



Vergaderstuk Adviescommissie Pakket

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

Datum 3 mei 2024
Betreft Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor de
behandeling van lymfeklierkanker

Contactpersoon Marijke de Vries, secretaris WAR-CG (MdeVries@zinl.nl)

Onze referentie
ACP 116-4

Beoordelaars:

Krista Schutte, farmacotherapeutisch beoordelaar,
Inge Buieter, farmaco-economisch beoordelaar,
Philip Klein, farmaco-economisch beoordelaar.

Onderwerp Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor de behandeling
van lymfeklierkanker (indicatie-uitbreiding)

Type interventie Geneesmiddel

Besprekingshistorie en doel van huidige bespreking

- Bespreking in de WAR op 14 december 2023
- Klokstop van 1 maand aangevraagd door de registratiehouder
- Tweede bespreking in de WAR op 12 februari 2024
- Afronding rapporten wetenschappelijke weging 10 april 2024
- Bespreking ACP op 3 mei 2024: maatschappelijke weging.

Standpunt/advies in het kader van Specialistische geneesmiddelen (sluisgeneesmiddel)

Aanleiding Verzoek van Ministerie van VWS

Achtergrond

Onze referentie
ACP116-4

Indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd

Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) (Yescarta®) is geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met verschillende soorten bloedkanker. De registratiehouder vraagt nu vergoeding aan voor de behandeling van volwassenen met diffuus grootcellig B-lymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL), dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemotherapie (=2^e lijn r/r ≤ 12 mnd DLBCL/HGBL). R/r staat voor recidiverende of refractaire patiënten.

Na falen van de standaardbehandeling in de 2^e lijn (2L) of een recidief hierop is in de 3^e lijn (3L) een CAR-T (zoals axi-cel) de standaardbehandeling, die wordt vergoed. Deze beoordeling betreft daarom de uitbreiding van de indicatie van axi-cel naar 2L behandeling voor de subgroep r/r ≤ 12 mnd die in aanmerking komen (fit genoeg zijn) voor autologe stamceltransplantatie.

Korte beschrijving ziektebeeld

Diffuus grootcellig B-lymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL) zijn agressieve non-Hodgkin lymfomen (lymfeklierkankers). Het zijn kwaadaardige aandoeningen die ontstaan in het lymfestelsel door een woekering van rijpe B-cellen, witte bloedcellen die verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van antistoffen. DLBCL en HGBL zijn beide subtypen van groot B-cellymfoom (LBCL). DLBCL is de meest frequente vorm van LBCL (komt voor bij 80%); 13% van LBCL bestaat uit HGBL. De mediane leeftijd bij diagnose van DLBC is 70 jaar. Bijna 65% van de patiënten is bij diagnose ouder dan 65 jaar. DLBCL komt iets vaker voor bij mannen dan vrouwen (57% versus 43%).

Voor de meeste non-Hodgkin lymfomen is geen specifieke oorzaak aan te wijzen. Soms speelt een virale infectie een rol.

Symptomen en ernst

De ziektelast is 0,52 (zie tabel 2). De vaakst voorkomende symptomen zijn gezwollen lymfeklieren, vermoeidheid, gewichtsverlies, gebrek aan eetlust, koorts, nachtelijk zweten, jeuk.

Met de huidige behandelingen is de 5 jaars overleving op het moment van diagnose ongeveer 64%. Deze overleving bedroeg vóór de komst van rituximab in 2005 nog 50%. Voor patiënten die niet reageren op de 1^e lijns chemotherapie (=refractair zijn) of bij wie binnen 1 jaar na behandeling de kanker terug is gekomen (= recidief < 1 jaar) is de prognose een stuk slechter geworden. Volgens de richtlijn is de mediane overleving van patiënten met primair refractaire ziekte bij wie een behandeling in de 2^e lijn wordt gestart slechts 6,3 maanden.

Prevalentie en incidentie

DLBCL is een van de vaakst voorkomende non-Hodgkin lymfomen, met een incidentie van 1625 nieuwe gevallen per jaar.

In Nederland geneest ongeveer 60% van de DLBCL-patiënten na eerstelijns behandeling. Ca. 40% van de patiënten recidiveren of zijn refractair na de eerstelijnsbehandeling. Ongeveer de helft van deze groep komt in aanmerking voor autologe stamceltransplantatie (ASCT).

In de Nederlandse praktijk blijkt dat in de tweede lijn (2L) bij de subgroep r/r ≤

12 mnd slechts 30% van de patiënten die starten met een aanvullende chemotherapie (een zogenaamde salvage chemotherapie (sCT)) ook voldoende remissie bereiken dat ze met autologe stamceltransplantatie worden behandeld. Ongeveer 50% krijgt uiteindelijk een relaps na autologe stamceltransplantatie.

Behandeling en plaatsbepaling

Huidige 2e lijn

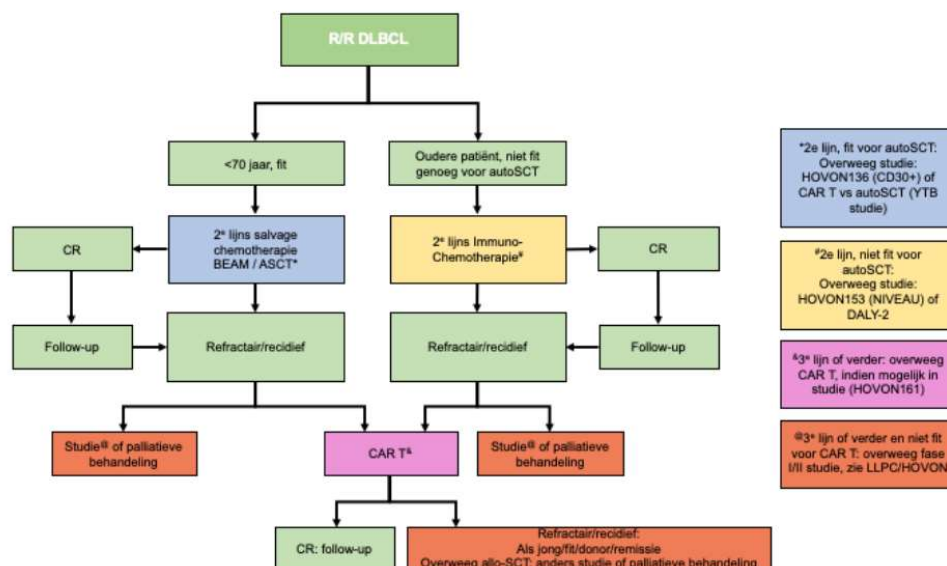
In Nederland bestaat de standaard 2^e lijn behandeling (standard of care, SOC) uit salvage chemotherapie/chemo-immunotherapie en bij patiënten die remissie bereiken een hoge-dosis chemotherapie (carmustine, etoposide, cytarabine, melfalan) gevolgd door ASCT (zie figuur 1).

Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT, omdat ze > 70 jaar of niet fit genoeg zijn voor ASCT, is er in het algemeen geen curatieve behandeling, en hier kan o.a. polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab (Pola-BR) nog worden ingezet, maar een behandeling in studieverband of palliatief beleid kan ook.

Huidige 3e lijn

Recidiverende of refractaire (r/r) patiënten, na falen van de poging tot ASCT of een recidief op de behandeling met SOC of Pola-BR (in geval ASCT geen optie was), komen in 3^e lijn momenteel reeds in aanmerking voor behandeling met CAR-T (axi-cel of tisa-cel).

Figuur 1: SOC voor de 2^e lijn en 3^e lijn Nederlandse situatie overeenkomstig de HOVON richtlijn 2021¹



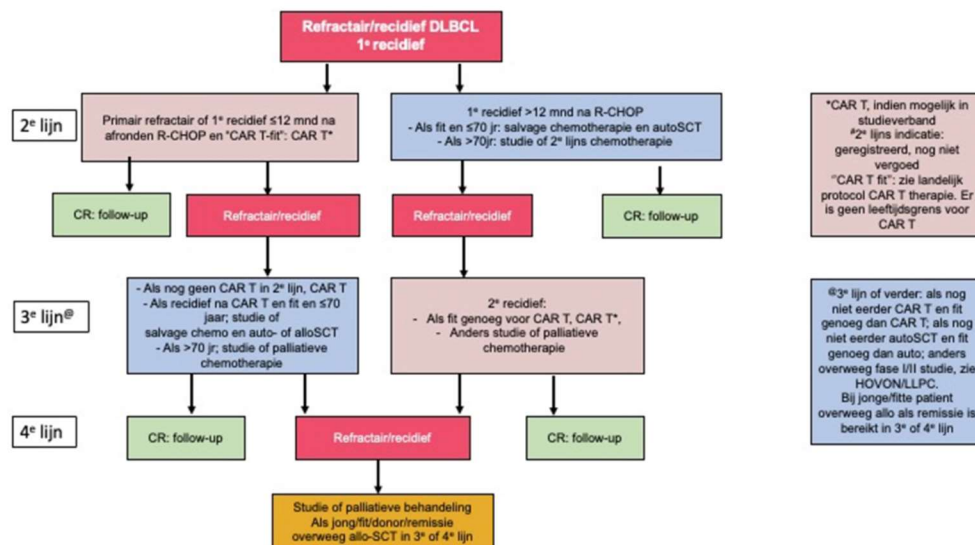
R/R: refractair of recidiverend, BEAM: hooggedoseerde chemotherapie (HDT) met carmustine, etoposide, cytarabine en melfalan, ASCT: autoSCT: Autologe stamceltransplantatie, CR: Complete respons, alloSCT: Allogene stamceltransplantatie.

¹ HOVON. DLBCL richtlijn 2021. Geraadpleegd op april 2024 via <https://hovon.nl/nl/behandelrichtlijnen/lymfoom>

In Nederland worden patiënten in 3^e lijn behandeld in voor de behandeling gekwalificeerde CAR-T-behandelcentra volgens een landelijk behandelprotocol (zie bijlage 6). Ook vindt er registratie van de resultaten plaats. Alle patiënten worden besproken in de landelijk tumorboard (indicatie, geschiktheid en overbruggende strategie) of patiënten voldoende fit zijn voor CAR-T; hierbij valt een derde van de aangemelde patiënten af.

In de nieuwe richtlijn voor DLBCL (fig. 2, deze is december 2023 op de website van NVvH/HOVON gepubliceerd) ziet de beroepsgroep reeds een plaats voor axi-cel in de 2^e lijn bij de behandeling van de subgroep met r/r DLBCL (≤ 12 maanden). De beroepsgroep geeft daarbij aan dat *alle patiënten die fit genoeg zijn voor CAR-T in de 2e lijn* daarvoor in aanmerking zouden moeten komen. De beroepsgroep geeft aan om -nadat vergoeding is geregeld- ook in de 2e lijn de patiënten fit voor CAR-T in de tumorboard te gaan selecteren. Dit betreft dus een bredere plaats dan de vergoedingsaanvraag (claim) van de registratiehouder, die expliciet alleen vergoeding vraagt voor *patiënten die in aanmerking komen (fit genoeg zijn) voor stamceltherapie*.

Figuur 2: Herziene plaats van CD19-gerichte CAR-T in behandelalgoritme van patiënten met recidief DLBCL/tFL/PMBCL in de nieuwe NVvH richtlijn 2023²



ASCT: autoSCT: Autologe stamceltransplantatie, CR: Complete respons, alloSCT: Allogene stamceltransplantatie.

Werking van CAR-T therapie

Axi-cel is een van de chimere antigeen receptor (CAR)-T celtherapieën die nu vergoed worden in de 3e lijn. CAR-T is een gepersonaliseerde immuuntherapie die erop is gericht het eigen immuunsysteem van patiënten met hematologische tumoren te stimuleren om kankercellen te herkennen en te elimineren. Het is een gentherapie (aanpassing DNA van de T-cellen) en in principe een eenmalige behandeling.

² NVvH. richtlijn DLBCL. 2023. Geraadpleegd op april 2024 via <https://publicatie.hematologienederland.nl/richtlijnen/diffuus-grootcellig-b-cel-non-hodgkin-lymfoom/#634aa0edb4b32>.

Productie

Om axi-cel te produceren worden de eigen T-cellen (afweercellen die deel uitmaken van het menselijk immuunsysteem) van patiënten onttrokken via leukaferese. Vervolgens worden deze cellen buiten het lichaam genetisch gemodificeerd om een chimere antigeenreceptor (CAR) tot expressie te brengen, die bestaat o.a. uit een anti-CD19 fragment dat de tumorcellen herkent. In een volgende stap worden de aangepaste T-cellen in kweek gebracht om onder gecontroleerde omstandigheden te groeien tot er voldoende cellen zijn voor een therapeutische dosis. Ten slotte worden ze gezuiverd en gaan terug naar het ziekenhuis van de patiënt.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Onze referentie
ACP116-4

Het voorbehandeltraject (vanaf leukaferese tot toediening axi-cel) duurt meestal een aantal weken. De productie van het axi-cel product vindt plaats bij Kite Pharma in Hoofddorp. De duur van de voorbehandeling wordt dus medebepaald door de snelheid waarmee het product wordt teruggestuurd. De beroepsgroep meldt dat 3-4 weken na leukaferese de cellen terug zijn.

Toediening

Nadat de patiënt is voorbehandeld met lymfodepletie-chemotherapie, die de lymfocyten (T- en B-cellen) van de patiënt elimineert, worden vervolgens de eigen (autologe) CAR T-cellen teruggeplaatst bij de patiënt via een eenmalige intraveneuze infusie.

Axi-cel mag alleen worden toegediend in een gekwalificeerde klinische instelling, waarbij noodhulpapparatuur (voor het geval een veelvoorkomende bijwerking van de CAR T-celtherapie cytokine-release-syndroom (CRS) optreedt) beschikbaar moet zijn. Er zijn in Nederland 8 centra, waarin CAR-T behandeling plaatsvindt.

Na de toediening van axi-cel moeten patiënten 10 dagen in het ziekenhuis verblijven en daarna moeten zij gedurende ten minste 4 weken na infusie in de buurt van een behandelcentrum verblijven.

Eerdere beoordelingen CAR-T's

In eerdere beoordelingen is van 2 CAR-T's (axi-cel (Yescarta®) en tisa-cel (Kymriah®)) in de 3e lijn een klinisch relevant effect op de algehele overleving vastgesteld en deze zijn vervolgens na prijsonderhandeling voor vergoeding beschikbaar gekomen:

- in 2019 is axi-cel door het Zorginstituut beoordeeld als derdelijns behandeling voor o.a. DLBCL. Het is vanaf 2020 als derdelijns behandeling opgenomen in het basispakket voor de behandeling van volwassen patiënten met recidief of refractair DLBCL en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL), beide na twee of meer lijnen systemische therapie. Zie bijlage 1 voor het ACP-advies uit 2019.
- In 2022 heeft het Zorginstituut in een herbeoordeling geconcludeerd dat een vergelijkbare CAR-T behandeling tisagenlecleucel (Kymriah®, tisa-cel) bij de behandeling van r/r diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie een gelijke waarde heeft aan axi-cel en daarmee ook voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Wetenschappelijke weging

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Stand van Wetenschap en Praktijk

Bij bepaling van de stand van de wetenschap en praktijk weegt het Zorginstituut verschillende bevindingen en argumenten mee om van evidence naar een conclusie over stand van de wetenschap en praktijk te komen³. Naast bevindingen over de positieve en negatieve effecten en kwaliteit van het bewijs (GRADE), ook wel effectiviteitsargumenten genoemd, kijkt het Zorginstituut naar 'passend onderzoek argumenten' en 'medische argumenten'. Bij passend onderzoek argumenten gaat het om de vraag of het noodzakelijk is dat er beter bewijs komt en de vraag of beter bewijs haalbaar is. Bij medische argumenten kijkt het Zorginstituut onder andere naar de ernst van de aandoening en beschikbaarheid van alternatieven. Hieronder is een samenvatting van de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk van axi-cel opgenomen.

Onze referentie
ACP116-4

De registratiehouder claimt een meerwaarde van axi-cel ten opzichte van de huidige behandeling/'standard of care' in de 2^e lijn van volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair ($r/r \leq 12$ mnd) is voor eerstelijns chemo-immunotherapie, en die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie. Deze claim is door het Zorginstituut getoetst en de onzekerheden zijn in GRADE gewaardeerd.

De beroepsgroep ziet echter een bredere plaats in de 2^e lijn, nl ook voor patiënten niet fit genoeg voor ASCT maar wel fit genoeg voor CAR-T. De argumenten van de beroepsgroep om de gunstige effecten van axi-cel vanuit de populatie in de ZUMA-7 studie te extrapoleren naar de subgroep patiënten die (volgens de Nederlandse criteria) niet in aanmerking komen voor ASCT zijn aan het FT rapport toegevoegd in 3.3.1 onder 'Overige overwegingen'. Het Zorginstituut meent dat er voldoende argumenten zijn om te kunnen stellen dat axi-cel ook bij deze patiënten in de 2^e lijn werkzaam zal zijn. Maar er is echter niets te zeggen over de relatieve effectiviteit van axi-cel versus de behandelingen in de tweede lijn die geen ASCT betreffen (o.a. POLA-BR). Hierover ontbreken data. Dat is ook de motivatie van de registratiehouder om –ondanks verzoeken van het Zorginstituut en de beroepsgroep- deze subgroep niet in de claim voor vergoeding mee te nemen. Voor deze groep blijkt daarom een uitspraak over de stand van wetenschap en praktijk nu niet mogelijk. Dit betekent als eindoordeel dat axi-cel voor deze groep (2^e lijns patiënten niet fit genoeg voor ASCT, maar wel fit genoeg voor CAR-T) niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Effectiviteitsargumenten

Er is een fase-3, gerandomiseerde studie (ZUMA-7) uitgevoerd in de 2^e lijn bij patiënten met r/r DLBCL (≤ 12 maanden) die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT) waarin axi-cel direct is vergeleken met SOC (incl. ASCT). Omdat de interventie (axi-cel) de gebruikelijke behandeling (een CAR-T zoals axi-cel) is in de 3^e lijn, konden patiënten in de SOC-arm na falen van (de poging tot) ASCT of een recidief hierop in de 3^e lijn behandeling met CAR-T (zoals axi-cel) ontvangen.

Uit deze studie blijkt dat axi-cel op de (cruciale) eindpunten overleving en kwaliteit van leven (op dag 100) klinisch relevant van voordeel is vs. SOC. Na een mediane follow-up van 47,2 maanden bedroeg in de primaire overall

³ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>

survival (OS)-analyse in de arm met axi-cel de sterfte 45,6% vergeleken met 53,1% in de SOC-arm. In de arm met axi-cel werd de mediane totale overleving na 47,2 maanden nog niet bereikt (95% BI 26,6; niet bereikt). In de arm met SOC bedroeg deze 31,1 maanden (95% BI 17,1; niet bereikt).

Gezien axi-cel reeds een behandeloptie is in de 3^e lijn, konden patiënten uit de SOC arm na falen alsnog een CAR-T zoals axi-cel ontvangen. Al na een follow-up van mediaan 24,9 maanden was dit voor meer dan de helft van de patiënten het geval.

Netto zorgde de ZUMA-7 studie de verschuiving van de inzet van axi-cel naar de 2^e lijn vergeleken met uitstel van behandeling met axi-cel naar de 3^e lijn na een mediane follow-up van 47,2 maanden voor een absolute vermindering in sterfte van 7,5%.

Axi-cel geeft mogelijk meer of minder ernstige bijwerkingen (zoals cytokine-release-syndroom, encefalopathie) ten opzichte van de SOC waaronder stamceltherapie; de kwaliteit van bewijs is laag (afgewaardeerd op indirect bewijs en onnauwkeurigheid). Ernstige bijwerkingen traden op bij 95/170 (56%) in de arm met axi-cel en bij 78/168 (46%) in de arm met SOC, dit verschil is niet statistisch significant.

Er is een klinisch relevant gunstig effect op de kwaliteit van leven op dag 100; Het bewijs hiervoor is van lage kwaliteit. Op dag 100 en op dag 150 werden er veelal klinisch relevante verschillen gemeten op de QLQ-C30 (een ziekte specifiek kwaliteit van leven meetinstrument voor gebruik bij patiënten met of genezen van kanker) en de EQ-5D-5L (algemene kwaliteit van leven instrument) in het voordeel van axi-cel t.o.v. SOC. Op de eerdere en latere tijdpunten tot maand 24 waren er geen statistisch significante verschillen van axi-cel vs. SOC.

Passend onderzoek argumenten

- Het uitgevoerde onderzoek bij de CAR-T's in de 3^e lijn, waarop de eerder toegekende vergoeding is gebaseerd, was niet gerandomiseerd. Het betrof observationeel onderzoek; in de 3^e lijn beoordeling was dit toen acceptabel. Axi-cel in de 2^e lijn (ZUMA-7) is daarentegen direct vergeleken met SOC in een gerandomiseerd onderzoek met een voldoende follow-up periode en resultaten op klinisch relevante uitkomstmaten dat passend is voor deze context.
- Blinding van patiënten en behandelaren is niet haalbaar gezien de aard van de behandelingen en de verschillen in de (voor en na) behandeltrajecten voor axi-cel en voor ASCT in de controle-arm in de 2^e lijn. Omdat OS een objectieve maat is, is dit acceptabel.
- De controlebehandeling en de vervolgbehandeling is niet geheel conform de Nederlandse richtlijnen omdat het een internationale studie betreft en in de diverse landen er verschillen zijn in richtlijnen en inrichting van de standaard behandeling in de 2^e lijn en later (bv de rol van de tumorboard en de leeftijdsgrens voor autologe stamceltransplantatie). Hiervoor is de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs naar beneden bijgesteld.

Medische argumenten

- Patiënten met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie betreft een populatie met een slechte prognose.
- Bij slechts 30% van de patiënten die geschikt werden geacht voor ASCT,

- kwam het ook echt tot een ASCT. Naast een CAR-T zoals axi-cel zijn er behalve een poging tot ASCT volgens de beroepsgroep geen curatieve opties.
- In de nieuwe richtlijn hebben CAR-T's zoals axi-cel al een plaats in de 2L in het behandelalgoritme van patiënten met recidief DLBCL.
 - Vergeleken met de SOC-arm met de poging tot ASCT was er in ZUMA-7 in de arm met axi-cel in 2L een klinisch relevant overlevingsvoordeel van > 7%.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Onze referentie
ACP116-4

Evidence to conclusion

- Axi-cel is in de gecontroleerde ZUMA-7 studie in een populatie die in aanmerking kwam voor ASCT direct vergeleken met de SOC waarin een (poging tot) ASCT wordt gedaan. De niet geblindeerde studie opzet is begrijpelijk, evenals de inzet van een CAR-T als vervolgbehandeling in 3^e lijn.
- De subgroep waarvoor in de 2^e lijn een meerwaarde wordt geclaimd – patiënten die refractair waren voor de 1^e lijn immuno-chemotherapie of met een recidief ≤ 12 maanden hierop- is een subpopulatie die op voorhand niet chemogevoelig is. Bij patiënten met een recidief > 12 maanden is de kans groter dat zijn deze wel chemogevoelig zijn. In deze populatie gaat de voorkeur van de HOVON in de nieuwe richtlijn nog steeds uit naar autologe stamceltransplantatie.
- De beroepsgroep zal net als nu in de 3^e lijn ook in de 2^e lijn axi-cel geprotocolleerd inzetten, waarbij alle patiënten worden besproken in de landelijke CAR-T-cel tumorboard.
- De patiëntinclusie, de controle behandeling en de vervolgbehandeling in ZUMA-7 waren niet geheel conform de Nederlandse richtlijnen. Dat is mede omdat het een internationale studie betreft en in de diverse landen er verschillen zijn in richtlijnen en inrichting van de behandeling (bv de rol van de tumorboard). Deze verschillen lijken echter acceptabel gezien de overeenkomsten van de ZUMA-7 studie-populatie met de Nederlandse populatie en gezien de uitkomsten met axi-cel in de 3^e lijn in de Nederlandse praktijk en de parallel daarin met de ZUMA-1 studie. In ZUMA-7 kreeg in de SOC arm uiteindelijk maar 30% een ASCT; dit komt overeen met de cijfers uit de Nederlandse IKNL-real-world-data.

Op grond van de resultaten en bovenstaande argumenten concludeert het Zorginstituut dat gepast gebruik (geprotocolleerd, via tumorboard zoals nu al in de 3^e lijn) van axi-cel bij DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie bij fitte volwassenen die in de 2^e lijn in aanmerking komen voor ASCT een meerwaarde heeft ten opzichte van SOC (incl. autologe stamceltransplantatie).

Budgetimpact

Het Zorginstituut schat in dat ongeveer 65 nieuwe patiënten met r/r DLBCL en HGBL behandeld zullen worden met axi-cel (Yescarta®) in de 2L. De vraagprijs van de eenmalige behandeling met axi-cel bedraagt €327.000,-. Toepassing van axi-cel bij deze patiënten zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op ongeveer €19,5 miljoen in jaar 3. Rekening houdend met substitutie van ASCT, bedraagt de budgetimpact in het derde jaar €18,8 miljoen. Voor de budgetimpactanalyse zijn alleen kosten van geneesmiddelen meegenomen. Voor axi-cel zijn de kosten van onder andere leukaferese en screening niet meegenomen en van ASCT zijn de kosten van het oogsten van de stamcellen en de stamceltransplantatie niet meegenomen. In het farmaco-economische dossier zijn deze niet-geneesmiddelen kosten berekend op €69.786 per jaar voor axi-cel en €55.836 per jaar voor ASCT.

Kosteneffectiviteit

De kosteneffectiviteit wordt altijd bepaald ten opzichte van de huidige standaardbehandeling. Gezien de berekende ziektelast van 0,52 (zie tabel 2), hanteert het Zorginstituut een referentiewaarde van €50.000 per QALY als uitgangspunt voor de kosteneffectiviteit.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Onze referentie
ACP116-4

Tabel 1. Referentiewaarden op basis van ziektelast

Ziektelast	Referentiewaarde voor de maximale meerkosten (€) per QALY
Van 0,1 tot en met 0,4	Tot € 20.000 per QALY
Van 0,41 tot en met 0,7	Tot € 50.000 per QALY
Van 0,71 tot en met 1,0	Tot € 80.000 per QALY

Tabel 2. Berekening van de ziektelast

Resterende QALYs met standaard behandeling	8,14
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	16,85
Absoluut QALY verlies (fair innings)	8,71
Proportional shortfall	0,52

In de kosteneffectiviteitsanalyse is axi-cel vergeleken met een reeks behandelingen die de standaardtherapie vertegenwoordigen voor DLBCL-patiënten in de 2L. Dit bestaat uit platina bevattende salvage-chemotherapie (R-ICE, R-DHAP of R-GDP) gevolgd door hoge dosis chemotherapie (HDT) en autologe stamceltransplantatie bij responders. Op basis van de studieresultaten (follow-up: 47,2 maanden) uit ZUMA-7 heeft de registratiehouder gekozen voor een mixture-cure model (MCM). Het mixture-cure model is een type economisch model waarin wordt aangenomen dat een deel van de populatie geneest (zie uitleg farmaco-economisch rapport sectie 2.2 'Modelsettings'). In 2019 heeft de registratiehouder op basis van de ZUMA-1 studie vergoeding aangevraagd bij het Zorginstituut voor axi-cel als derdelijns behandeling bij r/r DLBCL. In deze vergoedingsaanvraag heeft de registratiehouder ook een MCM toegepast. In haar pakketadvies is het Zorginstituut destijds niet akkoord gegaan met het gebruik van een MCM omdat de data nog te immatuur was om te spreken van een 'genezen' populatie.⁴ De OS extrapolaties van het MCM lagen daarnaast, in optiek van het Zorginstituut, te ver uit elkaar (genezingsfracties tussen 1,5% en 53%). In de huidige vergoedingsaanvraag hebben de registratiehouder en de beroepsgroep de zorgen die het Zorginstituut in 2019 had (grotendeels) kunnen wegnemen door o.a. gebruik van langere follow-up data en verdere statistische en klinische onderbouwing. Het Zorginstituut is daarom akkoord gegaan met het gebruik van een MCM voor de huidige aanvraag.

⁴ Pakketadvies sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleuceel (Yescarta®) voor volwassenen met recidiverend of refractair DLBCL en PMBCL na twee of meer lijnen systemische therapie
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/03/07/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-axicabtagene-ciloleuceel-yescarta>

De resultaten zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 43 jaar (levenslang). Het Zorginstituut heeft een aanpassing gedaan in het model wat betreft de gemiddelde leeftijd van de patiënten. Deze is veranderd van 57,2 jaar (op basis van ZUMA-7) naar 60 jaar (op basis van Nederlandse real-world data). De resultaten aangeleverd door de registratiehouder zijn daardoor iets gunstiger dan de resultaten zoals gerapporteerd door het Zorginstituut.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Onze referentie
ACP116-4

De registratiehouder rapporteerde een totale incrementele gezondheidswinst van 1,78 QALYs. Hiervan zijn 1,59 QALYs (ongeveer 89%) behaald na de extrapolatie van de trial. Het Zorginstituut rapporteerde een incrementele gezondheidswinst van 1,63 QALYs. De gemiddelde levenslange kosten per patiënt bedroegen €417.186 voor axi-cel en €311.416 voor ASCT volgens de analyse van de registratiehouder. De registratiehouder rapporteerde totale incrementele kosten per patiënt van €105.770. Het Zorginstituut kwam uit op totale incrementele kosten per patiënt van €107.735.

De keuzes in extrapolatie van de effecten, de verdeling van vervolghandelingen en variatie in de tijdshorizon hebben de grootste invloed op de ICER. Wanneer wordt uitgegaan van de relatieve verdeling van de vervolghandelingen zoals aangegeven door de klinische expert, wordt de ICER €82.820 per QALY. De tijdshorizon in de base-case is 43 jaar (tot de leeftijd van 100 jaar). Bij een tijdshorizon die tot de gemiddelde leeftijd van de Nederlandse populatie loopt (=24 jaar) bedraagt de ICER €71.355 per QALY en bij een tijdshorizon van 15 jaar €99.277 per QALY.

Conclusie over kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. De ICER die de registratiehouder heeft berekend is €60.844 per QALY. Het Zorginstituut is echter van mening dat de ICER €65.910 per QALY bedraagt. Hierbij is de gemiddelde leeftijd van 57,2 jaar aangepast naar 60 jaar. Wanneer uit wordt gegaan van een door de registratiehouder berekende ICER van €60.844 per QALY zou de prijs met tenminste 15% moeten dalen om onder de maximale referentiewaarde van €50.000 te komen. Wanneer uit wordt gegaan van een door het Zorginstituut berekende ICER van €65.910 per QALY zal de prijs met tenminste 20% moeten dalen om onder de maximale referentiewaarde van €50.000 uit te komen. De kans dat axi-cel kosteneffectief is ten opzichte van ASCT is volgens de fabrikant ongeveer 35%.

Conclusie Zorginstituut wetenschappelijke weging

Axi-cel bij DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie bij fitte volwassenen die in 2L in aanmerking komen voor ASCT voldoet aan de SWP en heeft een meerwaarde ten opzichte van SOC (incl. ASCT). De BIA resulteert in aanzienlijke meerkosten ten opzichte van ASCT, namelijk €18,8 miljoen. Bij een maximale referentiewaarde van €50.000 per QALY is axi-cel niet kosteneffectief ten opzichte van ASCT.

Overige argumenten/overwegingen/informatie van belang bij de vraag om axi-cel wel/niet te vergoeden.

We hebben deze onderverdeeld in drie domeinen: onzekerheid, solidariteit/rechtvaardigheid en het competitieve landschap/redelijkheid van de prijs.

Onzekerheden

- De onzekerheid rondom de gunstige effecten is groot: het effect op OS is onnauwkeurig gezien het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische relevantie overschrijdt. Daarnaast is er onzekerheid in hoeverre de huidige inzet en het effect van zowel ASCT als CAR-T in de Nederlandse behandelpraktijk voldoende overeenkomen met deze behandelingen in de SOC-arm van de ZUMA-7 studie.
- Voor de kwaliteit van leven is er risico op bias door de niet-geblindeerde opzet van de studie en de manier waarop de kwaliteit van leven in de studie is gemeten.
- Ook de onzekerheid over de ongunstige effecten is groot: axi-cel kan afhankelijk van de bijwerking zowel meer of minder ernstige bijwerkingen geven t.o.v. SOC (incl. ASCT).
- De verdeling van de vervolgbehandelingen en de gekozen tijdshorizon heeft een heel groot invloed op de ICER.
- De kosteneffectiviteit van de vergelijkende behandeling is niet onderzocht door het Zorginstituut.
- Naast axi-cel is ook tisa-cel in de 3L vergoed. Tisa-cel lijkt echter volgens de declaratiedata van Zorgprisma nauwelijks toegepast te worden. Uit deze declaratiedata blijkt dat er 34, 59 en 89 patiënten tussen 2020-2022 in de 3L axi-cel hebben gekregen. In totaal zijn dit 182 patiënten. In de BIA wordt uitgegaan van 81 patiënten die in de 2L in aanmerking kunnen komen voor axi-cel.
- In december 2023 is er een artikel uitgebracht waarin de kosteneffectiviteit van axi-cel in vergelijking met ASCT in de 2L is onderzocht vanuit een Amerikaans gezondheidszorgperspectief.⁵ Belangrijk om hierbij te vermelden is dat deze kosteneffectiviteitsanalyse niet is gebaseerd op de meest recente data cut van 47,2 maanden, maar op een follow-up duur van 24,9 maanden. Daarnaast zijn er tot vier extra therapielijnen gemodelleerd in plaats van één subsequente lijn. Verder is in de studie gebruik gemaakt van een *microsimulation* model in plaats van het mixture-cure model zoals aangeleverd door de registratiehouder. In een *microsimulation* model worden patiënten individueel gevolgd in plaats van als geheel cohort. Net zoals bij het model wat door het Zorginstituut is beoordeeld, werd in het model van de studie rekening gehouden met genezing wanneer patiënten na 5 jaar progressievrij waren. De base-case analyse waarin axi-cel werd vergeleken met ASCT resulteerde in een ICER van \$684.255 per QALY. De probabilistische analyse resulteerde in een ICER van \$709.868 per QALY. Dit is ongeveer 10 keer zo hoog als de ICER die is gerapporteerd in het farmaco-economisch rapport van het Zorginstituut. Hoewel de analyses niet één op één met elkaar te vergelijken zijn, geeft dit wel aan dat er nog veel onzekerheid bestaat over de daadwerkelijk kosteneffectiviteit van axi-cel in vergelijking met ASCT in de 2L.

Solidariteit/rechtvaardigheid

- Axi-cel is in opzet een curatieve CAR-T behandeling.
- Het gaat hier om een indicatie-uitbreiding van een bestaand middel, namelijk een verschuiving van de 3L naar de 2L voor r/r DLBCL. Alleen patiënten die ASCT fit zijn kunnen behandeld worden met axi-cel in de 2L. Wanneer

⁵ [Second-Line Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma : A Cost-Effectiveness Analysis - PubMed \(nih.gov\)](#)

patiënten niet in aanmerking komen voor ASCT, kunnen ze (indien fit genoeg) alsnog met een CAR-T behandeld worden in de 3^e lijn.

- Axi-cel is zoals eerder aangegeven voor de 3L ook beoordeeld door het Zorginstituut. In het advies van 2019 werd een ICER range gepresenteerd van €46.048 per QALY tot €600.262 per QALY en vond het Zorginstituut de analyse van onvoldoende methodologische kwaliteit. Dit kwam voornamelijk doordat er nog veel onzekerheid bestond rondom het gebruik van het mixture-cure model. Op 1 mei 2020 is er een financieel arrangement afgesproken die liep tot 1 december 2021. In 2021 heeft het Zorginstituut de kosteneffectiviteit van axi-cel in vergelijking met de standaardbehandeling in de 3L herbeoordeeld. Hierin werd geconcludeerd dat de economische analyse wel van voldoende kwaliteit was, en werd een ICER van €83.184 per QALY gepresenteerd. Het financieel arrangement lijkt hierna verlengd te zijn tot 31 december 2024.
- Op basis van de GIP databank is er €65,5 miljoen gedeclareerd aan axi-cel sinds de vergoeding in 2020. Dit is op basis van de lijstprijs van axi-cel. Het financieel arrangement wat in mei 2020 is afgesproken loopt nog tot 31 december 2024. De daadwerkelijke kosten zullen hierdoor lager liggen, hoeveel lager is door de vertrouwelijke prijsafspraken onduidelijk.
- De kosten per patiënt per behandeling (eenmalig) zoals berekend in de BIA bedragen ongeveer €329.255. Dit zijn de totale geneesmiddelkosten van axi-cel inclusief lymfodepletie-chemotherapie en overbruggingstherapie. Dit is exclusief niet-geneesmiddelen kosten zoals leukaferese en screening.
- De macrokosten in het derde jaar worden geschat op €18,8 miljoen. Hierbij zijn de kosten van leukaferese niet meegenomen omdat die niet binnen het geneesmiddelenbudget vallen. Deze kosten werden in het farmaco-economische dossier geschat op €69.786 per jaar voor axi-cel.
- De totale levenslange kosten van behandeling met axi-cel vanuit maatschappelijk perspectief met een levenslange tijdhorizon bedragen €417.448. De totale levenslange kosten van de standaardbehandeling (ASCT) bedragen €311.416.
- Er is minimaal een korting van 20% benodigd zodat de ICER net onder de maximale referentiewaarde van €50.000 valt

Competitieve landschap/redelijkheid van de prijs

- Axi-cel is in oktober 2017 goedgekeurd door de FDA en was daarmee de eerste CAR-T die was goedgekeurd voor r/r LBCL.⁶ In augustus 2018 verkreeg axi-cel marktautorisatie van de EMA voor de behandeling van patiënten met r/r diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie.⁷ Op 1 mei 2020 is het Ministerie van VWS tot een financieel arrangement gekomen en daarmee is axi-cel voor deze indicatie verzekerde zorg.
- In april 2022 werd een nieuwe indicatie toegevoegd aan de marktautorisatie, namelijk voor patiënten met r/r folliculair lymfoom (fL) na 2 of meer lijn systemische therapie. Voor deze indicatie wordt axi-cel (nog) *niet* vergoed in Nederland.
- Naast axi-cel en tisa-cel is er een derde CAR-T, lisocabtagene maraleucel

⁶ [Development and Use of the Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma: A Review - PubMed \(nih.gov\)](#)

⁷ [Yescarta | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

(Breyanzi®, liso-cel) beschikbaar voor de behandeling van volwassen patiënten met r/r diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom van graad 3B (FL3B), na twee of meer kuren systemische therapie. Deze is net als axi-cel geregistreerd voor zowel in de 2^e lijn en de 3^e lijn. Het Zorginstituut is bezig met de afronding van de beoordeling voor inzet in de 3^e lijn en verwacht op termijn ook te starten met de beoordeling van dit geneesmiddel voor inzet in de 2^e lijn.

- Op dit moment is men in Nederlandse ziekenhuizen bezig met het uittesten eigen CAR-T producten. De verwachting is dat hierdoor de prijs omlaag zal gaan. Maar het blijft ook dan een dure behandeling.
- De productiekosten van CAR T-celtherapie kunnen hoog uitvallen, doordat het een patiënt gerichte therapie is.⁸ Patiëntspecifieke kenmerken brengen extra logistieke kosten met zich mee die verband houden met onder andere de leukafereze, cryopreservatie en het transport van de patiënt afkomstige T-cellen naar de gespecialiseerde productiefaciliteiten en terug. Hoe hoog deze kosten precies zijn voor axi-cel is niet bekend. In Spanje is door academici een eigen CAR-T ontwikkeld (varnimcabtagene autoleucel) die wordt verkocht voor €89.000 per patiënt. Omdat dit het bedrag is waarvoor de CAR-T wordt verkocht, is het aannemelijk dat de productiekosten lager liggen. Bovendien kunnen commerciële bedrijven (zoals Gilead & KITE pharma) CAR-T's op grotere schaal produceren. De verwachting is dat de productiekosten de afgelopen jaren zijn gedaald. Bedrijven hebben de productie efficiënter gemaakt door het toegenomen volume, indicatie uitbreidingen en een toename van centra die CAR-T producten leveren.
- In januari 2024 was axi-cel als tweedelijnsbehandeling bij DLBCL vergoed in de Verenigde Staten, Duitsland, Frankrijk, Italië, België, Zweden, Noorwegen, Finland, Oostenrijk, Zwitserland, Engeland, Wales, Israël en Tsjechië. De prijs waarvoor het geneesmiddel is vergoed in deze landen is niet bekend.
- Uit het financiële jaarrapport van Gilead Sciences uit 2023 bleek dat axi-cel een wereldwijde omzet had van \$1,5 miljard in 2023.⁹ Deze omzet was voornamelijk toe te wijden was aan de uitbreiding naar de 2L in Amerika en Europa. De totale verkoop van celtherapieën (axi-cel en brexu-cel) steeg in het volledige jaar 2023 met 28% (\$1,9 miljard) vergeleken met 2022. In totaal heeft Gilead wereldwijd een winst van \$27,1 miljard behaald in 2023.
- Er wordt geen onderbouwing van de vraagprijs van axi-cel weergegeven.

Vraag/vragen aan de commissie

- 1 Heeft u alle argumenten om de pakketcriteria te wegen?
- 2 Wat is uw weging van deze argumenten?
- 3 Tot welk advies komt de commissie op basis van deze argumenten?

⁸ [High Cost of Chimeric Antigen Receptor T-Cells: Challenges and Solutions | American Society of Clinical Oncology Educational Book \(ascopubs.org\)](#)

⁹ [Gilead Sciences Announces Fourth Quarter and Full Year 2023 Financial Results](#)

Geraadpleegde partijen

- Registratie houder/producent: Gilead
- Beroepsgroep: HOVON; Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVVH)
- Patiëntenvereniging: Leven met Kanker; Hematon (patiëntenorganisatie voor mensen met een hematologische aandoening); Nederlandse Federatie voor Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- Zorgverzekeraars Nederland/CieBAG

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Onze referentie
ACP116-4

Bijlage(n)

- I ACP-advies inzet axi-cel (Yescarta®) 3L dd 1 februari 2019
- II Ingezonden brief Hematon/NFK
- III Farmacotherapeutisch rapport
- IV Budgetimpactanalyse
- V Farmaco-economische analyse
- VI Hematologie-wijzer indicaties en criteria CAR-T



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.

ZINL, leden van de Advies Commissie Pakket

t.a.v. Dr. J. Zwaap
Willem Dudokhof 1
1112 XH Diemen

Postbus 8152
3503 RD Utrecht
Domus Medica - 6e verdieping
Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht
T 088 00 29 777
secretariaat@nfk.nl
nfk.nl

KvK 40537545
IBAN NL86INGB0007070548
BIC INGBNL2A

Datum : 25 april 2024
Kenmerk : 2024-008-PE-geneesmiddelen
Betreft : ACP bespreking Yescarta 2^e lijn DLBCL in patiënten fit voor ASCT

Geachte Leden van de Advies Commissie Pakket, Geachte mevrouw Zwaap,

Graag maken Stichting Hematon en de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) gebruik van de gelegenheid een reactie te geven op de beoordeling van axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta[®]) bij de behandeling volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie. ZINL stelt voor de indicatie te beperken tot patiënten die fit genoeg zijn voor ASCT.

Waarde van CAR-T behandeling voor de patiënt

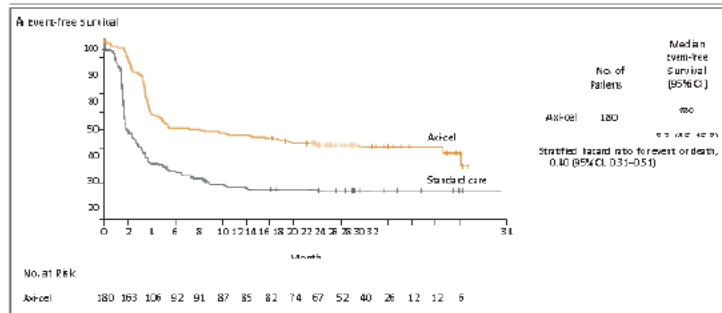
CAR-T cellen zijn in de indicatie DLBCL al langer beschikbaar in de 3^e en latere lijn. In die setting, bij patiënten die zwaar voorbehandeld zijn, leidt het tot langdurige responses in 30% van de gevallen en de overleving na 5 jaar is 42%. (zie ook bijgevoegde publicatie Blood 141 (19), May 2023, Neepalu et al). Bij de inzet in de 2^e lijn zien we een versterking van dit effect.

Het ZINL rapport concludeert dat er in de tweede lijn sprake is van een klinisch relevante verbetering van zowel overleving. Ook is de kwaliteit van leven op dag 100 verbeterd. Daarmee voldoet het middel aan stand van wetenschap en praktijk

ZINL negeert ten onrechte EFS als belangrijk eindpunt, patiënten pleiten voor ziekte-brede benadering

Het ZINL rapport spreekt alleen over OS en QOL als eindpunt. De data voor event free survival worden zeer onterecht niet getoond. De mediane totale tijd tot optreden van event (ziekte terugkeer of overlijden) was 8,3 maanden in de axi-cel arm (95% 4,5-15,8) en bedroeg slechts 2,0 maanden (95% BI 1,6-2,8) in de SOC arm.

Meer dan 50% van de patiënten die terugkeer van ziekte op de controle arm kreeg, ontving na relapse alsnog een CAR-T behandeling. Daarmee worden de resultaten voor OS op de controle arm ernstig geïnvaleideerd, zij zien er door deze opvolgende CAR-T behandeling veel gunstiger uit dan wat vanuit de literatuur bekend is. Het grote aantal cross over patiënten is een voor de hand liggende verklaring voor het feit dat het verschil in overlevingspercentage minder uitgesproken is en de Kaplan Meijer curves voor OS veel dichter bijeen liggen dan voor EFS.



Figuur 10: Primaire EFS na follow up van mediaan 24,9 mnd

ZINL zegt daarover zelf (pagina 42 FT rapport ‘Al na een follow-up van mediaan 24,9 maanden had meer dan de helft van de patiënten in de controlegroep (SOC) de nu gebruikelijke 3L-behandeling met axi-cel of een andere CAR-T gekregen. Dit kan aan de ene kant worden beschouwd als een verdunning van het gemeten effect op de OS. Aan de andere kant is dit het logische gevolg van de plaats van CAR-T in de nu nog geldende richtlijnen.’

Het is evident dat de belasting voor patiënten met alleen een 2^e lijn CAR-T monotherapie veel lager is dan wanneer er eerst met ASCT en daarna met een CAR-T behandeld wordt. Dat geldt niet overigens niet alleen voor de belasting van de patiënt, maar ook voor de belasting van het zorgsysteem en voor de kosten. Geredeneerd vanuit het ziekte-brede perspectief is CAR-T in de tweede lijn dus in alle opzichten een vooruitgang.

Relevante eindpunten: OS

Ondanks het feit dat meer dan de helft van de patiënten op de controle arm alsnog een CAR-T behandeling ontvangen heeft, waardoor de OS op de controle arm een flinke boost heeft gekregen, is er nog steeds een OS voordeel voor patiënten die CAR T in de tweede lijn kregen. Bij een mediane follow-up 47,2 maanden waren 45,6% van de patiënten in de axi-cel arm overleden, vergeleken met 53,1% in de SOC-arm, een winst van 7,5 %. In de arm met axi-cel werd de mediane overleving niet bereikt (95% BI 26,6; niet bereikt). In de arm met SOC bedroeg deze 31,1 maanden (95% BI 17,1; niet bereikt).

Relevante eindpunten: bijwerkingen, kwaliteit van leven en behandellast

De vraag rijst of de eerdere inzet van CAR-T met een betere OS een acceptabel bijwerkingen profiel heeft. Het antwoord is JA.

De meest bekende ernstige bijwerkingen van CAR-T zijn CRS en ICANS. De afgelopen jaren is door concentratie van deze behandeling in een beperkt aantal ziekenhuizen veel ervaring opgedaan met het management van deze bijwerkingen. Zij worden snel herkend en behandeld waardoor ze weliswaar vaak voorkomen maar tot graad 1 of 2 beperkt blijven. De alternatieve behandeling met een stamceltransplantatie (HSCT) vraagt een zware voorbehandeling met chemotherapie, dat gepaard gaat met heftige bijwerkingen. HSCT is zeker geen beter tolereerbaar regime dan CART.

Passende inzet

De ervaringen met de CAR-T tumor board zijn wat de patiënten betreft uiterst positief. Deze manier van beoordelen van patiënten op geschiktheid voor CAR-T leidt ertoe dat alleen patiënten die fit genoeg en geschikt zijn voor CAR-T deze behandeling ontvangen. Dit leidt tot hogere respons percentages dan in ons omringende landen en het voorkomt dat patiënten nodeloos aan een belastende therapie worden

blootgesteld. Ook voor deze nieuwe indicatie moeten patiënten in de CAR-T tumorboard besproken worden.

Budget impact en kosteneffectiviteit

De budgetimpact van de uitbreiding naar de 2^e lijn bedraagt maximaal 19 miljoen.

Wanneer we een ziekte-brede benadering zouden kiezen en kijken naar de 2^e en 3^e lijn is de budgetimpact van CAR-T in de tweede lijn vermoedelijk veel kleiner. Immers, meer dan 50% van de ASCT patiënten kreeg in de studie alsnog ASCT. Van de patiënten met een relapse op CAR-T krijgt slechts 11 % een dure ASCT in de derde lijn terwijl het merendeel de veel goedkopere R-chemo vervolgbehandeling krijgt (zie tabel 12 en 14 in de FE analyse).

De ICER bedraagt bijna €66.000 per gewonnen QALY. Wij zijn onvoldoende deskundig om de inhoud van het FE dossier en de commentaren die ZINL daarop heeft te kunnen beoordelen.

Bij het berekenen van de kosteneffectiviteit is wel rekening gehouden met vervolgbehandelingen in de 3^e lijn.

ZINL lijkt voor het bepalen van de referentie waarde uit te gaan van een ziektelast tussen 0.41 en 0.7, hetgeen resulteert in een referentiewaarde voor kosten effectiviteit van 50.000€. Om kosteneffectief te worden bij een referentiewaarde van 50.000€ moet de prijs met 17% verlaagd worden.

Conclusie

Uit deze resultaten van de studie kan geconcludeerd worden dat een eenmalige behandeling met CAR-T in de 2^e lijn een betere overleving geeft dan ASCT in de 2^e lijn. het daadwerkelijke voordeel van CAR-T zal groter zijn, meer dan de helft van de ASCT patiënten heeft na relapse alsnog CAR-T ontvangen wat de OS van de controle arm aanzienlijk zal doen toenemen.

Wanneer er geen vergoeding komt voor de 2^e lijn zal de huidige situatie blijven bestaan waarbij patiënten na een recidief op ASCT alsnog in de derde lijn CAR-T krijgen. Het is evident dat de belasting voor patiënt met een 2^e lijn CAR-T monotherapie veel lager is dan een opeenvolging van een ASCT plus CAR-T. Dat geldt niet alleen voor de belasting van de patiënt, maar ook voor de belasting van het zorgsysteem en voor de kosten. Dat alles pleit in elk geval voor opname van yescarta in de 2^e lijn, na prijsonderhandelingen met de fabrikant.

Voor verdere informatie kunt u contact opnemen met Jan Mol, Hematon (06-51531653, jan.mol@hematon.nl) of met Pauline Evers, NFK (06-55776950, p.evers@nfk.nl).

Met vriendelijke groet, mede namens Hematon



Dr. Pauline Evers
Belangenbehartiger innovatieve therapie
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties



Farmacotherapeutisch rapport van
axicabtagene ciloleucel (axi-cel) (Yescarta®)
bij de behandeling volwassenen met DLBCL
en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden
na of refractair is voor eerstelijns chemo-
immunotherapie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 10 april 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022045210
Volgnummer	2023025109
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M.K. Schutte
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport van axicabtagene ciloleucel (axi-cel) (Yescarta®) bij de behandeling volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie | 10 april 2024

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 11

1.1 Aanleiding 11

1.2 Achtergronden 12

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 19

2.1 Vraagstelling 19

2.2 Zoekstrategie 21

2.3 Selectiecriteria 22

3 Resultaten 23

3.1 Resultaten literatuursearch 23

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 23

3.3 Gunstige effecten interventie 26

3.4 Ongunstige effecten 36

3.5 Ervaring 38

3.6 Toepasbaarheid 38

3.7 Gebruiksgemak 40

4 Eindbeoordeling 41

4.1 Bespreking relevante aspecten 41

4.2 Eindconclusie 43

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 45

5.1 Oud advies 45

5.2 Nieuw advies 45

Bijlage 1: Zoekstrategie 47

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 48

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 49

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 50

Bijlage 5: Baseline tabel 51

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 54

Bijlage 6a: Uitkomsten Axi-cel vs. SOC in ZUMA-7 55

Bijlage 6b: QoL uitkomsten Axi-cel vs. SOC gerapporteerd in basemodel MMRM (ZUMA-7) ^[24] 56

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 57

Literatuur 59

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
axi-cel	axicabtagene ciloleucel
ASCT	autologe stamceltransplantatie
BEAM	hoge-dosis chemotherapie met carmustine, etoposide, cytarabine, melfalan
BI	betrouwbaarheidsinterval
CAR	chimere antigeenreceptor
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	complete respons
CRS	cytokineafgiftesyndroom
CT	Computed tomography
CZS	centraal zenuwstelsel
DH	Double hit
DHAP	dexamethason, cisplatin, cytarabine
DLBCL	diffuus grootcellig B-cellymfoom
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EFS	Event-vrije overleving
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDT	Hoog gedoseerde chemotherapie
HGBL	hooggradig B-cellymfoom
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
HR	Hazard ratio
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IL	interleukine
ITT	Intention-to-treat
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
IPI	International Prognostic Index
MCID	minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NHL	non-Hodgkin lymfoom
ORR	overall respons rate
OS	algehele overleving
PD	Progressieve ziekte
PET	Positron emission tomography
PFS	progressie-vrije overleving
PMBCL	primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom
PR	partiële respons
PS	Performance status
R-CHOP	rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine, prednisolon
RCT	gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
R-HDT	R-HDCT rituximab met hoog gedoseerde chemotherapie
R-PECC	R-PECC rituximab, etoposide, chloorambucil, lomustine, prednisolone

r/r	recidiverend of refractair
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SCT	stamceltransplantatie
sCT	salvage chemotherapie
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SOC	Standaardbehandeling ('standard of care')
TH	Triple hit
WGRCML	Working Group Response Criteria for Malignant Lymphoma
WHO	Wereld Gezondheidsorganisatie

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van axicabtagene ciloleucel (axi-cel) (Yescarta®) bij de behandeling van volwassenen met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL), dat recidiveert binnen 12 maanden na voltooiing van, of dat refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) is daarbij vergeleken met de standaard 2^e lijns (2L) behandeling op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Deze beoordeling betreft de uitbreiding van de indicatie van axi-cel van 3^e lijns (3L) behandeling naar 2L behandeling.

Eerdere beoordelingen door het Zorginstituut

Axi-cel is eerder (in 2019) door het Zorginstituut beoordeeld als 3L behandeling voor o.a. DLBCL.^[1] Het is vanaf 2020 na prijsonderhandelingen als 3L behandeling opgenomen in het basispakket voor de behandeling van volwassen patiënten met recidief of refractair DLBCL en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL), beide na twee of meer lijnen systemische therapie.

In 2022 heeft het Zorginstituut in een herbeoordeling geconcludeerd dat een vergelijkbare CAR-T behandeling tisagenlecleucel (Kymriah®) (tisa-cel) bij de behandeling van recidiverend of refractair (r/r) diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie ook voldoet aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Voor beide CAR-T behandelingen, tisa-cel en axi-cel, werd een klinisch relevant effect op de algehele overleving vastgesteld.^[2] Patiënten worden in Nederland behandeld in voor de behandeling gekwalificeerde CAR-T-behandelcentra volgens een landelijk behandelprotocol. Ook vindt er registratie van de resultaten plaats. Alle patiënten worden besproken in de landelijk tumorboard (indicatie, geschiktheid en overbruggende strategie)

In 2020 heeft het Zorginstituut polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab (Pola-BR) beoordeeld voor r/r DLBCL 2L-populatie die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie.^[3] Pola-BR is inmiddels in Nederland vergoede zorg. Voor eenzelfde indicatie heeft het Zorginstituut in 2023 tafasitamab-lenalidomide (TAFAL-LEN) beoordeeld en dit middel kreeg het predicaat SWP op grond van een gelijke waarde met Pola-BR.^[4] Omdat een prijsarrangement is mislukt, heeft de minister besloten TAFAL-LEN niet op te nemen in het basispakket van de zorgverzekering.^[5]

Huidige Nederlandse behandelpraktijk

In Nederland bestaat de standaard 2L behandeling (*standard of care, SOC*) uit salvage chemo/chemo-immunotherapie en bij patiënten die remissie bereiken een hoge-dosis chemotherapie (carmustine, etoposide, cytarabine, melfalan) gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT).

Dit betekent dat voor patiënten met r/r DLBCL (≤ 12 maanden) in de Nederlandse praktijk volgens de huidige richtlijn bij deze patiënten nu in de 2L een (poging tot) ASCT wordt gedaan. Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT, omdat ze > 70 jaar of niet fit genoeg zijn voor ASCT, is er in het algemeen geen curatieve behandeling, en hier kan o.a. Pola-BR nog worden ingezet, maar een behandeling in studieverband of palliatief beleid kan ook. Recidiverende of refractaire (r/r) patiënten, na falen van de poging tot ASCT of een recidief op de behandeling met SOC of Pola-BR, komen in 3L momenteel reeds in aanmerking voor behandeling met

CAR-T (axi-cel of tisa-cel).

In de nieuwe richtlijn voor DLBCL (deze is december 2023 op de website van NVvH/HOVON gepubliceerd) ziet de beroepsgroep reeds een plaats voor axi-cel in de 2L bij de behandeling van r/r DLBCL (≤ 12 maanden). De beroepsgroep geeft daarbij aan dat alle patiënten die fit genoeg zijn voor CAR-T in 2L daarvoor in aanmerking zouden moeten komen. Evenals in 3L wil de beroepsgroep gepast gebruik in 2L vooraf toetsen door alle patiënten te bespreken in de tumorboord.

