



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

**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

2023009226

Datum 17 april 2023  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel brexucabtagene autoleucel  
(Tecartus®)

**Onze referentie**  
2023009226

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over brexucabtagene autoleucel, hierna brexu-cel (Tecartus®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (r/r MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer). Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van brexu-cel in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

Het Zorginstituut adviseerde u in september 2022 om brexu-cel niet op te nemen in het basispakket. De kosteneffectiviteitsanalyse die de registratiehouder had ingediend was van onvoldoende kwaliteit waardoor het Zorginstituut u geen advies kon geven ten behoeve van eventuele prijsonderhandeling.

Inmiddels heeft de registratiehouder een aangepaste kosteneffectiviteitsanalyse ingediend, die het Zorginstituut beoordeeld heeft.

Brexu-cel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de genoemde indicatie; het middel heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de vergelijkende behandeling met chemo- of immunotherapie. Het Zorginstituut adviseert u brexu-cel op te nemen in het verzekerde pakket voor de genoemde indicatie. Op basis van de meest realistische ICER, acht het Zorginstituut een korting van ten minste 80% aangewezen. Daarbij adviseert het Zorginstituut om structurele financiering te organiseren voor het inrichten van indicatiecommissies en dataverzameling in het kader van cyclisch pakketbeheer van dure geneesmiddelen.

Wij lichten hieronder onze bevindingen en eindconclusie nader toe.

## Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Om tot een advies te komen, heeft het Zorginstituut brexu-cel beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak, en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut wordt bij de pakketbeoordelingen geadviseerd door twee onafhankelijke commissies:

- de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit; en
- de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging.

Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

## Integrale weging pakketcriteria

### *Stand van de wetenschap en praktijk*

De effectiviteit en veiligheid van brexu-cel bij volwassen patiënten met r/r MCL is onderzocht in een enkelarmige, open-label fase 2 studie (ZUMA-2). Voor het bepalen van een verschil in algehele overleving is een (gewogen) indirecte vergelijking gemaakt tussen ZUMA-2 en een retrospectief extern controlecohort (SCHOLAR-2).

Behandeling met brexu-cel resulteerde in een klinisch relevante verlenging van de algehele overleving (minstens 39 maanden versus 16 maanden op de vergelijkende behandeling). Of de kwaliteit van leven verbetert na behandeling met brexu-cel t.o.v. de vergelijkende behandeling is niet te beoordelen vanwege het ontbreken van gegevens.

Er is onzekerheid over het behandelingseffect op de algehele overleving vanwege het gebrek aan direct vergelijkend bewijs en het lage aantal geïnccludeerde patiënten. Gezien de grootte van het effect is het echter onwaarschijnlijk dat brexu-cel in de praktijk niet superieur is ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

Daarnaast speelt de setting een belangrijke rol bij de beoordeling: er is sprake van een agressief ziektebeloop en patiënten hebben vrijwel geen effectieve behandelopties meer (grote unmet medical need). Tenslotte is beter bewijs in de vorm van een gerandomiseerde studie moeilijk uitvoerbaar vanwege de zeldzaamheid van de indicatie en het gebrek aan effectieve behandelopties waar patiënten naar gerandomiseerd kunnen worden.

Behandeling met brexu-cel gaat frequent gepaard met ernstige bijwerkingen. Gezien de behandelbaarheid hiervan door het instellen van risicobeperkende maatregelen vindt het Zorginstituut de ongunstige effecten van brexu-cel acceptabel in relatie tot de ernst van de ziekte (levensbedreigend) en het effect dat met de behandeling wordt bereikt.

Brexu-cel voldoet bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of

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

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

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

refractair mantelcellymfoom (r/r MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer), aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
17 april 2023

**Onze referentie**  
2023009226

#### *Budgetimpactanalyse*

Rekening houdend met substitutie zal de toepassing van brexu-cel voor de genoemde indicatie gepaard gaan met kosten geraamd tussen de €10,6 en €11,4 miljoen in het derde jaar. Het Zorginstituut schat in dat 30 patiënten per jaar met brexu-cel voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De kosten van een eenmalige toediening van brexu-cel bedragen €360.000. De totale kosten per eenmalig behandeling komen uit op €391.115,67 (deze kosten zijn inclusief behandeling met conditioneringschemotherapie, overbruggingschemotherapie, behandeling bijwerkingen en mogelijke herbehandeling).

Er bestaat hier onzekerheid over het aantal patiënten met r/r MCL dat daadwerkelijk met brexu-cel behandeld zal worden.

#### *Kosteneffectiviteitsanalyse*

Het Zorginstituut concludeert na de herbeoordeling van de kosteneffectiviteitsanalyse dat de farmaco-economische analyse van voldoende methodologische kwaliteit is en geschikt voor besluitvorming.

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €190.993 per gewonnen QALY ten opzichte van de standaardbehandeling. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is brexu-cel niet kosteneffectief ten opzichte van de standaardbehandeling.

