Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

20240412037

Onze referentie
2024041203

Datum 16 december 2024
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®) voor de behandeling van lymfeklierkanker

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®), afgekort als liso-cel, voor de behandeling van bepaalde vormen van lymfeklierkanker. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van liso-cel in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

Geregistreerde indicatie
Liso-cel is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), hooggradig B-cellymfoom (HGBCL), primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom van graad 3B (FL3B), die binnen 12 maanden na voltooiing van eerstelijns chemo-immuuntherapie een recidief hebben of refractair zijn.

Achtergrond
DLBCL, HGBL, PMBCL en FL3B zijn vormen van agressieve non-Hodgkin lymfomen. Dit zijn lymfeklierkankers die ontstaan in het lymfestelsel door een woekering van B-cellen. B-cellen zijn witte bloedcellen die zorgen voor de aanmaak van antistoffen. DLBCL is de meest voorkomende vorm. Jaarlijks worden hier ongeveer 1500 patiënten mee gediagnosticeerd. Met de bestaande behandelingen is de vijfjaarsoverleving op het moment van diagnose ongeveer 64%.

Claim registratiehouder
Liso-cel heeft een gelijke waarde ten opzichte van axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), afgekort als axi-cel, bij fitte patiënten met DLBCL, HGBL, PMBCL en FL3B die recidiveren binnen 12 maanden na of refractair zijn voor eerstelijns chemo-immunotherapie en die in de tweede lijn in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie.

Het Zorginstituut heeft in juni 2024 reeds geadviseerd om axi-cel op te nemen in het basispakket voor fitte volwassenen met DLBCL en HGBL, die recidiveren binnen 12 maanden na of refractair zijn voor eerstelijns chemo-immunotherapie en die in de tweede lijn in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie, op te nemen in het basispakket, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 20% kan worden gereduceerd.

Inmiddels is axi-cel is opgenomen in het verzekerde pakket. Ten tijde van het schrijven van de bijgevoegde beoordelingsrapporten liepen de prijsonderhandelingen nog.

Het Zorginstituut merkt op dat er verschillen lijken te bestaan in de geregistreerde indicaties van axi-cel en liso-cel met betrekking tot patiënten met PMBCL en FL3B. Deze patiënten vallen in de Nederlandse praktijk echter allemaal onder DLBCL en worden op dezelfde manier volgens de DLBCL-richtlijn behandeld.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om liso-cel voor de behandeling van fitte volwassenen met DLBCL, HGBL, PMBCL en FL3B die recidiveren binnen 12 maanden na of refractair zijn voor eerstelijns chemo-immunotherapie die in de tweede lijn in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie, op te nemen in het basispakket, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger is dan de nettoprijs van de standaardbehandeling met axi-cel. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat liso-cel bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van behandeling met axi-cel.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

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.

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

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

Het effect van liso-cel is onderzocht een enkelarmige (TRANSFORM) studie waarvan de opzet overeenkwam met de studie van axi-cel (ZUMA-7). De overlevingsdata uit deze studie laten zien dat liso-cel, net als axi-cel, leidt tot een aanzienlijke winst op de overleving ten opzichte van standaardbehandeling met een combinatie van immuun-chemotherapie, eventueel gevolgd door chemotherapie en een allogene stamceltransplantatie. Ook lijkt zowel liso-cel als axi-cel een positief effect te hebben op de kwaliteit van leven. Wat betreft de ongunstige effecten, laat liso-cel een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel zien ten

[1] Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

[2] Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

[3] Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

[4] 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).

[5] 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).

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
16 december 2024

Onze referentie
2024041203

opzichte axi-cel. Het Zorginstituut concludeert dat liso-cel bij de eerder genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Liso-cel heeft daarbij een gelijke waarde vergeleken met axi-cel.

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

Budgetimpactanalyse
Het Zorginstituut schat in dat 65 patiënten per jaar met liso-cel of axi-cel voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. Wanneer liso-cel en axi-cel tegelijkertijd beschikbaar komen, verwacht het Zorginstituut op basis van declaratiedata met betrekking tot inzet van verschillende CAR-T behandelingen in de derde lijn dat 7 patiënten (10%) met liso-cel behandeld zullen worden en 58 patiënten met axi-cel (90%) in de tweede lijn. De kosten per patiënt van een volledig voltooide behandeling met liso-cel bedragen € 312.905 en met axi-cel € 329.255 op basis van lijstprijzen. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €19,3 miljoen in het derde jaar voor liso-cel en axi-cel samen, waarvan €1,8 miljoen kan worden toegerekend aan liso-cel. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van verschillende chemotherapieën die voorafgaand aan een ASCT gegeven worden, komt de budgetimpact in jaar 3 op € 18,7 miljoen voor liso-cel en axi-cel samen.

Het Zorginstituut benadrukt dat bij de berekeningen wordt uitgegaan van lijstprijzen. Er dient te worden opgemerkt dat er voor axi-cel een kortingspercentage van ten minste 20% is geadviseerd door het Zorginstituut, wat bij een vraagprijs van €327.000 zou resulteren in een nettoprijs van maximaal €261.000 na succesvolle prijsonderhandelingen.

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

Hoogachtend,

Mark Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport lisocel (Breyanzi®) bij de behandeling van volwassen patiënten met DLBCL, HGBCL, PMBCL en FL3B die binnen 12 maanden na voltooiing van eerstelijns chemo-immuuntherapie een recidief hebben of refractair zijn

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 3 december 2024

Colofon

Zaaknummer	2024006338
Volgnummer	2024035396
Contactpersoon	Mevr. drs. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) NStam@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. Tarrahi
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
	Afkortingen	**4**
1	**Inleiding**	**5**
1.1	Aanleiding	5
1.2	Achtergronden	6
1.2.1	Aandoening	6
1.2.2	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	6
2	**Methode systematisch literatuuronderzoek**	**8**
2.1	Vraagstelling	8
2.1.1	PICO	8
3	**Resultaten**	**9**
3.1	Gunstige effecten interventie	9
3.1.1	Overige overwegingen	11
3.2	Ongunstige effecten	12
4	**Eindbeoordeling**	**13**
4.1	Bespreking relevante aspecten	13
4.2	Eindconclusie	13
	Literatuur	**14**

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ASCT	Autologe stamceltransplantatie
Axi-cel	Axicabtagene ciloleucel
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CRS	Cytokine release syndroom
CZS - betrokkenheid	Centraal zenuwstelsel betrokkenheid
DLBCL	Diffuus grootcellig B-cellymfoom
EMA	European medicines agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – 30 items
EPAR	European public assessment report
FACT-lymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma subscale
FL3B	Folliculair lymfoom graad 3B
FLBCL	Folliculair grootcellig B-cel lymfoom
FU	Follow up
HGBCL	Hooggradig B cellymfoom
HR	Hazard ratio
IQR	Interquartile range
ITT	Intention to treat
KvL	Kwaliteit van leven
Liso-cel	Lisocabtagene maraleucel
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
OS	Overall survival
PMBCL	Primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TE	Treatment emergent
WHO	World health organization

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van lisocabtagene maraleucel (liso-cel) (Breyanzi®) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling bij de behandeling van fitte volwassenen met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), hooggradig B cellymfoom (HGBCL), primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom graad 3B (FL3B) die binnen 12 maanden na voltooiing van eerstelijns chemo-immuuntherapie een recidief hebben of refractair zijn.

