is goedkoper en effectiever). Mede door bovenstaande punten heeft het Zorginstituut geen vertrouwen in de gepresenteerde ICER uit de base-case analyse. Hierdoor acht het ZIN de kans aanzienlijk groot dat de werkelijke ICER van axicabtagene ciloleucel de referentiewaarde van €80.000/QALY zal overschrijden.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 17 december 2018.*



## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Verduidelijking</b>
ADVISHE	Assessment of Validation Status of Health Economic decision models
AIC	Akaike Information Criterion
alloSCT	Allogene stamceltransplantatie
ASCO	American society of Clinical Oncology
ASCT	Autologe stamceltransplantatie
ASH	American Society of Haematology
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BEAM	Carmustine, etoposide, cytarabine, melfalan
BIA	Budget impact analyses
BIC	Bayesian Information Criterion
CEAC	Cost effectiveness acceptability curve
CRS	Cytokine release syndrome
CZS	Centraal zenuwstelsel
DSA	Deterministic sensitivity analysis (Univariate gevoeligheidsanalyses)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EHA	European Hematology Association
ESMO	European Society for Medical Oncology
FL	Folliculair lymfoom
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
HTA	Health technology assessment
IKER	Incrementele kosteneffectiviteitsratio
iKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IPI	International Prognostic Index
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ITT	Intended-to-treat
K-M	Kaplan-Meier curves
KvL	Kwaliteit van leven
LDH	Serum lactaatdehydrogenase
LLPC	Lymphoma Phase I/II Consortium
LYG	Life years gained (Gewonnen levensjaar)
MCM	Mixture Cure Model
mITT	Modified intended-to-treat



NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival (Algehele overleving)
PD	Progressive disease (Progressieve ziekte)
PFD	Progression free disease (Progressie-vrije ziekte)
PFS	Progression Free Survival (Progressie-vrije overleving)
PMBCL	Primair mediastinaal B-cellymfoom
PSA	Probabilistic sensitivity analysis (Probabilistische gevoeligheidsanalyses)
QALY	Voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren
r/r DLBCL	Recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom
RCT	Randomised Clinical Trial (Gerandomiseerde klinische studie)
R-DHAP	Rituximab, dexamethasone, high dose Ara-c-cytarabine, cisplatin
R-HDCT	Rituximab based high dose chemotherapy
R-ICE	Rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide
RIGEV	Rituximab, prednisolon, gemcitabine, vinorelbine
R-PECC	Rituximab, etoposide, chlorambucil, lomustine, prednisolone
R-VIM	Rituximab, etoposide, ifosfamide, methotrexate
SMC	Scottisch Medicines Consortium
TFL	Getransformeerd folliculair lymfoom
VoI	Value of Information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

## 1 Inleiding

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

### 1.1 Geregistreerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor axicabtagene ciloleucel. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "behandeling van volwassenen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie".<sup>[6]</sup>

### 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

#### 1.2.1 Pathofysiologie Aandoening

DLBCL en PMBCL behoren tot de non-Hodgkin lymfomen, 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 cel kunnen ook verschillen. Daarnaast is het klinische beeld van non-Hodgkin lymfoom heterogeen.<sup>[7]</sup> DLBCL en PMBCL zijn beide agressieve lymfomen van rijpe B-cellen.<sup>[6, 8, 9]</sup>

De nomenclatuur en classificatie van DLBCL en PMBCL varieert in de literatuur. Soms wordt DLBCL als parapluterm gebruikt voor o.a. het zogeheten 'DLBCL, not otherwise specified', het PMBCL (ook wel genoemd primair mediastinaal DLBCL), het primair DLBCL van het centraal zenuwstelsel (CZS) en T-cel/histiocytenrijk DLBCL.<sup>[1]</sup> Dit rapport beperkt zich tot de eerste twee ziektebeelden, die verder aangeduid zullen worden als DLBCL en PMBCL.

DLBCL ontstaat meestal in de lymfeklieren.<sup>[10]</sup> Bij PMBCL is het lymfoom meestal beperkt tot de thoraxholte. Waarschijnlijk ontstaat PMBCL vanuit de thymus.<sup>[11]</sup> Voor de meeste non-Hodgkin lymfomen is geen specifieke oorzaak aan te wijzen. Een accumulatie van genetische afwijkingen in de cel kan een rol spelen. Mogelijke risicofactoren voor non-Hodgkin lymfoom zijn bepaalde virale of bacteriële infecties, aangeboren of verworven immunologische dysfunctie en een familiegeschiedenis van lymfocyttaire maligniteit.<sup>[7]</sup>

#### 1.2.2 Symptomen

De vaakst voorkomende symptomen van non-Hodgkin lymfomen zijn gezwollen lymfeklieren, gewichtsverlies, gebrek aan eetlust, koorts, nachtelijk zweten.<sup>[10]</sup> Bij PMBCL in het bijzonder zijn systemische symptomen zeldzamer. Hoest en versnelde ademhaling staan o.a. op de voorgrond bij de klinische presentatie.

De diagnose wordt gesteld op basis van lichamelijk onderzoek, een lymfeklierbiopsie (met histologisch, immunohistochemisch en moleculair-genetisch onderzoek) en eventueel een beenmergbiopsie. De staging van de ziekte gebeurt m.b.v. bloedonderzoek (bloedbeeld en dragerschap van bepaalde virussen), een PET-CT-scan en laboratoriumonderzoek naar lever- en nierfunctie.<sup>[12, 10, 13]</sup>

### 1.2.3 Klinische verloop en prognose

De 3-jaarsoverleving voor DLBCL na R-CHOP, de standaard eerstelijnsbehandeling, varieert van 59% tot 91% bij respectievelijk de hoogste en laagste risicoklassen (zie Tabel 1 voor toelichting).<sup>[12]</sup> Studies naar PMBCL vonden een 5-jaarsoverleving van 79% tot 90% na eerstelijnsbehandeling met R-CHOP (de standaardbehandeling).<sup>[14]</sup> Deze studies verschilden onderling in de vertegenwoordiging van patiënten uit verschillende risicoklassen.

In Nederland geneest ongeveer 60% van de DLBCL-patiënten na eerstelijns immuno-chemotherapie (R-CHOP).<sup>[15]</sup> Toch zal 20 tot 50% van de patiënten recidiverend/refractair zijn na eerstelijnsbehandeling. Van deze groep reageert slechts 30 tot 40% op tweedelijnsbehandeling waarin autologe stamceltransplantatie (ASCT) eventueel wordt toegepast. Ongeveer 50% krijgt uiteindelijk relaps na ASCT.<sup>[16]</sup> De prognose is sowieso zeer slecht voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een autologe SCT. Dit kan zijn omdat zij geen remissie bereiken op re-inductie chemotherapie, of een recidief hebben kort na autologe SCT, of vanwege hun leeftijd of conditie.<sup>[15]</sup>

De volgende sectie bespreekt klinische classificaties van lymfoompatiënten. ECOG performance status beschrijft de lichamelijke mogelijkheden van de patiënt en diens behoefte aan hulp, zie Tabel 1.<sup>[17]</sup>

**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 ambulant 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.
5	Dood

De "International Prognostic Index" (IPI) wordt gescoord aan de hand van het aantal risicofactoren (0-5) en kan vervolgens in vier risicoklassen worden verdeeld, zie Tabel 2.<sup>[12, 18]</sup>

IPI risicofactoren:

- leeftijd >60 jaar
- uitgebreid stadium (III/IV)
- extranodale betrokkenheid
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status >2
- serum lactaatdehydrogenase (LDH) > normaal

**Tabel 2 - Risicoklassen en IPI classificatie**

Risicoklasse	Aantal IPI-risicofactoren
laag	0-1
laag-intermediair	2
hoog-intermediair	3
hoog	4-5

De staging (I-IV, minst tot meest uitgebreid) beschrijft of het lymfoom zich beperkt tot de lymfatische gebieden, het aantal aangedane gebieden en de lokalisatie aan één dan wel beide kanten van het diafragma (Ann Arbor Staging Classification).<sup>[18]</sup>

### 1.3 Epidemiologie

Uit het rapport van het integraal Kankercentrum Nederland (iKNL; Brink et al.)<sup>[1]</sup> blijkt dat er in Nederland in totaal 2.416 mensen de diagnose DLBCL (inclusief PMBCL) gekregen hebben in 2014 en 2015 (1.225 in 2014 en 1.191 in 2015). Om een inschatting van de incidentie te maken, heeft de fabrikant de getallen uit het rapport vanuit het iKNL rapport lineair geëxtrapoleerd en gebruik gemaakt van de actuele en geprojecteerde bevolkingscijfers.<sup>[1, 19, 20]</sup> De fabrikant rapporteert vervolgens een incidentie van circa 1.182 patiënten per jaar.

De incidentiecijfers van getransformeerde folliculair lymfoom (TFL) zijn door de fabrikant berekend door de incidentiecijfers van folliculair lymfoom (FL) te vermenigvuldigen met de transformatie-ratio van FL naar TFL. Het is uit literatuur bekend dat 3% per jaar transformeert.<sup>[21-23]</sup> De fabrikant rapporteert vervolgens een incidentie van circa 17 patiënten per jaar.

Op de website [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl) is te zien dat de prevalentie van DLBCL en varianten in 2015, 2016 en 2017 respectievelijk 7.294, 7.492 en 7.894 bedroeg.<sup>[24]</sup>

### 1.4 Ziektebelasting

De ziektebelasting is berekend met de "proportional shortfall" methode. De fabrikant heeft de gemiddelde leeftijd uit de ZUMA-1 studies gehanteerd voor deze berekening, namelijk 56 jaar. De resterende QALYs voor een gezonde persoon zijn berekend door de gemiddelde kwaliteit van leven (KvL) voor de Nederlandse populatie (0,85)<sup>[25]</sup> te vermenigvuldigen met de gemiddelde overleving van een 56-jarige (28,04 jaar).<sup>[26]</sup> Dit leidt tot 23,82 QALYs.

De gemiddelde QALYs voor de geïndiceerde patiëntpopulatie zijn berekend door de gemiddelde KvL voor standaard behandeling uit het FE model te vermenigvuldigen met de gemiddelde overleving van een 56-jarige r/r DLBCL patiënt. Dit leidt tot 2,99 QALYs.

De ziektebelasting zoals door de fabrikant berekend is dus  $= 1 - (2,99/23,82) = 0,874$ .

Echter, bedraagt de mediane leeftijd van Nederlandse patiënten bij eerste DLBCL diagnose (70 jaar).<sup>[1]</sup> Dit betekent dat voor de Nederlandse DLBCL populatie, de overleving ten opzichte van een gezonde persoon 14,4 jaar bedraagt. Wanneer met deze gegevens berekend wordt, bedraagt de ziektebelasting  $= 1 - (1,98/(14,04 * 0,85)) = 0,83$ .

Derhalve is voor deze populatie een referentiewaarde van €80.000/QALY van toepassing.

### **1.5 Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van axicabtagene ciloleucel in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, d.w.z. dat de investering in axicabtagene ciloleucel in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van axicabtagene ciloleucel ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

## 2 Methoden

### 2.1 Literatuurstudie

#### 2.1.1 (klinische studies)

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften en van richtlijnen van beroepsgroepen (nl. van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) en de European Society for Medical Oncology (ESMO)).<sup>[12, 13]</sup>

Een literatuuronderzoek werd door de fabrikant uitgevoerd op 7 December 2017. De volgende databases zijn geraadpleegd: MEDLINE, MEDLINE In-Process en The Cochrane Library. Verder zijn de abstracts van de volgende congressen geraadpleegd: American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO) en American Society of Haematology (ASH).

Hiernaast heeft de fabrikant handmatig de referenties van systematische reviews en meta-analyses doorgenomen voor extra referenties. De website van andere HTA instanties zijn ook geraadpleegd om relevante studies uit beoordelingen te halen.

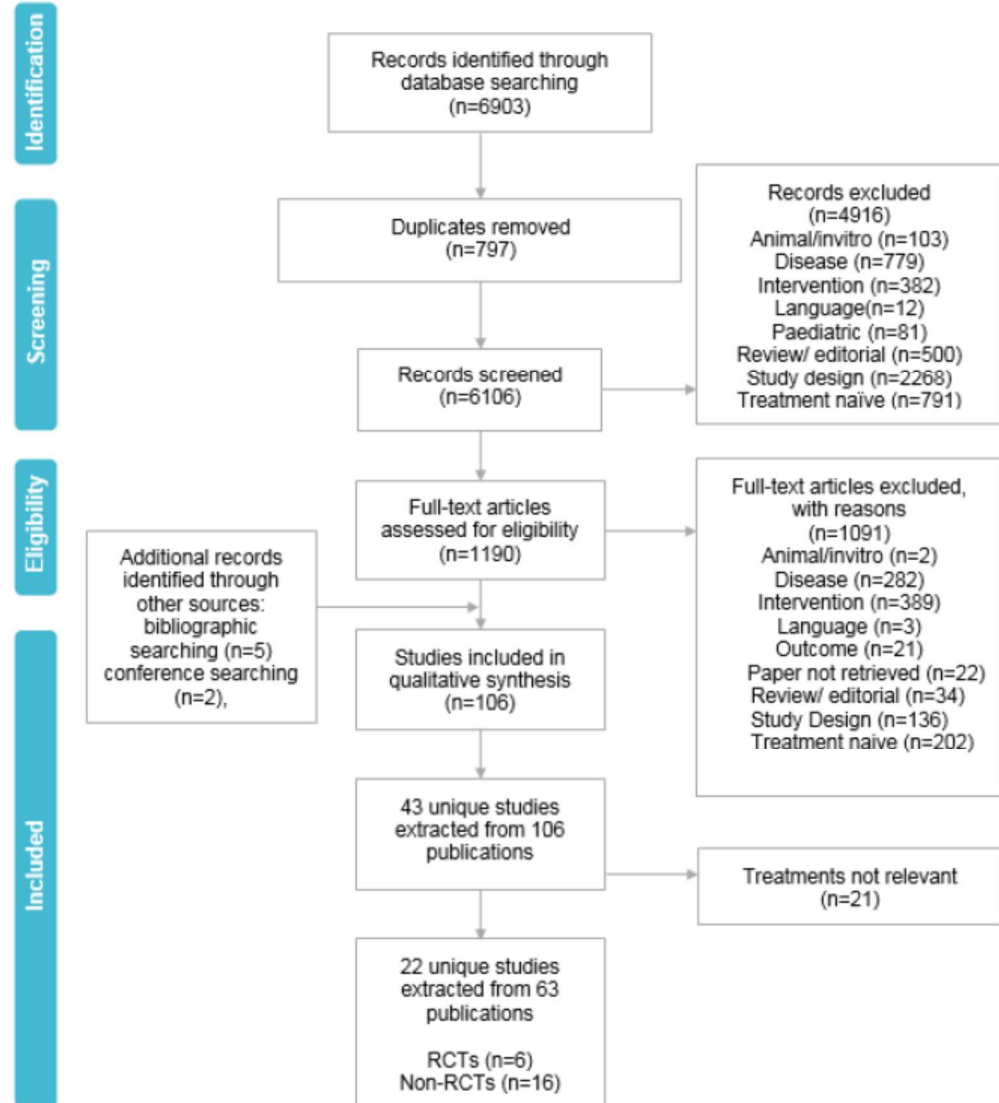
Aangezien de hoeveelheid verschillende zoektermen per database en bron verschilt, is hiervoor gekozen om de volledige zoekstrategie niet te presenteren. We vatten de resultaten hier kort samen.

Naar aanleiding van de zoekstrategie zijn 6.903 hits gevonden. Uiteindelijk, zijn 6.881 hits geëxcludeerd. Zes gerandomiseerde klinische studies (RCTs) en 16 observationele studies zijn relevant geacht en verder geanalyseerd (zie Figuur 1).

De fabrikant selecteerde vervolgens twee studies voor evidentie omtrent de effectiviteit van axicabtagene ciloleucel en standaard behandeling. De eerste studie betreft de ZUMA-1 studie,<sup>[4]</sup> een open-label, multicenter fase I/II studie waarbij de effectiviteit van axicabtagene ciloleucel onderzocht wordt. De intended-to-treat (ITT) populatie bedraagt 111 patiënten. Uiteindelijk, zijn 101 patiënten met axicabtagene ciloleucel behandeld (modified-ITT; mITT). De mediane follow-up duur in de ZUMA-1 studie bedraagt 15 maanden. De tweede studie betreft de SCHOLAR-1 studie.<sup>[27]</sup> De SCHOLAR-1 studie is een retrospectieve analyse van patiënt niveau data voor recidief/refractair DLBCL patiënten afkomstig uit 2 gerandomiseerde fase III klinische studies (Lymphoma Academic Research Organization-CORAL and Canadian Cancer Trials Group LY.12) en 2 observationele studies (MD Anderson Cancer Center and University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence).<sup>[27]</sup>In totaal zijn er 636 patiënten geïncludeerd in de SCHOLAR-1 studie.

Tabel 3 vat de belangrijkste kenmerken van de studies samen.

**Figuur 1 – PRISMA figuur met betrekking tot de systematische literatuur review.**



**Tabel 3 - Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling.**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeksopzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
Neelapu 2017 <sup>[4]</sup>	Open-label, fase I/II studie (ITT=111; mITT=101)	111	Leeftijd (gemiddeld, range): 56 (23-76) Geslacht (man, %): 67%  ECOG score <2: 100% ECOG score ≥2: 0%  IPI score (laag- laag-intermediair; %): 52% IPI score (hoog – hoog intermediair; %): 48%  Aantal voorafgaande behandelingen <4: 60% Aantal voorafgaande behandelingen ≥4: 40%	Axicabtagene ciloleucel (geen controle)	Mediaan 15 maanden	Objective Response Rate (ORR); Progressie-vrije overleving (PFS); Algehele overleving (OS); Kwaliteit van leven (KvL); Veiligheid.
Crump 2017 <sup>[27]</sup>	Retrospectief meta-analyse (n=636)	636	Leeftijd (gemiddeld, range): 55 (18-81) Geslacht (man, %): 65%  ECOG score <2: 45% ECOG score ≥2: 12% ECOG score onbekend: 43%  IPI score (laag- laag-intermediair; %): 28% IPI score (hoog – hoog intermediair; %): 15% IPI score onbekend: 43%	Ale behandelingen (incl. ASCT) na de eerste refractaire/recidief ziekte (geen controle)	Tot en met 15 jaar na diagnose	Objective Response Rate (ORR); Algehele overleving (OS)



---

Aantal voorafgaande behandelingen <4:  
79%  
Aantal voorafgaande behandelingen ≥4:  
<1%  
Aantal voorafgaande behandelingen  
onbekend: 18%

---

### *2.1.2 Economische modellen en budget impact analyses*

Een literatuuronderzoek werd door de fabrikant uitgevoerd op 27 September 2017 in de bestanden van Medline, Medline In-process, EconLit, Embase en Cochrane Library, inclusief de National Health Service Economic Evaluation Database and the Health Technology Assessment Database.

