



# WAR CG notulen betibeglogene autotemcel (Zynteglo®)

## **betibeglogene autotemcel (Zynteglo®), eerste bespreking**

29 maart 2021

Betibeglogene autotemcel (hierna: beti-cel) wordt gebruikt bij patiënten in de leeftijd van twaalf jaar en ouder met transfusie-afhankelijke  $\beta$ -thalassemie die geen  $\beta^0/\beta^0$ -genotype hebben, voor wie transplantatie van hematopoëtische stamcellen (HSC) gepast is, maar voor wie geen geschikte donor beschikbaar is. De evaluatie van beti-cel is eveneens verricht in het kader van het Benelux Initiative. Het FT-rapport is opgesteld door medewerkers van de Belgische CRM. Het FE-rapport en de BIA zijn opgesteld door ZIN.

### FT-rapport

Patiënten met ernstige vormen van  $\beta$ -thalassemie hebben regelmatig bloedtransfusies nodig, met daarbij ijzerchelatie als basistherapie. Ze zijn afhankelijk van deze transfusies om te kunnen overleven.  $\beta$ -thalassemie is een zeer degeneratieve ziekte. Spontane verbeteringen worden nooit waargenomen. Meer dan de helft van de patiënten overlijdt voor het 50ste levensjaar. Een klein deel van de patiënten heeft een beschikbare donor voor een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie. De transplantatie vindt meestal plaats in de vroege kinderjaren. Beti-cel is een eenmalige behandeling, die bestaat uit het verzamelen van de HSC van de patiënt en ex-vivo overdracht van het nieuwe gen. Beti-cel voegt functionele kopieën van een gewijzigde gen voor  $\beta$ -globine toe aan de HSC's van patiënten door middel van transductie van autologe CD34+-cellen met een lentivirusvecor. De genoverdracht leidt tot productie van functioneel hemoglobine in het vernieuwde beenberg.

De evidence is gebaseerd op vier gelijke single-arm cohortstudies, waarin een intrapatiëntvergelijking wordt gemaakt tussen de periode voor de beti-celbehandeling en daarna. In het rapport wordt ook een vergelijking gemaakt met behandeling door middel van levenslange bloedtransfusies en ijzerchelatietherapie. Daaruit volgt dat op de lange termijn 27 van 32 patiënten voldoende hemoglobinespiegels hebben behaald na de behandeling met beti-cel en dat zij volledig transfusie-onafhankelijk zijn geworden. Het verminderen van het aantal transfusies met meer dan de helft ten opzichte van voor de ontvangst van beti-cel is bewerkstelligd bij drie van vijf patiënten, die nog niet transfusie-onafhankelijk zijn geworden. Een afname van het gebruik van ijzerchelatoren en van de parameters voor ijzerovermaat moet verder worden onderbouwd. Er is ook nog geen verschil waargenomen tussen de behandeling met beti-cel en de standaardbehandeling op de vermindering van  $\beta$ -thalassemie-gerelateerde complicaties. De kwaliteit van leven in de eerste zes maanden bij myeloablatie en HSC-transplantatie is niet gerapporteerd, maar te verwachten is dat deze slechter is, gezien de invasieve aard van de behandeling. Voor de standaardbehandeling van deze patiënten gelden de beschreven contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen van HSC-transplantatie als beschreven in het rapport niet, en er is geen

onvruchtbaarheidsprobleem na de behandeling.

De CHMP merkte op dat de veiligheid van HSC-transplantaties zoals gerapporteerd in de literatuur in lijn is met de behandeling met beti-cel. Toch werd een vertraagde bloedplaatjesplaatjes engraftment waargenomen na behandeling met beti-cel. Een vertraagde engraftment is een belangrijk geïdentificeerd veiligheidsrisico, en ook het enige, in het Risico Management Plan.