Liso-cel (Breyanzi®) 1,1-70 × 10^6 cellen/ml / 1,1-70 × 10^6 cellen/ml dispersie voor infusie
Geregistreerde indicatie[1]: Liso-cel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), hooggradig B-cellymfoom (HGBCL), primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom van graad 3B (FL3B), die binnen 12 maanden na voltooiing van eerstelijns chemo-immuuntherapie een recidief hebben of refractair zijn.
Claim van de registratiehouder: Liso-cel heeft een gelijke waarde ten opzichte van axicabtagene ciloleucel (axi-cel).
Doseringsadvies[1]: De behandeling bestaat uit een enkelvoudige dosis voor infusie die een dispersie voor infusie bevat met CAR-positieve levensvatbare T-cellen in één of meerdere injectieflacons. De streefdosering is 100 × 10^6 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 × 10^6 CAR-positieve levensvatbare T-cellen. Voorbehandeling vindt plaats met lymfodepletietherapie bestaande uit 300 mg/m2 cyclofosfamide per dag en 30 mg/m2 fludarabine per dag gedurende drie dagen. 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.
Samenstelling[1]: 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 × 106 CAR-positieve levensvatbare T-cellen (1,1-70 × 106 CARpositieve 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[1]: CAR T-cellen zijn een vorm van adaptieve 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:
Liso-cel is tevens geïndiceerd voor de 3e lijnsbehandeling van R/R DLBCL, PMBCL, HGBCL en FL3B. In april 2024 oordeelde het Zorginstituut dat liso-cel voor deze indicatie voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk en adviseerde daarnaast prijsonderhandelingen.[2] De minister heeft echter nog geen besluit genomen over opname van liso-cel voor de genoemde indicatie in het basispakket.

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]

Eerder heeft het Zorginstituut axicabtagene ciloleucel (axi-cel) (Yescarta®) uitgebreid beoordeeld voor dezelfde indicatie waarvoor nu vergoeding voor liso-cel wordt gevraagd.[3] Axi-cel is daarbij vergeleken met salvage chemo/chemo-immuuntherapie (platinum bevattende kuren) en de combinatie van hoge dosis chemotherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT) voor patiënten die fit genoeg zijn. Voor liso-cel wordt een gelijke waarde geclaimd in dezelfde afgebakende patiëntenpopulatie (alleen de fitte patiënten in de 2e lijn die in aanmerking komen voor ASCT). Verder zijn liso-cel en axi-cel ook al beoordeeld voor patiënten met R/R DLBCL in de 3e lijn, waarbij een gelijke waarde is geconstateerd. Het farmacotherapeutisch rapport voor de huidige beoordeling van liso-cel is daarom verkort, waarbij alleen het belangrijkste bewijs uiteengezet is in het rapport. Voor uitgebreide informatie over de aandoening en de behandeling wordt verwezen naar het beoordelingsrapport van axi-cel.[3]

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. De vaakst voorkomende symptomen van non-Hodgkin lymfomen zijn gezwollen lymfeklieren, gewichtsverlies, gebrek aan eetlust, koorts en nachtelijk zweten. 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. FL3B is een uiterst zeldzame vorm van folliculair lymfoom, waarbij alleen centroblasten (immature B-cellen) zijn aangedaan. Het verschil tussen DLBCL en FL3B is het groeipatroon van de lymfomen, wat in DLBCL diffuus is, en in FL3B folliculair. In de vijfde herziening van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) - classificatie van hematolymfomen wordt de term FL3B vervangen door folliculair grootcellig B-cel lymfoom (FLBCL).[2] In de praktijk wordt er geen onderscheid gemaakt in de behandeling van DLBCL, HGBCL, FL3B en PMBCL. Alle vormen worden behandeld conform de richtlijn DLBCL. De inzet van liso-cel bij de behandeling van folliculair lymfoom in het algemeen valt buiten de scope van deze beoordeling.

1.2.2 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

In Nederland bestaat de standaard tweedelijns behandeling voor primair refractaire patiënten of patiënten die een 1e recidief hebben binnen 12 maanden na afronding van eerstelijns chemo-immuuntherapie en fit

genoeg zijn voor ASCT uit behandeling met CAR T.[4] Tot op heden is voor deze indicatie alleen axi-cel geregistreerd en positief beoordeeld door het Zorginstituut. Axi-cel is echter nog geen onderdeel van de vergoede zorg. In de beoordeling wordt vooralsnog uitgegaan van axi-cel als vergelijkende behandeling, aangezien de verwachting is dat axi-cel na prijsonderhandelingen de standaardbehandeling wordt. Voor uitgebreide informatie over het behandellandschap bij DLBCL verwijst het Zorginstituut naar het beoordelingsrapport van axi-cel. [3]

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet liso-cel (Breyanzi®) bij de behandeling van volwassen patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), hooggradig B cellymfoom (HGBCL), primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom graad 3b (FL3B) die binnen 12 maanden na voltooiing van eerstelijns chemo-immuuntherapie een recidief hebben of refractair zijn aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassenen, met DLBCL, HGBCL, PMBCL en FL3B die recidiveren binnen 12 maanden na voltooiing van of die refractair zijn voor eerstelijns chemo-immuuntherapie (=r/r DLBCL (≤ 12 maanden)) en die in aanmerking komen voor ASCT
Interventie	Liso-cel
Controle-interventie	Axi-cel
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten - Overleving (OS) - Kwaliteit van leven (KvL) Ongunstige effecten - Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten N.B. Staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten is niet van toepassing omdat CAR T-cel eenmalig wordt gegeven.
Relevante follow-up duur	In lijn met de beoordeling van axi-cel voor de beoogde populatie, wordt uitgegaan van een follow-upduur van 42 maanden.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat het uitvoeren van gerandomiseerd onderzoek ten opzichte van axi-cel niet mogelijk is. De herziening van de behandelrichtlijn waarin CAR T-behandeling wordt gezien als standaardbehandeling is in december 2023 gepubliceerd. De beoordeling van axi-cel is daarna afgerond, maar axi-cel is tot op heden nog niet vergoed. Gezien de vereiste follow-up duur is het dus niet aannemelijk dat een direct vergelijkende studie is afgerond tussen liso-cel en axi-cel. Blindering van patiënt, behandelaar en effectbeoordelaar en randomisatie zou in een klinische studie wel mogelijk zijn.

Voor een onderbouwing van de PICO wordt verwezen naar het beoordelingsrapport van axi-cel.[3]

3 Resultaten

3.1 Gunstige effecten interventie

Algehele overleving (TRANSFORM vs ZUMA-7)[5, 6, 3, 7]
Er zijn geen gepubliceerde direct of indirect vergelijkende studies tussen liso-cel en axi-cel in de beoogde patiëntenpopulatie. Het Zorginstituut gaat daarom uit van een naïeve indirecte vergelijking tussen de registratiestudies van liso-cel (TRANSFORM) en axi-cel (ZUMA-7). In beide studies werd de interventie (liso-cel in TRANSFORM, axi-cel in ZUMA-7) vergeleken met *standard of care (SOC)* bij primair refractair DLBCL of bij recidief DLBCL binnen 12 maanden na het afronden van de eerstelijnsbehandeling. Patiënten werden geïncludeerd als ze fit genoeg waren voor ASCT. Voor de effectiviteitsgegevens is in beide studies uitgegaan van de *intention to treat* (ITT) populatie. De studieopzet van de registratiestudies verschilt op een aantal aspecten die mogelijk van invloed zijn op de interpretatie van de resultaten. Deze aspecten zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2. Verschillen in studieopzet TRANSFORM (liso-cel) en ZUMA-7 (axi-cel).