Verder zijn abstracts van de volgende congressen van afgelopen 2 jaar (2016-2017) doorzocht: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Annual and European Congress, Congress of the European Hematology Association (EHA) and the American Society of Haematology (ASH).

Bovendien zijn de websites van de volgende instanties doorzocht: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Scottish Medicines Consortium (SMC), All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) en Centre for Reviews and Dissemination HTA database.

Als laatste zijn de referentielijsten van artikelen van klinische studies (zie sectie 2.1) en meta-analyses studies geanalyseerd voor mogelijke farmaco-economische studies.

De literatuurstudie heeft 2 bronnen opgeleverd, namelijk Kymes et al (2012)<sup>[28]</sup> en de NICE beoordeling van Pixantrone 85mg/m<sup>2</sup> voor refractair of recidief agressieve non-hodgkin lymfoom in volwassenen.<sup>[29]</sup>

De fabrikant geeft aan gebruik gemaakt te hebben van de NICE beoordeling van pixantrone, met name als bron voor disutiliteiten voor de volgende bijwerkingen: anemie, febrile neutropenie, verminderde bloedplaatjes, neutropenie, pyrexie en trombocytopenie.

## **2.2 Keuze vergelijkende behandeling**

Twee richtlijnen zijn belangrijk voor het bepalen van de standaard behandeling van refractaire of recidief (r/r) DLBCL en PMBCL in de praktijk. Aangezien DLBCL, PMBCL en getransformeerd folliculair lymfoom (TFL) histologisch en klinisch vergelijkbaar zijn, worden behandelingen voor patiënten met r/r DLBCL ook gebruikt voor de behandeling van r/r PMBCL en TFL. De eerste betreft de richtlijn voor het behandelen van DLBCL van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON).<sup>[30]</sup> De tweede betreft de richtlijn voor de behandeling van DLBCL van de European Society for Medical Oncology (ESMO).<sup>[13]</sup>

Verder heeft de fabrikant aangegeven input van de beroepsgroep te hebben gevraagd omtrent de behandeling van r/r DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie. Prof. dr. Kersten heeft namens HOVON deze input geleverd. Haar bijdrage is geaccordeerd door de lymfoomwerkgroep van de HOVON en het Lunenburg Lymphoma Phase I/II Consortium (LLPC), een werkgroep van de HOVON.

### *2.2.1 Standaardbehandeling van DLBCL volgens HOVON richtlijn*

Volgens de HOVON richtlijn is de standaardbehandeling van DLBCL en PMBCL vergelijkbaar.<sup>[31]</sup> Dit uitgangspunt zal aangehouden worden in de rest van dit rapport. De eerstelijnsbehandeling bevat in ieder geval R-CHOP (rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine en prednison). In de tweede lijn wordt ook behandeling op basis van rituximab en chemotherapie toegepast, waarbij fitte patiënten daarna in aanmerking komen voor autologe SCT. De HOVON richtlijn geeft geen concrete aanbevelingen voor de behandeling na de tweede lijn

### 2.2.2 Standaardbehandeling van DLBCL volgens ESMO richtlijn

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.

### 2.2.3 Standaardbehandeling na de tweede lijn volgens input van de expert namens de HOVON

Gegeven de discrepantie tussen de richtlijnen van de HOVON en ESMO in de aanbevelingen voor behandeling na de tweede behandellijn, heeft de fabrikant onderstaande behandelingschema gehanteerd, gebaseerd op input van de eerder genoemde Nederlandse expert. Volgens de fabrikant bestaat de huidige standaard van zorg voor patiënten die r/r zijn na twee behandellijnen voor DLBCL en PMBCL uit chemotherapie regimes. Deze chemotherapie regimes worden, afhankelijk van de leeftijd en fitheid van de patiënt, gebruikt als brug naar allogene stamceltransplantatie (alloSCT). Voor jongere/fittere patiënten zijn de meest voorkomende regimes in Nederland als volgt:

- RDGP: Rituximab, gemcitabine, cisplatin, dexamethason
- RVIM: Rituximab, prednisolon, methotrexaat, ifosfamide, etoposide
- RIGEV: Rituximab, prednisolon, gemcitabine, vinorelbine

Vijf tot tien procent (5-10%) van deze patiënten krijgen vervolgens alloSCT.

Voor de andere, minder fitte patiënten, zijn de meest voorkomende regimes als volgt:

- RPECC: Rituximab, etoposide, chlorambucil, lomustine, prednisolon
- RBEN: Rituximab, bendamustine

In Figuur 2 is het huidige behandelingschema voor DLBCL en PMBCL schematisch weergegeven, gebaseerd op de richtlijnen en input van de Nederlandse expert.

De eerste twee behandellijnen volgen de HOVON richtlijn. In de derde lijn (kader) worden medicamenteuze behandelingen ingezet als voorbereiding voor autologe SCT bij fitte patiënten, en als op zichzelf staande behandeling bij niet-fitte patiënten.

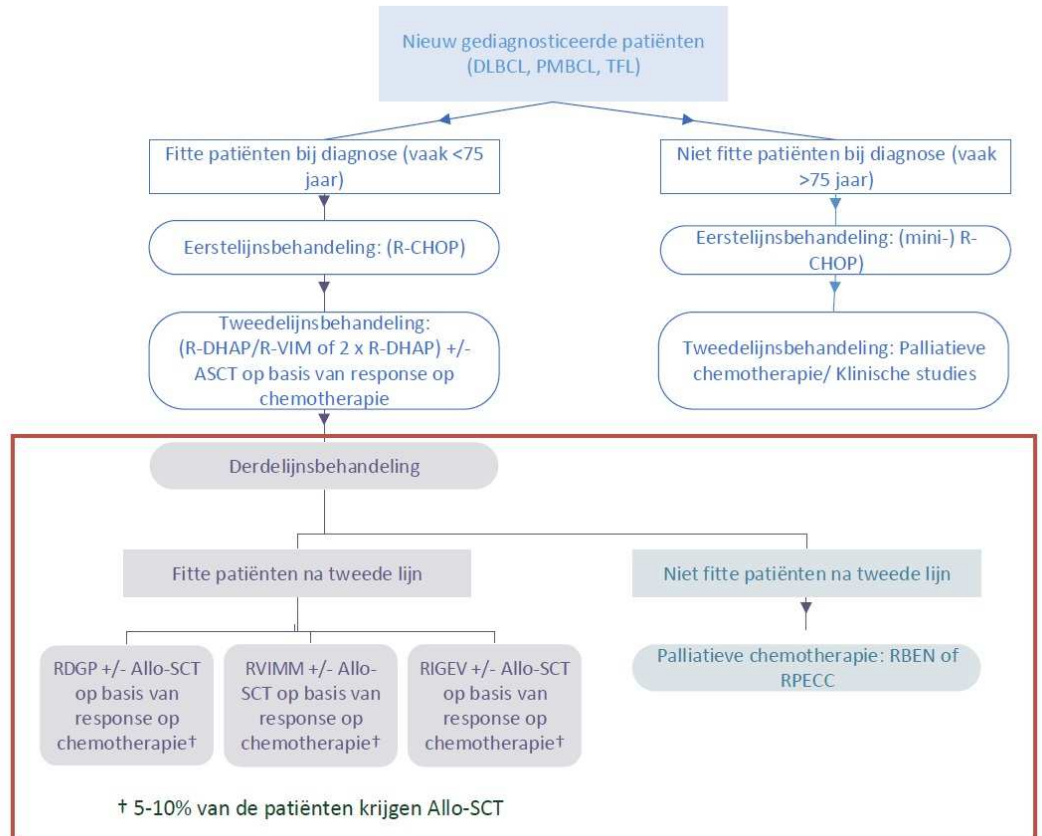
Verder gaf de expert de volgende toelichting over allogene SCT in de Nederlandse praktijk: om in aanmerking te komen voor allogene SCT moet de patiënt jong en fit genoeg zijn, moet er een geschikte donor gevonden worden en moet de patiënt in remissie gebracht kunnen worden. Slechts een klein percentage patiënten met recidief DLBCL krijgt in de praktijk een allogene SCT.<sup>[32]</sup>

### 2.2.4 Standaardbehandeling voor de farmaco-economische analyse

Op basis van de input van de expert zal axicabtagene ciloleucel het huidige behandelingschema in de derde lijn zal vervangen. De te vervangen interventies betreffen dus de in het rood ingekaderd fragment van Figuur 2.

Het behandelingschema op basis van de input van de expert zal gehanteerd worden voor dit rapport.

**Figuur 2 – Huidige behandelingschema van DLBCL en PMBCL in Nederland op basis van rapportage omtrent de input van de expert namens de HOVON.**



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

**Discussie:**

De fabrikant gaat in zijn dossier uit van het inzetten van ASCT in de derde lijn, in plaats van alloSCT. De klinische expert van de beroepsgroep geeft aan dat dit een fout is en bevestigde het behandelingschema zoals in Figuur 2 aangegeven is.

Doordat de fabrikant van ASCT uitgaat, zijn er vervolgens ook fouten in de meegenomen (directe) medische kosten voor de standaardbehandeling (zie sectie 2.6). Het ZIN verwacht echter dat de invloed hiervan op de ICER klein zal zijn.

**Conclusie:**

Het ZIN kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling. Het ZIN benadrukt echter dat alloSCT en dus niet ASCT bij de vergelijkende behandeling meegenomen dient te zijn.

## 2.3 Analyse techniek

### Soort analyse

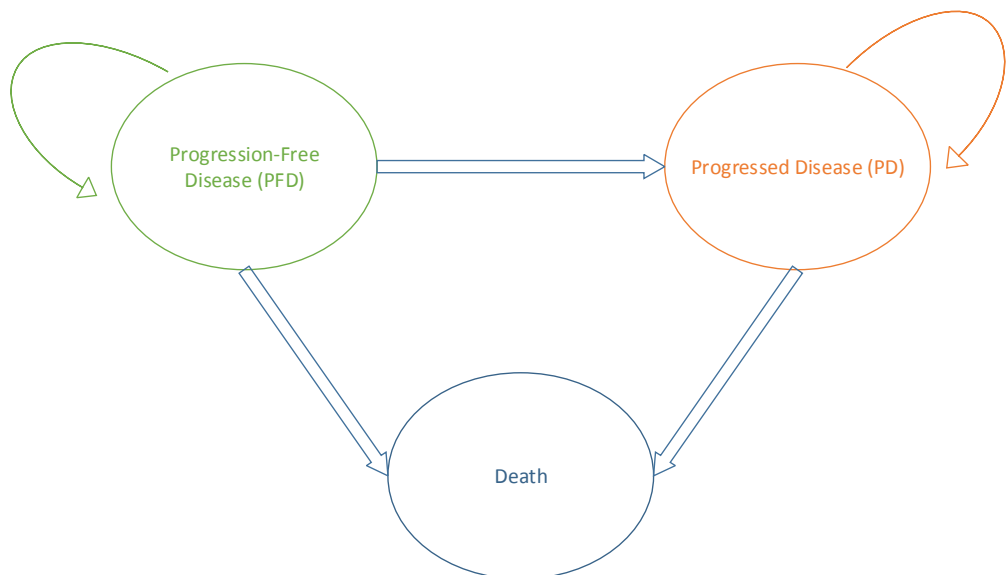
In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met axicabtagene ciloleucel aan te kunnen tonen.

### Economisch model

#### Modelstructuur

In Figuur 3 is de modelstructuur weergegeven. Het betreft een "Partition Survival Model" met drie gezondheidstoestanden: progressie-vrije ziekte (PFD), progressieve ziekte (PD) en dood (Death).

**Figuur 3 - Modelstructuur van het kostenutiliteitsanalyse model voor axicabtagene ciloleucel bij behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie.**



#### Gezondheidstoestanden

Zoals eerder aangegeven, zijn in het model 3 gezondheidstoestanden: progressie-vrije ziekte (PFD), progressieve ziekte (PD) en dood (Death).

In de PFD toestand bevinden zich patiënten die geen progressie in DLBCL hebben. Met andere woorden zijn ze niet refractair en hebben ze geen recidief en reageren goed op de behandeling. Zodra patiënten ziekteprogressie aantonen, gaan ze naar de PD toestand. Patiënten blijven in de PD toestand totdat ze doodgaan. Vervolgens stromen ze naar de Death toestand. Daarnaast kunnen patiënten ook vanuit de PFD toestand naar de Death toestand stromen.

Alle transitiekansen tussen de verschillende toestanden worden hieronder (sectie 2.5.4) besproken.

#### Cyclusduur

De cyclusduur in het model bedraagt 1 maand.

### *Cohortgrootte*

Het model specificeert geen cohortgrootte. Er wordt echter berekend met percentages, waarbij 100% van het cohort in de PFD toestand begint.

### *Moment van instroom in model*

Alle patiënten stromen bij het begin van de eerste cyclus het model in.

### *Tijdshorizon*

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Volgens de aanvrager sluiten de levenslange tijdshorizon en behandelduur goed aan bij het ziektebeeld en de behandeling.

Er wordt een levenslange tijdshorizon gehanteerd (tot de leeftijd van 100 jaar). Dit ligt hoger dan de gemiddelde overleving van de Nederlandse bevolking.

### *Perspectief*

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

In dit model hanteert de fabrikant een maatschappelijk perspectief.

### *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gediscoteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gediscoteerd met 1,5%.

### Conclusie:

Het ZIN kan zich vinden in de gekozen aanpak.

## **2.4 Inputgegevens**

### *2.4.1 Studiepopulatie (axicabtagene ciloleucel)*

De fabrikant baseert de studiepoulatie voor het model op die van de ZUMA-1 studie (Tabel 4).<sup>[4]</sup> Dit is een open-label, multicenter fase I/II studie. De intention-to-treat (ITT) populatie bedraagt 111 patiënten. Uiteindelijk, zijn 101 patiënten met axicabtagene ciloleucel behandeld. Deze studie bevat relatief jonge patiënten (gemiddelde leeftijd van 56 jaar; range 23 tot 76 jaar) met een ECOG score van 0 (36%) of 1 (64%).

### *2.4.2 Studiepopulatie (standaardbehandeling)*

Aangezien de ZUMA-1 studie geen vergelijkende arm bevat, heeft de fabrikant de studiepoulatie voor de vergelijkende behandeling gebaseerd op de SCHOLAR-1 studie.<sup>[27]</sup> De SCHOLAR-1 studie is een retrospectieve analyse van patiëntniveau data voor refractair/recidief DLBCL patiënten afkomstig uit 2 gerandomiseerde fase III klinische studies (Lymphoma Academic Research Organization-CORAL and Canadian Cancer Trials Group LY.12) en 2 observationele studies (MD Anderson Cancer Center and University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence).

In totaal zijn er 636 patiënten geïncludeerd in de SCHOLAR-1 studie. De gemiddelde leeftijd van patiënten bedraagt 55 jaar (range 18 tot 81 jaar). Verder hadden 73% van de patiënten een ECOG score van <2 en 14% een ECOG score ≥2. Daarbij

waren 28% van de patiënten primair refractair, dat wil zeggen dat ze niet in de geregistreerde indicatie voor axicabtagene ciloleucel vielen.

In de base-case analyse heeft de fabrikant ervoor gekozen om alleen patiënten uit de SCHOLAR-1 studie te includeren die een ECOG score van 0 of 1 hadden (oftewel 73% van in totaal 636 patiënten). Het is echter niet duidelijk of hierbij de primair refractaire patiënten ook geïnccludeerd zijn. Bovendien blijkt bij nader inzien dat de subset van SCHOLAR-1 patiënten waarvoor OS berekend is 12% van de patiënten een ECOG scores  $\geq 2$  heeft.

Tabel 4 vat de belangrijkste patiëntkenmerken samen voor de ZUMA-1 en SCHOLAR-1 studies.

**Tabel 4 - Patiëntkenmerken bij behandeling met axicabtagene ciloleucel en standaardbehandeling in de Nederlandse klinische praktijk (chemotherapieën dan wel in combinatie met allogene stamceltransplantatie (alloSCT))**

	<i>axicabtagene ciloleucel n=101 (%)<sup>[4]</sup></i>	<i>Standaard behandeling (incl. ASCT) n=497 (%)<sup>[33]</sup> †</i>
leeftijd (gemiddelde, bereik)	58 (23-76)	55 (18-81)
Geslacht (man; %)	67%	65%
IPI score (laag- laag- intermediair; %)	52%	28%
IPI score (hoog – hoog intermediair; %)	48%	15%
IPI score onbekend	-	57%
ECOG score <2	100%	45%
ECOG score $\geq 2$	-	12%
ECOG onbekend	-	43%
Aantal voorafgaande behandelingen <4	60%	79%
Aantal voorafgaande behandelingen $\geq 4$	40%	<1%
Aantal voorafgaande behandelingen onbekend	-	18%

† De gepresenteerde gegevens betreffen de subset van SCHOLAR-1 patiënten die geïnccludeerd worden in de survival (OS) analyses.

#### 2.4.3 Effectiviteit

##### *Klinische effecten*

De fabrikant baseerde de progressie-vrije overleving (PFS), algehele overleving (OS), kwaliteit van leven (KvL) en bijwerkingen voor patiënten die axicabtagene ciloleucel toegediend krijgen op resultaten uit de ZUMA-1 studie.<sup>[4]</sup> In de ZUMA-1 studies bedroeg de mediane PFS 5,8 maanden (range 3,3 maanden – niet bereikt). Verder berekende de fabrikant de PFS “rates” op maand 6, 12 en 15. Deze bedragen 49%, 44% en 41%, respectievelijk. De mediane OS was nog niet bereikt op de datum van analyse. De gerapporteerde OS rates zijn berekend op basis van ZUMA-1

gegevens op maand 3, 6 en 12 en bedragen 95%, 80% en 60%.

De fabrikant baseerde de OS voor standaardtherapie op gegevens uit de analyses van een subset van SCHOLAR-1 patiënten (zogenaamde "survival analyses set"; n=497).<sup>[33]</sup> In het model wordt een subset van de survival analyses set gebruikt om OS in te schatten, namelijk patiënten met ECOG scores <2.<sup>[33]</sup> De mediane overleving bedraagt 5,8 maanden (bereik 5,2 tot 6,6 maanden). De OS rate voor patiënten op maand 3, 6 en 12 bedraagt 74%, 49% en 26%, respectievelijk. In de SCHOLAR-1 studie zijn geen gegevens over PFS gerapporteerd. Om de PFS rate voor de standaardbehandeling te berekenen, heeft de fabrikant dezelfde (hazard) ratio tussen PFS en OS voor het axicabtagene ciloleucel cohort toegepast op de OS rates uit de SCHOLAR-1 studie.

Tabel 5 geeft een samenvatting van de relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model.

