



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2024013197

Datum 11 april 2024  
Betreft Pakketadvies lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®) bij DLBCL

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl  
T +31 (0)20 797 85 55  
**Contactpersoon**  
mw. M. de Vries  
[warcg@zinl.nl](mailto:warcg@zinl.nl)

**Onze referentie**  
2024013197

Geachte mevrouw Dijkstra,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling lisocabtagene maraleucel, hierna liso-cel, (Breyanzi®) bij de behandeling van recidief of refractair diffuus grootcellig B-lymfoom (R/R DLBCL), primair mediastinaal B-lymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom van graad 3B (FL3B) na 2 of meer lijnen systemische therapie. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van liso-cel in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

### **Geregistreerde indicatie**

Liso-cel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL), primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom van graad 3B (FL3B) na twee of meer kuren systemische therapie.

### **Claim registratiehouder**

Liso-cel heeft voor de behandeling van R/R DLBCL, PMBCL en FL3B na twee of meer lijnen systemische therapie een gelijke waarde vergeleken met tisa-cel en axi-cel.

### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat liso-cel bij de genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) is daarbij vergeleken met tisa-cel (Kymriah®) en axi-cel (Yescarta®) en het Zorginstituut concludeert een gelijke waarde. Toepassing van liso-cel bij de genoemde indicatie zal gepaard gaan met extra kosten die geraamd worden op ongeveer € 1,1 miljoen in jaar 3. Hierbij dient te worden opgemerkt dat er voor de vergelijkende behandelingen financiële arrangementen zijn afgesloten. Wij adviseren u liso-cel op te nemen, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de laagste nettoprijs van axi-cel of tisa-cel. Hierbij willen wij aangeven dat de Adviescommissie Pakket heeft geadviseerd dat de prijs voor een behandeling lager zou moeten worden als er meer middelen voor dezelfde indicatie beschikbaar zijn.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

### Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

**Datum**  
11 april 2024

**Onze referentie**  
2024013197

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>.

### Integrale weging pakketcriteria

#### *Effectiviteit*

#### *Stand van de wetenschap en praktijk*

Het effect van liso-cel is onderzocht een enkelarmige studie waarvan de opzet overeenkwam met de studie van tisa-cel. De overlevingsdata uit deze studie laat zien dat liso-cel, net als tisa-cel en axi-cel, leidt tot een aanzienlijke winst op de overleving ten opzichte van best ondersteunende zorg, waarbij een plateau in de overlevingscurve waarneembaar is na 24 maanden. In een indirect vergelijkende studie met tisa-cel, vertoont liso-cel vergelijkbare effecten met tisa-cel wat betreft de overleving. De kwaliteit van leven is niet indirect vergeleken. In de liso-cel studie was de kwaliteit van leven echter stabiel over de tijd (24 maanden). Lange termijneffecten voor liso-cel worden verder in een aparte studie verzameld over een periode van 15 jaar. Wat betreft de ongunstige effecten, laat liso-cel een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel zien ten opzichte van de reeds vergoede behandelingen met tisa-cel en axi-cel.

Het Zorginstituut concludeert dat liso-cel bij R/R DLBCL, PMBCL en FL3B na 2 of meer lijnen systemische therapie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Liso-cel heeft daarbij een gelijke waarde vergeleken met tisa-cel. Op basis van de eerdere beoordeling van tisa-cel, waarbij gelijke waarde is geconcludeerd van tisa-cel vergeleken met axi-cel, vertaalt dit zich ook naar een gelijke waarde van liso-cel met axi-cel.

#### *Kosteneffectiviteit*

Vanwege de overeenkomsten in effectiviteit (gelijke waarde) van liso-cel, tisa-cel en axi-cel, heeft het Zorginstituut geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd.

#### *Budgetimpactanalyse*

Op basis van de berekeningen in de budgetimpactanalyse verwacht het Zorginstituut dat in het derde jaar na marktintroductie ongeveer 25 patiënten in aanmerking komen voor de behandeling met liso-cel. De apotheek inkoopprijs (AIP) per patiënt voor liso-cel bedragen €345.000 per patiënt. Toepassing van

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

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

<sup>4</sup> Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

<sup>5</sup> Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

liso-cel bij de genoemde indicatie zal gepaard gaan met extra kosten die geraamd worden op ongeveer € 1,1 miljoen in jaar 3. Hierin is een evenredige verdeling van het marktaandeel ten opzichte van de andere CART-T behandelingen aangenomen. Er dient te worden opgemerkt dat er financiële arrangementen zijn voor de andere CAR-T behandelingen waardoor de budgetimpactanalyse een overschatting geeft van de totale kosten voor axi-cel en tisa-cel.

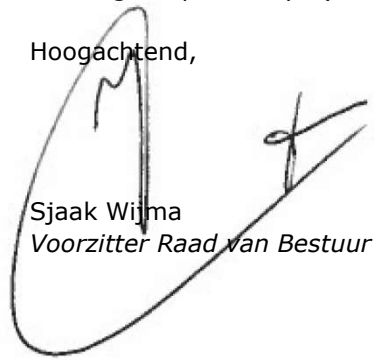
**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
11 april 2024

**Onze referentie**  
2024013197

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport en budgetimpactanalyse).

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

# Farmacotherapeutisch rapport lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®) bij de behandeling van R/R DLBCL, PMBCL en FL3B na twee of meer lijnen systemische therapie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

2 april 2024

# Colofon

Zaaknummer	2020041907
Volgnummer	2023051214
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. Tarrahi mw. R. Al Dulaimi
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
	<b>Afkortingen</b>	<b>4</b>
	<b>Samenvatting</b>	<b>5</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>6</b>
1.1	Aanleiding	6
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling DLBCL	8
<b>2</b>	<b>Methode systematisch literatuuronderzoek</b>	<b>10</b>
2.1	Vraagstelling	10
2.1.1	PICO	10
<b>3</b>	<b>Resultaten</b>	<b>11</b>
3.1	Kenmerken geïncludeerde studies	11
3.2	Gunstige effecten interventie	12
3.2.1	Overige overwegingen	15
3.3	Ongunstige effecten	17
3.3.1	Bijwerkingen CAR-T (SmPC)	17
3.3.2	Indirecte vergelijking ongunstige effecten liso-cel vs. tisa-cel	17
<b>4</b>	<b>Eindbeoordeling</b>	<b>19</b>
4.1	Bespreking relevante aspecten	19
4.2	Eindconclusie	19
<b>5</b>	<b>Farmacotherapeutisch Kompas</b>	<b>20</b>
5.1	Oud advies	20
5.2	Nieuw advies	20
	<b>Bijlage 1: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden</b>	<b>21</b>
	<b>Bijlage 2: Baseline tabel</b>	<b>22</b>
	<b>Literatuur</b>	<b>24</b>

# Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
auto-SCT	Autologe stamceltransplantatie
Axi-cel	Axicabtagene ciloleucel
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CAR	Chimere antigeenreceptor
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Complete respons
CRS	Cytokine relaease syndroom
CZS	Centraal zenuwstelsel
DLBCL	Diffuus grootcellig B-cellymfoom
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EMA	European medicine agency
EPAR	European public assessment reports
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESS	Effective sample size
FL3B	Folliculair lymfoom van graad 3B
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HGBCL	Hooggradig B-cel lymfoom
HOVON	Stichting hemato-oncologie volwassenen nederland
HR	Hazard ratio
IPD	Individuele patiëntdata
IQR	Interquartile range
KM	Kaplan-meier
Liso-cel	Lisocabtagene maraleucel
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
OS	Overall survival
PMBCL	Primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom
PR	Partiële respons
R/R	Recidiverend of refractair
R-CHOP	Rituximab samen met cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
R-GemOx	Rituximab, gemcitabine, oxaliplatine
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SD	Standaarddeviatie
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
Tisa-cel	Tisagen lecleucel

# Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®) bij de behandeling van recidief of refractair diffuus grootcellig B-lymfoom (R/R DLBCL), primair mediastinaal B-lymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom van graad 3B (FL3B) na 2 of meer lijnen systemische therapie. Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) is daarbij vergeleken met tisa-cel (Kymriah®) en axi-cel (Yescarta®) op de criteria gunstige en ongunstige effecten.

Liso-cel is de 3<sup>e</sup> chimere antigeen receptor (CAR) T-celtherapie die zijn intrede maakt in het Nederlandse behandellandschap voor R/R DLBCL, PMBCL en FL3B. De voorgangers (axi-cel en tisa-cel) zijn uitgebreid beoordeeld door het Zorginstituut. In dit rapport worden daarom alleen de relevante verschillen besproken tussen liso-cel en de vergelijkende behandelingen. Bovendien wordt met name de vergelijking met tisa-cel besproken, aangezien de onderzochte patiëntpopulaties voor deze behandelingen het meest overeenkomen. De patiëntenpopulatie die is onderzocht voor axi-cel is daarnaast minder representatief voor de Nederlandse praktijk. Het Zorginstituut ziet daarom de vergelijking tussen liso-cel en tisa-cel als meest relevant.

Het effect van liso-cel is onderzocht in de TRANSCEND studie, een enkelarmige studie in de Verenigde Staten waarin de overleving, de kwaliteit van leven en de veiligheid van liso-cel zijn onderzocht. Mature overlevingsdata uit deze studie laat zien dat liso-cel, net als tisa-cel en axi-cel, leidt tot een aanzienlijke winst op de overleving, waarbij een plateau in de overlevingscurve waarneembaar is na 24 maanden. In een indirect vergelijkende studie met tisa-cel, vertoont liso-cel vergelijkbare effecten met tisa-cel wat betreft de overleving. De kwaliteit van leven is niet indirect vergeleken. In de TRANSCEND studie was de kwaliteit van leven echter stabiel over de tijd (24 maanden) waarbij er een lichte verbetering waarneembaar was vanaf de 2 maand na infusie. Dit is in lijn met de resultaten die behaald zijn met tisa-cel. Een directe vergelijking van de effecten op kwaliteit van leven is echter methodologisch niet mogelijk. Lange termijneffecten voor liso-cel worden verder in een aparte studie verzameld over een periode van 15 jaar. Wat betreft de ongunstige effecten, laat liso-cel een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel zien ten opzichte van de reeds vergoede behandelingen.

Het Zorginstituut concludeert dat liso-cel bij R/R DLBCL, PMBCL en FL3B na 2 of meer lijnen systemische therapie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Liso-cel heeft daarbij een gelijke waarde vergeleken met tisa-cel. Op basis van de eerdere beoordeling van tisa-cel, waarbij gelijke waarde is geconcludeerd van tisa-cel vergeleken met axi-cel, vertaalt dit zich ook naar een gelijke waarde van liso-cel met axi-cel.



# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van lisocabtagene maraleucel (liso-cel) bij recidief of refractair diffuus grootcellig B-lymfoom (R/R DLBCL), primair mediastinaal B-lymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom van graad 3B (FL3B) na 2 of meer lijnen systemische therapie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Eerder heeft het Zorginstituut twee andere CAR T-celtherapieën uitgebreid beoordeeld voor dezelfde indicatie, namelijk axicabtagene ciloleucel (axi-cel) en tisagen lecleucel (tisa-cel). Axi-cel (Yescarta®) en tisa-cel (Kymriah®) zijn inmiddels beiden onderdeel van het basispakket. Omdat het vergoedingsvraagstuk voor liso-cel overeenkomt met de beoordelingen van de eerdergenoemde CAR T-celtherapieën is het beoordelingsrapport voor liso-cel verkort opgesteld. Dit rapport beslaat alleen het belangrijkste bewijs voor de beoordeling van de gelijkwaardigheid van liso-cel ten opzichte van tisa-cel en axi-cel. Voor uitgebreide informatie over de aandoening en de behandeling wordt verwezen naar de beoordelingen van deze geneesmiddelen.<sup>[1, 2]</sup>

***lisocabtagene maraleucel (liso-cel, Breyanzi®) 1,1-70 × 10<sup>6</sup> cellen/ml / 1,1-70 × 10<sup>6</sup> cellen/ml dispersie voor infusie***

*Geregistreerde indicatie:<sup>[3]</sup>*

- Liso-cel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL), primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom van graad 3B (FL3B) na twee of meer kuren systemische therapie.

*Claim van de registratiehouder:*

Liso-cel heeft voor de behandeling van R/R DLBCL, PMBCL en FL3B na twee of meer lijnen systemische therapie een gelijke waarde vergeleken met tisa-cel en axi-cel.

*Doseringsadvies:<sup>[3]</sup>*

Liso-cel is bedoeld voor autoloog gebruik. Patiënten moeten worden voorbehandeld met lymfodepletie-chemotherapie. Premedicatie met paracetamol en difenhydramine wordt aanbevolen. Voorafgaand aan de infusie met liso-cel moeten ten minste 1 dosis tocilizumab, in te zetten bij optreden van cytokinereleasesyndroom (CRS), en noodapparatuur beschikbaar zijn voor elke patiënt.

De behandeling bestaat uit een enkelvoudige dosis voor infusie die een dispersie voor infusie met chimere antigeenreceptor (CAR)-positieve levensvatbare T-cellen bevat in één of meerdere injectieflacons.

De streefdosering is 100 × 10<sup>6</sup> CAR-positieve levensvatbare T-cellen (bestaande uit een beoogde verhouding van 1:1 van CD4+ en CD8+ T-celcomponenten) binnen een bereik van 44-120 × 10<sup>6</sup> CAR-positieve levensvatbare T-cellen.

---

#### *Samenstelling:<sup>[3]</sup>*

Elke injectieflacon bevat liso-cel in een batch specifieke concentratie van autologe T-cellen die genetisch zijn gemodificeerd om een anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR-positieve levensvatbare T-cellen) tot expressie te brengen. Het geneesmiddel is verpakt in een of meer injectieflacons met een celdispersie met  $5,1-322 \times 10^6$  CAR-positieve levensvatbare T-cellen ( $1,1-70 \times 10^6$  CAR-positieve levensvatbare T-cellen per ml), gesuspendeerd in een cryopreservatieve oplossing. Elke injectieflacon bevat 4,6 ml CD8+ T-celcomponent of 4,6 ml CD4+ T-celcomponent.