	TRANSFORM (liso-cel)	**ZUMA-7 (axi-cel)**
Vergelijkende behandeling	3 cycli chemo-immuuntherapie*, gevolgd door hooggedoseerde chemotherapie en ASCT	2 -3 cycli chemo-immuuntherapie *, gevolgd door hooggedoseerde chemotherapie en ASCT
Overbruggingstherapie	1 cyclus chemo-immuuntherapie	Alleen glucocorticoïd
Cross-over mogelijk?	Ja, van tevoren gespecificeerd in protocol	Ja, maar niet gepland
Mediane tijd tussen leukaferese en productuitgifte	26 dagen	16 dagen
Mediane follow-up primaire analyse	17,5 maanden	47,2 maanden

ASCT = autologe stamceltransplantatie. *Chemo-imuuntherapie in TRANSFORM: R-ICE, R-DHAP, R-GDP. Chemo-immuuntherapie in ZUMA-7: R-ICE, R-DHAP, R-GDP, R-DHAX, R-ESHAP.

In totaal werden 184 patiënten geïncludeerd in TRANSFORM (92 patiënten in beide groepen). Van de 92 patiënten in de liso-cel arm, ontvingen er 89 liso-cel infusie (97,8%), waarvan 58 patiënten (63%) tevens overbruggingstherapie hadden ontvangen. Van de 92 patiënten in de SOC arm ontvingen er 91 chemotherapie volgens protocol, waarvan 43 (47%) ASCT ontvingen. Verder waren er 61 patiënten (66%) in de SOC arm die goedgekeurd waren voor cross-over naar de liso-cel arm. Hiervan ontvingen 57 patiënten liso-cel als derdelijns behandeling. Voor ZUMA-7 geldt dat er in totaal 359 patiënten gerandomiseerd werden, waarvan 180 patiënten ingedeeld waren voor behandeling met axi-cel en 170 (94%) uiteindelijk axi-cel hebben ontvangen. In de axi-cel arm ontvingen 65 patiënten (36%) overbruggingstherapie. Voor SOC waren 179 patiënten ingedeeld, waarvan 64 patiënten (36%) ASCT kregen. Verder ontving 56% van de patiënten in de SOC-arm uiteindelijk ook axi-cel in de 3e lijn. Tabel 3 toont een overzicht van de behaalde OS effecten in beide studies.

Tabel 3. Overzicht behaalde resultaten in TRANSFORM (liso-cel) en ZUMA-7 (axi-cel).

Uitkomst	TRANSFORM			ZUMA-7		
	Liso-cel (n=92)	SOC (n=92)	Verschil	Axi-cel (n=180)	SOC (n=179)	Verschil
Aantal events	28/92 (30%)	38/92 (41%)	11%	82/180 (45,6%)	95/179 (53,1%)	7,5%
Mediane OS	NB [29,5 – NB]	29,9 maanden [17,9 – NB]	HR 0,72 [0,443 –1,183]	NB [28,6 – NB]	31,1 maanden [17,1 – NB]	HR 0,73 [0,54 – 0,98]

NB: niet bereikt. [95%-BI]: 95%-betrouwbaarheidsinterval.

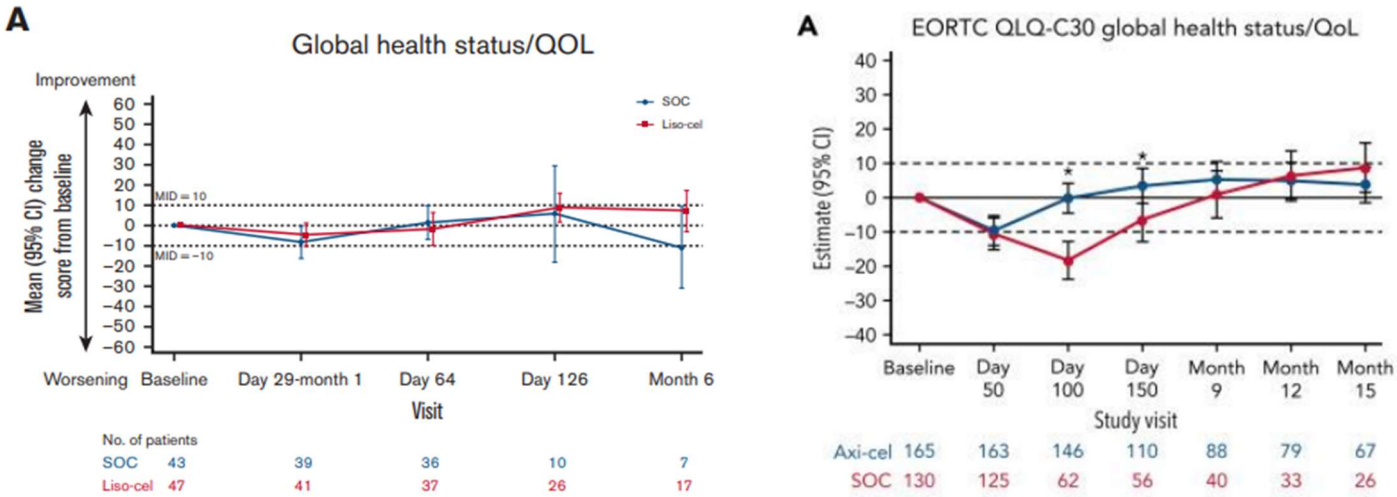
Over het algemeen zijn de behaalde resultaten voor OS bij behandeling met liso-cel en axi-cel in de registratiestudies vergelijkbaar. De mediane follow-up voor de primaire analyse in TRANSFORM is beduidend korter, maar ook op de kortere termijn is er een verschil waarneembaar tussen de interventie- en controle-arm. Bovendien zijn er (ongepubliceerde) langeretermijn data beschikbaar, welke beschreven worden in de overige overweging. In beide studies was de overleving in de SOC arm langer dan historisch bekend was voor de toegediende behandelingen. Dit kan verklaard worden door de hoge mate van cross-over in beide studies.

Conclusie: Ongeacht de genoemde verschillen in de registratiestudies, concludeert het Zorginstituut op basis van bovenstaande resultaten dat zowel liso-cel als axi-cel een klinisch relevant verschil in overleving hebben ten opzichte van SOC.

Kwaliteit van leven[8, 3]

In TRANSFORM (liso-cel) is de kwaliteit van leven gemeten aan de hand van de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – 30 items* (EORTC QLQ-C30) en de *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma subscale* (FACT-lymS). Patiënten met ingevulde kwaliteit van leven gegevens bij baseline en die minimaal 1 postbaseline meting hadden, werden meegenomen voor het bepalen van de kwaliteit van leven effecten van liso-cel (47 patiënten) ten opzichte van SOC (43 patiënten). In ZUMA-7 (axi-cel) werd de kwaliteit van leven gemeten aan de hand van de EORTC QLQ-C30 en de EQ-5D-5L. Omdat de EORTC QLQ-C30 in beide studies is afgenomen, en de FACT-lymS en EQ-5D-5L alleen in de respectievelijke studies voor liso-cel of axi-cel, worden hier alleen de resultaten van de EORTC QLQ-C30 in TRANSFORM en ZUMA-7 met elkaar vergeleken.
In TRANSFORM was de gemiddelde verbetering in globale gezondheidsstatus 3,0 [95%-BI: -3,6 – 9,7] tussen liso-cel en SOC van baseline tot dag 126. Vanaf dag 126 tot 6 maanden (het laatste meetpunt voor de kwaliteit van leven) werd het verschil in gemiddelde verbetering tussen liso-cel en SOC echter groter, zoals ook weergegeven in figuur 1. In ZUMA-7 was de gemiddelde verbetering in globale gezondheidsstatus 18,1 [95%-BI: 12,3-23,9] tussen axi-cel en SOC van baseline tot dag 100. Het verschil wordt daarna echter kleiner over de tijd. Het verschil in EORTC QLQ-C30-score tussen axi-cel en SOC lijkt groter dan het gemeten verschil tussen liso-cel en SOC. De resultaten zijn echter lastig te vergelijken vanwege verschillen in o.a. follow-upduur, patiëntkarakteristieken en aantal patiënten wat de vragenlijsten heeft ingevuld. Over het algemeen is er in beide studies sprake van een verbetering in kwaliteit van leven voor de interventie (liso-cel, dan wel axi-cel) ten opzichte van SOC.