Het Belgische CRM en ZIN concluderen dat beti-cel voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Tijdens de beoordeling is bekend geworden dat de registratiehouder verkoop van beti-cel in Europa heeft gepauzeerd, in verband met één geval van acute myeloïde leukemie en één geval van myelodysplastisch syndroom bij behandeling met een geneesmiddel voor sikkelcelziekte. In dat middel wordt dezelfde lentivirusvecor gebruikt. De causaliteit wordt nog onderzocht.

#### *Referenten*

- Uit het rapport wordt duidelijk dat maar liefst zo'n drie kwart van de patiënten geen geschikte donor heeft. Het is echter niet helder welke criteria gelden voor de mogelijkheid van autologe HSC.
- Transfusie-onafhankelijkheid is een van de secundaire uitkomsten. Daarvoor is de follow-upperiode in het rapport erg kort.
- De referenten zijn het eens met de conclusie van therapeutische meerwaarde en de eindconclusie in het FT-rapport.
- De referenten zijn zeer positief over beti-cel als nieuw geneesmiddel. Ook omdat transplantaties niet altijd lukken, is deze ontwikkeling ten minste hoopgevend.

#### BIA

In het rapport wordt onderscheid gemaakt tussen de budgetimpact in België en Nederland. Voor Nederland wordt de budgetimpact geschat op circa € 5 miljoen per jaar in het derde jaar na toelating; voor België op circa € 6,6 miljoen. Het merendeel van de kosten zal zich voordoen in de eerste drie jaar, omdat dan de prevalentie groep patiënten behandeld wordt. In de BIA wordt ervan uitgegaan dat slechts tweederde van de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling, daarvan gebruik zullen maken. Reden daarvoor is dat de behandeling zeer intensief is, zodat niet iedereen daarvoor zal kiezen. In een extra scenario is gekeken naar de budgetimpact als wel alle patiënten die in aanmerking komen behandeld worden. Dan stijgt de budgetimpact voor Nederland naar circa € 8 miljoen en voor België naar € 10 miljoen in het derde jaar na toelating.

#### *Referenten*

- Ook allogene stamceltransplantatie is zeer intensief, zodat de aanname dat slechts tweederde van de patiënten die in aanmerking komt ook daadwerkelijk voor behandeling kiest conservatief lijkt. Bovendien lijkt de registratiehouder een afrondingsfout te hebben gemaakt bij deze berekening (67%). Gezien de hoge kosten van behandeling maken kleine verschillen

- in de base-case al een erg groot verschil.
- Vraag is of patiënten voor wie wel een allogene donor beschikbaar is in de toekomst toch zullen kiezen voor behandeling met beti-cel.
- In de rapportage is vermeld dat binnen twee tot vier jaar een uitbreiding van indicatie verwacht wordt. Dat is nu niet in de BIA berekening meegenomen.
- In de tekst wordt niet duidelijk waarom value-based pricing nog "onzeker" is. Toegevoegd wordt dat het hierbij gaat om haalbaarheid en uitvoerbaarheid.
- Uit het rapport wordt niet duidelijk waarop de stelling gebaseerd is dat 25% van de patiënten af kan met minder transfusies, en in welke mate sprake is van een reductie.
- De BIA is onduidelijk over het percentage patiënten met het non- $\beta 0/\beta 0$ -genotype. Gekozen is nu voor 25% in plaats van 35% van de populatie, omdat ervan wordt uitgegaan dat patiënten ook alleen voor een diagnose naar Nederland reizen.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering  
**Onze referentie**  
2021029647

De beoordelaar zal genoemde punten in het BIA-rapport verwerken en, waar nodig, daarover opnieuw spreken met de beroepsgroep.

#### FE-rapport

In de economische evaluatie van de registratiehouder is beti-cel vergeleken met de standaardzorg. De conclusie daarin is dat patiënten die behandeld worden met beti-cel levenslang twaalf extra QALY's winnen vergeleken met standaardzorg. Eenmalige behandeling met beti-cel leidt tot extra kosten van € 881.520 vergeleken met standaardzorg, resulterend in een ICER van € 73.260 per gewonnen QALY voor Nederland en € 67.428 per gewonnen QALY voor België. De analyse is uitgevoerd op basis van een DICE-model. De inputgegevens zijn gebaseerd op buitenlandse literatuur. De registratiehouder voerde een UK chart review en een UK vignette study uit. De registratiehouder heeft de uitkomsten vervolgens uitgebreid gevalideerd bij twee Nederlandse en twee Belgische klinisch experts. Ook is een groot aantal gevoeligheids- en scenarioanalyses toegevoegd.