Achtergrond beperkte claim

De claim en het bijbehorende vergoedingsdossier is nu alleen gericht op patiënten in 2L die *in aanmerking komen voor ASCT* (fit voor ASCT). Zowel de beroepsgroep als het Zorginstituut hebben de registratiehouder gevraagd de claim en het dossier te verbreden met patiënten in 2L die *niet in aanmerking komen voor ASCT* (niet-fit voor ASCT) -maar wel voor CAR-T-. De registratiehouder wilde de claim en het dossier echter niet met deze subgroep verbreden. De registratiehouder gaf als argumentatie dat axi-cel bij deze patiënten nog onvoldoende is onderzocht om een vergelijking te kunnen maken met de huidige standaard- of gebruikelijke behandeling voor deze subgroep.

Uitkomsten voor patiënten fit voor ASCT (claim)

Axi-cel is in een direct vergelijkende studie (ZUMA-7) vergeleken met de SOC (incl. ASCT) in de 2L bij patiënten met r/r DLBCL (≤ 12 maanden). Door de studie opzet waarin wordt vergeleken met SOC, zijn enkel patiënten geïncludeerd die *in aanmerking komen voor ASCT* (fit voor ASCT). Uit de studie blijkt:

- Een klinisch relevant verschil in het voordeel van axi-cel op de (cruciale) eindpunten overleving en kwaliteit van leven (op dag 100). De onzekerheid rondom de uitkomsten is echter groot: het effect op OS is onnauwkeurig gezien het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische relevantie overschrijdt. Daarnaast is het onzeker of de huidige inzet en het effect van zowel ASCT als CAR-T in de Nederlandse behandelpraktijk voldoende overeenkomen met deze behandelingen in de SOC-arm van de ZUMA-7 studie. Voor de kwaliteit van leven is er risico op bias door de niet-geblindeerde opzet van de studie en de manier waarop de kwaliteit van leven in de studie is gemeten.
- Na een mediane follow-up van 47,2 maanden waren 45,6% van de patiënten in de axi-cel arm overleden, vergeleken met 53,1% in de SOC-arm. In de arm met axi-cel werd de mediane overleving niet bereikt (95% BI 26,6; niet bereikt). In de arm met SOC bedroeg deze 31,1 maanden (95% BI 17,1; niet bereikt).
- Gezien axi-cel reeds een behandeloptie is in 3L, konden patiënten uit de SOC arm na falen alsnog een CAR-T zoals axi-cel ontvangen. Al na een follow-up van mediaan 24,9 maanden was dit voor meer dan de helft van de patiënten het geval. Dit is een logisch gevolg van de plaats van CAR-T, in de huidige behandelpraktijk.
- Axi-cel geeft mogelijk meer ernstige bijwerkingen ten opzichte van SOC; de kwaliteit van bewijs is laag.

Argumenten die pleiten voor een meerwaarde van axi-cel in de 2L bij patiënten met r/r DLBCL (≤ 12 maanden) die in aanmerking komen voor ASCT:

- De beschreven onzekerheden in de uitkomsten worden niet herkend door de beroepsgroep: uit Nederlandse IKNL-real-world-data¹ blijkt dat voor patiënten met r/r DLBCL (≤ 12 maanden) de baselinewaarden, het percentage patiënten

¹ Op verzoek van het Zorginstituut is door de beroepsgroep data uit het NKR register aangereikt. Dit betreft niet gepubliceerde data die niet in het publieke domein is (cohort 2014-18; Pennings 2023).

dat aan ASCT toekomt en de uitkomsten in grote lijnen vergelijkbaar (slecht) zijn als die in de SOC-arm in de ZUMA-7 studie. De beroepsgroep zal net als nu in 3L ook in 2L patiënten eerst in de tumorboard beoordelen, waardoor patiënten met een snel progressieve ziekte niet direct in aanmerking komen voor axi-cel.

- De subgroep waarvoor in de 2L een meerwaarde wordt geclaimd – patiënten die refractair waren voor de 1L immuno-chemotherapie of met een recidief \leq 12 maanden hierop- is een subpopulatie die op voorhand niet chemogevoelig is. Bij patiënten met een recidief $>$ 12 maanden is de kans groter dat zijn deze wel chemogevoelig zijn. In deze populatie gaat de voorkeur van de HOVON in de nieuwe richtlijn nog steeds uit naar ASCT.
- Netto zorgt de verschuiving van de inzet van axi-cel naar de 2L vergeleken met uitstel van behandeling met axi-cel naar de 3L na een mediane follow-up van 47,2 maanden voor een absolute vermindering in sterfte van 7,5%; dit blijkt uit de ZUMA-7 studie. Dit effect betekent op basis van de PASKWIL criteria voor solide tumoren een klinisch relevant verschil. Ook betekende de inzet van axi-cel naar de 2L een klinisch relevant gunstig effect op de kwaliteit van leven op dag 100.
- Hoewel axi-cel in deze populatie mogelijk meer ernstige bijwerkingen ten opzichte van SOC geeft, is dit erg onzeker. Daarnaast zijn in een integratie/afweging-methode van gunstige en ongunstige effecten (Q-TWiST methode) de gunstige effecten dominant gebleken. De voor kwaliteit gecorrigeerde overleving was in deze methode significant groter voor axi-cel vs. SOC.

Het Zorginstituut komt tot de conclusie dat axi-cel in 2L bij patiënten met r/r DLBCL (\leq 12 maanden) op basis van de inclusiecriteria van de ZUMA-7 studie (patiënten die in aanmerking komen voor ASCT) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk waarbij axi-cel een meerwaarde heeft ten opzichte van ASCT.

Het Zorginstituut meent dat gepast gebruik is gewaarborgd door de in de richtlijn beschreven aanzet voor geprotocolleerde behandeling, waarbij alle patiënten worden besproken in de landelijke CAR-T-cel tumorboard, zoals nu ook al gebeurt bij de 3L behandeling met axi-cel.

Patiënten in 2L niet fit voor ASCT-maar wel voor CAR-T-

Zoals beschreven is er ook een deel patiënten wat in de 2L niet in aanmerking komt voor ASCT, omdat ze bijvoorbeeld te oud (>70) zijn of niet fit genoeg voor ASCT. Deze patiënten worden momenteel behandeld met o.a. Pola-BR en kunnen in 3L alsnog in aanmerking komen voor CAR-T wanneer ze daar voldoende fit voor zijn (CAR-T-fit). De beroepsgroep pleit ervoor het criterium ASCT-fit niet aan te houden voor de behandeling met CAR-T in 2L en heeft hiervoor diverse argumenten aangeleverd. Het Zorginstituut heeft de argumenten hiervoor zorgvuldig gewogen. Hierin is ook de input van de belanghebbende partijen uit de consultatieronde en de input van de WAR meegenomen. Het Zorginstituut concludeert dat er voldoende argumenten zijn om te kunnen stellen dat axi-cel ook bij patiënten die (volgens de Nederlandse criteria) niet in aanmerking komen voor ASCT in de 2L -maar wel voor CAR-T- werkzaam is. Er is echter niets te zeggen over de relatieve effectiviteit van axi-cel versus de behandelingen in de tweede lijn die geen ASCT betreffen (o.a. POLA-BR). Daarnaast is een studie bij niet-ASCT-fitte patiënten goed uitvoerbaar en mogelijk. Voor axi-cel loopt namelijk een open-label studie in 2L bij patiënten die niet geschikt zijn voor ASCT. Met een andere CAR-T (liso-cel in 2L de PILOT trial) is een dergelijke studie bij niet-ASCT-fitte patiënten al uitgevoerd. Daarom is op dit moment voor *patiënten in 2L niet fit voor ASCT-maar wel voor CAR-T-* geen uitspraak mogelijk of axi-cel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Het eindoordeel wordt daarmee dat niet wordt voldaan aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Conclusie

Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) bij fitte volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie die in 2L in aanmerking komen voor ASCT voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Er sprake van een meerwaarde ten opzichte van de standaard behandeling, SOC (inclusief ASCT).

De inzet van axi-cel bij volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie patiënten, en die in 2L niet in aanmerking komen voor ASCT, voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 12 februari 2024.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van axicabtagene ciloleucel (axi-cel) bij fitte volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<p><i>Stofnaam: axicabtagene ciloleucel (axi-cel) (Yescarta®) dispersie voor infusie</i></p>
<p><i>Geregistreerde indicatie:</i> de indicatie van axi-cel is uitgebreid voor de behandeling van volwassen patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL) dat recidiveert binnen 12 maanden na voltooiing van, of dat refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie.</p>
<p><i>Claim van de registratiehouder:</i> Axi-cel heeft een therapeutische meerwaarde voor de behandeling van <u>relatief fitte</u> (volgens de inclusiecriteria van de ZUMA-7 studie) patiënten met DLBCL en HGBL dat recidiveert binnen 12 maanden na voltooiing van, of dat refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie.</p>
<p><i>Doseringsadvies:</i> De aanbevolen dosering is 2×10^6 CAR-positieve levensvatbare T-cellen per kg lichaamsgewicht (of maximaal 2×10^8 CAR-positieve levensvatbare T-cellen voor patiënten van 100 kg of meer). Axi-cel wordt eenmalig toegediend in een gekwalificeerde klinische instelling. Voorafgaand aan de infusie krijgt de patiënt lymfodepletende chemotherapie om de persistentie van de CAR T-cellen te bevorderen. Voor de infusie moet tocilizumab (een antagonist van de interleukine-6-receptor) en noodapparatuur aanwezig zijn vanwege het mogelijk optreden van het cytokineafgiftesyndroom (CRS).</p> <p><i>Voorbehandeling (lymfodepletie-chemotherapie)</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Een lymfodepletie-chemotherapie die bestaat uit 500 mg/m^2 intraveneus cyclofosfamide en 30 mg/m^2 intraveneus fludarabine wordt op de 5e, 4e en 3e dag voorafgaand aan infusie van axi-cel gegeven. <p><i>Premedicatie</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Paracetamol en een H1-antihistaminicum ca. 60 minuten voorafgaand aan de infusie kan potentiële acute infusiereacties beperken. Corticosteroïden mogen niet worden gebruikt, omdat deze de werking tegen kunnen gaan. <p><i>Controle</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Patiënten worden de eerste 10 dagen na infusie dagelijks gecontroleerd op tekenen en symptomen van mogelijk 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 nemen.• Als de eerste 10 dagen na de infusie zijn verstreken, moet de patiënt naar oordeel van de arts worden gecontroleerd.• Patiënten moeten gedurende minstens 4 weken na infusie in de buurt van een gekwalificeerde klinische instelling blijven.
<p><i>Samenstelling:</i> Axi-cel bevat de eigen (autologe) gemodificeerde T-cellen van de patiënt. Deze T-cellen zijn in het laboratorium genetisch gemodificeerd om een eiwit genaamd chimere antigeenreceptor (CAR) te maken en tot expressie te brengen. CAR kan zich hechten aan CD19, een eiwit dat zich op het oppervlak van kankercellen bevindt.</p> <p>Een enkelvoudige dosis axi-cel bevat 2×10^6 CAR-positieve levensvatbare T-cellen per kg lichaamsgewicht (of maximaal 2×10^8 CAR-positieve levensvatbare T-cellen voor patiënten van 100 kg of meer) in ongeveer 68 ml dispersie in een</p>

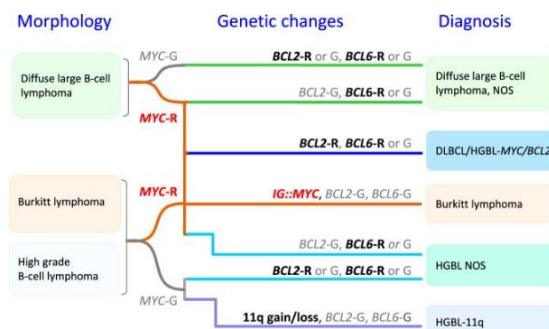
<p>infuuszak.</p> <p><i>Werkingsmechanisme:</i> Axi-cel is een product voor immunotherapie met gemodificeerde autologe T-cellen. Wanneer het aan de patiënt wordt gegeven, hechten de gemodificeerde T-cellen zich aan CD19-eiwitten op de kankerzellen en aan normale B-cellen. Na binding van anti-CD19 CAR-T-cellen aan kankerdoelcellen die CD19 tot expressie brengen, activeren 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 kankerdoelcellen die CD19 tot expressie brengen.</p> <p><i>Bijzonderheden:</i> Axi-cel is geregistreerd als een 'advanced therapy medicinal product' (ATMP). Het kreeg in 2014 de status van weesgeneesmiddel voor DLBCL, PMBCL en getransformeerd folliculair lymfoom (TFL). Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) (Breyanzi® BMS) is april 2023 als tweedelijns behandeling goedgekeurd voor een vergelijkbare populatie met DLBCL; o.a. 'volwassen patiënten met DLBCL, hooggradig B-cellymfoom (HGBCL), PMBCL en folliculair lymfoom van graad 3B (FL3B), die binnen 12 maanden na voltooiing van de eerste kuur chemo-immunotherapie een recidief hebben of refractair zijn'. Liso-cel is behoort voor deze indicatie ten tijde van het schrijven van dit rapport niet tot vergoedde zorg in Nederland.</p>

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

DLBCL en HGBL zijn lymfeklierkankers en behoren tot de non-Hodgkin lymfomen (NHL). NHL bestaan uit een heterogene groep hematologische tumoren, die vooral ontstaan in B-cellen en in mindere mate in T- of natural killer cellen.^[6] 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 DLBCL zijn verder bepaalde virale of bacteriële infecties, aangeboren of verworven immunologische dysfunctie, blootstelling aan pesticiden of ioniserende straling en een familiegeschiedenis van lymfocyttaire maligniteit.^[7]

DLBCL en HGBL zijn volgens de 5^e editie van de WHO classificatie (WHO-HAEM5) beide subtypen van groot B-cellymfoom (LBCL); zie fig. 1.^[8] LBCL is een agressieve vorm van NHL van rijpe B-cellen. Patiënten met een MYC en BCL2 en/of een BCL6 translocatie (DH en TH HGBL) hebben na de 1^e lijn (1L) met immuno-chemotherapie (R-CHOP) een slechtere prognose dan zonder translocaties. In het onderzoek met axi-cel wordt nog verwezen naar de in 2016 herziene 4^e WHO-editie van deze classificatie.



Figuur 1. Algoritme classificatie agressieve B-cellymfomen in WHO-HAEM5 o.a. op grond van afwijkingen in MYC-, BCL2- en BCL6.^[8]

Er zijn 2 moleculaire subtypen van DLBCL: het kiemcentrum B-celachtige (GCB) subtype en het geactiveerde B-celachtige (ABC) subtype; 10 tot 15% van de gevallen is niet te classificeren. Het GCB-subtype brengt genen tot expressie die gewoonlijk worden gedetecteerd in kiemcentrum-B-cellen, waaronder BCL6 en EZH2. Het ABC-subtype wordt gekenmerkt door chronische B-celreceptor-signalering en activering van de nucleaire factor κ B. Het ABC-subtype heeft gemiddeld genomen² een slechtere uitkomst (3-jaars PFS is ong. 40-50%) vergeleken met het GCB-subtype (3-jaars PFS is 75%). Dit fenotypische onderscheid kan relevant zijn als doelgerichte behandelingen meer of minder effectief kunnen zijn in één subtype.^[7]

Het GCB-subtype komt voor bij ongeveer 59-75% van de patiënten met een laagstadium (LS)-DLBCL en bij 50% van de gevorderde stadia van DLBCL.^[9]

1.2.2

Symptomen en ernst

De meest voorkomende symptomen van non-Hodgkin lymfomen zijn gezwollen lymfeklieren, vermoeidheid, gewichtsverlies, gebrek aan eetlust, koorts, nachtelijk zweten, jeuk.^[10]

De *stadiumindeling volgens de Lugano criteria* ((Ann Arbor) stadium I-IV, minst tot meest uitgebreid) beschrijft of het lymfoom zich beperkt tot de lymfatische gebieden, het aantal aangedane gebieden en de lokalisatie aan een dan wel beide kanten van het diafragma.^[11]

De *prognose* wordt ingeschat met de International Prognostic Index (IPI) aan de hand van het aantal risicofactoren^[11]:

- leeftijd >60 jaar
- uitgebreid stadium (III/IV)
- extranodale betrokkenheid
- ECOG performance status* >2
- serum LDH > normaal
- >1 extranodale lokalisatie
- Nier en/of bijnier betrokkenheid (bij CNS-IPI)

**ECOG performance status* (= de *WHO score*) typeert de functionele status van de patiënt:
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.

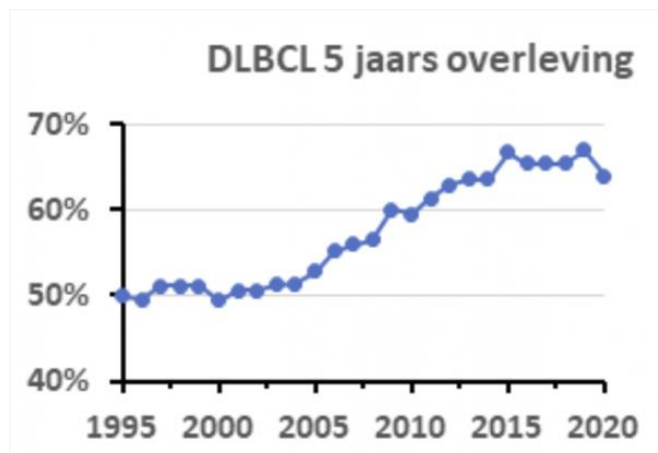
2 = In staat voor zichzelf te zorgen, maar niet in staat tot enig werk, meer dan 50% van de dag op de been.

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.

IPI wordt vervolgens in vier risicoklassen verdeeld aan de hand van het aantal risicofactoren: laag met 0-1 risicofactor; laag-intermediair met 2; hoog-intermediair met 3; en hoog met 4-5 risicofactoren.

² GCB celtype is niet altijd gunstig, bij patiënten met double-hit/triple hit (BCL2/MYC/BCL6 translocatie) is ook sprake van GCB celtype, maar deze patiënten hebben juist een slechtere prognose



Figuur 2: 5-jaarsoverleving DLBCL (bron HEMATON)^[10]

De relatieve 5-jaars overleving van DLBCL met behandeling is nu 64%. Deze overleving bedroeg vóór de komst van rituximab in 2005 nog 50%.

In Nederland geneest ongeveer 60% van de DLBCL-patiënten na eerstelijns R-CHOP. Na een recidief is de kans op genezing van DLBCL klein (SCHOLAR-1). Ca. 40% van de patiënten recidiveren/zijn refractair na de eerstelijnsbehandeling. Ongeveer de helft van deze groep komt in aanmerking voor ASCT. Hiervan blijkt 70% refractair of heeft een relaps < 1 jaar of blijkt een deel niet gevoelig voor de salvage chemotherapie en krijgt daarom niet de geplande behandeling met HDT+ASCT. Slechts 30 tot 40% reageert op een tweedelijnsbehandeling waarin eventueel autologe stamceltransplantatie (ASCT) wordt toegepast. Ongeveer 50% krijgt uiteindelijk relaps na ASCT.^[12, 11, 13] De levensverwachting kan per patiënt variëren is afhankelijk van factoren, zoals de algemene gezondheid van de patiënt en de respons op de behandeling.

1.2.3 Prevalentie en incidentie

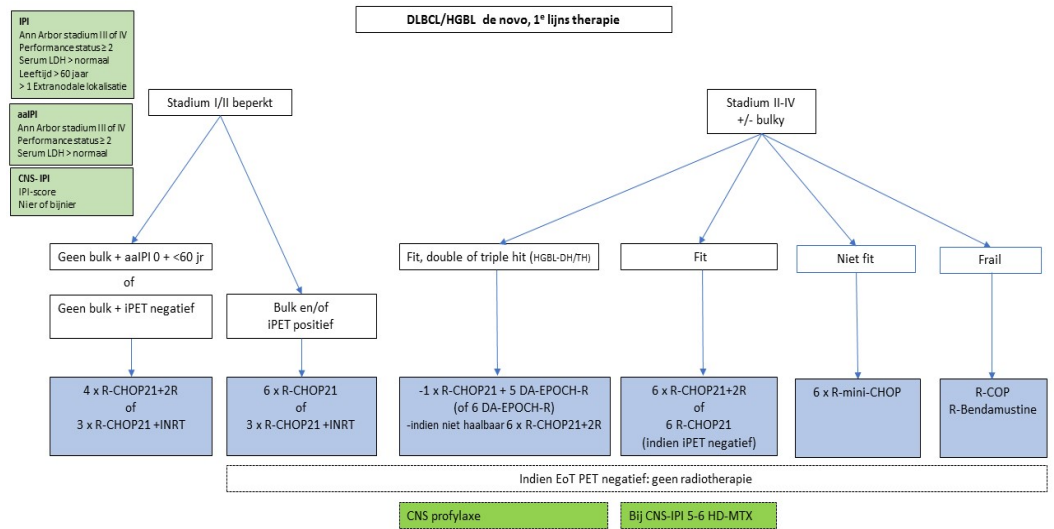
30-40% van NHL bestaat uit LBCL. DLBCL is de meest frequente vorm van LBCL (nl bij 80%); het ontstaat meestal in de lymfeklieren. 13% van LBCL bestaat uit HGBL.^[6]

In Nederland is volgens IKNL de incidentie van DLBCL ca. 1500 nieuwe gevallen per jaar. De mediane leeftijd bij diagnose is 70 jaar; bijna 65% van de patiënten is ouder dan 65 jaar. Mogelijke verklaringen voor de gestegen incidentie zijn toenemende vergrijzing en verbeterde diagnostische technieken. DLBCL komt iets vaker voor bij mannen dan vrouwen (57% versus 43%).^[14]

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Informatie over de standaardbehandeling staat in de HOVON richtlijn DLBCL uit 2021^[11]:

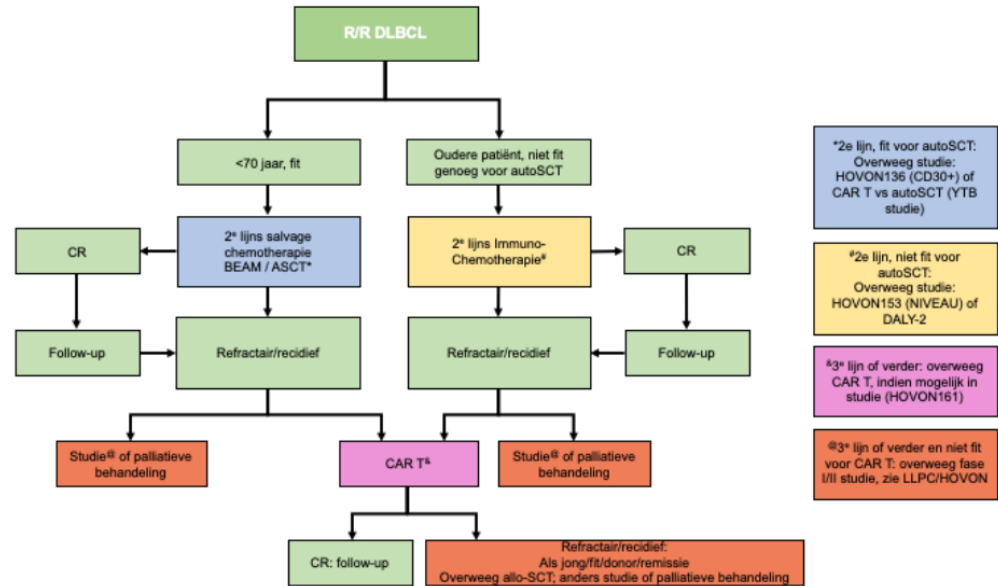
De eerstelijns standaard behandeling voor DLBCL en HGBL is afhankelijk van het stadium van het lymfoom en de leeftijd en fitheid van de patiënten; zie fig. 3. De basis van de behandeling is veelal R-CHOP (rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine, prednisolon). Onderscheid wordt gemaakt tussen patiënten met ziekte in een beperkt stadium (meestal gedefinieerd als Ann Arbor stadium I of II, met een bulk (niet-bolachtige massa) <7,5 tot 10 cm, zonder systemische symptomen en met ziekte die door een bestralingsveld kan worden omvat) en patiënten met ziekte in een vergevorderd stadium.



Figuur 3: Aanbeveling voor eerstelijns (1L) behandeling DLBCL en HGBL in HOVON richtlijn 2021^[11]

De standaard tweedelijns behandeling (SOC) in geval van recidief of refractair zijn voor de 1^e lijnsbehandeling (r/r DLBCL) is afhankelijk van de mogelijkheid voor autologe stamceltransplantatie (ASCT); zie richtlijn DLBCL uit 2021, fig. 4a:

- ≤ 70 jaar, bij de fitte patiënt (zie tabel 1 voor de criteria van fitheid): indien mogelijk re-inductie therapie (salvage chemotherapie (sCT)) met R-DHAP of R-GDP gevolgd door hoge dosis chemotherapie (HDT) (in Nederland meestal BEAM) en autologe stamceltransplantatie (ASCT). De inschatting is dat ongeveer de helft van de patiënten met r/r DLBCL in aanmerking komt voor ASCT. Een deel van deze patiënten blijkt vervolgens niet gevoelig voor de salvage chemotherapie en krijgt daarom niet de geplande HDT+ASCT. Als patiënten na sCT geen remissie bereiken komen ze niet in aanmerking voor ASCT. Slechts 30 tot 40% reageert op een tweedelijnsbehandeling waarin eventueel autologe stamceltransplantatie (ASCT) wordt toegepast. Ongeveer 50% krijgt na ASCT uiteindelijk een relaps.
- ≥ 70 jaar is behandeling individueel, op basis van co-morbiditeit, restverschijnselen en potentiële toxiciteit. Patiënten komen niet in aanmerking voor ASCT op grond van leeftijd/conditie of als ze na sCT geen remissie bereiken.



R/R: refractair of recidiverend, BEAM: hooggedoseerde chemotherapie (HDT) met carmustine, etoposide, cytarabine en melfalan, ASCT: autoSCT: Autologe stamceltransplantatie, CR: Complete respons, alloSCT: Allogene stamceltransplantatie.

Figuur 4a: SOC voor de 2L en 3L Nederlandse situatie overeenkomstig de HOVON richtlijn 2021.

Indien patiënten niet in aanmerking komen voor re-inductie chemo-immunotherapie gevolgd door ASCT is er volgens de richtlijn uit 2021 geen standaardtherapie en geen curatieve behandelmogelijkheid. De behandeling is veelal: goede palliatie (met chemo-immunotherapie; ook radiotherapie wordt overwogen) en behandeling gericht op behoud van kwaliteit van leven. In Nederland is als palliatieve chemo-immunotherapie ervaring met R-PECC. Nieuwe middelen (waaronder ook CAR-T voor de 2L) moeten volgens de richtlijn in studieverband onderzocht worden.

In 2020 heeft het Zorginstituut polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab (Pola-BR) beoordeeld voor r/r DLBCL 2L-populatie die niet in aanmerking komen voor ASCT.^[3] Polatuzumab vedotin is inmiddels in NL vergoede zorg. Voor eenzelfde indicatie heeft het Zorginstituut in 2023 tafasitamab-lenalidomide (Tafa-Len) beoordeeld en dit middel kreeg het predicaat SWP op grond van een gelijke waarde met Pola-BR.^[4] In een enkel-armige, open-label studie fase 2 studie (L-MIND) werd Tafa-Len bij 81 patiënten onderzocht. Deze L-MIND-studie liet na een follow-up-duur van 42,7 maanden een OS zien van 33,5 maanden. De beroepsgroep vond de studiepopulatie voldoende representatief voor de Nederlandse populatie van patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT. In de beoordeling werd het effect op de OS getypeerd als een voor die groep groot effect. [Volgens de richtlijn is de mediane overleving van patiënten met primair refractaire ziekte bij wie een 2L wordt gestart immers slechts 6,3 maanden.]

Tabel 1: Indeling fitheid op klinische gronden (2L) ^[15]

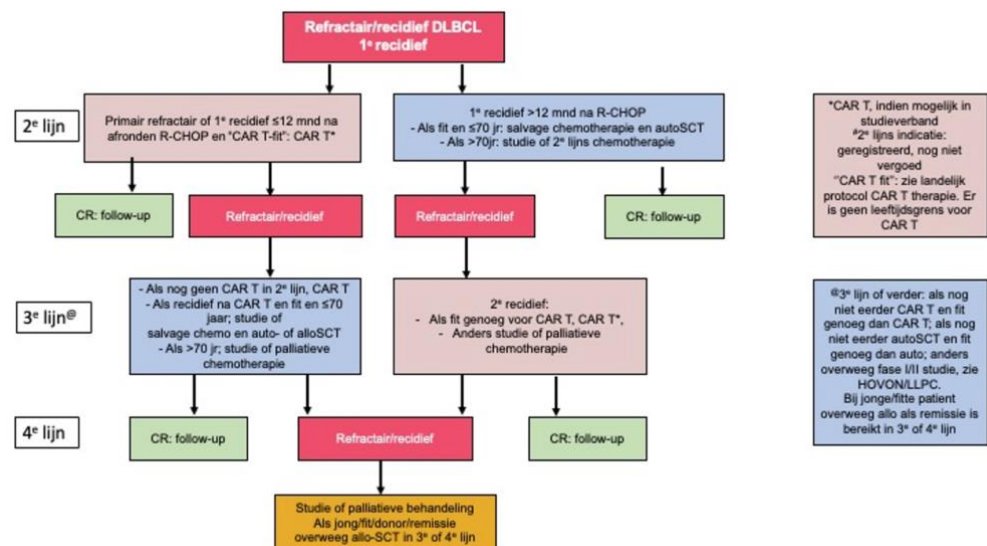
Fit	Patiënten zonder co-morbiditeit (doorgaans jonger dan 65-70 j.)
Minder fit	Patiënten met enige co-morbiditeit; WHO 0-2*
Niet fit	Patiënten met ernstige co-morbiditeit; WHO 3-4*

* Indien niet veroorzaakt door ziekteactiviteit (cytopenie, lymfadenopathie, B-symptomen)
NB patiënten met WHO PS (2)-4 komen niet in aanmerking voor axi-cel

In dit rapport is de gebruikelijke 2L behandeling weergegeven als salvage chemotherapie eventueel gevolgd door HDT en ASCT; voor de leesbaarheid wordt dit afgekort als SCT (+ HDT en ASCT).

Patiënten worden in Nederland behandeld in voor de behandeling gekwalificeerde CAR T-cel behandelcentra volgens een landelijk behandelprotocol. Ook vindt er registratie van de resultaten plaats in de EBMT database (zoals vereist door de EMA bij registratie) en een landelijke database en CAR T-celbiobank. Alle patiënten worden aangemeld bij en besproken in de landelijk CAR-T tumorboard (indicatie, geschiktheid en overbruggende strategie).^[15] De CAR-T tumorboard bestaat uit experts van alle 8 Nederlandse centra, waarin CAR-T behandeling plaatsvindt.^[16]

De nieuwe plaats van axi-cel in de Nederlandse praktijk volgens de beroepsgroep
Er is door HOVON recent een nieuwe richtlijn opgesteld, waarin axi-cel een plaats heeft in de 2L behandeling van DLBCL (figuur 4b); deze richtlijn is december 2023 op de NVvH/HOVON-site gepubliceerd.^[15]

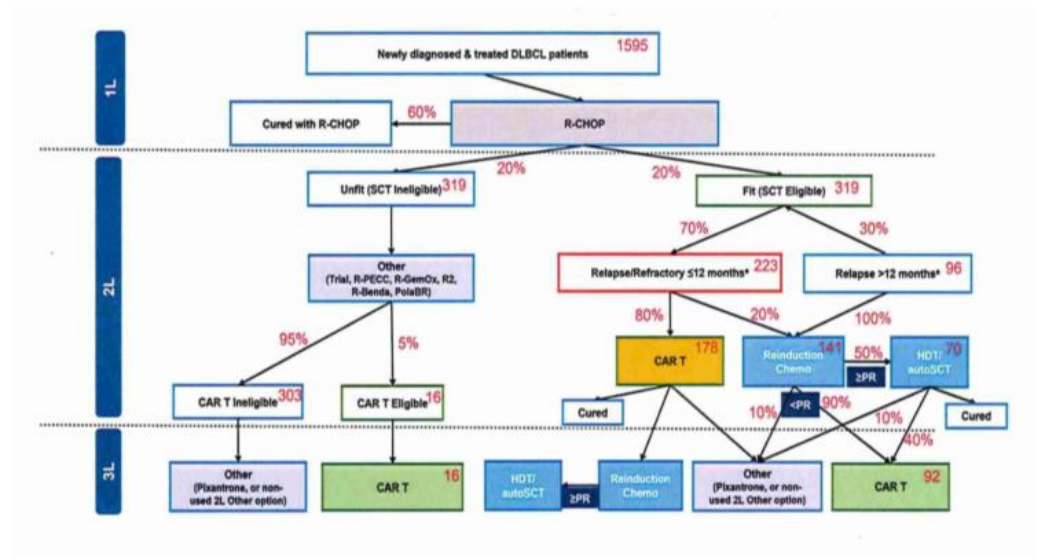


ASCT: autoSCT: Autologe stamceltransplantatie, CR: Complete respons, alloSCT: Allogene stamceltransplantatie.

Figuur 5b: Herziene plaats van CD19-gerichte CAR-T in behandelalgoritme van patiënten met recidief DLBCL/tFL/PMBCL in de nieuwe NVvH richtlijn 2023^[15]

Een Nederlandse expert heeft voor de registratiehouder de voorgestelde Nederlandse behandelpraktijk voor DLBCL anno 2023 in figuur 5 (opgenomen in dossier) weergegeven en daarin ook de verwachte patiëntenaantallen vermeld; op grond van recente IKNL-data³ blijken de ingevulde aantallen volgens de beroepsgroep echter te hoog, omdat in figuur 5 o.a. ook patiënten met primair centraal zenuwstelsel lymfoom zijn meegenomen, die niet voor CAR-T celtherapie in aanmerking komen; het IKNL-cohort komt uit op ong. 1380 patiënten per jaar.

³Op verzoek van het Zorginstituut is door de beroepsgroep data uit het NKR register aangereikt. Dit betreft niet gepubliceerde data die niet in het publieke domein is (cohort 2014-18; Pennings 2023).



1L=1^e lijn 2L=2^e lijn 3L=3^e lijn

Achteraf heeft HOVON aangeven dat de patiëntaantallen te hoog zijn: uitgegaan moet worden van 1380 patiënten per jaar (i.p.v. 1595).

Figuur 6: Voorgestelde Nederlandse behandelpraktijk voor DLBCL anno 2023, conform de positionering in de nieuwe richtlijn

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet axicabtagene ciloleucel (axi-cel) (Yescarta®) bij fitte volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie (die in aanmerking komen voor ASCT), in de tweede lijn aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 2: PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen, met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na voltooiing van of dat refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie (=r/r DLBCL (\leq 12 maanden)) en die in aanmerking komen voor ASCT*
Interventie	Axi-cel
Controle-interventie	Standard of Care (SOC) met salvage chemo/chemo-immunotherapie + (HTD-ASCT)= sCT (+ HDT en ASCT).
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Algehele overleving (OS) - Kwaliteit van leven (QoL) <p>Ongunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten <p>Staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten is niet van toepassing omdat axi-cel eenmalig wordt gegeven.</p>
Relevante follow-up duur	De mediane overleving van deze patiënten varieert. In het rapport van het Zorginstituut over Pola-BR in 2L bij patiënten met R/R DLBC, die niet in aanmerking komen voor ASCT was de mediane OS in de actieve arm 12,4 maanden vergeleken met 4,7 maanden in de BR arm. In het rapport over TAFAL-LEN eveneens bij patiënten in 2L die niet in aanmerking komen voor ASCT was de mediane OS 33,5 maanden (na een follow-up duur van 42,7 maanden). Er vanuit gaande dat patiënten in 2L die wel geschikt zijn voor ASCT een betere prognose hebben is een vervolgduur van tenminste 42 maanden een vereiste. De relevante follow-up duur voor studies is dus minimaal 42 maanden.
Studiedesign	Gerandomiseerd onderzoek ten opzichte van een controlebehandeling is passend/mogelijk indien in de P wordt uitgegaan van patiënten die in aanmerking komen voor ASCT. Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat blindering tussen de gebruikelijke behandeling en axi-cel niet mogelijk is, onder andere vanwege de verschillen in de (voor)behandeltrajecten

	<p>voor axi-cel en voor ASCT in de controle-arm. Omdat OS de cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit een objectieve maat is, is dit acceptabel.</p> <p>Als wordt uitgegaan van een bredere claim is de inschatting dat een eis voor gecontroleerd onderzoek (en daarmee randomisatie) lastig is uit te voeren bij deze indicatie, omdat de gebruikelijke behandeling (de controle) meerdere varianten heeft:</p> <ul style="list-style-type: none">• 2 hoofdvarianten nl wel geschikt voor ASCT maar geen reactie op sCT en sCT+HDT en ASCT.• Verschillen in aard, dosering en frequentie van sCT. Verschillen in HDT. <p>Daarom was in eerdere beoordelingen bij de indicatie r/r/ DLBCL (o.a. in de 3L) observationeel onderzoek acceptabel.</p>
--	--

* vg selectiecriteria van de landelijke immuun-effectorcel (IEC) werkgroep. 'En die in aanmerking komen voor ASCT' is expliciet toegevoegd, omdat de registratiehouder geen bredere claim wil uitwerken dan de populatie in de ZUMA-7 studie. De beroepsgroep ziet echter wel een bredere plaats in 2L, nl ook voor patiënten niet fit genoeg voor ASCT maar wel fit genoeg voor CAR-T. In de overige overwegingen onder 3.3.2 wordt hier verder op in gegaan.

2.1.2

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Algehele Overleving (OS)

Algehele overleving (OS) is een cruciale maat voor gunstige effecten. De voorkeur gaat uit naar het meten van OS.

In bepaalde situaties, bv bij ziektepopulaties met een lange verwachte OS kan progressievrije overleving (PFS) en eventvrije overleving (EFS), als een mogelijke surrogaatuitkomst voor overleving worden gebruikt. PFS is veelal gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak. EFS is veelal gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie, hetzij start van een nieuwe behandeling, hetzij dood ongeacht oorzaak.

Als OS gegevens niet doorslaggevend zijn (immatuur en/of zeer laag vertrouwen) kan PFS of EFS worden meegenomen. Een voorwaarde om PFS/EFS mee te nemen, is dat tenminste een correlatie van PFS/EFS met OS voor de betreffende indicatie niet is uitgesloten. Bij het vaststellen van een correlatie is problematisch dat de definities van PFS en EFS niet zijn gestandaardiseerd en dat deze per studie kunnen verschillen.

In studies bij DLBCL blijkt dat de EFS gemeten na een vervolgduur van 24 mnd (EFS24) vaker wordt gebruikt als surrogaat eindpunt. Voor studies in de eerste lijn (1L) lijkt EFS24 een geaccepteerd surrogaateindpunt: in deze lijn is aangetoond dat patiënten behandeld met standaard chemo-immunotherapie die gedurende 2 jaar event-vrij blijven een overleving hebben die vergelijkbaar is met een in een op leeftijd en geslacht overeenkomende populatie zonder DLBCL.^[17-19] Hoewel EFS als surrogaat voor OS is aangetoond in 1L DLBCL, is de situatie voor de 2L op zijn minst nog onduidelijk. In de recidief/refractaire setting was EFS24 na ASCT niet prognostisch voor overleving.^[20] Het Zorginstituut concludeert daarom dat er in 2L geen duidelijke correlatie is.

Klinische relevantiegrens:

Er is geen klinische relevantiegrens voor OS bij 2L DLBCL die gedragen wordt door de beroepsgroep of die in publicaties is gevalideerd. In lijn met eerdere beoordelingen van het Zorginstituut in de hemato-oncologie wordt gekozen voor een klinische relevantiegrens volgens de PASKWIL criteria voor solide tumoren. De grens

voor adjuvante behandeling in de in 2023 aangepaste criteria: een winst in totale overleving (OS) na een mediane follow-up ≥ 3 jaar van $>5\%$ of $> 3\%$ én $HR < 0,70$. En voor ziektevrije overleving (PFS) een $HR < 0,60$.^[21]

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Deze wordt bij voorkeur gemeten met een generiek en een ziektespecifiek instrument. De EQ-5D is een generiek instrument. Hierin wordt de levenskwaliteit op de dag van meting beoordeeld in vijf domeinen (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ C30), de Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G), en de Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-LYM).^[22] De QLQ-C30 heeft een recall-periode van 1 week. Aspecten van QoL die worden beschreven: fysiek functioneren; rol functioneren; emotioneel functioneren; cognitief functioneren; sociaal functioneren. Ook wordt er naar symptomen, als pijn, misselijkheid, slaap, kortademigheid, kanker gerelateerde vermoeidheid en obstipatie, diarree en financiële problemen gevraagd en twee vragen zijn er over overall kwaliteit van leven.

Klinische relevantiegrens:

Het minimale klinisch relevante verschil (MCID) voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores.^[23] De MCID voor EQ-5D-5L-VAS is een verschil van 7 punten en voor EORTC-QLQ-C30 een verschil van 10 punten.^[24] [Voor de EORTC QLQ-C30 wordt een verschil van 5-10 punten gezien door patiënten als "een kleine verandering", 10-20 punten als "een middelmatige verandering" en >20 punten als "grote verandering" in perceptie van patiënten op lichamelijk, emotioneel en sociaal functioneren^[25]. Tevens kan langere instandhouding van kwaliteit van leven klinisch relevant zijn.]

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

Een cruciale maat voor ongunstige effecten is het percentage patiënten met ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten. Hiervoor analyseren we de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (treatment related serious adverse events) of interventiegerelateerde ongunstige effecten van \geq graad 3 (treatment related severe adverse events).

De incidentie van *stakers als gevolg van ongunstige effecten* is niet van toepassing door de eenmalige toepassing van axi-cel.

Klinische relevantiegrens: ontbreekt.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen MCIDs zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2

Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juli 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over axicabtagene ciloleucel (axi-cel) en BEAM+ASCT bij fitte volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie (en die in aanmerking komen voor ASCT). De exacte zoekstrategie

is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling 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).

2.3

Selectiecriteria

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

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- RCT's die voldoen aan de PICO, nl. direct vergelijkende studies met axi-cel vs. een HDT+ASCT; systematische reviews met meta-analyse die voldoen aan de PICO.

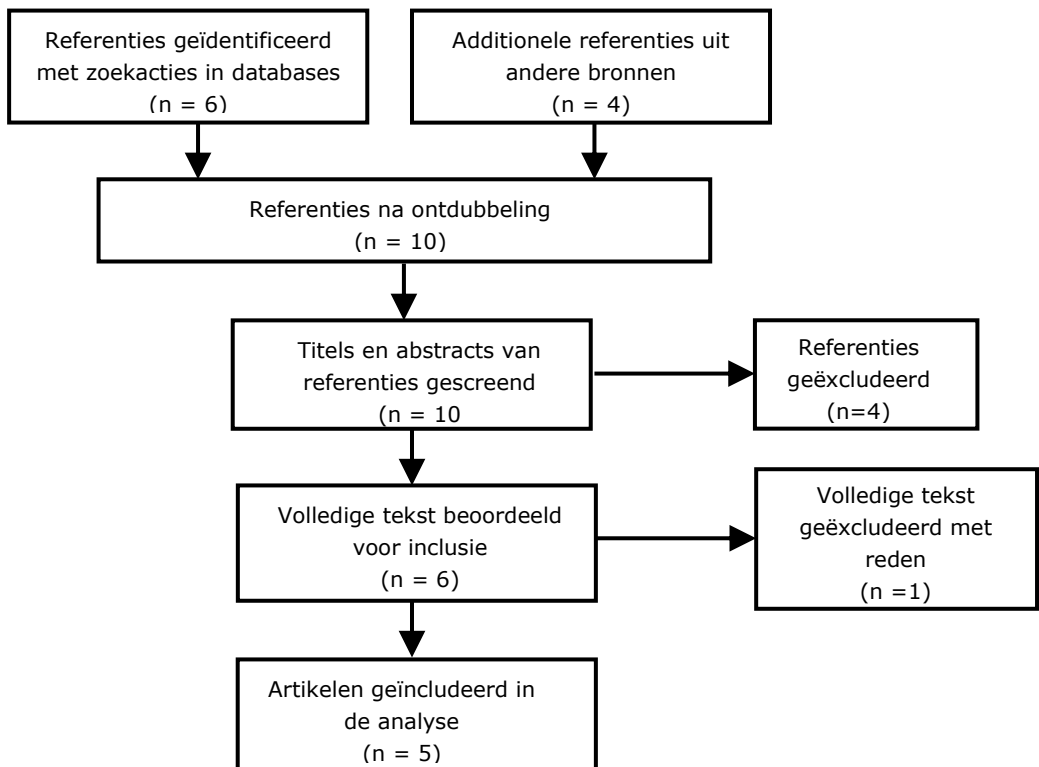
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen; abstracts
- Niet systematische reviews
- Case reports

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 6 referenties, waarvan 5 publicaties over 1 RCT voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. Het betreft 5 publicaties over 1 RCT. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

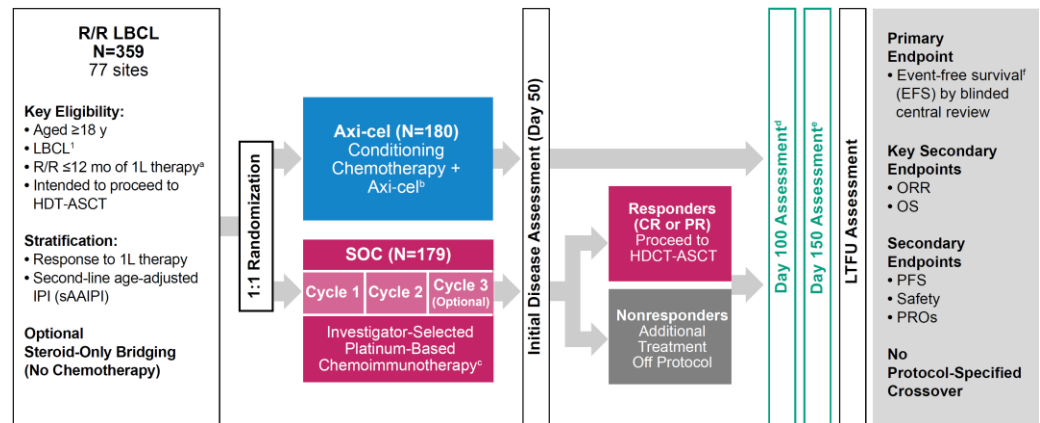
ZUMA-7 is een open label gerandomiseerde multicenter fase 3 RCT bij volwassen patiënten met r/r grootcellig B-celmyeloom (LBCL), dat recidiveert binnen 12 maanden na voltooiing van, of dat refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie, en die in aanmerking kwamen voor ASCT. Geïncludeerde patiënten waren hoofdzakelijk gediagnosticeerd met DLBCL- en HGBL-ziektesubtypes gebaseerd op de WHO-classificatie 2016^[26], een revisie van de 4^e editie. Ziektesubtypen werden door het centrale laboratorium anders gedefinieerd dan door de onderzoekers^{4, [6]}

Alle patiënten hadden eerstelijns rituximab en op antracycline gebaseerde chemotherapie gekregen. 74% was primair refractair in beide armen. 359 patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar een enkele infusie van axi-cel of

⁴ een voorbeeld van de verschillen: Volgens de onderzoekers hadden 61% en 65% van de patiënten in de armen met resp. axi-cel en SOC DLBCL, NOS; resp. 24% en 15% hadden HGBL; resp. 11% en 15% hadden FL transformaties. Volgens het centrale laboratorium waren deze percentages resp. 70% en 67% voor DLBCL, NOS; 17% en 15% HGBL en de rest was niet-bevestigd of ontbrekend.

naar de standaardbehandeling (SOC). SOC is gedefinieerd als 2 tot 3 cycli standaard sCT [R-ICE, R-DHAP of R-DHAX, R-ESHAP of R-GDP] gevolgd door hooggedoseerde therapie (HDT) en ASCT bij degenen met ziekterespons.

Axi-cel werd toegediend na lymfodepletie-chemotherapie bestaande uit 500 mg/m² i.v. cyclofosfamide en 30 mg/m² i.v. fludarabine, beide gegeven op de 5e, 4e en 3e dag voorafgaand aan axi-cel.



Figuur 7: Studieschema ZUMA-7^[24]

Uitgesloten van het onderzoek werden o.a. patiënten met eerdere ASCT, die intolerant waren voor de 1L therapie, met detecteerbare maligne cellen in de cerebrospinale vloeistof of met hersenmetastasen, met een ECOG-performance-status ≥ 2, een voorgeschiedenis van lymfoom in het centrale zenuwstelsel en patiënten met actieve of ernstige infecties. Als overbruggingstherapie was geen chemotherapie toegestaan, alleen corticosteroid.

De randomisatie werd gestratificeerd naar respons op de eerstelijnsbehandeling (primaïr refractair vs. recidief ≤ 6 maanden na eerstelijnsbehandeling vs. recidief > 6 en ≤ 12 maanden na eerstelijnsbehandeling) en tweedelijns-, aan de leeftijd aangepaste International Prognostic Index (IPI) (0 tot 1 vs. 2 tot 3) zoals beoordeeld ten tijde van de screening.

De primaire uitkomstmaat was de EFS gedefinieerd als: de tijd vanaf de randomisatie in L2 tot:

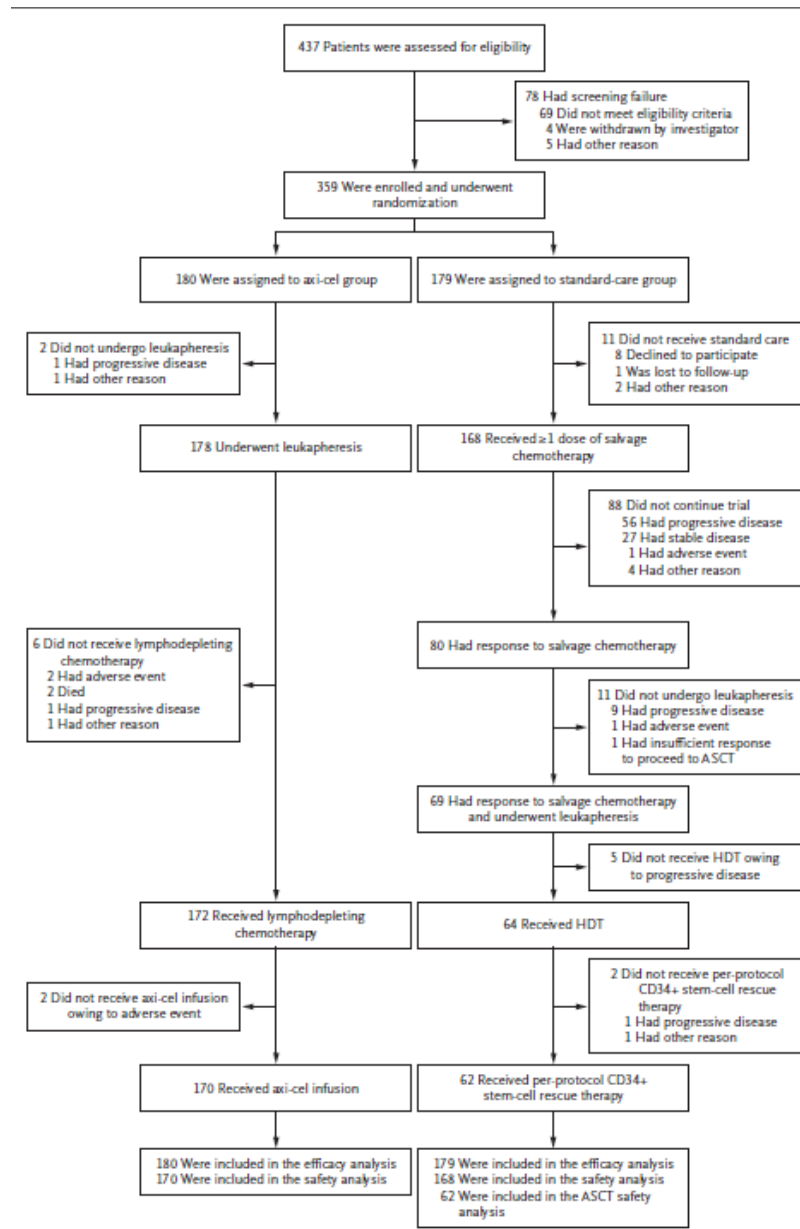
- Ziekteprogressie (PD) volgens de Lugano Classificatie
- overlijden door welke oorzaak dan ook (bepaald door een geblindeerde centrale beoordeling)
- < PR op dag 150 assessment: als de CR of PR op dag 150 niet is bereikt, wordt ook beschouwd als een gebeurtenis (bepaald door een geblindeerde centrale beoordeling).
- Start van nieuwe lymfeklierkankertherapie

De ziekteprogressie events en de ontbrekende waarden werden in de primaire analyse door geblindeerde centrale beoordeling resp. geschat en geïmputeerd. Het gaat hier om 'missing data' als de tijd tot een event niet is geobserveerd bv vanwege studieuitval of omdat de cutoff eerder was dan dat het event optrad.

De OS was een belangrijke secundaire uitkomstmaat. De OS en EFS werden bepaald volgens ITT; zie fig. 7.

[94% van de patiënten in de axi-arm onderging de behandeling met axi-cel. Daarentegen kregen slechts 35% van de patiënten in de SOC arm ook daadwerkelijk een behandeling met ASCT. Na een follow-up van mediaan 24,9 maanden bleek 56% van de patiënten in de SOC arm te zijn behandeld met de huidige 3L-

vervolgbehandeling; deze groep heeft cellulaire immunotherapie/een CAR-T gekregen waaronder axi-cel. In de am met axi-cel kreeg een kleiner percentage (11%) ASCT als 3L-vervolgbehandeling.]



Figuur 8: ITT populatie ZUMA-7

Vooraf gespecificeerde secundaire uitkomstmaten voor QoL waren de EORTC QLQ-C30 en de EQ-5D-5L. Gemeten werd op dag 50, 150, maand 9 en vervolgens elke 3 maanden tot 24 maanden na randomisatie of optreden van een EFS-event. Analyse van EORTC QLQ-C30-Global Health Status, EORTC QLQ-C30-Fysiek functioneren en de EQ-5D-5L-VAS gebeurde op basis van een mixed-effect model met herhaalde metingen (MMRM) op dag 100.^[24]

Van de 359 patiënten in de studie zijn van 296 (82%) QoL-gegevens op baseline en 1 ander meetpunt beschikbaar; het gaat om 165 patiënten in de arm met axi-cel en 131 in de arm met SOC. Er waren tussen beide armen in deze QoL-subpopulatie >

5% verschillen in de volgende baselinewaarden, o.a.: in de arm met axi-cel waren minder Europeanen, meer vrouwen, meer met ECOG PS1, meer met HGBL, meer met GCG cellen.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studie. De waarden in beide armen zijn in grote lijnen vergelijkbaar. In de axi-cel arm hebben de patiënten mogelijk een iets betere prognose omdat minder patiënten meer patiënten gunstigere uitgangswaarden hebben voor IPI-score en celtype. Maar dat gaat om kleine verschillen.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

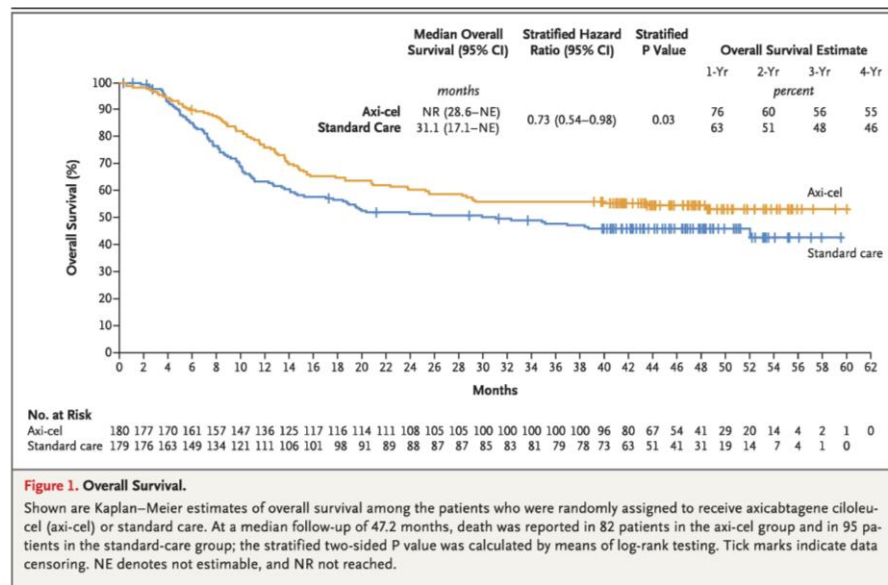
Algehele overleving

In de primaire OS analyse⁵ in de ZUMA-7 studie op basis van ITT waren na een mediane follow-up van 47,2 maanden (range: 39,8-60,0 mnd) 82/180 patiënten (45,6%) in de axi-cel arm en 95/179 patiënten (53,1%) in de SOC-arm overleden; dit betekent een absoluut verschil in sterfte tussen beide armen van 7,5%. De mediane totale overleving was niet bereikt in de axi-cel arm (95% BI 26,6; niet bereikt) en bedroeg 31,1 maanden (95% BI 17,1; niet bereikt) in de SOC arm.^[27]

⁵ De primaire OS analyse was volgens protocol op ITT bereikt na 210 doden óf 5 jaar na randomisatie van de eerste patiënt. In dit geval is het criterium van 5 jaar na randomisatie van de eerste patiënt bereikt, de follow-up was toen mediaan 47,2 (range: 39,8-60,0) mnd.