Conclusie: Er zijn geen aanwijzingen dat er klinisch relevante verschillen bestaan in het effect op de kwaliteit van leven tussen liso-cel en axi-cel ten opzichte van SOC.



Figuur 1. KvL in TRANSFORM (links)[8] en ZUMA-7 (rechts)[9] op basis van EORTC QLQ-C30. De observatieperiode is langer in ZUMA-7 en de kleuren van de grafieken zijn omgekeerd.

3.1.1 *Overige overwegingen*

Overige studies

Zoals in de hoofdanalyse is beschreven, zijn er langeretermijndata voor liso-cel aangeleverd door de registratiehouder. De mediane follow-up in de update bedraagt 33,9 maanden (data cut-off 23 oktober 2023). Ook bij een langere follow-up is de mediane OS niet bereikt in de liso-cel arm [95%-BI: 42,8 – niet bereikt]. De bijbehorende HR voor de mediane OS tussen liso-cel en SOC is in de update 0,76 [95%-BI: 0,48 – 1,19]. De OS na 3 jaar wordt geschat op 62,8% [95%-BI:52,7-72,9] voor liso-cel en 51,8% [95%-BI: 41,2-62,4] voor SOC. Het absolute verschil is 11%. In ZUMA-7 was de geschatte overlevingskans na 4 jaar 54,6% (95%- BI: 47,0% - 61,6%) met axi-cel en 46,0% (95%-BI 38,4% - 53,2%) met SOC. Het absolute verschil in geschatte overleving na 4 jaar was daarmee 8,6%.[3] Deze resultaten onderschrijven dat er geen klinisch relevante verschillen tussen liso-cel en axi-cel lijken te bestaan in de beoogde populatie.

Omdat er geen direct of indirect vergelijkende studie is gepubliceerd waarin liso-cel en axi-cel met elkaar worden vergeleken bij patiënten met DLBCL in de 2e lijn, heeft de registratiehouder een naïeve en gematchte indirecte vergelijking uitgevoerd (MAIC). Deze is echter niet gepubliceerd maar aangeleverd in de vorm van een clinical study report, en wordt daarom alleen als ondersteunend bewijs meegenomen. In de naïeve vergelijking van de registratiehouder bleken de patiëntpopulaties noemenswaardig te verschillen in leeftijd, ECOG-status en de aanwezigheid van centraal zenuwstelsel (CZS)-betrokkenheid. Patiënten in de TRANSFORM-studie hadden een hogere gemiddelde leeftijd en ECOG-status, en er was in 2,2% van de patiënten sprake van CZS-betrokkenheid, waar dat in ZUMA-7 een exclusiecriterium was. Over het algemeen zijn de patiënten in de TRANSFORM-studie er daarmee slechter aan toe. Daarentegen was in de TRANSFORM-studie overbrugging met chemo-immuuntherapie toegestaan, waar dat in ZUMA-7 alleen met een glucorcorticoïde mogelijk was. Het is dus lastig te beoordelen of de slechtere gezondheidsstatus van de patiënten in TRANSFORM invloed heeft gehad op de uitkomsten. Verder was er na matching en weging nog steeds een noemenswaardig verschil in ECOG-status (*standardized mean difference (SMD)* 0,2080) in het nadeel van TRANSFORM. Ondanks de verschillen in patiëntenpopulaties en studieopzet, was er geen statistisch significant of klinisch relevant verschil gevonden tussen de effecten van liso-cel en axi-cel.

Studie bij niet-ASCT fitte patiënten

In de beoordeling van axi-cel heeft het Zorginstituut beschreven dat er vanuit de beroepsgroep mogelijk een bredere inzetbaarheid wordt gezien van CAR T-behandelingen in de 2e lijn bij DLBCL.[3] Dit had specifiek betrekking op de patiënten met recidief of refractair DLBCL binnen 12 maanden na voltooiing van de eerstelijns behandeling die niet fit genoeg zijn voor ASCT. De beroepsgroep stelde daarbij dat de fitheidscriteria voor ASCT niet zouden moeten gelden voor het in aanmerking komen voor een CAR T-behandeling in de 2e lijn. Bovendien is in de registratiestudies van de CAR T's een hoge mate van cross-over gezien vanuit de SOC arm, waaronder ook patiënten die geen ASCT hebben gehad. De registratiehouder van axi-cel bepleitte toen dat er te weinig gegevens waren om de indicatie uit te breiden

naar deze patiëntengroep. Anders dan bij axi-cel, is voor liso-cel een aparte enkelarmige open-label studie uitgevoerd in de patiëntenpopulatie die niet fit genoeg zijn voor ASCT, de PILOT studie.[10] In de PILOT studie werden 74 patiënten geafereerd, waarvan 61 (82,4%) uiteindelijk liso-cel ontvingen. De mediane leeftijd in de studiepopulatie was 74 jaar [Interkwartielrange (IQR): 70 – 78 jaar) en 26% van de patiënten had een ECOG-status van 2. Van de patiënten die een liso-cel infusie hadden ontvangen, hadden er 32 (52%) ook overbrugginstherapie ontvangen. Na een mediane follow-up van 17,6 maanden was de mediane OS nog niet bereikt [95%-BI: 17,28 – niet bereikt]. Bij de patiënten die een complete respons hadden behaald (33/61, 54%), was de mediane progressievrije overleving 22,6 maanden [95%-BI: 12,98 – niet bereikt]. Mogelijk is liso-cel dus ook effectief bij patiënten die wel fit genoeg zijn voor CAR-T, maar niet voor ASCT. De registratiehouder vraagt echter geen vergoeding aan voor deze populatie.

3.2 Ongunstige effecten

De ongunstige effecten van CAR T-behandelingen zijn uitgebreid aan bod gekomen in de eerdere beoordelingen van de betreffende behandelingen door het Zorginstituut. Bij behandeling met CAR T's komen het cytokine release syndroom (CRS), neutropenie, anemie, trombocytopenie en leukopenie vaak voor. Deze kunnen ook ernstig zijn. Er zijn geen nieuwe interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten aan het licht gekomen in de 2e lijnsbehandeling van DLBCL. Voor een uitgebreide uiteenzetting van de ongunstige effecten wordt verwezen naar het FT-rapport van axi-cel in de beoogde populatie, en het FT-rapport van liso-cel in de 3e lijnsbehandeling.[1-3] Het Zorginstituut concludeert op basis van de gegevens dat er geen klinisch relevante verschillen bestaan in de veiligheidsprofielen van liso-cel en axi-cel.

Tabel 2: Ongunstige effecten van liso-cel vergeleken met axi-cel bij de 2e lijnsbehandeling van R/R DLBCL.[1, 11]

	liso-cel	axi-cel
meest frequent	Neutropenie (71%), anemie (45%), CRS (45%), trombocytopenie (43%)	CRS (92%), encefalopathie (49%), infecties (45%)
ernstig (≥5%)	CRS (12%)	CRS (17%), encefalopathie (16%), infectie door een onbekende pathogeen (8%)*, koorts (6%), virale infecties (5%)

*Komt ook voor bij liso-cel, maar bij <5% van de blootgestelde populatie.