De registratiehouder heeft in de basecase analyse gebruik gemaakt van een bedrag hoger dan de actuele lijstprijs (€375.882,25 versus €360.000). In de basecase zijn ook de kosten van leukafereze meegenomen voor patiënten die uiteindelijk geen brexu-cel toegediend kregen. Wanneer er wordt uitgegaan van de uitkomst van de ICER afkomstig uit de basecase van €190.993 per QALY, zou de prijs van brexu-cel met 75% moeten dalen om onder de maximale referentiewaarde van €80.000 uit te komen.

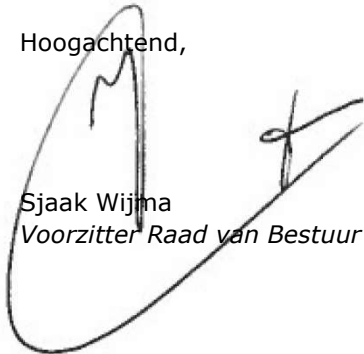
Het Zorginstituut is van mening dat een realistischere ICER wordt geschat als naast de populatie die brexu-cel heeft ontvangen ook de 6 patiënten, die wel in de studie zijn geïnccludeerd maar geen brexu-cel hebben ontvangen, mee worden genomen. Op basis van dit meer realistische scenario, waarin ook de daadwerkelijke lijstprijs is gehanteerd, komt het Zorginstituut op een ICER uit van € 201.686 per QALY. Op basis van deze berekening zal de prijs van brexu-cel met minstens 80% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY uit te komen.

#### **Eindconclusie**

Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (r/r MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer). Het middel heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de vergelijkende behandeling gezien het de algehele overleving verlengt. Er blijft onzekerheid over de exacte grootte van het effect. Het Zorginstituut adviseert u brexucabtagene autoleucel op te nemen in het verzekerde pakket voor de genoemde indicatie. Op basis van de

meest realistische ICER, acht het Zorginstituut een korting van ten minste 80% aangewezen. Daarbij adviseert het Zorginstituut om structurele financiering te organiseren voor het inrichten van indicatiecommissies en dataverzameling in het kader van cyclisch pakketbeheer van dure geneesmiddelen. In het kader van passende zorg is concentratie van zorg aangewezen.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
17 april 2023

**Onze referentie**  
2023009226

## **ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij de behandeling van mantelcellymfoom (MCL)**

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

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 10 maart 2023 gesproken over de vraag of brexucabtagene autoleucel (verder: brexu-cel) (Tecartus®) bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

### Inspraak

Tijdens de vergadering heeft patiëntenorganisatie Nederlandse Federatie Kankerpatiëntenorganisaties, mede namens patiëntenorganisatie Hematon ingesproken. Ook de fabrikant Gilead heeft gebruik gemaakt van de mogelijkheid om in te spreken. Hieronder volgt een samenvatting van hetgeen is ingebracht.

*"De patiëntenorganisatie geeft aan dat deze MCL-patiënten een slechte prognose hebben. De overleving na behandeling met brexu-cel neemt toe met ruim 2,5 jaar en bij 62% van de patiënten werd complete remissie bereikt. Vlak na de (eenmalige) behandeling zijn er bijwerkingen, soms ernstig van aard, maar de kwaliteit van leven neemt daarna snel weer toe. Patiënten worden in Nederland zorgvuldige geselecteerd door een indicatie commissie. Dat resulteert in een hoge succes rate en die ligt in Nederland mede door deze strenge selectie hoger dan in ons omringede landen. Ook de MCL-patiënten zullen door deze commissie beoordeeld worden. De ICER is met 2 ton fors boven de referentiewaarde van €80.000. De toegevoegde waarde van deze behandeling staat buiten kijf, maar prijsonderhandelingen zijn hier op zijn plaats."*

*"De fabrikant geeft aan dat het om een ingrijpende agressieve vorm van kanker gaat met een slechte prognose. Er is dus sprake van een hoge medisch noodzaak. Brexu-cel is een volledig gepersonaliseerde immuuntherapie die erop gericht is cellen van het eigen immuunsysteem van patiënten te herprogrammeren om de kankercellen te herkennen en te elimineren. Deze therapie wordt eenmalig toegediend aan MCL-patiënten, en heeft het klinische potentieel om langdurige remissies te bewerkstelligen, en mogelijk zelfs patiënten te genezen. Bij de bepaling van de ICER is geen rekening gehouden met mogelijk langdurige overleving of genezing en vormt daarmee volgens de fabrikant een overschatting. De fabrikant wil het middel spoedig beschikbaar maken voor patiënten."*

Een behandelaar heeft op verzoek van de commissie namens de beroepsgroep een aantal vragen beantwoord. De behandelaar heeft toegelicht dat de gemiddelde leeftijd van patiënten met deze aandoening weliswaar 68 jaar bedraagt, maar dat hij in zijn praktijk ook jongere patiënten heeft behandeld die zich daarna weer zo goed voelen dat ze weer volledig meedraaien in de maatschappij. Bij patiënten uit de controlegroep is dat niet het geval. Het betreft een eenmalige behandeling en bijwerkingen kunnen heftig zijn, maar inmiddels is meer ervaring opgedaan met CAR-T behandelingen en is personeel zodanig opgeleid dat toxiciteit vroegtijdig herkend wordt en tijdig een behandeling gestart kan worden. Behandeling in een

gespecialiseerd centrum is dan ook van groot belang. De behandelaar bevestigt de goede resultaten van de indicatiecommissie zoals zojuist benoemd door de patiëntenorganisatie. Op korte termijn zijn er geen voornemens om een academisch CAR-T product voor deze indicatie te maken.