**Tabel 5 - Effectiviteit van axicabtagene ciloleucel en van de huidige standaardbehandeling (dan wel in combinatie met allogene stamceltransplantatie (alloSCT))**

<i>Uitkomstmaat</i>	<i>axicabtagene ciloleucel (n=101)<sup>[4]</sup></i>	<i>standaard behandeling +/- ASCT (n=281)<sup>[33]</sup> †</i>
<i>Progressie-vrije overleving (PFS; %)</i>		
Rate maand 6	49%	Niet beschikbaar
Rate maand 12	44%	Niet beschikbaar
Rate maand 15	41%	Niet beschikbaar
Mediane PFS (range)	5,8 (3,3 – NB)	
<i>Algehele Overleving (OS; %)</i>		
Rate maand 3	95%	74% (70% - 78%)
Rate maand 6	80%	49% (45% - 54%)
Rate maand 12	60%	26% (22% - 30%)
Mediane OS (range)	Niet bereikt (12.0 – NB)	5,8 (5,2 – 6,6)

† De gepresenteerde gegevens betreffen een subset van de survival analyses set die een ECOG score <2 hebben en recidief of refractair zijn na de 2<sup>e</sup> behandellijn.

#### 2.4.4 Transitiekansen

Aangezien dit model een "Partitioned Survival Model" betreft, zijn er geen transitiekansen gebruikt. De proportie patiënten in de PFD toestand voor beide behandelarmen is gebaseerd op de PFS rates van de verschillende armen (PFD = PFS rate). De proportie patiënten in de PD toestand voor beide armen is berekend als het verschil tussen OS en PFS rates in de verschillende armen (PD = OS rate – PFS rate). De proportie patiënten in de Dood toestand in de verschillende armen is berekend als volgt (Dood = 1 – OS rate).



#### 2.4.5 Extrapolatie

De klinische data voor axicabtagene ciloleucel zijn verkregen over een beperkte periode van mediaan 15 maanden. De klinische data voor de standaardbehandeling zijn verkregen over een periode van in totaal 15 jaar.

Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van axicabtagene ciloleucel en standaardbehandeling in de Nederlandse klinische praktijk (chemotherapieën al dan in combinatie met allogene stamceltransplantatie (alloSCT)).

Normaliter wordt extrapolatie van PFS en OS in oncologische aandoeningen gedaan op basis van parametrische extrapolatie distributies, waarbij verschillende distributies voor hazard ratio's worden toegepast op basis van de geobserveerde data. Vervolgens wordt een keuze gemaakt tussen de verschillende distributies op basis van visuele en statistische fit (middels de Akaike Information Criterion (AIC) en Bayesian Information Criterion (BIC)). Hierbij moet worden opgemerkt dat vooral na de follow-up duur van de studie, de keuze van verdelingen ook geïnformeerd wordt door klinische plausibiliteit. Deze klinische plausibiliteit kan getoetst worden door validatie van de verdelingen met langtermijn gegevens (bijvoorbeeld registers of observationele studies) of door het systematisch verzamelen van expert opinie.

De fabrikant beargumenteert dat een proportie van patiënten die axicabtagene ciloleucel toegediend krijgen een langdurige remissie hebben wat leidt tot een lang "plateau" of staart in de Kaplan-Meier (K-M) curves voor PFS en OS. Dit is deels terug te zien in het feit dat de maximale PFS nog niet bereikt was in de ZUMA-1 studie.<sup>[4]</sup> Verder geeft de fabrikant aan, op basis van expert opinie uit het Verenigde Koninkrijk en Nederland, dat een PFS van langer dan 24 maanden op genezing van de patiënt (oftewel "cure") duidt. Bovendien wordt in één artikel het gebruik van 2-jaars PFS als surrogaat voor genezing onderzocht in patiënten die net met DLBCL gediagnosticeerd werden (oftewel "newly diagnosed DLBCL patients").<sup>[34]</sup>

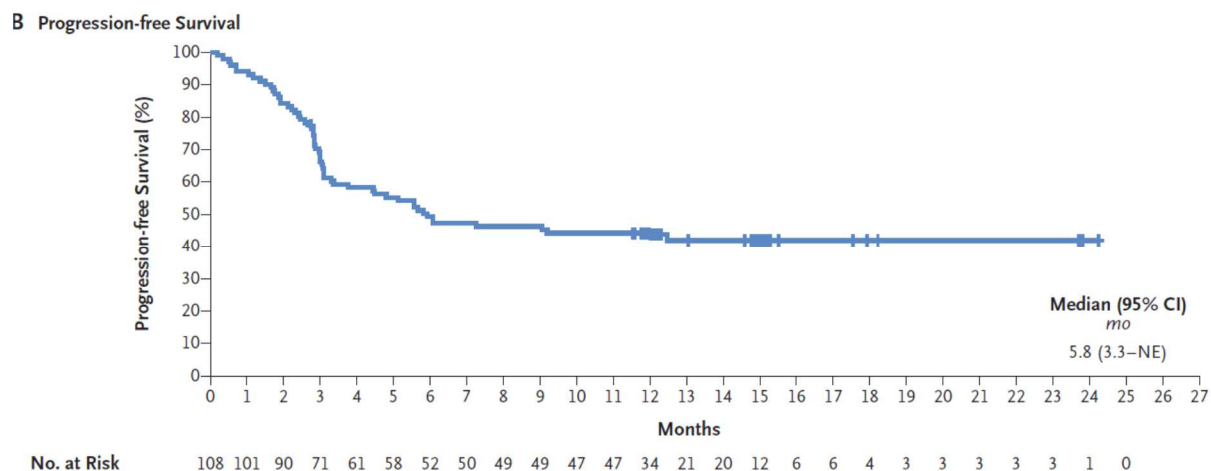
Rekening houdend met bovenstaande punten, heeft de fabrikant in de base-case analyse voor het "Mixture Cure Model" (MCM) gekozen.<sup>[2]</sup> In het MCM model wordt een grondige aanname gedaan, namelijk dat patiënten die 2 jaar PFS hebben als genezen worden beschouwd. Dit is gebaseerd op een publicatie van Maurer et al.<sup>[34]</sup> Verder geeft de fabrikant aan dat deze aanname bevestigd wordt door klinici uit het Verenigde Koninkrijk (VK) en Nederland. ZIN merkt echter op dat in het artikel van Maurer et al een patiëntenpopulatie is onderzocht die net gediagnosticeerd waren met DLBCL. Dit is inclusief patiënten die dus goed reageren op zowel 1<sup>e</sup> als 2<sup>e</sup> lijnsbehandeling. Het is dus niet duidelijk of de resultaten uit deze studie ook gelden voor de patiëntenpopulatie in het model met refractaire of recidief ziekte na de 2<sup>e</sup> behandellijn. Verder geeft de fabrikant onvoldoende inzicht in de manier waarop input van klinici uit de VK verzameld is en verschaft geen transparante rapportages van de verzamelde input. Verder is het ook niet duidelijk of de geraadpleegde experts namens de beroepsgroep input gaven of alleen op persoonlijke titel. Met andere woorden, na dit tijdstip van 24 maanden progressie vrij wordt de overleving van deze patiënten niet meer bepaald door hun aandoening en worden hun overlevingskansen en bijbehorende kwaliteit van leven gelijkgesteld aan die van gezonde leeftijdsgenoten. Derhalve wordt de patiëntenpopulatie in twee subgroepen verdeeld: patiënten die recidiveren en patiënten die genezen. Voor patiënten die een recidief krijgen zijn PFS en OS gemodelleerd op basis van een parametrische extrapolatie. Voor patiënten die genezen blijft de PFS constant en wordt OS gemodelleerd op basis van baseline mortaliteit van de algemene populatie. Uiteindelijk worden de verschillende extrapolaties voor beide subgroepen

gecombineerd op basis van gewogen gemiddelden (gewogen gemiddelde = proportie patiënten per subgroep \* hazard ratio (OS) per subgroep).

Het Zorginstituut heeft bezwaren tegen de gekozen extrapolatie methode (oftewel "Mixture Cure Model" (MCM)) in combinatie met relatief immature effectiviteitsgegevens. Dit omdat volgens de wetenschappelijke literatuur, het MCM model dient gebruikt te worden wanneer er voldoende gegevens zijn om het "cure" percentage goed te onderbouwen (o.a. door langtermijn gegevens).<sup>[3]</sup> Op dit moment ontbreken echter deze gegevens in de ZUMA-1 studie. Bovendien verschilt het "cure" percentage aanzienlijk tussen de verschillende extrapolatie methodes voor OS in de MCM modellen varieert van 53% (gamma methode) tot aan 1,4% (lognormal methode). Dit geeft aan hoeveel onzekerheid gepaard gaat met het ingeschatte "cure" percentage als gevolg van immature data. De fabrikant heeft in een gevoeligheidsanalyse per extrapolatie methode voor OS (behalve voor de lognormal methode) het cure percentage met een +/-10% marge gevarieerd om de impact op de ICER te testen. Het Zorginstituut is echter van mening dat dit onvoldoende is om de impact van onzekerheden in het "cure" percentage op de ICER goed weer te geven, vooral gegeven de grote verschillen in "cure" percentages van 53% tot 1,4%. Bovendien is de aanname omtrent genezen patiënten gebaseerd op het percentage PFS (niet OS) op 24 maanden.

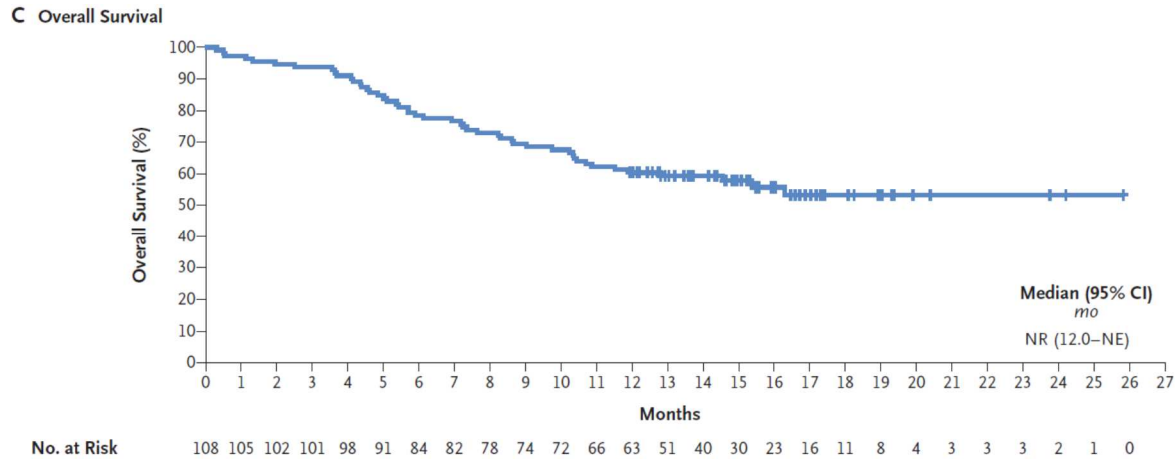
Daarnaast vermeldt de fabrikant in het dossier dat de gegevens immatuur zijn als gevolg van de mediane follow-up van 15 maanden. De belangrijkste aanname in het MCM model bevat de proportie patiënten met verlengde PFS overleving na 24 maanden. Uit de publicatie van de ZUMA-1 studie wordt duidelijk dat het aantal patiënten in follow-up na de 15e maand relatief laag is en maar 12 van de oorspronkelijk 108 patiënten bedraagt (Figuur 4).<sup>[4]</sup> Bovendien zijn maar van 1 tot 3 patiënt(en) gegevens na 24 maanden vervolg beschikbaar. Als gevolg daarvan wordt het belangrijkste onderdeel van het MCM model, de proportie overlevende patiënten na maand 24, gebaseerd op data van maximaal 3 patiënten van de oorspronkelijk 108 patiënten.

**Figuur 4 – Progressie-vrije overleving (PFS) overleving uit de ZUMA-1 studie.**



Hetzelfde geldt voor het aantal patiënten in follow-up na de 15e en 24e maand voor OS (Figuur 5). De patiëntaantallen op de 15e en 24e maand bedragen 30 (28%) en 2 (2%) van de oorspronkelijk 108 patiënten, respectievelijk.

**Figuur 5 – Algehele overleving (OS) overleving uit de ZUMA-1 studie**



In de ZUMA-1 populatie zijn verder 9 patiënten voor een tweede keer behandeld met axicabtagene ciloleucel.<sup>[4]</sup> In de publicatie staat er ook bij dat van deze 9 patiënten, er 5 een goed respons hebben aangetoond na de tweede behandeling, waarvan 2 langdurige responses.<sup>[4]</sup>

Derhalve leidt het gebruik van ZUMA-1 studiegegevens voor extrapolatie van PFS en OS tot een mogelijke overschatting van de effecten van axicabtagene ciloleucel. ZIN heeft de fabrikant gevraagd een scenarioanalyse toe te voegen waarbij de klinische uitkomsten van de 9 patiënten die 2 keer met axicabtagene ciloleucel zijn behandeld niet meegenomen worden.

#### 2.4.6 Kwaliteit van leven

Het effect van de behandeling met axicabtagene ciloleucel en standaardbehandeling in de Nederlandse klinische praktijk (chemotherapieën dan wel in combinatie met allogene stamceltransplantatie (alloSCT)) op de kwaliteit van leven (KvL) van de patiënten is bepaald met data uit het veiligheidscohort ("safety management cohort") van 34 patiënten uit de ZUMA-1 studie.<sup>[4]</sup> De KvL is gemeten met de EQ-5D-5L vragenlijst. De metingen zijn uitgevoerd bij inclusie in de studie, de vierde week van de studie en derde en zesde maand na toediening van axicabtagene ciloleucel. Uiteindelijk zijn 106 van de 136 verwachte metingen gedaan. Het ZIN merkt hierbij op dat de KvL gegevens zijn verzameld in een relatief klein subcohort van de ZUMA-1 studie. Deze gegevens zijn verder niet door de fabrikant vergeleken met andere bronnen uit de literatuur.

Tabel 6 vat de verzamelde KvL gegevens samen.

**Tabel 6 – Kwaliteit van leven gegevens zoals in de ZUMA-1 studie verzameld.**

Metingpunt	N	Gemiddelde waarde	Standaard deviatie	Minimum waarde	Maximum waarde
Screening	33	0,764	0,247	-0,110	1
Week 4	27	0,717	0,145	0,390	0,914
Maand 3	20	0,766	0,207	0,147	1
Maand 6	7	0,789	0,275	0,366	1

#### 2.4.7 Utiliteiten

De fabrikant geeft aan dat Nederlandse utiliteitstarieven toegepast zijn op de gemeten EQ-5D-5L uit de ZUMA-1 studie. Op basis hiervan is de utiliteit voor de twee toestanden progressie-vrije ziekte (PFD) en progressieve ziekte (PD) berekend. Deze bedragen 0,754 en 0,655, respectievelijk.

Tabel 7 geeft de utiliteiten weer zoals gebruikt in het model.

**Tabel 7 – Utiliteiten voor PFD en PD toestanden in het model.**

Health state	N	mean	sd	se	min	max
Progression free	49	0.754	0.189	0.027	0.147	1
Progressed disease	5	0.655	0.158	0.071	0.484	0.887
Total	54	0.744	0.188	0.026	0.147	1

In het model zijn alleen de bijwerkingen voor axicabtagene ciloleucel meegenomen. Dit wegens de afwezigheid van gegevens omtrent de bijwerkingen van de Nederlandse standaardbehandeling (inclusief ASCT).

Alleen graad 3, 4 (en 5) bijwerkingen zijn meegenomen in het model op basis van gegevens uit de ZUMA-1 studie.<sup>[4]</sup> De vaakste voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger zijn neutropenie (78% van 101 patiënten), anemie (43%), trombocytopenie (38%), febriel neutropenie (31%), gereduceerde witte bloedcellen (29%) en encefalopathie (21%). Andere bijwerkingen zijn o.a. pyrexie, hypofosfatemie, hyponatriëmie en verlaagde aantal bloedplaatjes. De belangrijkste bijwerking met betrekking tot behandeling met axicabtagene ciloleucel betreft het "cytokine release syndroom" (CRS). Deze bijwerking is bij 98% van de patiënten opgetreden, waarvan 13% van graad 3 of hoger.

In het model worden de disutiliteiten voor anemie, febriel neutropenie, neutropenie, verminderde bloedplaatjes, pyrexie en trombocytopenie uit de NICE beoordeling van pixantrone gebruikt.<sup>[29]</sup> De fabrikant geeft aan geen disutiliteiten te kunnen identificeren voor encefalopathie, hypofosfatemie, hypotensie, leukopenie, gereduceerd aantal neutrofielen en gereduceerd aantal witte bloedcellen. Voor deze bijwerkingen, heeft de fabrikant een disutiliteit gekozen die even laag is als de ergste niet-CRS bijwerking. Deze aanpak is ook gehanteerd in de NICE pixantrone beoordeling. In het model is aangenomen dat patiënten die CRS ervaren een utiliteit van 0 ervaren voor de duur van de bijwerking. De duur van CRS zoals in het model berekend is, bedraagt 4 dagen. Echter, in de publicatie van de ZUMA-1 studie is te zien dat de mediane duur 8 dagen bedraagt. De duur van bijwerkingen is gebaseerd op patiënt-niveau gegevens uit de ZUMA-1 studie.

In Tabel 8 zijn de disutiliteiten en duur van de bijwerkingen samengevat.

**Tabel 8 – Disutiliteiten en duur van graad 3 of hoger bijwerkingen met axicabtagene ciloleucel.**

Bijwerking	Disutiliteit	Duur (dagen)	Bron
CRS	-0.76	4	[35]
Anemie	-0.12	14	[36]
Neutropenie	-0.09	47	[37]
Gereduceerde bloedplaten	-0.11	50	[38]
Trombocytopenie	-0.11	63	[38]
Encefalopathie	-0.15	9	[29]

Febriële neutropenie	-0.15	6	[29]
Hypofosfatemie	-0.15	16	[29]
Hypotensie	-0.15	5	[29]
Leukopenie	-0.15	21	[29]
Gereduceerde lymfocyten	-0.15	64	[29]
Gereduceerde neutrofielen	-0.15	17	[29]
Gereduceerde witte bloedcellen	-0.15	40	[29]
Pyrexie	-0.11	2	[39]

Discussie inputgegevens effectiviteit en utiliteiten:

Het Zorginstituut heeft meerdere discussiepunten met betrekking tot de inputgegevens op het gebied van effectiviteit en utiliteiten:

- De studiepopulatie voor axicabtagene ciloleucel uit de ZUMA-1 studie is relatief jong en fit. Daarnaast is ook de studiepopulatie voor de standaardbehandeling uit de SCHOLAR-1 studie is relatief jong. Uit het rapport van het iKNL is te zien dat de mediane leeftijd van DLBCL patiënten in Nederland 70 jaar is en dat 65% van alle Nederlandse patiënten 65 jaar of ouder is. Bovendien hebben ten minste 8% van Nederlandse patiënten een ECOG score  $\geq 2$ . De kans is dus aanwezig dat zowel de ZUMA-1 als de SCHOLAR-1 studiepopulatie niet representatief is voor de Nederlandse patiëntenpopulatie. Het ZIN ziet heeft de fabrikant verzocht een leeftijd van 70 jaar voor patiënten mee te nemen in de base-case analyse. Dit is echter niet door de fabrikant gedaan.