<u>Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten</u>[5, 3]
In TRANSFORM en ZUMA-7 zijn geen ernstige interventiegerelateerde (*treatment related*) ongunstige effecten gerapporteerd. Wel zijn de ernstige *treatment emergent* (TE) ongunstige effecten beschreven. In TRANSFORM was er bij 44/92 (48%) patiënten in de liso-cel arm sprake van een ernstig TE ongunstig effect en bij 45/91 (49%) patiënten in de SOC-arm. In ZUMA-7 was er bij 95/170 (56%) patiënten in de axi-cel arm sprake van een ernstig TE ongunstig effect en bij 78/168 (46%) patiënten in de SOC-arm. Er lijkt een numeriek verschil in ernstige TE ongunstige effecten in het voordeel van liso-cel. De klinische relevantie en de statistische significantie is door een gebrek aan direct vergelijkende data echter niet te bepalen.

<u>Conclusie:</u> Het Zorginstituut acht het aannemelijk dat er geen klinisch relevant verschil bestaat in de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten tussen liso-cel en axi-cel.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Het Zorginstituut beoordeelt in dit rapport de waarde van liso-cel ten opzichte van axi-cel bij de behandeling van volwassen patiënten met DLBCL, HGBCL, PMBCL en FL3B die een recidief hebben of refractair zijn binnen 12 maanden na het voltooien van eerstelijnschemotherapie.

Het effect van liso-cel en axi-cel is onderzocht in gerandomiseerde open-label, actief gecontroleerde klinische studies; TRANSFORM voor liso-cel en ZUMA-7 voor axi-cel. In de recente beoordeling van axi-cel is de ZUMA-7 studie reeds uitgebreid beschreven. Beide klinische studies laten een gunstig effect op de overleving zien ten opzichte van de standaardbehandeling. De standaardbehandeling in beide studies is een combinatie van immuun-chemotherapie, eventueel gevolgd door hooggedoseerde chemotherapie en ASCT. Volgens de herziene Nederlandse behandelrichtlijn is de aanbevolen behandeling van DLBCL in de 2^{e} lijn bij ASCT-fitte patiënten CAR T. Echter, op dit moment is alleen axi-cel geregistreerd en positief beoordeeld voor de beoogde populatie. Axi-cel wordt overigens nog niet vergoed voor deze indicatie.

Er zijn geen direct of indirect vergelijkende studies gepubliceerd waarin liso-cel en axi-cel met elkaar worden vergeleken. Daarom zijn de registratiestudies van beide behandelingen naïef met elkaar vergeleken door het Zorginstituut. De mediane OS voor de interventiegroep was in beide studies niet bereikt. Ook wanneer een ongepubliceerde update van de gegevens uit de TRANSFORM studie naast de primaire analyse van ZUMA-7 wordt gelegd, is de richting van het effect gelijk. Op de kwaliteit van leven laten beide behandelingen een verbetering zien in de EORTC QLQ-C30 vragenlijst, maar het is onduidelijk of dit effect op de langere termijn aanhoudt. Ook op dit vlak zijn de effecten van beide behandelingen vergelijkbaar. Voor de ongunstige effecten geldt dat er in beide studies geen nieuwe ongunstige effecten zijn gemeld. Er lijkt een numeriek verschil in de incidentie van ernstige TE ongunstige effecten in het voordeel van liso-cel te bestaan, maar door een gebrek aan direct vergelijkende studies valt de klinische relevantie of statistische significantie van dit verschil niet te bepalen. Het Zorginstituut acht het aannemelijk dat er geen klinisch relevante verschillen bestaan in ongunstige effecten tussen liso-cel, dan wel axi-cel ten opzichte van SOC.

De studieopzet van TRANSFORM en ZUMA-7 verschilt op een aantal aspecten, waaronder het type toegestane overbruggingstherapie en de follow-up duur van de primaire analyse. Een ongepubliceerde MAIC die is uitgevoerd door de registratiehouder van liso-cel laat verder ook zien dat de baselinekarakteristieken van de patiënten uit de registratiestudies van liso-cel en axi-cel op een aantal aspecten noemenswaardig verschillen (waaronder leeftijd en ECOG-status). Deze verschillen bemoeilijken de vertaalbaarheid van de gevonden effecten naar de Nederlandse behandelpraktijk. Tegelijkertijd laat de MAIC van de registratiehouder ook zien dat de uitkomsten van liso-cel en axi-cel op de OS niet statistisch significant of klinisch relevant verschillen, ongeacht of de effecten naïef of gematcht naast elkaar worden gelegd. Gezien het vergelijkbare werkingsmechanisme van de behandelingen is het tevens aannemelijk dat er geen aanzienlijke verschillen bestaan tussen de gevonden effecten. Bovendien heeft het Zorginstituut liso-cel en axi-cel in de 3^{e} lijn beoordeeld voor R/R DLBCL. Hier werd ook een gelijke waarde geconstateerd. Ten slotte wordt in de Nederlandse behandelrichtlijn geen onderscheid gemaakt in de CAR T-behandelingen die in de 2^{e} lijn kunnen worden ingezet bij R/R DLBCL. Alles tezamen genomen heeft het Zorginstituut daarmee voldoende vertrouwen in het effect van liso-cel en axi-cel ten opzichte van de voorgaande 2^{e} lijnsbehandeling, bestaande uit chemo-immuuntherapie, eventueel gevolgd door hooggedoseerde chemotherapie en ASCT.

4.2 Eindconclusie

Liso-cel bij behandeling van fitte volwassen patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), hooggradig B cellymfoom (HGBCL), primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom graad 3B (FL3B) die een recidief hebben of refractair zijn binnen 12 maanden na het voltooien van eerstelijns chemo-immuuntherapie en in de tweede lijn in aanmerking komen voor ASCT voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Op basis van de beschikbare gegevens concludeert het Zorginstituut dat liso-cel een gelijke waarde heeft ten opzichte van axi-cel.

Literatuur

1. EMA (2023). SmPC liso-cel. Retrieved 23 september, 2024, from https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/breyanzi.
2. Nederland Z (2024). Advies - vergoed lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. Retrieved 23 september, 2024, from https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/04/11/pakketadvies-lisocabtagene-maraleucel-breyanzi.
3. Nederland Z (2024). Advies - uitbreiding vergoeding axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. Retrieved 23 september, 2024, from https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/06/26/pakketadvies-axicabtagene-ciloleucel-yescarta-voor-de-behandeling-van-lymfeklierkanker.
4. (NVvH) NVvH (2023). Behandelrichtlijn DLBCL. Retrieved 23 september, 2024, from https://publicatie.hematologienederland.nl/richtlijnen/diffuus-grootcellig-b-cel-non-hodgkin-lymfoom/#634a99caba7a1.
5. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. Blood 2023; 141: 1675-84. via 10.1182/blood.2022018730.
6. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. New England Journal of Medicine 2022; 386: 640-54. via doi:10.1056/NEJMoa2116133.
7. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. New England Journal of Medicine 2023; 389: 148-57. via doi:10.1056/NEJMoa2301665.
8. Abramson JS, Johnston PB, Kamdar M, et al. Health-related quality of life with lisocabtagene maraleucel vs standard of care in relapsed or refractory LBCL. Blood Advances 2022; 6: 5969-79. via 10.1182/bloodadvances.2022008106.
9. Elsawy M, Chavez JC, Avivi I, et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. Blood 2022; 140: 2248-60. via 10.1182/blood.2022015478.
10. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. The Lancet Oncology 2022; 23: 1066-77. via 10.1016/S1470-2045(22)00339-4.
11. EMA (2024). SmPC axi-cel. Retrieved 8 oktober, 2024, from https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta#overview.

Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van liso-cel (Breyanzi®) voor de behandeling van volwassen patiënten met DLBCL, HGBCL, PMBCL en FL3B, die binnen 12 maanden na voltooiing van de eerstelijns chemo-immuuntherapie een recidief hebben of refractair zijn

Voor beoordeling in het kader van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Definitief | 3 december 2024

30

Colofon

Zaaknummer	2024006338
Volgnummer	2024036155
Contactpersoon	Mevr. drs. N. Stam, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) NStam@zinl.nl
Auteur(s)	mw. I.J. Buiter
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Team	Geneesmiddelen
Fabrikant	Bristol Myers Squibb (BMS)

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
1	**Inleiding**	**4**
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	**Uitgangspunten**	**6**
2.1	Aantal patiënten	6
2.1.1	Marktpenetratie	6
2.1.2	Verdeling axi-cel en liso-cel	6
2.2	Substitutie	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	7
2.3.1	Kosten liso-cel	7
2.3.2	Kosten axi-cel	8
2.3.3	Kosten chemotherapieën voorafgaand aan ASCT	8
2.4	Aannames	8
3	**Budgetimpact**	**9**
3.1	Base-case: 90% axi-cel, 10% liso-cel	9
3.2	Scenario-analyse: 100% liso-cel	12
4	**Conclusie**	**14**
5	**Referenties**	**15**

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van lisocabtagene maraleucel (liso-cel) (Breyanzi®) in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

Op 29 mei 2024 heeft het Zorginstituut haar pakketadvies gepubliceerd met betrekking tot axicabtagene ciloleucel (axi-cel) (Yescarta®) voor de tweedelijns behandeling van patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL), en hooggradig B-cellymfoom (HGBCL) die in aanmerking komen voor ASCT. Het advies luidde dat axi-cel bij deze indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de standaard behandeling, waaronder behandeling met ASCT. Ten tijde van het schrijven van deze BIA is axi-cel voor de tweede lijn echter nog geen vergoede zorg. Liso-cel zal dezelfde plek innemen in het behandellandschap als axi-cel. Omdat de budgetimpact van liso-cel veelal overeen zal komen met de zeer recent gepubliceerde BIA van axi-cel, wordt er in dit rapport gefocust op de intrede van beide middelen.

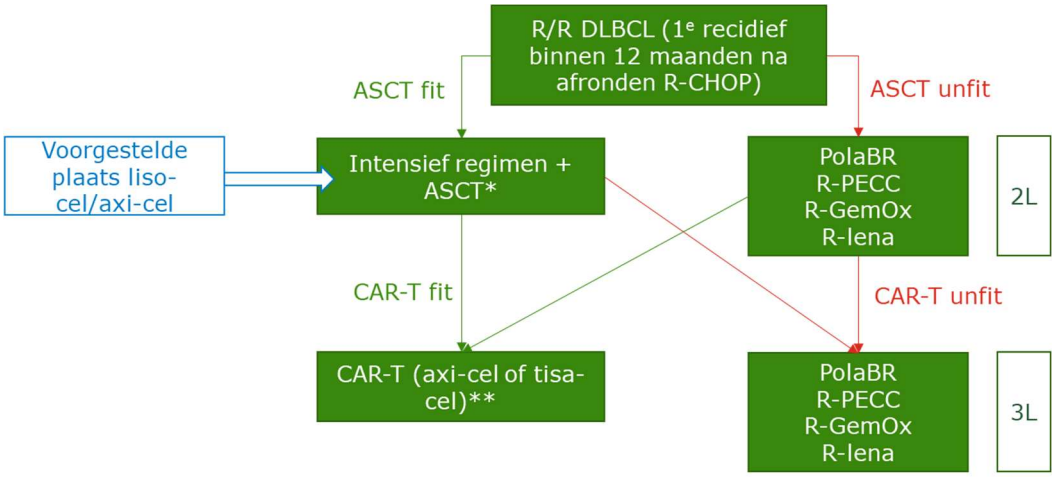
1.1 Geregistreerde indicatie

Op 28 april 2023 is liso-cel geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), hooggradig B-cellymfoom (HGBCL), primair mediastinaal grootcellig B-cellymfoom (PMBCL) en folliculair lymfoom van graad 3B (FL3B), die binnen 12 maanden na voltooiing van de eerstelijns chemo-immuuntherapie een recidief hebben of refractair zijn.[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Liso-cel zal dezelfde plaats in het behandellandschap innemen als axi-cel. Het gaat dus specifiek om inzet bij relatief fitte patiënten die in de tweede lijn in aanmerking komen voor ASCT. Het behandelalgoritme en de voorgestelde plaats staan dan ook uitgebreid omschreven in de recent gepubliceerde BIA van axi-cel.[1] De voorgestelde plaats van liso-cel staat schematisch weergegeven in figuur 1.

Figuur 1: Versimpeld behandelschema R/R DLBCL en voorgestelde plaats van liso-cel/axi-cel.



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

*** Indien axi-cel of liso-cel in de tweede lijn is toegediend is er geen herbehandeling met een CAR-T in de derde lijn mogelijk.*

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

In de BIA van axi-cel werd uitgegaan van een incidentie van 1.625 nieuwe DLBCL diagnoses per jaar.[2] De beroepsgroep had aangegeven dat 7,6% van de incidente patiënten vervolgens in de tweede lijn terecht komt. Vervolgens zou 65% in aanmerking komen voor axi-cel (op basis van het criterium 'fit voor ASCT'). In totaal zouden **81 patiënten** (1.625*7,6%*65%) in aanmerking komen voor axi-cel in de tweede lijn.

Voor liso-cel zou hier in potentie nog een enkele patiënt met FL3B bij kunnen komen. In de TRANSFORM studie betrof dit 0,5% van de patiënten.[3] Op een totaal aantal van 81 patiënten per jaar zou dat gemiddeld minder dan 1 patiënt per jaar zijn (81*0,005 = 81,405). Daarnaast blijkt er in de praktijk geen onderscheid te worden gemaakt tussen FL3B en DLBCL bij de behandeling.

2.1.1 Marktpenetratie

In de BIA van axi-cel werd een marktpenetratie van 80% aangenomen in jaar 1, 2 en 3 op basis van een inschatting van de beroepsgroep. Dit betekent dat er jaarlijks 65 patiënten zullen starten met axi-cel (81*80%) of liso-cel (81,405*80%).

Er dienen daarnaast nog een aantal correctiefactoren toegepast, omdat niet alle patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met axi-cel ook het hele traject zullen doorlopen. Het traject kent namelijk verschillende stappen tot aan infusie met axi-cel (of liso-cel): leukaferese (weghalen van T-cellen uit het bloed), overbruggingstherapie (optioneel tussen leukaferese en infusie) en lymfodepletie-chemotherapie (voorafgaand aan infusie).

In de BIA van axi-cel heeft het Zorginstituut heeft op basis van de ZUMA-7 studie (registratiestudie van axi-cel) aangenomen dat 95,6% van de patiënten die aanmerking komen voor een behandeling met axi-cel gebruik zal maken van lymfodepletie-chemotherapie bestaande uit een combinatie van fludarabine en cyclophosphamide.[4] Daarnaast werd aangenomen dat ongeveer 91% van de patiënten een infusie met axi-cel krijgt na positieve beoordeling door de landelijke tumorboard.[5] Tevens werd aangenomen dat 78% van de patiënten een overbruggingstherapie zou ontvangen.[5] In de BIA van axi-cel is aangenomen dat 78% van de patiënten die positief werden beoordeeld door de landelijke tumorboard overbruggingstherapie kregen. Bij nader inzien blijkt het te gaan om 78% van de patiënten die die een infusie kregen met axi-cel. Het daadwerkelijke percentage patiënten die een overbruggingstherapie kreeg, ligt dus op 71% (78% * 91%), wat in deze BIA is gecorrigeerd.