Om de dosis te verkrijgen, kan meer dan één injectieflacon van elk van de CD8+ celcomponent en/of CD4+ celcomponent nodig zijn. Het totale toe te dienen volume en het aantal benodigde injectieflacons, kunnen voor elke celcomponent verschillen.

---

#### *Werkingsmechanisme:<sup>[3]</sup>*

CAR T-cellen zijn een vorm van adoptieve celtherapie. Liso-cel is een autologe, immunocellulaire kankertherapie waarbij de eigen T-cellen van een patiënt worden geherprogrammeerd met een transgen dat codeert voor een chimere antigeenreceptor (CAR). De CAR bestaat uit een murien antilichaamfragment met één keten die CD19 herkent en via de IgG4 scharnier en transmembraan regio gefuseerd is met intracellulaire signaleringsdomein van 4-1BB (co-stimulerend domein) en CD3 zeta (signalerend domein). Wanneer de CAR aan CD19 bindt op maligne B-cellen, verwerkt de CD3 component een signaal dat T-celactivatie en antitumoractiviteit initieert, terwijl de 4-1BB component de expansie, geheugenfunctie, persistentie en antitumoractiviteit versterkt.

---

#### *Bijzonderheden:*

In de Nederlandse vertaling van de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van liso-cel is het laatste gedeelte van de indicatie beschreven als '*na twee of meer kuren systemische therapie*', waar dat in de Engelse tekst beschreven staat als '*after two or more lines of systemic therapy*'. Overeenkomstig met de originele Engelstalige SmPC en de Nederlandstalige SmPCs van de tisa-cel en axi-cel wordt de term '*na twee of meer lijnen*' aangehouden.

Liso-cel is tevens geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met DLBCL, hooggradig B-cellymfoom (HGBCL), PMBCL en FL3B, die binnen 12 maanden na voltooiing van de eerste kuur chemo-immuuntherapie een recidief hebben of refractair zijn.<sup>[3]</sup> (*deze indicatie wordt buiten beschouwing gelaten in dit rapport*)

Liso-cel moet in een gekwalificeerd behandelcentrum worden toegediend. De behandeling moet worden gestart onder leiding en onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring met de behandeling van hematologische maligniteiten, die getraind is in de toediening van het geneesmiddel en de behandeling van patiënten die met het geneesmiddel zijn behandeld.

---

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

DLBCL en PMBCL zijn beide agressieve lymfomen van rijpe B-cellen en behoren tot de non-Hodgkin lymfomen, een heterogene groep hematologische tumoren. De vaakst voorkomende symptomen van non-Hodgkin lymfomen zijn gezwollen lymfeklieren, gewichtsverlies, gebrek aan eetlust, koorts en nachtelijk zweten.<sup>[1]</sup> Binnen de non-Hodgkin lymfomen komt DLBCL het meest voor, met ongeveer 1200 nieuwe patiënten per jaar. PMBCL is een zeldzamere vorm van de agressieve lymfomen. Bij deze vorm is er vaker sprake van een grote mediastinale massa.<sup>[4]</sup> FL3b is een uiterst zeldzame vorm van folliculair lymfoom, waarbij alleen centroblasten (immature B-cellen) zijn aangedaan. DLBCL en FL3b hebben een vergelijkbaar beloop. Het voornaamste verschil is het groeipatroon van de lymfomen, wat in DLBCL diffuus is, en in FL3B folliculair.<sup>[5]</sup> In de vijfde herziening van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) - classificatie van hematolymfomen wordt de term FL3b vervangen door folliculair grootcellig B-cel lymfoom (FLBCL).<sup>[6]</sup>

### 1.2.2 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling DLBCL

De behandeling van DLBCL staat beschreven in de Nederlandse richtlijn DLBCL van de stichting Hemato-Oncologie Volwassenen Nederland (HOVON) werkgroep en in de Europese richtlijn DLBCL van de *European Society for Medical Oncology* (ESMO). De medicamenteuze behandeling van folliculair lymfoom in het algemeen wordt buiten beschouwing gelaten in dit rapport. Door het vergelijkbare beloop van FL3B en DLBCL, wordt FL3B behandeld volgens de richtlijn voor de behandeling van DLBCL.<sup>[7]</sup>

#### HOVON richtlijn DLBCL (2023)<sup>[4]</sup>

De eerstelijnsbehandeling van DLBCL omvat ten minste meerdere R-CHOP kuren. Hoeveel kuren dat zijn en welke aanvullende combinaties ingezet worden, is afhankelijk van de stadiëring van het lymfoom en de aanwezige risicofactoren. Ongeveer 60% van de patiënten geneest na 1<sup>e</sup>-lijns behandeling. Wanneer er sprake is van refractaire of recidieve DLBCL, is de behandeling in de 2<sup>e</sup> lijn afhankelijk van de fitheid van de patiënt:

- Fitte patiënten jonger dan 70 jaar worden behandeld met salvage chemotherapie, gevolgd door autologe stamceltransplantatie (auto-SCT).
- Patiënten ouder dan 70 jaar worden behandeld in studieverband, of krijgen 2<sup>e</sup> lijns immunochemotherapie.

Na 2 lijnen systemische therapie zijn patiënten aangewezen op CAR T-celtherapie, behandeling in studieverband of behandeling in de palliatieve fase. In de nieuwe behandelrichtlijn hebben de CAR T-celtherapieën een grotere plek in de behandeling van R/R DLBCL. CAR T-celtherapieën kunnen dan zowel in de 2<sup>e</sup> lijn als in de 3<sup>e</sup> lijn worden ingezet. Voor volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) DLBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie worden er momenteel 2 geregistreerde CAR T-celtherapieën vergoed in Nederland: tisa-cel en axi-cel. De behandeling met CAR T-celtherapie vindt plaats in voor de behandeling gekwalificeerde behandelcentra volgens een landelijk behandelprotocol, waarbij de resultaten worden bijgehouden in een behandelregister om effectiviteit en kwaliteit van zorg te monitoren en routinematig te evalueren. Alle patiënten waarvoor een aanvraag is ingediend voor de behandeling met een CAR T-celtherapie, worden besproken in de landelijke CAR T-celtumorboard (indicatie, geschiktheid en overbruggende strategie).

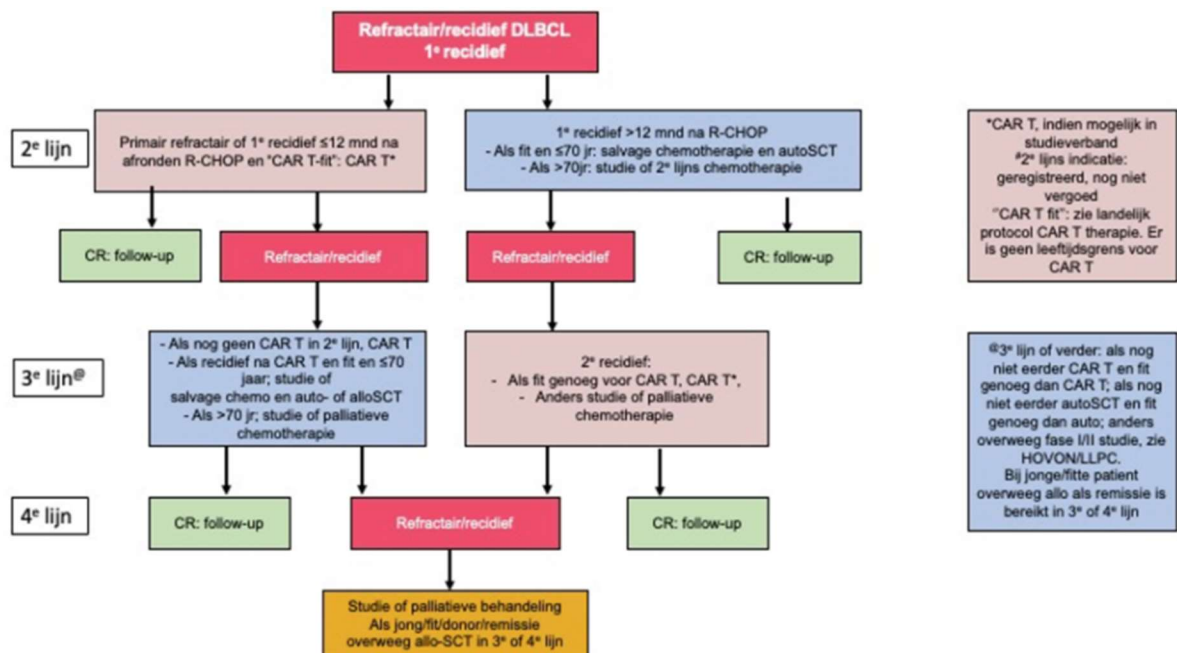


Fig.1 Overzicht behandeling R/R DLBCL.<sup>[4]</sup>

ESMO richtlijn (2015)<sup>[8]</sup>

De ESMO richtlijn komt grotendeels overeen met de HOVON richtlijn. Het belangrijkste verschil is dat de ESMO richtlijn allogene SCT ook als optie noemt voor patiënten met een recidief na twee eerdere behandellijnen.

Vergelijkende behandeling

De richtlijnen maken geen onderscheid tussen de verschillende CAR T-celtherapieën en de verwachte plek van liso-cel wordt reeds bekleed door axi-cel en tisa-cel. Het Zorginstituut ziet tisa-cel en axi-cel daarom als vergelijkende behandeling voor de beoordeling van liso-cel.

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®) bij de behandeling van recidief of refractair diffuus grootcellig B-lymfoom (R/R DLBCL), primair mediastinaal B-lymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom van graad 3B (FL3B) na 2 of meer lijnen systemische therapie aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO <sup>1</sup>	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met r/r DLBCL, PMBCL of FL3B na twee of meer lijnen systemische therapie.
Interventie	Liso-cel
Controle-interventie	Tisa-cel, axi-cel
Cruciale uitkomsten	<i>Gunstige effecten:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Overleving</li><li>• Kwaliteit van leven</li></ul> <i>Ongunstige effecten:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten</li></ul>
Relevante follow-up duur	24 maanden

1. De onderbouwing van de PICO is te vinden in de beoordelingen van tisa-cel en axi-cel.<sup>[9, 2]</sup>

## 3 Resultaten

### 3.1 Kenmerken geïnccludeerde studies

#### *Beschrijving studies*

#### Liso-cel (TRANSCEND)<sup>[10, 11]</sup>

De effectiviteit en veiligheid van liso-cel zijn onderzocht in de enkelarmige, open-label fase I/II TRANSCEND-studie. Volwassen patiënten in de Verenigde Staten werden geïnccludeerd en ondergingen daarna leukaferese bij een bevestigde diagnose van o.a. R/R DLBCL, PMBCL of FL3B<sup>1</sup> die tenminste twee eerdere lijnen van behandeling hadden gekregen of na auto-SCT. De behandeling bestond uit lymfodepletie-chemotherapie (cyclofosfamide 300 mg/m<sup>2</sup> IV en fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> IV) gedurende 3 dagen, gevolgd door liso-cel in 3 verschillende dosisniveaus 2 tot 7 dagen na voltooiing van de lymfodepletie-chemotherapie. In de periode tussen aferese en behandeling was overbruggingstherapie om de ziekte onder controle te houden toegestaan (naar inschatting van de onderzoeker). Na infusie van liso-cel werden de patiënten gedurende 29 dagen gemonitord. Daarna startte de post-behandeling follow-up fase waarin veiligheid, ziekteprogressie en overleving elke 3-6 maanden werden beoordeeld tot 2 jaar na de laatste dosis liso-cel (ook na evt. ziekteprogressie of start van additionele anti-kanker therapie). Langetermijn follow-up voor overleving, toxiciteit en virale vectorveiligheid worden in een aparte studie verder verzameld gedurende een periode van 15 jaar.

#### Indirecte vergelijking liso-cel (TRANSCEND) met tisa-cel (JULIET) (Cartron, 2022)<sup>[12]</sup>

Deze indirecte vergelijking tussen liso-cel en tisa-cel is uitgevoerd volgens de *matching adjusted indirect comparison* (MAIC) methodologie en is gepubliceerd door Cartron et al.. Voor het selecteren van klinische factoren voor matching, hebben de auteurs een literatuurreview uitgevoerd naar klinische variabelen die de eindpunten kunnen beïnvloeden. Vervolgens is aan de hand van een onafhankelijk expertpanel een lijst opgesteld met relevante klinische factoren. Daarna is de sterkte van de correlatie van het effect van de klinische factoren op de eindpunten bepaald. Het resultaat was een gewogen lijst met relevante klinische factoren waarop gematcht is. Matching vond uiteindelijk plaats op basis van 4 klinische factoren: ziekte histologie, *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* (ECOG PS), secundaire betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel (CZS) en eerdere allo-SCT. Voor het eindpunt *overall survival* (OS) werd in de MAIC aanvullend gematcht op eerdere auto-SCT en R/R-status. In de naïeve indirecte vergelijking (zonder matching) verschilde de standardized mean difference (SMD) > 0,10 voor alle factoren waarop gematcht werd, wat aangeeft dat de patiëntgroepen meer dan gewenst van elkaar verschilden op deze matchingsfactoren. Patiënten in de TRANSCEND studie hadden over het algemeen een hogere ECOG PS score (wat aangeeft dat patiënten er slechter aan toe waren), er waren minder patiënten die eerder een auto-SCT zijn ondergaan, en er waren meer patiënten met refractaire ziekte ten opzichte van patiënten met een relaps.