ZIN heeft een aantal kritiekpunten bij de kosteneffectiviteitsanalyse, waaronder de volgende:

- Een aantal belangrijke data zijn niet gebaseerd op Nederlandse gegevens en ook niet gevalideerd, over validatie is daarover niets terug te vinden;
- Het is onduidelijk waarom de registratiehouder ervoor koos om slechts 600 profielen in het model te simuleren;
- ZIN kan zich niet vinden in de aanname dat alle transfusie-onafhankelijke patiënten hun hele leven transfusievrij blijven. Er zouden extra scenario's moeten worden toegevoegd waarin afnemende effecten worden meegenomen;
- Na behandeling met beti-cel duurt het nog enkele jaren voor ijzernormalisatie plaatsvindt. De aanname dat dit twee jaar duurt, is wellicht conservatief. De beoordelaar hoort graag hoe de WAR hier tegenaan kijkt.

ZIN concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van beti-cel van onvoldoende methodologische kwaliteit is. De beoordelaar vraagt of de

WAR zich kan vinden in de ziektelastschatting van 0,53 en de bijbehorende referentiewaarde van € 50.000 per QALY.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering  
**Onze referentie**  
2021029647

#### *Referenten*

- De referenten kunnen zich vinden in de kritiekpunten bij het FE-rapport.
- Een aantal links naar externe documenten in het FE-model werkt niet. Dat moet aan de registratiehouder worden teruggekoppeld.
- Zolang ijzerwaardes te hoog blijven, is er een verhoogde kans op sterfte, waarmee kosten gemoeid zijn. Naarmate deze situatie langer duurt, heeft dat een negatieve impact op de ICER. In de UK wordt uitgegaan van een periode van vier jaar tot normalisatie, of zelfs langer. Een periode van slechts twee jaar lijkt onrealistisch.
- Leeftijd is een belangrijke factor, die veel invloed kan hebben op de ICER. Dat geldt in ieder geval als ervan uitgegaan wordt dat de behandeling met beti-cel plaatsvindt bij patiënten ouder dan 34 jaar, of als sprake is van een inhaalslag onder patiënten met deze nieuwe behandeling.
- Wat betreft onvruchtbaarheid is slechts gerekend met een incrementeel effect. De vraag is of dat in dit geval terecht is.
- De mortaliteitsberekening is niet volledig te volgen.
- De vignettestudie is opgezet voor dit product. In dat kader is niet duidelijk waarom de graft versus host disease is meegenomen. Een referent meent dat deze niet chronisch voorkomt bij autologe transplantatie. Het is onduidelijk waarom allogene transplantatie als vignette is meegenomen. Ook zijn er vragen bij de disutilities in de vignettestudie.
- Utiliteiten zijn per leeftijdscategorie uitgesplitst, maar voor de jongste groepen zijn ze samengenomen. Dat is vreemd, omdat vanuit de bron uitsplitsing wel mogelijk is.
- De productiviteitskosten lijken vrij hoog, zodat de vraag is of de frictiekosten op de juiste wijze geïmplementeerd zijn.
- Het is logisch om de caregiver costs ook in de periode van transplantatie mee te nemen, zelfs bij volwassenen, gezien de zwaarte van de therapie.
- De inschatting van de ziektelast van 0,53 en de bijbehorende referentiewaarde van € 50.000 per QALY zijn passend. Het decrement is te hoog ingeschat, vanwege de te hoge leeftijdsinschatting. Ook lijkt de sterfte bij de standard of care te hoog gesteld. De gegevens waarop deze gebaseerd is, komen uit oude studies.
- Op pagina 25 vraagt ZIN of de CE-resultaten in het rapport alleen van toepassing zijn op patiënten tussen 12 en 35 jaar oud. Het antwoord daarop is bevestigend.
- Wat betreft leeftijdscategorieën moet worden opgemerkt dat er een verschil is tussen data uit de UK chart en HES-data. In het model wordt de HES vermeld, maar daar staat geen referentie bij. Dat verdient verheldering.