- Het MCM model berust op de aanname dat patiënten die langer dan 24 maanden progressie vrij zijn als genezen kunnen worden beschouwd. Het Zorginstituut vraagt zich echter af of de resultaten uit deze studie ook gelden voor de patiëntpopulatie in het model met refractaire of recidief ziekte na de 2<sup>e</sup> behandellijn. In het artikel van Maurer et al is een patiëntenpopulatie onderzocht die net gediagnosticeerd waren met DLBCL. Dit is inclusief patiënten die dus goed reageren op zowel 1<sup>e</sup> als 2<sup>e</sup> lijnsbehandeling. Verder geeft de fabrikant onvoldoende inzicht in de manier waarop input van klinici uit de VK verzameld is en verschaft geen transparante rapportages van de verzamelde input. Het is daarbij onduidelijk of de geraadpleegde experts namens de beroepsgroep input gaven of alleen op persoonlijke titel.

- De MCM model extrapolaties voor axicabtagene ciloleucel zijn gebaseerd op de geobserveerde PFS en OS data uit de ZUMA-1 studie. De fabrikant vermeldt in zijn rapport dat deze gegevens immatuur zijn als gevolg van de mediane follow-up van 15 maanden. De belangrijkste aanname in het MCM model bevat de proportie patiënten met verlengde PFS overleving na 24 maanden.

Uit de publicatie van de ZUMA-1 studie wordt duidelijk dat het aantal patiënten in follow-up na de 15<sup>e</sup> maand relatief laag is en maar 12 van de oorspronkelijk 108 patiënten bedraagt en van maar maximaal 3 patiënten na 24 maanden. Als gevolg daarvan wordt het belangrijkste onderdeel van het MCM model, de proportie overlevende patiënten na maand 24, gebaseerd op data van maximaal 3 patiënten van de oorspronkelijk 108 patiënten. Hetzelfde geldt voor het aantal patiënten in follow-up na de 15<sup>e</sup> en 24<sup>e</sup> maand voor OS. De patiëntaantallen op de 15<sup>e</sup> en 24<sup>e</sup> maand bedragen 30 (28%) en 2 (2%) van de oorspronkelijk 108 patiënten, respectievelijk.

In de ZUMA-1 populatie zijn verder 9 van patiënten voor een tweede keer behandeld met axicabtagene ciloleucel.<sup>[4]</sup> In de publicatie staat er ook bij dat van

deze 9 patiënten, 5 een goed respons hebben aangetoond na de tweede behandeling, waarvan 2 langdurige responses.<sup>[4]</sup>

Derhalve leidt het gebruik van ZUMA-1 studiegegevens voor extrapolatie van PFS en OS tot een mogelijke overschatting van de effecten van axicabtagene ciloleucel. Het ZIN heeft de fabrikant gevraagd een scenario analyse toe te voegen waarbij de klinische uitkomsten van de 9 patiënten die twee keer met axicabtagene ciloleucel zijn behandeld niet meegenomen worden. Dit heeft de fabrikant echter niet gedaan. Hierdoor kan de kans tot overschatting van de effecten van axicabtagene ciloleucel niet uitgesloten worden.

- ZIN merkt op dat volgens wetenschappelijk literatuur, het MCM model dient gebruikt te worden wanneer er voldoende gegevens zijn om het "cure" percentage goed te onderbouwen (o.a. door langtermijn gegevens).<sup>[3]</sup> Op dit moment ontbreken echter deze gegevens in de ZUMA-1 studie. Bovendien verschilt het "cure" percentage aanzienlijk tussen de verschillende extrapolatie methodes voor OS in de MCM modellen van 53% (gamma methode) tot aan 1,4% (lognormal methode). Dit geeft aan hoeveel onzekerheid gepaard gaat met het ingeschatte "cure" percentage als gevolg van immature data. De fabrikant heeft in een gevoeligheidsanalyse per extrapolatie methode voor OS (behalve voor de lognormal methode) het cure percentage met een +/-10% marge gevarieerd om de impact op de ICER te testen. Het Zorginstituut is echter van mening dat dit onvoldoende is om de impact van onzekerheden in het "cure" percentage op de ICER goed weer te geven, vooral gegeven de grote verschillen in "cure" percentages van 53% tot 1,4%. Bovendien is de aanname omtrent genezen patiënten gebaseerd op het percentage PFS (niet OS) op 24 maanden.

- De kwaliteit van leven (KvL) gegevens zijn gemeten in een subcohort van maar 34 patiënten uit de ZUMA-1 studie. Het ZIN merkt hierbij op dat de KvL gegevens zijn verzameld in een relatief klein subcohort van de ZUMA-1 studie. Deze gegevens zijn verder niet door de fabrikant vergeleken met andere bronnen uit de literatuur.

- De duur van CRS zoals in het model berekend is, bedraagt 4 dagen. Echter, in de publicatie van de ZUMA-1 studie is te zien dat de mediane duur 8 dagen bedraagt.<sup>[4]</sup> Het is dus niet duidelijk op welke basis de duur van 4 dagen berekend wordt.

- Op basis van input van de klinische experts aan ZIN is in sommige gevallen het behandelen van graad 2 CRS met tocilizumab noodzakelijk. Dit geeft aan dat graad 2 CRS belangrijke consequenties zou kunnen hebben voor disutiliteiten. Echter deze zijn niet meegenomen in dit model.

- Er komen een aantal bijwerkingen meerdere keren voor in het model. Een voorbeeld betreft "trombocytopenie" en "verlaagde bloedplaatjes". Het is dus niet duidelijk wat het klinische verschil is tussen sommige bijwerkingen.

#### Conclusie inputgegevens effectiviteit en utiliteiten:

Het ZIN kan zich niet vinden in de gebruikte inputgegevens, noch in de onderbouwing van de keuze om MCM modellen te gebruiken in combinatie met erg immature data en weinig langtermijn gegevens.

### **2.5 Kosten**

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

De aanvrager heeft directe medische kosten, directe niet-medische kosten, indirecte

medische kosten en indirecte niet-medische kosten meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten zijn data uit meerdere studies gebruikt, inclusief ZUMA-1.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2018.

#### 2.5.1 Directe medische kosten

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

De belangrijkste directe medische kosten zijn:

- Acquisitie-, toedienings- en monitoringskosten voor axicabtagene ciloleucel
- Kosten voor bijwerkingen en medicaties voor bijwerkingen van axicabtagene ciloleucel
- Acquisitie- en toedieningskosten voor chemotherapie als onderdeel van de standaardbehandeling
- Toedienings- en monitoringskosten voor ASCT als onderdeel van de standaardbehandeling
- Lange-termijn follow-up kosten
- Levenslange kosten

#### Acquisitie-, toedienings- en monitoringskosten voor axicabtagene ciloleucel

De acquisitiekosten van axicabtagene ciloleucel bedragen €327.000. De fabrikant geeft aan dat de acquisitiekosten van axicabtagene ciloleucel alleen in rekening worden gebracht als de patiënt het middel daadwerkelijk krijgt toegediend. Als de patiënt het middel niet krijgt toegediend, door bijvoorbeeld overlijden van de patiënt tussen het moment van leukaferese en het beoogde moment van axicabtagene ciloleucel infusie, worden er geen acquisitiekosten gerekend voor axicabtagene ciloleucel. Wel zijn dan mogelijk behandelkosten gemaakt voor leukaferese of het conditionerend chemotherapie regime. In het model zijn deze extra kosten niet meegenomen. Echter, de impact hiervan is vermoedelijk klein.

Daarnaast worden er kosten gemaakt voor geneesmiddelen als onderdeel van conditionerende chemotherapie. Dit bestaat uit één cyclus van 3 dagen. Het regime bestaat uit cyclofosfamide (500 mg/m<sup>2</sup>/dag)<sup>[40]</sup> en fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup>/dag).<sup>[40]</sup>

De acquisitieprij (oftewel apotheekinkoopprijs; AIP) voor cyclofosfamide bedraagt €10 voor een flacon van 500 mg en €15,92 voor een flacon van 1000mg.<sup>[41]</sup> De aanbevolen dosering is 500mg/m<sup>2</sup>/dag. De verdeling van patiënten over de twee categorieën voor lichaamsoppervlak van ≤2,0m<sup>2</sup> en >2,0m<sup>2</sup> is gebaseerd op de ZUMA-1 trial. De verdeling bedraagt 47,52% en 52,48%, respectievelijk.<sup>[40]</sup> De gemiddelde totale kosten voor behandeling met cyclofosfamide bedragen dus  $[(47,52\% * €17) + (52,48\% * (€9,43 + €17))] * 3 \text{ dagen/cyclus} = €66$ .

De AIP voor fludarabine bedraagt €129 per flacon van 25mg/ml van 2ml.<sup>[41]</sup> De verdeling van patiënten over de twee categorieën voor lichaamsoppervlak van ≤1,6m<sup>2</sup> en >1,6m<sup>2</sup> is gebaseerd op de ZUMA-1 trial en bedraagt 11,88% en 88,12%, respectievelijk.<sup>[40]</sup> Een kuur bestaat uit een 3-daagse behandeling. De gemiddelde totale kosten voor behandeling met cyclofosfamide bedragen dus  $(11,88\% * €129) + (88,12\% * €129 * 2 \text{ eenheden}) * 3 \text{ dagen/cyclus} = €725$ .

De totale kosten per patiënt voor conditionerende therapie bedragen dus €792.

De behandel- en monitoringskosten van axicabtagene ciloleucel bestaan uit: de kosten voor leukaferese, het conditionerende chemotherapie regime, toediening van axicabtagene ciloleucel en het monitoren van de patiënt op bijwerkingen in de week volgend op toediening van axicabtagene ciloleucel. Er is nog geen DBC voor CAR-T-behandelingen waarin deze kosten reeds zijn berekend. De Nederlandse expert adviseerde de fabrikant om de DBC's die in gebruik zijn voor het bekostigen van ASCT als proxy te nemen. Derhalve zijn drie ASCT-DBC componenten in de berekening opgenomen: DBC voor pre-transplantatie, DBC voor transplantatie en DBC voor monitoren posttransplantatie.<sup>[42]</sup>

De eerste component (pre-transplantatie) dekt de kosten die gepaard gaan met leukaferese. De kosten zijn geschat als het gewogen gemiddelde van DBC-zorgproducten 979003011, 979003016, 979003022, 979003021 voor 2016 (geïndexeerd voor 2018).<sup>[42]</sup> Dit resulteerde in kosten van €13.170.

De tweede kostencomponent dekt de kosten voor het toedienen van het conditionerende chemotherapieregime en van axicabtagene ciloleucel. Deze kosten zijn gebaseerd op de DBC 979003003 voor 2017 (geïndexeerd voor 2018) en bedragen €15.000.<sup>[42]</sup>

De derde kostencomponent bevat de kosten voor het monitoren en korte termijn follow-up van de patiënten na toediening van axicabtagene ciloleucel. Deze kosten zijn berekend op basis van de DBC voor korte termijn follow up na ASCT: 979003008 voor 2017 (geïndexeerd voor 2018) en bedragen €8.174.<sup>[42]</sup>

In totaal bedragen de kosten voor behandel- en monitoringskosten voor axicabtagene ciloleucel per patiënt €37.136.

#### Kosten voor bijwerkingen en medicaties voor bijwerkingen van axicabtagene ciloleucel

De fabrikant neemt aan dat de kosten voor de behandeling van alle bijwerkingen, behalve CRS, in de DBCs voor ASCT inbegrepen zijn. Deze aanname is bij een Nederlandse clinicus geverifieerd. Derhalve worden alleen de kosten voor de behandeling van graad 3 of hoger CRS als extra kosten toegevoegd.

Patiënten waarbij CRS optreedt worden voor gemiddeld 2 dagen op de intensive care opgenomen en behandeld met tocilizumab (2 doseringen van 8mg). De fabrikant heeft de kosten voor opname in intensive care en behandeling met tocilizumab vermenigvuldigd met de proportie patiënten waarbij graad 3 of hoger CRS optreedt (13%). In totaal bedragen de kosten hiervoor dus [(2 dagen \* €1.244 per ICU opname dag) + (€2.710 AIP tocilizumab)] \* 13% = €671 per patiënt.

#### Acquisitie- en toedieningskosten voor standaard chemotherapie

Er worden verschillende geneesmiddelen in standaard chemotherapieën na de tweede lijn gebruikt. Bovendien, worden deze middelen in verschillende combinaties gebruikt. Dit leidt tot een complexe berekening van de kosten per patiënt per combinatie van chemotherapieën. Derhalve is hiervoor gekozen om niet alle stappen van de achterliggende berekeningen voor de kosten per patiënt voor chemotherapieën te presenteren. Hieronder vermelden we echter de bronnen die gebruikt zijn om deze kosten te berekenen.

De doseringen voor de verschillende geneesmiddelen zijn door de fabrikant van websites van meerdere ziekenhuizen afgeleid.<sup>[43-45]</sup> De kosten voor de geneesmiddelen zijn gebaseerd op [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl).<sup>[41]</sup> De achterliggende gegevens voor het berekenen van het gemiddelde lichaamsoppervlakte zijn



gebaseerd op gegevens uit de ZUMA-1 trial (gemiddeld lichaamsoppervlakte zoals door de fabrikant berekend bedroeg 1,98m<sup>2</sup>).<sup>[40]</sup>

De kosten per patiënt voor het toepassen van de verschillende chemotherapieën zijn als volgt:

- RDGP = €2.281,73
- RIGEV = €2.299,36
- RVIM = €2.163,90
- RPECC = €2.182,66
- RBEN = €2.914,48

Toedieningskosten die gepaard gaan met behandeling met chemotherapieën zijn door de fabrikant uit DIS data gehaald.<sup>[42]</sup> Twee DBC codes zijn hiervoor gekozen, namelijk 28999019 (algemeen) en 28999020 (tijdens ziekenhuisopname). De kosten voor de twee codes bedragen €1.020 en €6.615, respectievelijk.<sup>[42]</sup> Het gewogen gemiddelde van deze kosten is berekend door per DBC code het percentage patiënten te vermenigvuldigen met de kosten. De toedieningskosten voor chemotherapieën per patiënt bedragen dus  $(81,13\% * €1.020) + (18,87\% * €6.615) = €1.975$ .

De acquisitie- en toedieningskosten zijn in het model per maand toegepast op basis van de proportie patiënten die de verschillende combinatiebehandelingen krijgen en de lengte van de kuurcyclus per combinatiebehandeling.

#### Toedienings- en monitoringskosten voor ASCT als onderdeel van standaard behandeling

Drie ASCT-DBC componenten zijn in de berekening opgenomen: DBC voor pre-transplantatie, DBC voor transplantatie en DBC voor monitoren posttransplantatie.<sup>[42]</sup>

De eerste component betreft pre-transplantatie kosten. De kosten zijn geschat als het gewogen gemiddelde van DBC-zorgproducten 979003011, 979003016, 979003022, 979003021 voor 2016 (geïndexeerd voor 2018).<sup>[42]</sup> Dit resulteert in kosten van €13.170.

De tweede kostencomponent dekt de kosten voor het toedienen van ASCT. Deze kosten zijn gebaseerd op de DBC 979003003 voor 2017 (geïndexeerd voor 2018) en bedragen €15.000.<sup>[42]</sup>

De derde kostencomponent bevat de kosten voor het monitoren en korte termijn follow-up van de patiënten na toediening van axicabtagene ciloleucel. Deze kosten zijn berekend op basis van de DBC voor korte termijn follow up na ASCT: 979003008 voor 2017 (geïndexeerd voor 2018) en bedragen €8.174.<sup>[42]</sup>

In totaal bedragen de kosten voor toedienings- en monitoringskosten voor ASCT per patiënt €37.136. De fabrikant geeft aan deze kosten alleen te hebben toegepast voor de proportie patiënten die ASCT toegediend krijgen (oftewel 6% van de totale patiëntpopulatie).

#### Lange-termijn follow-up

De fabrikant heeft op basis van input van de Nederlandse clinicus en de ESMO richtlijn de frequentie en inhoud van lange-termijn follow-up bepaald.<sup>[13]</sup> Twee DBC codes zijn hiervoor gebruikt (028999026, 028999027). De kosten voor de twee DBCs bedragen €1.181 en €2.149, respectievelijk.

Op basis hiervan berekent de fabrikant de maandelijkse kosten voor follow-up op €139 per maand voor patiënten in de PFD toestand en €179 per maand voor patiënten in de PD toestand.

Verder worden de kosten voor lange-termijn follow-up voor patiënten in de PFD toestand na maand 24 stopgezet, dit conform de aanname dat patiënten die 24 maanden PFS overleving hebben beschouwd kunnen worden als genezen.

#### Levenseinde kosten

Het gewogen gemiddelde van twee DBCs (990040003, 990040007)<sup>[42]</sup> wordt gebruikt om de kosten in verband met levenseinde wegens DLBCL te berekenen. Deze kosten worden toegepast als eenmalige kosten wanneer patiënten naar de dood ("Death") toestand stromen. De kosten bedragen €3.036 per patiënt.

De fabrikant benadrukt echter dat deze levenseinde kosten alleen toegepast zijn voor overlijden tot aan de 24<sup>e</sup> maand. Na de 24<sup>e</sup> maand worden patiënten als genezen beschouwd en worden de kosten in verband met levenseinde voor deze patiënten berekend met de PAID Toolkit versie 1.1<sup>[46]</sup> in het kader van indirecte medische kosten (zie sectie 2.6.3).

De directe medische kosten zijn in Tabel 9 samengevat.

**Tabel 9 - Directe medische kosten (2018 €).**

<i>Zorggebruik</i>	<i>Kosten</i>	<i>Bron</i>
Acquisitie-, toedienings- en monitoringskosten voor axicabtagene ciloleucel	€364.928	[13, 41, 42]
Kosten voor bijwerkingen (nl. CRS) voor axicabtagene ciloleucel	€671 per axicabtagene ciloleucel patiënt	[41, 42]
Acquisitie- en toedieningskosten voor chemotherapieën in standaard behandeling	€4.138,90 - €4.889,48	[41-45]
Toedienings- en monitoringskosten voor ASCT als onderdeel van standaard behandeling	€37.136	[42]
Lange termijn follow-up	PFD = €139 PD = €179	[13, 42]
Levenseinde kosten	€3.036	[46]

#### *2.5.2 Directe niet-medische kosten*

Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

De fabrikant heeft de kosten van vervoer van en naar het ziekenhuis of kliniek opgenomen in het model. De reiskosten zijn gebaseerd op een gemiddelde reis van 7 kilometer (km) en kosten van €0,196/km.<sup>[47]</sup> Kosten voor het parkeren van auto's van €3,1 zijn meegenomen, waarbij aangenomen is dat elk bezoek aan het ziekenhuis of kliniek met de auto plaatsvindt. Het aantal bezoeken is afgeleid uit de berekeningen voor langetermijn uitkomsten en bedraagt 0,7 bezoek per maand in de PFD toestand en 1,7 bezoek per maand in de PD toestand (sectie 2.6.1). Dit leidt

tot kosten van €2,98 per maand in de PFD toestand en €7,45 per maand in de PD stand.