#### Vergelijking liso-cel met axi-cel

In het beoordelingsrapport van het Zorginstituut voor tisa-cel in 2022<sup>[2]</sup> is axi-cel de vergelijkende behandeling geweest. Het Zorginstituut concludeerde daarbij dat tisa-cel een gelijke waarde heeft ten opzichte van axi-cel. Echter, de vergelijking werd bemoeilijkt door de verschillende selectiecriteria in de studies die geïnccludeerd waren in de beoordeling, waardoor de patiëntpopulaties niet goed vergelijkbaar waren. De kwaliteit van het bewijs voor deze vergelijking was daarom zeer laag. De selectiecriteria van de TRANSCEND-studie voor liso-cel verschillen op dezelfde aspecten (overbruggingstherapie toegestaan, inclusie onafhankelijk van beschikbaarheid productieslot) ten opzichte van de selectiecriteria in de ZUMA-studie voor axi-cel. Daarentegen komen de selectiecriteria van de JULIET-studie voor tisa-cel grotendeels overeen met de selectiecriteria van de TRANSCEND-studie, wat de vergelijking tussen liso-cel en tisa-cel mogelijk maakt. In dit rapport wordt daarom uitgegaan van de vergelijking tussen liso-cel en tisa-cel, en de vergelijking van liso-cel met axi-cel wordt achterwege gelaten.

<sup>1</sup> De studiepopulatie betrof patiënten die R/R DLBCL NOS, DLBCL als gevolg van indolent lymfoom (getransformeerd van folliculair lymfoom, marginale zone lymfoom, chronische lymfatische leukemie/kleincellig lymfocytair lymfoom, macroglobulinemie van Waldenström, of anders), HGBCL, PMBCL of FL3B hadden.

<sup>2</sup> APRIL 2024 | Farmacotherapeutisch rapport lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®) bij de behandeling van R/R DLBCL, PMBCL en FL3B na twee of meer lijnen systemische therapie 2023051214

## 3.2 Gunstige effecten interventie

### Resultaten TRANSCEND-studie liso-cel<sup>[11, 13]</sup>

Van de 345 patiënten die leukaferese ondergingen, ontvingen 270 patiënten liso-cel en 75 patiënten niet. Bij deze 75 patiënten was er in 25 gevallen sprake van productiefalen. Van de 50 overige patiënten die niet behandeld werden met liso-cel, was de meest voorkomende reden overlijden (n=33) of ziektecomplicaties (n=6). De werkzaamheid kon uiteindelijk bij 257 patiënten beoordeeld worden (werkzaamheidsset). De werkzaamheidsset bestaat uit alle patiënten met PET-positieve ziekte alvorens de toediening van iso-cel. <sup>[13]</sup> Verder gebruikte 59% van de patiënten overbruggingstherapie. Binnen deze groep werd voornamelijk systemische therapie gebruikt, waarbij de R-GemOx kuur (rituximab, gemcitabine, oxaliplatine) het meest voorgeschreven werd. Ten slotte was de mediane tijd tussen leukaferese en infusie tijdens de studie 38,5 dagen. <sup>[11]</sup>

### Overleving <sup>[13]</sup>

De mediane OS in de TRANSCEND studie was 27,3 maanden (95%-BI: 16,2 – 45,6 maanden). De waarschijnlijkheid van OS  $\geq$ 24 maanden was 50,5% (95%-BI: 44,1% - 65,5%). De Kaplan-Meier (KM) curve voor de kans op overleving is weergegeven in figuur 2. Net als in de eerdere beoordelingen van axi-cel en tisa-cel, is er een plateau in de overleving waarneembaar van de gehele groep. Zoals te verwachten is de mediane overleving in de patiëntengroep met een complete respons (CR) met 48,5 maanden het langst.

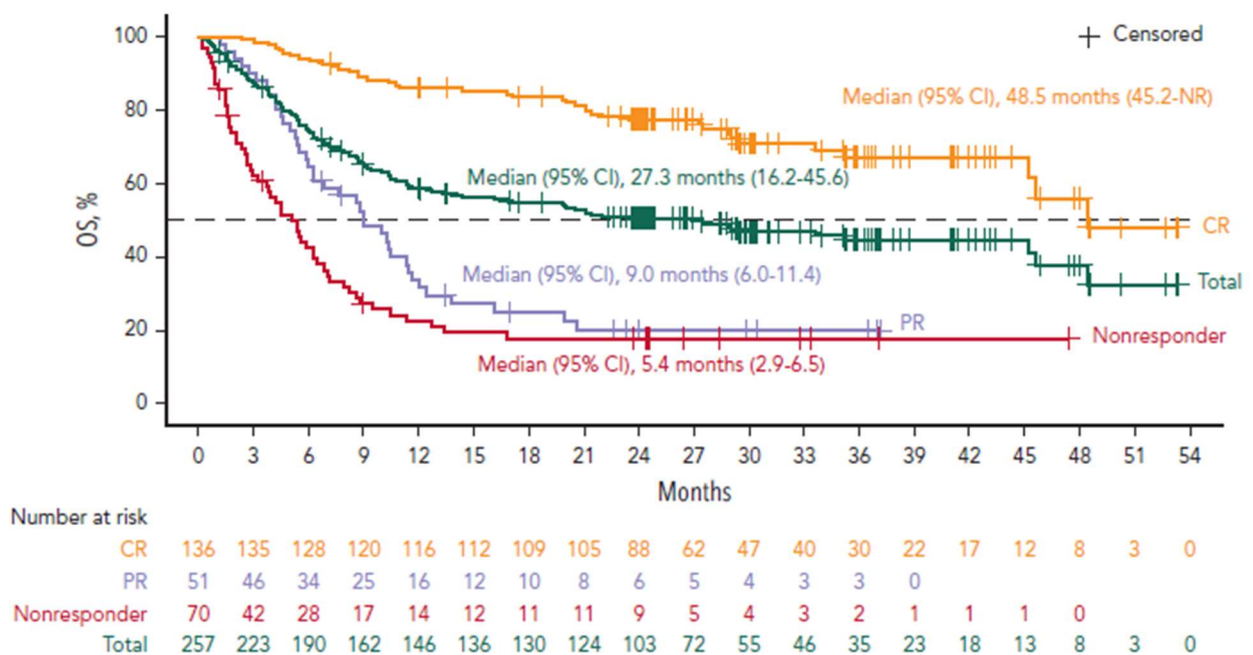


Fig. 2 KM curve voor de waarschijnlijkheid van OS (als percentage) in de werkzaamheidsset van de TRANSCEND-studie. CR=complete respons, PR=partiële respons. Totaal beslaat alle patiënten (nonresponders, CR en PR).

### Kwaliteit van leven <sup>[14]</sup>

De kwaliteit van leven, gemeten met de ziekte specifieke vragenlijst EORTC QLQ-C-30, toonde een verbetering over een periode van 2 maanden tot 18 maanden na liso-cel infusie. De gemiddelde score op baseline was 62,3 (SD:20,3) voor de algehele welzijnsscore. De gemiddelde score verbeterde significant tussen baseline en 18 maanden met 19,7 (standaarddeviatie (SD): 25,6). Een verandering van 10 punten op de EORTC QLQ-C-30 vragenlijst werd gezien als klinisch relevant. Het percentage patiënten met een klinisch relevante verbetering op de algehele welzijnsscore fluctueerde tussen 33% in maand 1 en 60% in maand 18.

De indexscore voor de kwaliteit van leven gemeten met de algemene EQ-5D-5L, was bij baseline gemiddeld 0,82 (SD:0,12). In de eerste maand na infusie daalde de indexscore. Dit is echter te verwachten gezien de bijwerkingen van de eenmalige infusie voornamelijk kort na toediening optreden. Vanaf maand 2 was er weer een stijging waarneembaar.

Over het algemeen is er een verbetering te zien in de kwaliteit van leven tijdens de studie met liso-cel. Daarbij was de verbetering prominenter detecteerbaar met de EORTC QLQ-C-30.

Voor tisa-cel werd de kwaliteit van leven in een exploratieve analyse van de registratiestudie beoordeeld middels de SF-36 en FACT Lym schalen. Hierbij was er een significante verbetering in de FACT scores en in 5 v.d. 8 domeinen van de SF-36 schaal te zien die bleven bestaan tot 18 maanden na infusie. <sup>[2]</sup>

Door de enkelarmige en niet-geblindeerde studie-opzet, en het verschil in gebruikte meetinstrumenten voor de kwaliteit van leven, is het onduidelijk hoe het effect van liso-cel op de kwaliteit van leven zich verhoudt tot tisa-cel.

### Indirecte vergelijking TRANSCEND vs. JULIET, MAIC Cartron et al. (2022)<sup>[12]</sup>

#### Overleving

De indirecte vergelijking van de TRANSCEND-studie voor liso-cel en de JULIET-studie voor tisa-cel is uiteengezet in de MAIC van Cartron et al. Hiervoor werden de individuele patiëntendata van de TRANSCEND-studie gebruikt. Voor de uitkomstmaat OS, was de geaggregeerde data uit de JULIET-studie beschikbaar voor 111 patiënten. Na matching bestond de *effective sample size (ESS)* uit de TRANSCEND studie uit 180 patiënten. Figuur 3 toont de KM curve voor de kans op overleving met liso-cel vs. tisa-cel. De kwaliteit van leven is niet vergeleken in de MAIC. In de MAIC zijn er 3 vergelijkingsniveaus uitgewerkt, namelijk de naïeve indirecte vergelijking, de primaire analyse met matching op bekende prognostische factoren, en de sensitiviteitsanalyse, waarbij er op alle gerapporteerde factoren is gematcht.

In de naïeve indirecte vergelijking tussen liso-cel en tisa-cel is de *hazard ratio (HR)* voor OS 0,73 (95%-BI: 0,52–21,02). Dit verschil in overleving is niet statistisch significant. In de primaire analyse was de mediane OS met liso-cel 22 maanden, waar dat met tisa-cel 11,7 maanden was. In deze analyse was de HR voor OS 0,67 (95%-BI:0,47–0,95) ten gunste van liso-cel ( $p=0,026$ ). In de sensitiviteitsanalyse, waarbij er op alle gerapporteerde patiëntkarakteristieken is gematcht, was de HR voor OS 0,68 (95%-BI:0,42–1,10) ten gunste van liso-cel. Waar er een statistisch significant verschil in de OS werd gevonden in de primaire analyse, is dat verschil niet significant in de sensitiviteitsanalyse. Echter, in de sensitiviteitsanalyse is de ESS voor liso-cel 24,8 patiënten, ten opzichte van de 111 patiënten die voor tisa-cel zijn meegenomen. Een statistisch significant verschil in de overleving vinden zou dan ook zeer onwaarschijnlijk zijn in deze sensitiviteitsanalyse. Zoals eerder benoemd, is de patiëntpopulatie in de TRANSCEND-studie er slechter aan toe vergeleken met de patiëntpopulatie in de JULIET-studie. De overleving in de naïeve vergelijking zou dus mogelijk een onderschatting van het effect van liso-cel kunnen zijn. Van de drie vergelijkingsniveaus in de studie, is de primaire analyse daarmee het hoogst haalbare bewijs.



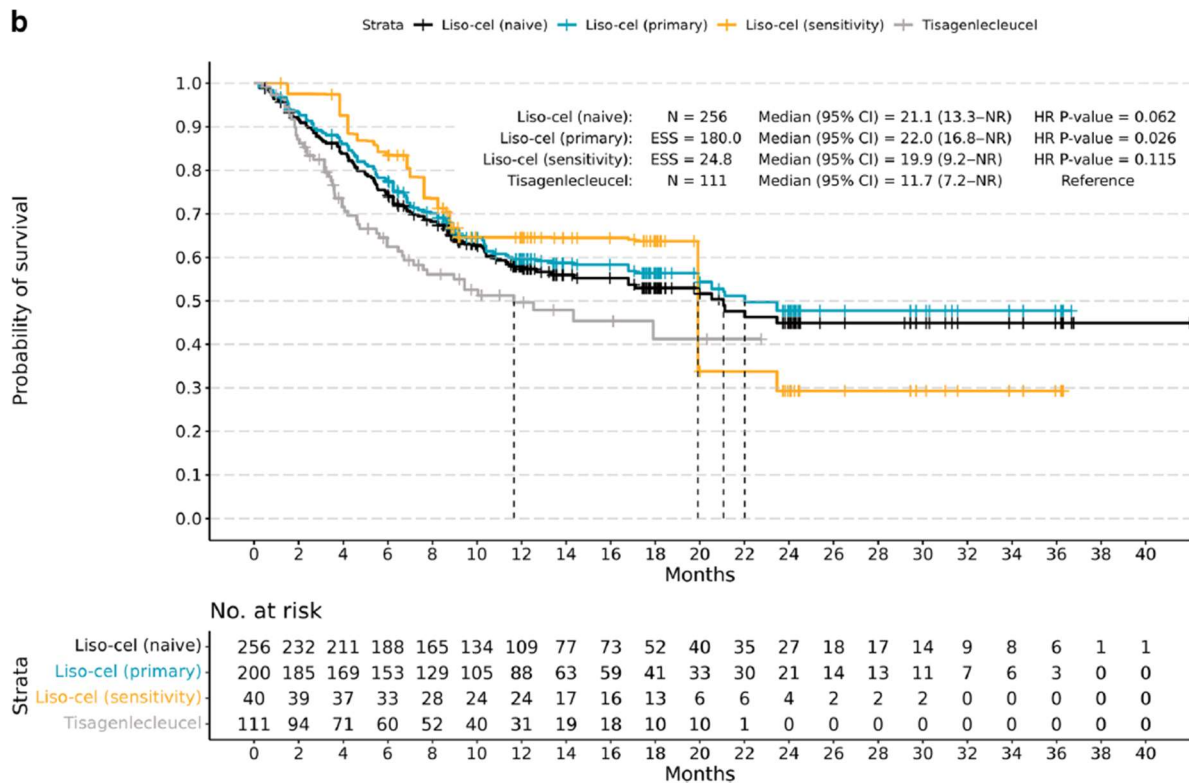


Fig.3 KM curves algehele overleving liso-cel vs. tisa-cel op basis van de MAIC. De patiënten uit de TRANSCEND-studie (liso-cel) zijn gematcht aan de patiënten van de JULIET-studie (tisa-cel). Liso-cel (naïve)= naïeve vergelijking, liso-cel (primary) = matching op basis van bekende prognostische factoren, liso-cel (sensitivity) = matching op basis van alle gerapporteerde patiëntkenmerken. ESS= effective sample size, 95% CI= 95% confidence interval, HR= Hazard ratio.