Voor liso-cel wordt op basis van de TRANSFORM studie (registratiestudie van liso-cel) aangenomen dat 98% lymfodepletie-chemotherapie krijgt. Daarnaast wordt, net als bij axi-cel, aangenomen dat 71% van de patiënten een overbruggingstherapie ontvangt en 91% uiteindelijk een infusie krijgt met liso-cel.[5]

2.1.2 Verdeling axi-cel en liso-cel

Op dit moment kunnen R/R DLBCL patiënten in de derde lijn ook al een behandeling met een CAR-T krijgen. Op dit moment worden alleen axi-cel en tisagenlecleucel (tisa-cel) (Kymriah®) vergoed voor patiënten in de derde lijn. Uit de declaratiedata blijkt dat axi-cel in ongeveer 90% van de gevallen wordt voorgeschreven, en tisa-cel in ongeveer 10% van de gevallen.[6] Het Zorginstituut verwacht dat (indien axi-cel beschikbaar komt) axi-cel ook in de tweede lijn de voorkeur zal hebben. Een verdeling waarin 90% van de patiënten axi-cel (n=58) en 10% liso-cel (n=7) krijgen in de tweede lijn zal daarom de base-case zijn voor deze BIA. Indien axi-cel niet beschikbaar komt in de tweede lijn, wordt in een scenario uitgegaan van de situatie waarin 100% van de patiënten (n=65) liso-cel zal krijgen.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met liso-cel

	Axi-cel	Liso-cel
Aantal patiënten die jaarlijks in aanmerking komen	81	
Marktpenetratie (80%)	65	
Verdeling 90% axi-cel, 10% liso-cel		7
Totaal aantal patiënten lymfodepletie-chemotherapie, n(%)	**56 (95,6%)**	**6 (98%)**
Totaal aantal patiënten overbruggingstherapie, n(%)	**41 (71%)**	**5 (71%)**
Totaal aantal patiënten met infusie, n(%)	**53 (91%)**	**6 (91%)**

2.2 Substitutie

Zoals vermeld in de BIA van axi-cel, worden axi-cel en liso-cel gesubstitueerd door platina-gebaseerde re-inductie therapie: R-DHAP, R-GDP, en R-ICE. In de Nederlandse praktijk is de verdeling van de drie therapieën ongeveer als volgt: 60% krijgt R-DHAP, 30% R-GDP en 10% R-ICE.

Patiënten die volledig of gedeeltelijk responderen op platina-gebaseerde re-inductie therapieën stappen doorgaans over op een hoge dosis chemo-immunotherapie. Het meest gebruikte conditioneringsschema in Nederland is BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine en melfalan).[7] Het doel van deze hoge dosis chemo-immunotherapie is om de patiënt klaar te maken voor de ASCT. Veel patiënten zijn niet (meer) fit genoeg voor deze hoge dosis chemotherapie. In de Nederlandse praktijk gaat dit om ongeveer 65% van de patiënten. Deze patiënten komen dus niet meer in aanmerking voor deze chemotherapie en de uiteindelijke stamceltransplantatie. Dit wordt ook in deze BIA meegenomen.

De overige kosten van stamceltransplantatie (d.w.z. het stimuleren, oogsten, transplanteren, de ziekenhuisopname, de controle en de monitoring) worden in deze BIA niet meegenomen omdat het geen geneesmiddelkosten zijn.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

2.3.1 Kosten liso-cel

In tabel 2 staan de totale geneesmiddelkosten van een liso-cel behandeling beschreven. De kosten van een liso-cel behandeling bedragen €310.650,00 per patiënt (Z-index november 2024). Deze kosten worden in de praktijk alleen in rekening gebracht als de patiënt het middel daadwerkelijk krijgt toegediend. De kosten voor lymfodepletie-chemotherapie werden in de BIA van axi-cel berekend op €772,95 per patiënt.[1] De gemiddelde kosten per patiënt voor een overbruggingstherapie werden berekend op €1.481,84.[1]

Tabel 2: Totale kosten liso-cel behandeling

	Kosten
AIP	€ 310.650
Lymfodepletie-chemotherapie	€ 772,95
Overbruggingstherapie	€ 1.481,84
Totaal	€ 312.904,78

2.3.2 Kosten axi-cel

In tabel 3 staan de totale geneesmiddelkosten van een axi-cel behandeling beschreven.[1]

Tabel 3: Totale kosten axi-cel behandeling

	Kosten
AIP	€ 327.000
Lymfodepletie-chemotherapie	€ 772,95
Overbruggingstherapie	€ 1.481,84
Totaal	€ 329.254,78

De totale overige kosten omvatten kosten voor leukaferese, kosten van ziekenhuisopname, toedieningskosten, en kosten voor controle en monitoring. Deze worden door de registratiehouder van axi-cel geschat op € 69.785,72 per patiënt. Deze schatting is gebaseerd op een berekening die de registratiehouder heeft laten uitvoeren waarin een gewogen gemiddelde van meerdere DBC tarieven gebruikt wordt. Deze totale som van kosten zijn ook van toepassing voor liso-cel. Echter worden deze kosten in de BIA niet meegenomen omdat dit geen geneesmiddelkosten betreffen.

2.3.3 Kosten chemotherapieën voorafgaand aan ASCT

In tabel 4 staan de geneesmiddelkosten voor een behandeling met ASCT. Uitgaande van de verdeling van re-inductie therapieën van 60% R-DHAP, 30% R-GDP, 10% R-ICE waren de gemiddelde kosten van re-inductie therapie berekend op € 6.348,56 per patiënt (= € 6.607,29 * 60% + € 5.213,37 * 30% + € 8.201,73 * 10%). Deze kosten worden toegekend voor alle patiënten. De gemiddelde kosten voor de hoge dosis chemo-immunotherapie (BEAM) kwamen in de BIA van axi-cel uit op €6.548,64 per patiënt.[1] Deze kosten worden gemaakt indien patiënten in aanmerking komen voor ASCT en worden toegekend aan 35% van de patiënten.

Tabel 4: Totale kosten re-inductie en hoge dosis chemotherapie

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

De overige kosten voor ASCT (d.w.z. het stimuleren, oogsten, transplanteren, de ziekenhuisopname, de controle en de monitoring) worden in de BIA niet meegenomen omdat dit geen geneesmiddelkosten betreffen. Deze kosten worden door de registratiehouder van axi-cel vastgesteld op € 55.835,91. Dit is op basis van een gewogen gemiddelde van meerdere DBC-tarieven.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de aannames die zijn gemaakt in de BIA van axi-cel.[1] De extra aanname die in deze BIA nog is gemaakt is de marktverdeling tussen liso-cel en axi-cel. In de base-case wordt uitgegaan van een marktverdeling van 90% voor axi-cel en 10% voor liso-cel.

3 Budgetimpact

3.1 Base-case: 90% axi-cel, 10% liso-cel

In tabel 5 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer liso-cel aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van volwassen patiënten met DLBCL, HGBCL, PMBCL en FL3B, die binnen 12 maanden na voltooiing van de eerstelijns chemo-immuuntherapie een recidief hebben of refractair zijn. Hierbij is rekening gehouden met een marktverdeling van 90% voor axi-cel en 10% voor liso-cel.
In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van liso-cel en axi-cel samen bedraagt € 19.311.501,97 per jaar**.** Rekening houdend met substitutie, bedraagt de gezamenlijke budgetimpact € 18.748.197 per jaar.