De fabrikant heeft verder kosten voor mantelzorg in het model opgenomen op basis van input van de Nederlandse expert. De kosten per uur voor mantelzorg bedragen €14,5.<sup>[47]</sup> Het aantal mantelzorguren in de PD toestand bedragen 28 uur per maand, hetgeen leidt tot kosten van €405 per maand. Voor de PFD toestand wordt aangenomen dat een patiënt geen mantelzorg nodig heeft.

De directe niet-medische kosten zijn in Tabel 10 samengevat.

**Tabel 10 - Directe niet-medische kosten (2018 €).**

Zorggebruik	Kosten	Bron
Reiskosten	PFD per maand = €2,98 PD per maand = €7,45	<sup>[47]</sup>
Mantelzorg	PD per maand = €405	<sup>[47]</sup>

### 2.5.3 Indirecte medische kosten

Indirecte medische kosten zijn berekend met de PAID Toolkit versie 1.1.<sup>[46]</sup> In deze Toolkit worden de kosten voor zorggebruik en levenseinde kosten apart berekend.

De gebruikte gemiddelde leeftijd in de Toolkit is gebaseerd op de ZUMA-1 studie en bedraagt 56 jaar. Indirecte medische kosten zijn dus berekend vanaf de leeftijd van 56 jaar tot aan 100 jaar (in verband met de tijdshorizon van het model). Levenseinde kosten voor patiënten die langer dan 24 PFS overleving hebben zijn door de Toolkit berekend als eenmalige kosten.

### 2.5.4 Indirecte niet-medische kosten

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

De fabrikant heeft de productiviteitskosten gebaseerd op een tarief van €35,8/werkuur.<sup>[47]</sup> Productiviteitsverlies van 40 uur per week gedurende één maand kost vervolgens €3.253. Op basis van CBS cijfers, bepaalt de fabrikant een gemiddeld werkpercentage onder volwassenen van 67,5%,<sup>[48]</sup> waarvan 77,5% fulltime betaald werk.<sup>[48]</sup>

Het percentage productiviteitsverlies voor de verschillende gezondheidstoestanden bedraagt 0% voor de PFD toestand (geverifieerd door input van een Nederlandse expert), 40% voor de PD toestand en 100% voor de dood ("Death") toestand. Dit leidt tot productiviteitskosten van €0, €1.301 en €3.253 per maand voor de PFD, PD en dood toestanden, respectievelijk.

Productiviteitskosten worden niet meegenomen voor patiënten ouder dan 67 jaar in verband met de wettelijke pensioenleeftijd in Nederland. Verder wordt de "friction cost" methode gehanteerd voor productiviteitskosten voor patiënten die naar de dood toestand stromen, oftewel tot 12 weken na het overlijden.

Tabel 11 vat de indirecte niet-medische kosten samen.

**Tabel 11 - Directe niet-medische kosten (2018 €).**

Zorggebruik	Kosten	Bron
Productiviteitsverlies PFD	€0	Input klinische expert
Productiviteitsverlies PD	€1.301	Input klinische expert
Productiviteitsverlies dood ("Death")	€3.253	n.v.t.

Discussie kosten:

De fabrikant heeft de kosten voor ASCT meegenomen in plaats van alloSCT. Zoals eerder vermeld (sectie 2.3) verwacht het ZIN echter dat de invloed hiervan op de ICER klein zal zijn.

In de ZUMA-1 populatie zijn 9% van patiënten voor een tweede keer behandeld met axicabtagene ciloleucel.<sup>[4]</sup> Echter zijn de extra kosten van tweede behandeling niet meegenomen in het model. Het ZIN wil graag dat deze kosten toegevoegd worden aan het model.

Het ZIN merkt op dat er kleine discrepanties zijn tussen de gepresenteerde AIP kosten van conditionerende chemotherapie en chemotherapie combinatiebehandelingen zoals door het ZIN geïdentificeerd voor de budget impact analyses (BIA). Dit geldt ook voor de kosten geassocieerd met DBC codes. Echter, de invloed hiervan op de totale kosten is vermoedelijk klein.

Zoals reeds in sectie 2.5 aangegeven, hebben Nederlandse klinische experts aangegeven dat behandeling van graad 2 CRS met tocilizumab ook noodzakelijk kan zijn. Echter, is er geen rekening gehouden met de kosten van deze behandelingen, aangezien alleen bijwerkingen graad 3 of hoger in het model zijn meegenomen.

Verder worden er onvoldoende details gegeven over de berekeningen achter de maandelijkse kosten voor langetermijn behandeling. Bovendien is het niet duidelijk of de gebruikte DBC kosten van ca. €1.200 en €2.200 de kosten per follow-up onderzoek bedragen of per jaar follow-up.

Conclusie kosten :

Het ZIN kan zich grotendeels vinden in de gebruikte directe medische kosten. Echter, het ZIN ziet graag de extra kosten voor tweede behandeling met axicabtagene ciloleucel voor 9% van de patiënten toegevoegd in het model. De fabrikant heeft dit toegevoegde als een extra scenario bij de gevoeligheidsanalyse (zie sectie 2.7).

De gebruikte kostengegevens zijn grotendeels afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen en voldoende representatief voor de gemodelleerde patiëntenpopulatie.

## 2.6 Validatie en gevoeligheidsanalyses

### Validatie

De fabrikant heeft de "Assessment of Validation Status of Health Economic decision models" (AdViSHE) checklist ingevuld om een overzicht te geven van de validatiestappen voor het FE model.

### 2.6.1 Interne validatie

De fabrikant geeft aan inputgegevens en klinische aannames te hebben geverifieerd met een Nederlandse klinische expert (Prof. dr. Kersten).

Het FE model is volgens de aanvrager gecontroleerd door een onafhankelijk onderzoeker (BresMed) en een medewerker van het consultancy bedrijf dat het model opstelde. Beiden waren niet betrokken bij het maken van het model.

Verder geeft de fabrikant aan dat het voor Nederland aangepaste FE model gecheckt is door een niet nader genoemd onafhankelijk instituut. Het instituut heeft opmerkingen gegeven over het FE model, technisch appendix en FE rapport. Vervolgens zijn deze opmerkingen verwerkt. De fabrikant geeft echter niet aan wat deze opmerkingen inhielden en hoe ze verwerkt zijn.

Het FE model heeft ook "extreme value testing" ondergaan waarbij het model met extreme waarden voor inputparameters wordt getest en de impact hiervan op de ICER.

### 2.6.2 Externe validatie

De fabrikant geeft aan dat dit FE model het eerste is voor axicabtagene ciloleucel in DLBCL. Derhalve kon geen externe validatie worden uitgevoerd of vergeleken worden met andere modellen.

Verder geeft de fabrikant aan dat de externe validiteit van het model niet onderzocht is door het model op andere klinische data toe te passen. Het Zorginstituut is echter van mening dat de externe validiteit van klinische uitkomsten voor de Nederlandse standaardbehandeling mogelijk gecheckt had kunnen worden op basis van praktijkgegevens uit de Nederlandse praktijk.

## Gevoeligheidsanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

### 2.6.3 Univariate gevoeligheidsanalyses

Univariate gevoeligheidsanalyses (DSA) zijn uitgevoerd door de waarden van inputparameters in de base-case analyse één voor één te variëren op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval (laagste en hoogste waarden), op basis van aannames (bijvoorbeeld tijdshorizon en disconteringsvoet) óf door de waarde te variëren met +/- 15%.

Er zijn 57 parameters meegenomen in de DSA van inputparameters uit de base-case analyse, zoals OS en PFS extrapolaties, utiliteiten en kosten. Hiernaast zijn andere parameters meegenomen in de DSA voor inputparameters uit o.a. verschillende extrapolatie methodes. Deze parameters en de gebruikt hoogste- en laagste waarden hiervoor zijn in Appendix 1 te vinden.

### 2.6.4 Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA) zijn uitgevoerd door dezelfde parameters uit de DSA probabilistisch te variëren. De PSA is uitgevoerd met 10.000 iteraties.

De onderliggende verdelingen die gekozen worden voor de parameters worden in Appendix 1 samengevat. Kort samengevat zijn normaal of log-normaal verdelingen gekozen voor effectiviteitsparameters, béta verdelingen voor utiliteiten en disutiliteiten en gamma verdelingen voor kosten.

### 2.6.5 Scenarioanalyses

De fabrikant heeft meerdere scenarioanalyses uitgevoerd om de impact van verschillende aannames en benaderingen op de ICER te berekenen:

- In de base-case analyse wordt extrapolatie van ZUMA-1 studiegegevens gedaan met de MCM benadering. De extrapolatie van SCHOLAR-1 gegevens wordt gedaan met parametrische extrapolatie distributies. In scenarioanalyses, worden verschillende combinaties van extrapolatie distributies onderzocht, zowel voor MCM modellen als parametrische extrapolatie distributies.
- In de base-case is gecorrigeerd voor SCHOLAR-1 patiënten met een ECOG score  $\geq 2$ . In drie aparte scenario's zijn: alle SCHOLAR-1 patiënten geïnccludeerd (ECOG 0-4), alleen SCHOLAR-1 ECOG  $\leq 2$  patiënten die geen ASCT gekregen hebben geïnccludeerd, propensity scoring toegepast op SCHOLAR-1 patiënten en vervolgens de met ZUMA-1 studie ge-"matched" patiënten geïnccludeerd.
- In een scenarioanalyse zijn de resultaten beschreven wanneer er geen discontering plaats zal vinden.
- In de base-case wordt PFS voor de standaardbehandeling berekend door de ratio voor PFS en OS voor axicabtagene toe te passen op OS voor de standaardbehandeling. In één alternatief scenario wordt aangenomen dat 100% van OS progressie-vrij gebeurt (oftewel in de PFD toestand). In een tweede alternatief scenario wordt aangenomen dat 100% van OS met progressieve ziekte gebeurt (oftewel in de PD toestand).
- Scenario met analyse vanuit het gezondheidszorgperspectief, oftewel zonder directe niet-medische kosten en indirecte medische kosten.
- In de base-case worden leukaferese en conditionerende chemotherapie kosten niet meegenomen voor patiënten die geen axicabtagene ciloleucel toegediend krijgen. In een scenarioanalyses worden deze kosten wel meegenomen.
- In de base-case analyse worden utiliteiten van de algemene, gezonde, Nederlandse populatie toegepast na maand 24 (oftewel 2 jaar). Dit op basis van de aanname dat deze patiënten genezen ("cured") zijn. In een scenarioanalyse, wordt deze utiliteiten pas na 60 maanden (5 jaar) toegepast.
- In de base-case analyse worden mortaliteit ratio's van de algemene gezonde Nederlandse populatie toegepast na maand 24 (oftewel 2 jaar). Deze ratio's zijn vermenigvuldigd met 1,2 en 0,8 in twee verschillende scenarioanalyses respectievelijk. Dit op basis van literatuur omtrent prognose van kankerpatiënten met lange termijn overleving.<sup>[34]</sup>
- In de base-case zijn kosten van CRS bijwerkingen alleen meegenomen voor graad  $\geq 3$  CRS. In een scenarioanalyse worden CRS kosten voor CRS van alle graden meegenomen.
- In de base-case zijn kosten voor ASCT gebaseerd op OpenDIS data. In een scenarioanalyse worden kosten voor ASCT gebaseerd op een andere inschatting uit de literatuur van €45,670, welke vervolgens geïndexeerd worden voor 2018.<sup>[49]</sup>
- In de base-case analyse bedraagt de gemiddelde leeftijd 56 jaar. In een scenarioanalyse wordt een hogere leeftijd gehanteerd van 60 jaar wat volgens de fabrikant beter generaliseerbaar is naar de Nederlandse populatie.
- In de base-case analyse worden levenseinde kosten voor de eerste 24 maanden gebaseerd op OpenDIS data en vanaf 24 maanden gebaseerd op de PAID Toolkit versie 1.1. In een scenarioanalyse worden de levenseinde kosten voor de eerste 24 maanden uit OpenDIS data geëxcludeerd.

- In de base-case analyse worden utiliteiten gebaseerd op een sub-cohort van de ZUMA-1 studie. In een scenarioanalyse worden utiliteiten gebaseerd op gegevens uit een NICE beoordeling van pixantrone voor nier cel carcinoom.<sup>[29]</sup> De utiliteiten bedragen 0,76 voor PFD en 0,68 voor PD.
- In de base-case worden de productiviteitskosten voor in totaal 1088 werkuren berekend. In een scenarioanalyse worden dezelfde kosten voor 1800 uur berekend.
- In de base-case analyse worden de kosten voor herbehandeling van 11% van de patiënten met axicabtagene ciloleucel niet meegenomen. De fabrikant neemt deze kosten mee in een scenarioanalyse.
- In de base-case analyse wordt het percentage genezen patiënten (oftewel "cure" percentage) gebaseerd op het MCM model. In een scenarioanalyse, varieert de fabrikant het "cure" percentage in het MCM model voor twee extrapolatie methodes voor OS (nl. Weibull en lognormaal) met +/- 10% om de impact op de ICER te testen.

#### 2.6.6 Model Averaging

In de base-case analyse, worden OS en PFS voor axicabtagene ciloleucel geëxtrapoleerd met MCM modellen. Het Zorginstituut heeft de fabrikant gevraagd om model averaging toe te passen om oa op basis van verschillende ingediende modelleringsmethodes (oftewel MCM modellen vs. single parametrische modellen) een ICER te kunnen berekenen dat alle onzekerheden weerspiegelt in de verschillende modelleringsmethodes.

De fabrikant heeft echter een beknopte versie uitgevoerd van model averaging. In plaats van meerdere modellen met verschillende modelleringsmethodes te selecteren voor OS en PFS extrapolaties op basis van AIC en BIC, heeft de fabrikant alleen de base-case analyse en één extra model (nl. het log-logistic model) voor OS gebruikt om een alternatieve ICER te berekenen. De resultaten hiervan zijn in Appendix 2 samengevat.

Deze benadering heeft meerdere tekortkomingen. De belangrijkste tekortkomingen zijn:

- Er ontbreken meerdere MCM- (bv. gamma) en single parametrische modellen (bv. log-normaal) voor OS die meegenomen dienen te worden in model averaging.
- De model averaging analyse voor PFS extrapolaties voor axicabtagene ciloleucel ontbreekt in zijn geheel. Aangezien dat PFS extrapolaties zeer belangrijk zijn voor klinische (en modellerings-) aannames omtrent genezing (oftewel "cure" percentage), ontbreekt hierbij dus een belangrijk onderdeel van onzekerheden bij de weergegeven model averaging ICER.

Derhalve kan het Zorginstituut zich niet vinden in de door de fabrikant uitgevoerde analyse.

#### 2.6.7 Value of Information (VoI) analyses

De fabrikant heeft een VoI analyses uitgevoerd op basis van de resultaten uit de PSA.

#### Discussie validatie en gevoeligheidsanalyses:

De fabrikant geeft niet aan welke opmerkingen en wijzigingen in het voor Nederland aangepaste FE model zijn toegepast op basis van input vanuit het onafhankelijke instituut.

In principe bestaat de meeste onzekerheid over de keuze van de extrapolatie

distributies. Deze onzekerheid wordt vooral veroorzaakt door het ontbreken van langtermijn gegevens om het "cure" percentage op maand 24 te onderbouwen. Derhalve betreffen de belangrijkste scenarioanalyses de verschillende combinaties van extrapolatie distributies en hun impact op de ICER. Met name zijn de verschillen tussen de resultaten van het MCM model en parametrische extrapolatie modellen van belang voor de interpretatie van de validiteit van de ICER uit de base-case analyses.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:

Het Zorginstituut kan zich grotendeels vinden in de validatie en gevoeligheidsanalyses. Het ZIN merkt hier echter bij op dat de validiteit en dus relevantie van de resultaten uit de gevoeligheidsanalyses op basis van de base-case analyse sterk afhankelijk zijn van de onzekerheid omtrent het "cure" percentage zoals in het MCM model gehanteerd wordt. Verder merkt het ZIN hierbij op dat de fabrikant de onzekerheid omtrent het "cure" percentage niet adequaat meegenomen heeft in de model averaging analyse en PSA. Derhalve wordt onvoldoende inzicht gegeven in de impact van deze belangrijke bron van onzekerheid op de ICER.

## 2.7 Model Aannames

### Modelaannames

Tabel 12 vat de belangrijkste aannames samen.

**Tabel 12 - Overzicht van gedane aannames.**

	Aanname
1	De standaard behandeling in Nederland bedraagt combinatie chemotherapie +/- ASCT.
2	OS en PFS zijn niet gecorreleerd.
3	De patiëntenpopulatie uit de ZUMA-1 en SCHOLAR-1 studie zijn representatief voor de Nederlandse populatie
4	Patiënten die 24 maand PFS aantonen zijn genezen ("cured").
5	Het MCM model is de beste aanpak voor lange-termijn overleving met axicabtagene ciloleucel.
6	CRS bijwerkingen vereisen speciale medische behandeling wanneer de bijwerkingen graad 3 of hoger zijn.
7	Disutiliteiten door bijwerkingen waarvoor geen gegevens zijn worden ingeschat als even hoog als de hoogste niet-CRS bijwerking uit de NICE beoordeling van pixantrone.
8	Bijwerkingen door combinatie chemotherapieën als onderdeel van standaard behandeling worden niet meegenomen.
9	Patiënten in de PFD en PD toestanden brengen 0,7 en 1,7 bezoeken aan het/de ziekenhuis/kliniek per maand, respectievelijk.
10	Overlijden door DLBCL kan gebeuren tot en met de 24 <sup>e</sup> maand. Hierna wordt aangenomen dat overlijden niet door DLBCL veroorzaakt wordt.
11	Patiënten in de PD toestand hebben 28 uur aan mantelzorg nodig per maand.





### 3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

#### 3.1 Incrementele en totale effecten

Behandeling met axicabtagene ciloleucel resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van standaardbehandeling in de Nederlandse klinische praktijk (chemotherapieën dan wel in combinatie met allogene stamceltransplantatie (alloSCT)) van 6,16 QALYs (zie tabel 13).

Verder resulteert behandeling met axicabtagene ciloleucel in een winst in gewonnen levensjaren van 7,55 jaar ten opzichte van standaard behandeling (zie Tabel 12).