### Kwaliteit van de MAIC

In de naïeve vergelijking die in de MAIC is gemaakt, is de ESS voor liso-cel 256. In de primaire analyse, waarbij is gematcht op belangrijke prognostische factoren, is de ESS 180. Echter, in de sensitiviteitsanalyse, waarbij is gematcht op alle gerapporteerde patiëntkenmerken, blijft een ESS van 24,8 over. De sterke daling in het aantal patiënten wat gematcht kan worden, geeft aan dat de patiënten in de liso-cel studie slecht vergelijkbaar zijn met de patiënten uit de tisa-cel studie, ondanks de overeenkomstige selectiecriteria. Hierdoor is er in de MAIC mogelijk sprake van residuele confounding bias. De auteurs geven daarnaast aan dat de inclusie- en productietijd van beide geneesmiddelen verschilden. De productietijd in de liso-cel studie was korter, en overbruggingstherapie zou als gevolg daarvan voornamelijk toegediend worden aan de patiënten die er slechter aan toe waren in deze studie, aangezien van de andere patiënten verwacht wordt dat overbrugging niet noodzakelijk is. In de tisa-cel studie heeft het overgrote gedeelte van de patiënten overbruggingstherapie gehad (91,9% in de tisa-cel studie vs. 58,6% in de liso-cel studie). Omdat er niet is gematcht op overbruggingstherapie, zou dit kunnen resultaten in bias. Verder kon er ook niet gematcht worden op bulky ziekte en tumorlast, aangezien deze data niet beschikbaar was voor de tisa-cel studie. Samenvattend demonstreren de resultaten van de MAIC dat er geen relevante verschillen bestaan tussen de overlevingswinst op liso-cel en tisa-cel, maar deze resultaten zijn zeer onzeker door de methodologische uitdagingen van de uitgevoerde MAIC.

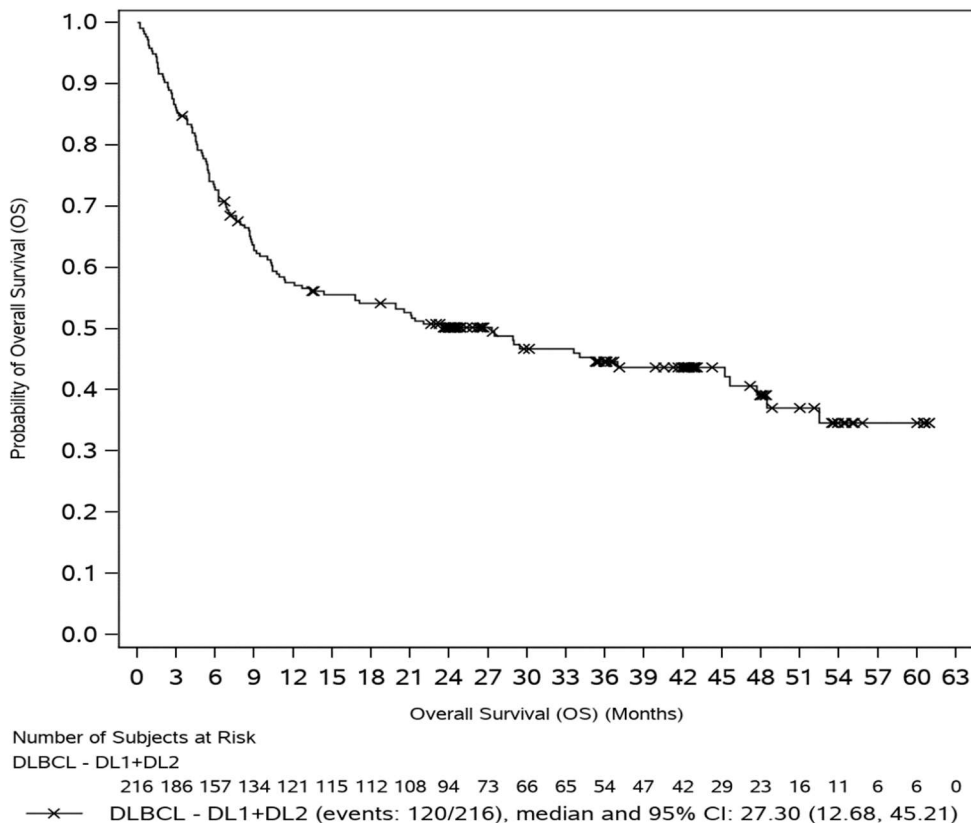
### 3.2.1 Overige overwegingen

#### Werkzaamheidsset TRANSCEND

In de TRANSCEND studie bestaat de werkzaamheidsset uit alle patiënten die liso-cel hebben ontvangen en PET-positieve ziekte hadden voor de toediening. Zoals eerder vermeld in de beschrijving van de geïncludeerde studies, waren er 3 dosisniveaus in de TRANSCEND studie: Dosislijn (DL) 50, 100 en 150, zie tabel 2. Het geregistreerde dosisbereik zoals beschreven in de SmPC is  $44 - 120 \times 10^6$ . Dit houdt in dat dosislijn 1 en 2 in de TRANSCEND-studie binnen het geregistreerde dosisbereik vallen, maar dat dosislijn 3 ( $150 \times 10^6$ ) hier deels buiten valt. Gekeken naar de verdeling van de patiënten over de groepen, heeft ten minste 84% (n=216) van de patiënten een dosering liso-cel ontvangen die in het geregistreerde dosisbereik valt (dosislijnen 1 en 2), en 16% (n=41) heeft een dosis ontvangen die mogelijk hoger is dan de geregistreerde dosering. De publicatie van Abramson et al. (2024) maakt echter geen verschil tussen deze verschillende dosislijnen. In de **gehele** werkzaamheidsset is de mediane overleving 27,3 maanden (95%-BI: 16,2 – 45,6 maanden). In de werkzaamheidsset **binnen het geregistreerde dosisbereik** (dosislijn 1 en dosislijn 2) is de mediane overleving ook 27,3 maanden (95%-BI: 12,7 – 45,2 maanden). Aannemelijk is dat de overleving van de **gehele** werkzaamheidsset nauwelijks wordt beïnvloed door de in- of exclusie van de hoogste dosislijn.

Tabel 2. Dosislijnen en bijbehorende dosISRanges van de geproduceerde CAR T-cellen in de TRANSCEND-studie.

Dosislijn	Concentratierange CAR T-cellen
50	44 – 104 x 10 <sup>6</sup>
100	45 – 120 x 10 <sup>6</sup>
150	87 – 156 x 10 <sup>6</sup>



### Vertaling resultaten TRANSCEND naar de Nederlandse praktijk

In een *real world* studie van Spanjaart et al. (2023) is het effect van axi-cel sinds introductie in de Nederlandse behandelpraktijk onderzocht. <sup>[15]</sup> Hierbij werden alle patiënten geïncludeerd die tussen mei 2020 en mei 2022 werden verwezen naar de tumorboard voor de behandeling van R/R DLBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie (n=250). Ten tijde van de studie was tisa-cel nog niet beschikbaar voor deze indicatie, waardoor alleen de effecten van axi-cel zijn onderzocht. Van de 250 geïncludeerde patiënten, ondergingen 160 (64%) leukaferese, waarvan vervolgens 145 patiënten daadwerkelijk axi-cel toegediend kregen en daarmee meegenomen zijn in de analyse. Van de 105 patiënten die geen leukaferese ondergingen, was er bij 40 patiënten sprake van een andere diagnose dan waarvoor axi-cel geregistreerd is (geen histologisch bewezen R/R DLBCL, minder dan 2 lijnen systemische therapie of R/R na eerdere CD19-CAR-T). Van de overige 69 patiënten was een snelle ziekteprogressie de voornaamste reden dat deze geen behandeling kregen. Andere redenen waren onder andere secundaire CZS betrokkenheid en een ECOG PS hoger dan 2. De mediane leeftijd in de behandelde populatie was 60 jaar en 34% was vrouw. Bij 80% van de patiënten was er sprake van refractaire ziekte, waarbij DLBCL het meest voorkomende histologische subtype was. Verder had 59% van de patiënten had een ECOG PS van 0 (ECOG PS 1: 34%, ECOG PS  $\geq 2$ : 8%). Ten slotte maakte 78% van de patiënten gebruik van overbruggingstherapie, en de mediane tijd tussen leukaferese en CAR-T infusie was 35 dagen (Interquartilerange (IQR) : 33-40 dagen). <sup>[15]</sup> Gekeken naar de patiëntkarakteristieken in de Nederlandse praktijk en de patiëntkarakteristieken in de TRANSCEND studie voor liso-cel, concludeert het Zorginstituut dat deze grotendeels overeenkomen. Daarmee zijn de resultaten van de TRANSCEND studie vertaalbaar naar de Nederlandse praktijk. Een belangrijk verschil tussen de TRANSCEND studiepopulatie en de in Nederland behandelde patiënten is de inclusie van patiënten met secundaire CZS betrokkenheid in de TRANSCEND studie. Het is niet bekend of deze patiënten bij introductie van liso-cel wel worden behandeld met liso-cel, of dat deze patiënten vooralsnog geëxcludeerd worden voor behandeling met een CAR-T.

### Herbehandeling

In de TRANSCEND studie ontvingen 16 patiënten een herbehandeling met liso-cel vanwege progressieve ziekte na CR. De ORR (bepaald door de onderzoeker) was na de herbehandeling 18,8% met een CR-percentage van 12,5%. Volgens de EMA kunnen er geen conclusies kunnen worden getrokken over het effect van de herbehandeling door het lage aantal patiënten. Herbehandeling is volgens de SmPC niet toegestaan.

### Subgroepen

In de TRANSCEND studie werden 6 patiënten met secundair CZS-lymfoom behandeld en beoordeeld voor werkzaamheid. Van deze patiënten bereikten 3 een complete respons, met een duurzame remissie (duur van complete remissie) van 23 maanden die aangehouden bleef na voltooiing van het onderzoek. Verder werden er 4 patiënten met FL3B behandeld. Deze bereikten allen een complete respons. Door de lage patiëntaantallen is het echter zeer onzeker of deze effecten klinisch relevant zijn.

### Productie en preservatie

De preservatie voor de CAR-T celtherapieën verschilt. Voor axi-cel geldt dat geafererde cellen direct gekoeld vervoerd moeten worden naar de productiesite. Voor tisa-cel en liso-cel geldt dat geafererde cellen direct gecryopreserveerd worden, waardoor het moment van aferese flexibeler is. Verder worden de CD4+ en CD8+ celcomponenten bij liso-cel afzonderlijk geactiveerd, opgetitreerd en gecryopreserveerd. Voor axi-cel en tisa-cel gebeurt dit niet afzonderlijk. <sup>[16]</sup>

### 3.3 Ongunstige effecten

#### 3.3.1 Bijwerkingen CAR-T (SmPC)

Een aantal bijwerkingen komen bij alle CAR-T celtherapieën voor. Hiervan komt het cytokinerelasesyndroom (CRS) het meest voor. CRS ontstaat als gevolg van CAR T-celactivatie na herkenning van het antigeen (in dit geval CD19) resulterend in proliferatie en het vrijkomen van cytokines. Behandeling van CRS graad  $\geq 2$  bestaat naast ondersteunende zorg uit toediening van het IL-6 antilichaam tocilizumab en eventueel systemische corticosteroiden.

Ook neurologische toxiciteit wordt gezien bij alle CAR-T celtherapieën. De neurotoxiciteit na CAR T-celtherapie wordt ook wel *immune-effector cell associated neurotoxicity syndrome* (ICANS) genoemd. Deze kan acuut optreden maar ook nog meer dan een jaar na infusie ontstaan en is over het algemeen reversibel. Neurologische bijwerkingen bij CAR T-celtherapie ontstaan over het algemeen na CRS en ernstige neurologische bijwerkingen worden vaker gezien bij vroeg optredende CRS. Het meest voorkomende symptoom is een tijdelijke cognitieve stoornis die vaak wordt omschreven als verwardheid, delier of encefalopathie en geassocieerd wordt met taalproblemen. De meest ernstige complicatie is hersenoedeem. Verder komen febriële neutropenie en infecties vaak voor bij de behandeling. CAR T-celtherapie leidt namelijk tot B-celaplasie. Dit verstoort het immuunsysteem, met een verlaagde immunoglobulineproductie en een verhoogde kans op infecties tot gevolg. Daarnaast zorgt de conditionerende behandeling voor neutropenie. Tabel 2 geeft een overzicht van de prevalentie van de meest belangrijke bijwerkingen van de verschillende CAR-T celtherapieën tijdens de registratiestudies.

Tabel 2: Incidentie ongunstige effecten van Liso-cel vergeleken met axi-cel en tisa-cel bij patiënten na 2 lijnen systeemtherapie voor R/R DLBCL, PMBCL, FL3B als 3e lijnsbehandeling. \*= niet gerapporteerd [17, 18, 3]

	Liso-cel	axi-cel	tisa-cel
CRS	38%	93%	57%
CRS graad 3 of hoger	18%	11%	23%
Encefalopathie	18%	60%	20%
Encefalopathie graad 3 of hoger	*	31%	11%
Infecties	38%	40%	58%
Infecties graad 3 of hoger	12%	28%	37%
Febriële neutropenie	9%	5%	17%

#### 3.3.2 Indirecte vergelijking ongunstige effecten liso-cel vs. tisa-cel

Een naïeve indirecte vergelijking tussen de incidentie van de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten tussen liso-cel en tisa-cel is niet mogelijk, aangezien de studiepopulatie in de TRANSCEND studie en de studiepopulatie in de JULIET studie van elkaar verschillen in achtergrondrisico. In de MAIC van Cartron et al. zijn de ongunstige effecten van liso-cel indirect vergeleken met de ongunstige effecten van tisa-cel. Hierbij werd de incidentie vergeleken van CRS, neurologische events, encefalopathie, afasie, infecties, hypogammaglobulinemie en langdurige cytopenie, zoals weergegeven in tabel 3. Een statistisch significant verschil werd gevonden voor de incidentie van CRS en langdurige cytopenie, waarbij de incidentie lager was in de ESS van liso-cel. De incidentie van de overige bijwerkingen verschilde niet statistisch significant. Daarmee concludeert het Zorginstituut dat liso-cel een vergelijkbaar veiligheidsprofiel heeft vergeleken met tisa-cel.