Standard Care= SOC=sCT (+ HDT en ASCT). In de praktijk onderging 94% van de patiënten in de axi-arm de behandeling met axi-cel. Daarentegen kregen slechts 35% van de patiënten in de SOC arm ook daadwerkelijk een behandeling met ASCT.

Verder bleek na een follow-up van mediaan 24,9 maanden 56% van de patiënten in de SOC arm behandeld met een CAR-T, waaronder axi-cel. In de arm met axi-cel kreeg een kleiner percentage (11%) ASCT als 3L-sequentiebehandeling.



Figuur 9: OS (follow up van mediaan 47,2 mnd)

Axi-cel verbeterde de OS vergeleken met SOC; de gestratificeerde HR op overlijden bedroeg 0,73 (95% BI: 0,54; 0,98).

De OS na 4 jaar wordt geschat op 54,6% (95% BI: 47,0%; 61,6%) met axi-cel en 46,0% (95% BI 38,4%; 53,2%) met SOC; absoluut verschil is 8,6%.

Uitgaande van de PASKWIL criteria voor solide tumoren bij OS (een winst in totale overleving na een mediane follow-up \geq 3 jaar van $>5\%$ of $> 3\%$ én HR $<0,70$) betekent dit een klinisch relevant effect.

In een interim analyse waren na een mediane follow-up van 24,9 maanden 72 patiënten (40%) in de axi-cel arm en 81 patiënten (45%) in de SOC-arm overleden.

Gradeconclusie:

Axi-cel resulteert mogelijk in een klinisch relevante verlaging van de kans op sterfte ten opzichte van SOC. [lage kwaliteit van bewijs]

Er is sprake van *indirect bewijs* omdat de behandeling in de SOC-arm en de vervolgbehandeling in de axi-cel arm in de ZUMA-7 studie verschilt van die in de Nederlandse situatie⁶ en de inclusiecriteria in de studie strenger waren dan in de Nederlandse praktijk. Bijv. door de beperking van de overbruggingstherapie werd de populatie van de studie ingeperkt. Als de in de Nederlandse praktijk gebruikelijke CT-overbruggingstherapie in ZUMA-7 zou zijn toegestaan, zouden meer patiënten met snel progressieve ziekte zijn ingesloten.

Daarnaast is er sprake van *onnauwkeurigheid* omdat de bovengrens van het 95% BI van de mediane OS niet was bereikt in de SOC- en axi-cel arm en omdat de 95% BI's van de geschatte 4 jaars OS van axi-cel en SOC elkaar overlappen.

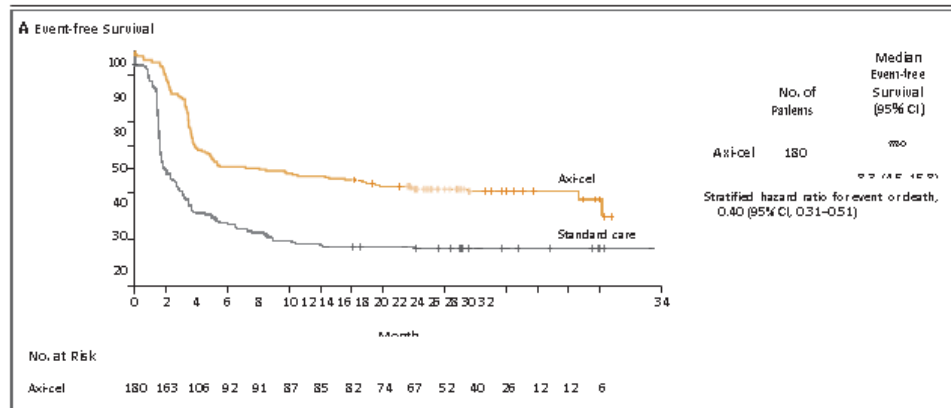
Eventvrije overleving (EFS)

In de primaire EFS analyse in de ZUMA-7 studie hadden na een mediane follow-up van 24,9 maanden 108/180 patiënten (60%) in de axi-cel arm en 144/179 patiënten (80,4%) in de SOC-arm een event⁷ bereikt. De mediane totale tijd tot

⁶ Zie voor de verschillen het FE rapport.

⁷ Event is gedefinieerd door: ziekteprogressie volgens de Lugano Classificatie; overlijden door welke oorzaak dan ook (bepaald door een geblindeerde centrale beoordeling); $< PR$ op dag 150 assessment*; of start van nieuwe lymfeklierkankertherapie.

optreden van event was 8,3 maanden in de axi-cel arm (95% 4,5-15,8) en bedroeg 2,0 maanden (95% BI 1,6-2,8) in de SOC arm.



Figuur 10: Primaire EFS na follow up van mediaan 24,9 mnd

Axi-cel verbeterde de EFS statistisch significant vergeleken met SOC; de gestratificeerde HR (95% BI) op optreden van een event² bedroeg 0,40 (0,31; 0,51).

De EFS na 2 jaar (95% BI) wordt geschat op 41% (33%; 48%) met axi-cel en 16% (11%; 22%) met SOC.

Tabel 3: Opbouw van events in EFS in ZUMA-7 (24,9 mnd mediane FU)^[28]

	Axi-cel n=180	SOC n=179
event	108	144
progressie	82 (76%)	75 (52%)
switch	11 (10%)	63 (44 %)
dood	11 (10%)	6 (4%)
Op dag 150: best respons*	4	0

De grotere hoeveelheid events in de SOC arm vergeleken met die in de axi-cel arm kan grotendeels worden toegeschreven aan vaker switchen van de behandeling; zie tabel 3.

Uitgaande van de PASKWIL criteria 2023 voor solide tumoren voor ziektevrije overleving (HR <0,60) is het effect van axi-cel op de EFS een klinisch relevant effect.

Gradeconclusie:

Axi-cel resulteert mogelijk in een klinisch relevante verlaging van de kans op een event ten opzichte van SOC. [lage kwaliteit van bewijs]

Er is sprake van risico op bias. In de studie was sprake van 'performance bias': De studie was niet geblindeerd en tijdens de follow-up is de geplande zorg in en tussen de armen substantieel gaan verschillen. Door niet geplande cross-over tussen de

Standard Care= SOC=sCT (+ HDT en ASCT). In de praktijk onderging 94% van de patiënten in de axi-arm de behandeling met axi-cel. Daarentegen kregen slechts 35% van de patiënten in de SOC arm ook daadwerkelijk een behandeling met ASCT.

* best respons op dag 150, dit is als de CR of PR op dag 150 niet is bereikt, is ook beschouwd als een gebeurtenis (dit is beoordeeld door een geblindeerd centraal beoordelingsteam).

studie armen, bleek uiteindelijk al na een follow-up van mediaan 24,9 maanden 56% van de patiënten in de SOC arm, behandeld met de huidige 3L- vervolgbehandeling en heeft een CAR-T gekregen waaronder axi-cel. In de arm met axi-cel kreeg een kleiner percentage (11%) ASCT als 3L-vervolgbehandeling. Daarnaast is onduidelijk in hoeverre er sprake was van 'attrition' bias of wel selectieve uitvalbias. In de studie is dit niet duidelijk beschreven. Patiënten wisten welke behandeling ze kregen. Hierdoor staakten mogelijk meer patiënten in de arm met SOC de behandeling al in een vroeg stadium dan in de arm met axi-cel. 5 patiënten in de SOC-arm staakten de behandeling al vóór de interventie met sCT en 7 patiënten na ≥ 1 dosis sCT. Daarentegen staakten geen van de patiënten in de axi-cel arm deze behandeling (fig. 7; bron EPAR p. 39/120). Beide vormen van bias leiden bij de EFS, zoals deze in deze studie is gedefinieerd, mogelijk tot een overschatting van het effect van axi-cel. Ook in de EPAR wordt gesignaleerd dat er in de SOC-arm patiënten zijn die al snel (na inclusie) hebben besloten om geen chemo te willen krijgen vooraf aan SCT maar liever een andere behandeling willen. Dit zou m.b.t. de EFS in het voordeel van axi-cel zou kunnen zijn. Daarnaast is ook sprake van *indirect bewijs* omdat de behandeling in de SOC-arm en de vervolgbehandeling in de axi-cel arm in de ZUMA-7 studie verschilt van die in de Nederlandse situatie⁸ en de inclusiecriteria in de studie strenger waren dan in de Nederlandse praktijk. Bv door de beperking van de overbruggingstherapie werd de populatie ingeperkt.

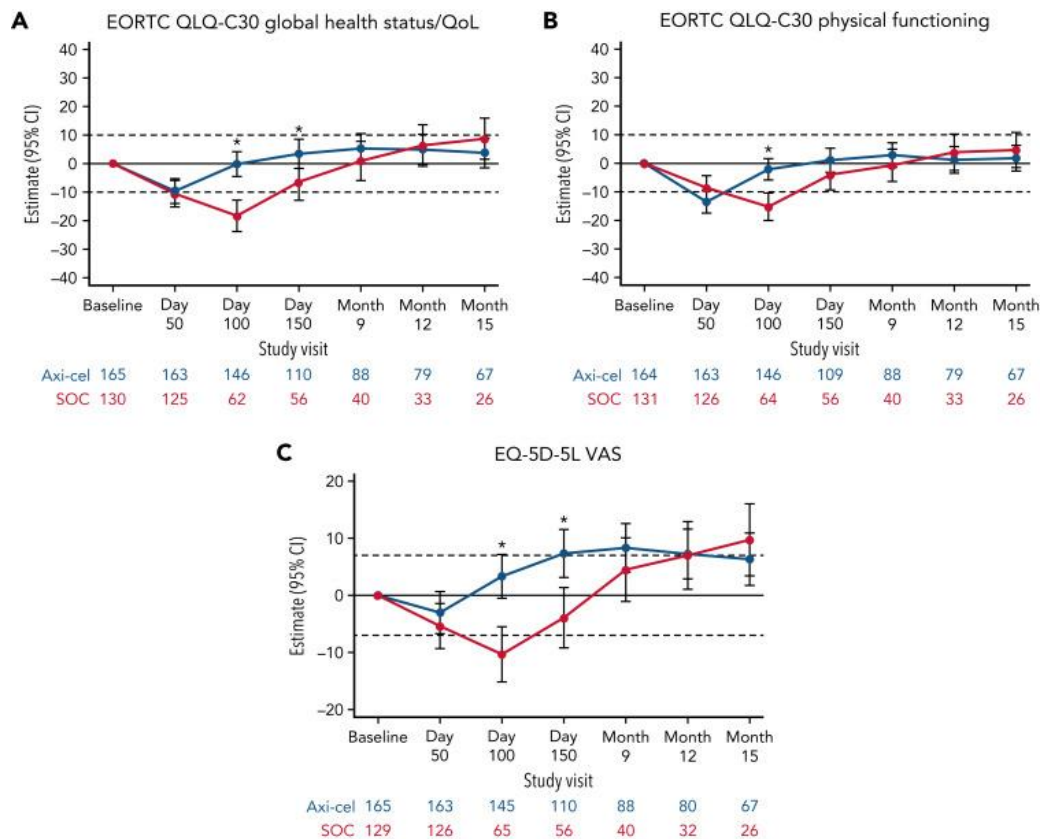
Kwaliteit van leven (QoL)

Op dag 100 en op dag 150 werden er veelal klinisch relevante verschillen gemeten op de QLQ-C30 en de EQ-5D-5L, geanalyseerd in een mixed-effect model met herhaalde metingen (MMRM), allen in het voordeel van axi-cel t.o.v. SOC. Op de eerdere en latere tijdpunten tot maand 24 waren er -gemeten op deze QoL uitkomstmaten- geen statistisch significante verschillen van axi-cel vs. SOC; zie bijlage 6a.

Op dag 100 scoorde axi-cel in het basismodel op de QLQ-C30 Global Health Status naar schatting 18,1 punten (95% BI 12.3, 23.9) meer t.o.v. SOC. Op QLQ-C30 Fysiek functioneren bedroeg het verschil 13,1 punten (95% BI 8.0, 18.2), en op de EQ-5D-5L VAS was het verschil 13,7 punten (95% BI 8.5, 18.8). Op dag 150 scoorde axi-cel in het basismodel op de QLQ-C30 Global Health Status met naar schatting 9,8 punten (95% BI 2.6, 17.0) meer t.o.v. SOC. Op QLQ-C30 Fysiek functioneren bedroeg het verschil 5,1 punten (95% BI -0.9, 11.0) en op de EQ-5D-5L VAS 11,3 punten (95% BI 5.4, 17.1).

Fig. 10 laat zien dat tijdens de behandeling de QoL op de 3 uitkomstmaten in het begin na de behandelingen in beide armen verslechtert, maar dat deze verslechtering in de arm met SOC langer doorgaat. Later verbetert de QoL in beide armen; maar dan bevatten beide armen maar weinig patiënten.

⁸ Zie voor de verschillen het FE rapport.



* $P < 0,05$. Klinisch relevante veranderingen (MICD) werden gedefinieerd als 10 punten voor QLQ-C30 en 7 voor EQ-5D-5L VAS. De horizontale stippellijnen zijn de MICD-grenswaarden voor de gebruikte uitkomstmaten

Figuur 11: Veranderingen op QoL in basismodel van MMRM)^[24]

Gradeconclusie:

Axi-cel resulteert mogelijk in een klinisch relevante betere QoL op dag 100 ten opzichte van SOC [lage kwaliteit van bewijs].

Er is sprake van risico op bias. Naast de al beschreven 'performance bias' is ook sprake van (selectieve) uitvalsbias (=attrition bias). Na een EFS-event was het niet meer een vereiste om de QoL te meten; hierdoor verschillen de uitvallers systematisch van degenen die in het onderzoek blijven. Er zijn voor EQ-5D-5L VAS al op dag 100 disproportioneel minder patiënten in de SOC arm (nl. 65/168) dan in de axi-cel arm (nl. 145/170).

Er sprake van indirect bewijs omdat door de beperking van de overbruggingstherapie de populatie werd ingeperkt en dat –wellicht mede hierdoor– de baselinewaarde op de QLQ-C30 in ZUMA-7 hoger was dan in een vergelijkbare standaardpopulatie^[24]. Daarnaast verschilt de behandeling in de SOC-arm en de vervolgbehandeling in de axi-cel arm in de ZUMA-7 studie van die in de Nederlandse situatie⁹.

3.3.1

Overige overwegingen

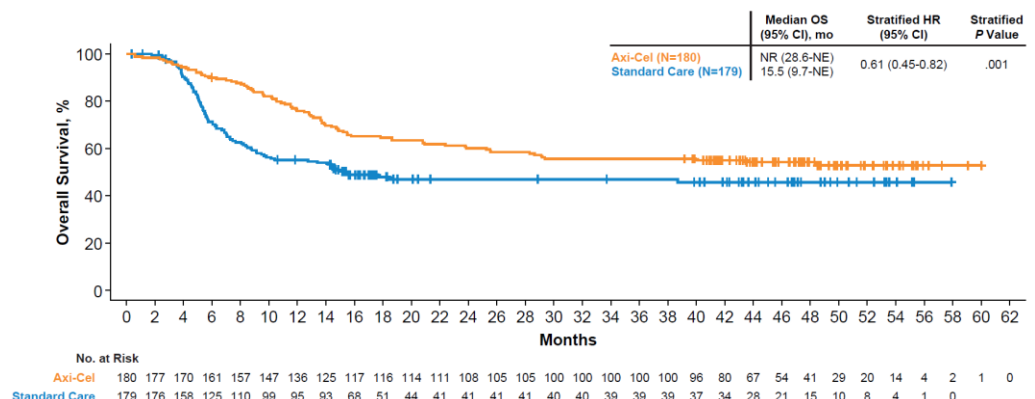
OS gecorrigeerd voor cross-over

In de OS is ook het effect van de vervolgbehandeling meegenomen: na een follow-up van mediaan 24,9 maanden had al meer dan de helft van de patiënten in de

⁹ Zie voor de verschillen het FE rapport.

contolegroep ook al de nu gebruikelijke 3L-behandeling met axi-cel of een andere CAR-T gekregen.

In een vooraf gespecificeerde gevoeligheidsanalyse is OS gecorrigeerd voor het confounding effect van de switch van SOC naar cellulaire immunotherapie (de zgn niet geplande cross over). In deze analyse wordt de mediane totale overleving in de axi-cel arm niet bereikt (95% BI 28,6; niet bereikt) en is deze in de SOC arm 15,5 maanden (95% BI 9,7; niet bereikt); zie fig. 11. De HR is dan gunstiger, nl 0,61 (95% BI 0,45, 0,82), dan in de primaire niet-voor switch-gecorrigeerde analyse (0,73).



Figuur 12: Gecorrigeerde OS (gecorrigeerd voor switch van SOC naar 3L CAR-T)

EFS

EFS is een moeilijk te interpreteren uitkomstmaat waar vrij weinig over bekend is en waarvoor geen vaste definitie is vastgesteld. EFS is in de 1L bij DLBCL een geaccepteerde surrogaat voor OS. In 2L is niet vastgesteld dat EFS een betrouwbare maat is. In de verschillende RCT's naar 2L CAR-T-behandelingen (ZUMA-7, BELINDA (tisa-cel)^[29] en TRANSFORM (liso-cel)^[30]) is EFS bovendien verschillend gedefinieerd. EFS is hier daarom alleen als ondersteunend voor de OS beschreven.

Overbruggingstherapie en generaliseerbaarheid naar Nederlandse populatie

Er is op sommige punten twijfel over de generaliseerbaarheid van de uitkomsten omdat de behandeling in de SOC-arm en de vervolgbehandeling in de axi-cel arm in de ZUMA-7 studie verschilt van die in de Nederlandse situatie¹⁰ en de inclusiecriteria in de studie strenger waren dan in de Nederlandse praktijk. We gaan hier op 2 punten nader in:

1. Mogelijk verschil in inzet en effect van CAR-T in de SOC-arm t.o.v. de huidige inzet van CAR-T in de Nederlandse real world situatie.

Het Zorginstituut heeft de beroepsgroep gevraagd naar Nederlandse *real world* data. O.a. is gevraagd om een inschatting van het percentage patiënten in de Nederlandse praktijk die in 2L uiteindelijk **geen** SCT krijgen (maar wel geschikt waren), en nu in 3L een CAR-T krijgt. De beroepsgroep gaf aan hierover geen gegevens te kunnen overleggen. Voor het met CAR-T behandelde *real world* cohort (Spanjaart 2023) is voor een deel (nl de patiënten gediagnosticeerd na 2018) geen registratie van de behandelingen in de 2L en 3L beschikbaar. Voor in het in 2014-2018 gediagnosticeerde NCR-cohort¹¹ (308 patiënten die zouden voldoen aan de inclusiecriteria van ZUMA-7) was in het grootste deel van de follow-up periode axi-

¹⁰ Zie voor de verschillen het FE rapport.

¹¹ Op verzoek van het Zorginstituut is door de beroepsgroep data uit het NKR register aangereikt. Dit betreft niet gepubliceerde data die niet in het publieke domein is (cohort 2014-18; Pennings 2023).

cel of tisa-cel nog niet commercieel beschikbaar. Slechts 33 van de 308 in 2014-2018 gediagnosticeerde patiënten, heeft vooral in studieverband, CAR-T gekregen. Indien in de *real world* axi-cel in 3L vaker zou worden ingezet dan in de SOC-arm betekent dit mogelijk een onderschatting van het effect in de SOC-arm en een overschatting van het effect in de ZUMA-7 studie. En vice versa is een onderschatting ook mogelijk.

De aan de ZUMA-7 deelnemende centra komen uit verschillende landen waardoor er mogelijk verschillen zullen zijn in de behandeling in de SOC-arm. Voor het effect in de SOC-arm speelt naast de mate van inzet van CAR-T ook de wijze van toediening (o.a. verschil in patiëntselectie, de 'vein-to-vein'-tijd en mogelijk welke CAR-T) in de 3L waarschijnlijk een grote rol. De verwachting is dat door verschillen in vergoeding, andere richtlijnen en andere vormen van patiëntselectie voor CAR-T in de 3L er onderlinge verschillen kunnen zijn in de inzet van CAR-T. Dit betekent dat de behandeling in de SOC-arm gemiddeld genomen anders kan zijn, dan in de Nederlandse situatie nu het geval is. Omdat uit real life data blijkt dat in sommige andere landen de behandeling met CAR-T in 3L minder gunstige uitkomsten heeft, is niet uitgesloten dat er sprake is van een mogelijke onderschatting van het effect in de SOC-arm in ZUMA-7 vergeleken met de Nederlandse situatie in de 3L.

2. Twijfel over de generaliseerbaarheid van de uitkomsten naar patiënten die zich in een stadium van snel progressieve ziekte bevinden of die een slechte prognose hebben door een verschil in overbruggingstherapie

In de ZUMA-7 studie was tussen leukafereze en lymfodepletie-chemotherapie alleen gebruik van corticosteroiden als overbruggingstherapie toegestaan. In de Nederlandse praktijk blijkt dat in de 3L bij 78% van de CAR-T behandelingen overbruggingstherapie is ingezet; bij slechts 17% van de gevallen van overbruggingstherapie ging het alleen om inzet van corticosteroiden.^[16] In de praktijk gebruikelijke ziektemodificerende chemotherapie was daardoor **niet** als overbruggingstherapie toegestaan in de studie. Dit betekent dat in ZUMA-7 personen met een snel progressieve ziekte niet in aanmerking kwamen. In het protocol van ZUMA-7 waren patiënten die dringende therapie nodig hadden voor effecten op de tumormassa uitgesloten.

In ZUMA-7 studie had slechts 7% van de patiënten een ABC genotype LBCL. Van patiënten met een ABC genotype LBCL is bekend dat ze gemiddeld genomen¹² een slechtere prognose hebben. De verwachting bij een normale verdeling is dat evenveel patiënten een ABC genotype hebben als GCB-genotype. Dit wijst op een scheve verdeling. In gevoeligheidsanalyses van ZUMA-7 (fig. 10) is er echter geen aanwijzing voor een geringer effect van axi-cel bij patiënten een ABC genotype LBCL.

De twijfel over de generaliseerbaarheid wordt gevoed doordat in een deels vergelijkbare RCT in 2L met een andere CAR-T behandeling (tisa-cel in de BELINDA-studie^[29]) er vs. SOC geen klinisch relevant verschil in OS of EFS (eveneens op ITT-populatie) naar voren is gekomen. Een van de verschillen tussen beide studies was naast de langere 'vein-to-vein'-tijd (door langere productietijd) voor tisa-cel in de BELINDA studie, de definitie en bepaling van EFS als primair eindpunt ook verschillen in de overbruggingstherapie. In de ZUMA-7 studie was tussen leukafereze en lymfodepletie-chemotherapie als overbruggingstherapie alleen gebruik van corticosteroiden toegestaan. Ziektemodificerende chemotherapie was als overbruggingstherapie **niet** toegestaan. Hierdoor kwamen in ZUMA-7 personen met een dreigende levensbedreigende ziekte niet in aanmerking voor inclusie en waren in het protocol van ZUMA-7 patiënten die dringende therapie nodig hadden

¹² GCB celttype is niet altijd gunstig, bij patiënten met double-hit/triple hit (BCL2/MYC/BCL6 translocatie) is ook sprake van GCB celttype, maar deze patiënten hebben juist een slechtere prognose

voor effecten op de tumormassa uitgesloten. In de BELINDA studie was chemotherapie als overbruggingstherapie **wel** toegestaan en werden personen met een snel progressieve ziekte of *bulky* ziekte wel ingesloten. Volgens een commentaar^[31] bij deze studies is dat mogelijk een verklaring waarom in de BELINDA studie er tussen de armen met lisa-cel en SOC met ASCT geen verschil was in complete respons (CR) en EFS en in ZUMA-7 wel.

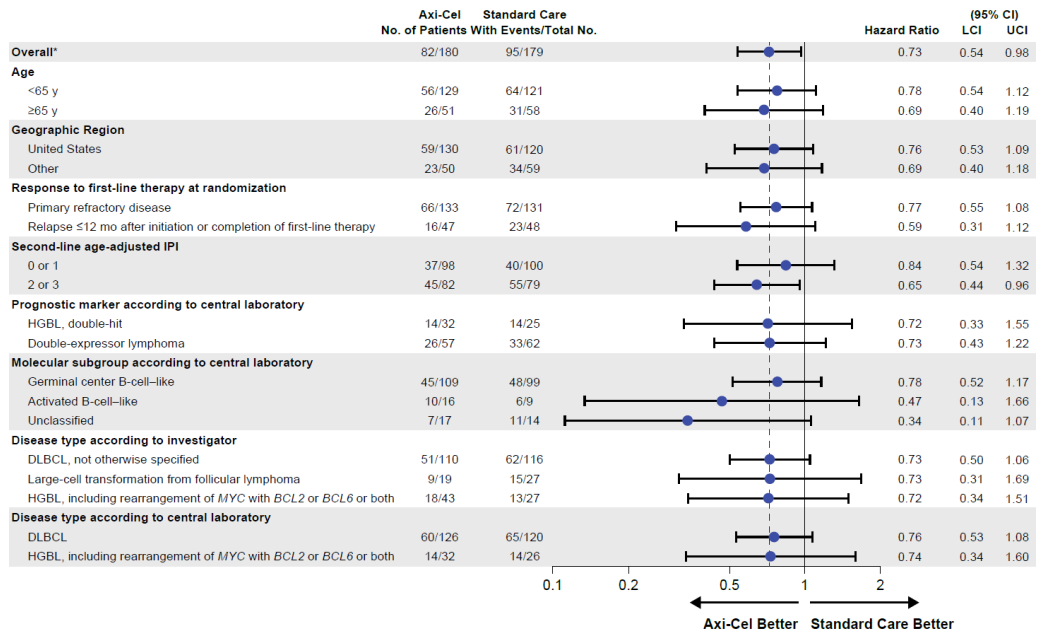
De beroepsgroep meent dat de twijfel over de generaliseerbaarheid op grond van de BELINDA studie niet terecht is. Zij wijst op andere redenen waarom de BELINDA studie geen voordeel liet zien: naast de langere productietijd, waarschijnlijk een minder effectief product, een anders gedefinieerd eindpunt, soms kregen patiënten meerdere soorten chemotherapie in de controle arm, de helft van de patiënten in de CAR-T arm had meerdere overbruggingskuren nodig. Daarnaast wijst de beroepsgroep op de positieve uitkomsten (op EFS en QoL) met een 3^e CAR-T (liso-cel) in de TRANSFORM studie.^[30] In TRANSFORM was net als in BELINDA wel overbruggingstherapie toegestaan, en de uitkomsten komen overeen met die van axi-cel in ZUMA-7. Ook benadrukt de beroepsgroep dat patiënten met zeer snel progressieve ziekte die niet controleerbaar lijkt, in de tumorboard in Nederland ook in 2L niet direct in aanmerking zullen komen voor CAR T-celtherapie.

In deze beoordeling is de bredere twijfel over de generaliseerbaarheid vertaald in een lager vertrouwen in GRADE voor alle uitkomsten op indirect bewijs.

EPAR

De EPAR beschrijft alleen de uitkomsten na een vervolgduur van 24 maanden. De registratie van axi-cel in 2L is gebaseerd op superioriteit op EFS, ORR en CR in de ZUMA-7 studie. De ZUMA-7 populatie bestaat voor 24% uit patiënten met HGBL; dit was voor EMA voldoende om de indicatie niet te beperken tot alleen DLBCL, maar ook te besluiten tot een registratie voor HGBL.

De EPAR wijst erop dat er patiënten zijn die blijkbaar snel (na inclusie) hebben besloten om geen chemo te willen krijgen vooraf aan SCT en in plaats daarvan kiezen voor een andere behandeling. Omdat dat vaker voorkwam in de SOC-arm dan in de axi-cel arm valt dit verschil gemeten op de EFS in het voordeel uit van axi-cel. De conclusie van de EMA in de EPAR is dat deze disbalans echter geen invloed heeft op de OS en dat de invloed op de EFS niet zo groot wordt ingeschat dat dit het gunstige effect van axi-cel op de EFS in twijfelachtig zou maken. De EPAR meent dat er geen reden is voor uitbreiding van de indicatie naar patiënten met een relaps \geq 12 maanden op de 1L behandeling.



Figuur 13: OS in voorafgespecificeerde subgroepen in ZUMA-7 na follow-up van 46,2 mnd

Voorafgespecificeerde subgroepenanalyses

Uit voorafgespecificeerde subgroepenanalyses (fig. 12) zijn er geen aanwijzingen voor een opvallend groter of geringer effect van axi-cel in een bepaalde subgroep. Zo is de effectiviteit van axi-cel op de OS bij patiënten met een hogere IPI-waarde, een hogere leeftijd (≥65 jaar) en met prognostische markers niet minder dan bij patiënten met lager risico.

3.3.2

Patiënten die niet-fit zijn voor ASCT maar wel-fit voor CAR-T

Gezien er in de ZUMA 7 studie wordt gerandomiseerd naar ofwel CAR-T ofwel ASCT, zijn logischerwijs alleen patiënten geïncludeerd die in aanmerking komen voor ASCT (en CAR-T). De registratiehouder vraagt specifiek vergoeding aan voor patiënten volgens de inclusiecriteria van de ZUMA-7 studie, namelijk die in aanmerking komen voor ASCT (ASCT-fit).

Zoals beschreven is er ook een deel patiënten wat in de 2L in Nederland- niet in aanmerking komt voor ASCT, omdat ze bijvoorbeeld te oud (>70) zijn of niet fit genoeg voor ASCT. Deze patiënten kunnen momenteel behandeld worden met o.a. Pola-BR en kunnen in 3L alsnog in aanmerking komen voor CAR-T wanneer ze daar voldoende fit voor zijn (CAR-T-fit). De beroepsgroep pleit ervoor het criterium ASCT-fit niet aan te houden voor de behandeling met CAR-T in 2L. Argumenten hiervoor zijn:

- Voor 2L geldt dat patiënten volgens de Nederlandse richtlijnen alleen in aanmerking komen voor ASCT wanneer zij ≤70 jaar en voldoende fit zijn. In 3L komen de patiënten voor CAR-T in aanmerking volgens het eerder genoemde protocol middels beoordeling van de tumorboard. De criteria voor het in aanmerking komen voor CAR-T (CAR-T fit) zijn anders dan de criteria voor het in aanmerking komen van ASCT (ASCT-fit). Onder andere geldt er voor de behandeling met CAR-T geen leeftijdsrestrictie en zijn de fitheidscriteria iets

anders. Het is belangrijk om op te merken dat een deel van de patiënten die in de 2L niet fit zijn voor ASCT in de 3L alsnog met CAR-T worden behandeld. Dat in 2L deze patiënten nog moeten wachten tot 3L om in aanmerking te komen voor een mogelijke curatieve CAR-T behandeling acht de beroepsgroep niet ethisch. Het toegekende EMA label is niet beperkt tot patiënten die fit genoeg zijn voor ASCT. Uit door de beroepsgroep aangereikte IKNL data¹³ blijkt dat ongeveer 70% van de patiënten behandeld met non-intensieve regimes in de 2L, 70 jaar of ouder was. Dit betekent dat 70% van deze populatie niet ASCT-fit is op grond van leeftijd en 30% op grond van comorbiditeit of het niet kunnen mobiliseren van stamcellen.

- Niet in alle landen geldt dat patiënten op basis van hun leeftijd worden uitgesloten voor ASCT. Daarom zijn in de direct vergelijkende ZUMA-7 studie met axi-cel ook patiënten >70 jaar geïnccludeerd. In de ZUMA-7 studie was bij randomisatie 30% van de patiënten ≥65 jaar in een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse. Uit een gepubliceerde post-hoc analyse^[32] bleek dat 14% van de geïnccludeerde patiënten ≥70 jaar was.
- Uit subgroepanalyses blijkt er geen verschil in uitkomsten van het effect van axi-cel op overleving gemeten naar leeftijd en naar fitheid; zie fig. 12. In de subgroepanalyse (fig. 12) naar leeftijd zijn er geen aanwijzingen dat het effect van axi-cel op de OS bij patiënten < 65 jaar verschilt van dat van patiënten van 65 jaar en ouder. In de gepubliceerde post-hoc sub-groep analyse bij patiënten ≥70 jaar is het effect mogelijk groter dan bij patiënten ≤ 70 jaar (op de OS, EFS en PFS)^[32]; zie bijlage 6a.
- De beroepsgroep geeft aan dat hoewel in de eigen richtlijn patiënten >70 jaar zijn uitgesloten van ASCT, in de Nederlandse praktijk fitte patiënten >70 jaar na individuele beoordeling wel met ASCT worden behandeld. De leeftijdsgrens van 70 jaar voor ASCT uit de lymfoomrichtlijn blijkt in Nederland geen harde grens te zijn. Uit door de beroepsgroep overlegde IKNL data blijkt 7% van de betreffende patiënten > 70 j.
- Uit *observationele en real world data* cohorten zijn aanwijzingen dat bij patiënten die niet fit zijn voor ASCT, de effectiviteit (OS en PFS), toxiciteit en de tolerantie van CAR-T (mogelijk) vergelijkbaar is als bij patiënten die wel fit zijn voor ASCT. Uit een 'real life cohort' van patiënten in de UK in ≥3L blijkt dat van patiënten die niet fit waren voor ASCT, de effectiviteit (OS en PFS), toxiciteit en de tolerantie van CAR-T vergelijkbaar waren als bij patiënten die wel fit waren voor ASCT.^[33] In een éénarmige open studie (ALYCANTE) van axi-cel in de 2L bij 62 patiënten met R/R LBCL (mediane leeftijd 70 jaar, 49-81 jaar), die niet voor ASCT in aanmerking kwamen, waren aanwijzingen voor een mogelijk gunstig effect. Het primaire eindpunt werd bereikt: de 'complete metabolic response' was na 3 maanden 71.0% (95% BI, 58.1-81.8%) versus 12% met SOC (=2L chemo-immunotherapie) gebaseerd op historische controles. Na een mediane follow-up of 12.0 maanden (range 2.1-17.9), was de mediane PFS 11.8 maanden (95% BI 8.4-niet bereikt) en de OS niet bereikt.^[34]

De beroepsgroep is daarom overtuigd van de meerwaarde van CAR-T voor deze subgroep en meent dat het daarom niet terecht is om patiënten op grond van hun leeftijd uit te sluiten van CAR-T in 2L; de fitheid van de patiënt zou bepalend moeten zijn, net zoals nu het geval is in de 3L.

Het Zorginstituut heeft de argumenten hiervoor zorgvuldig gewogen. Hierin is ook de input van de belanghebbende partijen uit de consultatieronde en de input van de

¹³Op verzoek van het Zorginstituut is door de beroepsgroep data uit het NKR register aangereikt. Dit betreft niet gepubliceerde data die niet in het publieke domein is (cohort 2014-18; Pennings 2023).

WAR meegenomen. Het Zorginstituut meent dat er voldoende argumenten zijn om te kunnen stellen dat axi-cel ook bij patiënten die (volgens de Nederlandse criteria) niet in aanmerking komen voor ASCT in de 2L -maar wel voor CAR-T- werkzaam is. De registratiehouder wilde de PICO echter niet met deze subgroep verbreden. De registratiehouder gaf als argumentatie dat axi-cel bij deze patiënten niet-fit voor ASCT -maar wel voor CAR-T- nog onvoldoende is onderzocht om een vergelijking te kunnen maken met de huidige standaard- of gebruikelijke behandeling voor deze subgroep. Er is daardoor niets te zeggen over de relatieve effectiviteit van axi-cel versus de behandelingen in de tweede lijn die geen ASCT betreffen (o.a. POLA-BR). Daarnaast is een studie bij niet-ASCT-fitte patiënten goed uitvoerbaar en mogelijk. Voor axi-cel loopt een dergelijke studie in 2L bij patiënten die niet geschikt zijn voor ASCT. Met een andere CAR-T (liso-cel in de PILOT trial) is in 2L een dergelijke studie al uitgevoerd.^[35] Daarom is voor *patiënten in 2L niet fit voor ASCT, na uitvoerige afweging door het Zorginstituut*, op dit moment geen uitspraak mogelijk of axi-cel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

3.4 Ongunstige effecten

De EPAR en de SmPC van axi-cel vermelden de bijwerkingen die optraden in de ZUMA-7 studie en in andere RCT's met axi-cel. De meest belangrijke en frequente bijwerkingen waren CRS (93%), encefalopathie (60%) en infecties (40%). De meest frequente ($\geq 5\%$) ernstige bijwerkingen waren encefalopathie (22%), infecties met niet-gespecificeerde pathogenen (15%), bacteriële infecties (6%), virusinfectie (6%), febriële neutropenie (5%) en koorts (5%). De meest frequente ($\geq 5\%$) bijwerkingen van graad 3 of hoger waren lymfopenie (99%), leukopenie (95%), neutropenie (94%), anemie (41%) en trombocytopenie (26%), encefalopathie (19%), infecties met niet-gespecificeerde pathogenen (8%), CRS (6%) en bacteriële infectie (5%).

In de ZUMA-7 studie werden de bijwerkingen verzameld vanaf randomisatie tot óf dag 150 óf tot de start van een nieuwe lymfoombehandeling. Optreden van ernstige bijwerkingen werd in beide armen wel langer gemeten; nadere informatie over de duur en de methodiek is niet gegeven. Over het aantal ernstige bijwerkingen na een vervolgduur van mediaan 46,2 maanden is gerapporteerd in de studie van Westin, 2023^[27]; zie fig. 13.

De gerapporteerde bijwerkingen in de 2L (ZUMA-7) komen in grote lijnen overeen met de bijwerkingen van axi-cel in 3L (ZUMA-1) en een andere CAR-T in de 3L.^[2] Dit bijwerkingenprofiel wordt gekenmerkt door infecties, immuunsysteem-aandoeningen (cytokine-release-syndroom), zenuwstelselaandoeningen en bloed- en lymfestelselaandoeningen. De meest frequent voorkomende ongunstige effecten en meest frequente graad 3-5 ongunstige effecten waarvan aangenomen wordt dat deze gerelateerd zijn aan de behandeling (TEAE's) in 2L zijn vermeld in tabel 4.

Tabel 4: Ongunstige effecten van Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) vergeleken met SOC bij fitte volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie in ZUMA-7^[6]

	axicabtagene ciloleucel (axi-cel)	SOC
meest frequent *	Koorts (92%), hypotensie (41%), hoofdpijn (30%), sinus tachycardie (30%).	Misselijkheid (64%), anemie (49%), vermoeidheid (48%), verlaagd aantal bloedplaatjes (30%), diarree (31%).

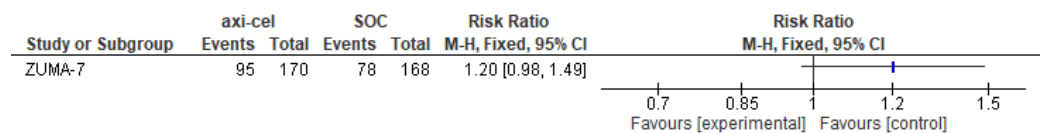
graad 3-5 TEAE's ≥ 10%	Neutropenie (25%), verminderd aantal neutrofielen (12%), encefalopathie (12%), hypotensie (11%).	anemie (37%), verlaagd aantal bloedplaatjes (32%), verminderd aantal neutrofielen (27%), febriele neutropenie (26%), trombocytopenie (21%), verminderd aantal witte bloedcellen (18%), neutropenie (16%), hypofosfatemie (11%), verminderd aantal lymfocyten (11%).
---------------------------	--	---

*TEAE's die ≥ 30% zijn gemeld in ZUMA-7

Incidentie interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten

Ernstige bijwerkingen traden op bij 95/170 (56%) in de arm met axi-cel en bij 78/168 (46%) in de arm met SOC.^[27] Op de RR in fig. 13 (door het Zorginstituut berekend) is dit net niet een statistisch significant verschil.

Een vergelijking van de ongunstige effecten zou betrouwbaarder zijn als deze net als voor de gunstige effecten als HR was gerapporteerd.



Figuur 14: Ernstige bijwerkingen (FU 47,2 mnd)

Gradeconclusie:

Axi-cel resulteert mogelijk in meer ernstige bijwerkingen ten opzichte van SOC; bij een deel van de patiënten is dit een klinisch relevant verschil. Daarnaast kan niet uitgesloten worden dat bij enkele patiënten met axi-cel minder bijwerkingen optreden dan bij SOC. [lage kwaliteit van bewijs]

Er is sprake van *indirect bewijs* omdat door de beperking van de overbruggingstherapie de populatie werd ingeperkt. Als de in de praktijk gebruikelijke CT-overbrugginstherapie in ZUMA-7 zou zijn toegestaan, hadden in de studie meer patiënten met snel progressieve ziekte gezeten. Het is niet uitgesloten dat de verhouding in het optreden van ernstige bijwerkingen in beide armen, dan wellicht anders had gelegen. Ook is hier onzekerheid door de niet geplande cross-over verdisconteerd, en onduidelijkheid over de methodiek en duur van meten van de ernstige ongunstige effecten.

Er is sprake van *onnauwkeurigheid*, want het 95% BI doorkruist de defaultwaarde van 1,25.

3.4.1

Overige overwegingen

Omdat het in beide armen gaat om een eenmalige behandeling is het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten niet een relevante uitkomst.

EPAR.

De EPAR concludeert dat de risico's en de bijwerkingen die toegeschreven kunnen worden aan de behandeling van axi-cel vergelijkbaar zijn met de bijwerkingen die van axi-cel en andere CAR-T's al bij de andere indicaties zijn beschreven.

Cytokine-release-syndroom (CRS)

De meest frequente symptomen van CRS zijn pyrexie, hypotensie, hypoxie, tachycardie en rillingen. Ernstige bijwerkingen die zich kunnen voordoen als CRS zijn onder andere acuut nierletsel, atriumfibrilleren, ventriculaire tachycardie, hartstilstand, hartfalen, capillairleksyndroom, hypotensie, hypoxie en

hemofagocytair lymfohistiocytose/macrofaagactivatiesyndroom.^[2]

Secundaire maligniteiten

In een FDA alert wordt gewezen op meldingen van T-cel lymfoom na CAR-T celtherapie; de EMA en FDA adviseren om patiënten na behandeling met een CAR-T levenslang te controleren op optreden van secundaire maligniteiten.^[36, 37]

3.5

Ervaring

De ervaring met Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Ervaring met axicabtagene ciloleucel (axi-cel) vergeleken met SOC (incl. BEAM+ASCT)

	<i>axicabtagene ciloleucel (axi-cel)</i>	<i>SOC (incl. BEAM+ASCT)</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		x

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid van axi-cel is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste items over de toepasbaarheid van axi-cel.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor dimethylsulfoxide (DMSO) of gentamicine. (Axi-cel infusievloeistof bevat DMSO en kan resterend gentamicine bevatten.) DMSO en resterend gentamicine in de infusievloeistof kunnen een anafylactische reactie veroorzaken bij parenterale toediening.

Specifieke groepen

De veiligheid en werkzaamheid van axi-cel bij kinderen en adolescenten <18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

-Er is beperkte 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-celmyelofonie.

-Het is niet bekend of axi-cel wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens of wordt overgedragen op het kind dat borstvoeding krijgt.

Interacties

Er zijn geen onderzoeken naar interacties met axi-cel uitgevoerd.

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

Waarschuwingen en voorzorgen

Redenen om behandeling met axi-cel uit te stellen zijn:

- Onopgeloste ernstige bijwerkingen (in het bijzonder pulmonaire bijwerkingen, cardiale bijwerkingen of hypotensie) van voorgaande chemotherapieën.
- Actieve infectie die niet onder controle is.
- Actieve graft-versus-host ziekte (GVHD).

Cytokine-release-syndroom

De volgende voorzorgsmaatregelen zijn nodig:

-beschikbaarheid van tocilizumab en noodapparatuur voor het geval dat CSR optreedt.

-dagelijkse controles gedurende 10 dagen na infusie 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; zie de SmPC. 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.

Neurologische bijwerkingen

Controle op neurologische bijwerkingen dient te gebeuren zoals beschreven bij de controles op CRS. Ook zijn voor de neurologische bijwerkingen vergelijkbare behandelingsalgoritmen ontwikkeld

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

De patiënt moet gescreend worden op HBV, HCV en HIV voorafgaand aan afname van cellen voor verwerking. 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.

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.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van axicabtagene ciloleucel (axi-cel) is weergegeven in tabel 6. Axi-cel heeft een voorbehandelingstraject van aferese en lymfodepletie chemotherapie. Geaferereerde cellen moeten direct gekoeld vervoerd worden naar de productiesite. De productie en vrijgave van axi-cel duurt gewoonlijk 3-4 weken.

Tabel 6: Gebruiksgemak van axicabtagene ciloleucel (axi-cel) vergeleken met SOC (incl. BEAM+ASCT)

	<i>axicabtagene ciloleucel (axi-cel)</i>	<i>SOC (incl. BEAM+ASCT)</i>
Toedieningswijze	Na aferese en productie axi-cel: dispersie voor infusie	invasief én intensief voortraject
Toedieningsfrequentie	eenmalig	eenmalig

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Voor patiënten met r/r DLBCL (≤ 12 maanden) wordt in de Nederlandse praktijk volgens de tot eind december 2023 geldende richtlijn bij deze patiënten in de 2L een (poging tot) ASCT gedaan. Na falen van ASCT of een recidief hierop komt in de 3L behandeling met CAR-T (zoals axi-cel) in aanmerking. In de nieuwe richtlijn voor DLBCL (deze is december 2023 op de website van NVvH/HOVON gepubliceerd) ziet de beroepsgroep reeds een plaats voor axi-cel in de 2L bij de behandeling van r/r DLBCL (≤ 12 maanden).

Uit een directe vergelijking van axi-cel met SOC (incl. ASCT) in de 2L bij patiënten met r/r DLBCL (≤ 12 maanden) *die in aanmerking komen voor ASCT* (ZUMA-7) is de conclusie:

- De uitkomsten laten een klinisch relevant verschil zien in het voordeel van axi-cel op de (cruciale) eindpunten: OS, EFS en op de QoL (op dag 100). De onzekerheid rondom al deze uitkomsten is echter groot.
- Na een mediane follow-up van 47,2 maanden bedroeg in de primaire OS-analyse in de arm met axi-cel de sterfte 45,6% vergeleken met 53,1% in de SOC-arm. In de arm met axi-cel werd de mediane totale overleving niet bereikt (95% BI 26,6; niet bereikt). In de arm met SOC bedroeg deze 31,1 maanden (95% BI 17,1; niet bereikt). Omdat de interventie (axi-cel) de gebruikelijke behandeling (een CAR-T zoals axi-cel) is in 3L, konden patiënten de interventie als vervolgbehandeling in 3L ontvangen.
- Al na een follow-up van mediaan 24,9 maanden had meer dan de helft van de patiënten in de controlegroep (SOC) de nu gebruikelijke 3L-behandeling met axi-cel of een andere CAR-T hadden gekregen. Dit kan aan ene kant worden beschouwd een verdunning van het gemeten effect op de OS. Aan de andere kant is dit het logische gevolg van de plaats van CAR-T, ook in de nu nog gelden richtlijnen.
- Axi-cel geeft mogelijk meer ernstige bijwerkingen ten opzichte van SOC; De kwaliteit van bewijs is laag.

Voor de afweging of de toename in gunstige effecten in de direct vergelijkende studie opweegt tegen de toename in ernstige bijwerkingen is de 'quality-adjusted time without symptoms or toxicity' (Q-TWiST)-methode gebruikt als een handvat.^[38] Hierin wordt onderscheid gemaakt in 3 stadia:

1. De tijd met graad 3 ongewenste effecten vóór het optreden van het event zoals gedefinieerd in de EFS-analyse (TOX);
2. de tijd zonder ernstige toxiciteit vóór het event (TWiST); en
3. De tijd na het event (REL).

De Q-TWiST werd berekend als een gewogen som van de gemiddelde TOX-, TWiST- en REL-waarden vermenigvuldigd met status-specifieke kwaliteit van leven (QoL)-gebruiksscores. De conclusie van deze methode was dat bij een mediane follow-up van 23,5 maanden patiënten in de axi-cel arm een significant langere tijd zonder ernstige toxiciteit hebben vóór het event dan in de SOC-arm, met een gemiddelde TWiST-duur van resp. 11,18 maanden versus 5,39 maanden. De gemiddelde TOX was 1,16 maanden versus 0,74 maanden, en de gemiddelde REL was 6,02 maanden versus 10,66 maanden. De voor kwaliteit gecorrigeerde overleving was in deze methode significant groter voor axi-cel vs. SOC. Een nadeel van deze Q-TWiST methode is dat deze zwaar leunt op de EFS en op de gehanteerde definitie ervan.

Argumenten die pleiten voor een meerwaarde van axi-cel in de 2L bij patiënten met r/r DLBCL (≤ 12 maanden) *die in aanmerking komen voor ASCT t.o.v. SOC*:

- De onzekerheid in de uitkomsten wordt niet herkend door de beroepsgroep: uit Nederlandse IKNL-real-world-data¹⁴ blijkt dat voor patiënten met r/r DLBCL (≤ 12 maanden) de baselinewaarden, het percentage patiënten dat aan ASCT toekomt en de uitkomsten in grote lijnen vergelijkbaar (slecht) zijn als die in de SOC-arm in de ZUMA-7 studie. De beroepsgroep zal net als nu in 3L ook in 2L patiënten eerst in de tumorboard beoordelen, waardoor patiënten met een snel progressieve ziekte niet direct in aanmerking komen voor axi-cel.
- De groep waarvoor in de 2L een meerwaarde wordt geclaimd – patiënten die resistent/refractair waren voor de 1L immuno-chemotherapie of met een recidief ≤ 12 maanden hierop- is een subpopulatie die op voorhand niet chemogevoelig is. Bij patiënten met een recidief > 12 maanden is de kans groter dat zijn deze wel chemogevoelig zijn. In deze populatie gaat de voorkeur van de HOVON in de nieuwe richtlijn nog steeds uit naar ASCT.
- Netto zorgde verschuiving van de inzet van axi-cel naar de 2L vergeleken met uitstel van behandeling met axi-cel naar de 3L na een mediane follow-up van 47,2 maanden voor een absolute vermindering in sterfte van 7,5%. Dit effect betekent op basis van de PASKWIL criteria voor solide tumoren een klinisch relevant verschil. Ook betekende de inzet van axi-cel naar de 2L een klinisch relevant gunstig effect op de kwaliteit van leven op dag 100.
- Hoewel axi-cel in deze populatie mogelijk meer ernstige bijwerkingen ten opzichte van SOC geeft, is dit erg onzeker. Daarnaast zijn in een integratie/afweging-methode van gunstige en ongunstige effecten (Q-TWiST methode) de gunstige effecten dominant gebleken. De voor kwaliteit gecorrigeerde overleving was in deze methode significant groter voor axi-cel vs. SOC.

Het Zorginstituut is op grond van bovenstaande argumenten voldoende overtuigd dat axi-cel in de 2L bij patiënten met r/r DLBCL (≤ 12 maanden) *die in aanmerking komen voor ASCT* volgens de inclusiecriteria van de ZUMA-7 studie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Op grond van deze argumenten, heeft het Zorginstituut vertrouwen in een meerwaarde ten opzichte van de huidige standaard behandeling.

Het Zorginstituut meent dat gepast gebruik is gewaarborgd door de in de richtlijn beschreven aanzet voor geprotocolleerde behandeling, waarbij alle patiënten worden besproken in de landelijke CAR T-celtumorboard, zoals nu ook al gebeurt bij de 3L behandeling met axi-cel.

Patiënten die niet-fit zijn voor ASCT maar wel fit voor CAR-T:

In de nieuwe richtlijn voor DLBCL (december 2023) formuleert de beroepsgroep een plaats voor axi-cel in de 2L bij de behandeling van r/r DLBCL (≤ 12 maanden) bij alle patiënten die in aanmerking komen voor CAR-T. Dit betreffen dus ook patiënten die volgens de Nederlandse criteria niet in aanmerking zouden komen voor ASCT (o.a. omdat ze ouder zijn dan 70 jaar).

Omdat de registratiehouder geen bredere claim heeft uitgewerkt dan de populatie in de ZUMA-7 studie, is de groep met niet-ASCT-fit maar wel CAR-T fit niet expliciet meegenomen in de GRADE-analyse en -waardering. Wel heeft het Zorginstituut de argumenten van de beroepsgroep voor extrapolatie naar deze subgroep in deze beoordeling opgenomen en gewogen. Het Zorginstituut meent dat er voldoende

¹⁴Op verzoek van het Zorginstituut is door de beroepsgroep data uit het NKR register aangereikt. Dit betreft niet gepubliceerde data die niet in het publieke domein is (cohort 2014-18; Pennings 2023).

argumenten zijn om te kunnen stellen dat axi-cel ook bij patiënten die (volgens de Nederlandse criteria) niet in aanmerking komen voor ASCT in de 2L -maar wel voor CAR-T- werkzaam is. Er is echter niets te zeggen over de relatieve effectiviteit van CAR-T versus de behandelingen in de tweede lijn die geen ASCT betreffen (o.a. POLA-BR). Daarnaast is een studie bij niet-ASCT-fitte patiënten goed uitvoerbaar en mogelijk. Voor axi-cel loopt een dergelijke studie in 2L bij patiënten die niet geschikt zijn voor ASCT. Met een andere CAR-T (liso-cel in 2L de PILOT trial) is een dergelijke studie al uitgevoerd. Daarom is op dit moment voor *patiënten in 2L niet fit voor ASCT* geen uitspraak mogelijk of axi-cel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het eindoordeel wordt daarmee dat niet wordt voldaan aan de stand van de wetenschap en praktijk.

4.2 **Eindconclusie**

Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) bij fitte volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie die in aanmerking komen voor ASCT volgens de inclusiecriteria van de ZUMA-7 studie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Er sprake van een meerwaarde ten opzichte van de standaard behandeling, SOC (inclusief ASCT).

De inzet van axi-cel bij volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie patiënten, en die in 2L **niet** in aanmerking komen voor ASCT, voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Om de behandeling met axicabtagen ciloleucel voor alle in aanmerking komende patiënten mogelijk te maken is er een centrale registratieprocedure en wordt de indicatie in landelijk overleg besproken. Meer informatie over de aanvraagprocedure en in-/exclusiecriteria voor [DLBCL-behandeling met Yescarta](#) is te vinden via [hovon.nl](#).

Zie voor de behandeling van diffuus grootcellig B-cel [non-Hodgkinlymfoom of folliculair lymfoom](#) de geldende behandelrichtlijnen op [hovon.nl](#).

5.2 Nieuw advies

Idem.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juli 2023 met de volgende zoektermen:

(DLBCL OR "lymphoma, large b cell, diffuse/drug therapy"[MeSH Major Topic]) AND (relapsed OR refractory) AND (Yescarta OR (axicabtagene ciloleucel)) AND (ASCT OR "Transplantation, Autologous"[MeSH] OR "Stem Cell Transplantation"[MAJR])

OR

DLBCL OR "lymphoma, large b cell, diffuse/drug therapy"[MeSH Major Topic]) AND (relapsed OR refractory) AND (Yescarta OR (axicabtagene ciloleucel))

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
<p>ZUMA-7 (NCT03391466^[39])</p> <p>Westin 2023^[27] Westin 2023a^[32] Locke 2022^[28] Elsawy 2022^[24] Kersten 2023^[38]</p> <p>(VS, Canada, Israel, Australië, en Europa)</p>	<p>RCT openlabel fase 3</p> <p>FU: tot 5 j. Patiënten met ≥ 1 dosis axi-cel, gaan over naar een langetermijn-follow-upstudie (LTFU) van in totaal 15-j. in KT-US-982-5968.</p> <p>Lopende studie; deel resultaten verwacht in jan 2035</p>	<p>$n = 359$</p>	<p>Volwassenen (59 j; 21-81 j) met r/r^a DLBCL- en HGBL- ziektesubtypes gebaseerd op de WHO-classificatie 2016, en waar alle patiënten eerstelijns rituximab en op antracycline gebaseerde chemotherapie hadden gekregen.</p>	<p>Axi-cel: 2×10^6 CAR-T Cells/kg als enkele infusie na lymfodepletie-chemotherapie (gedurende 3 d. i.v. cyclophosphamide (500 mg/m²/dag) en fludarabine (30 mg/m²/dag)).</p> <p>SOC: 2 tot 3 cycli standaard (salvage)chemo-immunotherapie [R-ICE, R-DHAP of R-DHAX, R-ESHAP of R-GDP] gevolgd door hooggedoseerde therapie (o.a. BEAM) en ASCT</p>	<p>Primair:</p> <ul style="list-style-type: none"> •EFS (tot 5 j). <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> •ORR (tot 5 j). •OS (5 j). •mEFS rate (5 j). •PFS (5 j). •DOR (5 j). •% bijwerkingen (5 j). •Δ in European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 domains (5 j). •Δ EQ-5D-5L European Quality of Life Five Dimensions Five Levels Scale (5 j). •Δ EQ-5D VAS score (5 j).