**Tabel 13 - Incrementele effecten van behandeling met axicabtagene ciloleucel versus standaard behandeling in de Nederlandse klinische praktijk (inclusief chemotherapieën en/of allogene stamceltransplantatie (alloSCT)), discontering 1,5%**

	<i>axicabtagene ciloleucel</i>	<i>standaard behandeling</i>	<i>incrementeel</i>
Gewonnen levensjaren (LYG)	11,28	3,73	7,55
QALYs	9,17	3,01	6,16

#### 3.2 Incrementele en totale kosten

De behandeling met axicabtagene ciloleucel resulteert in €381.769 extra kosten (verdisconteerd). Zie Tabel 14 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

**Tabel 14 - Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van axicabtagene ciloleucel versus standaard behandeling in de Nederlandse klinische praktijk (inclusief chemotherapieën en/of allogene stamceltransplantatie (alloSCT)), discontering 4%**

	<i>axicabtagene ciloleucel</i>	<i>standaard behandeling</i>	<i>incrementeel</i>
Directe medische kosten	€ 366.261	€ 12.549	€ 353.712
Directe niet-medische kosten	€ 3.588	€ 1.810	€ 1.778
Indirecte medische kosten	€ 40.799	€ 15.385	€ 25.414
Indirecte niet-medische kosten	€ 11.446	€ 10.581	€ 865
Totale kosten	€ 422.094	€ 40.325	€ 381.769

#### 3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): € 50.574 per LYG en € 61.967 per QALY ten opzichte van standaard behandeling in de Nederlandse klinische praktijk (chemotherapieën dan wel in combinatie met allogene stamceltransplantatie (alloSCT)) (zie Tabel 15). Niet-verdisconteerde ICERs bedragen €42.963 per LYG en €52.560 per QALY (Tabel 15)

**Tabel 15 - Incrementele kosteneffectiviteit van axicabtagene ciloleucel versus standaard behandeling in de Nederlandse klinische praktijk (inclusief chemotherapieën en/of allogene stamceltransplantatie (alloSCT))**

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 50.574 / LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 61.967 / QALY
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG; niet verdisconteerd)	€ 42.963 / LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY; niet verdisconteerd)	€ 52.560 / QALY

### 3.4 Gevoeligheidsanalyses

#### 3.4.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Tabel 16 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de aanvrager. Deze tabel vat de 10 parameters samen met het grootste effect op de ICER in de base-case analyse.

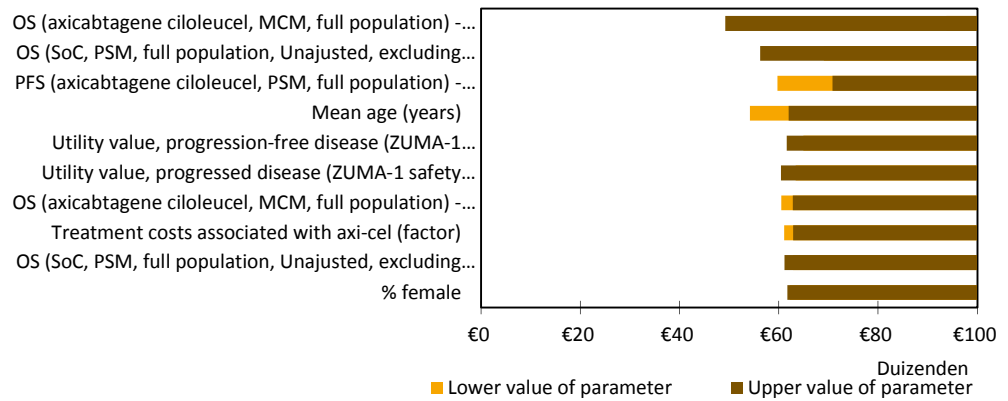
Uit de tabel is te zien dat de inschatting voor OS voor axicabtagene het grootste effect heeft op de ICER en leidt tot een ICER range van €49.187/QALY tot €93.749/QALY. Inschattingen voor OS voor standaardbehandeling en PFS voor axicabtagene ciloleucel hebben ook een aanzienlijk effect op de ICER.

**Tabel 16 – Resultaten van 10 parameters met het grootste effect op de ICER zoals gerapporteerd door de fabrikant.**

Parameter	Outcome at lower value of parameter	Outcome at upper value of parameter
OS (axicabtagene ciloleucel, MCM, full population) - weibull, pi	€ 93.749	€ 49.187
OS (SoC, PSM, full population, Unadjusted, excluding ECOG 2-4) - gompertz, constant	€ 69.034	€ 56.217
PFS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full population) - gompertz, constant	€ 59.734	€ 70.803
Mean age (years)	€ 54.189	€ 61.950
Utility value, progression-free disease (ZUMA-1 safety population)	€ 64.913	€ 61.572
Utility value, progressed disease (ZUMA-1 safety population)	€ 63.385	€ 60.400
OS (axicabtagene ciloleucel, MCM, full population) - weibull, constant	€ 60.510	€ 62.806
Treatment costs associated with axicabtagene ciloleucel (factor)	€ 61.064	€ 62.869
OS (SoC, PSM, full population, Unadjusted, excluding ECOG 2-4) - gompertz, gamma	€ 62.849	€ 61.124
% female	€ 62.228	€ 61.705

De invloed van alle 10 parameters op de ICER wordt weergegeven in het onderstaand Tornado figuur (Figuur 6).

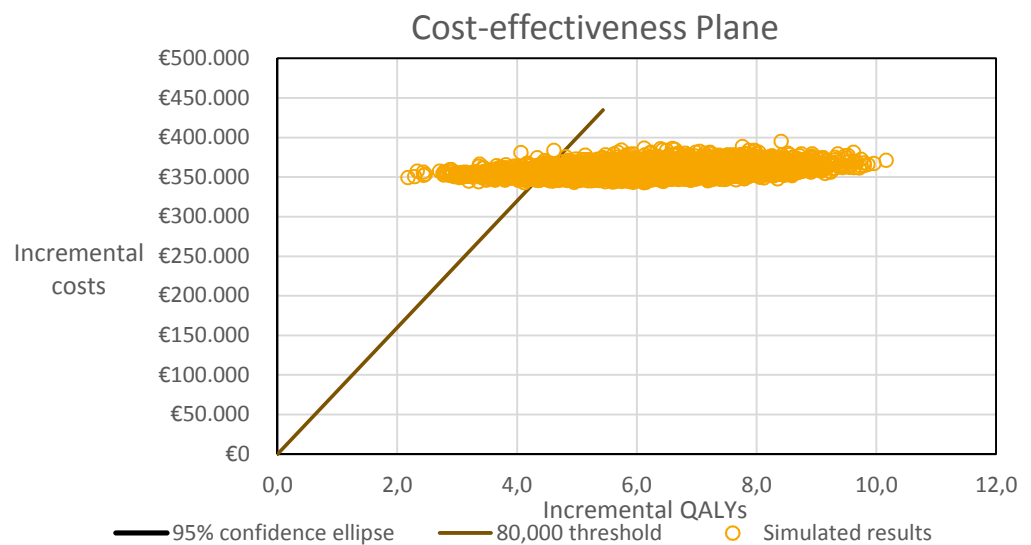
**Figuur 6 - Tornado diagram van de multi-way gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de aanvrager.**



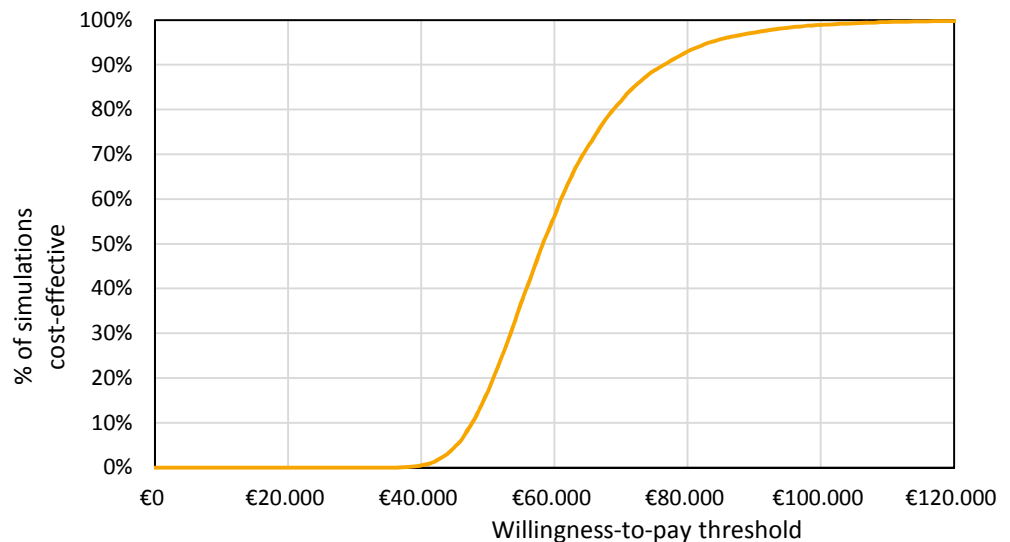
### 3.4.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De gemiddelde ICER uit 10.000 iteraties in de PSA bedroeg €58.410. Bij een referentiewaarde van € 80.000 per QALY is de kans dat axicabtagene ciloleucel kosteneffectief is ca 93%. Figuur 7 en Figuur 8 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) ten opzichte van standaardbehandeling in de Nederlandse klinische praktijk (inclusief chemotherapieën en/of allogene stamceltransplantatie (alloSCT)) weer.

**Figuur 7 - Incrementele kosten en effecten van axicabtagene ciloleucel ten opzichte van standaard behandeling in de Nederlandse klinische praktijk (inclusief chemotherapieën en/of allogene stamceltransplantatie (alloSCT)): probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met 10.000 simulaties.**



**Figuur 8 - "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen axicabtagene ciloleucel vs. standaardbehandeling in de Nederlandse klinische praktijk (inclusief chemotherapieën en/of allogene stamceltransplantatie (alloSCT)) (gebaseerd op PSA met 10.000 simulaties).**



#### 3.4.3 Scenarioanalyses

In totaal heeft de fabrikant 17 scenarioanalyses uitgevoerd waarbij de OS en PFS extrapolatiewaarden voor zowel axicabtagene ciloleucel en standaardbehandeling niet gevarieerd waren. Aangezien de resultaten van deze scenarioanalyses tot geen aanzienlijk verschil in de ICER ten opzichte van de base-case analyses leiden, is gekozen om de resultaten alleen in Appendix 2 te presenteren.

Anderzijds, zoals reeds in de discussie voor sectie 2.7 vermeld, betreffen de belangrijkste scenarioanalyses diegene waarbij de extrapolatie distributies en extrapolatiemethodes gevarieerd worden. In deze analyses worden de discrepanties in berekende ICERs door het gebruik van het MCM model ten opzichte van gevalideerde, standaardmethodes (oftewel, parametrische extrapolatie distributies) goed toegelicht.

Zoals in Tabel 17 te zien is, wanneer (i) de twee best fittende distributies (gamma en Weibull) voor het MCM model voor OS van axicabtagene ciloleucel gebruikt en (ii) de parametrische OS extrapolaties voor standaardbehandeling gevarieerd worden, leidt dit tot relatief kleine veranderingen van de ICER.

**Tabel 17 – Scenarioanalyses voor OS axicabtagene ciloleucel met MCM model (verschillende distributies) en OS standaard behandeling met parametrische extrapolaties (verschillende distributies)**

Results: ICER ( $\Delta\%$ vs. Base case)		OS distribution Axi-Cel (mixture cure model)		
		Gamma	Log-normal	Weibull
OS distribution SoC (single parametric)	Exponential	€ 46.048 (-26%)	€ 211.810 (242%)	€ 47.455 (-23%)
	Gamma	€ 51.066 (-18%)	€ 396.919 (541%)	€ 52.904 (-15%)
	Gompertz	€ 59.308 (-4%)	Dominated	<b>€61.967 (0,0%)</b>
	Log-logistic	€ 47.323 (-24%)	€ 231.321 (273%)	€ 48.820 (-21%)
	Log-Normal	€ 47.739 (-23%)	€ 248.625 (301%)	€ 49.281 (-20%)
	Weibull	€ 47.179 (-24%)	€ 237.141 (283%)	€ 48.682 (-21%)

\*Note that the combination using the curves AC Weibull + SoC Gompertz is the one used in the base case analysis

Anderzijds, zoals in Tabel 18 te zien is, wanneer (i) de twee best fittende parametrische extrapolatie distributies (log-logistic en exponentiele) voor OS van axicabtagene ciloleucel en (ii) de twee best fittende parametrische distributies (gamma en Gompertz) voor OS extrapolaties voor de standaardbehandeling gebruikt worden, leidt dit tot aanzienlijke veranderingen van de ICER. De ICER springt namelijk van €61.967/QALY tot €600.262/QALY óf axicabtagene ciloleucel wordt zelfs gedomineerd (dat wil zeggen: levert meer kosten en minder QALYs op ten opzichte van de standaardbehandeling).

**Tabel 18 - Scenarioanalyses voor OS axicabtagene ciloleucel met parametrische extrapolaties (verschillende distributies) en OS standaard behandeling met parametrische extrapolaties (verschillende distributies)**

Results: ICER ( $\Delta\%$ vs. Base case)		OS distribution Axi-cel (single parametric)					
		Exponential	Gamma	Gompertz	Log-logistic	Log-Normal	Weibull
OS distribution SoC (single parametric)	Exponential	€ 895.046 (1344%)	€ 345.227 (457%)	€ 252.905 (308%)	€ 258.944 (318%)	€ 215.103 (247%)	€ 1.306.560 (2008%)
	Gamma	Dominated	€ 1.402.793 (2164%)	€ 568.678 (818%)	€ 600.262 (869%)	€ 408.575 (559%)	Dominated
	Gompertz	Dominated	Dominated	Dominated	Dominated	Dominated	Dominated
	Log-logistic	€ 1.288.257 (1979%)	€ 395.590 (538%)	€ 280.204 (352%)	€ 287.478 (364%)	€ 235.163 (279%)	€ 2.327.870 (3657%)
	Log-Normal	€ 2.191.940 (3437%)	€ 451.048 (628%)	€ 306.450 (395%)	€ 315.274 (409%)	€ 253.114 (308%)	€ 9.315.338 (14933%)
	Weibull	€ 1.572.474 (2438%)	€ 415.974 (571%)	€ 289.470 (367%)	€ 297.390 (380%)	€ 241.246 (289%)	€ 3.499.645 (5548%)

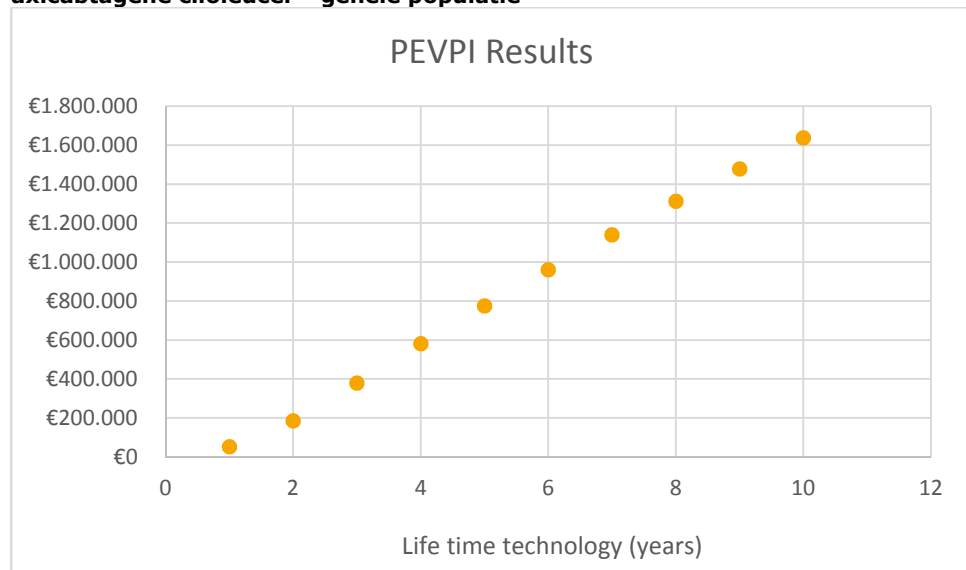
Derhalve leidt de keuze tussen het gebruik van het MCM model of standaard parametrische extrapolatie distributies tot totaal andere ICERs en als gevolg daarvan tot andere overwegingen omtrent de kosteffectiviteit. De range van ICERs veroorzaakt door de verschillende modelmatige benaderingen loopt van €46.048/QALY tot aan €600.262/QALY (óf zelfs dominantie van de standaardbehandeling, zijnde meer effecten en minder kosten bij de standaardbehandeling).

#### 3.4.4 Value of Information (VoI) analyses

De fabrikant berekent een "Expected Value of Perfect Information" (EVPI) van €288.855 voor de geïndiceerde patiëntenpopulatie wanneer de geschatte relevantie van axicabtagene ciloleucel bij de geregistreerde indicatie op 5 jaar wordt gesteld. Echter, dit komt niet overeen met de resultaten zoals door de fabrikant gepresenteerd in Figuur 9 (ca. €800.000).

Het Zorginstituut benadrukt verder dat de EVPI berekend is op basis van de patiëntenaantallen uit de budget impact analyses (BIA) van de fabrikant, namelijk op basis van de patiënten die daadwerkelijk met axicabtagene ciloleucel behandeld zullen worden, en niet op basis van de totaal patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met axicabtagene ciloleucel. Dit leidt tot een lagere inschatting van de EVPI. De werkelijke EVPI kan dus hoger zijn dan die door de fabrikant is gerapporteerd.

**Figuur 9 – Expected Value of Perfect Information (EVPI) berekeningen voor axicabtagene ciloleucel – gehele populatie**



## 4 Discussie en Conclusies

De fabrikant heeft een farmaco-economisch model opgesteld, waarmee de kosteneffectiviteit wordt onderzocht van de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL), na twee of meer lijnen systemische therapie

De fabrikant claimt dat behandeling met axicabtagene ciloleucel leidt tot een winst in QALYS en een toename in kosten. De fabrikant rapporteert een ICER van €50.574 per LYG en van €61.967 per QALY ten opzichte van standaard behandeling in de Nederlandse klinische praktijk (inclusief chemotherapieën en/of allogene stamceltransplantatie (alloSCT)). De gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor de inschattingen van algehele overleving (OS). Het grootste deel van de kosten in het model worden bepaald door de geneesmiddelenkosten.

Gezien de ziektelast wordt voor patiënten met recidiverend of refractair diffuus DLBCL en PMBCL na twee of meer lijnen systemische therapie een referentiewaarde van €80.000/QALY relevant geacht. De fabrikant geeft aan dat de kans dat de behandeling met axicabtagene ciloleucel kosteneffectief is ten opzichte van de standaardbehandeling gegeven deze referentiewaarde 93% is.