Tabel 3. Overzicht ongunstige effecten geanalyseerd in Cartron et al.

Safety outcomes	Grades	JULIET (tisagenlecleucel) efficacy analysis set [8] Reported rates, % (N = 111)	TRANSCEND (liso-cel) DLBCL efficacy set [6]		Liso-cel vs tisagenlecleucel, OR (95% CI)			
			Naive, % (N = 269)	MAIC, % (ESS = 122.9)	Naive	P-value	MAIC	P-value
CRS, Lee 2014 criteria	All grades	56.8	42.0	41.1	0.55 (0.35–0.86)	0.009	0.53 (0.32–0.89)	0.016
	Grade ≥ 3	17.1	2.2	2.0	0.11 (0.04–0.29)	<0.001	0.10 (0.03–0.31)	<0.001
NE, per study-specific definition	All grades	21	29.7	21.0	1.59 (0.94–2.70)	0.085	1.36 (0.76–2.44)	0.306
	Grade ≥ 3	12	10.0	9.7	0.82 (0.41–1.65)	0.576	0.79 (0.36–1.73)	0.551
Encephalopathy, per study-specific definition <sup>a</sup>	All grades	6	6.3	6.5	1.06 (0.42–2.67)	0.907	1.09 (0.38–3.12)	0.867
Aphasia, per study-specific definition <sup>a</sup>	All grades	3	8.2	6.4	2.88 (0.89–9.33)	0.078	2.21 (0.64–7.61)	0.209
Infections, any pathogens, per infections and infestations SOC	Grade ≥ 3	19.8	12.3	12.1	0.57 (0.31–1.02)	0.060	0.56 (0.28–1.10)	0.090
Hypogammaglobulinemia <sup>a</sup> , grouped term	All grades	14 <sup>b</sup>	13.8	10.0	0.98 (0.52–1.85)	0.949	0.68 (0.33–1.43)	0.313
Prolonged cytopenia, laboratory assessment	Grade ≥ 3	52.8 <sup>c</sup> (n = 106)	37.2	32.8	0.53 (0.34–0.83)	0.006	0.44 (0.26–0.73)	0.002

CRS cytokine release syndrome, DLBCL diffuse large B-cell lymphoma, ESS effective sample size, liso-cel lisocabtagene maraleucel, MAIC matching-adjusted indirect comparison, NE neurological event, OR odds ratio, SOC System Organ Class, TEAE treatment-emergent adverse event

<sup>a</sup> Represents TEAE as assessed by investigators

<sup>b</sup> Reporting time was not specified

<sup>c</sup> Prolonged cytopenia by laboratory assessment was reported for n = 106 (data cutoff: September 6, 2017; Kymriah [Summary Basis for Regulatory Action]) [35]. Prolonged cytopenia per investigator assessment was reported for N = 111 in Schuster et al. [8] but could not be used owing to differences in assessment approach

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

Liso-cel is de derde anti-CD19 CAR-T die zijn intrede maakt op de Nederlandse markt. Axi-cel en tisa-cel zijn eerder beoordeeld door het Zorginstituut en worden momenteel beiden vergoed. CAR-T celtherapie kan na 2 of meer lijnen systemische therapie worden ingezet. In de herziene richtlijn voor DLBCL kunnen CAR T-celtherapieën worden ingezet in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn. De vergoedingsaanvraag behandeld in dit dossier, betreft de behandeling in de 3<sup>e</sup> lijn.

Het bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van liso-cel is afkomstig uit de TRANSCEND-studie. Mature OS-data uit deze studie laat zien dat liso-cel, net als axi-cel en tisa-cel, leidt tot een aanzienlijke winst op de overleving, waarbij een plateau in de overlevingscurve waarneembaar is na 24 maanden. In een MAIC met tisa-cel, vertoont liso-cel vergelijkbare effecten met tisa-cel wat betreft de overleving. De kwaliteit van leven, gemeten met zowel ziektespecifieke instrumenten alsmede met een algemene vragenlijst, laat een stabiel beeld zien over de observatieperiode van de TRANSCEND-studie. Vergelijking van de kwaliteit van leven tussen de verschillende CAR-t celtherapieën is echter niet mogelijk, aangezien de gegevens voor een (in)directe vergelijking hiervan ontbreken.

Wat betreft de ongunstige effecten zijn deze in lijn met de bijwerkingen van de andere CAR-T celtherapieën. Liso-cel lijkt een lichte trend te vertonen naar een milder bijwerkingenprofiel ten opzichte van tisa-cel, met name door de lagere incidentie van ernstige ongunstige effecten. Het verschil is echter niet klinisch relevant, en daarmee is het bijwerkingenprofiel van liso-cel vergelijkbaar met tisa-cel. Een belangrijk verschil tussen liso-cel en tisa-cel/axi-cel, is de inclusie van patiënten met secundaire CZS betrokkenheid in de registratiestudie. Alhoewel in kleine getalen, wordt er ook bij deze patiënten een overlevingswinst gezien. In de praktijk wordt axi-cel ook ingezet bij patiënten die wel CAR-T fit zijn en secundaire CZS betrokkenheid hebben. Een ander verschil is het productieproces, waarbij de CD4+ en CD8+ celcomponenten voor liso-cel afzonderlijk geproduceerd en toegediend worden. Aannemelijk is dat deze verschillen weinig effect hebben op de gelijkwaardigheid van liso-cel met tisa-cel en axi-cel.

Het Zorginstituut concludeert op basis van het beschikbare bewijs dat liso-cel voor de geregistreerde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. In dit rapport is het beschikbare bewijs voor liso-cel vergeleken met het bewijs voor tisa-cel. Uit deze vergelijking komt naar voren dat liso-cel gelijkwaardig is aan tisa-cel. Omdat tisa-cel eerder is beoordeeld door het Zorginstituut en deze gelijkwaardig wordt geacht met axi-cel, concludeert het Zorginstituut dat liso-cel daarmee een gelijke waarde heeft ten opzichte van zowel tisa-cel en axi-cel.

### 4.2 Eindconclusie

Lisocabtagene maraleucel bij de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL, PMBCL en FL3B na 2 of meer lijnen systemische therapie voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk. Liso-cel heeft daarbij een gelijke waarde vergeleken met tisa-cel. Op basis van de eerdere beoordeling van tisa-cel, waarbij gelijke waarde is geconcludeerd van tisa-cel vergeleken met axi-cel, vertaalt dit zich ook naar een gelijke waarde van liso-cel met axi-cel.

## 5 Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

-

### 5.2 Nieuw advies

Om de behandeling met lisocabtagene maraleucel 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 Breyanzi is te vinden via [hovon.nl](https://www.hovon.nl).

Zie voor de behandeling van diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkinlymfoom of folliculair lymfoom de geldende behandelrichtlijnen op [NVvH.nl](https://www.nvvh.nl).

([Link naar publicatie van dit rapport](#))

# Bijlage 1: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA <sup>[17, 18, 3]</sup>	2023 – 2024	Samenvatting van de productkenmerken lisocabtagene maraleucel/axi-cel/tisa-cel
HOVON <sup>[19]</sup>	2023	Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom
ESMO <sup>[8]</sup>	2015	Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up



## Bijlage 2: Baseline tabel

	<b>TRANSCEND (liso-cel) n=256</b>	<b>ZUMA-1 (axi-cel) n=101</b>	<b>JULIET (tisa-cel) n=111</b>
<b>NHL subtype (%)</b>			
- DLBCL	71,1%	76,2%	81,1%
- DLBCL getransformeerd van FL	22,3%	15,8%	18,9%
- DLBCL of DLBCL getransformeerd van FL of ander NHL	93,4%	NR	NR
- PMBCL	5,5%	7,9%	0
- FL3B	1,2%	0	0
- Onduidelijk of missend	0	0	0
<b>Geslacht mannelijk (%)</b>	66,0%	67,3%	61,3%
<b>Leeftijd (jaren)</b>			
- Gemiddelde (SD)	60,3 (13,3)	56,3 (12,0)	53,9 (12,9)
- Mediaan (min-max)	63 (18-86)	58 (23-76)*	56 (22-76)*
- ≥ 65 jaar (%)	42,2%	23,8%*	22,5%*
<b>Recidief/refractair na laatste therapie, ZUMA-1 definitie (%)</b>			
- Recidief	35,9%	20,8%	NR
- Refractair	61,7%	79,2%	NR
- Missend	2,3%	0	NR
<b>Recidief/refractair na laatste therapie, JULIET definitie (%)</b>			
- Recidief	35,9%	NR	45,0%
- Refractair	63,7%	NR	55,0%
- Missend	0,4%	NR	0
<b>Recidief/refractair na laatste therapie, SCHOLAR-1 definitie (%)</b>			
- Recidief < 12 mnd na auto-SCT	35,9%	NR	NR
- Refractair op laatste therapie	61,7%	NR	NR
- Onduidelijk/missend	2,3%	NR	NR
<b>Aantal eerdere lijnen therapie (%), ZUMA-1 definitie</b>			
- 1	0,8%	3,0%	NR
- 2	25,0%	27,7%	NR
- ≥ 3	73,8%	69,3%	NR
- Missend	0,4%	0	NR
<b>Aantal eerdere lijnen therapie (%), JULIET definitie</b>			
- 1	0,4%	NR	4,5%
- 2	19,5%	NR	44,1%
- 3	26,6%	NR	30,6%
- 4-6	43,4%	NR	20,7%
- ≥ 7	9,8%	NR	0
- Missend	0,4%	NR	0
<b>Eerdere auto-SCT (%)</b>	33,2%	24,8%	48,6%
<b>Eerdere allo-SCT (%)</b>	2,7%	0	0
<b>Overbruggende therapie (%)</b>	58,6%	0	91,9%
<b>Ziektestadium (%)</b>			

	<b>TRANSCEND (liso-cel) n=256</b>	<b>ZUMA-1 (axi-cel) n=101</b>	<b>JULIET (tisa-cel) n=111</b>
- I of II	27,0%	14,9%	24,3%
- III of IV	72,3%	85,1%	75,7%
- Missend	0,8%	0	0
<b>IPI-score (%)</b>			
- 0-1	24,6%	NR	27,9%
- 0-2	58,6%	54,5%	NR
- 3-4	39,8%	45,5%	NR
- 2-5	74,6%	NR	72,1%
- 5	0,8%	0	NR
- Missend	0,8%	0	0
<b>ECOG PS bij screening (%)</b>			
- 0	40,6%	41,6%	55,0%
- 1	57,8%	58,4%	45,0%
- 2	1,6%	0	0
<b>Secundair CZS lymfoom (%)</b>	2,3%	0	0

# Literatuur

1. Nederland Z (2019). Pakketadvies axicabtagene ciloleucel (Yescarta®). Retrieved 14 december, 2023, from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/03/07/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-axicabtagene-ciloleucel-yescarta>.
2. Nederland Z (2022). Pakketadvies sluisgeneesmiddel tisagenlecleucel (Kymriah®) bij de behandeling van r/r DLBCL. Retrieved 18 januari 2024, from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/01/25/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-tisagenlecleucel-kymriah-bij-de-behandeling-van-r-r-dlbcl>.
3. EMA (2023). Samenvatting van de Productkenmerken Breyanzi. from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi>.
4. NVvH (2023). Richtlijn DLBCL. Retrieved 19 maart, 2024, from <https://www.hematologienederland.nl/>.
5. Koch K, Richter J, Hanel C, et al. Follicular lymphoma grade 3B and diffuse large B-cell lymphoma present a histopathological and molecular continuum lacking features of progression/ transformation. *Haematologica* 2022; 107: 2144-53.
6. Kurz KS, Kalmbach S, Ott M, et al. Follicular Lymphoma in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms-Updated Classification and New Biological Data. *Cancers (Basel)* 2023; 15.
7. NVvH (2023). Richtlijn Folliculair lymfoom. from <https://publicatie.hematologienederland.nl/richtlijnen/folliculair-lymfoom/>.
8. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>#x2020;</sup>. *Annals of Oncology* 2015; 26: v116-v25.
9. Nederland Z (2021). Advies herbeoordeling sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleucel (Yescarta®). Retrieved 18 januari 2024, from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/07/26/advies-herbeoordeling-axicabtagene-ciloleucel-yescarta>.
10. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood* 2023.
11. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020; 396: 839-52.
12. Cartron G, Fox CP, Liu FF, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of chimeric antigen receptor T-cell therapies for third-line or later treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma: lisocabtagene maraleucel versus tisagenlecleucel. *Experimental Hematology & Oncology* 2022; 11: 17.
13. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood* 2024; 143: 404-16.
14. Patrick DL, Powers A, Jun MP, et al. Effect of lisocabtagene maraleucel on HRQoL and symptom severity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood Advances* 2021; 5: 2245-55.
15. Spanjaart AM, Pennings ERA, Mutsaers PGNJ, 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* 2023; 15: 4334.
16. Teoh J and Brown LF. Developing lisocabtagene maraleucel chimeric antigen receptor T-cell manufacturing for improved process, product quality and consistency across CD19<sup>+</sup> hematologic indications. *Cytotherapy* 2022; 24: 962-73.
17. EMA (2024). Samenvatting van de productkenmerken Yescarta. from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>.
18. EMA (2023). Samenvatting van de productkenmerken Kymriah. from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>.
19. Nederland IK (2023). Diffuus grootcellig B-cellymfoom. Retrieved 14 december, 2023, from <https://iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie/nkr-cijfers/dlbcl>.