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Duarte 2023 ^[40]	Geen RCT maar een review
Houot 2023 ^[34]	Open label, fase 2 studie (ALYCANTE), met axicel in 2L bij 62 patiënten met r/r LBCL, die niet geschikt werden geacht voor ASCT. Betreft een andere P dan in de claim, nl. r/r DLBCL (\leq 12 maanden) die in aanmerking komen voor ASCT (ZUMA 7). In ALYCANTE zijn daarnaast ook p. met een remissie $>$ 12 maanden geïnccludeerd.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[41]	2022	Samenvatting van de productkenmerken axicabtagene ciloleucel (axi-cel)
EMA ^[6]	2022	European Public Assessment Report (EPAR) axicabtagene ciloleucel (axi-cel)
HOVON ^[11]	2021	DLBCL Richtlijn
		[nieuwe concept richtlijn, alleen als deze is gepubliceerd bij het uitsturen]

Bijlage 5: Baseline tabel

	ZUMA-7		subgroep ≥ 65j	
	Axi-cel n=180	SOC n=179	Axi-cel n=51	SOC n=58
Leeftijd (jaren), mediaan (range)	58 (21-80)	60 (26-81)	70 (65-80)	70 (65-81)
≥ 65 j (%)	51 (28%)	58 (32%)		
Man (%)	110 (61)	127 (71)	28 (55)	39 (67)
Wit (%)	145 (81)	152 (85)	47 (92)	54 (93)
% primair refractair LBCL	133 (74%)	131 (73%)	37 (73)	39 (67%)
% met recidief ≤ 12 mnd	47 (26%)	48 (26%)	14 (27)	19 (33%)
IPI-score 1-2	41 (23)	33 (18)		
IPI-score 2-3	45%		27 (53)	18 (31)
IPI-score 3-4	139 (77)	146 (82)		
IPI score 2-5				
DLBCL NOS/zonder mogelijke classific. ^a	126 (70%)	120 (67%)	33 (65)	42 (72%)
DLBCL uit FL	19	27		
HGBL met MYC-, BCL2-, en/of BCL6	31 (17%)	25 (14%)	12 (24)	7 (12%)
HGBL NOS	0	1 (1%)		
Celtype : GCB (%)	109 (61%)	99 (55%)	32 (63)	24 (59%)
ABC (%)	16 (9%)	9 (5%)	3 (6)	3 (5%)
CD19 positief	144 (80%)	134 (75%)		
ECOG 0	95 (53)	100 (56)		
ECOG 1 (%)	85 (47)	79 (44)	26 (51)	22 (38)
<i>Tijdens behandeling</i>				
Leukaferese	178	-	100%	-
% dat axi-cel krijgt	170	-	96%	-
Tijd tussen leukaferese en axi-cel	18 d.		25 d.	
% dat start met 2L CT				95%
% dat HDT-ASCT ontvangt	-	36%	-	34%
Cellulaire immunotherapie	-	56%	-	
Crossover naar CAR-T	nee			

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport van axicabtagene ciloleucel (axi-cel) (Yescarta®) bij de behandeling volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie | 10 april 2024

Overbrugging corticosteroïdbehandeling	60 (33%)	n/a		n/a
Overbrugging chemotherapie	-			

- n/a, niet beschikbaar of n.v.t.

^a door het centrale laboratorium; ziektesubtypen werden anders gedefinieerd door de onderzoekers (EPAR p 44,45).

Bijlage 5a: Definities in de studies met CAR -T

	ZUMA-7
1L refractaire ziekte	geen volledige remissie na 1L-therapie; personen die intolerant zijn voor 1L-therapie worden uitgesloten. <ul style="list-style-type: none"> Progressieve ziekte (PD) als beste respons op 1L-therapie Stabiele ziekte (SD) als beste respons na ten minste 4 cycli 1L-therapie (bv. 4 cycli R-CHOP) Partiële respons (PR) als beste respons na ten minste 6 cycli en biopsie-bewezen restziekte of ziekteprogressie ≤ 12 maanden na therapie.
1L recidiverende ziekte	CR na 1L-therapie gevolgd door biopsie-bewezen terugval ≤ 12 maanden na 1L-therapie
EFS	Event-vrije overleving: de tijd vanaf de randomisatie in 2 L tot: <ul style="list-style-type: none"> PD volgens de Lugano Classificatie overlijden door welke oorzaak dan ook (bepaald door een geblindeerde centrale beoordeling) < PR op dag 150 assessment* Start van nieuwe lymfeklierkankertherapie *als de CR of PR op dag 150 niet is bereikt, wordt ook beschouwd als een gebeurtenis (dit is beoordeeld door een geblindeerd centraal beoordelingsteam).
mEFS	Gemodificeerde EFS: als EFS, behalve dat het niet bereiken van CR of PR op dag 150 niet wordt beschouwd als een gebeurtenis.
OS	algehele overleving: de tijd vanaf de randomisatie tot het overlijden ongeacht oorzaak
PFS	Progressievrije overleving: de tijd vanaf de randomisatie tot aan ziekteprogressie (PD) volgens de Lugano-classificatie of tot overlijden ongeacht oorzaak
DOR	Duur van respons: de tijd vanaf de eerste respons tot progressie van de ziekte volgens de Lugano Classificatie of overlijden ongeacht oorzaak. Deze wordt alleen gemeten bij patiënten met een ORR
EORTC QLQ-C30	De European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30: een multi-item vragenlijst die de meet: vijf (5) multi-item functionele schalen, drie (3) multi-item symptoomschalen, een (1) globale gezondheidsstatus schaal, en een (1) globale gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL). Elke schaal wordt gemeten van 0 tot 100 na een lineaire transformatie. Hogere scores op de schalen voor functioneren en op de schalen voor globale gezondheidstoestand of globale HRQoL wijzen respectievelijk op een hoger niveau van functioneren en een betere HRQoL, terwijl hogere scores op de symptoomschalen wijzen op een hoger niveau van symptomen.

PD= de vroegste datum van ziekteprogressie. 1L = eerstelijns 2L=tweedelijns

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)
	Allocation concealment (selection bias)
	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	Incomplete outcome data (attrition bias)
	Selective reporting (reporting bias)
	Other bias
ZUMA-7	+
	+
	-
	?
	?
	+
	?

Bij QoL is er daarnaast ook sprake van (selectieve) uitvalsbias (=attrition bias). Na een EFS-event was het niet meer een vereiste om de QoL te meten; hierdoor verschillen de uitvallers systematisch van degenen die in het onderzoek blijven.

Bijlage 6a: Uitkomsten Axi-cel vs. SOC in ZUMA-7

	ZUMA-7		Subgroep ≥ 65 j.		subgroep ≥ 70 j.	
	Axi-cel; n=180/170	SOC; n=179/168	Axi-cel; n=51/49	SOC; n=58/55	Axi-cel; n=24	SOC; n=26
<i>na 47,2 maanden follow up</i>						
OS events: HR (95% BI)	82/180 (45,6%) HR: 0,73 (0,54-0,98)	95/179 (53,1%);				
OS na 4jr, geschat	54,6% (47,0%-61,6%)	46,0% (38,4%-53,2%)				
Ernstige bijwerkingen	95/170 (56%)	78/168 (46%)				
<i>na 24,9 maanden follow up</i>						
EFS(95% BI) in mnd,mediaan HR (95% BI)	8,3 (4,5-15,8) HR: 0,40 (0,31-0,51)	2,0 (1,6-2,8)	21,5 (5,0- NE)	5,0 (2,8-7,3)	5,3 (3,9- NE)	1,7 (1,5-2,8)
EFS -events	72/180 (40%) 108/180 (60%)	35/179 (19,6%) 144/179 (80,4%)				
EFS 24: <i>geschat (95% BI)</i>	41% (95%BI 33-48%)	16% (95%BI 11-22%)				
OS 24 mnd, geschat (%)	61%	52%	64%	50%		
OS(95% BI) in mnd,mediaan			28,6 (23,9-NE)	NR (12,3-NE)	23,9 (12,8-NE)	11,2 (6,1-NE)
PFS(95% BI) in mnd,mediaan	14,7 (5,4-NE)	3,7 (2,9-5,2)	21,5 (5,1-NE)	5,0 (2,8-7,3)	11,4 (4,1-NE)	2,7(1,7-5,0)
ORR/PR (%)	83%	50%	88%	52%		
CR (%)	65%	32%	75%	33%		
AE ≥ graad 3	155/170 (91%)	140/168 (83%)	46/49 (94%)	45/55 (82%)		

NE=niet evalueerbaar AE=bijwerkingen NR=niet bereikt

Bijlage 6b: QoL uitkomsten Axi-cel vs. SOC gerapporteerd in basemodel MMRM (ZUMA-7) [24]

		ZUMA-7 : Δ axi-cel vs. SOC	ZUMA-7 : Δ axi-cel vs. SOC ≥ 65 j
EORTC-QLQ-C30 Global Health (95% BI)	<i>Dag 100:</i> <i>Dag 150:</i> <i>9 mnd:</i> <i>12 mnd</i> <i>15 mnd:</i>	18,1 (12.3, 23.9) 9.8 (2.6, 17.0) 4.4 (-3.3, 12.0) -1.5 (-9.6, 6.6) -4.9 (-13.0, 3.1)	27.5 (16.2, 38.8) 22.5 (8.5, 36.5) 13.4 (0.3, 26.4) 8.1 (-7.2, 23.4) 9.7 (-3.9, 23.2)
EORTC-QLQ-C30 Fysiek functioneren (95% BI)	<i>Dag 100:</i> <i>Dag 150:</i> <i>9 mnd:</i> <i>12 mnd</i> <i>15 mnd:</i>	13,1 (8.0, 18.2) 5.1 (-0.9, 11.0) 3.6 (-2.7, 9.8) -2.7 (-9.8, 4.5) -2.9 (-9.7, 4.0)	15.3 (6.8, 23.7) 11.3 (1.7, 21.0) 13.0 (1.9, 24.2) -0.2 (-14.6, 14.2) 2.5 (-11.7, 16.7)
EQ-5D VAS (95% BI)	<i>Dag 100:</i> <i>Dag 150:</i> <i>9 mnd:</i> <i>12 mnd</i> <i>15 mnd:</i>	13.7 (8.5, 18.8) 11.3 (5.4, 17.1) 3.8 (-2.3, 10.0) 0.3 (-6.3, 6.8) -3.4 (-10.4, 3.6)	9.7 (-3.9, 23.2) - 19.9 (12.1, 27.7) 19.5 (10.0, 29.1) 10.8 (0.1, 21.4)

EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 ns=niet statistisch significant verschil.

Klinisch relevante veranderingen werden gedefinieerd als 10 punten voor QLQ-C30 en 7 punten voor EQ-5D-5L VAS.

In het MM basismodel is gecontroleerd voor respons op 1L (primair refractair, relapse ≤6 mnd, relapse >6 en ≤12 mnd), leeftijd en IPI (0-1 vs 2-3) op baseline.

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking axicabtagene ciloleucel (axi-cel) versus SOC (incl. BEAM+ASCT) bij fitte volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie : GRADE evidence profiel.

Quality assessment							Aantal patiënten		Effect		Zekerheid	Importantie
Aantal studies	Studie-opzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	onnauwkeurigheid	Andere factoren	Axi-cel	SOC (incl. ASCT)	Relatief (95% CI)	Absoluut		
Algehele overleving (OS) (follow-up mediaan 47.2 mnd); klinische relevantiegrens: na minstens 3 jaar mediane follow-up: Δ OS > 5% óf : Δ OS > 3% én HR < 0,70												
1	Gerandomiseerde open studie	Niet ernstig ¹	niet ernstig	ernstig ²	ernstig ³	Niet gevonden ¹	82/180 (45.6%)	95/179 (53.1%)	HR 0.73 (0.54 tot 0.98)	Δ OS: 7,5% (axi-cel vs SOC-	⊕⊕OO Laag	CRUCIAAL
Event Free Survival (follow-up mediaan 24.9 mnd); klinische relevantiegrens HR < 0,60												
1	Gerandomiseerde open studie	ernstig ⁴	Niet ernstig	ernstig ²	Niet ernstig ⁵	Niet gevonden	108/180 (60%)	144/179 (80.4%)	HR 0.40 (0.31 tot 0.51)	mediane EFS axi-cel 8,3 mnd mediane EFS SOC 2,0 mnd	⊕⊕OO Laag	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven op dag 100 (follow-up mediaan 24.9 mnd; gemeten met: EQ-5D VAS; score: 0--100; Beter is aangegeven met hogere waarden); klinische relevantiegrens: Δ 7 punten												
1	Gerandomiseerde open studie	ernstig ⁷	Niet ernstig	ernstig ²	Niet ernstig	Niet gevonden	145	65	-	MD 13.7 hoger (8.5 tot 18.8 hoger)	⊕⊕OO Laag	CRUCIAAL
ernstige bijwerkingen (follow-up med 47,2 mnd) ; klinische relevantiegrens RR 1,25												
1	Gerandomiseerde open studie	Niet ernstig	Niet ernstig	ernstig ⁶	ernstig ⁶	Niet gevonden	95/170 (55.9%)	78/168 (46.4%)	RR 1,20 (0,98 tot 1,49-	93 meer per 1.000 (van 9 minder tot 227 meer) ⁵ -	⊕⊕OO Laag	CRUCIAAL

¹ Er is veel niet-in-studie geplande cross-over. Omdat het gaat om een verschuiving van CAR-T naar 3L is hierbij van belang dat (het effect van) de huidige inzet van CAR-T in *real world* in Nederland overeenkomt met (dat van) de inzet in de SOC-arm. Bij deze uitkomstmaat is daarom niet afgewaardeerd voor risico op bias, maar is de onzekerheid hierover verdisconteerd onder indirect bewijs.

² De behandeling in de SOC-arm en de vervolghandeling in de axi-cel arm in de ZUMA-7 studie verschilt van die in de Nederlandse situatie, en de inclusiecriteria in de studie waren strenger dan in de Nederlandse praktijk. Als bijv. de in de praktijk gebruikelijke CT-overbruggingstherapie in ZUMA-7 zou zijn toegestaan, zouden meer patiënten met snel progressieve ziekte zijn ingesloten.

³ In de SOC- en axi-cel arm was de bovengrens van het 95% BI van de mediane OS niet bereikt. Daarnaast overlappen de 95% BI's van de geschatte 4 jaars OS van axi-cel en SOC elkaar.

⁴ In de studie was sprake van 'performance bias': tijdens de follow-up is de geplande zorg in en tussen de armen substantieel gaan verschillen en ook was bekend welke behandeling een patiënt kreeg. Er was veel niet-in-studie geplande cross-over. Daarnaast is onduidelijk in hoeverre er sprake was van 'attrition' bias of wel selectieve uitvalbias. In de studie is dit niet duidelijk beschreven. Mogelijk staakten door de bekendheid

met de behandel-arm meer patiënten in de arm met SOC de behandeling al in een vroeg stadium dan in de arm met axi-cel: 5 patiënten in de SOC-arm staakten de behandeling al vóór de interventie met salvage CT en 7 patiënten na ≥ 1 dosis salvage CT vergeleken met geen in de axi-cel arm (fig. 7; bron EPAR p. 39/120). Beide vormen van bias leiden bij de EFS, zoals deze in deze studie is gedefinieerd, mogelijk tot een overschatting van het effect van axi-cel.

⁵ er treden meer bijwerkingen op in de axi-cel arm dan in de SOC-arm

⁶ het 95% BI doorkruist de defaultwaarde van 1,25.

⁷ naast 'performance bias' is ook sprake van (selectieve) uitvalsbias (=attrition bias). Na een EFS-event was het niet meer een vereiste om de QoL te meten; hierdoor verschillen de uitvallers systematisch van degenen die in het onderzoek blijven. Er zijn voor EQ-5D-5L VAS al op dag 100 disproportioneel minder patiënten in de SOC arm (nl. 65/168) dan in de axi-cel arm (nl 145/170).

Literatuur

1. ZIN. Pakketadvies sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor volwassenen met recidiverend of refractair DLBCL en PMBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie. 2019. Geraadpleegd op juli 2023 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/03/07/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-axicabtagene-ciloleucel-yescarta>.
2. ZIN. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tisagenlecleucel (Kymriah®) bij r/r/ DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie 2022. Geraadpleegd op juni 2023 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/01/25/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-tisagenlecleucel-kymriah-bij-de-behandeling-van-r-r-dlbcl>.
3. ZIN. Pakketadvies sluisgeneesmiddel polatuzumab vedotin (Polivy) voor de behandeling van r/r DLBCL. 2020. Geraadpleegd op juli 2023 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/12/10/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-polatuzumab-vedotin-polivy-voor-de-behandeling-van-r-r-dlbcl>.
4. ZIN. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tafasitamab (Minjuvi®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2023. Geraadpleegd op juli 2023 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/adviezen/2023/02/15/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-tafasitamab-minjuvi>.
5. VWS. Nr. 846 BRIEF VAN DE MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT. 4 juli 2023. 29 477 Geneesmiddelenbeleid 2023. Geraadpleegd op januari 2024 via <file:///C:/Users/m0a/Downloads/Prijsonderhandelingen%20over%20het%20geneesmiddel%20Minjuvi.pdf>.
6. EMA. EPAR Variation Assessment report Yescarta. Procedure No. EMEA/H/C/004480/II/004. 15 September 2022. EMA/804955/2022. 2022. Geraadpleegd op juni 2023 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>.
7. Sehn LH and Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2021; 384: 842-58.
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 2022; 36: 1720-48.
9. Hawkes EA, Barraclough A and Sehn LH. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2022; 139: 822-34.
10. Hematon. website tekst over DLBCL. Geraadpleegd op juli 2023 via <https://www.hematon.nl/ziektebeelden/lymfeklierkanker/grootcellig-b-cel-lymfoom>.
11. HOVON. DLBCL richtlijn 2021. Geraadpleegd op juni 2023 via <https://hovon.nl/nl/behandelrichtlijnen/lymfoom>.
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. UMCG. hematologie website. Geraadpleegd op juli 2023 via <https://hematologiegroningen.nl/artikelen/difluus-grootcellig-b-cel-non-hogkin-lymfoom-dlbcl/>.
14. IKNL. Cijfers Diffuus grootcellig B-cellymfoom Geraadpleegd op juli 2023 via

- <https://iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie/nkr-cijfers/dlbcl>.
15. NVvH. richtlijn DLBCL. 2023. Geraadpleegd op januari 2024 via <https://publicatie.hematologienederland.nl/richtlijnen/diffuus-grootcellig-b-cel-non-hodgkin-lymfoom/#634aa0edb4b32>.
 16. Spanjaart AM, Pennings ERA, Mutsaers P, et al. The Dutch CAR-T Tumorboard Experience: Population-Based Real-World Data on Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Referred for CD19-Directed CAR T-Cell Therapy in The Netherlands. *Cancers (Basel)* 2023; 15.
 17. Batlevi CL and Younes A. Surrogate end points in lymphoma. *Ann Oncol* 2018; 29: 1622-3.
 18. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, 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. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1066-73.
 19. Zhu J, Yang Y, Tao J, et al. Association of progression-free or event-free survival with overall survival in diffuse large B-cell lymphoma after immunochemotherapy: a systematic review. *Leukemia* 2020; 34: 2576-91.
 20. Assouline S, Wiesinger A, Spooner C, et al. Validity of event-free survival as a surrogate endpoint in haematological malignancy: Review of the literature and health technology assessments. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022; 175: 103711.
 21. NVMO. Over de adviezen. PASKWIL-criteria 2023: adjuvante behandeling. 2023. Geraadpleegd op juli 2023 via <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
 22. Luckett T, King MT, Butow PN, et al. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Ann Oncol* 2011; 22: 2179-90.
 23. Pickard AS, Neary MP and Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
 24. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* 2022; 140: 2248-60.
 25. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139-44.
 26. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-90.
 27. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2023; 389: 148-57.
 28. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 640-54.
 29. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 629-39.
 30. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood* 2023; 141: 1675-84.
 31. Roschewski M, Longo DL and Wilson WH. CAR T-Cell Therapy for Large B-Cell Lymphoma - Who, When, and How? *N Engl J Med* 2022; 386: 692-6.
 32. Westin JR, Locke FL, Dickinson M, et al. Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2023; 29: 1894-905.
 33. Kuhn A, Kirkwood AA, Roddie C, et al. CAR T in patients with large B-cell lymphoma not fit for autologous transplant. *Br J Haematol* 2023; 202: 65-73.
 34. Houot R, Bachy E, Cartron G, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line

- therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. *Nat Med* 2023; 29: 2593-601.
35. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, et al. Lisocabtagene maraleucl as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1066-77.
 36. Prasad V. T-Cell Lymphoma From CAR T-Cell Therapy-A New Safety Notice. *JAMA* 2024.
 37. FDA. FDA Investigating Serious Risk of T-cell Malignancy Following BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies. 2023. Geraadpleegd op januari 2024 via <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-investigating-serious-risk-t-cell-malignancy-following-bcma-directed-or-cd19-directed-autologous>.
 38. Kersten MJ, Qiao Y, Shah R, et al. Quality-Adjusted Time without Symptoms or Toxicity: Analysis of Axicabtagene Ciloleucl versus Standard of Care in Patients with Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. *Transplant Cell Ther* 2023; 29: 335.e1-.e8.
 39. ClinicalTrials.gov. Study of Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucl Compared to Standard of Care Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7). Geraadpleegd op juli 2023 via <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03391466?tab=table>.
 40. Duarte C and Kamdar M. Management Considerations for Patients With Primary Refractory and Early Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2023; 43: e390802.
 41. EMA. SmPC Yescarta. Geraadpleegd op juni 2023 via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:NO::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,121742.



Budgetimpactanalyse van axicabtagene
ciloleucel (Yescarta®) bij de behandeling van
volwassenen met DLBCL en HGBL, dat
recidiveert binnen 12 maanden na of
refractair is voor eerstelijns chemo-
immunotherapie

Voor beoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

Datum 11 april 2024
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022045210
Volgnummer	2023041061
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. P.C.G. Klein Mevr. I.J. Buiten
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Gilead Sciences Netherlands B.V.

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
1.2.1	Behandeling van fitte patiënten in de tweede en derde lijn—6
1.2.2	Behandeling van minder fitte of niet fitte patiënten in de tweede en derde lijn—6
2	Uitgangspunten—9
2.1	Aantal patiënten—9
2.1.1	Marktpenetratie—10
2.1.2	Totaal aantal patiënten—10
2.1.3	Indicatie uitbreiding en risico off-label gebruik—11
2.1.4	Substitutie—11
2.2	Kosten per patiënt per jaar—11
2.2.1	Axi-cel—11
2.2.2	ASCT—14
2.3	Aannames—18
3	Budgetimpactanalyse—19
4	Conclusie—21
5	Referenties—23

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor axicabtagene ciloleucel (axi-cel; Yescarta®) voor de behandeling van volwassen patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL) dat recidiveert binnen 12 maanden na voltooiing van, of dat refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie. HGBL is een variant van DLBCL en wordt in deze BIA dan ook bedoeld als er gesproken wordt over DLBCL patiënten. In de richtlijn van de beroepsgroep wordt eveneens geen onderscheid gemaakt in de behandeling van DLBCL en HGBL.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

1.1 Geregistreeerde indicatie

Axi-cel (Yescarta®) is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL) dat recidiveert binnen 12 maanden na voltooiing van, of dat refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie.^[1]

Axi-cel is reeds sinds 23 augustus 2018 geregistreerd door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) als derdelijns (3L) behandeling van volwassen patiënten met recidief of refractair DLBCL en primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL), beide na twee of meer lijnen systemische therapie. Binnen dit kader heeft het Zorginstituut axi-cel in 2019 beoordeeld. Na prijsonderhandelingen is axi-cel sinds 2020 onderdeel van het basispakket van vergoede zorg. De registratiehouder en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport zijn een prijsarrangement overeengekomen aflopend op 1 januari 2025.^[2]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

DLBCL wordt in Nederland behandeld volgens de behandelrichtlijn 'Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin Lymfoom' die in 2021 is opgesteld door de stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON).^[3] Een versimpelde weergave van deze richtlijn en de voorgestelde plaats van axi-cel staat weergegeven in figuur 1.

Patiënten, die nieuw gediagnosticeerd zijn met DLBCL worden in de eerste lijn in de meeste gevallen behandeld met een combinatietherapie die bestaat uit R-CHOP (rituximab, doxorubicine, vincristine, cyclofosfamide en prednison).^[3] Patiënten met recidiverend of refractair (R/R) DLBCL komen in aanmerking voor een tweedelijnsbehandeling. De behandeling vanaf de 2L hangt af van de fitheid van de patiënt:

- *Fit*: patiënten zonder co-morbiditeit (doorgaans jonger dan 65-70 jaar)
- *Minder fit*: patiënten met enige co-morbiditeit (ECOG score 0-2)
- *Niet fit*: patiënten met ernstige co-morbiditeit (ECOG score 3-4)

1.2.1 Behandeling van fitte patiënten in de tweede en derde lijn

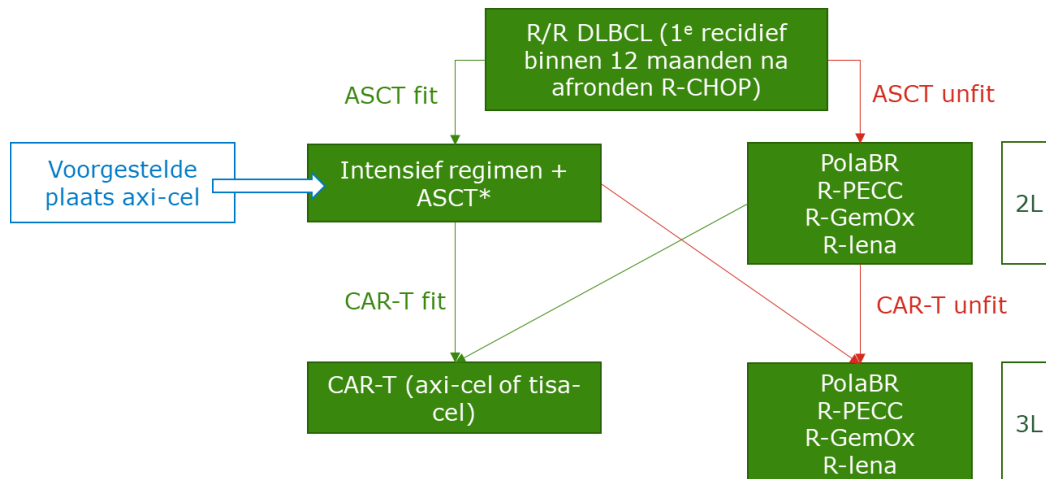
Fitte patiënten worden doorgaans behandeld met een intensief chemotherapie-regime wat indien mogelijk gevolgd wordt door autologe stamceltransplantatie (ASCT). Patiënten die, na een intensief chemotherapie-regime, in aanmerking komen voor ASCT worden daarvoor eerst behandeld met re-inductie chemotherapie. In Nederland worden patiënten ouder dan 70 jaar in principe niet behandeld met hoge dosis chemotherapie en ASCT. Dit komt omdat de tolerantie voor hoge dosis chemotherapie bij patiënten die ouder zijn dan 70 minder is en de risico's op ernstige bijwerkingen en transplantatie-gerelateerde mortaliteit een stuk hoger ligt. Echter, uit een consultatie van het Zorginstituut met de beroepsgroep blijkt dat in de praktijk een klein deel van deze oudere patiënten toch behandeld wordt als ze uitzonderlijk fit zijn. ASCT is in opzet een curatieve behandeling, maar een deel van de patiënten reageren niet op de behandeling of ervaren een recidief. Na falen van de poging tot ASCT of een recidief op de behandeling komen fitte patiënten in de derde lijn in aanmerking voor een behandeling met een Chimeric Antigeen Receptor (CAR)-T (axi-cel of tisa-cel). De patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor een CAR-T worden geëvalueerd door de Nederlandse tumorboard. Deze commissie bestaat uit afgevaardigden van 8 CAR-T centra in Nederland die bepalen of de doorverwezen patiënt geschikt is voor CAR-T.^[4] Patiënten die niet fit genoeg zijn voor CAR-T komen in aanmerking voor dezelfde behandelopties als die van de *minder fitte* en *niet fitte* patiënten in de tweede lijn, zoals hieronder beschreven.

1.2.2 Behandeling van minder fitte of niet fitte patiënten in de tweede en derde lijn

Er is momenteel in de tweede lijn (2L) geen curatieve optie voor patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT. In overleg met de individuele patiënt wordt gekozen voor geen behandeling of een palliatieve behandeling met de mogelijkheid tot behoud van de kwaliteit van leven. In Nederland wordt de R-PECC combinatie (rituximab, lomustine, etoposide, chloorambucil en prednisolon) het vaakst gebruikt, omdat het een oraal toegediende behandeling is met een relatief gunstig veiligheidsprofiel. Andere mogelijkheden voor chemo-immunotherapie zijn R-GemOx (rituximab, gemcitabine, oxaliplatin), BR (bendamustine, rituximab) of R-Lena (rituximab, lenalidomide). Daarnaast is de combinatietherapie polatuzumab vedotin plus bendamustine en rituximab (Pola-BR) op basis van een financieel arrangement in Nederland tot 1 januari 2030 opgenomen in het basispakket.^[5] Wanneer patiënten falen op één van deze behandelingen kunnen ze ook in aanmerking komen voor CAR-T in de derde lijn, indien fit genoeg. Deze patiënten worden ook doorverwezen naar de Nederlandse CAR-T tumorboard.

Het Zorginstituut heeft een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor axi-cel bij fitte volwassenen met DLBCL of HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie die in 2L in aanmerking komen voor ASCT. De argumentatie voor deze conclusie is terug te vinden in het farmacotherapeutisch dossier. In deze BIA wordt daarom rekening gehouden met patiënten die voldoen aan de fitheidscriteria van ASCT (zie §1.2.1). De beroepsgroep heeft echter aangegeven dat CAR-T behandeling een (mogelijk) curatieve optie kan bieden voor patiënten die niet fit genoeg zijn voor ASCT in de 2L, maar wel fit genoeg zijn voor CAR-T in de 2L. De registratiehouder heeft de claim echter niet breder getrokken naar deze subgroep, omdat er onvoldoende data is over de effectiviteit van axi-cel bij deze patiënten. Het Zorginstituut concludeert daarom in het farmacotherapeutisch dossier dat axi-cel voor patiënten die in de tweede lijn niet fit zijn voor ASCT, maar wel fit voor CAR-T niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk (voor argumentatie zie farmacotherapeutisch dossier). In deze BIA wordt wel een inschatting gemaakt om hoeveel patiënten dit gaat, maar ze worden bij de berekening van de budgetimpact buiten beschouwing gelaten.

Figuur 1: Versimpeld behandelingschema refractair/recidief DLBCL (en HGBL)^[3]



**Niet alle patiënten die het intensief regimen volgen komen toe aan de stamceltransplantatie (35,8% in ZUMA-7 kreeg uiteindelijk ASCT). De patiënten die refractair zijn voor de 2L behandeling of een recidief ervaren schuiven door naar de 3L. Anders dan de indicatie voor axi-cel in de 2L, is het tijdstip waarop het recidief heeft plaatsgevonden (voor of na 12 maanden) geen criterium in de 3L.*

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

In deze BIA wordt alleen gerekend met incidente patiënten. Gezien de aard en het beloop van de ziekte wordt aangenomen dat reeds prevalentie patiënten niet behandeld zullen worden met axi-cel in de 2L. Gebaseerd op data van de Nederlandse Kanker Registratie steeg het aantal incidente patiënten met DLBCL naar 1.676 in 2021, maar neemt de incidentie sinds dit jaar weer af. Het Zorginstituut gaat daarom uit van een gemiddelde incidentie van 1.625 diagnoses DLBCL (2020-2022) per jaar.^[6]

Patiënten die voldoen aan fitheidscriteria ASCT

Het Zorginstituut heeft de beroepsgroep geconsulteerd bij het schatten van het aantal patiënten wat in aanmerking komt voor ASCT in de tweede lijn. Hierbij heeft de beroepsgroep gebruik gemaakt van (niet gepubliceerde) data van alle Nederlandse patiënten (n = 6.899) gediagnosticeerd met DLBCL, tFL en PMBCL in de periode 2014-2018, die zijn opgevolgd met een minimale follow-up ≥ 3 jaar vanaf diagnose. De beroepsgroep heeft op basis van deze gegevens aangegeven dat jaarlijks 1.380 (6.899 / 5 jaar) nieuwe patiënten een DLBCL, tFL of PMBCL diagnose krijgen. Het Zorginstituut begrijpt deze redenering, maar de incidentie van DLBCL is gegroeid na 2018. Het Zorginstituut gaat daarom uit van de meest recente cijfers van de NKR (1.625 nieuwe gevallen per jaar), maar neemt wel de overige informatie uit het cohort van 2014-2018 mee. Over vijf jaar tijd kreeg ongeveer 7,6% (n=527) van de 6.899 patiënten die voldeden aan de inclusiecriteria van de ZUMA-7 studie een 2L behandeling. Van deze 527 patiënten zijn 308 patiënten behandeld met salvage chemotherapie met de intentie om over te gaan op ASCT. Deze 308 patiënten komen volgens de beroepsgroep allen in aanmerking voor behandeling met axi-cel in de tweede lijn. Ook waren er nog 33 patiënten geëxcludeerd die al behandeld waren met een CAR-T-therapie o.a. in studieverband. Deze patiënten zouden eveneens in aanmerking komen voor behandeling in de tweede lijn, wat in zijn totaliteit neerkomt op 341 patiënten. In totaal zou 65% (341/527) van de R/R DLBCL patiënten met axi-cel behandeld kunnen worden in de tweede lijn.

Uitgaande van een incidentie van 1.625 DLBCL diagnoses per jaar, komen 124 patiënten ($1.625 * 7,6\%$) per jaar in aanmerking voor een tweedelijns behandeling. Van deze 124 patiënten komen vervolgens **81 patiënten** ($124 * 65\%$) in aanmerking voor axi-cel in de tweede lijn.

Patiënten die niet voldoen aan fitheidscriteria ASCT, maar wel aan fitheidscriteria CAR T

De overige 35% van de patiënten uit het NKR cohort van 2014-2018 zijn behandeld met niet-intensieve regimes. Jaarlijks zou dit gaan om 43 patiënten ($124 * 35\%$). De beroepsgroep geeft aan dat dit met name patiënten van 70 jaar of ouder waren. Van deze patiënten zou ongeveer de helft in aanmerking komen voor behandeling met CAR T in de 2L. Dit komt neer op ongeveer 22 patiënten per jaar. De verdeling van patiënten wat hiervan uiteindelijk of in de 3L CAR-T krijgt of door progressie/dood niet meer aan CAR-T toekomt in de 3L is niet bekend. Er kan dus geen uitspraak gedaan worden over het aantal patiënten die door deze constructie 'te laat' in aanmerking komen voor CAR-T in de 3L. Zoals eerder vermeld worden deze patiënten aantallen verder niet meegenomen in de budgetimpactanalyse, omdat axi-cel voor deze groep niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

2.1.1 Marktpenetratie

De registratiehouder schat in dat de marktpenetratie van axi-cel als 2L behandeling lager uit valt dan die van axi-cel als 3L behandeling. De reden die de registratiehouder hiervoor geeft zijn de toekomstige vergoeding van andere CAR-Ts voor de 2L behandeling van DLBCL patiënten alsmede de toekomstige inzet van CAR-Ts in andere indicaties (ofwel nieuwe indicaties of indicatie uitbreidingen van reeds geïndiceerde middelen). Door bovenstaande redenen verwacht de registratiehouder dat de beschikbare capaciteit in het ziekenhuis voor axi-cel beperkt zal worden. Ook geeft de registratiehouder aan dat naar verwachting niet alle academische behandelcentra direct zullen overstappen naar een CAR-T behandeling. Zo zullen een aantal ziekenhuizen de komende tijd blijven behandelen met ASCT, in plaats van met een CAR-T behandeling. De beroepsgroep schat de marktpenetratie echter in op 80% vanaf het moment van vergoeding vanwege de positieve resultaten van de ZUMA-7 studie t.o.v. de alternatieven en voorziet geen problemen wat betreft de capaciteit in ziekenhuizen. Het Zorginstituut gaat hierin mee en rekent met 80% marktpenetratie vanaf jaar 1 voor nieuwe DLBCL patiënten. Dit betekent dat van de 81 patiënten er uiteindelijk **65 patiënten** behandeld zullen worden met axi-cel in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 van de budgetimpactanalyse.

2.1.2 Totaal aantal patiënten

In tabel 1 staan de patiëntaantallen weergegeven. Voor de berekening van de patiëntaantallen gebruikt het Zorginstituut een aantal correctiefactoren omdat niet alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling ook daadwerkelijk behandeld zullen worden. Zo neemt het Zorginstituut op basis van de ZUMA-7 studie aan dat 95,6% van de patiënten die aanmerking komen voor een behandeling met axi-cel gebruik zal maken van lymfodepletie-chemotherapie bestaande uit een combinatie van fludarabine en cyclofosfamide.^[7] Daarnaast blijkt uit de recent gepubliceerde studie dat in de Nederlandse praktijk ongeveer 91% van de patiënten een infusie met axi-cel krijgt na positieve beoordeling door de landelijke tumorboard.^[4] Het Zorginstituut merkt op dat er verschillen lijken te zijn in de frequentie van toepassing van overbruggingstherapie bij de verschillende CAR T celtherapieën op basis van de registratiestudies. Zo rapporteren Abrahamson et al. dat overbruggingstherapie gebruikt werd door 59% van de patiënten in de TRANSCEND-studie, 92% van de patiënten in de JULIET studie, en 0% in de ZUMA-1-studie omdat dit niet toegestaan was binnen het studieprotocol.^[8] In de ZUMA-7 studie, waarin axi-cel onderzocht werd voor gebruik in 2L DLBCL patiënten had 36,1% van de patiënten gebruik gemaakt van overbruggingstherapie.^[7] Uit de studie van Spanjaart et al. blijkt dat 78% van de Nederlandse patiënten die in de derde lijn behandeld werd met een CAR T celtherapie een overbruggende therapie ontving.^[4]

Tabel 1: Berekening patiëntaantallen axi-cel in 2L

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal incidente patiënten DLBCL	1.625	1.625	1.625
Aantal patiënten met <12 maanden R/R DLBCL (7,6%)	124	124	124
<i>Waarvan niet fit genoeg voor ASCT (35%)*</i>	43	43	43
<i>Waarvan fit genoeg voor ASCT (65%)</i>	81	81	81
Marktpenetratie	80%	80%	80%
Totaal aantal patiënten wat in aanmerking komt voor axi-cel	65	65	65
Patiënten die lymfodepletie chemotherapie ondergaan (95,6%)	63	63	63
Patiënten die axi-cel infusie krijgen (91%)	59	59	59
Patiënten die overbruggings-therapie krijgen (78% van 91%)	46	46	46

*50% van de patiënten die niet fit genoeg zijn voor ASCT, zijn mogelijk wel fit voor CAR-T. Dit gaat ongeveer om 22 patiënten per jaar.

2.1.3 Indicatie uitbreiding en risico off-label gebruik

Op 28 juni 2022 is axi-cel goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor de behandeling van recidief/refractair folliculair lymfoom na drie of meer systemische behandelingen.

Het ligt in de lijn der verwachtingen dat CAR-T behandelingen in de toekomst breder ingezet zullen gaan worden. Dit geldt zowel voor nieuwe CAR-T producten, indicaties alsmede indicatie uitbreidingen van reeds geïndiceerde behandelingen. In de toekomst kan dus verwacht worden dat axi-cel ook voor andere, nieuwe indicaties kan worden ingezet. De budget impact van deze interventie kan dus in de toekomst aanzienlijk hoger worden dan in dit rapport berekend is.

Daarnaast geeft de beroepsgroep aan dat de resultaten voor CAR T behandeling in de 2L beschikbaar zijn van 3 fase III studies. Op basis van de gegevens uit deze studies ziet de beroepsgroep vergelijkbare positieve resultaten op de cruciale uitkomstmaten voor axi-cel (ZUMA-7) en liso-cel (TRANSFORM).^[7, 9, 8] De resultaten van tisa-cel (BELINDA) laten echter geen voordeel zien van deze CAR-T in de 2L.^[10] De beroepsgroep ziet een groepseffect voor axi-cel en liso-cel, maar ziet op basis van de beschikbare gegevens geen plaats voor tisa-cel in de 2L.

2.1.4 Substitutie

Volgens de HOVON-richtlijn uit 2021 ontvangen Nederlandse 2L DLBCL patiënten momenteel een op platina-gebaseerde re-inductie therapie.^[3] In de ZUMA-7 studie zijn de volgende re-inductie therapieën toegepast: R-DHAP (20,7%), R-GDP (23,5%), R-ICE (46,9%) en R-ESHAP (2,8%). Het Zorginstituut merkt op dat deze aantallen niet optellen tot 100% en vraagt zich af wat de overige 6,1% van de ZUMA-7 patiënten gekregen hebben. De registratiehouder heeft een klinisch expert geraadpleegd om te beoordelen of deze verdeling representatief is voor de Nederlands klinische praktijk. Dit bleek niet het geval. Volgens de klinisch expert wordt R-ESHAP niet toegepast in de Nederlandse klinische praktijk. De geraadpleegde expert adviseerde een verdeling van 60% R-DHAP, 30% R-GDP, 10% R-ICE. Het Zorginstituut heeft een verslag van deze expert raadpleging kunnen inzien.

Patiënten die volledig of gedeeltelijk responderen op platina-gebaseerde re-inductie therapieën stappen doorgaans over op een hoge dosis chemo-immunotherapie. Het meest gebruikte conditioneringsschema in Nederland is BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine en melfalan).^[3] Het doel van deze hoge dosis chemo-immunotherapie is om de patiënt klaar te maken voor de ASCT. In de periode van op platina-gebaseerde re-inductie therapie tot de procedure waarbij autologe stamcellen worden getransplanteerd vallen er veel patiënten af. In ZUMA-7 werd slechts 35,8% van de gerandomiseerde patiënten die in aanmerking kwamen voor ASCT behandeld met hoge dosis chemotherapie en kreeg uiteindelijk 34,6% de ASCT. Dit lijkt overeen te komen met de Nederlandse praktijk.^[11]

2.2 **Kosten per patiënt per jaar**

2.2.1 Axi-cel

In deze BIA worden de volgende kosten meegenomen voor axi-cel: apotheekinkoopprijs (AIP), kosten voor overbruggingscorticosteroiden en lymfodepletie-chemotherapie.

Behandelschema

Een enkelvoudige dosis axi-cel bevat 2 x 10⁶ CAR-positieve levensvatbare T cellen per kg lichaamsgewicht (of maximaal 2 x 10⁸ CAR-positieve levensvatbare T

cellen voor patiënten van 100 kg of meer) in ongeveer 68 ml dispersie in een infuuszak. ^[1] Een enkelvoudige dosis axi-cel heeft een apotheekinkoopprijs (AIP) van € 327.000,00.

Lymfodepletie-chemotherapie

De doseringen en berekening van de kosten van lymfodepletie-chemotherapie komen uit op € 738,94 per patiënt en staan in tabel 2.

Tabel 2: Lymfodepletie-chemotherapie dosering ^[1] en kosten^[12]

Lymfodepletie-chemotherapie	Dosering	Aantal doses per cyclus	Kosten per cyclus	Totale kosten
Fludarabine	30 mg/m ² = 60 mg	3	(2 * 50mg = 2 * €120,55 = €241,10) * 3 = €723,30	€ 772,95 (= € 723,30 + € 49,65)
Cyclophosphamide	500 mg/m ² = 1.000 mg	3	3 * €16,55 = €49,65	

Overbruggingstherapie

Van de patiënten die een overbruggende therapie gebruikte kreeg 31% radiotherapie, 52% systemische therapie (met of zonder radiotherapie) en 17% enkel corticosteroiden.^[4] Van de 52% van de patiënten die systemische therapie gebruikte, kreeg 27% corticosteroiden (in combinatie met radiotherapie), 27% Pola-BR en 10% R-GemOx. De overige 36% van de patiënten werd behandeld met een tiental verschillende (chemo-) regimes, welke bijna allemaal gebaseerd waren op rituximab. Het Zorginstituut gaat er voor het gemak vanuit dat de kosten van deze overige (chemo-) therapieën niet veel zullen afwijken van de kosten voor R-GemOx. Het Zorginstituut maakt deze aannahme met het gegeven dat rituximab over het algemeen voor het grootste aandeel in de berekening van de kosten zorgt gezien de lijstprijs van dit middel. In deze budgetimpactanalyse rekent het Zorginstituut met maximaal 1 cyclus van deze overbruggingstherapieën. Dit komt overeen met de toediening in de Nederlandse praktijk.^[4] Verder gaat het Zorginstituut bij de berekening uit van een gemiddeld lichaamsoppervlak van 2 m² en een gemiddeld gewicht van 78,7 kg.^[4]

In totaal komen de gemiddelde kosten van 1 cyclus overbruggingstherapie uit op € 1.481,84, zie tabel 3. Zoals eerder gesteld gebruikt 78% van de Nederlandse patiënten overbruggingstherapie.

Tabel 3: Kosten overbruggingstherapie.

	Dosering	Doses per cyclus	Kosten per verpakking	Kosten per cyclus		Kosten	Percentage toegediend	Totale kosten	
Enkel corticosteroïden									
Dexamethason	30 mg	1	30 eenheden a 4mg = € 7,99 of 1 eenheid a 4mg = € 0,27	€ 2,13		€ 2,13	17%	€ 0,36	
Systemische therapie (+ radiotherapie)						€ 2.849,00	52%	€ 1.481,48	
<u>Corticosteroïden (gecombineerd gebruik)</u>									
Dexamethason	30 mg	1	1 eenheid a 4mg = € 0,27	€ 2,13	27%	€ 0,58			
<u>Pola-BR</u>									
Polatuzumab	1,8 mg/kg	1	30 mg = € 2078,56	€ 10.392,80	27%	€ 2.806,06			
Bendamustine	90 mg/m ²	2	5 flacons a 100 mg = € 1059,27	€ 847,42					
Rituximab	375 mg/m ²	1	100 mg = € 232,53	€ 1.860,24					
<u>R-GemOx</u>									
Gemcitabine	1000 mg/m ²	1	1 flacon a 2000 mg = € 92,09	€ 92,09	46%	€ 42,36			
Oxaliplatine	100 mg/m ²	1	1 flacon a 200 mg = € 401,72	€ 401,72					
Rituximab	375 mg/m ²	1	100 mg = € 232,53	€ 1.860,24					
Radiotherapie							31%	€ 0,00*	
Totaal overbruggingstherapie								100%	€ 1.481,84

* kosten van radiotherapie worden in deze budgetimpactanalyse buitenbeschouwing gelaten.

De toedieningskosten van deze corticosteroïden en lymfodepletie-chemotherapie worden door de registratiehouder achtwege gelaten. Het Zorginstituut kan zich vinden in het achterwege laten van de toedieningskosten van deze therapieën omdat dit geen geneesmiddelkosten betreft.

Totale kosten per patiënt

De totale kosten per patiënt van axi-cel, lymfodepletie-chemotherapie en eventuele overbruggingstherapie, staan in Tabel 4.

Tabel 4: Totale kosten axi-cel behandeling

	Kosten
AIP	€ 327.000
Lymfodepletie-chemotherapie	€ 772,94
Overbruggingstherapie	€ 1.481,84

Overige behandelkosten

De totale overige kosten omvatten kosten voor leukaferese, kosten van ziekenhuisopname, toedieningskosten, en kosten voor controle en monitoring worden en worden door de registratiehouder geschat op € 69.785,72 per patiënt. Deze schatting is gebaseerd op een berekening die de registratiehouder heeft laten uitvoeren waarin een gewogen gemiddelde van meerdere DBC tarieven gebruikt wordt. In eerdere adviezen werden deze kosten op € 115.000,00 per patiënt geschat. Deze kosten worden niet meegenomen in de berekening van de budgetimpact van axi-cel omdat het geen geneesmiddelkosten betreft.

Herinfusie

De registratiehouder geeft aan dat het in theorie mogelijk is dat patiënten een herinfusie krijgen met axi-cel. In de ZUMA-7 studie ontvingen 5% van de patiënten een herinfusie met axi-cel. Het Zorginstituut heeft van de beroepsgroep begrepen dat herinfusie in de Nederlandse praktijk niet voorgekomen is sinds vergoeding van CAR T celtherapieën. Daarom neemt het Zorginstituut herinfusie met axi-cel niet mee in de berekening van de budgetimpact van axi-cel als 2L behandeling.

Therapietrouw

Omdat axi-cel een eenmalige infusie is, wordt er uitgegaan van 100% therapietrouw.

Aantal behandelingen per jaar

Axi-cel betreft een eenmalige behandeling. Hetzelfde geldt voor de lymfodepletie-chemotherapie en overbruggingstherapie welke beide voor maximaal 1 cyclus toegediend worden.

2.2.2 ASCT

Behandelschema

Het behandelschema voor patiënten in de standaard behandelarm bestaat uit een op platina gebaseerde re-inductie therapie (R-DHAP, R-GDP, of R-ICE) mogelijk gevolgd door een hoge dosis chemotherapie (BEAM) en ASCT.

De kosten van de standaard behandeling voor DLBCL patiënten die voldoen aan de fitheidscriteria van ASCT bestaan uit: de acquisitiekosten van re-inductie en hoge dosis chemo-immunotherapie en de kosten geassocieerd met ASCT. Echter, omdat de kosten van ASCT zelf geen geneesmiddelkosten betreffen worden deze niet

meegenomen in de berekening van de budgetimpact van axi-cel. Aan het einde van dit hoofdstuk worden de gemiddelde kosten van ASCT wel benoemd. Voor de berekening van de kosten gaat de BIA uit van een gemiddeld lichaamsoppervlak van 2,0 m².

AIP

De registratiehouder baseert het aantal behandelcycli voor re-inductie therapie op het mediane aantal behandelcycli uit de ZUMA-7 studie. De beroepsgroep geeft aan dat het in Nederland gebruikelijk is om 3 cycli toe te dienen. De BIA gaat uit van de doseringen en aantal doses per cyclus en bijbehorende kosten zoals weergegeven in tabel 5. Op basis van de ZUMA-7 studie wordt aangenomen dat 100% van de patiënten re-inductie therapie ontvangt.

Uitgaande van de verdeling van re-inductie therapieën van 60% R-DHAP, 30% R-GDP, 10% R-ICE zijn de gemiddelde kosten van re-inductie therapie € 6.348,56 per patiënt (= € 6.607,29 * 60% + € 5.213,37 * 30% + € 8.201,73 * 10%)

Tabel 5. Dosering^[3, 13] en kosten^{[12]} re-inductie therapie**

Re-inductie therapie	Dosering	Aantal doses per cyclus (1 cyclus = 3 weken)	Kosten per cyclus (dosering * aantal doses)	Totale kosten
R-DHAP				
<i>Rituximab</i>	375 mg/m ² = 750 mg	1	1 * 500mg + 3 * 100mg = 1 * €981,54 + 3 * €196,30 = €1.570,44	€6.607,29 = 3 * €2.202,43 (= €1570,44 + €0,27 + €166,68 + €465,04)
<i>Dexamethason</i>	40 mg	1	1 * 30 eenheden 4mg = €0,27	
<i>Cisplatine</i>	100 mg/m ² = 200 mg	2	2 * 200mg = 4 * €41,67 = €166,68	
<i>Cytarabine</i>	2.000 mg/m ² = 4.000 mg	4	4 * 4000mg = 4 * €116,26 = €465,04	
R-GDP				
<i>Rituximab</i>	375 mg/m ² = 750 mg	1	1 * 500mg + 3 * 100mg = 1 * €981,54 + 3 * €196,30 = €1.570,44	€5.213,37 = 3 * €1.737,79 (=€1570,44 + €83,80 + €0,27 + €83,28)
<i>Gemcitabine</i>	1.000 mg/m ² =2.000 mg	1	1 * 2000mg = €83,80	
<i>Dexamethason</i>	40 mg	2	1 * 30 eenheden 4mg = €0,27	
<i>Cisplatine</i>	25 mg/m ² = 50 mg	4	4 * 50mg = 4 * €20,82 = €83,28	
R-ICE				
<i>Rituximab</i>	375 mg/m ² =750 mg	1	1 * 500mg + 3 * 100mg = 1 * €981,54 + 3 * €196,30 = €1.570,44	€8.201,73 = 3 * €2733,91 (=€1570,44 + €963,60 + €183,63 + €26,24)
<i>Ifosfamide</i>	5.000 mg/m ² = 10.000 mg	1	5 * 2000mg = 5 * €192,72 = €963,60	
<i>Carboplatine</i>	5 AUC* (=600mg)	1	1 * 600mg = €183,63	
<i>Etoposide</i>	100 mg/m ² = 200 mg	3	2 * 100mg = 2 * €13,12 = €26,24	

* aanname op basis van berekening in het farmaco-economisch model dat 5 AUC carboplatine overeenkomt met de kosten van 600mg carboplatine ** kosten wijken enigszins af van de kosten in het farmaco-economische model vanwege versimpelende aannames in de BIA.

Alleen patiënten met een volledige of gedeeltelijke respons op de re-inductie therapie komen in aanmerking voor de hoge dosis chemo-immunotherapie en daarna ASCT. Op basis van de ZUMA-7 studie wordt aangenomen dat 35,8% van de patiënten die initieel in aanmerking kwam voor ASCT behandeld wordt met hoge dosis chemo-immunotherapie.^[7] De gebruikte dosering en de acquisitiekosten van hoge dosis chemo-immunotherapie staan in Tabel 6.

De gemiddelde kosten voor de hoge dosis chemo-immunotherapie komen uit op €6.548,64 per patiënt.

Tabel 6: Dosering^[3, 13] en kosten^{[12]*} hoge dosis chemo-immunotherapie (= BEAM)

Hoge dosis chemo-immunotherapie	Dosering	Doses per cyclus	Kosten per cyclus	Totale kosten (= 1 cyclus)
Carmustine	300mg/m ²	1	6 * €990,00 = €5.940,00	€ 6.548,64 (=€5.940,00 + €399,72 + €40,68 + €168,24)
Etoposide	200mg/m ²	4	12 * €33,31 = €399,72	
Cytarabine	200mg/m ²	4	12 * €3,39 = €40,68	
Melphalan	140mg/m ²	1	6 * €28,04 = €168,24	

* kosten wijken enigszins af van de kosten in het farmaco-economische model vanwege versimpelende aannames in de BIA.

Het Zorginstituut neemt in de BIA de toedieningskosten van zowel re-inductie therapie als de hoge dosis chemo-immunotherapie niet mee.

Totale kosten per patiënt SoC

De totale kosten voor SoC zoals gebruikt in de BIA berekening staan in Tabel 7.

Tabel 7: Totale kosten re-inductie en hoge dosis chemotherapie

Kostenpost	Kosten
Re-inductie therapie	€ 6.348,56
Hoge dosis chemo-immunotherapie (BEAM)	€ 6.548,64

Kosten ASCT

De kosten voor ASCT (d.w.z. het stimuleren, oogsten, transplanteren, de ziekenhuisopname, de controle en de monitoring) worden in de budgetimpact analyse niet meegenomen omdat dit geen geneesmiddelkosten betreffen.

De kosten van ASCT worden door de registratiehouder vastgesteld op €55.835,91. Dit is op basis van een gewogen gemiddelde van meerdere DBC-tarieven. In de ZUMA-7 studie onderging 34,6% van de patiënten in de standaard behandelarm ASCT.^[7] Uit gegevens van de beroepsgroep blijkt dat 36% van de Nederlandse patiënten ASCT ontving over een periode van 5 jaar.

Therapietrouw

De therapietrouw van de standaard behandeling wordt ook vastgesteld op 100%.

Aantal behandelingen per jaar

De re-inductie chemotherapie is een behandeling van twee of drie cycli. Hoge dosis chemotherapie (en ASCT) betreft een eenmalige behandeling.

2.3

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

§2.1

- Er wordt uitgegaan van een gemiddelde incidentie van 1.625 DLBCL patiënten per jaar;
- Er komen jaarlijks 81 nieuwe patiënten die voldoen aan de fitheidscriteria van ASCT in aanmerking voor axi-cel;
 - Axi-cel zal marktpenetratie hebben van 80% vanaf vergoeding voor patiënten die voldoen aan de fitheidscriteria van ASCT;
- Er komen jaarlijks 22 nieuwe patiënten die niet voldoen aan de fitheidscriteria van ASCT in aanmerking voor axi-cel. Deze patiënten worden niet meegenomen in de uiteindelijke berekening van de budgetimpact;
- 95,6% van de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling zal lymfodepletie-chemotherapie ondergaan;
- 91% van de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling zal daadwerkelijk een axi-cel infusie krijgen;
- 78% van de patiënten die een axi-cel infusie gehad hebben zal gebruik maken van overbruggingstherapie;
- Omdat axi-cel de eerste CAR-T is die vergoeding aanvraagt voor de 2L behandeling van DLBCL wordt in deze BIA voor het gemak aangenomen dat axi-cel de enige CAR T is die beschikbaar zal zijn gedurende de looptijd van de BIA. In de praktijk zal axi-cel (mogelijk) moeten concurreren met andere CAR-T producten.

§2.3

- Er wordt gerekend met een gemiddeld lichaamsoppervlak van 2,0 m²;
- Kosten voor patiënten die leukaferese ondergaan maar vervolgens geen axi-cel toegediend krijgen worden niet meegenomen in de BIA. In de studie van Spanjaart et al. betrof dit 9% van de patiënten die doorverwezen werden door de landelijke tumorboard.^[4]

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 8 staat een overzicht van de budgetimpact wanneer volwassen patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL) dat recidiveert binnen 12 maanden na voltooiing van, of dat refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie behandeld worden met axi-cel.

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

Tabel 8: budgetimpact bij toevoeging van axi-cel aan de 2L

		Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Axi-cel (€)				
Lymfodepletie-chemotherapie (95,6%)	Aantal patiënten: 63	€ 48.695	€ 48.695	€ 48.695
	Kosten per patiënt: € 772,94			
Axi-cel infusie (91%)	Aantal patiënten: 59	€ 19.293.000	€ 19.293.000	€ 19.293.000
	Kosten per patiënt: € 327.000			
Overbruggingstherapie (78%)	Aantal patiënten: 46	€ 68.165	€ 68.165	€ 68.165
	Kosten per patiënt: € 1.481,84			
Totale kosten per jaar axi-cel		€ 19.409.860	€ 19.409.860	€ 19.409.860
ASCT (€)				
Re-inductie chemotherapie (100%)	Aantal patiënten: 65	€ 412.656	€ 412.656	€ 412.656
	Kosten per patiënt: € 6.348,56			
Hoge dosis chemotherapie (35,8%)	Aantal patiënten: 23	€ 150.619	€ 150.619	€ 150.619
	Kosten per patiënt: € 6.548,64			
Totale kosten per jaar ASCT		€ 563.275	€ 563.275	€ 563.275
Totale kosten per jaar inclusief substitutie (budgetimpact)		€ 18.846.585	€ 18.846.585	€ 18.846.585

Axi-cel = axicabtagene ciloleucel; ASCT = autologe stamceltransplantatie

4 Conclusie

Het Zorginstituut schat dat ongeveer 65 nieuwe patiënten met r/r DLBCL en HGBL behandeld zullen worden met axi-cel (Yescarta®) in de 2L. Toepassing van axi-cel bij deze patiënten zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op ongeveer € 19 miljoen in jaar 3. Het aantal patiënten met r/r DLBCL die niet voldoen aan de fitheidscriteria voor ASCT maar wel behandeld zouden kunnen worden met axi-cel schat het Zorginstituut op ongeveer 22 per jaar. Deze patiënten blijven echter wel in aanmerking komen voor axi-cel in de 3L.