Het Zorginstituut vindt de kosteneffectiviteitsanalyse methodologisch onvoldoende uitgevoerd. De belangrijkste redenen hiervoor worden hieronder toegelicht:

- De analyse is gebaseerd op effectiviteits- en veiligheidsdata met een hoog risico op bias. Zoals in het FT rapport vermeld staat, is de kwaliteit van het bewijs laag en is er sprake van indirectheid met betrekking tot inschattingen van de relatieve effecten en bijwerkingen van axi-cel ten opzichte van de standaardbehandeling. Daarnaast zijn, zoals de fabrikant zelf aangeeft in het dossier, de data uit de ZUMA-1 studie erg immatuur. De mediane follow-up van patiënten bedraagt 15 maanden. Op maand 24 (het tijdstip waarbij aangenomen wordt dat patiënten genezen zijn) zijn de gegevens van maximaal 3 patiënten van het oorspronkelijke cohort van 101 patiënten beschikbaar. Hierdoor is het belangrijkste onderdeel van het MCM model, namelijk de proportie van patiënten die genezen zijn op maand 24, gebaseerd op erg weinig informatie. Dit leidt tot een mogelijke overschatting van de effecten van axicabtagene ciloleucel
- De studiepopulatie voor axicabtagene ciloleucel uit de ZUMA-1 studie is relatief jong (gemiddeld 56 jaar) en fit (ECOG score <2). Uit Nederlandse data blijkt dat de mediane leeftijd van DLBCL patiënten in Nederland 70 jaar is en dat 65% van alle Nederlandse patiënten 65 jaar of ouder is. Bovendien hebben ten minste 8% van Nederlandse patiënten een ECOG score ≥2. De kans is dus aanwezig dat de ZUMA-1 patiëntenpopulatie niet representatief is voor de Nederlandse patiëntenpopulatie. Het Zorginstituut heeft de fabrikant gevraagd een leeftijd van 70 jaar voor patiënten mee te nemen in de base-case analyse. De fabrikant heeft dit niet gedaan.
- In de ZUMA-1 populatie zijn 9 patiënten voor een tweede keer behandeld met axicabtagene ciloleucel. In de publicatie staat er ook bij dat van deze 9 patiënten, bij 5 een goede respons is aangetoond na de tweede behandeling, waarvan 2 langdurige responses. Hierdoor is de kans groot dat de langetermijn effecten die op maand 24 te zien zijn, het gevolg zijn



van patiënten die twee behandelingen met axicabtagene ciloleucel hebben gekregen. ZIN heeft de fabrikant gevraagd een scenarioanalyse toe te voegen waarbij de klinische uitkomsten van de 9 patiënten die twee keer met axicabtagene ciloleucel zijn behandeld niet meegenomen worden en in de base-case analyse de extra kosten voor de tweede behandeling mee te nemen. De fabrikant heeft echter aangegeven dat het niet mogelijk is geweest deze scenarioanalyse uit te voeren. Derhalve heeft de fabrikant de gevraagde analyse niet uitgevoerd.

- De fabrikant heeft het "Mixture Cure Model" (MCM) model gebruikt voor de base-case analyse. ZIN merkt hierbij op dat volgens de wetenschappelijke literatuur, het MCM model gebruikt dient te worden wanneer er voldoende gegevens zijn om het "cure" percentage goed te onderbouwen voor de patiëntenpopulatie (o.a. door langetermijn gegevens). Op dit moment ontbreken echter deze gegevens. Bovendien verschilt het "cure" percentage aanzienlijk tussen de verschillende extrapolatie methodes voor OS in de MCM modellen van 53% (gamma methode) tot aan 1,4% (lognormal methode). Dit geeft aan hoeveel onzekerheid gepaard gaat met het ingeschatte "cure" percentage als gevolg van de immature data.
- Wanneer de resultaten uit het MCM model worden vergeleken met de resultaten van meer gangbare methodologieën voor survival analyses, namelijk parametrische extrapolatie distributies, stijgt de base-case ICER van €61.967/QALY tot €600.267/QALY óf wordt axicabtagene ciloleucel zelfs gedomineerd door de standaardbehandeling. Dit betreft dus minstens een tienvoudige stijging van de ICER. Het ZIN is van mening dat in dit geval een systematisch benadering noodzakelijk was geweest waarbij verschillende modelleringsmethodes (waaronder parametrische, spline modellen en MCM) uitgevoerd moeten worden met hiernaast een transparante rapportage van de resultaten. Vervolgens moest voldoende onderbouwing gepresenteerd worden voor de keuze van een specifieke modelleringsmethodiek met daarbij adequate gevoeligheidsanalyses (waaronder "model averaging") om inzicht te geven op de impact van verschillende modellen en onzekerheden op de ICER. Dit is naar de mening van het Zorginstituut echter niet adequaat uitgevoerd door de fabrikant.

De deterministische kosteneffectiviteitsratio die de aanvrager heeft bepaald op basis van de base-case analyse is €61.967/QALY. De range van ICERs als gevolg van de verschillende modelmatige benaderingen (nl. MCM en parametrische modellen) loopt van €46.048/QALY tot aan €600.262/QALY (óf zelfs dominantie van de standaardbehandeling, oftewel standaardbehandeling is goedkoper en effectiever). Mede door bovenstaande punten heeft het Zorginstituut geen vertrouwen in de gepresenteerde ICER uit de base-case analyse. Hierdoor acht het ZIN de kans aanzienlijk groot dat de werkelijke ICER van axicabtagene ciloleucel de referentiewaarde van €80.000/QALY zal overschrijden.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 17 december 2018.*

## 5 Literatuur

1. Brink M, Korf-van Vliet CH, Cardous-Ubbink MC, et al. Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014 en 2015. Landelijk rapport van het Hematooncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie. 2018.
2. Bansal AL, V.; Sullivan S.D.; Navale, L.; Roth, J.A.; Purdum, A.G.; Ramsey, S.D. Estimating Long-Term Survival for Patients with Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A Comparison of Standard and Mixture Cure Models. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: S119-S290.
3. Othus M, Bansal A, Koepl L, et al. Accounting for cured patients in cost-effectiveness analysis. *Value in Health* 2017; 20: 705-9.
4. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2017; 377: 2531-44.
5. Jackson CH, Thompson SG and Sharples LD. Accounting for uncertainty in health economic decision models by using model averaging. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* 2009; 172: 383-404.
6. EMA (2018). EPAR Yescarta®.
7. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma—a review. *Acta Oncol* 2006; 45: 258-71.
8. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; blood-2011-01-293050.
9. Dabrowska-Iwanicka A and Walewski JA. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2014; 9: 273-83.
10. Hematologie NVv. Rijpe B-Cel lymfomen. 2016. Geraadpleegd via <https://hematologienederland.nl/rijpe-b-cel-lymfomen>.
11. Kerst JMK, M.J. Mediastinale B-cellymfomen, een aparte groep non-hodgkinlymfomen verwant aan hodgkinlymfoom. *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde* 2004; 148: 853-4.
12. HOVON. Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL). Versie 2.0 April 2018. 2018. Geraadpleegd via [http://www.hovon.nl/upload/File/Richtlijnen\\_BehAdv/DLBCL%20HOVON%20website%20april%202018.pdf](http://www.hovon.nl/upload/File/Richtlijnen_BehAdv/DLBCL%20HOVON%20website%20april%202018.pdf).
13. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2015; 26: v116-v25.
14. Dabrowska-Iwanicka A and Walewski JA. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2014; 9: 273-83.
15. Kersten MJ, Blijlevens NMA and Cornelissen JJ (2018). Introductie CAR-T cel behandeling in Nederland. [Notitie voor overleg CAR-T cel behandeling, VWS, 26 maart 2018].
16. 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.
17. Wagener DJT and de Mulder PHM. 'Performance scales' in de oncologie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1990;134: 632-34. Geraadpleegd via <https://www.ntvg.nl/artikelen/performance-scales-de-oncologie/volledig>.
18. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v116-25.

19. EUROSTAT. Population on 1st January by age, sex PROJECTION [proj\_15npms]NL. Dataset: v3.4.1-20170407-5840-PROD\_EUROBASE - DATA-EXPLORER\_PRODmanaged21. 2018. Geraadpleegd via <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do>.
20. EUROSTAT. Population on 1 January by age and sex ACTUALS [demo\_pjan]NL: Dataset: v3.4.1-20170407-5840-PROD\_EUROBASE - DATA-EXPLORER\_PRODmanaged21. 2018. Geraadpleegd via <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do>.
21. iKNL. Folliculair lymfoom. 2018. Geraadpleegd via [https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset\\_1/img5ae0498258471](https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_1/img5ae0498258471).
22. WHO. Follicular Lymphoma. 2014. Geraadpleegd via [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/applications/FollicularLymphoma.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/FollicularLymphoma.pdf).
23. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 5165-9.
24. iKNL. DLBCL. 2018. Geraadpleegd via [https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset\\_2/img5b448eb866159](https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset_2/img5b448eb866159).
25. Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SM, et al. Dutch tariff for the five-level version of EQ-5D. *Value in health* 2016; 19: 343-52.
26. CBS. Levensverwachting 56 jaar. 2018. Geraadpleegd via.
27. 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: blood-2017-03-769620.
28. Kymes SM, Pusic I, Lambert DL, et al. Economic evaluation of a Plerixafor for stem cell mobilization. *The American journal of managed care* 2012; 18: 33.
29. NICE. Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma. 2014. [thesis].
30. HOVON. Diffuus grootcellig B-cel Lymfoom (DLBCL). 2018. Geraadpleegd via [http://www.hovon.nl/upload/File/Richtlijnen\\_BehAdv/DLBCL%20HOVON%20website%20april%202018.pdf](http://www.hovon.nl/upload/File/Richtlijnen_BehAdv/DLBCL%20HOVON%20website%20april%202018.pdf).
31. HOVON. Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL). Versie 2.0. 2018. Geraadpleegd via [http://www.hovon.nl/upload/File/Richtlijnen\\_BehAdv/DLBCL%20HOVON%20website%20april%202018.pdf](http://www.hovon.nl/upload/File/Richtlijnen_BehAdv/DLBCL%20HOVON%20website%20april%202018.pdf).
32. Kersten MJ (2018). Persoonlijke mededeling: e-mail aan secretaris van de WAR-CG, 28 augustus 2018.
33. Kite (2017). Outcomes in Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the International SCHOLAR-1 Study. SCHOLAR-1 technical report.
34. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32: 1066.
35. Hettle R, Corbett M, Hinde S, et al. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. *Health Technol Assess* 2017: 1-204.
36. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1091-6.
37. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes* 2008; 6: 84.
38. Tolley K, Goad C, Yi Y, et al. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The European Journal of Health*

Economics 2013; 14: 749-59.

39. Beusterien KM, Davies J, Leach M, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and quality of life outcomes* 2010; 8: 50.
40. Kite. KTE-C19-101 A PHASE 1/2 MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF KTE-C19 IN SUBJECTS WITH REFRACTORY AGGRESSIVE NONHODGKIN LYMPHOMA (ZUMA-1). CSR. DATA ON FILE. Clinical Study Report. 2017.
41. ZIN. Medicijnkosten. 2018;2017. Geraadpleegd via <http://www.medicijnkosten.nl/>.
42. NZa. Open data van de Nederlandse Zorgautoriteit. 2018. Geraadpleegd via <http://opendisdata.nl/>.
43. VUmc. Vademecum Hematologie. 2018. Geraadpleegd via <http://vademecum.hematologie.nl/webshares/pecc-rituximab-cd20-pos-volgens-hovon-85/>.
44. UMCG. Hematologie Groningen. 2018. Geraadpleegd 4/25/2018 via <https://hematologiegroningen.nl/protocollen/download/?id=6693>.
45. Derby-Hospital. RGDP Regimen. 2018. Geraadpleegd via <http://www.derbyhospitals.nhs.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=312389&type=full&servicetype=Inline>.
46. van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, et al. Standardizing the inclusion of indirect medical costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 175-87.
47. Hakkaart-van Roijen L (2015). Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg.
48. CBS (2018). Labour Participation 15 to 74 years.
49. Blommestein H, Verelst S, Huijgens P, et al. Real-world costs of autologous and allogeneic stem cell transplantations for haematological diseases: a multicentre study. *Ann Hematol* 2012; 91: 1945-52.



## 6 Appendix 1 – DSA en PSA paramaters

<b>Parameter name</b>	<b>Default value (base case)</b>	<b>Reference</b>	<b>Parameter distribution</b>	<b>Probabilistic value</b>	<b>Lower value of parameter</b>	<b>Upper value of parameter</b>	<b>Reference for upper/lower values</b>
PFS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - exponential, constant	-2,62	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Normal	-2,61	-2,65	-2,59	Analysis of ZUMA-1
PFS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - gamma, constant	1,36	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	1,16	0,71	2,02	Analysis of ZUMA-1
PFS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - gamma, ln(sigma)	0,54	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	0,45	0,30	0,77	Analysis of ZUMA-1
PFS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - gamma, kappa	-1,17	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	-1,29	-2,13	-0,20	Analysis of ZUMA-1
PFS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - gompertz, constant	-0,18	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	-0,17	-0,25	-0,10	Analysis of ZUMA-1
PFS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - gompertz, gamma	-1,81	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	-1,82	-1,79	-1,82	Analysis of ZUMA-1
PFS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - loglogistic, constant	0,01	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	0,09	-0,20	0,22	Analysis of ZUMA-1
PFS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - loglogistic, ln(gamma)	2,08	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	2,01	1,83	2,33	Analysis of ZUMA-1
PFS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - loglogistic, ln(gamma)	2,14	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	1,94	1,79	2,50	Analysis of ZUMA-1

Parameter name	Default value (base case)	Reference	Parameter distribution	Probabilistic value	Lower value of parameter	Upper value of parameter	Reference for upper/lower values
PSM, full pop.) - lognormal, constant		Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	normal				ZUMA-1
PFS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - lognormal, ln(sigma)	0,50	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	0,62	0,24	0,75	Analysis of ZUMA-1
PFS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - weibull, constant	-0,27	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	-0,27	-0,49	-0,05	Analysis of ZUMA-1
PFS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - weibull, ln(p)	2,71	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	2,76	2,49	2,94	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - exponential, constant	-3,27	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Normal	-3,29	-3,31	-3,23	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - gamma, constant	3,05	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	2,97	2,59	3,52	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - gamma, ln(sigma)	0,25	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	0,03	0,01	0,50	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - gamma, kappa	0,31	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	0,48	-0,07	0,68	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - gompertz, constant	-0,01	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	0,01	-0,07	0,05	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - gompertz,	-3,18	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data	Multivariate normal	-3,31	-3,07	-3,30	Analysis of ZUMA-1

<b>Parameter name</b>	<b>Default value (base case)</b>	<b>Reference</b>	<b>Parameter distribution</b>	<b>Probabilistic value</b>	<b>Lower value of parameter</b>	<b>Upper value of parameter</b>	<b>Reference for upper/lower values</b>
gamma		from ZUMA-1.					
OS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - loglogistic, constant	0,24	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	0,27	-0,01	0,49	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - loglogistic, ln(gamma)	2,89	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	2,58	2,74	3,04	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - lognormal, constant	2,95	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	2,69	2,59	3,31	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - lognormal, ln(sigma)	0,37	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	0,28	0,06	0,68	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - weibull, constant	0,07	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	0,09	-0,18	0,33	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, PSM, full pop.) - weibull, ln(p)	3,22	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	2,86	3,12	3,33	Analysis of ZUMA-1
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted excl. ECOG 2-4 and SCT) - exponential, constant	-2,51	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Normal	-2,52	-2,52	-2,51	Analysis of SCHOLAR-11
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted excl. ECOG 2-4 and SCT) - gamma, constant	1,29	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	1,21	1,11	1,48	Analysis of SCHOLAR-10
OS (SoC, PSM, full pop.,	0,27	Kite Pharma data on file.	Multivariate	0,25	0,18	0,35	Analysis of



<b>Parameter name</b>	<b>Default value (base case)</b>	<b>Reference</b>	<b>Parameter distribution</b>	<b>Probabilistic value</b>	<b>Lower value of parameter</b>	<b>Upper value of parameter</b>	<b>Reference for upper/lower values</b>
Unadjusted excl. ECOG 2-4 and SCT) - gamma, ln(sigma)		Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	normal				SCHOLAR-9
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted excl. ECOG 2-4 and SCT) - gamma, kappa	-0,49	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	-0,49	-0,76	-0,22	Analysis of SCHOLAR-8
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted excl. ECOG 2-4 and SCT) - gompertz, constant	-0,07	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	-0,07	-0,08	-0,06	Analysis of SCHOLAR-7
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted excl. ECOG 2-4 and SCT) - gompertz, gamma	-1,68	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	-1,54	-1,70	-1,65	Analysis of SCHOLAR-6
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted excl. ECOG 2-4 and SCT) - loglogistic, constant	0,33	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	0,28	0,24	0,42	Analysis of SCHOLAR-5
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted excl. ECOG 2-4 and SCT) - loglogistic, ln(gamma)	1,51	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	1,51	1,39	1,62	Analysis of SCHOLAR-4
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted excl. ECOG 2-4 and SCT) - lognormal, constant	1,60	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	1,50	1,46	1,74	Analysis of SCHOLAR-3
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted excl. ECOG 2-4	0,30	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data	Multivariate normal	0,35	0,21	0,38	Analysis of SCHOLAR-2

Parameter name	Default value (base case)	Reference	Parameter distribution	Probabilistic value	Lower value of parameter	Upper value of parameter	Reference for upper/lower values
and SCT) - lognormal, ln(sigma)		from SCHOLAR-1.					
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted, excl. ECOG 2-4 and SCT) - weibull, constant	-0,37	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	-0,42	-0,45	-0,29	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted, excl. ECOG 2-4 and SCT) - weibull, ln(p)	2,27	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	2,05	2,08	2,47	Analysis of SCHOLAR-0
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - exponential, constant	-2,98	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Normal	-2,98	-2,98	-2,98	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - gamma, constant	1,49	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	1,45	1,31	1,68	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - gamma, ln(sigma)	0,40	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	0,42	0,32	0,48	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - gamma, kappa	-0,75	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	-0,69	-1,01	-0,50	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - gompertz, constant	-0,07	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	-0,07	-0,08	-0,06	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - gompertz, gamma	-1,99	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	-2,05	-2,00	-1,97	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted, excl. ECOG 2-4) -	0,12	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data	Multivariate normal	0,11	0,04	0,20	Analysis of SCHOLAR-1

<b>Parameter name</b>	<b>Default value (base case)</b>	<b>Reference</b>	<b>Parameter distribution</b>	<b>Probabilistic value</b>	<b>Lower value of parameter</b>	<b>Upper value of parameter</b>	<b>Reference for upper/lower values</b>
loglogistic, constant		from SCHOLAR-1.					
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - loglogistic, ln(gamma)	1,89	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	1,95	1,77	2,00	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - lognormal, constant	2,02	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	2,06	1,89	2,16	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - lognormal, ln(sigma)	0,45	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	0,46	0,37	0,52	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - weibull, constant	-0,45	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	-0,50	-0,53	-0,38	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, PSM, full pop., Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - weibull, ln(p)	2,77	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	2,71	2,60	2,94	Analysis of SCHOLAR-1
OS (axicabtagene ciloleucel, MCM, full pop.) - weibull, pi	0,02	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	-0,13	-0,54	0,58	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, MCM, full pop.) - weibull, ln(p)	0,42	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	0,27	-0,01	0,85	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, MCM, full pop.) - weibull, constant	0,42	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	0,27	-0,61	1,45	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, MCM, full pop.) - gamma, pi	0,11	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data	Multivariate normal	-0,04	-0,37	0,59	Analysis of ZUMA-1