Zorginstituut Nederland

# Budgetimpactanalyse van lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®) bij de behandeling van recidiverend of refractair DLBCL, PMBCL en FL3B als derdelijns behandeling

Voor beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische  
geneesmiddelen

Definitief

| 2 april 2024

# Colofon

Zaaknummer	2020041907
Volgnummer	2023052367
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. P.C.G. Klein
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten</b>	<b>7</b>
2.1	Aantal patiënten	7
2.2	Substitutie	9
2.3	Kosten per patiënt per jaar	9
2.4	Aannames	14
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>Eindconclusie</b>	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>Referenties</b>	<b>18</b>

# 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor lisocabtagene maraleucel (liso-cel; Breyanzi®) voor de behandeling van recidiverend of refractair (r/r) diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom van graad 3B (FL3B), na twee of meer lijnen systemische therapie.

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 gelijke waarde 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

Liso-cel (Breyanzi®) is een op CD19 gerichte, genetisch gemodificeerde, autologe, cellulaire immunotherapie dat bestaat uit gezuiverde CD8+ en CD4+ T cellen in een gedefinieerde samenstelling, die afzonderlijk ex vivo getransduceerd zijn met een replicatie-incompetente lentivirale vector die een anti CD19 chimere antigeenreceptor (CAR) tot expressie brengt. Liso-cel wordt bereid op basis van autoloog bloed en bevat genetisch gemodificeerde humane cellen. Iedere bereiding van liso-cel is derhalve specifiek voor één unieke patiënt en mag alleen aan de betreffende patiënt worden toegediend.

Op 4 april 2022 heeft liso-cel (Breyanzi®) marktautorisatie verkregen van het Europees Medicijn Agentschap (EMA) voor de "behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (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 BIA heeft betrekking op deze eerst geregistreeerde indicatie van liso-cel.<sup>[1]</sup>

Op 28 april 2023 werd eveneens registratie verkregen voor de behandeling van volwassen patiënten met DLBCL, hooggradig B-cellymfoom (HGBCL), PMBCL en FL3B die binnen 12 maanden na voltooiing van de eerste kuur chemo-immunotherapie een recidief hebben of refractair zijn. Deze indicatie zal mogelijk later beoordeeld worden door het Zorginstituut.<sup>[1]</sup>

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

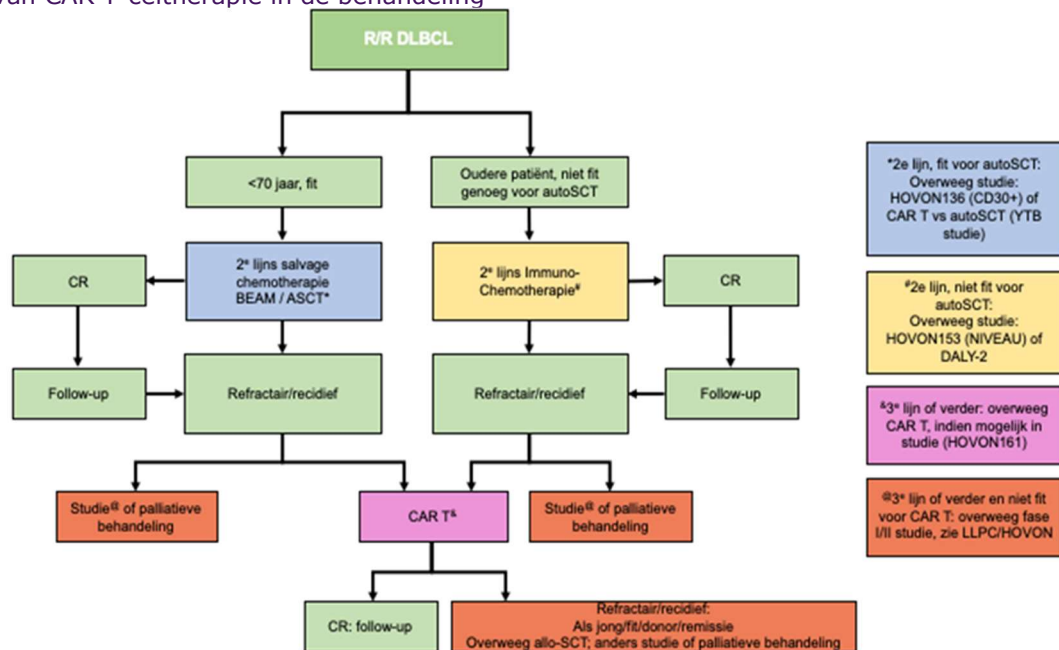
In Nederland zijn de behandelrichtlijnen van de stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) leidend. Voor DLBCL en PMBCL betreft dit de HOVON DLBCL behandelrichtlijn die op 8 september 2021 is gepubliceerd door de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) met een revisie op 22 december 2023.<sup>[2]</sup> Daarnaast is een HOVON behandelrichtlijn beschikbaar voor FL.<sup>[3]</sup> Deze richtlijn verwijst voor de behandeling van FL3B echter naar de DLBCL richtlijn, aangezien deze patiënten op dezelfde manier behandeld worden als DLBCL patiënten. In de nieuwe WHO classificatie komt FL3B te vervallen en gaat deze aandoening 'follicular large B-cell lymphoma' (FLBL) heten.<sup>[4]</sup> Dit is alleen een naamswijziging uit overwegingen die betrekking hebben op consistentie in classificatie van lymfomen en heeft geen verdere gevolgen voor de behandeling waarvoor nog steeds verwezen wordt naar de DLBCL richtlijn. In deze BIA gebruikt het Zorginstituut de oude benaming.

Sectie 1.8 van het Farmacotherapeutisch dossier geeft een uitgebreid overzicht van de behandeling van DLBCL in de verschillende behandelstadia. Als derde- en laterelijnsbehandeling voor patiënten met r/r ziekte die minimaal twee eerdere behandelingen

hebben ondergaan, dient CAR T-celtherapie overwogen te worden bij patiënten die hier fit genoeg voor zijn.<sup>[2]</sup> De lymfoomwerkgroep van de HOVON geeft aan dat CD19 CAR T-celtherapie met zowel axi-cel, tisa-cel, als liso-cel voor deze patiënten voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk, mits de patiënt voldoet aan de voorwaarden voor deze behandeling.<sup>[2]</sup> Therapeutische meerwaarde is voldoende aangetoond ten opzichte van historische controles die behandeld werden met chemotherapie met of zonder allogene-SCT. (ASCT).<sup>[2]</sup> Voor patiënten die niet fit genoeg zijn voor CAR T-celtherapie wordt deelname aan een studie of palliatieve behandeling aanbevolen.<sup>[2]</sup> Voor patiënten met een recidief na CAR T-celtherapie kan nog een in opzet curatieve behandeling bestaande uit salvage chemotherapie met of zonder ASCT worden overwogen. Indien dat niet mogelijk is, is opname in een studie of palliatieve behandeling aangeraden.<sup>[2]</sup> Salvage chemotherapie met of zonder ASCT wordt daarbij aanbevolen na CAR T-celtherapie op basis van de aangetoonde therapeutische meerwaarde van CAR T-celtherapie ten opzichte van deze voormalige standaardtherapie.<sup>[2]</sup>

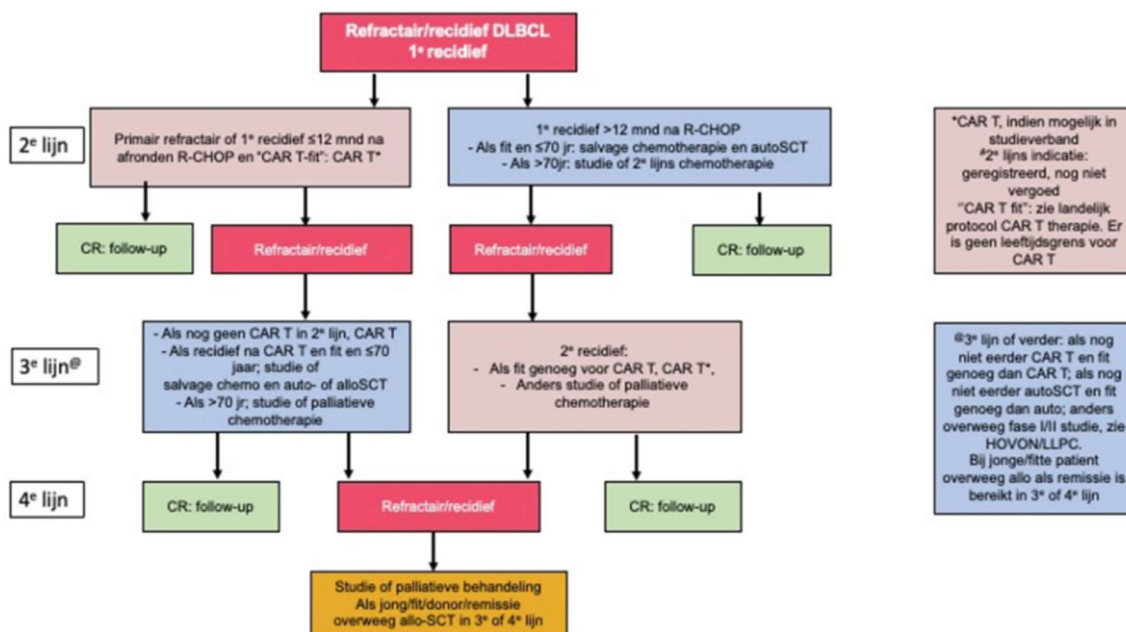
Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat de geregistreerde indicatie van liso-cel, met uitzondering van de indicatie voor FL3B, overeenkomt met die van axi-cel en tisa-cel, welke in Nederland reeds worden vergoed voor deze patiënten. De HOVON DLBCL richtlijn en recente pakketadviezen tonen de plaats van CAR T-celtherapie bij patiënten met r/r ziekte na tenminste twee eerdere behandelingen, en die fit genoeg zijn om CAR T-celtherapie te ondergaan. Het Zorginstituut merkt tevens op dat de HOVON geen onderscheid maakt tussen de CAR T-celtherapieën en verwijst naar het behandelalgoritme uit de HOVON richtlijn.<sup>[2]</sup> Figuur 1 toont het oude behandelalgoritme voor DLBCL, PMBCL en FL3B (voor CAR T in tweede lijn).<sup>[5]</sup> Figuur 2 toont het nieuwe behandelalgoritme voor DLBCL, PMBCL en FL3B.<sup>[2]</sup>

Figuur 1. Oude behandelalgoritme DLBCL, PMBCL en FL3B buiten studieverband en de plaats van CAR T-celtherapie in de behandeling<sup>[5]</sup>





Figuur 2. Nieuwe behandelalgoritme DLBCL, PMBCL en FL3B buiten studieverband en de plaats van CAR T-celtherapie in de behandeling<sup>[5]</sup>



Behandeling met liso-cel zal alleen plaatsvinden in gekwalificeerde behandelcentra.

Naar aanleiding van het commercieel beschikbaar komen van de eerste CAR T celtherapieën is er in Nederland reeds een structuur voor gepast gebruik geïmplementeerd. Zo is er een centrale aanmeldprocedure, zijn er in- en exclusiecriteria vastgesteld en wordt de patiënt besproken in een landelijk overleg van de CAR T-cel tumorboard van de Immune Effector Cell (IEC) werkgroep van de HOVON. Ook zijn kwaliteitscriteria opgesteld waar centra aan zouden moeten voldoen om CAR T-cel therapie te kunnen geven. Deze kwaliteitscriteria zijn opgesteld door de IEC werkgroep namens de HOVON en de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) voor de Commissie Beoordeling add-on Geneesmiddelen van Zorgverzekeraars Nederland. Op dit moment zijn alle academische ziekenhuizen in Nederland gekwalificeerd om CAR T-celtherapie behandelingen uit te voeren.

In de landelijke CAR T-cel tumorboard worden alle centra die gekwalificeerd zijn voor CAR T behandeling bij volwassenen vertegenwoordigd. De tumorboard vergadert twee keer per week. Als de patiënt aan de voorwaarden lijkt te voldoen én er een slot beschikbaar is wordt de patiënt binnen een week opgeroepen voor de start screening door één van de CAR T-behandelcentra, die daartoe contact met de verwijzer opneemt.<sup>[6]</sup> De registratiehouder geeft aan niet te weten waar de keuze voor een specifieke CAR T-cel therapie, naast de beschikbaarheid van een slot, precies op is gebaseerd.

Bij vergoeding van liso-cel in Nederland zullen dezelfde reeds opgetuigde structuren gebruikt kunnen worden. De registratiehouder geeft aan dat het nog niet bekend is of de beroepsgroep in de Nederlandse praktijk andere criteria zal hanteren voor de selectie van patiënten voor liso-cel ten opzichte van de overige beschikbare CAR T celtherapieën, op basis van de bredere inclusiecriteria van de TRANSCEND studie met liso-cel.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

#### **DLBCL en PMBCL**

In de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) database ligt de incidentie van grootcellig B-cellymfoom rond de 1.500 tot 1.600 patiënten (1.644 in 2020 [laatste definitieve cijfers]).<sup>[7]</sup> Het meest recente (september 2020) landelijk rapport van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) over DLBCL in Nederland in de periode 2014-2017 stelt dat in deze periode in Nederland 4.993 mensen de diagnose DLBCL kregen.<sup>[8]</sup> De HOVON richtlijn DLBCL van 2022 (revisie) noemt een incidentie van circa 1.250 patiënten.<sup>[5]</sup> De genoemde cijfers voor DLBCL zijn inclusief PMBCL. Lang niet al deze nieuwe patiënten zullen in aanmerking komen voor behandeling met een CAR-T in de derde lijn.