Omdat de budgetimpactanalyse een schatting maakt van de geneesmiddelkosten van opname van axi-cel als 2L behandeling zijn de kosten van ASCT buiten beschouwing gelaten. Daarnaast houdt deze budgetimpactanalyse ook geen rekening met de extra kosten die gepaard gaan met CAR-T behandeling (bijv. leukaferese). Als laatste wordt er bij de inschatting van de patiënten aantallen geen rekening gehouden met de potentiële inclusie van deze patiënten in de HOVON161 studie, waarin een niet commerciële CAR-T celtherapie onderzocht wordt. Hierdoor worden de patiënt aantallen mogelijk overschat.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 12 februari 2024.

5 Referenties

1. EMA. SmPC axicabtagene ciloleucel (Yescarta). 2023: 116 pagina's. Geraadpleegd op 10-2023 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf.
2. Nederland Z. Advies herbeoordeling axicabtagene ciloleucel. 2021: pagina's. Geraadpleegd op via.
3. HOVON. Behandelrichtlijn diffuusgrootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom. 2021: pagina's. Geraadpleegd op via.
4. Spanjaart AM, Pennings ERA, Mutsaers P, et al. The Dutch CAR-T Tumorboard Experience: Population-Based Real-World Data on Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Referred for CD19-Directed CAR T-Cell Therapy in The Netherlands. *Cancers (Basel)* 2023; 15.
5. Overheid. Polivy Staatscourant. 2023: pagina's. Geraadpleegd op 03-2024 via <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2023-33189.html>.
6. NKR. NKR Cijfers (iknl.nl).
7. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2022; 386: 640-54.
8. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2023; 141: 1675-84.
9. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2023.
10. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2022; 386: 629-39.
11. Pennings ERA, Durmaz M, Visser O, et al. (2023). [Evaluation of standard of care in second-line for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in the pre-CAR-T era: a Dutch population-based study](#). European Hematology Association.
12. Z-index. G-standaard by Z-index. 2023: pagina's. Geraadpleegd op via.
13. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 4184.



Farmaco-economisch rapport voor axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) bij de behandeling van volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie.

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 11 april 2024
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2023031673
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	P.C.G. Klein I.J. Buiter
Afdeling	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Gilead Sciences Netherlands B.V.

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—13

- 1.1 Geregistreerde indicatie—13
- 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—13
- 1.3 Epidemiologie—13
- 1.4 Onderzoeksvraag—13
- 1.5 Literatuurstudie—13

2 Methoden—15

- 2.1 PICO—15
- 2.2 Modelsettings—19
- 2.3 Inputgegevens—22
 - 2.3.1 Transities tussen gezondheidstoestanden—22
 - 2.3.2 Utiliteiten—32
 - 2.3.3 Kosten—34
 - 2.3.4 Modelaannames—45
- 2.4 Validatie—47
 - 2.4.1 Validatie van het conceptuele model—47
 - 2.4.2 Validatie van de input data—47
 - 2.4.3 Technische validatie—47
 - 2.4.4 Output validatie—47
- 2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses—48
 - 2.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)—48
 - 2.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—48
 - 2.5.3 Scenarioanalyses—48

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse—51

- 3.1 Ziektelast—51
- 3.2 Incrementele en totale effecten—51
- 3.3 Incrementele en totale kosten—52
- 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—53
- 3.5 Gevoeligheidsanalyses—53
 - 3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)—53
 - 3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—54
 - 3.5.3 Scenarioanalyses—55
 - 3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—60

4 Discussie en Conclusies—61

5 Referenties—63

Bijlage 1: Klinische studies—65

Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse—69

Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses—77

Bijlage 4: Overzicht kosten behandellandschap axi-cel en ASCT—86

Bijlage 5: Overzichtstabel van kosten per vervolgbehandeling—88

Bijlage 6: Methodes voor cross-over correctie—90

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van axicabtagene ciloleucel (axi-cel; Yescarta®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat Zorginstituut Nederland zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (quality adjusted life year): een extra levensjaar met optimale kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat.

Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Axi-cel (Yescarta®) is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL) die binnen 12 maanden na voltooiing van de eerste kuur chemo-immunotherapie een recidief hebben of refractair zijn. De claim en daarmee de vergoedingsaanvraag van de registratiehouder is smaller dan de geregistreerde indicatie. Deze is namelijk gebaseerd op de inclusiecriteria van de onderliggende studie^[1], waar patiënten tenminste moesten voldoen aan het fitheids criterium voor autologe stamceltransplantatie (ASCT). De beroepsgroep heeft echter aangegeven dat CAR-T behandeling een (mogelijk) curatieve optie kan bieden voor patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT. Dit zou gaan om patiënten die niet fit genoeg zijn voor ASCT, maar wel fit genoeg zijn voor CAR-T. De registratiehouder heeft de claim echter niet breder getrokken naar deze subgroep, omdat er onvoldoende data is over de effectiviteit van axi-cel bij deze patiënten. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor axi-cel bij 2L patiënten met recidiverend of refractair (r/r) DLBCL (≤ 12 maanden) die in aanmerking komen voor ASCT ten opzichte van ASCT. Op dit moment is geen uitspraak mogelijk of axi-cel voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij patiënten in 2L niet fit voor ASCT maar wel voor CAR-T.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosten-utiliteitsanalyse uitgevoerd. Daarbij is

gebruik gemaakt van een mixture-cure model (MCM) met drie gezondheidstoestanden: eventvrij, postevent en dood. De redenatie achter het gebruik van een eventvrije gezondheidstoestand in plaats van een gebruikelijkere progressievrije gezondheidstoestand is verder toegelicht in Hoofdstuk 2.2: Modelsettings. De studieresultaten gemeten over een periode van 47,2 maanden (bij recente data-cutoff) zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 43 jaar (levenslang; tot patiënt 100 jaar bereikt). De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Aanpassing gemiddelde leeftijd

Het Zorginstituut heeft de gemiddelde leeftijd in het model aangepast van 57,2 jaar (gebaseerd op de ZUMA-7 studie) naar 60 jaar (gebaseerd op Nederlandse real-world data^[2]). Hierdoor vallen de resultaten zoals gerapporteerd door de registratiehouder anders uit dan de resultaten van het Zorginstituut. Beide resultaten worden gerapporteerd.

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is axi-cel vergeleken met een reeks behandelingen die de standaard therapie vertegenwoordigen voor DLBCL-patiënten in de tweede lijn, waaronder platina bevattende salvage-chemotherapie (R-ICE, R-DHAP of R-GDP zoals geselecteerd door de behandelend onderzoeker) gevolgd door hoge dosis chemotherapie (HDT) en autologe stamceltransplantatie (ASCT) bij responders.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 9,13 QALYs per patiënt door inzet van axi-cel. Bij de standaard behandeling is dit 7,35 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 1,78 QALYs per patiënt ten opzichte van de standaard behandeling. De winst in QALYs wordt met name gedreven doordat patiënten langer in de eventvrije gezondheidstoestand zitten en (mede daardoor) een betere algehele overleving hebben. Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 11,24 door inzet van axi-cel, bij de standaard behandeling zijn dit 9,57 levensjaren. De totale incrementele gezondheidswinst is 1,67 levensjaren per patiënt ten opzichte van de standaard behandeling.

Door aanpassing van de gemiddelde leeftijd rapporteert het Zorginstituut een gemiddelde gezondheid van 8,44 QALYs per patiënt door inzet van axi-cel. Bij de standaard behandeling is dit 6,81 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 1,63 QALYs per patiënt ten opzichte van de standaard behandeling. Voor wat betreft gewonnen levensjaren rapporteert het Zorginsitituut een gemiddeld aantal levensjaren van 10,39 door inzet van axi-cel, bij de standaard behandeling zijn dit 8,85 levensjaren. De totale incrementele gezondheidswinst is 1,54 levensjaren per patiënt ten opzichte van de standaard behandeling.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De registratiehouder rapporteerde gemiddelde kosten per patiënt van €417.186 voor axi-cel en €311.416 voor de standaard behandeling. De incrementele kosten per patiënt bedragen €105.770. Deze incrementele kosten worden met name gedreven door de kosten van axi-cel, zowel in de axi-cel arm als in de standaard behandeling arm aangezien deze laatste patiënten ook axi-cel kunnen krijgen in de derde lijn.

Het Zorginstituut rapporteerde gemiddelde kosten per patiënt van €446.310 voor axi-cel en €338.575 voor de standaard behandeling. De incrementele kosten per patiënt bedragen €107.735.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert een incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €64.683,87 per gewonnen levensjaar en van €60.844,18 per gewonnen QALY ten opzichte van de standaard behandeling. Het Zorginstituut rapporteert een ICER van €70.075,45 per gewonnen levensjaar en van €65.910,09 per gewonnen QALY.

De deterministische gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de verdeling van de derdelijns behandelingen. Hierbij is de belangrijkste drijfveer hoeveel patiënten een CAR-T behandeling ontvangen in de derde lijn.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat axi-cel kosteneffectief is ten opzichte van de standaard behandeling bij een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY ongeveer 35% is. De ICER van de 1.000 simulaties die de registratiehouder deed was gemiddeld €62.266 per gewonnen QALY. Het Zorginstituut heeft de PSA nogmaals laten runnen na de aanpassing van de gemiddelde leeftijd van 60 jaar. De probabilistische ICER bedroeg vervolgens €66.943,37 per gewonnen QALY en de kans op kosteneffectiviteit bij een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY was ongeveer 31%.

De Value of Information analyse is na de aanpassing van de gemiddelde leeftijd niet opnieuw uitgevoerd door het Zorginstituut. De registratiehouder heeft een population Expected Value of Information (pEVPI) van €29.662.104,20 gerapporteerd tegen een referentiewaarde van €50.000 per QALY over een tijdshorizon van 15 jaar. Dit betekent dat er een substantieel risico van bijna €30 miljoen bestaat om een beslissing te nemen die niet kosteneffectief zal zijn.

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten in het model:

- Het Zorginstituut heeft twijfels over in hoeverre de vervolgebehandelingen in de ZUMA-7 studie te vergelijken zijn met de Nederlandse praktijk. Ongeveer 1/3e van de vervolgebehandelingen binnen ZUMA-7 studie worden momenteel niet vergoed in Nederland voor deze indicatie. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder twee scenario analyses gedraaid met daarin een verdeling van vervolgebehandelingen die beter aansluit op de Nederlandse situatie. Het eerste scenario gaat uit van een verdeling zoals gegeven door een klinisch expert (geconsulteerd door de registratiehouder) en het tweede scenario gaat uit van een verdeling gebaseerd op input van de beroepsgroep. Om deze uit te kunnen voeren moest aangenomen worden dat de effectiviteit van deze andere verdeling van vervolgebehandelingen overeenkomt met de

effectiviteit van de vervolgbehandelingen uit de ZUMA-7 studie. De beroepsgroep stelt dat dit in ieder geval niet zal leiden tot een overschatting van het effect van axi-cel, omdat de beschikbare vervolgbehandelingen in Nederland mogelijk effectiever zijn dan de vervolgbehandelingen in de ZUMA-7 studie. Het eerste scenario leidt tot een stijging van 36% op de ICER en het tweede scenario leidt tot een stijging van 19%. Het Zorginstituut benadrukt dat deze model input dus veel invloed heeft op de resultaten van het economische model.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- In de ZUMA-7 studie kreeg ongeveer 36% van de patiënten een overbruggingstherapie bestaand uit corticosteroiden (dexamethason). De registratiehouder heeft deze gegevens gebruikt in het economische model. Echter, uit de studie van Spanjaart en collega's bleek dat 78% van de Nederlandse patiënten een overbruggingstherapie kreeg. Deze overbruggingstherapie kon bestaan uit verschillende systemische behandelopties, waaronder corticosteroiden maar ook meerdere op rituximab gebaseerde chemotherapie regimes (o.a. Pola-BR en R-GemOx). Het Zorginstituut heeft dit niet mee kunnen nemen in het economische model. Het Zorginstituut schat echter in dat de invloed hiervan op de ICER gering zal zijn.
- Het Zorginstituut merkt op dat het veranderen van de tijdshorizon een grote impact heeft op de ICER en concludeert daarmee dat de lange termijn winst erg bepalend is voor de ICER. Wanneer de studieresultaten van 47,2 maanden worden geëxtrapoleerd met een tijdshorizon van 43 jaar bedraagt de incrementele gezondheidswinst 1,78 QALYs. De incrementele gezondheidswinst bedraagt ongeveer 0,19 QALYs na de data-cut off. Dit betekent dat 1,59 QALYs (ongeveer 89% van de gezondheidswinst) behaald wordt na de extrapolatie van de trial.
- Het Zorginstituut gaat mee met het gebruik van een mixture-cure model. Na een mediane follow-up van 47,2 maanden waren 45,6% van de patiënten in de axi-cel arm overleden, vergeleken met 53,1% in de ASCT arm.^[3] Netto is dit een verschil in sterfte van 7,5%. Voor de extrapolatie van de studieresultaten is de exponentiële distributie gekozen voor de base-case (zie argumentatie in sectie 2.3.1). Het verschil in sterfte tussen beide behandelarmen bedraagt 8% in het voordeel van axi-cel na extrapolatie, 0,5% hoger dan aan het einde van de follow-up periode. Er is sprake van onzekerheid over het genezingspercentage en het verschil in genezing tussen axi-cel en ASCT bij gebruik van de exponentiële distributie hoger (0,5%) dan in de studie.

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Zoals eerder benoemd ziet de beroepsgroep ook een plek voor axi-cel bij patiënten in de 2L die niet fit genoeg zijn voor ASCT, maar wel voor CAR-T. Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat axi-cel niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij deze subgroep omdat hier momenteel onvoldoende data over is. Ook wat betreft kosteneffectiviteit van axi-cel bij deze patiënten kan het Zorginstituut geen uitspraak doen, omdat het moeilijk te voorspellen is welke kant de ICER van deze groep patiënten op zal gaan. Er is mogelijk sprake van een grotere unmet need (want nu geen curatieve optie in 2L), maar de patiënten zijn doorgaans ouder of er slechter aan toe dan de patiënten die wel fit zijn voor ASCT. Daarnaast is het onduidelijk met welke behandeling vergeleken zou moeten worden bij deze subgroep, aangezien zij toegang hebben tot verschillende palliatieve chemotherapieën in de 2L en tot CAR-T in de 3L.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. De ICER die de registratiehouder heeft berekend is €60.844,18 per QALY. Het Zorginstituut is echter van mening dat de ICER €65.910,09 per QALY bedraagt. Hierbij is de gemiddelde leeftijd van 57,2 jaar aangepast naar 60 jaar. Wanneer uit wordt gegaan van een door de registratiehouder berekende ICER van €60.844,18 per QALY zou de prijs met tenminste 12% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €50.000 te komen. Wanneer uit wordt gegaan van een door het Zorginstituut berekende ICER van €65.910,09 per QALY zal de prijs met tenminste 17% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €50.000 uit te komen.

De kans dat axi-cel kosteneffectief is ten opzichte van ASCT is ongeveer 35% wanneer wordt uitgegaan van de door de registratiehouder aangeleverde PSA. Dit resulteerde in een EVPI van bijna €30 miljoen waardoor een substantieel risico bestaat dat een beslissing gemaakt wordt die niet kosteneffectief is. Wanneer de prijs van axi-cel met 12-17% daalt verwacht het Zorginstituut dat de kans op kosteneffectiviteit ongeveer 50% is (de ICER ligt dan precies op de referentiewaarde van €50.000). Het is belangrijk om te benadrukken dat op dit punt het risico op het maken van de verkeerde beslissing vergroot wordt en de EVPI zijn piek bereikt (en deze nog hoger is dan €30 miljoen).

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 12 februari 2024.

Afkortingen

2L/3L	Tweedelijns/derdelijns
AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
alloSCT	Allogene stamceltransplantatie
ASCT	Autologe stamceltransplantatie
Axi-cel	Axicabtagene ciloleucel
BIC	Bayesian Information Criterion
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE plane	Cost-effectiveness plane
CRS	Cytokine release syndroom
DBC	Diagnose-behandelcombinaties
DIS	Diagnose-behandelcombinaties informatiesysteem
DLBCL	Diffuus grootcellig B-cellymfoom
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse
EFS	Eventvrije overleving
EVPI	Expected value of perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
HGBL	Hooggradig B-cellymfoom
HR	Hazard Ratio
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
KM	Kaplan-Meier
KEA	Kosten-effectiviteitsanalyse
KUA	Kosten-uiteitsanalyse
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
MCM	Mixture-Cure Model
mEFS	Gemodificeerde eventvrije overleving
NR	Niet gerapporteerd
NE	Niet te bepalen
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PES	Post-event overleving
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
PSM	Partitioned survival model
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
QoL	Quality of Life/kwaliteit van leven
r/r	Refractair/relapse
R-ICE	Rituximab, Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide
R-GDP	Rituximab, Gemcitabine, Dexamethason, Cisplatine
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, Cytarabine, Cisplatin
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Model
SD	Standard Deviation
SMR	Gestandaardiseerd mortaliteitsrisico
TTNT	Tijd tot volgende behandeling
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WTP	Willingness to pay

1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van axicabtagene ciloleucel, hierna axi-cel, (Yescarta®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van axi-cel (Yescarta®) voor de indicatie diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL). Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

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 axi-cel. De geregistreerde indicatie luidt als volgt:

Axi-cel is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met DLBCL en HGBL die binnen 12 maanden na voltooiing van de eerste kuur chemo-immunotherapie een recidief hebben of refractair zijn.

1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

Zie voor meer informatie paragraaf 1.2 van het farmacotherapeutisch rapport.

1.3 **Epidemiologie**

Zie voor meer informatie hoofdstuk 2 van de budgetimpactanalyse.

1.4 **Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van axi-cel in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in axi-cel in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van axi-cel ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

1.5 **Literatuurstudie**

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van Medline, Embase, Cochrane, Econlit en de NHS Economic Evaluation Database op 28 mei 2020, 25 maart 2022 en 25 mei 2023. Bovendien is bij de beoordeling gebruik

gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier en de EPAR. Het literatuuronderzoek bestond uit de volgende delen:

- Epidemiologie en langetermijnoverleving in de Nederlandse populatie
- Ziektebelasting in patiënten met r/r DLBCL (in Nederland)
- Klinische effectiviteit en veiligheid van therapieën voor de behandeling van patiënten met DLBCL die refractair zijn of relapsen van de eerstelijns therapie (in Nederland)
- Economische modellen met betrekking tot (r/r) DLBCL (in Nederland)
- Kosten en zorggebruik bij DLBCL in Nederland.

In de tabellen in de bijlage zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de systematische literatuurreview (SLR) en de gevonden economische modellen.

2 Methoden

2.1 PICO

In tabel 1 staat de PICO beschreven. De PICO is gebaseerd op de ZUMA-7 studie.^[1, 3] Dit is een (lopende) fase 3, multicenter, gerandomiseerde, openlabel, actief gecontroleerde studie waarin axi-cel vergeleken is met onderzoeker-geselecteerde chemo-immunotherapie gevolgd door hoge dosis chemotherapie met, indien mogelijk, autologe stamceltransplantatie in patiënten met recidief/refractaire grootcellig B-cellymfoom die fit zijn voor autologe stamceltransplantatie. In dit dossier wordt gerefereerd naar twee verschillende publicaties van de ZUMA-7 studie. In de eerste publicatie van Locke et al. 2022 lag de data cut-off (DCO) en daarmee de mediane follow-up duur op 24,9 maanden (2 jaar) ^[1]. De tweede publicatie van Westin et al. 2023 had een DCO en mediane follow-up duur van 47,2 maanden (4 jaar) ^[3].

Tabel 1: PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen met DLBCL of HGBL dat recidiveert binnen 12 maanden na voltooiing van of dat refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie (=r/r DLBCL [<12 maanden]) en die in aanmerking komen voor ASCT*
Interventie	Axi-cel
Controle-interventie	Onderzoeker-geselecteerde chemo-immunotherapie, gevolgd door hoge dosis chemotherapie met autologe stamceltransplantatie (in patiënten die een respons lieten zien) (ASCT)
Uitkomsten	Algehele overleving (OS) Event-vrije overleving (EFS) Kwaliteit van leven (QoL) Interventie gerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten

*De registratiehouder werkt geen bredere claim uit dan de populatie in de ZUMA-7 studie, waarin patiënten moesten voldoen aan een fitheids criterium voor autologe stamceltransplantatie. De beroepsgroep ziet echter wel een bredere plaats in de tweede lijn, namelijk ook voor patiënten die niet fit genoeg zijn voor ASCT, maar wel fit genoeg voor CAR T.

Patiëntenpopulatie (P)

Patiënten die in aanmerking kwamen voor de ZUMA-7 studie waren ten minste 18 jaar oud en er was geen bovengrens voor leeftijd. Patiënten hadden histologisch bevestigde DLBCL die refractair was voor eerstelijnsbehandeling of met een terugval van volledige remissie niet meer dan 12 maanden na voltooiing van de eerstelijns chemo-immunotherapie. Refractaire DLBCL werd gedefinieerd als een gebrek aan complete respons op de eerstelijns behandeling. Teruggevallen DLBCL werd gedefinieerd als een door biopsie bewezen terugval van de ziekte die niet later dan 12 maanden na voltooiing van de eerstelijns therapie optreedt^[1]. De patiëntkenmerken uit de ZUMA-7 studie staan in tabel 2. Daarin heeft de registratiehouder de ZUMA-7-patiëntkenmerken vergeleken met beschikbare Nederlandse gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Daarnaast heeft de registratiehouder, waar relevant, de model populatie toegevoegd.

Tabel 2: Patiëntkenmerken bij behandeling met axi-cel en de standaard behandeling, de Nederlandse patiëntenpopulatie en gekozen model populatie. ^[1, 4]

	Axi-cel (n=180)	Standaard behandeling (n = 179)	Nederlandse patiëntenpopulatie*	Model populatie
Leeftijd – in jaren				
Gemiddelde	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	64,1 (SD: 12,9)	57,2
Mediaan	58	60	Niet beschikbaar	NVT
Range	21-80	26-81	Niet beschikbaar	NVT
65 jaar of ouder, %	28	32	Niet beschikbaar	NVT
Gewicht (kg)				
Gemiddelde	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	84,3
Lengte (cm) en lichaamsoppervlak (m²)				
Gemiddelde lengte	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	172,4
Gemiddelde lichaamsoppervlak	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	Niet beschikbaar	197
Gender				
man, %	61	71	60	66
Stadium ziekte, %				
I of II	23	18	Niet beschikbaar	NVT
II of IV	77	82	Niet beschikbaar	NVT
Tweedelijns gecorrigeerde IPI van 2 of 3, %	46	44	Niet beschikbaar	NVT
Moleculaire subgroep, %				
Lijkt op B-cel in kiemcentrum lymfeknopen	61	55	Niet beschikbaar	NVT
Lijkt op geactiveerde B-cel	9	5	Niet beschikbaar	NVT
Niet geclassificeerd	9	8	Niet beschikbaar	NVT
Niet van toepassing	6	9	Niet beschikbaar	NVT
Ontbrekende gegevens	16	23	Niet beschikbaar	NVT
Respons op eerstelijns therapie bij randomisatie				
Primair refractaire ziekte	74	73	Niet beschikbaar	NVT
Terugval bij ≤12 maanden na initiatie of afronding eerstelijns therapie	26	27	Niet beschikbaar	NVT

* op basis van NKR dataset (Nederlandse Kankerregistratie), NV: Niet vermeld, NVT, Niet van toepassing, SD: standaard deviatie.

Een Nederlandse internist-hematoloog, geconsulteerd door de registratiehouder, heeft aangegeven dat de patiëntenpopulatie in de ZUMA-7 over het algemeen overeenkomt met de Nederlandse patiëntenpopulatie. Het Zorginstituut merkt op dat de mediane leeftijd in het model 57 jaar is (gebaseerd op ZUMA-7), maar de gemiddelde leeftijd van Nederlandse DLBCL patiënten 64 jaar is (volgens NKR). Het Zorginstituut heeft de registratiehouder gevraagd om de gemiddelde leeftijd in het model aan te passen naar 64 jaar. Volgens de registratiehouder zou dit onjuist zijn, omdat zowel huidige als ex-patiënten in het patiënten cohort van de NKR zijn meegenomen en enkel de fitte patiënten in aanmerking komen voor axi-cel. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze argumenten, maar heeft inzicht gekregen in een recent gepubliceerde Nederlandse real-world data studie. In deze studie kregen DLBCL patiënten een behandeling met axi-cel in de derde lijn en werd een mediane leeftijd van 60 jaar gerapporteerd.^[2] Uit de supplementaire data blijkt dat de mediane leeftijd van patiënten die uitvielen tussen screening en infusie van een CAR-T 64 jaar bedroeg. Dit sluit aan bij de conclusies die de registratiehouder trekt met betrekking tot de fitheid van het gehele Nederlands DLBCL cohort versus de patiënten die behandeld kunnen worden met CAR T-celtherapieën. Wel dient te worden opgemerkt dat dit de derde lijn betreft, dus wanneer axi-cel in de tweede lijn beschikbaar komt zal de leeftijd iets naar voren schuiven. Het is niet duidelijk hoe veel verschil er precies zal zitten tussen de tweede en derde lijn, maar gezien het ziektebeeld verwacht het Zorginstituut dat dit verschil niet groot zal zijn. Het Zorginstituut acht de leeftijd van 60 jaar daarom het best passend bij de Nederlandse situatie.

Interventie en vergelijkende behandeling (I & C)

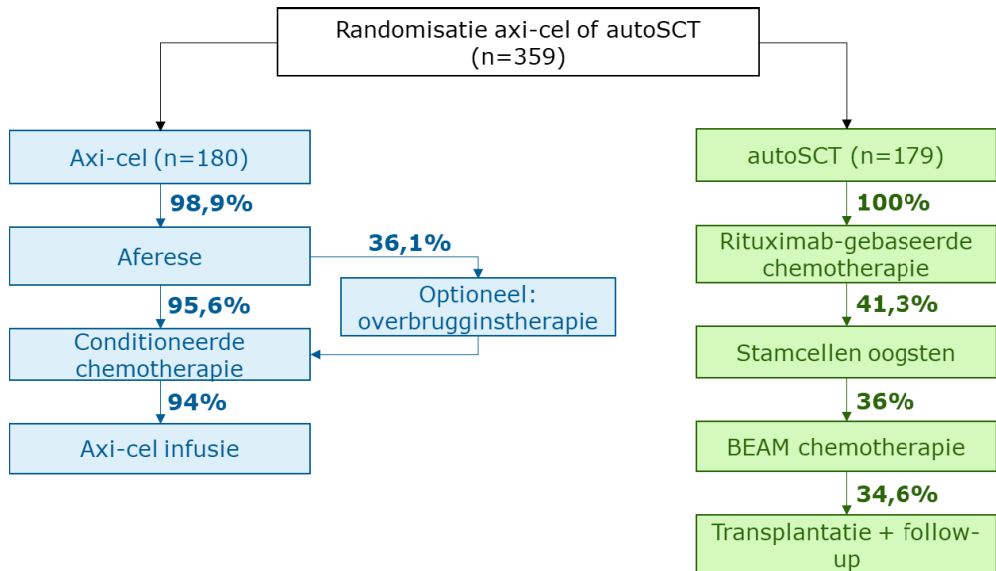
De interventie in deze farmaco-economische evaluatie is axi-cel, een gepersonaliseerde immuuntherapie die de eigen T-cellen van een patiënt modificeert tot een chimere antigeenreceptor T-cel (CAR-T). Deze CAR-T-cellen kunnen vervolgens de kankercellen van de patiënt identificeren en uitschakelen. De registratiehouder en de beroepsgroep zien voor axi-cel een plek in de tweede lijn voor r/r DLBCL patiënten. Op dit moment is ASCT voor patiënten die hiervoor fit genoeg zijn de standaard behandeling. Volgens de meest recente HOVON-richtlijn voor de behandeling van DLBCL hangt fitheid af van met name de leeftijd en de af-/aanwezigheid en mate van comorbiditeit. Zo wordt een fitte patiënt omschreven als een patiënt die doorgaans jonger is dan 65-70 jaar zonder comorbiditeit. Minder fitte patiënten hebben enige comorbiditeit overeenkomend met WHO 0-2 classificering en niet fitte patiënten hebben ernstige comorbiditeit overeenkomend met WHO 3-4 classificering.

In de standaardbehandeling volgt de patiënt een traject van onderzoeker-geselecteerde chemotherapie, gevolgd door een hoge dosis chemotherapie (BEAM), en (indien respons) een stamceltransplantatie. De beroepsgroep heeft aangegeven met name ook een plaats te zien voor patiënten die niet fit genoeg zijn voor autologe stamceltransplantatie maar wel fit genoeg zijn voor behandeling met een CAR-T. Voor deze groep patiënten is momenteel geen (potentieel) curatieve behandeling beschikbaar. Deze groep patiënten is echter vanwege het ontbreken van gegevens omtrent onder andere de effectiviteit van axi-cel in deze groep patiënten niet meegenomen in de farmaco-economische beoordeling. Om de budgetimpact van de eventuele toekomstige inzet van axi-cel bij deze groep patiënten inzichtelijk te maken heeft het Zorginstituut deze groep wel meegenomen in een scenario in de BIA.

In de interventiearm onderging 94% van de patiënten een axi-cel infusie, in tegenstelling tot de controlearm, waarbij 34,6% van de patiënten een stamceltransplantatie ondergingen. Het verloop van patiënten in de ZUMA-7 trial per

arm is weergegeven in Figuur 1.

Figuur 1: verloop van patiënten per behandelingsarm volgens de ZUMA-7 trial.



Axi-cel: axicabtagene ciloleucel, ASCT: autologe stamceltransplantatie, BEAM: intensieve chemotherapie voor de eliminatie van de resterende stamcellen

Uitkomstmaten (O)

Voor het farmaco-economisch rapport zijn de volgende uitkomstmaten van belang: eventvrije-overleving (EFS), algehele overleving (OS), kwaliteit van leven (KvL) en interventie-3 " &% "2 '3". . 2' P') 3M *%& ' ++!% GStakers zijn niet van toepassing bij axi-cel omdat het over een eenmalige infusie gaat. Ook na een stamceltransplantatie is er geen sprake meer van stakers, omdat het een eenmalige behandeling is. Bij beide behandelingen kunnen patiënten afvallen tussen aferese/ oogsten van stamcellen en de uiteindelijke toediening van het CAR-T product of ASCT.

De ZUMA-7 studie heeft event-vrije overleving, het primaire eindpunt van de studie, gedefinieerd als het tijdstip bij randomisatie naar de vroegste gegevens over het ziekteverloop per Lugano classificatie (zie farmacotherapeutisch rapport), start van een nieuwe lymfoom therapie, of dood door elke oorzaak. De gemodificeerde event vrije overleving (mEFS) is hetzelfde gedefinieerd als EFS, met de uitzondering dat het hebben van een stabiele ziekte als beste respons meting op dag 150 na randomisatie niet als een event werd beschouwd. Het Zorginstituut gaat in het farmacotherapeutisch rapport niet mee met EFS als surrogaat voor OS, omdat er geen duidelijk wetenschappelijk onderbouwde correlatie is tussen EFS en OS. De beroepsgroep ziet EFS echter wel als cruciale uitkomstmaat, omdat de meeste recidieven binnen een jaar optreden na een tweedelijns behandeling en er een duidelijke plateau te zien is in zowel de EFS als de OS. Voor het farmaco-economisch rapport van axi-cel gaat het Zorginstituut wel akkoord met het gebruik van EFS (in plaats van PFS) in het economische model. De redenatie van het Zorginstituut wordt - "2 ""% 3 &l4% '* !% ' `2.2. M) 2 & % 3*aGOS is in de ZUMA-7 studie meegenomen als secundaire uitkomstmaat.

De effectiviteit van axi-cel op de uitkomstmaten EFS, OS en PFS in vergelijking met de standaard behandeling is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Effectiviteit van axi-cel vs. Standaard behandeling op basis van de ITT populatie van ZUMA-7 (n=359).^[1, 3]

	Locke 2022 (DCO 24,9 maanden)		Westin 2023 (DCO 42,7 maanden)	
	Axi-cel (n = 180)	Standaard behandeling (n = 179)	Axi-cel (n = 180)	Standaard behandeling (n = 179)
Primaire uitkomstmaat				
EFS, mediaan, in maanden (95% BI)	8,3 (4,5-15,8)	2,0 (1,6-2,8)	10,8 (5,0 - 25,5)	2,3 (1,7 - 3,1)
Secundaire uitkomstmaten				
OS, mediaan, in maanden (95% BI)	NR (28,3-NE)	35,1 (18,5-NE)	NR (28,6 - NE)	31,1 (17,1 - NE)
PFS, mediaan, in maanden (95% BI)	14,7 (5,4-NE)	3,7 (2,9-5,3)	14,7 (5,4 - 43,5)	3,7 (2,9 - 5,3)

NR: niet gerapporteerd, NE: niet te bepalen.

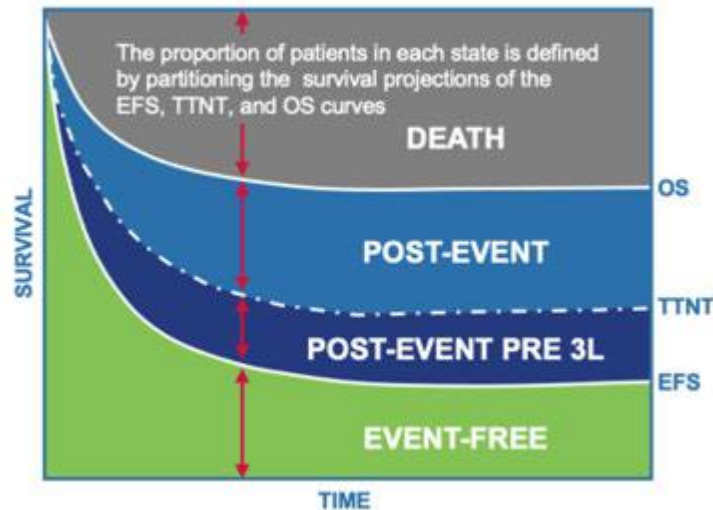
Overige secundaire uitkomstmaten die van belang zijn voor het farmaco-economisch rapport zijn kwaliteit van leven en graad ≥ 3 bijwerkingen. Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de ZUMA-1 studie (multicenter fase 2 studie), de ZUMA-7 studie en de publicatie met patiënt gerapporteerde uitkomsten (PROs) die gelinkt is aan ZUMA-7 als uitgangspunt genomen.^[5, 1, 6] In deze studies is gebruik gemaakt van de EORTC QLQ-C30 en de EQ-5D-5L vragenlijsten. Alleen de resultaten van de EQ-5D-5L zijn meegenomen in het model.

De belangrijkste graad ≥ 3 bijwerking is het optreden van cytokine-release-syndroom (CRS), wat de meest voorkomende bijwerking is bij CAR T-celtherapie. In het geval van CRS ontstaat er een reactie waarbij de CAR T-cellen een immuunrespons vertonen tegen de eigen antigenen. Patiënten kunnen hierdoor last krijgen van koorts, hypotensie en hypoxie, wat kan variëren van zeer ernstig (graad 1) tot levensbedreigend (graad 4). Omdat CRS voor een dusdanige vermindering van kwaliteit van leven en tevens voor hoge behandelkosten zorgt is deze bijwerking hier uitgelicht. De andere bijwerkingen die in beide armen voorkwamen staan verder omschreven in sectie 2.3.2.

2.2 Modelsettings

De registratiehouder heeft een mixture-cure model (MCM) toegepast in de kosten-utiliteitsanalyse van axi-cel voor de behandeling van patiënten met r/r DLBCL en HGBL. In figuur 2 is de modelstructuur weergegeven. De registratiehouder heeft gekozen voor een MCM omdat zij het, op basis van de geboekte resultaten in o.a. de ZUMA-7 studie, (klinisch) plausibel acht dat er sprake is van lange termijn genezing bij sommige patiënten met DLBCL die behandeld worden met een CAR-T (in dit geval axi-cel). De overleving is gemodelleerd als twee groepen: 'niet-genezen' patiënten met korte termijn mortaliteit die falen om het genezingspunt te bereiken, en 'genezen' patiënten die non-DLBCL gerelateerde mortaliteit ervaren met potentieel lange termijn overleving. Het meenemen van deze twee groepen leidt tot verandering in het mortaliteitsrisico over de tijd wat resulteert in een plateau in de Kaplan-Meier curve in het geval van de 'genezen' proportie.

Figuur 2: Modelstructuur van het MCM



OS: algehele overleving, TTNT: time to next event, EFS: event vrije overleving.

De registratiehouder beargumenteert het gebruik van een MCM op basis van een studie die de nauwkeurigheid van verschillende extrapolatie technieken in de ZUMA-1 studie (een fase II enkelarms studie van patiënten [n=101] die axi-cel ontvingen in de derde lijn) heeft onderzocht. Uit deze studie kwam naar voren dat mixture-cure modellen de meest accurate modellen waren om de OS over lange termijn te voorspellen [7]. De onderliggende aanname dat patiënten door middel van behandeling met axi-cel 'genezen' verklaard kunnen worden heeft de registratiehouder gevalideerd met een (Nederlandse) klinisch expert. De aanname van 'genezing' is, naar het inzicht van het Zorginstituut, de belangrijkste aanname onderliggend aan het kosteneffectiviteitsmodel van axi-cel. Daarom heeft het Zorginstituut deze aanname zelf ook gevalideerd bij de beroepsgroep. De beroepsgroep heeft aangegeven dat het klinisch plausibel is dat patiënten, na 2 jaar, genezen verklaard kunnen worden na behandeling met een CAR-T.

In 2019 heeft de registratiehouder op basis van de ZUMA-1 studie vergoeding aangevraagd bij het Zorginstituut voor axi-cel als derdelijns behandeling bij r/r DLBCL. In deze vergoedingsaanvraag heeft de registratiehouder ook een MCM toegepast. In haar pakketadvies is het Zorginstituut destijds niet akkoord gegaan met het gebruik van een MCM omdat de data nog te immatuur was om te spreken van een 'genezen' populatie.[8] De OS extrapolaties van het MCM lagen daarnaast, in optiek van het Zorginstituut, te ver uit elkaar (genezingsfracties tussen 1,5% en 53%). In de huidige vergoedingsaanvraag heeft de registratiehouder, en de beroepsgroep, de zorgen die het Zorginstituut in 2019 had (grotendeels) kunnen wegnemen door o.a. gebruik van langere follow-up data en verdere statistische en klinische onderbouwing. Het Zorginstituut kan zich daarom vinden in het gebruik van een MCM voor de huidige aanvraag.

Achtergrondmortaliteit bij MCM

De 'genezen' subpopulatie in het MCM heeft een overleving die vergelijkbaar is met de algehele populatie. Deze achtergrondmortaliteit is verkregen door middel van leeftijd en geslacht afgestemde levenstabellen voor de Nederlandse bevolking [9]. Omdat patiënten die volgens het model genezen van DLBCL, waarschijnlijk een hogere achtergrondmortaliteit hebben dan de algehele populatie heeft de registratiehouder hiervoor gecorrigeerd. De registratiehouder heeft gekozen voor de aanname dat patiënten die na 5 jaar nog levend en event vrij waren, een

achtergrond mortaliteit hadden die 1,09 keer zo hoog was als de lange-termijn overleving van de gehele populatie. Dit is gebaseerd op een Frans cohort bij DLBCL patiënten die na 24 maanden nog eventvrij waren (deelnameperiode van 3 jaar)^[10]. Dit verschil in achtergrond mortaliteit was niet significant. Een klinisch expert heeft de aanname van een verhoogd mortaliteitsrisico van 9% bevestigd en gesteld dat het overeenkomt met de klinische praktijk ^[11]. Het Zorginstituut is van mening dat de onderbouwing voor de achtergrondmortaliteit voldoende is en gaat mee met het verhoogde mortaliteitsrisico van 9%.

In tabel 4 staan de belangrijkste modelparameters voor het MCM voor axi-cel voor behandeling van DLBCL en HGBL. Het MCM heeft drie gezondheidstoestanden: Event vrij, post-event en dood. In het model starten alle patiënten in de event vrije gezondheidstoestand. De transitie naar de overige gezondheidstoestanden wordt bepaald door ziekteprogressie of de start van een volgende therapielijijn. Deze worden bepaald door de EFS- en de tijd tot volgend event (TTNT)-curves of de OS-curve in het geval dat de patiënt komt te overlijden. De overlevingsstatus na een event met betrekking tot de daaropvolgende therapie wordt bepaald door de TTNT-curve.

Tabel 4: Modelsettings MCM axi-cel voor behandeling van DLBCL en HGBL

Type model	Mixture-cure model (MCM)
Gezondheidstoestanden	Event vrij, post-event en dood
Cyclusduur	1 maand (28 dagen)
Cohortgrootte	1
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	Alle patiënten starten in de event vrije gezondheidstoestand.
Tijdshorizon	43 jaar (levenslang)
Perspectief	Maatschappelijk
Discontering	1,5% effecten en 4% kosten
Analysetechniek	Kostenutiliteit (KUA)/ kosteneffectiviteit (KEA)

Zoals eerder beschreven, zien de registratiehouder en de beroepsgroep eventvrije overleving (EFS) als primaire uitkomstmaat in plaats van progressievrije overleving (PFS). De registratiehouder geeft aan dat EFS vaker als surrogaat voor PFS wordt gebruikt in gerandomiseerde studies (RCTs), met name voor agressieve hematologische indicaties ^[12]. Daarnaast heeft axi-cel voor een deel van de patiënten een curatief effect. Bij EFS wordt stabiele ziekte ook als een event gezien. Wanneer een patiënt geneest zou het daarom wel een respons laten zien op de EFS, maar niet op de PFS (alleen progressie of dood als event) of op de OS (alleen dood als event). Daarnaast lijkt in Tabel 3 de verhouding tussen mediane EFS voor axi-cel t.o.v. de standaard behandeling niet substantieel anders te zijn dan die voor de mediane PFS. Het Zorginstituut gaat mee met het gebruik van EFS in plaats van PFS, omdat dit de meest logische optie lijkt binnen het mixture-cure model.

Concluderend kan het Zorginstituut zich vinden in de door de registratiehouder gekozen modelsettings en de daarbij gemaakte aannames.

De registratiehouder heeft de modelstructuur laten valideren door een Nederlandse internist-hematoloog. ZIN heeft een samenvattend document van deze validatie ingezien (zie Hoofdstuk 2.4). ZIN acht de modelstructuur gerechtvaardigd in deze context.

2.3 Inputgegevens

2.3.1 Transitie tussen gezondheidstoestanden

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model heeft de registratiehouder zich met name gebaseerd op de ZUMA-7 studie. ^[1, 3] De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode met een mediane follow-up van 47.2 maanden (ongeveer 4 jaar).^[3] Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model zijn de effecten van de werking van axi-cel en ASCT geëxtrapoleerd. De extrapolaties zijn grotendeels uitgevoerd volgens de benadering die wordt beschreven in het 'Technical Support Document for survival analysis', gepubliceerd door de NICE Decision Support Unit (DSU).^[13] In grote lijnen bestond de aanpak uit de volgende stappen: 1) toetsing van de proportional hazard assumptie om te besluiten of er aparte modellen voor de survivalcurves van beide behandelarmen moesten worden gefit en 2) statistische (AIC/BIC), klinische & visuele toetsing van verschillende (MCM) survival modellen (Weibull, exponentieel, log normal, log-logistic, gamma, generalized gamma, Gompertz) op hun fit op de Kaplan Meier (KM) curves. De beste statistische en visuele fit werd gekozen voor de base case analyse. De registratiehouder heeft de lange termijn extrapolaties gevalideerd met een (Nederlandse) klinisch expert.

Hieronder worden de extrapolaties beschreven van, respectievelijk, de tijd tot volgende behandeling (TTNT), event vrije overleving (EFS) en algehele overleving (OS). Ook worden de aannames en berekeningen rondom de pre-treatment periode en de door de registratiehouder uitgevoerde cross-over correctie toegelicht.

Tijd tot volgende behandeling (TTNT)

Het Zorginstituut merkt op dat de registratiehouder de Kaplan-Meier curves voor TTNT op basis van de ZUMA-7 data niet toegevoegd heeft aan het dossier. De TTNT werd geëxtrapoleerd om de tijdshorizon van het model te matchen. De *goodness of fit* van de TTNT op basis van AIC en BIC voor axi-cel versus standaard behandeling worden weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5. Goodness of fit van de ZUMA-7 TTNT-data volgens AIC en BIC

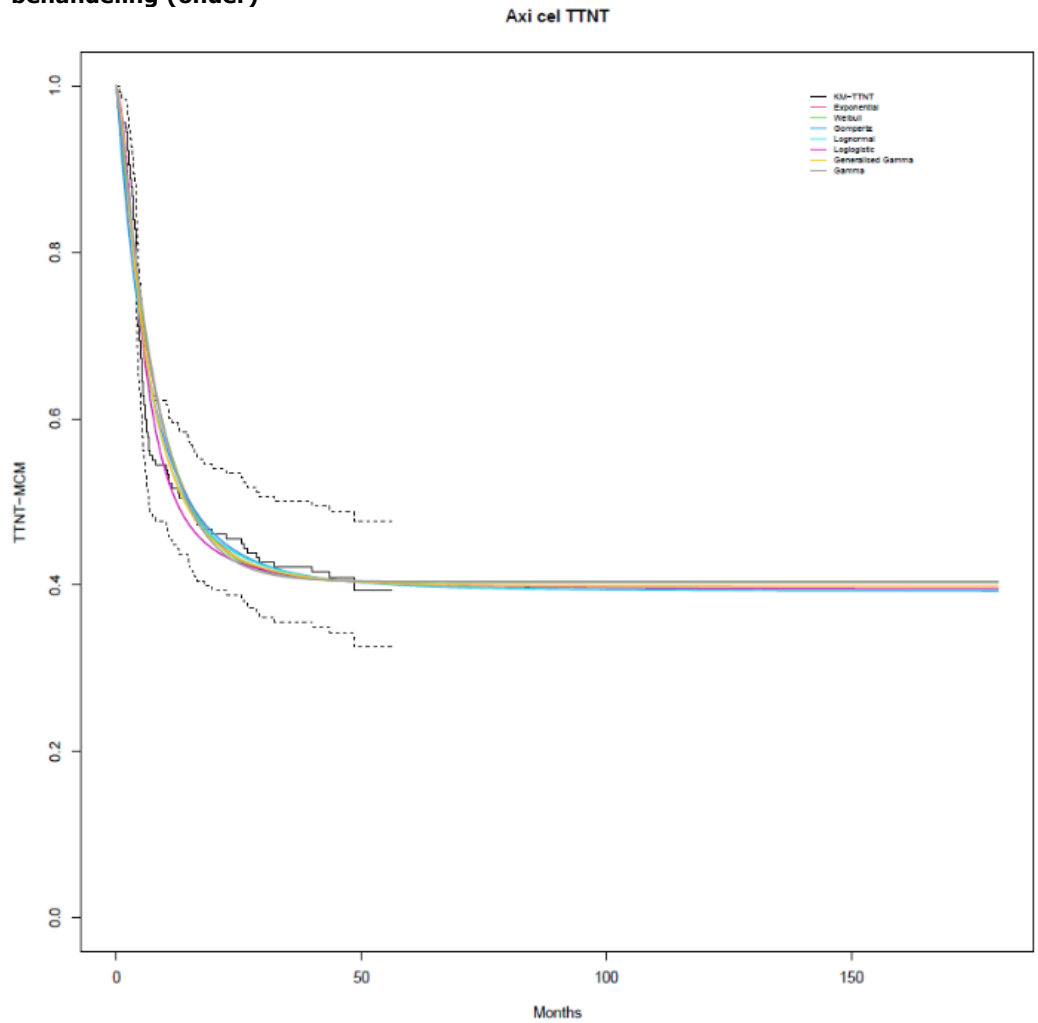
Distribution	Axi-cel		Standaard behandeling	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponentieel	887,3	893,7	807,9	814,2
Weibull	888,1	897,7	806,5	816,1
Gompertz	880,6	890,1	792,1	801,7
Log-Logistic	870,5	880,1	786,2	795,8
Log normal	890,3	899,9	819,7	829,2
Generalized Gamma	883,9	896,7	801,1	813,9
Gamma	889,2	898,8	809,3	818,9

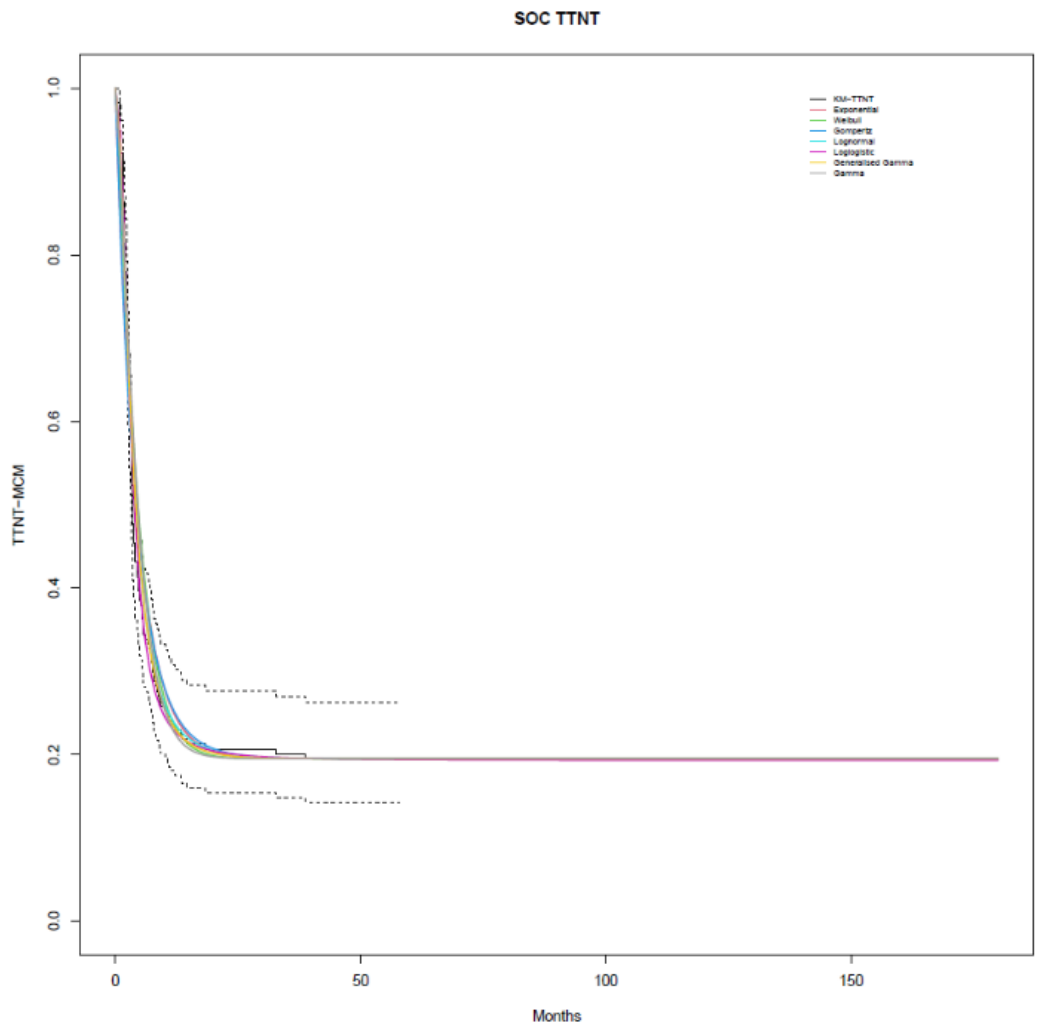
AIC = Aikaike Information Criterion; BIC = Bayesian Information Criterion

Alle parametrische functies (exponentieel, Weibull, Gompertz, log-logistic, log normal, gegeneraliseerd gamma en gamma) zijn visueel geïnspecteerd door de registratiehouder. De log-logistische distributie geeft de beste statistische fit (op basis van AIC en BIC) en is door de registratiehouder, eveneens met het oog op klinische plausibiliteit, voor zowel axi-cel als de standaard behandeling toegepast in de basecase. Alle andere verdelingen, zowel voor MCMs en standaard parametrische modellering, zijn getest in scenarioanalyses.

De extrapolaties van de TTNT van axi-cel versus standaard behandeling zijn weergegeven in Figuur 3.

Figuur 3. Extrapolaties van de TTNT van axi-cel (boven) versus standaard behandeling (onder)





TTNT, time to next treatment

Event vrije overleving

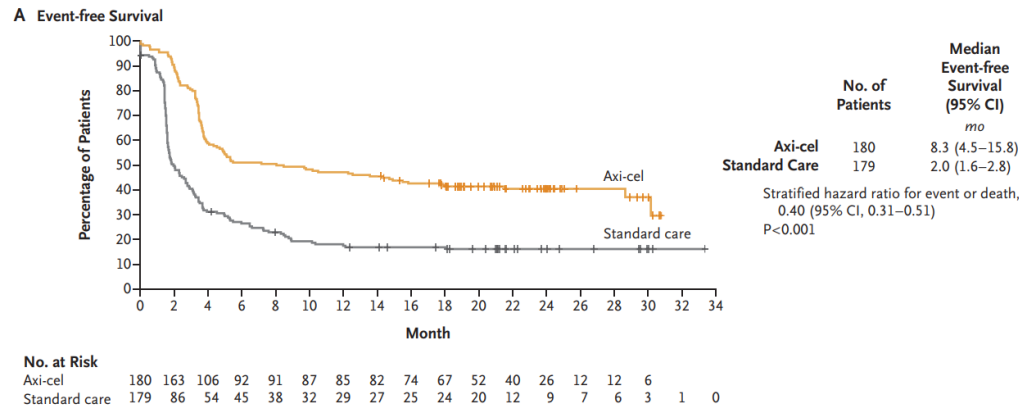
De ZUMA-7 studie heeft event-vrije overleving, het primaire eindpunt van de studie, gedefinieerd als het tijdstip bij randomisatie naar de vroegste gegevens over het ziekteverloop per Lugano classificatie, start van een nieuwe lymfoom therapie, of dood door elke oorzaak. De gemodificeerde event vrije overleving (mEFS) is hetzelfde gedefinieerd als EFS, met de uitzondering dat het hebben van een stabiele ziekte als beste respons meting op dag 150 na randomisatie niet als een event werd beschouwd.

In de axi-cel arm ervoeren 60% van de patiënten (108/180) een event en in de standaard behandeling arm 80% van de patiënten (144/179) over een mediane follow-up periode van 24,9 maanden. De EFS data was al matuur in de studie van Locke 2022 (DCO 24,9 maanden), maar in de vervolgstudie van Westin 2023 (DCO 42,7 maanden) is de EFS ook meegenomen. In de Westin studie is de EFS gebaseerd op investigator assessment in plaats van independent review. Het Zorginstituut geeft de voorkeur voor de data uit Locke et al., omdat independent review een lagere kans op bias geeft.

De mediane tijd tot een event was 8,3 maanden voor axi-cel en 2,0 maanden voor de standaard behandeling. Patiënten in de axi-cel arm kregen later een event dan patiënten in de standaard behandeling arm (HR 0,40; CI 95%: 0,31-0,51;

$p < 0,001$). De Kaplan Meier curve van de EFS is weergegeven in Figuur 4.

Figuur 4 EFS Kaplan-Meier curves van axi-cel en standaard zorg^[1]



CI: betrouwbaarheidsinterval

De registratiehouder merkt op dat de proportional hazard assumptie lijkt stand te houden uit de log-log plot. Echter, bleek volgens de registratiehouder uit de Schoenfeld residuals test dat deze aanname geen stand houdt ($p < 0,001$). De registratiehouder neemt daarom aan dat de aanname van proportionele hazards niet op gaat voor de extrapolatie van de EFS. Daarom werden individueel aangepaste (MCM) modellen gebruikt voor EFS-modellering.