ZIN zal het FE-rapport aanpassen.

## **betibeglogene autotemcel (Zynteglo®), tweede bespreking**

31 mei 2021

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering

**Onze referentie**  
2021029647

Tijdens de eerste bespreking in de WAR werd geconcludeerd dat Zynteglo voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. De conceptrapporten zijn ter consultatie uitgestuurd naar belanghebbenden.

### Antwoordbrieven

Alle partijen hebben op de conceptrapporten gereageerd. De beroepsgroep gaf uitgebreid antwoord op de gestelde vragen en gaf verder geen inhoudelijke reactie. Partijen waren het eens met de eindconclusie.

### FT-rapport

Het FT-rapport is slechts op kleine punten gewijzigd, zonder dat de eindconclusie wijzigde.

### *Referenten*

- De referenten kunnen zich volledig vinden in het FT-rapport en de antwoordbrieven.

### BIA

De conclusies van de BIA zijn niet gewijzigd op grond van de ontvangen reacties. Wel zijn enkele tekstuele aanpassingen gedaan, bijvoorbeeld wat betreft het percentage patiënten dat geen  $\beta^0$ -genotype heeft en het percentage patiënten dat daadwerkelijk behandeld zal worden met Zynteglo.

### *Referenten*

- De referenten kunnen zich vinden in de conclusies bij de BIA. Er zijn enkele toevoegingen aan de BIA gedaan die invloed kunnen hebben op de budgetimpact. Daarover kan een zin aan de conclusie worden toegevoegd.

De opsteller zal de BIA in die zin aanpassen.

### FE-rapport

Het FE-rapport is op diverse punten aangepast sinds de laatste bespreking. De beroepsgroep en de registratiehouder hebben beide op het FE-rapport gereageerd. De beroepsgroep heeft de vraag over de duur van ijzernormalisatie na behandeling beantwoord. Die zal bij behandeling door aderlating ongeveer twee jaar zijn. IJzertherapie met medicatie duurt circa drie jaar. De beroepsgroep vindt het lastig uitspraken te doen over langetermijneffectiviteit. Gezien het werkingsmechanisme van Zynteglo wordt de kans op terugval klein geacht.

De registratiehouder is uitgebreid op de kritiekpunten ingegaan. Men heeft Nederlandse experts opnieuw bevraagd. Hun reacties zijn aan de antwoorden toegevoegd. Verschillende aspecten zijn aangepast in de base-caseanalyse. De vraag over de kans op afname van effectiviteit is door de fabrikant niet beantwoord. Het lijkt nog altijd of de kosteneffectiviteit te positief is ingeschat. ZIN concludeert dat Zynteglo geen kosteneffectieve behandeling is voor TDT-patiënten in vergelijking

met standaardzorg bij een referentiewaarde van € 50.000 per QALY.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering  
**Onze referentie**  
2021029647

#### *Referenten*

- De referenten kunnen zich vinden in de conclusie dat de kosteneffectiviteit erg optimistisch is ingeschat. De scenario's die de fabrikant inzet, worden nergens gecombineerd;
- De referenten kunnen zich vinden in de antwoordbrieven;
- De SMR die door de fabrikant wordt gebruikt, is op erg oude data gebaseerd. Het lijkt bovendien of de fabrikant niet scherp heeft welke laatste data daarin wel of niet verwerkt zijn; omdat de laatste decennia ontwikkelingen zijn geweest die de standaardzorg hebben verbeterd, is het niet juist om wat betreft overleving uit te gaan van verouderde data.
- In het basisscenario houdt de fabrikant rekening met normalisatie in twee jaar, maar die inschatting is te optimistisch;
- Het is onduidelijk hoe de fabrikant komt tot de *quality adjusted life expectancy*;
- Het is niet helder of ZIN het eens is met de *burden of disease*. Dat moet worden verduidelijkt;
- De VOI-analyse is van weinig waarde, omdat belangrijke parameters daarin niet zijn meegenomen.