Uit Nederlandse real-world data weten we dat van de 250 patiënten die in de periode van 1 mei 2020 tot 1 mei 2022 (een periode van twee jaar waarin alleen axi-cel beschikbaar was) werden doorverwezen naar de CAR T-cel tumorboard, uiteindelijk 145 patiënten daadwerkelijk een infusie met axi-cel ontvingen.<sup>[6]</sup> Op jaarbasis werden in deze periode dus gemiddeld 72 tot 73 patiënten behandeld met axi-cel. Op basis van deze real-world data neemt het Zorginstituut aan dat het aantal patiënten dat in de praktijk CAR T-celtherapie in de derde lijn ontvangt 74 patiënten in jaar 1 betreft en 75 en 76 in jaar 2 en 3. Hierbij wordt rekening gehouden met een bevolkingsgroei van 1 patiënt per jaar.

#### **FL3B**

Het patiëntvolume voor FL3B, na tenminste twee eerdere behandelingen, werd in de Horizonscan geschat op maximaal 100 patiënten. IKNL data tonen een jaarlijkse incidentie van FL (iedere graad) van iets minder dan 550 patiënten, waarbij circa een derde van de patiënten ouder is dan 75 jaar.<sup>[9]</sup> Slechts 5 tot 10% van de FL gevallen betreft FL3B. Dit betekent dat de incidentie van FL3B in Nederland geschat wordt op 27 tot 55 patiënten (5-10% \* 550).

Ten behoeve van deze vergoedingsaanvraag heeft de registratiehouder een vraag uitgezet bij de Hemobase database voor een analyse van het patiënten aantal met FL3B. Deze analyse kon echter niet uitgevoerd worden door het lage aantal patiënten met deze aandoening.

Liso-cel is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met FL3B na falen op tenminste twee systemische behandelingen, waardoor de verwachting is dat het aantal patiënten dat voor liso-cel behandeling in aanmerking komt zeer beperkt is. In de TRANSCEND registratiestudie met liso-cel hadden slechts 4 van de 229 (1,7%) behandelde patiënten FL3B. Op basis van 1,7% van de 72 tot 73 patiënten met DLBCL/PMBCL die in Nederland jaarlijks met CAR T-celtherapie worden behandeld, is de verwachting dat maximaal 1 tot 2 patiënten met FL3B per jaar in aanmerking komen voor liso-cel behandeling.<sup>[10]</sup> Het Zorginstituut hanteert in deze budgetimpactanalyse de conservatievere schatting van maximaal 2 patiënten met FL3B per jaar.

Op dit moment is de FL3B patiëntenpopulatie niet opgenomen in de inclusiecriteria van de landelijke CAR T-cel tumorboard, omdat de momenteel vergoede CAR T-celtherapieën niet zijn geregistreerd voor deze populatie. De registratiehouder neemt aan dat een de inclusiecriteria aangepast worden als liso-cel beschikbaar komt. Aangezien de FL3B patiëntenpopulatie in het label van liso-cel is opgenomen, wordt deze patiëntenpopulatie op basis van bovenstaande aanname meegenomen in de berekening van de budgetimpact.

Tabel 1: Geschatte aantal (nieuwe) patiënten met r/r DLBCL, PMBCL, en FL3B dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met liso-cel

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
DLBCL/PMBCL	73	74	75
Bevolkingsgroei	1	1	1
<b>Totaal DLBCL/PMBCL</b>	<b>74</b>	<b>75</b>	<b>76</b>
FL3B	2	2	2
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor liso-cel in aanmerking komt</b>	<b>76</b>	<b>77</b>	<b>78</b>

### CZS-lokalisatie

In de TRANSCEND registratiestudie met liso-cel werd secundaire centraal zenuwstelsel (CZS) betrokkenheid toegestaan. Secundaire CZS betrokkenheid was niet toegestaan in de registratiestudie van axi-cel. De Nederlandse real-world data tonen aan dat in een periode van twee jaar in totaal 7 patiënten met CZS-lokalisatie werden doorverwezen naar de CAR T-cel tumorboard, maar uiteindelijk geen behandeling met axi-cel hebben gekregen.<sup>[6]</sup> Dit is dus conform het axi-cel label op basis van de registratiestudie. In de TRANSCEND-studie hadden 6 van de 229 (2,6%) behandelde patiënten secundaire CZS betrokkenheid.<sup>[10]</sup> Op basis van 2,6% van de 72 tot 73 patiënten met DLBCL/PMBCL die in Nederland jaarlijks met CAR T worden behandeld, is de verwachting dat maximaal 2 patiënten met secundaire CZS betrokkenheid per jaar in aanmerking zouden kunnen komen voor liso-cel behandeling. De registratiehouder weet echter niet of de beroepsgroep op basis van de bredere inclusiecriteria van de TRANSCEND registratiestudie andere criteria zal hanteren in de Nederlandse praktijk voor de selectie van patiënten voor de verschillende CAR T-celtherapieën. De beroepsgroep geeft aan dat patiënten met een secundaire CZS lokalisatie van een DLBCL in de nationale (en internationale) praktijk ook behandeld worden met axi-cel. Axi-cel heeft hierbij vergelijkbare resultaten qua effectiviteit en toxiciteit als bij patiënten zonder secundaire CZS lokalisatie. De beroepsgroep verwacht dan ook geen uitbreiding van de inzetbaarheid van liso-cel als deze beschikbaar komt.

### Marktpenetratie

Het Zorginstituut gaat er in deze budgetimpactanalyse van uit dat 11%, 22% en 33% van de nieuwe DLBCL/PMBCL patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met een CAR-T behandeling gebruikmaken zullen van liso-cel in respectievelijk jaar 1, jaar 2 en jaar 3. Door gebruik te maken van deze percentages maakt het Zorginstituut de aanname dat de marktaandelen van de drie beschikbare CAR-T celtherapieën (axi-cel, tisa-cel en liso-cel) gelijk verdeeld zal zijn vanaf het 3<sup>e</sup> jaar na opname van liso-cel. Het is voor het Zorginstituut op dit moment niet mogelijk om een (realistischere) inschatting te maken van de toekomstige marktaandelen van deze CAR-T celtherapieën. Het Zorginstituut gaat uit van een marktpenetratie van 100% voor de subgroep van nieuwe patiënten met FL3B, omdat liso-cel de eerste CAR-T celtherapie betreft die geïndiceerd is voor deze subgroep.

### Totaal aantal patiënten

In tabel 2 staan de patiëntaantallen waarmee gerekend wordt in de budgetimpactanalyse.

Tabel 2: Berekening patiëntaantallen liso-cel

Jaar/ patiëntgroep	Marktpenetratie	Patiënten die leukafese ondergaan (100%)	Patiënten die voorbehandeling + CAR T krijgen (91%)	Patiënten die overbruggingstherapie krijgen (78%)
<b>Jaar 1</b>		<b>10</b>	<b>9</b>	<b>7</b>
DLBCL/ PMBCL	11%	8 (= 74 * 11%)	7 (= 8 * 91%)	6 (= 7 * 78%)
FL3B	100%	2 (= 2 * 100%)	2 (= 2 * 91%)	1 (= 2 * 78%)
<b>Jaar 2</b>		<b>19</b>	<b>17</b>	<b>13</b>
DLBCL/ PMBCL	22%	17 (= 75 * 22%)	15 (= 17 * 91%)	12 (= 15 * 78%)
FL3B	100%	2 (= 2 * 100%)	2 (= 2 * 91%)	1 (= 2 * 78%)
<b>Jaar 3</b>		<b>27</b>	<b>25</b>	<b>19</b>
DLBCL/ PMBCL	33%	25 (= 76 * 33%)	23 (= 25 * 91%)	18 (= 23 * 78%)
FL3B	100%	2 (= 2 * 100%)	2 (= 2 * 91%)	1 (= 2 * 78%)

## 2.2 Substitutie

Deze budgetimpact berekening houdt rekening met substitutie van de reeds beschikbare CAR T-celtherapieën (axi-cel en tisa-cel) voor de behandeling van DLBCL en PMBCL. Hierbij gaat het Zorginstituut uit van een evenredige verdeling over de CAR-T behandelingen. Dit is in lijn met Nederlandse real-world data van het aantal patiënten dat in de praktijk daadwerkelijk CAR T-celtherapie ontvangt en met de plaats van de beschikbare CAR T-celtherapieën in de HOVON richtlijn.<sup>[5, 6, 2]</sup>

Hoewel de HOVON DLBCL richtlijn voorschrijft dat patiënten met FL3B behandeld dienen te worden volgens de DLBCL voorschriften bestaat er voor FL3B (nog) geen aanbeveling voor behandeling met een CAR-T celtherapie. De reeds beschikbare CAR T-celtherapieën (axi-cel en tisa-cel) zijn hier dus niet voor geïndiceerd. Liso-cel is wel geïndiceerd voor behandeling van FL3B patiënten en zal mogelijk de eerste CAR-T behandeling zijn die voor deze indicatie beschikbaar komt. Het Zorginstituut neemt substitutie voor deze subgroep niet mee in de budgetimpact berekening. Dit omdat het slechts om 2 patiënten per jaar gaat en het voor het Zorginstituut niet duidelijk is wat de standaard behandeling is voor deze patiënten. Dit zorgt voor een (kleine) overschatting van de daadwerkelijke meerkosten door opname van liso-cel voor deze patiënten subgroep.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

Onderstaande kosten zijn gebaseerd op de Z-index van oktober 2023.

### AIP

De AIP voor een behandeling met liso-cel bedraagt € 345.000,00 per patiënt. De lijstprijzen van axi-cel en tisa-cel, de huidige CAR-T celtherapieën, bedragen respectievelijk € 327.000,00 en € 320.000,00 per patiënt.

Bovenstaande kosten worden in de praktijk alleen in rekening gebracht als de patiënt de CAR-T celtherapie daadwerkelijk toegediend krijgt. Zo kunnen patiënten in de praktijk na leukaferese nog uitvallen door (o.a.) overlijden. Daarnaast geeft de registratiehouder aan dat het ook kan voorkomen dat de celtherapie niet toegediend kan worden door productie falen. Uit de liso-cel registratiestudie blijkt dat 78% van de patiënten die leukaferese onderging ook de toediening van de CAR-T celtherapie kreeg.<sup>[10]</sup> Voor axi-cel en tisa-cel was dit respectievelijk 91% en 67% van de geïncludeerde patiënten in de betreffende registratiestudies.<sup>[11, 12]</sup> Het Zorginstituut kan moeilijk inschatten of er in de praktijk verschillen zullen zijn in uitval na leukaferese tussen de verschillende CAR-T celtherapieën. Mogelijk is de uitval van patiënten in de Nederlandse praktijk beperkt door strenge selectie middels de bespreking van iedere individuele patiënt in de landelijke tumorboard.

In deze budgetimpactanalyse wordt aangenomen dat 91% van de Nederlandse patiënten die leukaferese ondergaan ook een CAR-T celtherapie toegediend zullen krijgen.<sup>[6]</sup> Ook wordt aangenomen dat er geen verschil is in uitval na leukaferese tussen de verschillende beschikbare CAR-T celtherapieën.

### Voorbehandeling

Als onderdeel van de behandeling met CAR-T celtherapieën ontvangen patiënten lymfodepletie-chemotherapie. In onderstaande berekeningen wordt uitgegaan van een gemiddeld lichaamsoppervlak van 2 m<sup>2</sup>.

Voor liso-cel en axi-cel bestaat voorbehandeling uit een schema van cyclofosfamide (300 mg/m<sup>2</sup> IV; 600mg per dag) en fludarabine (30 mg/ m<sup>2</sup> IV; 60mg per dag) dagelijks toegediend gedurende drie dagen (zie tabel 3). De meest relevante verpakkingsgrootte van cyclofosfamide kost € 16,55 per 1000mg. De meest relevante verpakkingsgrootte van fludarabine kost € 120,55 per 50mg. De totale kosten voor cyclofosfamide bedragen daarmee €49,65 (= 3 toedieningen \* € 16,55) en de kosten voor fludarabine € 723,30 (= 3 toedieningen \* (€ 120,55 \* 2)). Hiermee bedragen de totale kosten voor voorbehandeling met lymfodepletie-chemotherapie € 772,95 (= € 49,65 + € 723,30).

Tabel 3: Kosten voorbehandeling liso-cel en axi-cel.

	Dosering	Aantal doses per cyclus	Kosten per verpakking	Totale kosten
Cyclofosfamide	300 mg/m <sup>2</sup> *	3	€ 16,55 per 1000mg	€ 49,65
Fludarabine	30 mg/m <sup>2</sup>	3	€ 120,55 per 50mg	€ 723,3
<b>Totaal</b>				<b>€ 772,95</b>

Voor tisa-cel bestaat voorbehandeling uit een schema van cyclofosfamide (250mg/ m<sup>2</sup> IV; 500mg per dag) en fludarabine (25 mg/ m<sup>2</sup> IV; 50mg per dag) dagelijks toegediend gedurende drie dagen of bendamustine (90mg/ m<sup>2</sup> IV; 180mg per dag) dagelijks toegediend gedurende twee dagen (zie tabel 4). Conform de eerdere beoordeling van tisa-cel houdt het Zorginstituut in haar berekening een verdeling van 80/20 aan voor de verdeling van patiënten over respectievelijk een schema van cyclofosfamide + fludarabine en een schema van bendamustine. De kosten van de meest relevante verpakkingsgrootte van cyclofosfamide zijn € 9,90 per 500mg, en voor fludarabine is dit € 120,55 per 50mg. De kosten van de meest relevante verpakkingsgrootte van bendamustine zijn € 211,85 per 100mg. De totale kosten voor cyclofosfamide bedragen daarmee €29,70 (= 3 toedieningen \* € 9,90), de kosten voor fludarabine € 361,65 (= 3 toedieningen \* € 120,55), en de kosten voor bendamustine zijn € 847,40 (= 2 toedieningen \* (€ 211,85 \* 2)). Hiermee bedragen de totale kosten voor voorbehandeling met lymfodepletie-chemotherapie € 482,56 (= (€ 29,70 + € 361,65) \* 80% + € 847,40 \* 20%).