De *Goodness of fit* van de individueel gefitte distributies voor axi-cel en standaard zorg volgens de AIC en BIC is weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6. Goodness of fit van de ZUMA-7 EFS data middels AIC en BIC

Distribution	Axi-cel		Standaard behandeling	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponentieel	887,3	893,7	807,9	814,2
Weibull	888,1	897,7	806,5	816,1
Gompertz	880,6	890,1	792,1	801,7
Log-Logistic	870,5	880,1	786,2	795,8
Log normal	890,3	899,9	819,7	829,2
Generalized Gamma	883,9	896,7	801,1	813,9
Gamma	889,2	898,8	809,3	818,9

AIC = Aikake Information Criterion; BIC = Bayesian Information Criterion

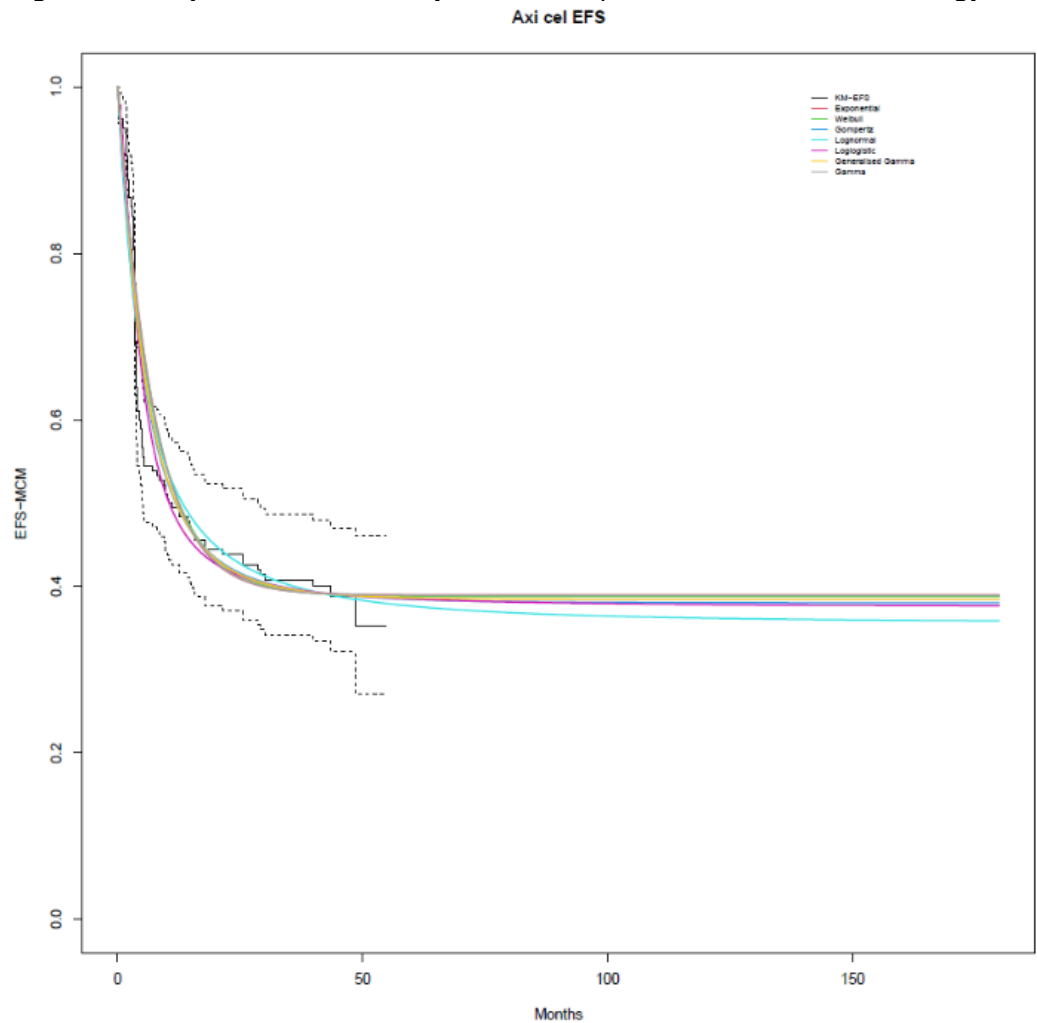
Over alle parametrische distributies (op basis van MCM) leverde de log-logistische distributie de beste statistische fit op basis van de AIC en BIC. De parametrische distributies zijn ook visueel geïnspecteerd op (klinische) plausibiliteit op basis van de 'genezingsfracties' van de verschillende distributies. Omdat EFS niet alleen overleving, maar ook ziekteprogressie en start van een nieuwe lymfoom behandeling omvat geeft de registratiehouder aan dat de kans op 'genezing' niet expliciet bepaald is in de extrapolatie van de EFS op basis van MCMs. De 'gezezen' fractie zoals wordt berekend bij de extrapolatie van de EFS Kaplan meier curve evalueert in dit geval een groep die nog geen event hebben doorgemaakt (een eventvrije fractie). Echter kan het ook voorkomen dat patiënten genezen in de derde (of in theorie latere) behandellijn waar, specifiek voor de ASCT arm, de patiënten wel behandeld kunnen worden met een CAR T. Dit betekent dat patiënten die niet eventvrij zijn (door start nieuwe behandeling) wel genezing kunnen doormaken. Het Zorginstituut merkt op dat de EFS 'genezingsfracties' voor de

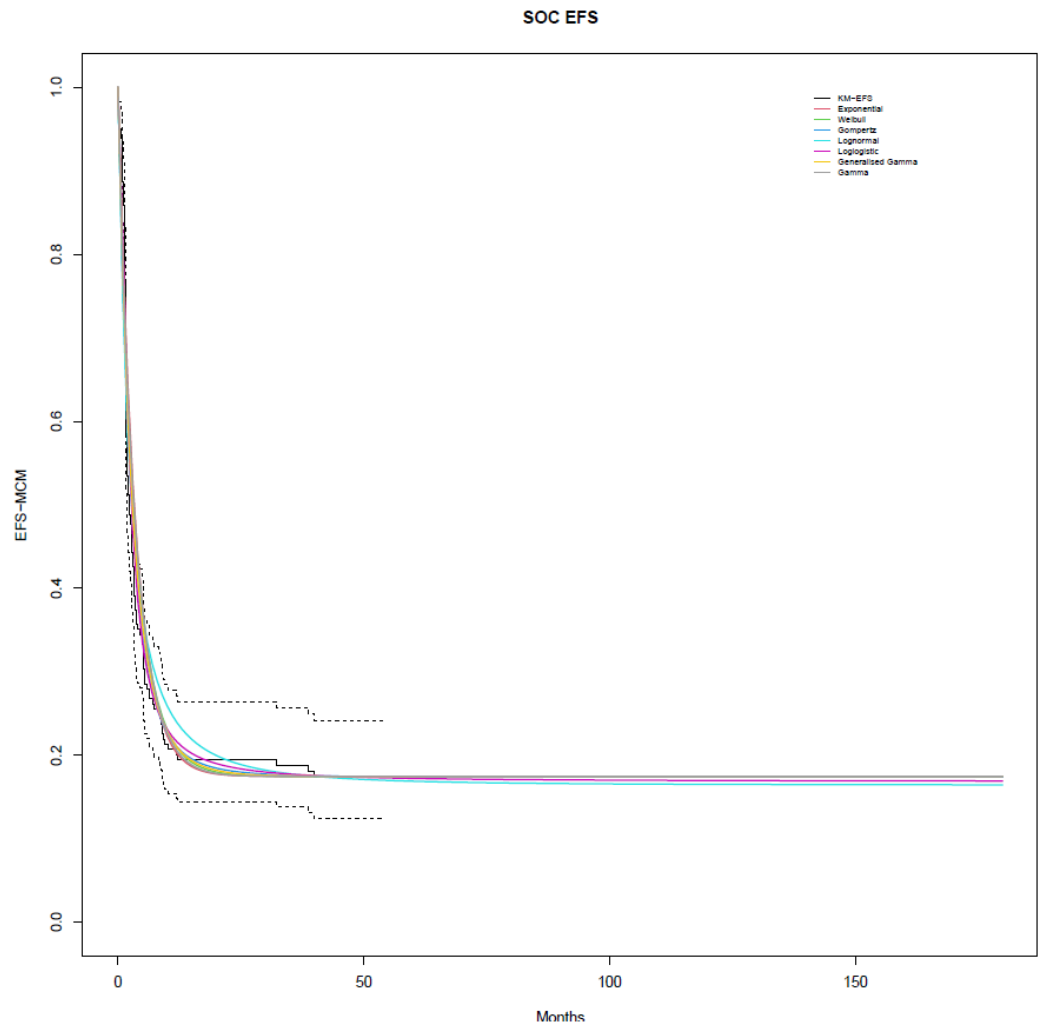
verschillende parametrische distributies van het MCM erg dicht bij elkaar liggen.

De registratiehouder heeft er op basis van statistische fit (AIC/BIC; Tabel 6) en klinische plausibiliteit voor gekozen om beide EFS curves te extrapoleren met de log-logistische distributie. Alle andere distributies worden meegenomen in scenario analyses. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze keuze.

De extrapolaties van de EFS curve worden weergegeven in Figuur 5.

Figuur 5. Extrapolaties van de EFS (boven axi-cel, onder standaard behandeling)

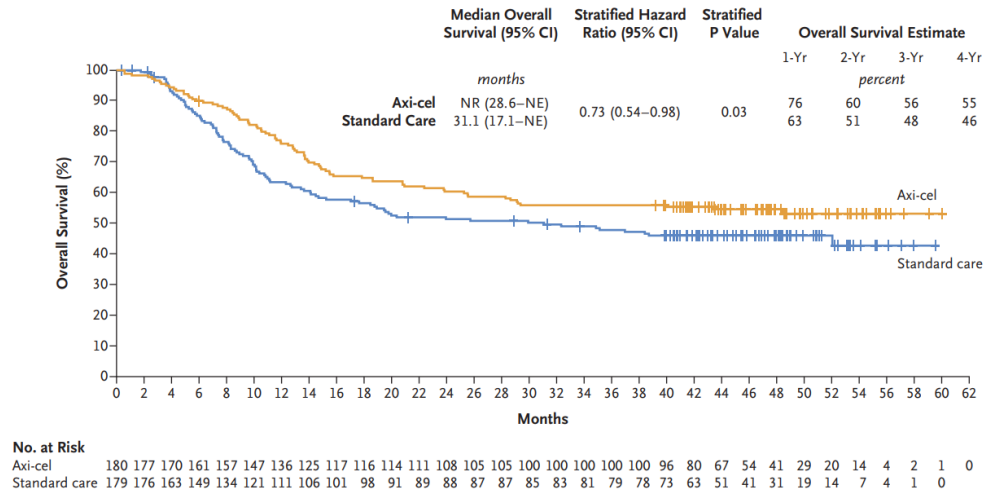




Overall survival/ Algehele overleving (OS)

De overlevingsdata van de ZUMA-7 trial (data cut-off op 47,2 maanden) laat zien dat 46% van de patiënten (82/180) waren overleden in de axi-cel arm en 53% van de patiënten in de standaard behandeling arm (95/179). De mediane OS werd niet bereikt in de axi-cel arm en was 31,1 maanden in de standaard behandeling arm. De geschatte 4-jaar overleving was significant hoger (5%) voor axi-cel: 54,6% voor axi-cel en 46% voor de standaard behandeling (HR 0,73; 95% BI 0,54-0,98; $p=0,03$). De Kaplan-Meier curves van OS voor axi-cel ten opzichte van standaard behandeling zijn weergegeven in Figuur 6.

Figuur 6. OS Kaplan-Meier curves voor axi-cel ten opzichte van standaard behandeling op basis van ZUMA-7 data^[3]



De overlevingsextrapolaties voor beide behandelingsarmen worden gemodelleerd met behulp van dezelfde functies (o.b.v. de MCM benadering). Dit is gebaseerd op de aanname dat er een 'gezezen' populatie wordt waargenomen aan het einde van de overlevingscurve. Volgens de registratiehouder zou alleen deze 'gezezen' populatie aan het einde van de curve nog in leven zijn. De lange-termijn overleving wordt in deze analyse gecorrigeerd met een achtergrondmortaliteit van de algehele Nederlandse populatie, waardoor de geëxtrapoleerde overleving een betere weerspiegeling is van de lange-termijn overleving.

De registratiehouder heeft geen informatie gegeven over het wel of niet standhouden van de proportional hazard assumptie bij de OS. Een overzicht van de *goodness of fit* van de ZUMA-7 OS data middels AIC en BIC voor de MCMs worden weergegeven in Tabel 7.

Tabel 7. Goodness of fit van de ZUMA-7 OS data middels AIC en BIC

Distribution	Axi-cel		Standaard behandeling	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponentieel	835,7	842,1	902,1	908,4
Weibull	825,3	834,9	891,3	900,9
Gompertz	832,7	842,3	903,0	912,6
Log-Logistic	824,6	834,2	872,4	882,0
Log normal	830,7	840,3	870,8	880,4
Generalized Gamma	826,6	839,3	868,5	881,2
Gamma	824,6	834,1	883,8	893,4

AIC = Akaike Information Criterion; BIC = Bayesian Information Criterion

In de tabel is te zien dat de verschillende distributies redelijk dicht bij elkaar liggen wat betreft statistische fit middels AIC en BIC. De registratiehouder gaf aan dat daarom klinische plausibiliteit (ASCT is niet effectiever dan axi-cel) een belangrijke component was bij het kiezen van de juiste parametrische distributie.

Bij de bovenstaande extrapolaties zit er minder verschil tussen de verschillende distributies in tegenstelling tot de vergoedingsaanvraag voor axi-cel als derdelijns behandeling, als het gaat om genezingspercentages (zie Tabel 8).

Tabel 8. OS 'genezingsfracties' in MCM

Parametrische distributie	Axi-cel	Standaard behandeling
Exponentieel	51%	43%
Weibull	54%	45%
Gompertz	54%	45%
Log-Logistic	51%	44%
Log normal	50%	44%
Generalized Gamma	54%	41%
Gamma	54%	55%

Voor axi-cel ligt het genezingspercentage tussen de 50% en 54% en voor de standaard behandeling ligt dit tussen de 43% en de 55%. Daarnaast heeft de registratiehouder data aangeleverd waarbij een 4-jaarsoverleving is laten zien, waarin ongeveer de helft van de patiënten is overleden.

Op basis van de AIC en BIC heeft de gamma distributie van het mixture-cure model de beste statistische fit voor de axi-cel arm en de generalized gamma van het mixture-cure model voor de standaard behandeling. Op basis van statistische fit (AIC/BIC; Tabel 7) en klinische plausibiliteit (genezingsfracties; Tabel 8) past de registratiehouder de generalized gamma voor zowel axi-cel als de standaard behandeling toe in het MCM. Deze distributies zijn ook door de registratiehouder voorgelegd aan een Nederlandse klinisch expert. Deze expert gaf aan dat de overleving in de standaard behandeling wellicht wordt overschat, en dat een exponentiële distributie wellicht een realistischere weergave geeft. Bij de generalized gamma distributie zit een verschil in genezingsfracties van 13% tussen beide armen, en bij de exponentiële distributie zit een verschil van 8%. De expert validatie van de registratiehouder vond plaats vóór publicatie van de 4-jaar overlevingsdata. Echter, het OS verschil in deze studie was 7,5% tussen de beide armen. De registratiehouder geeft aan dat de OS op basis van de 42,7 maanden follow-up data min of meer gelijk is aan de extrapolaties op basis van de 24,9 maanden follow-up data. Het Zorginstituut merkt op dat het verschil tussen de modelschattingen op basis van de 24,9 maanden follow-up en de 42,7 maanden follow-up maximaal 1,2% is. De registratiehouder geeft daarom aan dat de overleving in de standaard behandeling arm (generalized gamma) nog steeds mogelijk een overschatting is.

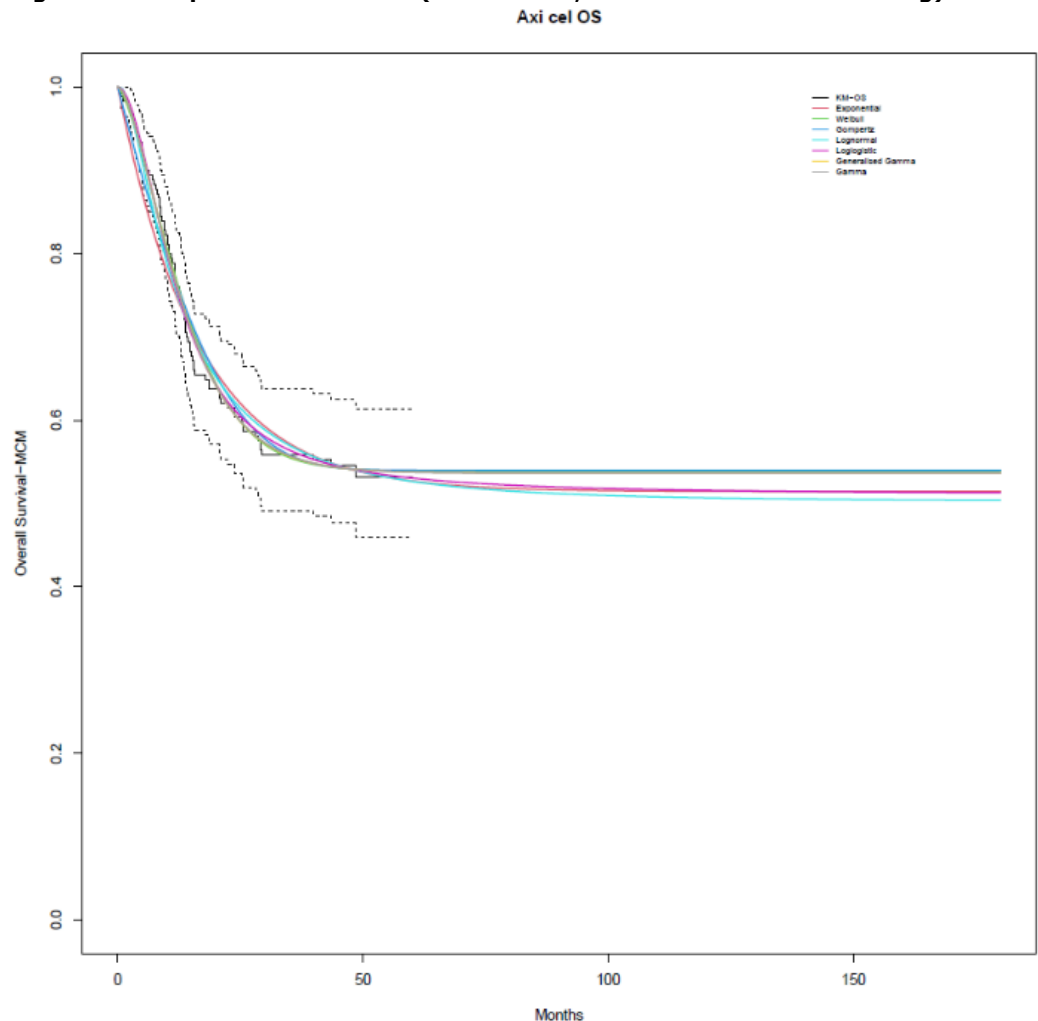
Het Zorginstituut merkt op dat de mediane overleving in de axi-cel arm niet is bereikt in de ZUMA-7 studie. Dit brengt onzekerheid met zich over het daadwerkelijke genezingspercentage. In dit geval dient een conservatievere aanname gemaakt te worden met betrekking tot de gekozen distributie. Het Zorginstituut heeft de registratiehouder gevraagd om de exponentiële distributie in de base-case toe te passen in plaats van de generalized gamma.

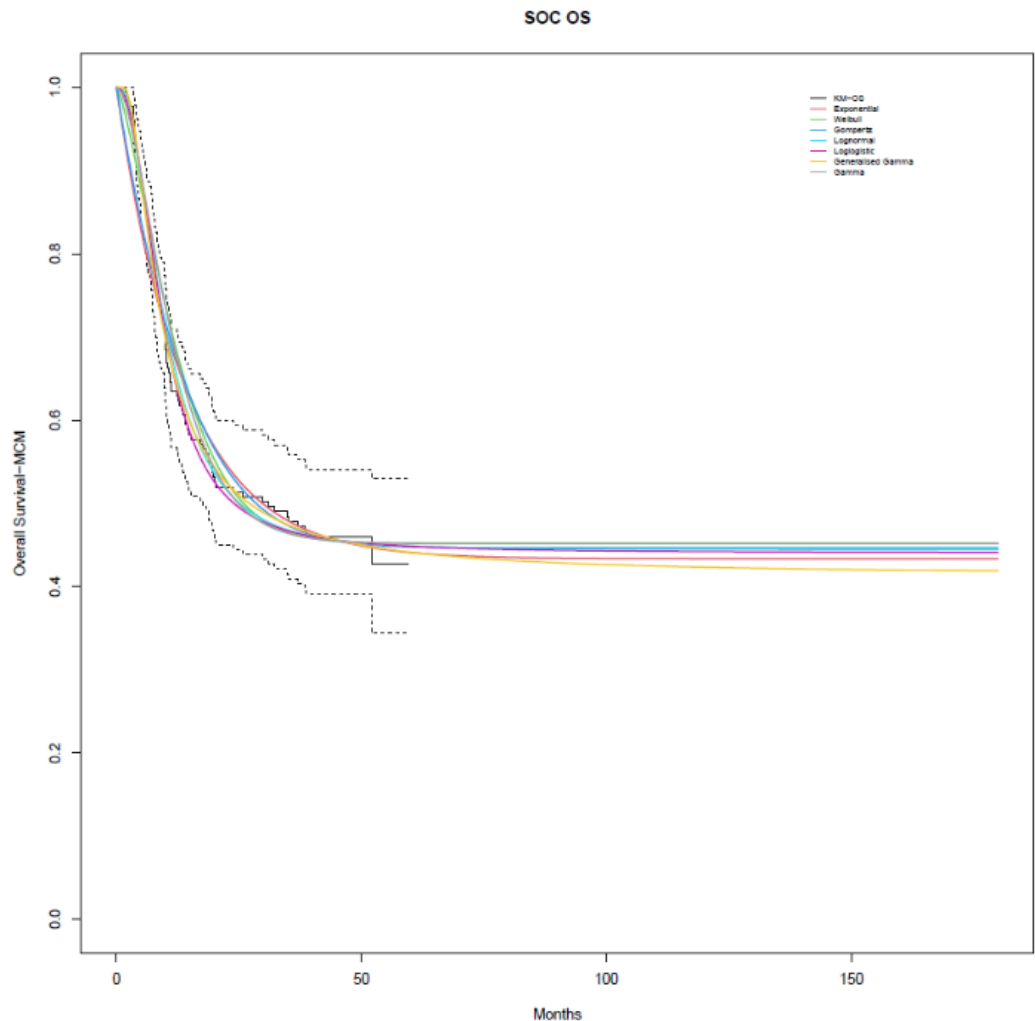
Het Zorginstituut heeft na de eerste WAR bespreking de beroepsgroep geconsulteerd om beter inzicht te krijgen in de overlevingspercentages. De beroepsgroep beroept zich hierbij op de resultaten uit de registratiestudies van de beschikbare CAR-T celtherapieën. Zodoende gaf de beroepsgroep aan dat meer dan 50% van de patiënten geneest met CAR-T/axi-cel (54,6% in ZUMA-7 en 73% met liso-cel op 18 maanden in de TRANSFORM studie^[14]) en dat veel minder dan 50% geneest van behandeling met ASCT (27% op basis van IKNL data). Wel geeft de beroepsgroep aan zich te kunnen vinden in een conservatievere distributie waarbij het verschil tussen axi-cel en ASCT kleiner is dan in de basecase van de registratiehouder. De registratiehouder erkende dat de exponentiële distributie

conservatiever is en heeft deze toegepast in de herziene basis analyse voor het extrapoleren van de OS curve. Daarnaast heeft het Zorginstituut de registratiehouder verzocht om de coëfficiënten die worden gebruikt voor de extrapolatiecurves te variëren om inzicht te krijgen in de mogelijke onzekerheid rondom de genezingsfracties. Dit staat verder uitgelegd in "2.5.2. Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)".

De registratiehouder heeft de andere distributies meegenomen in de scenarioanalyses. In de scenarioanalyses ontbreken echter een aantal distributies. De reden die de registratiehouder hiervoor geeft is dat in die gevallen de proportie die nog in leven was bij de standaard behandeling groter bleek dan bij axi-cel. Dit wordt door de registratiehouder niet klinisch plausibel geacht. De distributies die in het MCM tot klinisch niet-plausibele resultaten leidde waren de log normale, log-logistische en de gamma distributies. Het Zorginstituut heeft meerdere keren aan de registratiehouder gevraagd om de distributies die tot klinisch niet-plausibele resultaten leiden alsnog aan te leveren voor de volledigheid van het rapport. Hier heeft de registratiehouder echter geen gehoor aan gegeven. Desalniettemin, is het Zorginstituut het eens met de registratiehouder dat een grotere 'genezingsfractie' in de standaard behandeling arm niet realistisch lijkt op basis van de resultaten van axi-cel op de verschillende uitkomstmaten uit de ZUMA-7 studie. De extrapolatie van de OS staat in Figuur 7.

Figuur 7. Extrapolaties van de OS (links axi-cel, rechts standard behandeling)





Pre-behandelingsperiode

Patiënten die gerandomiseerd werden naar de axi-cel arm, hadden alleen kans op genezing als ze ook daadwerkelijk een infusie hadden gekregen van de CAR T-cellen. In de studie zit er een periode tussen de randomisatie en de daadwerkelijke infusie met axi-cel. In deze periode kunnen verschillende events plaatsvinden. De registratiehouder heeft daarom een pre-behandelingsperiode gemodelleerd om zo de verschillende behandelpaden van patiënten (wel of geen behandeling ontvangen) te reflecteren.

Het Zorginstituut merkt op dat voor de registratiehouder voor de berekening van de kosten rekening houdt met patiënten die gerandomiseerd zijn naar axi-cel en daarna daadwerkelijk leukaferese ondergaat (99%), conditionerende chemotherapie krijgt (96%) en uiteindelijk een axi-cel infusie toegediend krijgt (94%). Dit is ook voor ASCT toegepast wat bestaat uit het oogsten van de stamcellen (41%), het toedienen van hoge dosis chemotherapie (36%) en het opnieuw toedienen van de stamcellen (35%). Het is echter voor het Zorginstituut niet helemaal duidelijk hoe deze pre-behandelingsperiode voor de effecten toegepast is door de registratiehouder in het model.

Cross-over correctie

Standaard behandeling in de ZUMA-7 studie was gedefinieerd als onderzoeker-geselecteerde chemo-immunotherapie, gevolgd door hoge dosis chemotherapie met

autologe stamceltransplantatie ^[1]. Patiënten die geen respons vertoonden op de standaard behandeling kwamen alsnog in aanmerking voor een behandeling met axi-cel. Deze cross-over van patiënten binnen de ZUMA-7 studie heeft impact op de OS van de standaard behandeling arm, omdat langere overleving in deze arm veroorzaakt kan worden door axi-cel. Het Zorginstituut heeft daarom aan de registratiehouder gevraagd om voor deze cross-over te corrigeren om inzichtelijk te maken wat de impact hiervan geweest is op de resultaten. Omdat CAR-T vergoed wordt in de derde lijn is deze cross-over correctie niet meegenomen in de base-case. De registratiehouder heeft wel laten zien wat de invloed van cross-over is op de resultaten. De methode die hiervoor gebruikt is staat beschreven in bijlage 6.

2.3.2

Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de ZUMA-1 studie, de ZUMA-7 studie en de studie van Elsayy 2022 als uitgangspunt genomen ^[5]. In deze studies is gebruik gemaakt van de EORTC QLQ-C30 en de EQ-5D-5L vragenlijst. Alleen de resultaten van de EQ-5D-5L zijn meegenomen in het model.

In de axi-cel arm is de EQ-5D-5L vragenlijst afgenomen op de eerste dag waarop de conditionerende chemotherapie werd gegeven, de dag dat axi-cel werd toegediend, en na 2, 3, 5, 9, 12, 15, 18, 21, en 24 maanden na randomisatie. In de standaard behandeling arm werd de vragenlijst afgenomen bij het screenen, ongeveer vijf dagen na randomisatie, op ongeveer dag 50, de dag van de stamceltransplantatie (voor degene die het kregen), en daarna op 100 en 150 dagen na randomisatie (maand 3 en maand 5) als op maand 9, 12, 15, 18, 21, en 24. Utiliteiten werden berekend door middel van de Nederlandse waarde set van de EQ-5D-5L ^[15].

Binnen het studie protocol hadden de patiënten de ruimte om het invullen van de kwaliteit van leven vragenlijst te weigeren wanneer zij een 'event' hadden. Het aantal patiënten die een event hadden was in de standaard behandelingsarm groter. Om deze reden was er minder data wat betreft de ervaren kwaliteit van leven (en daardoor utiliteiten) voor de standaard behandelingsarm in vergelijking met de axi-cel arm. Deze discrepantie kan leiden tot selectie bias bij de schatting van de post-event utiliteiten. Volgens de registratiehouder waren er geen significante of klinisch relevante verschillen in kwaliteit van leven, wanneer er werd gecorrigeerd voor de missende data (in de standaard behandeling arm). Mede hierdoor heeft de registratiehouder ervoor gekozen om de missende data niet imputeren of vervangen voor individuele data in de basecase.

Op basis van expert opinie, neemt de registratiehouder aan dat de utiliteiten van patiënten die twee jaar eventvrij zijn overeenkomen met de gemiddelde utiliteit van de algemene (Nederlandse) populatie. Zodoende veranderen de utiliteiten in het model op cyclus 24. Dit komt overeen met twee jaar na de initiële screening en aferese. Het gekozen 'genezingspunt' van twee jaar na screening en aferese heeft het Zorginstituut gevalideerd met de beroepsgroep. Zij zijn van mening dat 2 jaar eventvrije overleving een geschikt surrogaat eindpunt is voor genezing omdat recidieven na twee jaar in de praktijk erg zeldzaam zijn. Het Zorginsituut verwacht dat voor de enkele gevallen die wel een recidief zullen hebben de invloed hiervan op de resultaten gering zal zijn. Daarnaast verwacht de beroepsgroep dat patiënten na twee jaar eventvrije overleving geen gevolgen van de ziekte zelf meer ervaren en dat er eveneens geen effect op kwaliteit van leven meer zal zijn van de DLBCL diagnose. Het Zorginstituut gaat daarom mee in de aanname dat patiënten na twee jaar eventvrije overleving dezelfde utiliteit hebben als de algemene (Nederlandse) populatie. Dit geldt voor zowel de genezen populatie in de axi-cel arm als de ASCT arm.

Eventvrije utiliteit

Zoals gebruikelijk in kosten-utiliteitsanalyses worden de QALYs uitgerekend door de tijd die gespendeerd is in een gezondheidstoestand te vermenigvuldigen met de utiliteit die aan de gezondheidstoestand is toegeschreven. De utiliteiten data werd gestratificeerd per klinische uitkomstmaat (overeenkomend met de gezondheidstoestand) voor de eventvrije gezondheidstoestand. Daarnaast werden de periode voor axi-cel toediening en na axi-cel toediening gescheiden, omdat patiënten na leukaferese en voor de toediening enkele weken moeten wachten omdat het fabriceren van axi-cel tijd kost. Deze utiliteit (voor toediening) is voor de eerste maand toegewezen aan de eventvrije staat in de axi-cel arm, wat overeenkomt met de mediane tijd van leukaferese tot aan infusie volgens de ZUMA-7 studie. Voor de standaard behandeling is de volledige eventvrije utiliteit toegepast. Dit is volgens de registratiehouder conservatief ingestoken, omdat in de ZUMA-7 studie een mediane tijd van 3 maanden tot stamceltransplantatie is waargenomen.

Volgens Elsayy 2022, zijn er kleine verschillen tussen utiliteiten tussen patiënten die axi-cel krijgen en patiënten die de standaard behandeling krijgen.^[5] Patiënten hebben een hogere utiliteit tijdens de behandeling van axi-cel dan tijdens de standaard behandeling. Dit verschil was te verklaren bij de volgende meetmomenten:

- Op dag 100 heeft axi-cel hogere scores wat betreft overgeven, diarree, slapeloosheid en eetlust.
- Op dag 100 en dag 150 laat axi-cel betere resultaten zien op rol functioneren
- Op dag 100, dag 150 en 9 maanden laat axi-cel betere scores zien op sociaal functioneren, vermoeidheid en kortademigheid

De registratiehouder heeft een scenario analyse geïnccludeerd waarin de utiliteiten van axi-cel en de standaard behandeling gelijk waren.

Post-event utiliteit

Zoals eerder vermeld waren patiënten niet verplicht de EQ-5D-5L vragenlijst in te vullen als ze een event hadden gehad. Als gevolg hiervan had de registratiehouder een gebrek aan data om de post-event utiliteit uit te rekenen. Om deze reden heeft de registratiehouder de ZUMA-1 studie gebruikt als bron voor de post-event utiliteit. In de ZUMA-1 studie werden patiënten in de derde lijn behandeld met axi-cel. De registratiehouder heeft aangenomen dat de patiënten vergelijkbaar waren in de ZUMA-1 en ZUMA-7 studie. Het was hierbij niet mogelijk om de utiliteit van de ZUMA-1 om te rekenen naar de Nederlandse waarde. In een scenario analyse is uitgegaan van de post-event utiliteit die afkomstig is uit de ZUMA-7 studie.

In het model zijn de gezondheidsstaat utiliteiten gedefinieerd als 'pre-treatment' 'on-treatment' en 'off-treatment'. In Tabel 8 zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals door de registratiehouder verwerkt in het model.

Tabel 8. Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

Gezondheidstoestand	Utiliteit		Bron
	Waarde	SE	
Pre-behandeling	0,785	-	ZUMA-7 PRO EQ-5D dataset
Op axi-cel behandeling, eventvrij	0,805	0,020	ZUMA-7 PRO EQ-5D dataset
Op standaard behandeling, eventvrij	0,793	0,008	ZUMA-7 PRO EQ-5D dataset
Niet op behandeling, eventvrij	0,814	0,030	ZUMA-7 PRO EQ-5D dataset
Post-event	0,722	0,003	ZUMA-1 PRO EQ-5D dataset

SE, Standaard Error

In het model werden disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast als scenario analyse. De registratiehouder nam aan dat de disutiliteiten al gedekt werden door de 'on-treatment' utiliteit. De index-scores namen significant af wanneer de actieve bijwerkingen werden vergeleken met de non-actieve bijwerkingen. De registratiehouder neemt aan dat er sprake is van dubbeltelling bij het meenemen van de bijwerkingen. Tijdens het vooroverleg heeft het Zorginstituut gevraagd om de disutiliteiten als scenario analyse werden meegenomen. Gegevens over de disutiliteiten komen uit eerdere beoordelingen van axi-cel en brexu-cel (Tecartus®) van NICE ^[16, 17]. De duur van de disutiliteiten zijn gebaseerd op de ZUMA-7 studie. Een overzicht van de disutiliteit per bijwerking zijn weergegeven in tabel 9.

Het Zorginstituut gaat niet mee in de aanname dat de disutiliteiten al gedekt zijn, omdat de utiliteiten vrij hoog zijn voor 'on-treatment'. Daarnaast hebben de eerste afname momenten van de EQ-5D-5L plaatsgevonden op het moment van axi-cel toediening en 2 maanden na toediening. Het Zorginstituut neemt aan dat de belangrijkste bijwerkingen (zoals CRS) voornamelijk zullen voorkomen kort na infusie van axi-cel. Dit is mogelijk niet opgevangen door het eerstvolgende meetmoment in de tweede maand. Om deze redenen worden de disutiliteiten meegenomen in de base-case.

Tabel 9. Overzicht van de in het model gebruikte disutiliteiten

Bijwerking	Utiliteit (multiplier)		Bron
	Waarde	Duur (in dagen)	
Cytokine release syndroom	-0,76	4,2	NICE, ZUMA-7
Neurologisch event	-0,15	21,6	NICE, ZUMA-7
Misselijkheid	-0,15	10,1	NICE, ZUMA-7
Trombocytopenie	-0,11	4,8	NICE, ZUMA-7
B-cel aplasie	-0,15	34,8	NICE, ZUMA-7
Pyrexie	-0,11	3,7	NICE, ZUMA-7
Hypotensie	-0,15	4,8	NICE, ZUMA-7
Hypocalciëmie	-0,15	34,8	NICE, ZUMA-7
Febriële neutropenie	-0,15	6,1	NICE, ZUMA-7
Encefalopathie	-0,15	4,1	NICE, ZUMA-7
Hypnoatriëmie	-0,15	2,7	NICE, ZUMA-7
Neutropenie	-0,09	6,9	NICE, ZUMA-7
Anemie	-0,12	6,5	NICE, ZUMA-7
Vermoeidheid	-0,15	9,0	NICE, ZUMA-7
Hypokaliëmie	-0,15	4,5	NICE, ZUMA-7
Hypofosfatemie	-0,15	12,1	NICE, ZUMA-7
Hypoxie	-0,15	34,8	NICE, ZUMA-7
Afasie	-0,15	6,4	NICE, ZUMA-7

2.3.3

Kosten

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2023. Vanwege

de onderliggende aanname van het MCM dat patiënten kunnen genezen, zijn de kosten en het minimale zorggebruik (bijvoorbeeld supervisie door een huisarts) die gerelateerd zijn aan de ziekte na 5 jaar op nul gezet. Een klinische expert heeft bevestigd dat supervisie ophoudt nadat een patiënt 5 jaar in eventvrije overleving heeft gezeten. De beroepsgroep verwacht eveneens dat er geen zorgkosten meer gemaakt worden die gerelateerd zijn aan de DLBCL diagnose na 5 jaar eventvrije overleving. Patiënten worden echter nog wel gemonitord gedurende 15 jaar, wat bestaat uit een jaarlijks (telefonisch) consult. De registratiehouder heeft deze kosten niet geïnccludeerd in de analyse. Het Zorginstituut verwacht dat de impact van het niet includeren van monitoringskosten minimaal zal zijn. De registratiehouder heeft drie scenario's toegevoegd waarin het genezingspunt voor de kosten gevarieerd wordt (0 jaar, 2 jaar en 10 jaar).

Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenarioanalyse.

Medicatiekosten

Axi-cel

In de axi-cel arm zijn de kosten van de behandeling in drie verschillende fases berekend: (1) aferese, (2) overbruggingstherapie en conditionerende chemotherapie, en (3) axi-cel infusie.

Kostencomponent 1 - aferese

De kosten voor aferese, ziekenhuisopname, toediening, nazorg en monitoring zijn als lumpsum meegenomen in het model. In het dossier van brexu-cel (Tecartus®) werden de totale kosten van het CAR-T proces door een klinisch expert geschat op €115.599. De registratiehouder heeft voor het axi-cel dossier een (onafhankelijk) onderzoek laten uitvoeren en kwam daarmee uit op totale kosten van €69.786. Deze kosten zijn gebaseerd op openbare declaratiegegevens die door Nederlandse ziekenhuizen zijn aangeleverd bij het diagnose-behandelcombinaties (DBC)-informatiesysteem (DIS).^[18, 19] Een overzicht van de gebruikte DBC's staan in Tabel S5 in Bijlage 4. De prijzen per DBC waren gebaseerd op de maximumtarieven zoals vermeld in de NZa zorgapplicatie. Alleen declaratiedata die binnen de geregistreerde indicatie vielen werden geïnccludeerd. Van de geïnccludeerde declaratiegegevens werd het totaal aantal patiënten waarbij het zorgproduct werd geregistreerd gerapporteerd. Op basis van het totaal aantal patiënten werd de relatieve verhouding tussen DBC's bepaald, om zo het gemiddelde zorggebruik per patiënt te bepalen. De analyse werd uitgevoerd op 21 april 2023. Het Zorginstituut kan zich vinden in de uitgevoerde analyse en de resulterende kosten voor aferese, ziekenhuisopname, toediening, nazorg en monitoring.

Omdat niet alle patiënten die een aferese hebben ondergaan ook een toediening van

axi-cel kregen, heeft de registratiehouder de kosten voor screening en aferese apart gehouden van de kosten voor toediening, nazorg, en monitoring in het definitieve dossier. De registratiehouder heeft aangenomen dat 94% van de patiënten een toediening heeft gekregen met axi-cel, wat in lijn is met de gegevens uit de ZUMA-7 studie. Een deel van de lumpsum van axi-cel (kosten toediening axi-cel en follow-up) wordt daarom in het model voor 94% van de patiënten meegenomen. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze aanname.

Kostencomponent 2 – overbruggingstherapie en conditionerende chemotherapie

De registratiehouder berekent de overbruggingstherapie en conditionerende chemotherapie als één kostenpost in het model. Voor een aantal patiënten waarbij T-cellen zijn afgenomen, is een overbruggingstherapie nodig. Wanneer er te veel lymfeklierkanker aanwezig is, is er een kans dat de kanker te veel groeit tijdens het produceren van de CAR T-cellen.^[20] In de ZUMA-7 studie heeft 35,1% van de patiënten een overbruggingstherapie met corticosteroiden gekregen (bestaande uit dexamethason). De kosten voor de overbruggingstherapie geldt in het model voor de patiënten die een toediening van axi-cel hebben gekregen. Dexamethason had een dosering van 30mg, en werd in het model 2 keer per maand toegediend. De farmaciekosten van dexamethason bedroegen €2,- per cyclus.

Conditionerende chemotherapie wordt gegeven voorafgaand aan een axi-cel infusie, zodat afweercellen worden verwijderd en er ruimte wordt gemaakt voor de CAR T-cellen.^[20] In de ZUMA-7 studie heeft 95,6% van de patiënten conditionerende chemotherapie gekregen (bestaande uit fludarabine en cyclofosfamide). De kosten voor de conditionerende chemotherapie geldt in het model voor de patiënten die een toediening van axi-cel hebben gekregen. De conditionerende chemotherapie, die wordt gegeven na het fabriceren van de T-cellen en voorafgaand aan infusie met axi-cel, bestaat uit intraveneuze fludarabine (30 mg/m² BSA per dag) en cyclofosfamide (500 mg/m² BSA per dag) op dagen -5, -4, en -3. De farmaciekosten van fludarabine en cyclofosfamide bedroegen €595,90 per cyclus, gebaseerd op de G-standaard van de KNMP. Omdat er verschillende prijzen beschikbaar waren, is de registratiehouder uitgegaan van de laagste prijs.

De totale kosten per cyclus van de overbruggingstherapie en conditionerende chemotherapie bedroegen €545,95, rekening houdend met 95,6% van de patiënten die conditionerende chemotherapie ontvingen en 35,1% van de patiënten die een overbruggingstherapie ontvingen. De registratiehouder heeft aangenomen dat de toedieningskosten en de kosten voor een dag opname in het ziekenhuis onder de kostenpost van €69.785,72 vallen.

Uit een Nederlandse real-world data studie bleek echter dat 78% van de patiënten een overbruggingstherapie kreeg en deze uit verschillende (en duurdere) behandelopties kon bestaan. In de budgetimpactanalyse is een gemiddeld bedrag per Nederlandse patiënt voor overbruggingstherapie berekend op basis van deze real-world data studie. Het gemiddelde bedrag per cyclus komt daarbij uit op € 1.155,83 per patiënt. Dit is meer dan de kosten die de registratiehouder meeneemt in de basecase analyse. De impact van deze modelparameter is echter gering op de uitkomsten van het economische model. Daarnaast is het lastig om dit in het model aan te passen omdat de registratiehouder de overbruggingstherapie en conditionerende chemotherapie samen heeft gevoegd. Het Zorginstituut neemt dit daarom niet mee in de base-case.

Kostencomponent 3 - axi-cel infusie

De apotheekinkoopprijs van axi-cel is €327.000,- per infusie. De kosten worden eenmalig in rekening gebracht. Axi-cel toegediend met een dosering van 2×10^6 CAR

T-cellen per kg lichaamsgewicht. De kosten voor het toedienen van axi-cel bedroegen €39.264 en de kosten voor follow-up bedroegen €17.912. ^[19]

Naast initiële toediening ontving ongeveer 5% van de patiënten in de ZUMA-7 studie een herinfusie met axi-cel. Wanneer de patiënt geen respons laat zien op axi-cel, kan deze patiënt in theorie in aanmerking komen voor een herinfusie. Volgens de registratiehouder is dit erg onwaarschijnlijk in de Nederlandse praktijk door de agressiviteit van de ziekte. Wanneer een patiënt niet reageert op axi-cel, zou er te weinig tijd zijn voor een herinfusie. Er wordt echter in het dossier niet aangegeven dat dit gevalideerd is met een klinisch expert. Het Zorginstituut heeft de beroepsgroep hierover geconsulteerd en zij gaven aan dat herinfusie met een CAR-T celtherapie nog nooit voorgekomen is in de Nederlandse praktijk. Het Zorginstituut kan zich daarom vinden in het niet meenemen van de mogelijkheid tot herinfusie in de basecase. De registratiehouder heeft de impact van herinfusie bij 5% van de patiënten toegevoegd als een scenario analyse. Daarnaast heeft de registratiehouder een scenario toegevoegd waarin enkel de kosten voor de procedure (en dus niet de aanschafkosten voor axi-cel) bij een herinfusie zijn meegenomen om te onderzoeken in welke mate de procedurekosten geassocieerd zijn met de kosteneffectiviteit van axi-cel.

Standaard behandeling

Alle patiënten in de standaard behandelingsarm van de ZUMA-7 studie kregen twee of drie cycli van door onderzoekers geselecteerde platina bevattende chemo-immunotherapie. Wanneer patiënten hier een respons op vertoonden, kwamen zij in aanmerking voor het oogsten van stamcellen, gevolgd door een intensieve chemotherapie voor de eliminatie van de resterende stamcellen in het beenmerg, gevolgd door een autologe stamceltransplantatie. De kosten van de standaard behandeling zijn opgedeeld in drie delen: (1) kosten geassocieerd met chemo-immunotherapie, (2) kosten geassocieerd met intensieve chemotherapie, en (3) kosten geassocieerd met de stamceltransplantatie.

De proporties van patiënten die bepaalde delen van de standaard behandeling ontvingen waren als volgt in de ZUMA-7 studie:

1. Platina-bevattende chemo-immunotherapie: 100%
2. Oogsten van stamcellen: 41%
3. Intensieve chemotherapie 36%
4. Autologe stamceltransplantatie: 35%

In het vooroverleg heeft het Zorginstituut aan de registratiehouder gevraagd om meer informatie aan te leveren over de keuze wanneer een patiënt wel of niet verder gaat met het stamceltransplantatie proces. Volgens de registratiehouder werden alleen bij patiënten met een volledige respons of een gedeeltelijke respons de stamcellen geoogst. De registratiehouder neemt aan dat de ZUMA-7 studie de definitie van wel/gedeeltelijk/geen respons goed reflecteert en dat daarmee de proporties worden onderbouwd. Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk of de definities van de ZUMA-7 studie ook gebruikt worden in de Nederlandse praktijk.

De registratiehouder heeft ook voor de standaard behandeling een onafhankelijk onderzoek laten uitvoeren om de kosten van oogsten, ziekenhuisopname, toediening, nazorg, en monitoring in kaart te brengen. De totale kosten waren gebaseerd op declaratiedata en bedroegen €55.835,91. Een overzicht van de DBC's die zijn toegepast is weergegeven in Tabel S6 in Bijlage 4.

Kostencomponent 1 – chemo-immunotherapie

De kosten van chemotherapie zijn toegepast per cyclus. Eén cyclus van

chemotherapie duurt 21 dagen en de kosten zijn voor 100% van de patiënten in de controlearm meegenomen. In het model wordt aangenomen dat de chemotherapie aan het begin van de maand (cyclus lengte) wordt ingezet en dat er een gat van een week zit tot de volgende chemotherapie begint. Het gemiddelde gewicht, BSA en creatineklaring zijn afkomstig uit de ZUMA-7 studie. Omdat er meerdere prijzen beschikbaar waren voor dezelfde verpakking/dosering is er gekozen voor de laagste prijs, die gebaseerd zijn op de G-standaard.^[21] Niet alle patiënten kregen dezelfde therapie. In tabel 10 zijn de verdelingen weergegeven die gebaseerd zijn op de HOVON behandelrichtlijn voor lymfoom en is door de registratiehouder gevalideerd met één Nederlandse klinische expert van de HOVON. Het Zorginstituut heeft het verslag ingezien. Deze klinische expert gaf aan dat de voorkeur ligt bij R-DHAP (60%), daarna R-GDP (30%) en als laatste R-ICE (10%).

Tabel 10: Proporties van chemo-immunotherapieën in de standaard behandelingsarm

Geneesmiddel	Dosering	Aantal toediening per behandelcyclus	Cyclus lengte	Mediaan aantal cycli	Kosten per dosis
R-ICE (10%)					
Rituximab	375 mg/m ²	1	21 dagen	2,25	€1.270,51
Ifosfamide	5 g/m ²	1			€982,24
Carboplatine	AUC 5	1			€183,62
Etoposide	100 mg/m ²	3			€144,81
R-GDP (30%)					
Rituximab	375 mg/m ²	1	21 dagen	2,33	€1.270,51
Gemcitabine	1 g/m ²	2			€81,83
Dexamethason	40 mg	4			€2,67
Cisplatin	75 mg/m ²	1			€69,89
R-DHAP (60%)					
Rituximab	375 mg/m ²	1	21 dagen	2,22	€1.270,51
Dexamethason	40 mg	4			€2,67
Cytarabine	2 g/m ²	2			€276,77
Cisplatin	100 mg/m ²	1			€91,44

De kosten per dag op de hematologie afdeling bedroegen €784,74, wat is gebaseerd op de kostenhandleiding en gecorrigeerd voor inflatie.^[22] Ook hier werd rekening gehouden met toedieningskosten van €174,18 per infusie. De kosten per cyclus voor R-ICE bedroegen €3.393,35, voor R-GDP €2.211,47, en voor R-DHAP €4.779,95. Het gewogen gemiddelde kwam uit op €4.333,79 voor chemo-immunotherapie in de standaardbehandelingsarm per cyclus. In het model werd de chemo-immunotherapie voor twee cycli toegediend. Rekening houdend met de disconteringsvoet van 4%, werden de totale kosten voor de chemo-immunotherapie berekend op €8.653.

Kostencomponent 2 – oogsten van stamcellen

In de ZUMA-7 trial onderging 41% van de patiënten het oogsten van stamcellen.^[1] De registratiehouder heeft de kosten voor het oogsten gebaseerd op een declaratierapport van IQVIA.^[23] Deze bedroegen €17.314 per patiënt.

Kostencomponent 3 – intensieve chemotherapie

De proportie van de patiënten die na het oogsten van de stamcellen de intensieve chemotherapie kreeg was 35,75%. Deze behandeling omvat:

- 300 mg/m² carmustine zes dagen voor de stamceltransplantatie;
- 200 mg/m² cytarabine elke 12 uur op dag -5 tot -2 (stamceltransplantatie is dag 0);

- 200 mg/m² etoposide op dag -5 tot -2
- 140 mg/m² melphalan op de dag voor de stamceltransplantatie;

De totale kosten per cyclus lengte bedroegen €6.490,73 en zijn voor één cyclus meegenomen. Alle geneesmiddelen werden intraveneus toegediend, maar de registratiehouder heeft ervoor gekozen om de toedieningskosten van €174,18 niet mee te nemen omdat dit voor dubbeltelling zou zorgen met het vierde kostencomponent waarin ook toedieningskosten verrekend zijn. Deze aannahme is bevestigd door een klinisch expert.

Kostencomponent 4 – stamceltransplantatie

Het aantal patiënten in de standaard behandelingsarm die een (autologe) stamceltransplantatie ondergingen was 34,64%. Deze kostencomponent is meegenomen als lumpsum, wat bestond uit een bedrag van €38.521,64. Dit is gebaseerd op het declaratierapport waarin de kosten van transplantatie en de kosten van follow-up beschreven stonden.^[23]

In tabel 11 staat een overzicht van de totale kosten voor de behandeling met axi-cel en de standaard behandeling.

Tabel 11. Totale kosten van axi-cel en standaard behandeling in de tweede lijn

Kostencomponent	Kosten in euro's
Axi-cel	
Screening en aferese (100%)	€12.471
Overbrugginstherapie/conditionerende chemotherapie (97%)	€1.071
<i>Dexamethason, fludarabine, cyclofosfamide</i>	€597,34
<i>3x toedieningskosten</i>	€522,45
Totale kosten toediening axi-cel (94%)	€361.125
<i>Apotheekinkoopprijs</i>	€327.000
<i>Lumpsum zonder screening en aferese</i>	€57.176
Totaal	€374.667
Standaard behandeling	
Chemo-immunotherapie R-ICE, R-GDP, R-DHAP (100%)	€8.653
Stamcellen oogsten (41%)	€7.158
Intensieve chemotherapie (36%)	€2.321
Intensieve chemotherapie + autologe stamceltransplantatie (36%)	€13.328
Totaal	€31.460

Kosten van vervolgbehandelingen

De kosten van vervolgbehandelingen (3L) zijn eenmalig meegenomen in het model en gebaseerd op de TTNT curve. Voor patiënten die nog eventvrij waren na 5 jaar, werd aangenomen dat ze geen vervolgbehandeling meer kregen. In de ZUMA-7 studie konden patiënten één van de volgende derdelijns behandelingen krijgen:

- Een op rituximab gebaseerde chemotherapie (R-DHAP, R-GDP, R-ICE, R-ESHAP);
- Combinatie-immunotherapie met lenalidomide en rituximab (R-lenalidomide);
- Nivolumab;
- Pembrolizumab;
- Polatuzumab, bendamustine en rituximab (PolaBR);
- Autologe stamceltransplantatie;
- Allogene stamceltransplantatie;
- Alleen in de standaard behandeling arm: CAR-T-cel therapie.

Een klinische expert heeft aangegeven dat het doel van een derdelijns behandeling is om een CAR-T therapie te geven aangezien dit, naast stamceltransplantatie, de enige potentieel curatieve optie is voor patiënten die eerder een stamceltransplantatie hebben ondergaan. Naast axi-cel zijn ook tisa-cel (Kymriah®) en liso-cel (Breyanzi®) meegenomen in het model. Deze laatste CAR-T behoort in Nederland op dit moment niet tot verzekerde zorg. De registratiehouder heeft voor deze therapie een lijstprijs van €320.000 toegekend.

In Nederland zijn liso-cel, nivolumab, pembrolizumab en PolaBR niet geregistreerd als derdelijns behandeling bij DLBCL. De registratiehouder heeft aan één klinisch expert gevraagd om een overzicht te geven over hoe de behandelingen die in de derde lijn vergoed worden verdeeld zullen zijn na axi-cel of ASCT. De verhoudingen waarin deze in het model (op basis van de ZUMA-7 studie) en de Nederlandse praktijk voorgeschreven zijn/worden staan in Tabel 12. Een overzicht van de kosten per behandeling wordt weergegeven in Tabel S7 in Bijlage 5. Het Zorginstituut merkt op dat de percentages die in het model staan anders zijn dan de percentages die zijn voorgelegd aan de klinische expert. Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk waarom dit verschilt.

Op basis van de input van de klinische expert blijkt 36% van de patiënten in de axi-cel arm een derdelijns behandeling te krijgen die niet in Nederland vergoed wordt. In de standaard behandeling arm kreeg 24% van de patiënten een vervolgbehandeling die niet in Nederland vergoed wordt. Concluderend behoort ongeveer 1/3 van de vervolgbehandelingen die in ZUMA-7 zijn toegediend tot niet-verzekerde zorg in Nederland. Omdat de effecten van deze behandelingen gelinkt zijn aan de OS curves, heeft de registratiehouder ervoor gekozen om de vervolgbehandelingen niet te corrigeren. Het zou statistisch gezien te ingewikkeld zijn om alle behandelingen die niet in Nederland worden gegeven te excluseren. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder een scenario toegevoegd waarin de relatieve verdeling op basis van de Nederlandse klinische expert wordt meegenomen. Het Zorginstituut heeft daarnaast zelf de beroepsgroep geconsulteerd om inzicht te krijgen in een verdeling van de vervolgbehandelingen. De beroepsgroep heeft op basis van NKR data en een Nederlandse real-world-evidence studie een inschatting gemaakt voor de verdeling van derdelijns behandelingen in de standaard behandelingsarm.^[2, 24] Zij verwachten dat ongeveer 69% van de ASCT patiënten met een CAR-T behandeld wordt in de derde lijn (waarvan minimaal 95% axi-cel krijgt). Daarnaast verwacht de beroepsgroep dat ongeveer 20% van de patiënten Pola-BR toegediend zal krijgen. Het Zorginstituut acht het toegevoegde scenario van de registratiehouder voldoende om een inschatting te maken over het gevolg van een andere verhouding in vervolgbehandelingen.

Tabel 12. Verdeling vervolgbehandelingen ZUMA-7 versus de Nederlandse praktijk*

Vervolgbehandeling	Axi-cel		Standaard behandeling	
	Model	NL	Model	NL
R-chemotherapie	92%	97%	26%	31%
R-lenalidomide	18%	20%	13%	21%
Nivolumab	14%	-	4%	-
Pembrolizumab	8%	-	4%	-
Pola-BR	18%	-	24%	-
Radiotherapie	18%	20%	16%	15%
Allo-SCT	16%	8%	6%	5%

Auto-SCT	15%	11%	6%	10%
Axi-cel	2%	-	63%	56%
Liso-cel	-	-	5%	-
Tisa-cel	-	-	14%	10%

* De percentages tellen niet op tot 100% omdat er een combinatie van verschillende therapieën mogelijk was.

Vervolgbehandelingen na axi-cel volgens de Nederlandse praktijk

Patiënten in de axi-cel arm die in de tweede lijn een infusie hebben gekregen komen in de derde lijn in principe niet nog een keer in aanmerking voor een CAR T-celtherapie. Een eerdere behandeling met CD19-CAR-T-cellen is een exclusiecriteria volgens de Nederlandse CAR-T-tumorboard.^[25] Zoals eerder opgemerkt kwam herinfusie wel voor in de ZUMA-7 studie.

Na axi-cel behandeling kan een patiënt in principe nog in aanmerking komen voor stamceltransplantatie, maar dit komt weinig voor door de strenge fitheidscriteria.

Vervolgbehandelingen na ASCT

De registratiehouder neemt in de basecase aan dat patiënten niet meer dan één keer in aanmerking kwamen voor een stamceltransplantatie. In de praktijk kan een patiënt echter wel in aanmerking komen voor een tweede stamceltransplantatie. De door de registratiehouder geconsulteerde klinische expert gaf aan dat dit zelden in Nederland gebeurt met name vanwege de (negatieve) impact op de kwaliteit van leven van deze behandeling.

De patiënten in de ZUMA-7 studie konden na onvoldoende respons op ASCT in de derde lijn een axi-cel infusie krijgen. De registratiehouder heeft in een scenario opgenomen waarin axi-cel als derdelijns behandeling werd geëxcludeerd voor de standaard behandeling arm. Het Zorginstituut acht dit scenario echter erg onrealistisch, omdat axi-cel reeds vergoed wordt in de derde lijn in Nederland.