Parameter name	Default value (base case)	Reference	Parameter distribution	Probabilistic value	Lower value of parameter	Upper value of parameter	Reference for upper/lower values
OS (axicabtagene ciloleucel, MCM, full pop.) - gamma, ln(sigma)	-0,61	from ZUMA-1. Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	-0,25	-0,86	-0,36	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, MCM, full pop.) - gamma, kappa	1,41	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	0,95	1,42	1,41	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, MCM, full pop.) - gamma, constant	-0,23	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	1,37	-1,15	0,69	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, MCM, full pop.) - lognormal, pi	-4,27	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	21,09	-59,46	50,93	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, MCM, full pop.) - lognormal, constant	0,47	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	0,26	1,38	-0,44	Analysis of ZUMA-1
OS (axicabtagene ciloleucel, MCM, full pop.) - lognormal, ln(sigma)	0,37	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from ZUMA-1.	Multivariate normal	0,46	0,39	0,35	Analysis of ZUMA-1
OS (SoC, MCM, Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - weibull, pi	-1,43	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	-1,29	-1,67	-1,20	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, MCM, Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - weibull, ln(p)	0,17	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	0,17	0,06	0,28	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, MCM, Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - weibull,	0,74	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data	Multivariate normal	0,71	0,52	0,97	Analysis of SCHOLAR-1

<b>Parameter name</b>	<b>Default value (base case)</b>	<b>Reference</b>	<b>Parameter distribution</b>	<b>Probabilistic value</b>	<b>Lower value of parameter</b>	<b>Upper value of parameter</b>	<b>Reference for upper/lower values</b>
constant		from SCHOLAR-1.					
OS (SoC, MCM, Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - gamma, pi	-1,54	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	-1,45	-1,78	-1,29	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, MCM, Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - gamma, ln(sigma)	-0,04	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	-0,09	-0,18	0,11	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, MCM, Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - gamma, kappa	0,28	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	0,27	0,24	0,33	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, MCM, Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - gamma, constant	-0,89	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	-0,83	-1,20	-0,58	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, MCM, Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - lognormal, pi	-1,59	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	-1,63	-1,84	-1,34	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, MCM, Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - lognormal, constant	-1,00	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	-1,00	-1,08	-0,91	Analysis of SCHOLAR-1
OS (SoC, MCM, Unadjusted, excl. ECOG 2-4) - lognormal, ln(sigma)	0,00	Kite Pharma data on file. Analysis of patient-level data from SCHOLAR-1.	Multivariate normal	0,06	-0,08	0,08	Analysis of SCHOLAR-1
% female	0,33	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page 86.	Beta	0,31	0,28	0,38	Arbitrary (+/- 15%)
Anaemia (CC-related), proportion	0,41	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page	Beta	0,44	0,35	0,47	Arbitrary (+/- 15%)

Parameter name	Default value (base case)	Reference	Parameter distribution	Probabilistic value	Lower value of parameter	Upper value of parameter	Reference for upper/lower values
Anaemia, utility decrement	0,12	151. Swinburn, Paul, Andrew Lloyd, Paul Nathan, Toni K. Choueiri, David Cella, and Maureen P. Neary. "Elicitation of Health State Utilities in Metastatic Renal Cell Carcinoma." Current Medical Research and Opinion 26, no. 5 (May 1, 2010): 1091–96. doi:10.1185/03007991003712258.	Beta	0,11	0,10	0,14	Arbitrary (+/- 15%)
Cost associated with conditioning chemotherapy (Add-on axi-xel arm, factor)	1,00	Calculation	Gamma	0,96	0,85	1,15	Arbitrary (+/- 15%)
Cost of CRS (per patient featuring CERs in the axicabtagene ciloleucel arm, factor)	1,00	Calculation	Gamma	0,99	0,85	1,15	Arbitrary (+/- 15%)
Cost per cycle chemotherapy regimes (SoC arm, factor)	1,00	Calculation	Gamma	0,96	0,85	1,15	Arbitrary (+/- 15%)
Cytokine release syndrome (AC-related), proportion	0,13	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page 148.	Beta	0,15	0,11	0,15	Arbitrary (+/- 15%)
Encephalopathy (AC-related), proportion	0,21	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page 148.	Beta	0,20	0,18	0,24	Arbitrary (+/- 15%)

<b>Parameter name</b>	<b>Default value (base case)</b>	<b>Reference</b>	<b>Parameter distribution</b>	<b>Probabilistic value</b>	<b>Lower value of parameter</b>	<b>Upper value of parameter</b>	<b>Reference for upper/lower values</b>
Encephalopathy, utility decrement	0,15	Assumed equal to the maximum of other, non-CRS AE utility decrements, in the absence of other data	Beta	0,15	0,13	0,17	Arbitrary (+/- 15%)
End of life / terminal care costs (both arms, factor)	1,00	Calculation	Gamma	1,09	0,85	1,15	Arbitrary (+/- 15%)
Febrile neutropenia (AC-related), proportion	0,17	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page 148.	Beta	0,17	0,14	0,20	Arbitrary (+/- 15%)
Febrile neutropenia (CC-related), proportion	0,29	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page 151.	Beta	0,29	0,25	0,33	Arbitrary (+/- 15%)
Febrile neutropenia, utility decrement	0,15	Lloyd, A, B Nafees, J Narewska, S Dewilde, and J Watkins. "Health State Utilities for Metastatic Breast Cancer." British Journal of Cancer 95, no. 6 (September 18, 2006): 683–90. doi:10.1038/sj.bjc.6603326.	Beta	0,14	0,13	0,17	Arbitrary (+/- 15%)
Hypophosphataemia (CC-related), proportion	0,11	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page 151.	Beta	0,11	0,09	0,13	Arbitrary (+/- 15%)
Hypophosphataemia, utility decrement	0,15	Assumed equal to the maximum of other, non-CRS AE utility decrements, in the absence of other data	Beta	0,16	0,13	0,17	Arbitrary (+/- 15%)
Hypotension (AC-related), proportion	0,11	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page	Beta	0,10	0,09	0,13	Arbitrary (+/- 15%)

Parameter name	Default value (base case)	Reference	Parameter distribution	Probabilistic value	Lower value of parameter	Upper value of parameter	Reference for upper/lower values
Hypotension, utility decrement	0,15	148. Assumed equal to the maximum of other, non-CRS AE utility decrements, in the absence of other data	Beta	0,13	0,13	0,17	Arbitrary (+/- 15%)
Informa care: Hours required (Weekly, when in PD)	28,00	Calculation	Gamma	27,93	23,80	32,20	Arbitrary (+/- 15%)
Informal care cost (hourly unpaid work rate/replacement cost)	14,00	Calculation	Gamma	13,86	11,90	16,10	Arbitrary (+/- 15%)
Leukopenia (CC-related), proportion	0,15	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page 151.	Beta	0,16	0,13	0,17	Arbitrary (+/- 15%)
Leukopenia, utility decrement	0,15	Assumed equal to the maximum of other, non-CRS AE utility decrements, in the absence of other data	Beta	0,15	0,13	0,17	Arbitrary (+/- 15%)
Lymphocyte count decreased (CC-related), proportion	0,19	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page 151.	Beta	0,21	0,16	0,22	Arbitrary (+/- 15%)
Lymphocyte count decreased, utility decrement	0,15	Assumed equal to the maximum of other, non-CRS AE utility decrements, in the absence of other data	Beta	0,16	0,13	0,17	Arbitrary (+/- 15%)
Mean age (years)	56,00	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page 86.	Gamma	56,03	53,66	58,34	ZUMA-1 CSR



<b>Parameter name</b>	<b>Default value (base case)</b>	<b>Reference</b>	<b>Parameter distribution</b>	<b>Probabilistic value</b>	<b>Lower value of parameter</b>	<b>Upper value of parameter</b>	<b>Reference for upper/lower values</b>
Mean height ZUMA-1 trial (BSA calculation)	171,90	Calculation	Gamma	157,45	146,12	197,69	Arbitrary (+/- 15%)
Mean weight ZUMA-1 trial (BSA calculation)	82,70	Calculation	Gamma	88,03	70,30	95,11	Arbitrary (+/- 15%)
Medical resource use costs (both arms, factor)	1,00	Calculation	Gamma	0,84	0,85	1,15	Arbitrary (+/- 15%)
Net employment rate (NL)	0,68	Calculation	Beta	0,73	0,57	0,78	Arbitrary (+/- 15%)
Neutropenia (AC-related), proportion	0,13	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page 148.	Beta	0,12	0,11	0,15	Arbitrary (+/- 15%)
Neutropenia (CC-related), proportion	0,35	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page 151.	Beta	0,37	0,30	0,40	Arbitrary (+/- 15%)
Neutropenia, utility decrement	0,09	Nafees, Beenish, Megan Stafford, Sonia Gavriel, Shkun Bhalla, and Jessamy Watkins. "Health State Utilities for Non Small Cell Lung Cancer." Health and Quality of Life Outcomes 6 (October 21, 2008): 84. doi:10.1186/1477-7525-6-84.	Beta	0,10	0,08	0,10	Arbitrary (+/- 15%)
Neutrophil count decreased (CC-related), proportion	0,28	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page 151.	Beta	0,30	0,24	0,32	Arbitrary (+/- 15%)
Neutrophil count decreased, utility decrement	0,15	Assumed equal to the maximum of other, non-CRS AE utility decrements, in the absence of	Beta	0,15	0,13	0,17	Arbitrary (+/- 15%)

<b>Parameter name</b>	<b>Default value (base case)</b>	<b>Reference</b>	<b>Parameter distribution</b>	<b>Probabilistic value</b>	<b>Lower value of parameter</b>	<b>Upper value of parameter</b>	<b>Reference for upper/lower values</b>
Paid work percentage (out of working week, general population)	0,78	other data Calculation	Beta	0,76	0,66	0,89	Arbitrary (+/- 15%)
Platelet count decreased (CC-related), proportion	0,13	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page 151.	Beta	0,14	0,11	0,15	Arbitrary (+/- 15%)
Platelet count decreased, utility decrement	0,11	Tolley, Keith, Catherine Goad, Yunni Yi, Penny Maroudas, Amin Haiderali, and Gwilym Thompson. "Utility Elicitation Study in the UK General Public for Late-Stage Chronic Lymphocytic Leukaemia." The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care 14, no. 5 (October 2013): 749-59. doi:10.1007/s10198-012-0419-2.	Beta	0,11	0,09	0,13	Arbitrary (+/- 15%)
Proportion of axicabtagene ciloleucel with CRS grade 3 or higher (%)	0,13	Calculation	Beta	0,13	0,11	0,15	Arbitrary (+/- 15%)
Proportion of males (DLBCL & FL incident patient in NL)	0,58	Calculation	Beta	0,61	0,49	0,67	Arbitrary (+/- 15%)
Pyrexia (AC-related), proportion	0,12	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page	Beta	0,13	0,10	0,14	Arbitrary (+/- 15%)

Parameter name	Default value (base case)	Reference	Parameter distribution	Probabilistic value	Lower value of parameter	Upper value of parameter	Reference for upper/lower values
Pyrexia, utility decrement	0,11	148. Beusterien, Kathleen M, John Davies, Michael Leach, David Meiklejohn, Jessica L Grinspan, Alison O'Toole, and Steve Bramham-Jones. "Population Preference Values for Treatment Outcomes in Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Cross-Sectional Utility Study." Health and Quality of Life Outcomes 8 (May 18, 2010): 50. doi:10.1186/1477-7525-8-50.	Beta	0,11	0,09	0,13	Arbitrary (+/- 15%)
Rate per paid work only (EUR)	34,75	Calculation	Gamma	30,86	29,54	39,96	Arbitrary (+/- 15%)
Thrombocytopenia (CC-related), proportion	0,23	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Clinical Study Report, Page 151.	Beta	0,21	0,20	0,26	Arbitrary (+/- 15%)
Thrombocytopenia, utility decrement	0,11	Tolley, Keith, Catherine Goad, Yunni Yi, Penny Maroudas, Amin Haiderali, and Gwilym Thompson. "Utility Elicitation Study in the UK General Public for Late-Stage Chronic Lymphocytic Leukaemia." The European Journal of Health	Beta	0,11	0,09	0,13	Arbitrary (+/- 15%)

Parameter name	Default value (base case)	Reference	Parameter distribution	Probabilistic value	Lower value of parameter	Upper value of parameter	Reference for upper/lower values
Time foregone by disease (proportion of working time when in PD)	0,40	Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care 14, no. 5 (October 2013): 749-59. doi:10.1007/s10198-012-0419-2. Calculation	Beta	0,36	0,34	0,46	Arbitrary (+/- 15%)
Total transportation costs (monthly, when in PD, factor)	1,00	Calculation	Gamma	0,94	0,85	1,15	Arbitrary (+/- 15%)
Total transportation costs (monthly, when in PFS, factor)	1,00	Calculation	Gamma	0,98	0,85	1,15	Arbitrary (+/- 15%)
Treatment administration and monitoring cost (SoC arm, factor)	1,00	Calculation	Gamma	1,07	0,85	1,15	Arbitrary (+/- 15%)
Treatment costs associated with axicabtagene ciloleucel (factor)	1,00	Calculation	Gamma	1,10	0,85	1,15	Arbitrary (+/- 15%)
Utility value, progressed disease (NICE RCC MTA)	0,68	National Institute for Health and Care Excellence. "Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib (Second-Line) and Temsirolimus for the Treatment of Advanced And/Or Metastatic Renal Cell Carcinoma. Final Appraisal Determination." Accessed November 10, 2017. <a href="https://www.nice.org.uk/guidan">https://www.nice.org.uk/guidan</a>	Beta	0,68	0,60	0,76	95% CI

<b>Parameter name</b>	<b>Default value (base case)</b>	<b>Reference</b>	<b>Parameter distribution</b>	<b>Probabilistic value</b>	<b>Lower value of parameter</b>	<b>Upper value of parameter</b>	<b>Reference for upper/lower values</b>
Utility value, progressed disease (ZUMA-1 safety population)	0,66	ce/ta178/documents/renal-cell-carcinoma-bevacizumab-sorafenib-sunitinib-and-temsirolimus-final-appraisal-determination3. Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Safety population.	Beta	0,70	0,50	0,84	Kite Pharma data on file. ZUMA-1 Safety population.

## 7 Appendix 2 – Resultaten uit scenarioanalyses

Scenarioanalyse	Details	ICER (€ per QALY)	Vershil ten opzichte van base-case ICER (%)
Populatie waarvoor kosten meegenomen worden	Volledig ITT populatie van ZUMA-1	63.401	+2,32%
Moment waarop algemene populatie utiliteiten toegepast wordt	Maand 60 in plaats maand 24	62.769	+1,20%
Mortaliteit rates	Keer 1,2 voor DLBCL patiënten met lange-termijn overleving	64.789	+4,55%
	Keer 0,8 voor DLBCL patiënten met lange-termijn overleving	58.973	-4,83%
Kosten van alle CRS bijwerkingen worden meegenomen	Alle graden worden geïnccludeerd, niet alleen graad 3 of hoger	62.636	+1,08%
ASCT kosten uit literatuur	Kosten bedragen €45.679 in plaats van €37,136	63.786	+2,94%
Leeftijd op moment van instroom	Leeftijd van 60,33 in plaats van 56	65.760	+6,12%
Levensende kosten uit DBCs in plaats van de PAID Toolkit	-	62.114	+0,24%
Utiliteiten uit NICE beoordeling van pixantrone	-	61.724	-0,39%
Productiviteitskosten ingeschat op basis van 1.800 werkuren	-	61.652	-0,51%
Kosten van herbehandeling met axicabtagene ciloleucel meegenomen	11% patiënten worden met axicabtagene ciloleucel herbehandeld	67.225	+8,49%
"Cure" percentage in het MCM model gevarieerd	+/- 10% voor Weibull methode	52.148 ; 82.767	-9,8% ; +33,6%
	+/- 10% voor log-normaal methode	50.145 ; 75.816	-19,1% ; +22,3%
Model averaging	Base-case analyse en één extra model (nl. het log-logistic model) voor OS gebruikt om een alternatieve ICER te berekenen	87.562	+41,3%

**2019005178**

**ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor volwassenen met recidiverend of refractair DLBCL en PMBCL na twee of meer lijnen systemische therapie.**

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

De commissie heeft in haar vergadering van 1 februari 2019 gesproken over de vraag of het 'sluismiddel' axicabtagene ciloleucel bij hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering. Tijdens de vergadering is gebruik gemaakt van de mogelijkheid tot inspreken door de patiëntenorganisatie, de beroepsgroep en de fabrikant van het product. Alle insprekers benadrukten het belang van snelle beschikbaarheid voor de patiënt vanwege de gevonden effectiviteit van het middel bij deze ernstige vorm van kanker.

Axicabtagene ciloleucel is een gepersonaliseerde immuuntherapie die erop gericht is het eigen immuunsysteem van patiënten met hematologische tumoren te stimuleren om de kankercellen te herkennen en te elimineren. Het betreft een, in principe eenmalige, genterapeutische behandeling (aanpassing van het DNA van lichaamseigen T-cellen). De therapie is bedoeld voor een subgroep van kankerpatiënten waarbij sprake is van een hoge ziektelast (0,83 op een schaal van 0-1), mede doordat er voor deze subgroep van patiënten geen effectieve behandeling meer beschikbaar is en daardoor na één jaar nog maar 17% in leven is.

De commissie is overtuigd van de effectiviteit van deze immuuntherapie, die mogelijk zelfs voor een deel van de patiënten curatief is. De overlevingswinst van ruim 11 maanden in vergelijking met de standaardbehandeling is aanzienlijk, zeker gezien de agressiviteit van deze vorm van kanker. Na ruim twee jaar blijkt ongeveer 50% van de patiënten nog in leven te zijn. Om die reden benadrukt de ACP de urgentie van het snel beschikbaar komen van deze therapie voor de Nederlandse patiënt, ook al gedurende de periode van onderhandeling (compassionate use). Het is positief dat de fabrikant van het product heeft gemeld in de kosten daarvan te zullen voorzien.

Er bestaat echter nog onzekerheid over de precieze overleving op de langere termijn. Dit heeft er mede toe geleid dat het Zorginstituut geen betrouwbare inschatting kan maken van de kosteneffectiviteit. Maar de kans is echter aanzienlijk dat de werkelijke kosteneffectiviteit de referentiewaarde van €80.000 per QALY, die geldt voor een dergelijke ernstige ziekte, zal overschrijden, aldus het Zorginstituut. De commissie is dan ook van mening dat axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) niet opgenomen zou moeten worden in de basisverzekering, tenzij een lagere prijs overeengekomen wordt. Vanwege bovengenoemde onzekerheden kan het Zorginstituut niet aangeven welke procentuele prijsverlaging nodig is om te kunnen spreken van een kosteneffectieve behandeling. Vanwege die onzekerheden en het feit dat het een éénmalige behandeling betreft acht de commissie een 'pay for performance' afspraak aangewezen. Gezien de inbedding in een goede register-infrastructuur is dit goed uitvoerbaar.

De commissie geeft in overweging om de hoogte van de vergoeding te koppelen aan de mate van zekerheid over het effect op de langere termijn. Daarnaast beveelt de commissie aan om bij afspraken over de duur van een prijsarrangement rekening te houden met de mogelijke komst van een concurrerend middel, zodat zorgverzekeraars hiermee rekening kunnen houden bij hun inkoopbeleid. Tot slot benadrukt de commissie wederom het belang van het verzamelen van lange termijn gegevens en het maken van gepast gebruik afspraken. De beroepsgroep heeft hiervoor reeds een voorstel gedaan.