Tabel 4: Kosten voorbehandeling tisa-cel.

	Dosering	Aantal doses per cyclus	Kosten per verpakking	Verhouding	Kosten
Cyclofosfamide	250 mg/m <sup>2</sup>	3	€ 9,90 per 500mg	80%	€ 29,70
Fludarabine	25 mg/m <sup>2</sup>	3	€ 120,55 per 50mg		€ 361,65
Bendamustine	90 mg/m <sup>2</sup>	2	€ 211,85 per 100mg	20%	€ 847,40
<b>Totaal</b>					<b>€ 482,56</b>

### Overbruggingstherapie

De kosten voor overbruggingstherapie zijn door de registratiehouder buiten beschouwing gelaten omdat deze in gelijke mate voorkomen bij alle CAR T-celtherapieën en derhalve tegen elkaar wegvallen. In eerder advies is het Zorginstituut hierin mee gegaan bij gebrek aan Nederlandse gegevens hieromtrent. Het Zorginstituut merkt echter op dat de kosten voor overbruggingstherapie meegenomen dienen te worden om tot een realistische schatting van de budgetimpact van liso-cel (en CAR-T celtherapieën in zijn algemeen) te komen omdat deze overbruggende therapieën extra farmaceutische kosten met zich mee brengen.

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 rapporteert Abrahamson en collega's 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.<sup>[10]</sup> Echter, in de praktijk blijkt dat een deel van de axi-cel patiënten ook overbruggingstherapie nodig heeft.<sup>[13]</sup> In de ZUMA-7 studie, waarin axi-cel onderzocht werd voor gebruik in tweedelijns DLBCL patiënten had 95,6% van de patiënten gebruik gemaakt van overbruggingstherapie.

Uit de studie van Spanjaart en collega's blijkt dat 78% van de Nederlandse patiënten die in de derde lijn behandeld werd met een CAR-T celtherapie een overbruggende therapie ontving.<sup>[6]</sup> Van de patiënten die een overbruggende therapie gebruikte kreeg 31% radiotherapie, 52% systemische therapie (met of zonder radiotherapie) en 17% enkel corticosteroïden. Van de 52% van de patiënten die systemische therapie gebruikte, kreeg 27% corticosteroïden (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 aanname 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.<sup>[6]</sup> Verder gaat het Zorginstituut bij de berekening uit van een gemiddeld lichaamsoppervlak van 2 m<sup>2</sup> en een gemiddeld gewicht van 78,7 kg.<sup>[14]</sup>

In totaal komen de gemiddelde kosten van 1 cyclus overbruggingstherapie uit op € 1.481,84, zie tabel 5. Zoals eerder gesteld gebruikt 78% van de Nederlandse patiënten overbruggingstherapie.

Tabel 5: Kosten overbruggingstherapie.

	Dosering	Aantal doses per cyclus	Kosten per verpakking	Kosten per cyclus	Kosten	Percentage toegediend	Totale kosten
<b>Enkel corticosteroïden</b>							
Dexamethasone	30 mg	1	30 eenheden a 4mg = € 7,99 of 1 eenheid a 4mg = € 0,27	€ 2,13	€ 2,13	<b>17%</b>	<b>€ 0,36</b>
						<b>52%</b>	<b>€ 1.481,48</b>
<b>Systemische therapie (+ radiotherapie)</b>							
<u>Corticosteroïden (gecombineerd gebruik)</u>							
Dexamethasone	30 mg	1	30 eenheden a 4mg = € 7,99 of 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 <sup>2</sup>	2	5 flacons a 100 mg = € 1059,27	€ 847,42			
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	1	100 mg = € 232,53	€ 1.860,24			
<u>R-GemOx</u>							
Gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup>	1	1 flacon a 2000 mg = € 92,09	€ 92,09	46%	€ 42,36	
Oxaliplatine	100 mg/m <sup>2</sup>	1	1 flacon a 200 mg = €401,72	€ 401,72			

Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> 1	100 mg = € 232,53	€ 1.860,24
-----------	-------------------------	-------------------	------------

---

<b>Radiotherapie</b>			<b>31%</b>	<b>€ 0,00</b>
----------------------	--	--	------------	---------------

---

<b>Totaal overbruggingstherapie</b>			100%	€ 1.481,84
-------------------------------------	--	--	------	------------

---

\* kosten van radiotherapie worden in deze budgetimpactanalyse buitenbeschouwing gelaten.



### Totale kosten per patiënt

Voorbehandeling en behandeling met liso-cel kost in totaal € 345.772,95 per patiënt (= € 345.000,00 + € 772,95). Voor axi-cel en tisa-cel bedragen deze kosten respectievelijk € 327.772,95 en € 320.482,56 per patiënt. Voor het berekenen van de substitutie die optreedt bij vergoeding van liso-cel gebruikt het Zorginstituut gemiddelde kosten voor axi-cel en tisa-cel van € 324.127,76 (€ 327.772,95 \* 50% + € 320.482,56 \* 50%). Hierbij doet het Zorginstituut de aanname dat liso-cel de huidige CAR-T celtherapieën in gelijke mate zal substitueren. Voor alle drie de CAR T celtherapieën zijn de kosten van overbruggingstherapie geschat op € 1.481,84 per patiënt. De totale kosten per patiënt per behandeling staan ook in Tabel 6.

Tabel 6: Kosten per patiënt van liso-cel, axi-cel en tisa-cel.

	Liso-cel	Axi-cel	Tisa-cel
AIP	€ 345.000,00	€ 327.000,00	€ 320.000,00
Voorbehandeling met lymfodepletie-chemo	€ 772,95	€ 772,95	€ 482,56
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€ 346.928,78</b>	€ 327.772,95	€ 320.482,56
<b>Totale kosten (gemiddeld)</b>		<b>€ 324.127,76</b>	
Overbruggingstherapie	€ 1.481,84	€ 1.481,84	€ 1.481,84

**AIP; apotheek inkoop prijs.**

### Overige kosten: behandel- en monitoringkosten

Naast bovenstaande kosten dient er ook rekening gehouden te worden met overige kosten van CAR-T behandeling, zoals kosten voor leukafereze, ziekenhuisopname, toediening en controle en monitoring. Deze kosten worden niet meegenomen in de BIA berekening omdat dit geen geneesmiddelenkosten betreffen. Deze overige kosten zijn in eerdere adviezen geschat op ongeveer € 115.000,00 per patiënt.

## 2.4 Aannames

Deze BIA gaat uit van de volgende aannames:

- Op basis van recent gerapporteerde real-world data over de toepassing van CAR T-celtherapie in DLBCL komen jaarlijks 73 patiënten in aanmerking voor CAR T-celtherapie binnen de derdelijns indicatie DLBCL/PMBCL en dit aantal stijgt met 1 patiënt per jaar de komende 3 jaar.<sup>[6]</sup>
- Jaarlijks worden 2 patiënten met FL3B (na falen op twee eerdere systemische behandelingen) behandeld met liso-cel.
- Liso-cel zal een evenredig marktaandeel innemen als axi-cel en tisa-cel, waarbij de marktpenetratie van liso-cel 11% is in jaar 1, 22% in jaar 2 en 33% in jaar 3. Dit is mogelijk een overschatting omdat voor de andere behandelingen reeds afspraken bestaan met de gekwalificeerde behandelcentra.
- Het Zorginstituut rekent met een gemiddeld lichaamsoppervlak van 2,0 m<sup>2</sup>.
- Het Zorginstituut rekent met een gemiddeld gewicht van 78,7 kg. Dit komt overeen met het gemiddelde gewicht van volwassenen in Nederland.<sup>[14]</sup>
- Het Zorginstituut berekent geen substitutie voor de FL3B patiënten subgroep. Dit omdat het een erg kleine subgroep betreft en het voor het Zorginstituut niet duidelijk is wat de huidige standaard behandeling voor deze subgroep is.
- Het Zorginstituut neemt overige behandelings- en monitoringkosten niet mee in de berekening omdat dit geen geneesmiddelenkosten betreffen.

## 3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 7 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer liso-cel aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van r/r DLBCL, PMBCL en FL3B. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 7: Raming van de totale kosten van de toevoeging van liso-cel aan het behandelarsenaal voor r/r DLBCL, PMBCL en FL3B

Besparingen door substitutie Axi-cel en Tisa-cel								
Jaar/ patiëntgroep	Markt-penetratie	Aantal patiënten met voorbehandeling + CAR T (91%)	Aantal patiënten met overbruggingstherapie (78%)	Kosten/jaar Liso-cel	Kosten overbruggings-therapie	Kosten/jaar Axi-cel & Tisa-cel	Kosten overbruggings-therapie	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
<b>Jaar 1</b>		<b>9</b>	<b>7</b>	<b>€ 3.173.279,38</b>	<b>€ 10.994,65</b>	<b>€ 2.384.721,34</b>	<b>€ 8.891,03</b>	<b>€ 790.661,66</b>
DLBCL/ PMBL	11%	7	6	€ 2.543.972,61	€ 8.891,03	€ 2.384.721,34	€ 8.891,03	
FL3B	100%	2	1	€ 629.306,77	€ 2.103,62	€ 0,00	€ 0,00	
<b>Jaar 2</b>		<b>17</b>	<b>13</b>	<b>€ 5.821.087,61</b>	<b>€ 19.458,46</b>	<b>€ 4.866.778,24</b>	<b>€ 17.354,84</b>	<b>€ 956.412,99</b>
DLBCL/ PMBL	22%	15	12	€ 5.191.780,84	€ 17.354,84	€ 4.866.778,24	€ 17.354,84	
FL3B	100%	2	1	€ 629.306,77	€ 2.103,62	€ 0,00	€ 0,00	
<b>Jaar 3</b>		<b>25</b>	<b>19</b>	<b>€ 8.520.813,65</b>	<b>€ 28.482,98</b>	<b>€ 7.397.502,93</b>	<b>€ 26.379,36</b>	<b>€ 1.125.414,34</b>
DLBCL/ PMBL	33%	23	18	€ 7.891.506,88	€ 26.379,36	€ 7.397.502,93	€ 26.379,36	
FL3B	100%	2	1	€ 629.306,77	€ 2.103,62	€ 0,00	€ 0,00	

\* substitutie voor deze subgroep niet meegenomen, zie hoofdstuk 2.2.

## 4 Eindconclusie

Het Zorginstituut schat dat ongeveer 9 (jaar 1) tot 25 (jaar 3) patiënten met r/r DLBCL, PMBCL en FL3B behandeld zullen worden met liso-cel (Breyanzi®) in de derde lijn. De AIP van liso-cel bedraagt € 345.000,00 per patiënt. Het macrokostenbeslag van opname van liso-cel komt uit op € 8,5 miljoen in jaar 3. De AIP van de vergelijkende behandelingen, axi-cel (Yescarta®) en tisa-cel (Kymriah®), bedragen respectievelijk € 327.000,00 en 320.000,00 per patiënt. Toepassing van liso-cel bij r/r DLBCL, PMBCL en FL3B patiënten zal gepaard gaan met extra kosten die geraamd worden op ongeveer € 0,8 miljoen in jaar 1 tot € 1,1 miljoen in jaar 3.

De belangrijkste onzekerheid in deze budgetimpactanalyse betreft de onzekerheid rondom het daadwerkelijke aantal patiënten die behandeld zullen worden met een CAR-T en de uiteindelijke marktaandelen voor axi-cel, tisa-cel en liso-cel. Het Zorginstituut merkt verder op dat er in deze budgetimpactanalyse gerekend wordt met lijstprijzen van de vergelijkende CAR T celtherapieën. In de praktijk zijn er financiële arrangementen afgesproken waardoor de budgetimpactanalyse een overschatting geeft van de totale kosten voor axi-cel en tisa-cel. Daarnaast houdt het Zorginstituut momenteel geen rekening met substitutie voor de FL3B patiënten subgroep.

Deze budgetimpactanalyse schat de geneesmiddelkosten van opname van liso-cel. De inzet van CAR-T celtherapieën gaat gepaard met bredere kosten buiten alleen geneesmiddelkosten vanwege onder andere kosten voor leukaferese, ziekenhuisopname(s), toediening en controle en monitoring. Per patiënt dient rekening gehouden te worden met ongeveer € 115.000,00 aan extra kosten welke niet in de budgetimpactanalyse doorgerekend zijn. Deze kosten gelden in deze budgetimpactanalyse voor zowel liso-cel als de vergelijkende CAR T celtherapieën. Er zijn geen aanwijzingen dat deze overige kosten verschillend zijn tussen de CAR T celtherapieën.

## 5 Referenties

1. EMA. EPAR. Breyanzi. lisocabtagene maraleucel. 2023.
2. HOVON/NVvH Lymfoomwerkgroep. Richtlijn Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom (DLBCL). Autorisatiedatum: 22 december 2023.
3. HOVON/NVvH Lymfoomwerkgroep. Richtlijn folliculair lymfoom. Autorisatiedatum: 22 december 2023.
4. 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.
5. HOVON/NVvH Lymfoomwerkgroep. Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom. Revisie 8 maart 2022.
6. Spanjaart AM, Pennings ER, Mutsaers PG, 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* 2023; 15: 4334.
7. NKR. Incidentie. Hematologische maligniteiten/Agressief non-Hodgkinlymfoom/ Grootcellige B-cellymfomen. 2023.
8. IKNL. Diffuus grootcellig B-cellymfoom 2023.
9. IKNL. Folliculair lymfoom 2023.
10. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet* 2020; 396: 839-52.
11. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *The lancet oncology* 2019; 20: 31-42.
12. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2019; 380: 45-56.
13. Chavez JC, Bachmeier C and Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Therapeutic advances in hematology* 2019; 10: 2040620719841581.
14. CBS. Lengte en gewicht van personen, ondergewicht en overgewicht; vanaf 1981 2023. out