Mevrouw Blommestein zal haar input na de vergadering leveren.

De opsteller zal het rapport aanpassen op basis van de geleverde input.

#### **Agendapunt 8. avelumab (Bavencio®), tweede bespreking**

##### Antwoordbrieven/FT-rapport

Na de eerste bespreking kwam de WAR tot de conclusie dat avelumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Van alle partijen zijn reacties ontvangen op de conceptrapporten.

De registratiehouders zijn het eens met de conceptconclusie. Ze geven aan dat het aantal patiënten die na progressie nog worden doorbehandeld met avelumab aanzienlijk is. Toch heeft dat geen invloed op de overall survival. Niet alle opmerkingen met betrekking tot het FT-rapport van de registratiehouder zijn overgenomen.

De beroepsgroep geeft aan dat alleen in uitzonderlijke situaties doorbehandeling met avelumab zal plaatsvinden. Zorgverzekeraars Nederland en de patiëntenorganisaties kunnen zich in de conclusies van ZIN vinden.

#### *Referenten*

- De referenten kunnen zich vinden in de antwoordbrieven en het FT-rapport.

#### BIA

Alleen de registratiehouders hebben op de BIA gereageerd. Naar verwachting zullen jaarlijks 332 patiënten voor behandeling met avelumab in aanmerking komen. Rekening houdend met substitutie wordt de budgetimpact ingeschat op € 20,9 miljoen in het derde jaar. De stijging ten opzichte van het vorige rapport heeft voornamelijk te maken

met de aanpassing in de behandelduur.

**Zorginstituut Nederland**  
Bedrijfsdiensten  
Automatisering  
**Onze referentie**  
2021029647

#### *Referenten*

- Het is jammer dat de registratiehouders de best ondersteunende zorg niet meenemen. Zij nemen dit mee in een scenario wat en geven daarbij aan dat dit bedrag een extreem scenario is.;
- Voor het overige kunnen de referenten zich in de BIA vinden.

Er zijn geen aanpassingen in de BIA nodig.

#### FE-rapport

In het definitieve FE-rapport hebben de registratiehouders alle door ZIN aangedragen punten overgenomen. Daarmee concludeert ZIN dat de kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende methodologische kwaliteit is. De registratiehouders rapporteren een ICER van circa € 112.705 per QALY ten opzichte van de best ondersteunende zorg. Bij een referentiewaarde van € 80.000 is de kans dat avelumab kosteneffectief is 16%.

#### *Referenten*

- De referenten kunnen zich in het FE-rapport vinden, al vinden zij het ook hier jammer dat de registratiehouders de kosten voor best ondersteunende zorg niet meenemen;
- Het is nog steeds onduidelijk waar de gemiddelde behandelduur op gebaseerd is. De gemiddelde behandelduur voor de best ondersteunende zorg is voor een kleine groep patiënten erg lang. Dat lijkt een onrealistische aanname. Het zou logisch zijn om een afkappunt te introduceren;
- Vreemd is dat geen enkele bijwerking boven de drempel van 5% uitkomt, terwijl bijwerkingen in het model toch worden meegenomen;
- De registratiehouder geeft aan dat een scenarioanalyse met een langere horizon conservatief zou zijn, maar die redentatie hoeft niet te kloppen;
- Op pagina 5 wordt gesproken van "life years gained", waar dat "life years" moet zijn;
- In de univariate gevoeligheidsanalyses lijkt de gekozen waarde van de discount rate onrealistisch

De opsteller zal het rapport aanpassen op basis van de geleverde input.