Aantal behandelcycli

Voor alle vervolgbehandelingen (behalve allogene stamceltransplantatie) is eenzelfde aanname gedaan over het gemiddelde aantal behandelingscycli. Deze aanname is gevalideerd met één klinische expert. Omdat allogene stamceltransplantatie een grote impact heeft op de kosten, is deze apart meegenomen. Bij allogene stamceltransplantatie is namelijk ook sprake van het selecteren en inkopen van stamcellen van een donor en het oogsten van de stamcellen van de donor. De lumpsum van deze kosten zijn berekend op €146.040. Dit is gebaseerd op het gewogen gemiddelde van verschillende DBC tarieven ^[26]. Wanneer een DBC niet gevonden kon worden, werd deze opgezocht in de prijslijst van het ErasmusMC. In het rapport met declaratiegegevens over autogene stamceltransplantatie is ook een som van de kosten voor allogene stamceltransplantatie weergegeven. Deze kosten kwamen uit op €141.760,92 in 2023. De registratiehouder heeft er uiteindelijk voor gekozen om een lumpsum voor allogene stamceltransplantatie van €146.040 mee te nemen in het model. Omdat het aantal patiënten dat nog wordt behandeld met allogene stamceltransplantatie in de derde lijn dusdanig klein is, verwacht het Zorginstituut dat dit (kleine) verschil in kosten geen grote impact zal hebben op de resultaten van het model.

Ziektebeheer en zorggebruik

Voor het identificeren van zorggebruik heeft de registratiehouder gebruik gemaakt van de indiening voor de derdelijns behandeling met axi-cel bij NICE (TA559) en van input van klinische experts en gezondheidseconomen. Er is een onderscheid

gemaakt tussen patiënten die eventvrij zijn en patiënten die een event hebben gehad (geen onderscheid gemaakt tussen axi-cel en standaard behandeling). De registratiehouder heeft aangenomen dat patiënten na vijf jaar in EFS geen gebruik meer maken van deze zorg, en dat de kosten na vijf jaar €0 zijn. De volumes en prijzen (gecorrigeerd voor inflatie 2023) van de geïdentificeerde kosten worden weergegeven in tabel 13.

Tabel 13. Volumes en prijzen voor het ziektebeheer en zorggebruik

Zorggebruik	Pre-event	Post-event	Kosten	Bron
Bezoek huisarts	0,94	2,5	€51,21	[22]
Regio verpleging	1,88	0	€43,19	[22]
CT scan	0,11	0,02	€1254,14	[22]
Patiëntbezoek buiten (maanden 1-6)	0,69	1	€162,87	[22]
Patiëntbezoek buiten (maanden 7-12)	0,34	1	€162,87	[22]
Patiëntbezoek buiten (jaren 2-3)	0,2	1	€162,87	[22]
Patiëntbezoek buiten (jaren 4-5)	0,14	1	€162,87	[22]
Verpleging	1,88	0	€43,19	[22]
Verpleegkundig specialist	0,32	1,88	€43,19	[22]
Dagen ziekenhuisopname	0,18	0,16	€784,74	[22]
Volledig bloedbeeld	2,5	0,75	€22,46	SHO laboratorium onderzoek 2023: algemeen onderzoek
Serum LDH	1,5	0,25	€2,09	SHO laboratorium onderzoek 2023 prijs code: 074892
Leverfunctie	2,5	0,75	€17,33	SHO laboratorium onderzoek 2023 prijs codes: 074891, 070489, 072417, 074896, 074110, 072649 (ALAT, ASAT, Gamma-GT, Alkaline fosfatase, Bilirubine, Ferritin)
Nierfunctie	2,5	0,25	€1,89	SHO laboratorium onderzoek 2023 prijs code: 070419;
Immunoglobine	0,5	0,25	€55,82	SHO laboratorium onderzoek 2023 prijs code: 071126 + 071125 + 071118 + 070476
Calciumfosfaat	0,5	0,75	€1,89	SHO laboratorium onderzoek 2023

				prijs code: 070426
--	--	--	--	-----------------------

Levensende kosten

De end-of-life kosten, of levensende kosten, worden eenmalig toegepast in het model en zijn door de registratiehouder berekend op basis van twee componenten: palliatieve behandeling in het ziekenhuis, en kosten van verblijf en behandeling in een hospice. Palliatieve behandeling in het ziekenhuis, is toegerekend aan 33% van de patiënten en bedraagt €946,48 per patiënt. Dit is een gewogen gemiddelde van verschillende DBC codes. De kosten van verblijf en behandeling in een hospice zijn toegeschreven aan 67% van de patiënten. De registratiehouder is uitgegaan van een eerdere publicatie van het Zorginstituut, waar 54,2% van de patiënten in de thuiszetting overleed en 12,8% in een hospice^[27]. De registratiehouder heeft aangenomen dat de kosten voor palliatieve thuiszorg gelijk zijn aan palliatieve zorg in een hospice. De registratiehouder rekent met een gemiddelde van 19 dagen in een hospice. Dit komt overeen met totale kosten van het hospice van €3.938,48. In het model is aangenomen dat de kosten voor palliatieve zorg die thuis werd geleverd evenveel was als de palliatieve zorg die in een hospice werd geleverd.

Rekening houdend met het gewogen gemiddelde van €946,48 voor 33% van de populatie en €3.938,48 voor 67% van de populatie, heeft de registratiehouder de eenmalige kosten per patiënt voor het levensende geraamd op €2.951,12.

Behandeling gerelateerde bijwerkingen

Voor zowel axi-cel als de standaard behandeling werd aangenomen dat de kosten van bijwerkingen al bij de kosten van ziektebeheer waren meegenomen. Alleen de kosten gerelateerd aan CRS (alleen in de axi-cel arm) werden apart meegenomen, omdat dit ook in de submittie van axi-cel voor de derdelijns behandeling werd gedaan. Het Zorginstituut vraagt zich af of de kosten van bijwerkingen goed in het model zijn verwerkt. De kosten van bijwerkingen (d.m.v. ziektebeheer) hangen in het model af van de gezondheidstoestand ongeacht de behandelarm. Daardoor is het (kleine) verschil tussen de behandelarmen toe te schrijven aan het feit dat patiënten langer in de eventvrije/post-event gezondheidstoestand zitten in de axi-cel arm van het model. Het Zorginstituut vraagt zich af of dit methodologisch gezien correct is aangezien er weldegelijk een verschil lijkt te zijn in het voordoen van bijwerkingen en de duur van bijwerkingen tussen axi-cel en ASCT.

De registratiehouder stelt kosten van behandeling van CRS gelijk aan de kosten van twee dagen op de intensive care (= € 1.463,36 per dag) plus de kosten van behandeling met tocilizumab (maximaal 4 doseringen van 8mg/kg) (= € 1.195,68). De totale kosten voor CRS zijn berekend op €5.524,52 (= € 1.463,36 + (€ 1.195,68*4)) per patiënt.

Alle bovengenoemde kosten binnen de gezondheidszorg staan vermeld in Tabel 14.

Tabel 14. Kosten binnen de gezondheidszorg

Zorggebruik	Kosten	
	Axi-cel	Standaard behandeling
2L behandelingskosten	€374.667	€31.312
3L behandelingskosten	€44.267	€280.452
Ziektebeheer en zorggebruik	€22.947	€18.963
Kosten van bijwerkingen	€267	€0
Kosten levensende	€1.950	€2.133

Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

Mantelzorg

Kosten voor mantelzorg werden apart meegenomen in de eventvrije gezondheidstoestand en de post-event gezondheidstoestand en worden weergegeven in Tabel 15. Voor eventvrije patiënten heeft de registratiehouder 0 uren aan mantelzorg meegenomen, en wanneer een patiënt een event had werd rekening gehouden met 28 uur mantelzorg per maand. Dit heeft de registratiehouder gevalideerd bij een klinische expert van de HOVON. Er zijn scenario analyses toegevoegd waarin de kosten en het aantal uren van mantelzorg gevarieerd worden. De kosten die zijn weergegeven in Tabel 15 zijn de gemiddelde kosten per strategie (eventvrij en post-event samen).

Op basis van de kostenhandleiding van het Zorginstituut zijn gemiddelde kosten van €17,27 per uur voor mantelzorg gebruikt.

Het Zorginstituut vindt het niet aannemelijk dat een eventvrije patiënt helemaal geen mantelzorg nodig zal hebben gedurende het ziekteproces. Het Zorginstituut kan zich hier wel in vinden vanaf het moment dat de patiënt klinisch genezen is. De registratiehouder heeft als reactie op deze opmerking 4 uur aan mantelzorg per maand meegenomen voor patiënten in de EFS-gezondheidstoestand.

Reiskosten

Reiskosten zijn ook apart meegenomen in de eventvrije gezondheidstoestand en de post-event gezondheidstoestand. Het gemiddelde aantal ziekenhuisbezoeken per maand is gebaseerd op de hoogste frequentie van zorggebruik per gezondheidsstatus. De reiskosten, die eenmalig zijn meegenomen, zijn weergegeven in Tabel 15 en bedragen de gemiddelde kosten per strategie. Een gemiddelde afstand van 14km naar de zorgverlener (retour) is meegenomen.

Tabel 15: Totale patiënt en familiekosten (eenmalig toegekend)

Zorggebruik	Eventvrij en post-event gezondheidstoestand	
	Axi-cel	Standaard behandeling
Mantelzorg	€2.609	€4.640
Reiskosten	€378	€441

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

Productiviteitskosten werden bepaald door middel van de frictiekostenbenadering. De door de registratiehouder berekende frictieperiode was 19,82 weken. De gemiddelde leeftijd van de patiëntenpopulatie met r/r DLBCL was 57.2 jaar. De pensioenleeftijd lag in het model op 67, en daarom werden productiviteitskosten niet meer meegenomen toen deze leeftijd bereikt werd. Een gemiddeld uurloon van €38,99 werd aangenomen, wat gebaseerd is op de kostenhandleiding van het Zorginstituut. De registratiehouder gaat uit van een volledige werkweek van 40 uur. Daarnaast gaat de registratiehouder ervan uit dat 27% van de Nederlandse populatie full-time in dienst is en 25% part-time. In beide behandelarmen is 100% absentisme en presenteïsme verondersteld. Zie ook Tabel 16.

De registratiehouder heeft voor het berekenen van de productiviteitskosten ook een klinisch expert geconsulteerd. Volgens de klinische expert zijn patiënten met actieve ziekte niet in staat om te werken. Ongeveer 50% van de patiënten die eventueel vrij zijn na 2 jaar met axi-cel behandeling kunnen weer aan het werk.

De registratiehouder heeft de productiviteitskosten niet meegenomen in de base-case, omdat alle patiënten de frictiekostenperiode reeds hebben doorlopen op het moment dat zij in aanmerking kwamen voor de tweedelijnsbehandeling. Het Zorginstituut kan zich hierin vinden omdat het tweedelijns patiënten betreft met een behandelgeschiedenis.

Tabel 16. Parameters productiviteitskosten.

Parameter	Waarde	Bron
Uurloon	€38,99	ZIN kosten richtlijn (gecorrigeerd voor inflatie naar 2023 prijzen) ^[22]
Aantal uur in volledige werkweek	40 uur	-
Full-time in dienst (% totale populatie)	27%	CBS Statline 2021
Part-time in dienst (% totale populatie)	25%	CBS Statline 2021
Absenteïsme (% tijd afwezig door ziekte)	100% (beide armen)	Aanname dat patiënten in z'n geheel niet werken.
Presenteïsme (% productieve tijd verloren door ziekte)	100% (beide armen)	Aanname dat patiënten in z'n geheel niet werken.

Indirecte medische kosten

Indirecte medische kosten zijn geïncorporeerd in een scenario analyse. Deze zijn berekend met de PAID 1.3 tool^[28]. De kosten, gestratificeerd voor leeftijd en geslacht, zijn toegeschreven aan alle levende patiënten, ongeacht hun gezondheidstoestand.

2.3.4

Modelaannames

In Tabel 17 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder, ook staat er aangegeven of deze aannames zijn onderzocht in scenarioanalyses.

Tabel 17. Overzicht van modelaannames

	Aanname (inclusief bron)	Scenario (inclusief bron)
1	Een mixture-cure model is toegepast omdat er een plateau was gezien in de Kaplan Meier overlevingsdata en dat duidde op dat patiënten konden genezen.	Partitioned survival model
2	De bezetting van een gezondheidsstatus is gebaseerd op basis van de OS, EFS en TTNT overlevingscurves.	
3	Er is gekozen EFS mee te nemen in de modelstructuur in plaats van PFS. Dit is gedaan om twee redenen. Allereerst omdat de EFS het primaire eindpunt is in ZUMA-7	

	studie. Ten tweede omdat het, gezien de ernstige aard van de aandoening, normaal is om patiënten door te zetten naar de volgende lijn in de therapie als de beste response een stabiele ziekte is.	
4	De status na een event werd opgesplitst met behulp van de TTNT-curve om vertragingen in de initiatie van de derdelijns therapie in te schatten met betrekking tot de timing van ziekteprogressie.	
5	De EFS gezondheidstoestand includeert patiënten die volledig of gedeeltelijk reageren op de behandeling terwijl de patiënten met een stabiele of progressieve ziekte verplaatsen naar de post-event gezondheidstoestand. Utiliteitswaarden en toewijzing van zorggebruik wordt toegepast op alle patiënten in de event-vrije gezondheidstoestand ongeacht de response.	
6	OS inschattingen zijn gecorrigeerd voor de achtergrond mortaliteit onder de aanname dat leeftijds- en gender-gecorrigeerde risico op overlijden van 2L DLBCL patiënten nooit lager kan zijn dan de leeftijds- en gender-gecorrigeerde mortaliteitsrisico van de algemene bevolking	
7	Patiënten in eventvrije overleving die langer leven dan een bepaald tijdstip ('genezingspunt' 2 jaar) keren terug naar utiliteiten waarden die representatief zijn voor de gehele populatie voor zowel axi-cel als de standaard behandeling.	
8	Het parametrische model is gebaseerd op de data van de volledige onderzoeksperiode en het is aangenomen dat de overlevingscurves continueren op dezelfde wijze na de onderzoeksperiode. Wanneer de EFS groter wordt dan de OS in termen van absolute overleving dan staat EFS gelijk aan de OS.	Geen
9	In het model zijn geen disutiliteiten meegenomen voor bijwerkingen. In het model wordt aangenomen dat de mogelijke invloed van bijwerkingen en andere interventies is meegenomen in de waarde van de 'op behandeling utiliteit'. Het Zorginstituut ziet graag de disutiliteiten voor bijwerkingen verwerkt in de basecase.	Disutiliteiten zijn door de registratiehouder meegenomen in een scenario analyse.
10	De extrapolatie van de OS curve is gebaseerd op de generalized gamma	Meerdere opties voor OS, EFS en TTNT extrapolatie curves zijn geïnccludeerd in

	distributie. De extrapolatie van de EFS en TTNT curve zijn gebaseerd op de log-logistische distributie.	het model voor elke behandelingsoptie en in de scenario analyses.
11	Het is aangenomen dat patiënten die zijn genezen alleen overlijden door niet aan de aandoening gerelateerde oorzaken, gebaseerd op de gecorrigeerde populatie mortaliteit inschattingen.	
12	In de base case zal een gestandaardiseerde mortaliteitsratio (SMR) worden verkregen op basis van de waardes verkregen uit vorige publicaties (SMR = 1,09).	^[10]

2.4 Validatie

2.4.1 Validatie van het conceptuele model

Een interne kwaliteitscontrole is uitgevoerd op het globale kosteneffectiviteitsmodel voordat het werd aangepast naar de Nederlandse setting. Het verifiëren is gedaan door 'Maple health group'. De registratiehouder heeft hiervoor een uitgebreid rapport en meeting notities bij aangeleverd.

2.4.2 Validatie van de input data

Voor de input data heeft de registratiehouder één klinische expert van het UMCG namens HOVON geconsulteerd. De meeste input van de expert zijn in het model meegenomen. Het Zorginstituut merkt op dat de expert een aantal opmerkingen en/of suggesties gedaan heeft met betrekking tot de input data waar de registratiehouder geen gehoor aan gegeven heeft. De belangrijkste op-/aanmerkingen, die mogelijk invloed hebben op de resultaten van het model, staan hieronder:

- De verdeling van de behandelingen in de derde lijn. Volgens de klinische expert zijn een aantal behandelingen die in de studie in de derde lijn zijn toegediend niet beschikbaar in Nederland. De registratiehouder heeft aangegeven dit niet aan te passen, omdat dit van invloed is op de effecten en het daarom statistisch te ingewikkeld maakt. Het is voor het Zorginstituut onduidelijk wat voor effect dit heeft op de resultaten.
- De klinische expert merkte op dat 5% van de patiënten in de studie een herinfusie krijgt met axi-cel. Dit zal volgens de expert naar alle waarschijnlijkheid ook in de Nederlandse praktijk gebeuren. De registratiehouder heeft dit niet toegepast in de base-case. Na consultatie met de beroepsgroep kan het Zorginstituut zich hierin vinden.
- De expert gaf aan dat de Generalized Gamma distributie wellicht een overschatting weergeeft voor de DLBCL patiënten die behandeld werden met axi-cel. De expert leek een voorkeur te geven voor de exponentiele distributie.

Input data zijn statistisch getoetst waar nodig, zoals staat omschreven in hoofdstuk 2.3.

2.4.3 Technische validatie

De technische validatie is uitgevoerd door een gezondheidseconoom van IQVIA. Het rapport is aangeleverd in het dossier.

2.4.4 Output validatie

Voor de output validatie zijn voornamelijk de gemodelleerde overlevingscurves

gevalideerd tegen de EFS en OS data van de ZUMA-7 studie.

2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

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.

2.5.1 *Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)*

De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Model parameters zijn gevarieerd naar de waarden zoals weergegeven in bijlage 2. Indien beschikbaar zijn de parameters gevarieerd op basis van het 95% betrouwbaarheidsinterval. Indien het betrouwbaarheidsinterval niet beschikbaar was werd $\pm 20\%$ van de gemiddelde waarde gekozen als de standaardfout, wat voor veruit de meeste parameters het geval was.

2.5.2 *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in bijlage 3. Voor de PSA heeft de registratiehouder 1000 simulaties uitgevoerd.

Voor elke parameter werd hetzelfde random getal gebruikt voor alle replicatie in dezelfde PSA iteratie om consistentie te garanderen. De registratiehouder heeft alleen empirische parameters in de PSA toegevoegd en geen parametrische distributies. De coëfficiënten die ten grondslag liggen aan de extrapolatiecurves van het MCM zijn opgenomen in de PSA-analyse met behulp van een Cholesky-decompositie.

2.5.3 *Scenarioanalyses*

In de tabel met de aannames (paragraaf 2.3.4) staan al verschillende scenarioanalyses genoemd. De registratiehouder heeft ook nog de volgende analyses uitgevoerd:

1. De inclusie van indirecte medische kosten, gebaseerd op de PAID 3.0 tool. De kosten zijn gecorrigeerd voor inflatie van 2017-2023.
2. Gezondheidszorg perspectief
3. Verschillende discontinueringsvoeten: (A) 0% voor effecten en 4% voor kosten; (B) 1,5% voor effecten en 0% voor kosten; (C) 0% voor effecten en kosten.
4. Variaties in het moment van genezen voor zowel utiliteiten als kosten: (A) 0 jaar; (B) 2 jaar; (C) 5 jaar; (D) 50 jaar. In de base-case worden de utiliteiten van de algemene populatie toegepast bij patiënten die na 2 jaar nog eventvrij zijn. De kosten worden na 5 jaar omgezet naar €0. Er is getest op wat de impact is van verschillende periodes waarin de utiliteiten worden aangepast op de genezen populatie en de kosten op €0 worden gezet.
5. Alternatieve mortaliteitsachtergronden van de genezen populatie. In dit scenario is een achtergrondmortaliteit toegepast die gelijk is aan de algemene populatie, in plaats van dat die 9% hoger is.
6. Dezelfde utiliteit voor EFS in zowel de axi-cel als standaard behandelingsarm. Een scenario waarbij de utiliteit gelijk is aan de interventie arm en een scenario waarbij de utiliteit gelijk is aan de controle arm is toegevoegd.

7. Variatie in parametrische distributies bij het mixture-cure model. Alleen de distributies die als klinisch implausibel werden geacht zijn door de registratiehouder niet gerapporteerd. Daarnaast is het partitioned survival model toegepast in plaats van het mixture-cure model. Hierin werd de Gompertz distributie gebruikt als base-case voor alle curves, en zijn de distributies gevarieerd is scenario's.
8. PFS gebruiken in plaats van EFS.
9. Variatie in de relatieve verdeling van vervolgbehandelingen. In de base-case zijn de kosten en effecten van vervolgbehandelingen meegenomen op basis van de relatieve verdeling uit ZUMA-7. In het eerste scenario is de verdeling meegenomen zoals geschat door de geraadpleegde Nederlandse klinische expert. In het tweede scenario is de verdeling meegenomen zoals geschat door de beroepsgroep als reactie op het conceptrapport.
10. Cross-over correctie voor de OS curve zoals uitgelegd in bijlage 6. Het uitsluiten van kosten voor de cross-over correctie werd uitgevoerd door het marktaandeel van axi-cel te elimineren en deze kosten te herverdelen voor de andere behandelingen.
11. Het excluderen van disutiliteiten voor (interventie gerelateerde) bijwerkingen.
12. Het includeren van kosten van herbehandeling met axi-cel (5% van de patiënten)
13. Een alternatieve tijdshorizon van 24 jaar, wat gebaseerd is op de gemiddelde levensverwachting in Nederland (81,4 jaar oud). Daarnaast is een tijdshorizon van 15 jaar en van 20 jaar toegepast.
14. Variëren in mantelzorg kosten: in de scenario's zijn geen uren en 160 en 80 mantelzorg uren voor zowel de post-event gezondheidsstatus als de EFS gezondheidsstatus toegepast.
15. Variatie in de gemiddelde leeftijd van de gemodelleerde populatie. In de basisanalyse van de registratiehouder wordt de gemiddelde leeftijd van de ZUMA-7 studie (57,2 jaar) gebruikt voor de gemodelleerde populatie. In dit scenario wordt onderzocht wat het effect is van het gebruik van een alternatieve leeftijd van 64,1 jaar op basis van de gemiddelde leeftijd van alle DLBCL patiënten in Nederland.

Value Of Information (VOI) analyse

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van axi-cel. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. De consequentie van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft de gemiddelde leeftijd (57,2 jaar) niet aangepast in de herziene versie van het kosteneffectiviteitsmodel. Het Zorginstituut is van mening dat de gemiddelde leeftijd wel aangepast dient te worden naar 60 jaar. In deze sectie worden daarom de resultaten zoals aangeleverd door de registratiehouder gerapporteerd, alsmede de resultaten op basis van een aanpassing van de gemiddelde leeftijd.

3.1 Ziektelast

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektelast (Tabel 18) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziektelast tussen de 0,41 en 0,7 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 18. Berekening ziektelast van DLBCL en HGBL

	Registratiehouder	ZINL
Resterende QALYs met standaard behandeling	8,94	8,14
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	22,58	16,85
Absoluut QALY verlies (fair innings)	13,64	8,71
Proportional shortfall	0,60	0,52

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met axi-cel resulteert in een winst in gewonnen levensjaren en QALYs ten opzichte van CAR-T (zie tabel 19 en tabel 20).

Tabel 19. Incrementele effecten van behandeling met axi-cel versus standaard behandeling (met en zonder discontering) zoals gerapporteerd door de registratiehouder

	Axi-cel	Standaard behandeling	Incrementeel
Verdisconteerd (discontering 1,5%)			
Gewonnen levensjaren (LYG)	11,24	9,57	1,67
QALYs	9,13	7,35	1,78
Niet verdisconteerd			
Gewonnen levensjaren (LYG)	13,68	11,63	2,06
QALYs	11,13	8,94	2,18

Tabel 20. Incrementele effecten van behandeling met axi-cel versus standaard behandeling (met en zonder discontering) na aanpassing van de gemiddelde leeftijd

	Axi-cel	Standaard behandeling	Incrementeel
Verdisconteerd (discontering 1,5%)			
Gewonnen levensjaren (LYG)	10,39	8,85	1,54
QALYs	8,44	6,81	1,63
Niet verdisconteerd			
Gewonnen levensjaren (LYG)	12,45	10,58	1,86
QALYs	10,12	8,14	1,98

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met axi-cel resulteert in €105.770 extra kosten (verdisconteerd) volgens de registratiehouder. Het Zorginstituut komt uit op extra kosten van €105.428. Zie tabel 21 en 22 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. Het grootste verschil waarin de incrementele kosten verschillen is in de 2L behandelingskosten en de vervolgbehandeling. In de tweede lijn worden deze kosten vooral gedragen door axi-cel, waarvan de AIP €320.000 is. De kosten van vervolgbehandeling in de standaard behandeling arm zijn flink hoger dan die voor de axi-cel arm van het model. Dit komt omdat in de standaard behandeling arm een CAR-T ingezet kan worden als vervolgbehandeling. Zoals eerder vermeld zijn echter een deel (ongeveer 1/3) van de vervolgbehandelingen die zijn geïncorporeerd momenteel niet vergoed in Nederland. Het is daarom niet duidelijk hoe representatief de kosten van vervolgbehandeling zijn ten opzichte van de Nederlandse praktijk.

Tabel 21. Totale en incrementele kosten van axi-cel versus de standaard behandeling zoals gerapporteerd door de registratiehouder

	Axi-cel	Standaard behandeling	incrementeel
Totale behandelingskosten	€417.185,91	€311.416,29	€105.769,62
<i>2L behandelingskosten</i>	€374.142,46	€31.311,88	€342.830,58
<i>Kosten vervolgbehandeling</i>	€43.050,46	€280.104,40	-€237.060,96
Totale kosten ziekte management	€22.892,44	€18.990,37	€3.902,08
<i>Eventvrij</i>	€17.153,96	€8.536,64	€8.617,32
<i>Post-event</i>	€5.738,49	€10.453,73	-€4.715,24
Kosten in andere sectoren	€3.690,98	€5.493,16	-€1.802,18
<i>Productiviteitsverlies</i>	€0,00	€0,00	€0,00
<i>Mantelzorg</i>	€3.323,67	€5.054,87	-€1.731,20
<i>Reiskosten</i>	€367,31	€438,30	-€70,99
Kosten overlijden	€1.976,78	€2.118,08	-€141,30
Kosten bijwerkingen	€357,44	€0,00	€357,44
Totale kosten (verdisconteerd: 4%)	€446.103,55	€338.017,90	€108.085,64
Totale kosten (niet verdisconteerd)	€450.493,42	€344.030,92	€106.462,50

Tabel 22. Totale en incrementele kosten van axi-cel versus de standaard behandeling na aanpassing van de gemiddelde leeftijd

	Axi-cel	Standaard behandeling	incrementeel
Totale behandelingskosten	€417.447,51	€312.019,62	€105.427,90
<i>2L behandelingskosten</i>	€374.142,46	€31.311,88	€342.830,52
<i>Kosten vervolgbehandeling</i>	€43.305,05	€280.707,74	- €237.402,69
Totale kosten ziekte management	€22.801,71	€18.917,50	€3.884,20
<i>Eventvrij</i>	€17.087,31	€8.506,64	€8.580,66
<i>Post-event</i>	€5.714,40	€10.410,86	- €4.696,46
Kosten in andere sectoren	€6.060,81	€7.637,49	- €1.576,68
<i>Productiviteitsverlies</i>	€0,00	€0,00	€0,00
<i>Mantelzorg</i>	€3.317,78	€5.046,34	- €1.728,56
<i>Reiskosten</i>	€366,69	€437,58	- €70,89
Kosten overlijden	€2.018,91	€2.153,58	- €134,67

Kosten bijwerkingen	E357,44	E0,00	E357,44
Totale kosten (verdisconteerd: 4%)	E446.310,03	E338.574,61	E107.735,42
Totale kosten (niet verdisconteerd)	E450.672,42	E344.607,20	E106.065,22

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio van €64.683,87 per gewonnen QALY ten opzichte van de standaard behandeling. Het Zorginstituut heeft de gemiddelde leeftijd aangepast naar 60 jaar in het model en komt uit op de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio van €56.844,18 per gewonnen QALY ten opzichte van de standaard behandeling (zie tabel 23).

Tabel 23: Incrementele kosteneffectiviteit van axi-cel versus standaard behandeling

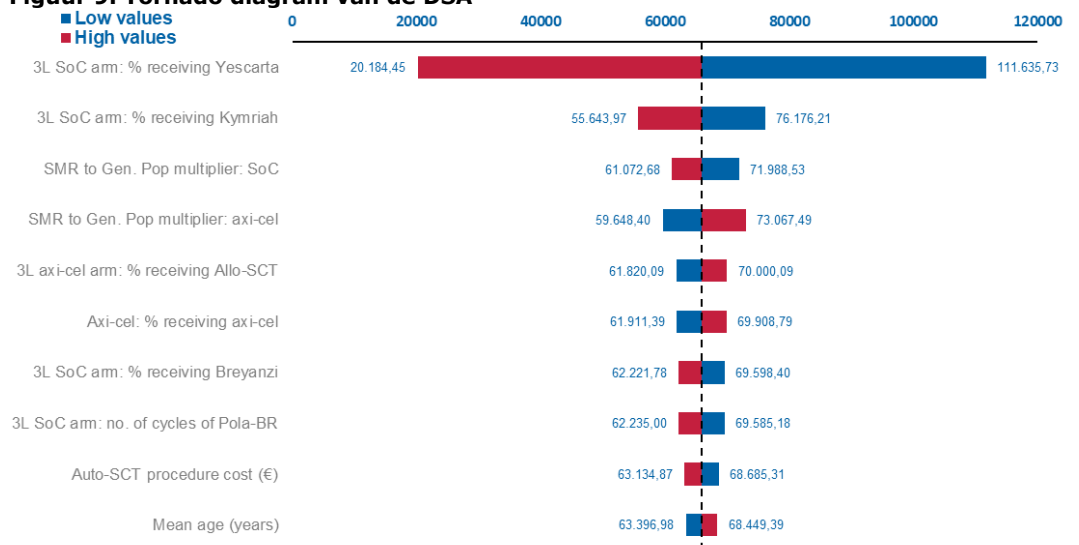
	Registratiehouder	ZINL
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€64.683,87	€56.844,18
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€64.683,87	€56.844,18

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)

Figuur 9 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De variatie in proporties patiënten die in de 3^e lijn een CAR T-celtherapie ontvingen heeft de grootste invloed op de ICER.

Figuur 9. Tornado diagram van de DSA



3.5.2

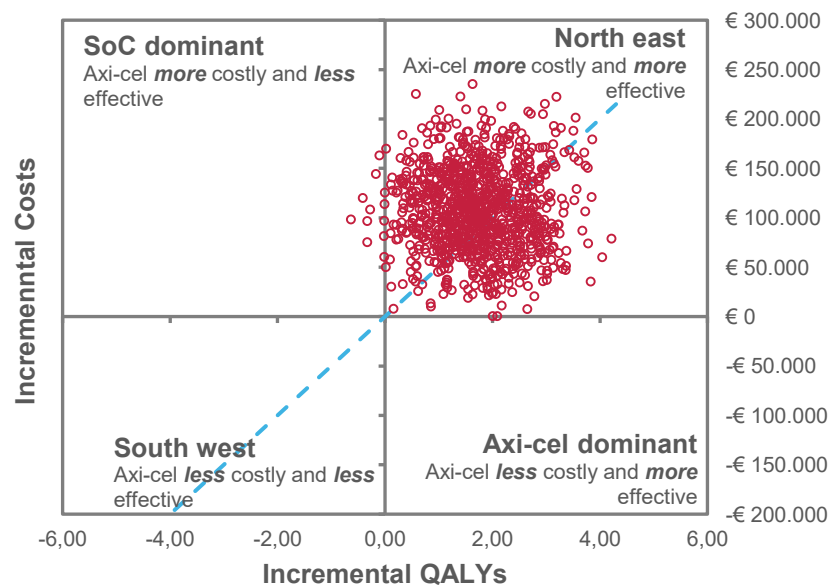
Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

De ICER op basis van het gemiddelde verschil in kosten en gemiddelde verschil in effecten over de 1.000 simulaties is €62.266,90 zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Na aanpassing van de gemiddelde leeftijd bedraagt de ICER over 1.000 simulaties €66.943,37 per gewonnen QALY.

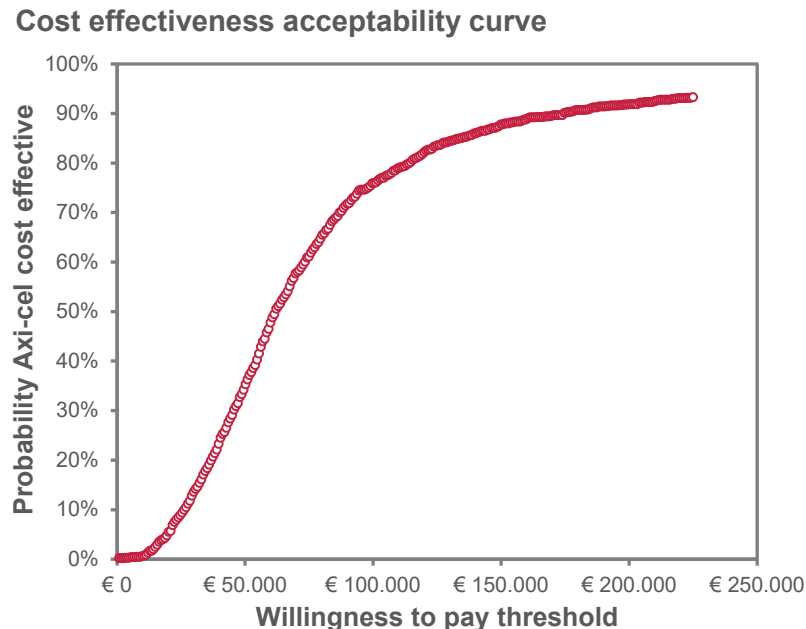
Figuur 10 en 11 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van de standaard behandeling weer. Op basis van de resultaten van de registratiehouder is bij een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY de kans dat axi-cel kosteneffectief is ongeveer 35,1%. Het Zorginstituut komt uit op een kans op kosteneffectiviteit van axi-cel van 31%.

Figuur 10. Incrementele kosten en effecten van axi-cel ten opzichte van de standaard behandeling zoals gerapporteerd door de registratiehouder: PSA met 1000 simulaties.

Cost effectiveness plane



Figuur 11. 'Cost-effectiveness acceptability curve' (CEAC) van de vergelijking tussen axi-cel en de standaard behandeling (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties) zoals gerapporteerd door de registratiehouder.



3.5.3

Scenarioanalyses

In Tabel 22 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De registratiehouder heeft de scenario's berekend uitgaande van een gemiddelde leeftijd van 57,2 jaar. De ICERs van deze scenario's zullen hoger uitvallen als een gemiddelde leeftijd van 60 jaar aangehouden wordt in de basecase. De keuze van parametrische distributie, de verdeling van vervolghandelingen, en variatie in de tijdshorizon hebben de grootste invloed op de ICER. Wanneer wordt uitgegaan van de relatieve verdeling van de vervolghandelingen zoals aangegeven door de klinische expert, wordt de ICER €82.820 per QALY. De tijdshorizon in de base-case is 43 jaar (tot de leeftijd van 100 jaar). Bij een tijdshorizon die tot de gemiddelde leeftijd van de Nederlandse populatie loopt (=24 jaar) bedraagt de ICER €71.355 per QALY en bij een tijdshorizon van 15 jaar €99.277 per QALY.

Door een PSM te gebruiken met standaard parametrische distributies voor de extrapolatie van de effecten (met name OS) van axi-cel verandert de ICER naar €45.837 tot €81.247 liggend aan de gekozen distributie. Daarbij moet opgemerkt worden dat de registratiehouder ervoor gekozen heeft om niet alle standaard parametrische distributies (voor OS) te rapporteren, ondanks meerdere verzoeken van het Zorginstituut. De reden voor het ontbreken van enkele parametrische distributies in de scenario analyses is dat deze tot niet klinisch plausibele resultaten zouden leiden volgens de registratiehouder. Het Zorginstituut heeft dit echter niet kunnen valideren.

Tabel 22. Resultaten scenarioanalyses

Scenario	ICER (€/LY)	% deviatie van base case	ICER (€/QALY)	% deviatie van base case
Base case analysis	€ 64.684	N/A	€ 60.844	N/A
Includeer ongerelateerde medische kosten	€ 70.473	+8,9%	€ 66.289	+8,9%
Gezondheidsperspectief	€ 65.762	+1,7%	€ 61.859	+1,7%
Discontering – 0,0% effecten en 4,0% kosten	€ 52.577	-18,7%	€ 49.478	-18,7%
Discontering – 1,5% effecten en 0,0% kosten	€ 51.787	-19,9%	€ 48.735	-19,9%
Discontering – 0,0% effecten en 0,0% kosten	€ 63.712	-1,5%	€ 59.930	-1,5%
Utiliteitswaarden genezing populatie - na 0 jaar	€ 64.684	0,0%	€ 60.248	-1,0%
Utiliteitswaarden genezing populatie - na 5 jaar	€ 64.684	0,0%	€ 61.756	+1,5%
Utiliteitswaarden genezing populatie - na 10 jaar	€ 64.684	0,0%	€ 63.132	+3,8%
Utiliteitswaarden genezing populatie - na 50 jaar	€ 64.684	0,0%	€ 67.202	+10,4%
Behandelkosten genezen populatie - na 0 jaar	€ 62.349	-3,6%	€ 58.648	-3,6%
Behandelkosten genezen populatie - na 2 jaar	€ 63.351	-2,1%	€ 59.590	-2,1%
Behandelkosten genezen populatie - na 50 jaar	€ 71.038	+9,8%	€ 66.821	+9,8%
Mortaliteitsrisico genezen populatie - SMR = 1.00 na 2 jaar	€ 63.305	-2,1%	€ 59.551	-2,1%
Utiliteiten van de interventie arm wordt gebruikt voor beide behandelarmen	€ 64.684	0,0%	€ 60.917	+0,1%
Utiliteiten van de controle arm wordt gebruikt voor beide behandelarmen	€ 64.684	0,0%	€ 60.877	+0,1%
Kies exponential parametrische distributie met MCM in EFS	€ 64.617	-0,1%	€ 60.175	-1,1%
Kies gamma parametrische distributie met MCM in EFS	€ 64.619	-0,1%	€ 60.197	-1,1%
Kies gen. gamma	€ 64.633	-0,1%	€ 60.575	-0,4%

Scenario	ICER (€/LY)	% deviatie van base case	ICER (€/QALY)	% deviatie van base case
Base case analysis	€ 64.684	N/A	€ 60.844	N/A
parametrische distributie met MCM in EFS				
Kies gompertz parametrische distributie met MCM in EFS	€ 64.635	-0,1%	€ 60.989	+0,2%
Kies lognormal parametrische distributie met MCM in EFS	€ 64.668	-0,0%	€ 61.718	+1,4%
Kies weibull parametrische distributie met MCM in EFS	€ 64.624	-0,1%	€ 60.303	-0,9%
Kies exponential parametrische distributie met MCM in TTNT	€ 65.909	+1,9%	€ 61.996	+1,9%
Kies gamma parametrische distributie met MCM in TTNT	€ 65.874	+1,8%	€ 61.964	+1,8%
Kies gen. gamma parametrische distributie met MCM in TTNT	€ 65.866	+1,8%	€ 61.956	+1,8%
Kies gompertz parametrische distributie met MCM in TTNT	€ 65.985	+2,0%	€ 62.068	+2,0%
Kies lognormal parametrische distributie met MCM in TTNT	€ 65.872	+1,8%	€ 61.962	+1,8%
Kies weibull parametrische distributie met MCM in TTNT	€ 81.546	+26,1%	€ 76.705	+26,1%
Kies generalized gamma parametrische distributie met MCM in OS	€ 48.540	-25,0%	€ 49.700	-18,3%
Kies gompertz parametrische distributie met MCM in OS	€ 58.160	-10,1%	€ 56.568	-7,0%
Kies weibull parametrische distributie met MCM in OS	€ 61.299	-5,2%	€ 58.650	-3,6%

Scenario	ICER (€/LY)	% deviatie van base case	ICER (€/QALY)	% deviatie van base case
Base case analysis	€ 64.684	N/A	€ 60.844	N/A
Kies parametrische distributies als base case	€ 61.839	-4,4%	€ 58.334	-4,1%
Kies exponential parametrische distributie in EFS	€ 61.839	-4,4%	€ 73.811	+21,3%
Kies Gamma parametrische distributie in EFS	€ 61.996	-4,2%	€ 68.300	+12,3%
Kies Gen. gamma parametrische distributie in EFS	€ 61.904	-4,3%	€ 60.025	-1,3%
Kies loglogistic parametrische distributie in EFS	€ 61.775	-4,5%	€ 62.421	+2,6%
Kies Log normal parametrische distributie in EFS	€ 61.874	-4,3%	€ 62.025	+1,9%
Kies Weibull parametrische distributie in EFS	€ 61.918	-4,3%	€ 65.350	+7,4%
Kies exponential parametrische distributie in TTNT	€ 39.400	-39,1%	€ 37.167	-38,9%
Kies gamma parametrische distributie in TTNT	€ 43.587	-32,6%	€ 41.116	-32,4%
Kies gen. gamma parametrische distributie in TTNT	€ 49.748	-23,1%	€ 46.928	-22,9%
Kies loglogistic parametrische distributie in TTNT	€ 26.154	-59,6%	€ 24.672	-59,5%
Kies log normal parametrische distributie in TTNT	€ 43.979	-32,0%	€ 41.486	-31,8%
Kies weibull parametrische distributie in TTNT	€ 72.948	+12,8%	€ 68.812	+13,1%
Kies exponential parametrische distributie in OS	€ 81.247	+25,6%	€ 87.370	+43,6%
Kies gamma parametrische distributie in OS	€ 64.490	-0,3%	€ 69.939	+14,9%
Kies gen. gamma parametrische distributie in OS	€ 76.390	+18,1%	€ 67.027	+10,2%
Kies loglogistic parametrische distributie in OS	€ 53.263	-17,7%	€ 57.886	-4,9%

Scenario	ICER (€/LY)	% deviatie van base case	ICER (€/QALY)	% deviatie van base case
Base case analysis	€ 64.684	N/A	€ 60.844	N/A
Kies lognormal parametrische distributie in OS	€ 45.837	-29,1%	€ 50.266	-17,4%
Kies weibull parametrische distributie in OS	€ 59.847	-7,5%	€ 64.927	+6,7%
Gebruik van de PFS voor de extrapolatie in plaats van de EFS	€ 64.826	+0,2%	€ 64.735	+6,4%
HR rate van 1.93 en kosten gelijk verdeeld over alle andere behandelingen	€ 38.846	-39,9%	€ 47.219	-22,4%
Relatieve verdeling van de vervolgbehandelingen zoals ingeschat door de KOL	€ 88.046	+36,1%	€ 82.820	+36,1%
Relatieve verdeling van de vervolgbehandelingen (bij SoC) zoals ingeschat door de klinische experts (Zorginstituut)	€76.758	+18,7%	€72.202	+18,7%
Exclusie van de disutiliteiten per gezondheidsstaat	€ 64.684	0,0%	€ 60.850	+0,0%
Toevoegen van een disutiliteit van -1 voor cytokine release syndroom	€ 64.684	0,0%	€ 60.844	+0,0%
Inclusie van aanschaf- en procedurekosten van axi-cel bij een herinfusie van 5%	€ 70.528	+9,0%	€ 66.341	+9,0%
Inclusie van enkel de procedurekosten bij 5% herinfusie	€ 65.710	+1,6%	€ 61.810	+1,6%
Tijdshorizon tot levensverwachting van de Nederlandse populatie	€ 75.872	+17,3%	€ 71.335	+17,2%
Tijdshorizon tot 15 jaar	€ 105.691	+63,4%	€ 99.277	+63,2%
Tijdshorizon tot 20 jaar	€ 85.207	+31,7%	€ 80.086	+31,6%
Implementatie van geen mantelzorgkosten in beide gezondheidsstaten	€ 65.720	+1,6%	€ 61.819	+1,6%
Implementatie van 160 uur mantelzorg in PES en 80 uur in EFS.	€ 63.328	-2,1%	€ 59.569	-2,1%

Scenario	ICER (€/LY)	% deviatie van base case	ICER (€/QALY)	% deviatie van base case
Base case analysis	€ 64.684	N/A	€ 60.844	N/A
De gemiddelde leeftijd van de gemodelleerde populatie is 64,1 jaar	€ 79.680	+23,2%	€ 75.016	+23,3%

3.5.4

Value Of Information (VOI) analyse

De kans dat axi-cel bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY kosteneffectief is 35% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor axi-cel bedraagt de populatie EVPI €29.662.104,20 over een tijdshorizon van 15 jaar. Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY naar verwachting een substantieel risico om een beslissing te nemen die niet kosteneffectief zal zijn. Bij een referentiewaarde van €50.000 per QALY is er namelijk veel onzekerheid over de kosteneffectiviteit van axi-cel. Het is belangrijk om te realiseren dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid), en dat de EVPI de impact van deze onzekerheden dus niet reflecteert. Daarnaast dient vermeld te worden dat deze EVPI conditioneel is op de huidige prijs van axi-cel in het model.

Het Zorginstituut merkt op dat de VOI niet volledig uitgevoerd lijkt te zijn, omdat de pEVPI tegen een tijdshorizon wordt gehouden in plaats van tegen verschillende referentiewaarden. Om deze reden is geen grafiek van de pEVPI gepresenteerd.

4 Discussie en Conclusies

Discussie

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Er is sprake van onnauwkeurigheid (imprecisie) bij de volgende aspecten in het model:

- Het Zorginstituut heeft twijfels over in hoeverre de vervolgebehandelingen in de ZUMA-7 studie te vergelijken zijn met de Nederlandse praktijk. Ongeveer 1/3e van de vervolgebehandelingen binnen ZUMA-7 studie worden momenteel niet vergoed in Nederland voor deze indicatie. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder twee scenario analyses gedraaid met daarin een verdeling van vervolgebehandelingen die beter aansluit op de Nederlandse situatie. Het eerste scenario gaat uit van een verdeling zoals gegeven door een klinisch expert (geconsulteerd door de registratiehouder) en het tweede scenario gaat uit van een verdeling gebaseerd op input van de beroepsgroep. Om deze uit te kunnen voeren moest aangenomen worden dat de effectiviteit van deze andere verdeling van vervolgebehandelingen overeenkomt met de effectiviteit van de vervolgebehandelingen uit de ZUMA-7 studie. De beroepsgroep stelt dat dit in ieder geval niet zal leiden tot een overschatting van het effect van axi-cel, omdat de beschikbare vervolgebehandelingen in Nederland mogelijk effectiever zijn dan de vervolgebehandelingen in de ZUMA-7 studie. Het eerste scenario leidt tot een stijging van 36% op de ICER en het tweede scenario leidt tot een stijging van 19%. Het Zorginstituut benadrukt dat deze model input dus veel invloed heeft op de resultaten van het economische model.

Volgens het Zorginstituut is er (vermoedelijk) sprake van bias bij de volgende aspecten:

- In de ZUMA-7 studie kreeg ongeveer 36% van de patiënten een overbruggingstherapie bestaand uit corticosteroiden (dexamethason). De registratiehouder heeft deze gegevens gebruikt in het economische model. Echter, uit de studie van Spanjaart en collega's bleek dat 78% van de Nederlandse patiënten een overbruggingstherapie kreeg. Deze overbrugginstherapie kon bestaan uit verschillende systemische behandelopties, waaronder corticosteroiden maar ook meerdere op rituximab gebaseerde chemotherapie regimes (o.a. Pola-BR en R-GemOx). Het Zorginstituut heeft dit niet mee kunnen nemen in het economische model. Het Zorginstituut schat echter in dat de invloed hiervan op de ICER gering zal zijn.
- Het Zorginstituut merkt op dat het veranderen van de tijdshorizon een grote impact heeft op de ICER en concludeert daarmee dat de lange termijn winst erg bepalend is voor de ICER. Wanneer de studieresultaten van 47,2 maanden worden geëxtrapoleerd met een tijdshorizon van 43 jaar bedraagt de incrementele gezondheidswinst 1,78 QALYs. De incrementele gezondheidswinst bedraagt ongeveer 0,19 QALYs na de data-cut off. Dit betekent dat 1,59 QALYs (ongeveer 89% van de gezondheidswinst) behaald wordt na de extrapolatie

van de trial.

- Het Zorginstituut gaat mee met het gebruik van een mixture-cure model. Na een mediane follow-up van 47,2 maanden waren 45,6% van de patiënten in de axi-cel arm overleden, vergeleken met 53,1% in de ASCT arm.^[3] Netto is dit een verschil in sterfte van 7,5%. Voor de extrapolatie van de studieresultaten is de exponentiële distributie gekozen voor de base-case (zie argumentatie in sectie 2.3.1). Het verschil in sterfte tussen beide behandelarmen bedraagt 8% in het voordeel van axi-cel na extrapolatie, 0,5% hoger dan aan het einde van de follow-up periode. Er is sprake van onzekerheid over het genezingspercentage en het verschil in genezing tussen axi-cel en ASCT bij gebruik van de exponentiële distributie hoger (0,5%) dan in de studie.

Tot slot is er bij het volgende aspect een gebrek aan bewijs:

- Zoals eerder benoemd ziet de beroepsgroep ook een plek voor axi-cel bij patiënten in de 2L die niet fit genoeg zijn voor ASCT, maar wel voor CAR-T. Het Zorginstituut heeft geconcludeerd dat axi-cel niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij deze subgroep omdat hier momenteel onvoldoende data over is. Ook wat betreft kosteneffectiviteit van axi-cel bij deze patiënten kan het Zorginstituut geen uitspraak doen, omdat het moeilijk te voorspellen is welke kant de ICER van deze groep patiënten op zal gaan. Er is sprake van een grotere unmet need, maar de patiënten zijn doorgaans ouder of er slechter aan toe dan de patiënten die wel fit zijn voor ASCT. Daarnaast is het onduidelijk met welke behandeling vergeleken zou moeten worden bij deze subgroep, aangezien zij toegang hebben tot verschillende palliatieve chemotherapieën in de 2L en tot CAR-T in de 3L.

Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming. De ICER die de registratiehouder heeft berekend is €60.844,18 per QALY. Het Zorginstituut is echter van mening dat de ICER €65.910,09 per QALY bedraagt. Hierbij is de gemiddelde leeftijd van 57,2 jaar aangepast naar 60 jaar. Wanneer uit wordt gegaan van een door de registratiehouder berekende ICER van €60.844,18 per QALY zou de prijs met tenminste 12% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €50.000 te komen. Wanneer uit wordt gegaan van een door het Zorginstituut berekende ICER van €65.910,09 per QALY zal de prijs met tenminste 17% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €50.000 uit te komen.

De kans dat axi-cel kosteneffectief is ten opzichte van ASCT is ongeveer 35% wanneer wordt uitgegaan van de door de registratiehouder aangeleverde PSA. Dit resulteerde in een EVPI van bijna €30 miljoen waardoor een substantieel risico bestaat dat een beslissing gemaakt wordt die niet kosteneffectief is. Wanneer de prijs van axi-cel met 12-17% daalt verwacht het Zorginstituut dat de kans op kosteneffectiviteit ongeveer 50% is (de ICER ligt dan precies op de referentiewaarde van €50.000). Het is belangrijk om te benadrukken dat op dit punt het risico op het maken van de verkeerde beslissing vergroot wordt en de EVPI zijn piek bereikt (en deze nog hoger is dan €30 miljoen).

5 Referenties

1. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 640-54.
2. Spanjaart AM, Pennings ERA, Mutsaers P, et al. The Dutch CAR-T Tumorboard Experience: Population-Based Real-World Data on Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Referred for CD19-Directed CAR T-Cell Therapy in The Netherlands. *Cancers (Basel)* 2023; 15.
3. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2023; 389: 148-57.
4. NKR. Diffuus grootcellig B-cellymfoom 2023.
5. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* 2022; 140: 2248-60.
6. 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.
7. Vadgama S, Mann J, Bashir Z, et al. Predicting Survival for Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: A Validation of Survival Models Using Follow-Up Data From ZUMA-1. *Value Health* 2022; 25: 1010-7.
8. ZIN. Pakketadvies sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor volwassenen met recidiverend of refractair DLBCL en PMBCL na twee of meer lijnen systemische therapie 2019: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/03/07/pakket-advies-sluisgeneesmiddel-axicabtagene-ciloleucel-yescarta>.
9. CBS. Prognose periode-levensverwachting; geslacht en leeftijd, 2018-2060 2022.
10. Maurer MJ, Ghequière, H., Jais, JP., Witzig, T.E., Haioun, C., Thompson, C.A., Delarue, R., Micallef, I.N., Peyrade, F., Macon, W.R., Molina, T.J., Ketterer, N., Syrbu, S.I., Fitoussi, O., Kurtin, P.J., Allmer, C., Nicolas-Virelizier, E., Slager, S.L., Habermann, T.M., Link, B.K., Salles, G., Tilly, H., Cerhan, J.R. . 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: 1066-73.
11. ZIN. Advies herbeoordeling axicabtagene ciloleucel (Yescarta®). 2021: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/07/26/advies-herbeoordeling-axicabtagene-ciloleucel-yescarta>.
12. Lee LW, L.; & Crump, M. Identification of potential surrogate end points in randomized clinical trials of aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphoma: correlation of complete response, time-to-event and overall survival end points. *Annals of Oncology* 2011; 22: 1392-403.
13. NICE. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2013: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD14-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf>.
14. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 399: 2294-308.
15. Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SMAA, et al. Dutch Tariff for the Five-

- Level Version of EQ-5D. Value Health 2016; 19: 343-52.
16. NICE. Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [ID1115]. 2018: pagina's. Geraadpleegd op via.
 17. NICE. Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma [ID1313]. 2021: pagina's. Geraadpleegd op via.
 18. NZa (2024). Open data van de Nederlandse Zorgautoriteit. from <https://www.opendisdata.nl/>.
 19. IQVIA GS. Zorgpad en kosten bij een behandeling met een immuun effectorceltherapie in Nederland op basis van openbare declaratiegegevens. 2023: pagina's. Geraadpleegd op via.
 20. RadboudUMC (2023). Behandeling CAR-T-celtherapie. Retrieved November 2023, from <https://www.radboudumc.nl/patientenzorg/behandelingen/car-t-celtherapie>.
 21. KNMP. G-standaard handelsproducten 2024.
 22. ZIN. Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2015: pagina's. Geraadpleegd op via.
 23. IQVIA. Appendix D: Report treatment landscape and costs of stem cell therapy 2023.
 24. Pennings ERA, Durmaz M, Visser O, et al. (2023). Evaluation of standard of care in second-line for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in the pre-CAR-T era: a Dutch population-based study. European Hematology Association.
 25. Spanjaart AM, Kersten MJ, Minnema MC, et al. CD19-gerichte CAR-T-celbehandeling voor DLBCL in Nederland en de rol van de landelijke CAR-T-tumorboard: wat is anti-CD19-CAR-T-celbehandeling en komt mijn patiënt hiervoor in aanmerking? Nederlands Tijdschrift voor Hematologie 2021; 18: 68-7.
 26. Schattenberg AV, Schouten HC, Verdonck LF, et al. [Allogenic stem cell transplantation in the Netherlands]. Ned Tijdschr Geneeskd 2009; 153: 380-5.
 27. ZIN. Pakketadvies sluisgeneesmiddel sacituzumab govitecan (Trodelvy®) voor de behandeling van inoperabele of uitgezaaide borstkanker. 2022: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/07/15/pakket-advies-sacituzumab-govitecan-trodelvy>.
 28. iMTA (2023). PAID 1.3 tool. from <https://www.imta.nl/tools/paid/>.