Tabel 5: Budgetimpact

			Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Liso-cel (10%)					
Lymfodepletie (98%)	Aantal patiënten	6	€ 4.933,08	€ 4.933,08	€ 4.933,08
	Kosten per patiënt	€ 772,95			
Overbruggingstherapie (78%)	Aantal patiënten	5	€ 6.849,81	€ 6.849,81	€ 6.849,81
	Kosten per patiënt	€ 1.481,84			
Liso-cel infusie (97%)	Aantal patiënten	6	€ 1.841.000,12	€ 1.841.000,12	€ 1.841.000,12
	Kosten per patiënt	€ 310.650			
Totale kosten per jaar liso-cel (alleen geneesmiddelkosten)			**€ 1.852.783,02**	**€ 1.852.783,02**	**€ 1.852.783,02**
Axi-cel (90%)					
Lymfodepletie (95,6%)	Aantal patiënten	56	€ 43.094,99	€ 43.094,99	€ 43.094,99
	Kosten per patiënt	€ 772,94			
Overbruggingstherapie (78%)	Aantal patiënten	41	€ 61.341,56	€ 61.341,56	€ 61.341,56
	Kosten per patiënt	€ 1.481,84			
Axi-cel infusie (91%)	Aantal patiënten	53	€ 17.354.282,40	€ 17.354.282,40	€ 17.354.282,40
	Kosten per patiënt	€ 327.000			
Totale kosten per jaar axi-cel (alleen geneesmiddelkosten)			**€ 17.458.718,95**	**€ 17.458.718,95**	**€ 17.458.718,95**
Macrokostenbeslag liso-cel + axi-cel			**€ 19.311.501,97**	**€ 19. 311.501,97**	**€ 19. 311.501,97**
Chemotherapieën voorafgaand aan ASCT					

Re-inductie chemotherapie (100%)	Aantal patiënten	65	€ 411.386,69	€ 411.386,69	€ 411.386,69
	Kosten per patiënt	€ 6.348,56			
Hoge dosis chemotherapie (35,8%)	Aantal patiënten	23	€ 151.917,97	€ 151.917,97	€ 151.917,97
	Kosten per patiënt	€ 6.548,64			
Totale kosten chemotherapieën voorafgaand aan ASCT per jaar			€ 563.304,66	€ 563.304,66	€ 563.304,66
Budgetimpact (macrokostenbeslag - kosten ASCT)			**€ 18.748.197,31**	**€ 18.748.197,31**	**€ 18.748.197,31**

Axi-cel = axicabtagene ciloleucel; liso-cel = lisocabtagene maraleucel; ASCT = autologe stamceltransplantatie

3.2 Scenario-analyse: 100% liso-cel

In tabel 6 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer liso-cel aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd en axi-cel niet wordt vergoed. In dit geval komen dus alle 65 patiënten in aanmerking voor liso-cel.
In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van liso-cel bedraagt in dit scenario € 18.527.830,17 per jaar.
Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact € 17.964.525,51 per jaar**.**

Tabel 6: Budgetimpact scenario-analyse

			Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Liso-cel					
Lymfodepletie (98%)	Aantal patiënten	64	€ 49.330,84	€ 49.330,84	€ 49.330,84
	Kosten per patiënt	€ 772,95			
Overbruggingstherapie (78%)	Aantal patiënten	46	€ 68.498,08	€ 68.498,08	€ 68.498,08
	Kosten per patiënt	€ 1.481,84			
Liso-cel infusie (97%)	Aantal patiënten	59	€ 18.410.001,25	€ 18.410.001,25	€ 18.410.001,25
	Kosten per patiënt	€ 310.650			
Macrokostenbeslag liso-cel (alleen geneesmiddelkosten)			**€ 18.527.830,17**	**€ 18.527.830,17**	**€ 18.527.830,17**
Chemotherapieën voorafgaand aan ASC					
Re-inductie chemotherapie (100%)	Aantal patiënten	65	€ 411.386,69	€ 411.386,69	€ 411.386,69
	Kosten per patiënt	€ 6.348,56			
Hoge dosis chemotherapie (35,8%)	Aantal patiënten	23	€ 151.917,97	€ 151.917,97	€ 151.917,97
	Kosten per patiënt	€ 6.548,64			
Totale kosten chemotherapieën voorafgaand aan ASCT per jaar			**€ 563.304,66**	**€ 563.304,66**	**€ 563.304,66**
Budgetimpact (macrokostenbeslag - kosten ASCT)			**€ 17.964.525,51**	**€ 17.964.525,51**	**€ 17.964.525,51**

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er 65 fitte patiënten met DLBCL, HGBCL, PMBCL en FL3B, die binnen 12 maanden na voltooiing van de eerstelijns chemo-immuuntherapie een recidief hebben of refractair zijn en in de tweede lijn in aanmerking komen voor ASCT, gebruik gaan maken van liso-cel of axi-cel. De kosten per patiënt van een volledig voltooide behandeling met liso-cel bedragen €312.905. De kosten per patiënt van een volledig voltooide behandeling met axi-cel bedragen €329.255. Er vindt substitutie plaats van verschillende chemotherapieën die voorafgaan aan een ASCT, waarvan de kosten per patiënt per voltooide behandeling €12.898 bedragen.

In jaar 3 bedraagt het van macrokostenbeslag van liso-cel en axi-cel samen €19,3 miljoen, waarvan €1,8 miljoen is toe te rekenen aan liso-cel en €17,5 miljoen aan axi-cel. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op €18,7 miljoen.

Indien axi-cel niet beschikbaar komt en liso-cel voor alle 65 patiënten wordt toegediend bedraagt het macrokostenbeslag van liso-cel in jaar €18,5 miljoen. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op €18 miljoen.

Het Zorginstituut benadrukt dat bij de berekeningen wordt uitgegaan van lijstprijzen. Voor axi-cel is echter een kortingspercentage van ten minste 20% is geadviseerd door het Zorginstituut, wat bij een vraagprijs van €327.000 zou resulteren in een nettoprijs van maximaal €261.000 na succesvolle prijsonderhandelingen.

Omdat de BIA een schatting maakt van de geneesmiddelkosten van opname van liso-cel als tweedelijnsbehandeling behandeling zijn de kosten van ASCT buiten beschouwing gelaten. Daarnaast houdt deze BIA ook geen rekening met de extra kosten die gepaard gaan met CAR-T behandeling (bijv. leukaferese).

5 Referenties

1. ZIN. Advies - uitbreiding vergoeding axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2024: pagina's. Geraadpleegd op via https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/06/26/pakketadvies-axicabtagene-ciloleucel-yescarta-voor-de-behandeling-van-lymfeklierkanker.
2. NKR. NKR Cijfers (iknl.nl).
3. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. Blood 2023; 141: 1675-84.
4. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine 2022; 386: 640-54.
5. Spanjaart AM, Pennings ERA, Mutsaers P, et al. The Dutch CAR-T Tumorboard Experience: Population-Based Real-World Data on Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Referred for CD19-Directed CAR T-Cell Therapy in The Netherlands. Cancers (Basel) 2023; 15.
6. Zorgprisma. Zorgprisma declaratiedata - axi-cel en tisa-cel (indicatienummer 2662) 2024.
7. HOVON. Behandelrichtlijn diffuusgrootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom. 2021: pagina's. Geraadpleegd op via.