Bijlage 1: Klinische studies

Tabel S1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	Onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP] & follow-up duur	patiënten		interventie en controle	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken		
Locke 2022 ^[1]	Gerandomiseerde fase III studie met een mediane follow-up duur van 25 maanden (DCO datum was 24.9 maanden)	359 (1:1)	Volwassen patiënten met DLBCL die refractair waren of relapse ervaren na complete remissie binnen 12 maanden na afronding van de chemo-immunotherapie (1L)	<p>Interventie: Leukaferese + geconditioneerde chemotherapie met cyclophosphamide (500mg/m²/dag) en fludarabine (30mg/m²/dag) op dag -5, -4, en -3 voor ontvangen van een enkele infusie met axi-cel (2x10⁶ CAR-T/kg)</p> <p>Controle: Twee of drie cycli protocol-gedefinieerde, door de onderzoeker geselecteerde, op platina gebaseerde chemo-</p>	<p>Primair: event-vrije overleving (EFS). Dit is gedefinieerd als de tijd van randomisatie naar de meest vroege datum van progressie volgens de Lugano classificatie, start van een nieuwe therapie,</p> <p>Secundair: respons en algehele overleving, onderzoeker-vastgestelde EFS, PFS, incidentie van bijwerkingen</p> <p>Verkendend: bloed CAR T-cel niveau in de axi-cel groep.</p>

				<p>immunotherapie. Patiënten die complete respons hadden kregen autologe stamceltransplantatie.</p> <p>Patiënten die geen respons lieten zien op de standaard behandeling kregen alsnog de CAR-T behandeling.</p>	
Westin 2023 ^[3]	Gerandomiseerde fase III trial met langere follow-up data dan Locke 2022. Mediane follow-up van 47.2 maanden	359 (1:1)	Volwassen patiënten met DLBCL die refractair waren of relapse ervaren na complete remissie binnen 12 maanden na afronding van de chemo-immunotherapie (1L)	<p>Interventie: Leukaferese + geconditioneerde chemotherapie met cyclophosphamide (500mg/m²/dag) en fludarabine (30mg/m²/dag) op dag -5, -4, en -3 voor ontvangen van een enkele infusie met axi-cel (2x10⁶ CAR-T/kg)</p> <p>Controle: Twee of drie cycli protocol-gedefinieerde, door de onderzoeker</p>	<p>Primair: event-vrije overleving (EFS). Dit is gedefinieerd als de tijd van randomisatie naar de meest vroege datum van progressie volgens de Lugano classificatie, start van een nieuwe therapie,</p> <p>Secundair: respons en algehele overleving, onderzoeker-vestigstelde EFS, PFS, incidentie van bijwerkingen</p> <p>Verkendend: bloed CAR T-cel niveau in de axi-cel</p>

				<p>geselecteerde, op platina gebaseerde chemo-immunotherapie. Patiënten die complete respons hadden kregen autologe stamceltransplantatie.</p> <p>Patiënten die geen respons lieten zien op de standaard behandeling kregen alsnog de CAR-T behandeling.</p>	groep.
--	--	--	--	--	--------

Tabel S2: geïnccludeerde economische studies

1° auteur en jaar van publicatie	Type economisch model	Patiënten	Interventie en controle	Totale kosten en totale QALYs	Deterministische ICER
Balmaceda 2020 (summary)	Partitioned Survival Model	R/r DLBCL in Chili	Interventie: polatuzumab vedotin + bendamustine & rituximab	Interventie: NA	\$22.747 per QALY
			Controle: bendamustine & rituximab	Controle: NA	
Kymes 2012	Markov model	Relapsed DLBCL (USA)	Interventie: Granulocyt kolonie stimulerende factor met plerixafor (G+P) voor stamceltransplantatie	Interventie: \$93.180 & 6,80 QALYs	\$14.574 per QALY
			Controle: Granulocyt kolonie stimulerende factor	Controle: \$67.730 & 5,05 QALYs	
Lyman 2020	Decision-tree model	r/r DLBCL (USA)	Verschillen in kosten en incidentie van bijwerkingen waar CAR-T wordt toegediend (plaats van zorg)	\$454.611 in een academisch ziekenhuis en \$421.624 in een non-academisch gespecialiseerde setting	Niet van toepassing
Tully 2019	Discrete-event-simulation model	r/r DLBCL	Interventie: axi-cel en tisa-cel	Interventie: NA	Range van \$110,799 per QALY tot \$509,619 per QALY (afhankelijk van wachttijd)
			Controle: standaard chemotherapie	Controle: NA	
Wang 2017	Patient-level simulation model (UK) / Real world evidence	DLBCL	Real-world evidence studie naar de kosten van DLBCL behandelpad	£14.966, £23.499 en £7.376 voor de eerste, tweede en derdelijns behandelingen	Niet van toepassing

Bijlage 2: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse

Tabel S3: inputparameters deterministische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Base-case	Ondergrens	Bovengrens
Gemiddelde lengte (cm)	172,4	171,4	173,5
Vrouw	0,3	0,3	0,4
Gemiddelde leeftijd (jaren)	57,2	55,9	58,5
Gemiddeld gewicht (kg)	84,3	82	86,5
Huisartsbezoeken EFS per cyclus: axi-cel	0,9	0,6	1,3
Huisartsbezoeken EFS per cyclus: standaard behandeling	0,9	0,6	1,3
Huisartsbezoeken PES per cyclus: axi-cel	2,5	1,5	3,5
Huisartsbezoeken PES per cyclus: standaard behandeling	2,5	1,5	3,5
Wijkverpleegkundige EFS per cyclus: axi-cel	1,9	1,1	2,6
Wijkverpleegkundige EFS per cyclus: standaard behandeling	1,9	1,1	2,6
CT scans EFS per cyclus: axi-cel	0,1	0,1	0,2
CT scans EFS per cyclus: standaard behandeling	0,1	0,1	0,2
CT scans PES per cyclus: axi-cel	0	0	0
CT scans PES per cyclus: standaard behandeling	0	0	0
Poliklinische bezoeken (maanden 1-6) EFS per cyclus: axi-cel	0,7	0,4	1
Poliklinische bezoeken (maanden 1-6) EFS per cyclus: standaard behandeling	0,7	0,4	1
Poliklinische bezoeken (maanden 1-6) PES per cyclus: axi-cel	1	0,6	1,4
Poliklinische bezoeken (maanden 1-6) PES per cyclus: standaard behandeling	1	0,6	1,4
Poliklinische bezoeken (maanden 7-12) EFS per cyclus: axi-cel	0,3	0,2	0,5
Poliklinische bezoeken (maanden 7-12) EFS per cyclus: standaard behandeling	0,3	0,2	0,5
Poliklinische bezoeken (maanden 7-12) PES per cyclus: axi-cel	1	0,6	1,4
Poliklinische bezoeken (maanden 7-12) PES per cyclus: standaard behandeling	1	0,6	1,4
Poliklinische bezoeken (jaren 2-3) EFS per cyclus: axi-cel	0,2	0,1	0,3
Poliklinische bezoeken (jaren 2-3) EFS per cyclus: standaard behandeling	0,2	0,1	0,3
Poliklinische bezoeken (jaren 2-3) PES per cyclus: axi-cel	1	0,6	1,4
Poliklinische bezoeken (jaren 2-3) PES per cyclus: standaard behandeling	1	0,6	1,4

Poliklinische bezoeken (jaren 4-5) EFS per cyclus: axi-cel	0,1	0,1	0,2
Poliklinische bezoeken (jaren 4-5) EFS per cyclus: standaard behandeling	0,1	0,1	0,2
Poliklinische bezoeken (jaren 4-5) PES per cyclus: axi-cel	1	0,6	1,4
Poliklinische bezoeken (jaren 4-5) PES per cyclus: standaard behandeling	1	0,6	1,4
Bezoeken verpleegkundige EFS per cyclus: axi-cel	1,9	1,1	2,6
Bezoeken verpleegkundige EFS per cyclus: standaard behandeling	1,9	1,1	2,6
Bezoeken verpleegkundig specialist EFS per cyclus: axi-cel	0,3	0,2	0,4
Bezoeken verpleegkundig specialist EFS per cyclus: standaard behandeling	0,3	0,2	0,4
Bezoeken verpleegkundig specialist PES per cyclus: axi-cel	1,9	1,1	2,6
Bezoeken verpleegkundig specialist PES per cyclus: standaard behandeling	1,9	1,1	2,6
Intramurale dagen EFS per cyclus: axi-cel	0,2	0,1	0,3
Intramurale dagen EFS per cyclus: standaard behandeling	0,2	0,1	0,3
Intramurale dagen PES per cyclus: axi-cel	0,2	0,1	0,2
Intramurale dagen PES per cyclus: standaard behandeling	0,2	0,1	0,2
Volledig bloedbeeld EFS per cyclus: axi-cel	2,5	1,5	3,5
Volledig bloedbeeld EFS per cyclus: standaard behandeling	2,5	1,5	3,5
Volledig bloedbeeld PES per cyclus: axi-cel	0,8	0,5	1
Volledig bloedbeeld PES per cyclus: standaard behandeling	0,8	0,5	1
Serum LDH EFS per cyclus: axi-cel	1,5	0,9	2,1
Serum LDH EFS per cyclus: standaard behandeling	1,5	0,9	2,1
Serum LDH PES per cyclus: axi-cel	0,3	0,2	0,3
Serum LDH PES per cyclus: standaard behandeling	0,3	0,2	0,3
Leverfunctie EFS per cyclus: axi-cel	2,5	1,5	3,5
Leverfunctie EFS per cyclus: standaard behandeling	2,5	1,5	3,5
Leverfunctie PES per cyclus: axi-cel	0,8	0,5	1
Leverfunctie PES per cyclus: standaard behandeling	0,8	0,5	1
Nierfunctie EFS per cyclus: axi-cel	2,5	1,5	3,5
Nierfunctie EFS per cyclus: standaard behandeling	2,5	1,5	3,5
Nierfunctie PES per cyclus: axi-cel	0,3	0,2	0,3
Nierfunctie PES per cyclus: standaard behandeling	0,3	0,2	0,3

Immunoglobine EFS per cyclus: axi-cel	0,5	0,3	0,7
Immunoglobine EFS per cyclus: standaard behandeling	0,5	0,3	0,7
Immunoglobine PES per cyclus: axi-cel	0,3	0,2	0,3
Immunoglobine PES per cyclus: standaard behandeling	0,3	0,2	0,3
Calciumfosfaat EFS per cyclus: axi-cel	0,5	0,3	0,7
Calciumfosfaat EFS per cyclus: standaard behandeling	0,5	0,3	0,7
Calciumfosfaat PES per cyclus: axi-cel	0,8	0,5	1
Calciumfosfaat PES per cyclus: standaard behandeling	0,8	0,5	1
Utiliteit: on-treatment axi-cel	0,8	0,8	0,8
Utiliteit: on-treatment standard behandeling	0,8	0,8	0,8
Utiliteit: off-treatment pre-event	0,8	0,8	0,9
Utiliteit: post event	0,7	0,7	0,7
Populatiernorm mannen: 0-19	1	0,9	1
Populatiernorm mannen: 20-29	0,9	0,9	0,9
Populatiernorm mannen: 30-39	0,9	0,9	0,9
Populatiernorm mannen: 40-49	0,9	0,8	0,9
Populatiernorm mannen: 50-59	0,9	0,8	0,9
Populatiernorm mannen: 60-69	0,8	0,8	0,9
Populatiernorm mannen: 70+	0,9	0,8	0,9
Populatiernorm vrouwen: 0-19	1	0,9	1
Populatiernorm vrouwen: 20-29	0,9	0,9	0,9
Populatiernorm vrouwen: 30-39	0,9	0,9	0,9
Populatiernorm vrouwen: 40-49	0,9	0,8	0,9
Populatiernorm vrouwen: 50-59	0,9	0,8	0,9
Populatiernorm vrouwen: 60-69	0,8	0,8	0,9
Populatiernorm vrouwen: 70+	0,9	0,8	0,9
Eenheidskosten aferese (€)	12610,1	7667	17553,3
Eenheidskosten stamcel oogsten (€)	17314,3	10527,1	24101,5
Auto-SCT procedure kosten (€)	38521,6	23421,2	53622,1
Allo-SCT procedure kosten (€)	90950,7	55298,1	126603,4

Allo-SCT nazorg (€)	55089,3	33494,3	76684,3
Consolidatie radiotherapie kosten (€)	6166,2	3749,1	8583,4
Chemotherapie toedieningskosten (€)	174,2	105,9	242,5
Axi-cel: % aferese	1	1	1
Axi-cel: % toediening axi-cel	0,9	0,9	1
Axi-cel: % overbruggingstherapie	0,4	0,3	0,4
Axi-cel: % conditionerende chemotherapie	1	0,9	1
Axi-cel: % herbehandeling	0,1	0	0,1
Standaard behandeling: % R-DHAP	0,6	0,4	0,8
Standaard behandeling: % R-ICE	0,1	0,1	0,1
Standaard behandeling: % R-GDP	0,3	0,2	0,4
3L axi-cel arm: % R-Chemo	0,9	0,9	1
3L axi-cel arm: % allo-SCT	0,2	0,1	0,2
3L axi-cel LoS: Yescarta	18,6	11,3	25,9
3L axi-cel LoS: Breyanzi	18,6	11,3	25,9
3L axi-cel LoS: Kymriah	17,6	10,7	24,5
3L axi-cel arm: % auto-SCT	0,1	0,1	0,2
3L axi-cel arm: % R-lenalomide	0,2	0,1	0,3
3L axi-cel arm: % radiotherapie	0,2	0,1	0,3
3L axi-cel arm: aantal cycli R-chemotherapie	3	1,8	4,2
3L axi-cel arm: aantal cycli Nivolumab	2	1,2	2,8
3L axi-cel arm: aantal cycli Pembrolizumab	5	3	7
3L axi-cel arm: aantal cycli Pola-BR	6	3,6	8,4
3L axi-cel arm: aantal cycli R-lenalomide	4	2,4	5,6
3L standaard behandelingsarm: aantal cycli R-chemotherapie	3	1,8	4,2
3L standaard behandelingsarm: aantal cycli Nivolumab	2	1,2	2,8
3L standaard behandelingsarm: aantal cycli Pembrolizumab	5	3	7
3L standaard behandelingsarm: aantal cycli Pola-BR	6	3,6	8,4
3L standaard behandelingsarm: aantal cycli R-Lenalidomide	4	2,4	5,6
3L standaard behandelingsarm: % allo-SCT	0,1	0	0,1

3L standaard behandelingsarm: % Yescarta	0,6	0,4	0,9
3L standaard behandelingsarm: % Breyanzi	0	0	0,1
3L standaard behandelingsarm: % Kymriah	0,1	0,1	0,2
3L standaard behandelingsarm LoS: Yescarta	18,6	11,3	25,9
3L standaard behandelingsarm LoS: Breyanzi	18,6	11,3	25,9
3L standaard behandelingsarm LoS: Kymriah	17,6	10,7	24,5
3L standaard behandelingsarm: % auto-SCT	0,1	0	0,1
3L standaard behandelingsarm: % R-chemotherapie	0,3	0,2	0,4
3L standaard behandelingsarm: % R-lenalomide	0,2	0,1	0,2
3L standaard behandelingsarm: % Radiotherapie	0,3	0,2	0,4
Bendamustine formulering 1 aanschafkosten	48,9	29,8	68,1
Bendamustine formulering 1 aanschafkosten	211,9	128,8	294,9
Carboplatine formulering 1 aanschafkosten	15,3	9,3	21,3
Carboplatine formulering 1 aanschafkosten	45,9	27,9	63,9
Carboplatine formulering 1 aanschafkosten	137,7	83,7	191,7
Cisplatine formulering 1 aanschafkosten	41,7	25,3	58
Cisplatine formulering 1 aanschafkosten	20,8	12,7	29
Cisplatine formulering 1 aanschafkosten	10,4	6,3	14,5
Cisplatine formulering 1 aanschafkosten	4,1	2,5	5,8
Cyclofosfamide formulering 1 aanschafkosten	9,9	6	13,8
Cyclofosfamide formulering 1 aanschafkosten	16,6	10,1	23
Cyclofosfamide formulering 1 aanschafkosten	35,4	21,5	49,3
Cytarabine formulering 1 aanschafkosten	3,4	2,1	4,7
Cytarabine formulering 1 aanschafkosten	14,5	8,8	20,2
Cytarabine formulering 1 aanschafkosten	116,3	70,7	161,8
Cytarabine formulering 1 aanschafkosten	145,3	88,4	202,3
Dexamethason formulering 1 aanschafkosten	0,1	0,1	0,1
Epirubicine formulering 1 aanschafkosten	12,4	7,5	17,3
Epirubicine formulering 1 aanschafkosten	24	14,6	33,4
Epirubicine formulering 1 aanschafkosten	60	36,5	83,5

Epirubicine formulering 1 aanschafkosten	168,8	102,6	234,9
Etoposide formulering 1 aanschafkosten	13,1	8	18,3
Etoposide formulering 1 aanschafkosten	33,3	20,3	46,4
Fludarabine formulering 1 aanschafkosten	120,6	73,3	167,8
Gemcitabine formulering 1 aanschafkosten	41,9	25,5	58,3
Gemcitabine formulering 1 aanschafkosten	83,8	51	116,6
Ifosfamide formulering 1 aanschafkosten	8,4	5,1	11,7
Isfosfamide formulering 1 aanschafkosten	72,1	43,8	100,3
Lenalidomide formulering 1 aanschafkosten	192,1	116,8	267,4
Melphalan formulering 1 aanschafkosten	111,9	68	155,8
Methyprednisolone formulering 1 aanschafkosten	28	17	39
Methyprednisolone formulering 1 aanschafkosten	2,1	1,3	2,9
Methyprednisolone formulering 1 aanschafkosten	7,7	4,7	10,7
Methyprednisolone formulering 1 aanschafkosten	10,3	6,3	14,4
Oxaliplatine formulering 1 aanschafkosten	16	9,7	22,3
Oxaliplatine formulering 1 aanschafkosten	100,4	61	139,8
Oxaliplatine formulering 1 aanschafkosten	200,8	122,1	279,6
Pixantrone formulering 1 aanschafkosten	401,7	244,2	559,2
Polatuzumab formulering 1 aanschafkosten	707,8	430,3	985,2
Rituximab formulering 1 aanschafkosten	10000	6080	13920
Rituximab formulering 1 aanschafkosten	196,3	119,4	273,2
Mantelzorgkosten: uurloon	17,3	10,5	24
Mantelzorg EFS uren per maand: axi-cel	0	0	0
Mantelzorg EFS uren per maand: standaard zorg	0	0	0
Mantelzorg PES uren per maand: axi-cel	28	17	39
Mantelzorg PES uren per maand: standaard zorg	28	17	39
Reiskosten: ziekenhuis (retour)	14	8,5	19,5
Reiskosten: % auto	0,3	0,2	0,5
Reiskosten: % openbaar vervoer	0,3	0,4	0,3
Reiskosten: % taxi	0,3	0,4	0,3

Reiskosten: kosten auto per km	0,2	0,1	0,3
Reiskosten: parkeerkosten per bezoek	3,7	2,3	5,2
Reiskosten: kosten openbaar vervoer per km	0,2	0,1	0,3
Reiskosten: kosten taxi per km	3,3	2	4,6
Reiskosten: kosten taxi starttarief	3,6	2,2	5,1
Reiskosten aantal ziekenhuisbezoeken per cyclus EFS: axi-cel	0,7	0,4	1
Reiskosten aantal ziekenhuisbezoeken per cyclus EFS: standaard behandeling	1,7	1	2,4
Reiskosten aantal ziekenhuisbezoeken per cyclus PES axi-cel	0,7	0,4	1
Reiskosten aantal ziekenhuisbezoeken per cyclus PES: standaard behandeling	1,7	1	2,4
Productiviteitsverliezen: aantal werkuren per week	40	24,3	55,7
Productiviteitsverliezen: gemiddelde uurloon	46,8	28,4	65,1
Productiviteitsverliezen: pensioenleeftijd	67	40,7	93,3
Productiviteitsverliezen: frictiekosten periode	19,8	12,1	27,6
Productiviteitsverliezen: betaald werk percentage (full-time)	1	0,6	1
Productiviteitsverliezen: betaald werk percentage (part-time)	0,6	0,4	0,8
Productiviteitsverliezen: % full-time	0,3	0,2	0,4
Productiviteitsverliezen: % part-time	0,3	0,2	0,3
Productiviteitsverliezen: absenteïsme PFS axi-cel	1	0,6	1
Productiviteitsverliezen: absenteïsme PES axi-cel	1	0,6	1
Productiviteitsverliezen: presenteïsme PFS axi-cel	1	0,6	1
Productiviteitsverliezen: presenteïsme PES axi-cel	1	0,6	1
Productiviteitsverliezen: absenteïsme PFS standaard behandeling	1	0,6	1
Productiviteitsverliezen: absenteïsme PES standaard behandeling	1	0,6	1
Productiviteitsverliezen: presenteïsme PFS standaard behandeling	1	0,6	1
Productiviteitsverliezen: presenteïsme PES standaard behandeling	1	0,6	1
R-DHAP: aantal cycli	2,2	1,3	3,1
R-ESHAP: aantal cycli	2,4	1,5	3,3
R-ICE: aantal cycli	2,3	1,4	3,1
R-GDP: aantal cycli	2,3	1,4	3,2
SMR van algemene populatie: axi-cel	1,1	1	1,2

SMR van algemene populatie: standaard behandeling	1,1	1	1,2
---	-----	---	-----

Bijlage 3: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses

Tabel S4: inputparameters probabilistische gevoeligheidsanalyses

Parameter	Gemiddelde	Distributie	SE
Huisartsbezoeken EFS per cyclus: axi-cel	0,94	Gamma	0,19
Huisartsbezoeken EFS per cyclus: standaard behandeling	0,90	Gamma	0,19
Huisartsbezoeken PES per cyclus: axi-cel	2,50	Gamma	0,50
Huisartsbezoeken PES per cyclus: standaard behandeling	2,50	Gamma	0,50
Wijkverpleegkundige EFS per cyclus: axi-cel	1,88	Gamma	0,38
Wijkverpleegkundige EFS per cyclus: standaard behandeling	1,88	Gamma	0,38
CT scans EFS per cyclus: axi-cel	0,11	Gamma	0,02
CT scans EFS per cyclus: standaard behandeling	0,11	Gamma	0,02
CT scans PES per cyclus: axi-cel	0,02	Gamma	0,00
CT scans PES per cyclus: standaard behandeling	0,02	Gamma	0,00
Poliklinische bezoeken (maanden 1-6) EFS per cyclus: axi-cel	0,69	Gamma	0,14
Poliklinische bezoeken (maanden 1-6) EFS per cyclus: standaard behandeling	0,69	Gamma	0,14
Poliklinische bezoeken (maanden 1-6) PES per cyclus: axi-cel	1,00	Gamma	0,20
Poliklinische bezoeken (maanden 1-6) PES per cyclus: standaard behandeling	1,00	Gamma	0,20
Poliklinische bezoeken (maanden 7-12) EFS per cyclus: axi-cel	0,34	Gamma	0,07
Poliklinische bezoeken (maanden 7-12) EFS per cyclus: standaard behandeling	0,34	Gamma	0,07
Poliklinische bezoeken (maanden 7-12) PES per cyclus: axi-cel	1,00	Gamma	0,20
Poliklinische bezoeken (maanden 7-12) PES per cyclus: standaard behandeling	1,00	Gamma	0,20
Poliklinische bezoeken (jaren 2-3) EFS per cyclus: axi-cel	0,20	Gamma	0,04
Poliklinische bezoeken (jaren 2-3) EFS per cyclus: standaard behandeling	0,20	Gamma	0,04
Poliklinische bezoeken (jaren 2-3) PES per cyclus: axi-cel	1,00	Gamma	0,20
Poliklinische bezoeken (jaren 2-3) PES per cyclus: standaard behandeling	1,00	Gamma	0,20
Poliklinische bezoeken (jaren 4-5) EFS per cyclus: axi-cel	0,14	Gamma	0,03
Poliklinische bezoeken (jaren 4-5) EFS per cyclus: standaard behandeling	0,14	Gamma	0,03
Poliklinische bezoeken (jaren 4-5) PES per cyclus: axi-cel	1,00	Gamma	0,20
Poliklinische bezoeken (jaren 4-5) PES per cyclus: standaard behandeling	1,00	Gamma	0,20

Bezoeken verpleegkundige EFS per cyclus: axi-cel	1,88	Gamma	0,38
Bezoeken verpleegkundige EFS per cyclus: standaard behandeling	1,88	Gamma	0,38
Bezoeken verpleegkundig specialist EFS per cyclus: axi-cel	0,32	Gamma	0,06
Bezoeken verpleegkundig specialist EFS per cyclus: standaard behandeling	0,32	Gamma	0,06
Bezoeken verpleegkundig specialist PES per cyclus: axi-cel	1,88	Gamma	0,38
Bezoeken verpleegkundig specialist PES per cyclus: standaard behandeling	1,88	Gamma	0,38
Intramurale dagen EFS per cyclus: axi-cel	0,18	Gamma	0,04
Intramurale dagen EFS per cyclus: standaard behandeling	0,18	Gamma	0,04
Intramurale dagen PES per cyclus: axi-cel	0,16	Gamma	0,03
Intramurale dagen PES per cyclus: standaard behandeling	0,16	Gamma	0,03
Volledig bloedbeeld EFS per cyclus: axi-cel	2,50	Gamma	0,50
Volledig bloedbeeld EFS per cyclus: standaard behandeling	2,50	Gamma	0,50
Volledig bloedbeeld PES per cyclus: axi-cel	0,75	Gamma	0,15
Volledig bloedbeeld PES per cyclus: standaard behandeling	0,75	Gamma	0,15
Serum LDH EFS per cyclus: axi-cel	1,50	Gamma	0,30
Serum LDH EFS per cyclus: standaard behandeling	1,50	Gamma	0,30
Serum LDH PES per cyclus: axi-cel	0,25	Gamma	0,05
Serum LDH PES per cyclus: standaard behandeling	0,25	Gamma	0,05
Leverfunctie EFS per cyclus: axi-cel	2,50	Gamma	0,50
Leverfunctie EFS per cyclus: standaard behandeling	2,50	Gamma	0,50
Leverfunctie PES per cyclus: axi-cel	0,75	Gamma	0,15
Leverfunctie PES per cyclus: standaard behandeling	0,75	Gamma	0,15
Nierfunctie EFS per cyclus: axi-cel	2,50	Gamma	0,50
Nierfunctie EFS per cyclus: standaard behandeling	2,50	Gamma	0,50
Nierfunctie PES per cyclus: axi-cel	0,25	Gamma	0,05
Nierfunctie PES per cyclus: standaard behandeling	0,25	Gamma	0,05
Immunoglobine EFS per cyclus: axi-cel	0,50	Gamma	0,10
Immunoglobine EFS per cyclus: standaard behandeling	0,50	Gamma	0,10
Immunoglobine PES per cyclus: axi-cel	0,25	Gamma	0,05
Immunoglobine PES per cyclus: standaard behandeling	0,25	Gamma	0,05

Calciumfosfaat EFS per cyclus: axi-cel	0,50	Gamma	0,10
Calciumfosfaat EFS per cyclus: standaard behandeling	0,50	Gamma	0,10
Calciumfosfaat PES per cyclus: axi-cel	0,75	Gamma	0,15
Calciumfosfaat PES per cyclus: standaard behandeling	0,75	Gamma	0,15
Huisartsbezoek eenheidskosten	51,21	Gamma	10,24
Wijkverpleegkundige eenheidskosten	43,19	Gamma	8,64
CT scan eenheidskosten	1254,14	Gamma	250,83
Poliklinisch bezoek maand 1-6 eenheidskosten	162,87	Gamma	32,57
Poliklinisch bezoek maand 7-12 eenheidskosten	162,87	Gamma	32,57
Poliklinisch bezoek jaar 2-3 eenheidskosten	162,87	Gamma	32,57
Poliklinisch bezoek jaar 4-5 eenheidskosten	162,87	Gamma	32,57
Bezoek aan verpleegkundige eenheidskosten	43,19	Gamma	8,64
Bezoek aan verpleegkundig specialist eenheidskosten	43,19	Gamma	8,64
Opname dag eenheidskosten	784,74	Gamma	156,95
Volledig bloedbeeld eenheidskosten	22,46	Gamma	4,49
Serum LDH eenheidskosten	2,09	Gamma	0,42
Leverfunctie eenheidskosten	17,33	Gamma	3,47
Nierfunctie eenheidskosten	1,89	Gamma	0,38
Immunoglobuline eenheidskosten	55,82	Gamma	11,16
Calciumfosfaat eenheidskosten	1,89	Gamma	0,38
Palliatieve zorg eenheidskosten	2951,12	Gamma	590,22
Utiliteit: on-treatment axi-cel	0,805	Beta	0,020
Utiliteit: on-treatment standard behandeling	0,793	Beta	0,008
Utiliteit: off-treatment pre-event	0,814	Beta	0,030
Utiliteit: post event	0,722	Beta	0,003
Populatiennorm mannen: 0-19	0,958	Beta	0,014
Populatiennorm mannen: 20-29	0,908	Beta	0,012
Populatiennorm mannen: 30-39	0,903	Beta	0,012
Populatiennorm mannen: 40-49	0,850	Beta	0,014
Populatiennorm mannen: 50-59	0,857	Beta	0,013

Populatiennorm mannen: 60-69	0,839	Beta	0,014
Populatiennorm mannen: 70+	0,852	Beta	0,014
Populatiennorm vrouwen: 0-19	0,958	Beta	0,014
Populatiennorm vrouwen: 20-29	0,908	Beta	0,012
Populatiennorm vrouwen: 30-39	0,903	Beta	0,012
Populatiennorm vrouwen: 40-49	0,850	Beta	0,014
Populatiennorm vrouwen: 50-59	0,857	Beta	0,013
Populatiennorm vrouwen: 60-69	0,839	Beta	0,014
Populatiennorm vrouwen: 70+	0,852	Beta	0,014
Rate CRS: axi-cel	0,065	Lognormal	0,019
Duur van CRS	4,200	Lognormal	0,210
Eenheidskosten CRS	4122	Gamma	824
Proportie van neurologische events: axi-cel	0,212	Lognormal	0,031
Proportie van neurologische events: standaard behandeling	0,006	Lognormal	0,006
Duur neurologisch event	21,600	Lognormal	1,080
Proportie misselijkheid: axi-cel	0,018	Lognormal	0,010
Proportie misselijkheid: standaard behandeling	0,054	Lognormal	0,017
Proportie Trombocytopenie: axi-cel	0,082	Lognormal	0,021
Proportie Trombocytopenie: standaard behandeling	0,220	Lognormal	0,032
Proportie B-cel aplasia: axi-cel	0,080	Lognormal	0,021
Proportie Pyrexie: axi-cel	0,088	Lognormal	0,022
Proportie Pyrexie: standaard behandeling	0,006	Lognormal	0,006
Proportie Hypotensie: axi-cel	0,112	Lognormal	0,024
Proportie Hypotensie: standaard behandeling	0,030	Lognormal	0,013
Proportie Hypocalciëmie: axi-cel	0,006	Lognormal	0,006
Proportie Hypocalciëmie: standaard behandeling	0,018	Lognormal	0,010
Proportie Febriële neutropenie: axi-cel	0,024	Lognormal	0,012
Proportie Febriële neutropenie: standaard behandeling	0,274	Lognormal	0,034
Proportie Encefalopathie: axi-cel	0,118	Lognormal	0,025
Proportie Hyponatriëmie: axi-cel	0,059	Lognormal	0,018

Proportie neutropenie: axi-cel	0,429	Lognormal	0,038
Proportie neutropenie: standaard behandeling	0,167	Lognormal	0,029
Proportie Bloedarmoede: axi-cel	0,300	Lognormal	0,035
Proportie Bloedarmoede: standaard behandeling	0,390	Lognormal	0,038
Proportie Vermoeidheid: axi-cel	0,060	Lognormal	0,019
Proportie Vermoeidheid: standaard behandeling	0,020	Lognormal	0,012
Proportie Hypokaliëmie: axi-cel	0,060	Lognormal	0,018
Proportie Hypokaliëmie: standaard behandeling	0,070	Lognormal	0,019
Proportie Hypofosfatemie: axi-cel	0,180	Lognormal	0,030
Proportie Hypofosfatemie: standaard behandeling	0,130	Lognormal	0,026
Proportie Hypoxie: axi-cel	0,090	Lognormal	0,022
Proportie Hypoxie: standaard behandeling	0,040	Lognormal	0,015
Proportie Afasie: axi-cel	0,070	Lognormal	0,020
Eenheidskosten aferese (€)	12610,12	Gamma	2522,02
Eenheidskosten stamcel oogsten (€)	17314,28	Gamma	3462,86
Auto-SCT procedure kosten (€)	38521,64	Gamma	7704,33
Allo-SCT procedure kosten (€)	90950,74	Gamma	18190,15
Allo-SCT nazorg (€)	55089,27	Gamma	11017,85
Consolidatie radiotherapie kosten (€)	6166,22	Gamma	1233,24
Chemotherapie toedieningskosten (€)	174,18	Gamma	34,84
Axi-cel: % aferese	0,990	Beta	0,008
Axi-cel: % toediening axi-cel	0,940	Beta	0,018
Axi-cel: % overbruggingstherapie	0,361	Beta	0,036
Axi-cel: % conditionerende chemotherapie	0,956	Beta	0,015
Axi-cel: % herbehandeling	0,050	Beta	0,010
Standaard behandeling: % R-DHAP	0,600	Beta	0,120
Standaard behandeling: % R-ICE	0,100	Beta	0,020
Standaard behandeling: % R-GDP	0,300	Beta	0,060
3L axi-cel arm: % R-Chemo	0,920	Beta	0,029
3L axi-cel arm: % allo-SCT	0,160	Beta	0,039

3L axi-cel LoS: Yescarta	18,600	Lognormal	3,720
3L axi-cel LoS: Breyanzi	18,600	Lognormal	3,720
3L axi-cel LoS: Kymriah	17,600	Lognormal	3,520
3L axi-cel arm: % auto-SCT	0,150	Beta	0,038
3L axi-cel arm: % R-lenalomide	0,180	Beta	0,041
3L axi-cel arm: % radiotherapie	0,180	Beta	0,041
3L axi-cel arm: aantal cycli R-chemotherapie	3,000	Lognormal	0,600
3L axi-cel arm: aantal cycli Nivolumab	2,000	Lognormal	0,400
3L axi-cel arm: aantal cycli Pembrolizumab	5,000	Lognormal	1,000
3L axi-cel arm: aantal cycli Pola-BR	6,000	Lognormal	1,200
3L axi-cel arm: aantal cycli R-lenalomide	4,000	Lognormal	0,800
3L standaard behandelingsarm: aantal cycli R-chemotherapie	3,000	Lognormal	0,600
3L standaard behandelingsarm: aantal cycli Nivolumab	2,000	Lognormal	0,400
3L standaard behandelingsarm: aantal cycli Pembrolizumab	5,000	Lognormal	1,000
3L standaard behandelingsarm: aantal cycli Pola-BR	6,000	Lognormal	1,200
3L standaard behandelingsarm: aantal cycli R-Lenalidomide	4,000	Lognormal	0,800
3L standaard behandelingsarm: % allo-SCT	0,056	Beta	0,011
3L standaard behandelingsarm: % Yescarta	0,632	Beta	0,126
3L standaard behandelingsarm: % Kymriah	0,136	Beta	0,027
3L standaard behandelingsarm LoS: Yescarta	18,60	Gamma	3,72
3L standaard behandelingsarm LoS: Breyanzi	18,60	Gamma	3,72
3L standaard behandelingsarm LoS: Kymriah	17,60	Gamma	3,52
3L standaard behandelingsarm: % auto-SCT	0,056	Beta	0,011
3L standaard behandelingsarm: % R-chemotherapie	0,256	Beta	0,051
3L standaard behandelingsarm: % R-lenalomide	0,160	Beta	0,032
3L standaard behandelingsarm: % Radiotherapie	0,280	Beta	0,056
Mantelzorgkosten: uurloon	17,27	Gamma	3,46
Mantelzorg EFS uren per maand: axi-cel	0,000	Normal	0,000
Mantelzorg EFS uren per maand: standaard zorg	0,000	Normal	0,000
Mantelzorg PES uren per maand: axi-cel	28,000	Normal	5,600

Mantelzorg PES uren per maand: standaard zorg	28,000	Normal	5,600
Reiskosten: ziekenhuis (retour)	14,000	Normal	2,800
Reiskosten: % auto	0,330	Beta	0,067
Reiskosten: % openbaar vervoer	0,330	Beta	0,067
Reiskosten: % taxi	0,330	Beta	0,067
Reiskosten: kosten auto per km	0,23	Gamma	0,05
Reiskosten: parkeerkosten per bezoek	3,70	Gamma	0,74
Reiskosten: kosten openbaar vervoer per km	0,23	Gamma	0,05
Reiskosten: kosten taxi per km	3,28	Gamma	0,66
Reiskosten: kosten taxi starttarief	3,64	Gamma	0,73
Reiskosten aantal ziekenhuisbezoeken per cyclus EFS: axi-cel	0,700	Normal	0,140
Reiskosten aantal ziekenhuisbezoeken per cyclus EFS: standaard behandeling	1,700	Normal	0,340
Reiskosten aantal ziekenhuisbezoeken per cyclus PES axi-cel	0,700	Normal	0,140
Reiskosten aantal ziekenhuisbezoeken per cyclus PES: standaard behandeling	1,700	Normal	0,340
Productiviteitsverliezen: aantal werkuren per week	40,000	Normal	8,000
Productiviteitsverliezen: gemiddelde uurloon	46,76	Gamma	9,35
Productiviteitsverliezen: pensioenleeftijd	67,000	Normal	13,400
Productiviteitsverliezen: frictiekosten periode	19,82	Gamma	3,96
Productiviteitsverliezen: betaald werk percentage (full-time)	0,990	Beta	0,198
Productiviteitsverliezen: betaald werk percentage (part-time)	0,600	Beta	0,120
Productiviteitsverliezen: % full-time	0,270	Beta	0,054
Productiviteitsverliezen: % part-time	0,251	Beta	0,050
Productiviteitsverliezen: absenteïsme PFS axi-cel	1,000	Beta	0,200
Productiviteitsverliezen: absenteïsme PES axi-cel	1,000	Beta	0,200
Productiviteitsverliezen: presenteïsme PFS axi-cel	1,000	Beta	0,200
Productiviteitsverliezen: presenteïsme PES axi-cel	1,000	Beta	0,200
Productiviteitsverliezen: absenteïsme PFS standaard behandeling	1,000	Beta	0,200
Productiviteitsverliezen: absenteïsme PES standaard behandeling	1,000	Beta	0,200
Productiviteitsverliezen: presenteïsme PFS standaard behandeling	1,000	Beta	0,200
Productiviteitsverliezen: presenteïsme PES standaard behandeling	1,000	Beta	0,200

R-DHAP: aantal cycli	2,22	Gamma	0,443
R-ESHAP: aantal cycli	2,40	Gamma	0,480
R-ICE: aantal cycli	2,25	Gamma	0,450
R-GDP: aantal cycli	2,33	Gamma	0,467
SMR van algemene populatie: axi-cel	1,090	Lognormal	0,040
SMR van algemene populatie: standaard behandeling	1,090	Lognormal	0,040
Standaard behandeling OS – Generalised Gamma Mu	1,976	Multivariate normal	0,189
Standaard behandeling OS – Generalised Gamma Sigma	0,112	Multivariate normal	0,110
Standaard behandeling OS – Generalised Gamma Q	-2,709	Multivariate normal	0,457
Standaard behandeling OS – MCM: Generalised Gamma Theta	-0,349	Multivariate normal	0,221
Standaard behandeling OS – MCM: Generalised Gamma Mu	2,043	Multivariate normal	0,140
Standaard behandeling OS – MCM: Generalised Gamma Sigma	-0,275	Multivariate normal	0,108
Standaard behandeling OS – MCM: Generalised Gamma Q	-0,832	Multivariate normal	0,461
Standaard behandeling EFS – Loglogistisch shape	-0,042	Multivariate normal	0,073
Standaard behandeling EFS – Loglogistisch scale	1,202	Multivariate normal	0,134
Standaard behandeling EFS – MCM: loglogistisch theta	-1,596	Multivariate normal	0,212
Standaard behandeling EFS – MCM: loglogistisch shape	0,477	Multivariate normal	0,080
Standaard behandeling EFS – MCM: loglogistisch scale	0,744	Multivariate normal	0,087
Axi-cel OS – Generalised Gamma Mu	3,228	Multivariate normal	0,358
Axi-cel OS – Generalised Gamma Sigma	0,702	Multivariate normal	0,084
Axi-cel OS – Generalised Gamma Q	-1,100	Multivariate normal	0,437
Axi-cel OS – MCM: Generalised Gamma Theta	0,148	Multivariate normal	0,153
Axi-cel OS – MCM: Generalised Gamma Mu	2,654	Multivariate normal	0,121
Axi-cel OS – MCM: Generalised Gamma Sigma	-0,325	Multivariate normal	0,117
Axi-cel OS – MCM: Generalised Gamma Q	0,764	Multivariate normal	0,272
Axi-cel EFS – Loglogistisch shape	-0,289	Multivariate normal	0,081
Axi-cel EFS – Loglogistisch scale	2,801	Multivariate normal	0,184
Axi-cel EFS – MCM: loglogistisch theta	-0,511	Multivariate normal	0,164
Axi-cel EFS – MCM: loglogistisch shape	0,450	Multivariate normal	0,100
Axi-cel EFS – MCM: loglogistisch scale	1,470	Multivariate normal	0,108

Axi-cel TTNT – Loglogistisch shape	-0,228	Multivariate normal	0,081
Axi-cel TTNT – Loglogistisch scale	2,999	Multivariate normal	0,175
Axi-cel TTNT – MCM: loglogistisch theta	-0,427	Multivariate normal	0,157
Axi-cel TTNT – MCM: loglogistisch shape	0,615	Multivariate normal	0,095
Axi-cel TTNT – MCM: loglogistisch scale	1,657	Multivariate normal	0,091
Standaard behandeling TTNT – Loglogistisch shape	0,133	Multivariate normal	0,072
Standaard behandeling TTNT – Loglogistisch scale	1,606	Multivariate normal	0,114
Standaard behandeling TTNT – MCM: loglogistisch theta	-1,432	Multivariate normal	0,194
Standaard behandeling TTNT – MCM: loglogistisch shape	0,824	Multivariate normal	0,074
Standaard behandeling TTNT – MCM: loglogistisch scale	1,137	Multivariate normal	0,063

Bijlage 4: Overzicht kosten behandellandschap axi-cel en ASCT

Tabel S5: Geregistreerde zorgactiviteiten en bijbehorende maximumtarieven van de DBC's behorende bij een behandeling met een immuun effectorceltherapie

Zorgproductcode	Aantal patiënten (2022)	Relatief gebruik (%)	Maximumtarieven		
			2022	2023	2024
<u>Screening</u>					
979003102	50	100%	€5.065	€5.455	€5.830
Totaal	50	-	€5.065	€5.455	€5.830
<u>Aferese</u>					
979003103	38	100%	€6.644	€7.155	€7.647
Totaal	38	-	€6.644	€7.155	€7.647
<u>Toediening</u>					
979003101	38	100%	€36.456	€39.264	€41.965
Totaal	38	-	€36.456	€39.264	€41.965
<u>Follow-up</u>					
979003104	3	8%	€39.014	€42.018	€44.909
979003105	8	21%	€25.317	€27.267	€29.143
979003107	0	-	€20.338	€21.904	€23.411
979003108	1	3%	€14.749	€15.855	€16.978
979003109	26	68%	€11.450	€12.331	€13.180
Totaal*	38	-	€16.632	€17.912	€19.145
Totale kosten	-	-	€64.797	€69.786	€74.588

*Hier wordt een gewogen gemiddelde weergegeven van de kosten behorende bij de follow-up zorgproducten op basis van het relatieve gebruik.

Tabel S6: Geregistreeerde zorgactiviteiten en bijbehorende maximumtarieven van de DBC's behorende bij een autologe stamceltransplantatie.

Zorgproductcode	Aantal patiënten (2022)	Relatief gebruik (%)	Maximumtarieven		
			2022	2023	2024
<u>Stimuleren & oogsten</u>					
979003011	105	73%	€ 11.010,45	€ 11.858,28	€ 9.364,14
979003016	37	26%	€ 29.277,70	€ 31.532,16	€ 26.137,47
979003021	0	0%	€ 130.220,72	€ 140.248,03	€ 149.987,55
979003022	1	1%	€ 59.546,84	€ 64.132,09	€ 68.544,59
Totaal gewogen	143	-	€ 16.076,36	€ 17.314,28	€ 14.117,94
<u>Transplantatie</u>					
979003061	116	100%	€ 30.179,97	€ 32.503,71	€ 34.740,07
Totaal	116	-	€ 30.179,97	€ 32.503,71	€ 34.740,07
<u>Follow-up</u>					
979003090	127	109%	€ 3.381,25	€ 3.641,61	€ 3.892,16
979003091	13	11%	€ 14.207,77	€ 15.301,80	€ 16.354,61
979003092	1	1%	€ 34.049,68	€ 36.671,59	€ 39.194,72
Totaal gewogen*	141	122%	€ 5.587,67	€ 6.017,93	€ 6.431,97
Totale kosten	-	-	€ 51.843,99	€ 55.835,91	€ 55.289,99

Bijlage 5: Overzichtstabel van kosten per vervolgbehandeling

Tabel S7: Overzicht van de behandelkosten per behandeloptie voor de vervolgbehandeling

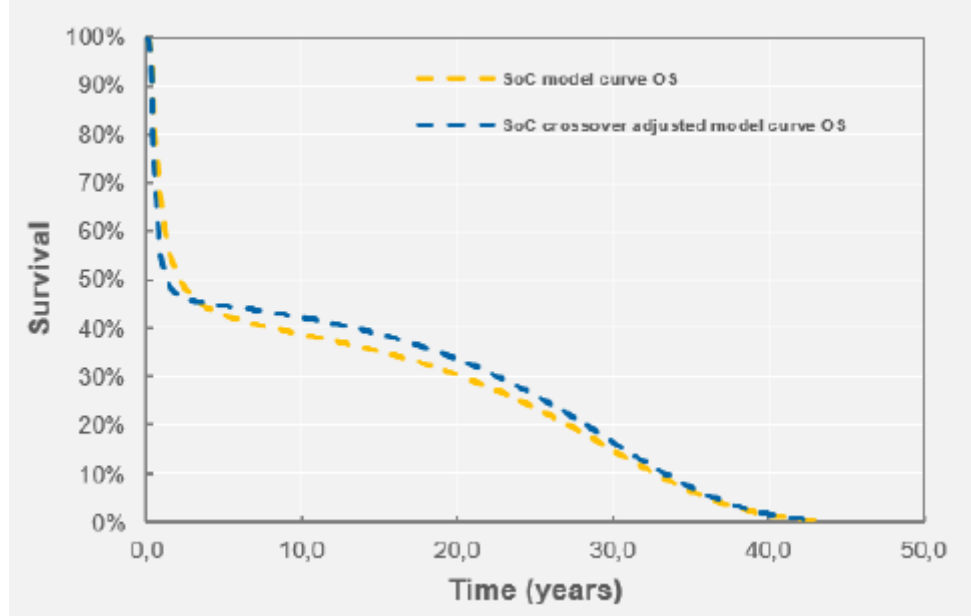
Behandeling	Geneesmiddelen	Aantal doses per cyclus	Kosten per dosis	Totaalkosten per cyclus	Aantal cycli (3L)	Totaalkosten per behandeling
R-DHAP	Rituximab - 375 mg/m ²	1	€ 1.270,51	€ 1.926,15	3	€ 5.778,46
	Cisplatine - 100 mg/m ²	1	€ 91,44			
	Cytarabine - 2000 mg/m ²	2	€ 276,77			
	Dexamethason - 40 mg	4	€ 2,67			
R-ESHAP	Rituximab - 375 mg/m ²	1	€ 1.270,51	€ 1.796,23	3	€ 5.388,68
	Etoposide - 40 mg/m ²	4	€ 13,12			
	Cytarabine - 2000 mg/m ²	1	€ 276,77			
	Cisplatine - 25 mg/m ²	4	€ 29,12			
	Methylprednisolon - 500 mg	5	€ 16,00			
R-ICE	Rituximab - 375 mg/m ²	1	€ 1.270,51	€ 2.870,79	3	€ 8.612,38
	Ifosfamide - 5000 mg/m ²	1	€ 982,24			
	Carboplatine - AUC 5	1	€ 183,62			
	Etoposide - 100mg/m ²	3	€ 144,81			
R-GDP	Rituximab - 375 mg/m ²	1	€ 1.270,51	€ 1.514,73	3	€ 4.544,19
	Cisplatine - 75 mg/m ²	1	€ 69,89			
	Gemcitabine - 1000 mg/m ²	2	€ 81,83			
	Dexamethason - 40 mg	4	€ 2,67			
BEAM	Carmustine - 300 mg/m ²	1	€ 6.104,73	€ 6.490,73	1	€ 6.490,73
	Etoposide - 200 mg/m ²	4	€ 41,10			
	Cytarabine - 200 mg/m ²	4	€ 13,44			

Behandeling	Geneesmiddelen	Aantal doses per cyclus	Kosten per dosis	Totaalkosten per cyclus	Aantal cycli (3L)	Totaalkosten per behandeling
	Melfalan - 140 mg/m ²	1	€ 167,82			
Nivolumab	Nivolumab - 240 mg	2	€ 2.430,18	€ 4.860	2	€ 9.720,72
Pembrolizumab	Pembrolizumab - 200 mg	1	€ 5.248,76	€ 5.248,76	5	€ 26.243,80
Pola-BR	Polatuzumab - 1,8 mg/kg	1	€ 10.833,43	€ 12.849,39	6	€ 77.096,34
	Bendamustine - 90g/m ²	2	€ 372,72			
	Rituximab - 375 mg/m ²	1	€ 1.270,51			
R-lenalidomide	Rituximab - 375 mg/m ²	2	€ 1.270,51	€ 4.891,02	4	€ 19.564,10
	Lenalidomide - 20 mg	21	€ 111,90			

Bijlage 6: Methoden voor cross-over correctie

De registratiehouder heeft twee methoden overwogen om te corrigeren voor cross-over: (1) de extrapolatie van de OS curve voor 'niet-switchers' in de standaard behandeling arm en (2) de implementatie van een hazard ratio. Volgens de registratiehouder was de eerste methode onmogelijk, omdat er niet voldoende follow-up data beschikbaar was voor patiënten die niet overstapten naar axi-cel. Dit gold voor zowel de data cut-off van 24,9 maanden als de data cut-off van 47,2 maanden. Door het gebrek van follow-up data zou de extrapolatie van de Kaplan-Meier curve, volgens de registratiehouder, erg onzeker zijn en resulteren in onrealistische uitkomsten. De registratiehouder geeft namelijk aan dat de OS van de standaard behandeling arm toeneemt door deze correctie (zie Figuur 8). Dit lijkt niet logisch gezien het corrigeren voor cross-over juist een negatief effect op de OS in de standaard behandeling arm zou moeten hebben. De registratiehouder vindt het daarom klinisch niet plausibel dat de OS curve van de standaard behandeling arm toeneemt, wanneer de patiënten met cross-over naar axi-cel worden geëxcludeerd. Het Zorginstituut kan zich in deze onderbouwing vinden.

Figuur 8. OS van axi-cel versus standaard behandeling na cross-over adjustment (methode 1).



De tweede methode om te corrigeren voor cross-over omvat het implementeren van een hazard ratio. De hazard ratio is uitgerekend volgens de rank preserving structural failure time model (RPSFTM). Het model heeft de aanname dat er een algemeen behandelings-effect is: celtherapie verlengt de resterende overleving van een patiënt met dezelfde relatieve hoeveelheid, ongeacht of de patiënt wordt toegewezen aan de axi-cel-arm en axi-cel krijgt vanuit randomisatie, of dat de patiënt wordt toegewezen aan de standaard behandeling arm en axi-cel kreeg na het falen van de standaard behandeling. Dit betekent dat de relatieve hazard van de axi-cel en de standaard behandeling data in de tweede behandelingslijn kan worden toegepast voor de op cross-over gecorrigeerde populatie. De geschatte HR met behulp van de RPSFTM is 1,93. De gegenereerde HR moet voldoen aan de proportional hazard assumptie. Voor de gehele recensored populatie houdt de proportional hazard-assumptie stand. De RPSFTM methode is toegepast als scenario analyse en staat niet in de base-case omdat het de klinische praktijk onvoldoende representeert volgens de registratiehouder. In de klinische praktijk hebben patiënten namelijk de mogelijkheid om axi-cel of een andere CAR T te krijgen in de derde lijn.

Het Zorginstituut benadrukt dat patiënten in de standaard behandeling arm toegang hadden tot axi-cel mits onvoldoende respons behaald werd met de standaard behandeling. Deze cross-over zorgt ervoor dat er geen 'zuivere' schatting is voor het OS effect van de standaard behandeling in het model. Dat gezegd hebbende, ziet het Zorginstituut in dat deze cross-over in de praktijk ook zal voorkomen aangezien CAR-Ts (o.a. axi-cel) reeds vergoed worden als derdelijns behandeling. Het Zorginstituut is het daarom eens met de registratiehouder dat er in de basecase niet gecorrigeerd hoeft te worden voor cross-over.

Hematologie-wijzer

Indicaties en criteria CAR-T

> Informatie voor zorgverleners > ... > CAR-T-celtherapie > Indicaties en criteria CAR-T

Indicaties

CAR-T-celtherapie (Yescarta en Kymriah) is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met de volgende recidiverende of refractaire lymfomen, na ≥ 2 lijnen systemische therapie:

- Diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL)
- Primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL)
- Getransformeerd folliculair lymfoom (tFL)

Middels de HOVON 161 studie wordt voor bovengenoemde indicaties ook CAR-T-celtherapie in studieverband aangeboden. Ook voor andere indicaties, zoals multipel myeloom en bepaalde B-cel maligniteiten, is CAR-T-celtherapie in studieverband beschikbaar. Zie Studies CAR-T-celtherapie voor meer informatie.

Criteria voor behandeling

Er een aantal in- en exclusiecriteria waar een patiënt aan moet voldoen om voor (reguliere) CAR-T-celtherapie in aanmerking te komen. Dit heeft te maken met de toxiciteit van de behandeling.

Inclusiecriteria

1. Diagnose DLBCL inclusief getransformeerd folliculair lymfoom (tFL) en primair mediastinaal grootcellig B-cel lymfoom (PMBCL)
2. Recidief/refractair na ≥ 2 lijnen systemische therapie
3. Evalueerbare ziekte voor leukaferese (bijv. tenminste 1 meetbare laesie en/of op FDG-PET-scan evalueerbare laesie en/of beenmerglokalisatie)
4. Leeftijd ≥ 18 jaar
5. WHO performance score 0 of 1. Indien WHO performance score 2, dan afhankelijk van oorzaak (te bespreken in MDO en in landelijke CAR-T-cel tumorboard)
6. Adequate nierfunctie (eGFR >40 ml/min)*

7. Adequate leverfunctie (ASAT, ALAT, bilirubine $<2,5 \cdot \text{ULN}$; tenzij t.g.v. lymfoom, dan $<5 \cdot \text{ULN}$ én geen leverfunctiestoornissen (normale stoltijden)). Verhoogd bilirubine acceptabel bij Gilbert syndroom*
8. Hematologische waarden:
 1. ANC $>1,0 \cdot 10^9/\text{l}$
 2. ALC $>0,1 \cdot 10^9/\text{l}$
 3. Trombocyten $>50 \cdot 10^9/\text{l}$
9. Toxiciteit van eerdere behandelingen is hersteld tot \leq graad 1 (tenzij niet relevant, zoals alopecia)
10. Interval laatste systemische behandeling tot leukaferese is tenminste 2 weken of 5 keer halfwaardetijd, de kortste tijd aanhouden (voor checkpointremmers 3 weken). Interval laatste inname steroïden tot leukaferese is tenminste 7 dagen en voor CAR-T-celinfusie tenminste 5 dagen. Nota bene: als de laatste systemische behandeling bendamustine of fludarabine was dan zijn de geogste T-cellen mogelijk van mindere kwaliteit. Indien mogelijk deze behandelingen dus vermijden voordat aferese plaats moet vinden. Bendamustine kan wel als overbruggende chemotherapie worden gegeven na aferese, voor infusie.
11. Patiënt kan de patiënteninformatie lezen cq begrijpen en informed consent geven voor de aferese en de behandeling met CAR-T-cellen[#]
12. Van patiënt kan worden verwacht dat hij/zij zich aan de instructies m.b.t. de behandeling en follow up kan houden
13. De patiënt beschikt over een mantelzorger die gedurende de periode na ontslag na infusie tot tenminste 28 dagen na infusie 24 uur per dag bij de patiënt kan verblijven
14. Behandelend arts schat in dat de ziekte gedurende de wachttijd voor leukaferese en voor infusie voldoende gestabiliseerd kan worden

* I.g.v. verstoorde lever-/nierfunctie of cytopenie: Probeer de oorzaak te achterhalen en de uitgangssituatie te verbeteren en let op dosisaanpassing cytostatica en andere medicatie!

[#] I.g.v. laaggeletterdheid en/of taalbarrière ervoor zorgdragen dat de patiënt alle informatie krijgt en kan begrijpen. I.g.v. taalbarrière dient de patiënteninformatie met een officiële tolk doorgenomen te worden. I.g.v. taalbarrière moet tijdens CRS/ICANS een mantelzorger (zonder taalbarrière) aanwezig kunnen zijn, ook op de afdeling.

Exclusiecriteria

1. Diagnose getransformeerd lymfoom, niet folliculair (bijvoorbeeld Richter's transformatie CLL of transformatie uit marginale zone lymfoom)
2. Verdinking of bewijs van CNS lokalisatie. Eerdere CNS lokalisatie is toegestaan mits er in de liquor en op de MRI nu geen aanwijzingen zijn voor CNS lokalisatie
3. Klinisch significante actieve/ongecontroleerde infectie
4. Klinisch significante hartfunctiestoornis (decompensatio cordis; linker ventrikel functiestoornis (LVEF $<40\%$). Als LVEF $<50\%$, dan alleen als klinisch geen aanwijzingen hartfalen en echo cor geen grove afwijkingen laat zien. In dat geval consult cardioloog voor beoordelen patiënt

5. Klinisch significante longfunctiestoornis (zuurstofsaturatie bij kamerlucht <92%)
6. Eerdere behandeling met CD19-CAR-T-cellen
7. Eerdere behandeling met blinatumomab of andere bispecifieke antistof, als dit heeft geleid tot een CD19-negatief recidief
8. Hepatitis B of C infectie, tenzij de infectie geklaard of onder controle is en HBV cq HCV virale load niet aantoonbaar zijn (voor HBV DNA ook load onder detectiegrens acceptabel)
9. HIV infectie
10. Primaire immuundeficiëntie
11. Voorgeschiedenis van CNS aandoening zoals CVA, epilepsie, dementie, auto-immuunziekte met CNS betrokkenheid
12. Overgevoeligheid voor één van de onderdelen van CAR-T-celtherapie
13. Vaccinatie met levend verzwakt virus ≤6 weken voor start conditionering
14. Actieve auto-immuunziekte
15. Behandeling met systemische immuunsuppressieve medicatie zoals steroiden (>10 mg prednisolon of >1,5 mg dexamethason/dag), TNF-alfa remmers, MMF, calcineurine antagonisten, DMARDS zoals methotrexaat, azathioprine, anti-malaria middelen en interleukineremmers (IL-1 of IL-10), JAK remmers. Deze middelen moeten in de laatste 6 maanden voorafgaand aan CAR-T-celtherapie tot 6 maanden na CAR-T-celtherapie worden vermeden, tenzij geïndiceerd voor bijwerkingen van CAR-T-celtherapie. Lokaal werkende immuunsuppressie (bijv. budesonide enteraal of inhalatiesteroiden, mesalazine, corticosteroidenzalf etc.) is toegestaan.
16. Actieve of recente andere maligniteit (met uitzondering van non-melanoom huidcarcinoom of carcinoma in situ (bijvoorbeeld cervix, blaas, mamma). Andere maligniteiten toegestaan mits tenminste 1 jaar geleden gediagnostiseerd en in opzet curatief behandeld en/of levensverwachting >3 jaar
17. Zwangerschap of borstvoeding
18. Indien relevant, geen bereidheid om adequate anticonceptie toe te passen
19. Allogene SCT
20. Autologe SCT, tenzij >6 weken interval en herstel cytopenie

[Ga terug naar de homepage CAR-T-celtherapie.](#)

[Ga terug naar de algemene homepage Behandelprotocollen.](#)