Vertrekpunt voor de gedachtevorming in de commissie:

- De behandeling met brexu-cel bij genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het komt niet vaak voor, maar brexu-cel laat een klinisch relevant verschil in overleving zien en ook nog aanzienlijk met 2,6 jaar.
- Het gaat om een aandoening met een hoge ziektelast.
- De kosteneffectiviteit is met een ICER van €201.686 per QALY zeer ongunstig. Op basis van deze berekening zal de prijs van brexu-cel met minstens 80% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY uit te komen.

Overwegingen van de commissie:

Tijdens de gedachtenvorming in de commissie zijn bovenstaande punten als volgt gewogen:

- Er is sprake van indrukwekkende resultaten voor een populatie met een hoge ziektelast.
- Er is sprake van onzekerheid over de (kosten)effectiviteit ten gevolge van de beperkingen in de studieopzet.
- Het is onduidelijk wat de relatie is tussen de ontwikkelkosten en de vraagprijs. De inspreker kon geen antwoord geven op een vraag hierover van de commissie. De commissie is daarom van mening dat het vanuit maatschappelijk perspectief niet verdedigbaar is om een prijs boven de referentie te adviseren, ondanks de indrukwekkende effecten en de hoge ziektelast.
- Alles wegende ziet de commissie geen reden om een bedrag onder of boven de referentiewaarde te adviseren.
- De werkwijze van de indicatiecommissie leidt tot goede resultaten voor zowel de maatschappij als de patiënten. Voor de maatschappij omdat dure middelen niet ongepast worden ingezet en voor de patiënt omdat die niet onnodig wordt blootgesteld aan een behandeling met mogelijk ernstige bijwerkingen.
- Toch moet de commissie weer concluderen dat structurele financiering van een indicatiecommissie zoals deze en dataverzameling ook hier een knelpunt is.
- Ook vindt de commissie in het kader van passende zorg concentratie van zorg aangewezen.

**Advies**

De commissie adviseert om brexu-cel voor de genoemde indicatie alleen in het basispakket op te nemen wanneer een prijsreductie van minimaal 80% kan worden behaald. Daarnaast adviseert de commissie opnieuw om structurele financiering te organiseren voor het inrichten van indicatiecommissies en dataverzameling in het kader van cyclisch pakketbeheer van dure middelen.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport  
brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij de  
behandeling van recidiverend of refractair  
mantelcellymfoom

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Datum 16 augustus 2022  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021032228
Volgnummer	2022020362
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, Secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. dr. F. Diemer
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket





## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

5	<b>1</b>	<b>Inleiding 9</b>
	1.1	Aanleiding 9
	1.2	Achtergronden 10
	<b>2</b>	<b>Methode systematisch literatuuronderzoek 15</b>
	2.1	Vraagstelling 15
10	2.2	Zoekstrategie 16
	2.3	Selectiecriteria 16
	<b>3</b>	<b>Resultaten 17</b>
	3.1	Resultaten literatuursearch 17
	3.2	Kenmerken geïncludeerde studies 17
15	3.3	Gunstige effecten interventie 20
	3.4	Ongunstige effecten 23
	3.5	Ervaring 25
	3.6	Toepasbaarheid 26
	3.7	Gebruiksgemak 27
20	<b>4</b>	<b>Eindbeoordeling 29</b>
	4.1	Bespreking relevante aspecten 29
	4.2	Eindconclusie 30
		<b>Bijlage 1: Zoekstrategie 31</b>
		<b>Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 33</b>
25		<b>Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 34</b>
		<b>Bijlage 4: Baseline tabel 35</b>
		<b>Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 36</b>
		<b>Bijlage 7: GRADE evidence profiel 38</b>
		<b>Literatuur 41</b>
30		



## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BTK-remmer	Brutons-tyrosinekinaseremmer
CAR	Chimere antigeenreceptor
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRS	Cytokinine-release-syndroom
CZS	Centraal zenuwstelsel
DLBCL	Diffuus grootcellig B-celymfoom
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
IEC	Immuun effector cel
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IPW	Inverse probability weighting
ITT	Intention-to-treat
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MCL	Mantelcelymfoom
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
mITT	Modified intention-to-treat
OS	Algehele overleving
PFS	Progressievrije overleving
PMBCL	Primair mediastinaal grootcellig B-celymfoom
PRIME	PRiority Medicines scheme of EMA
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SAE	Ernstig ongunstig effect
SCT	Stamceltransplantatie
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
VAS	Visual analogue scale



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (r/r MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer). Brexucabtagene autoleucel (hierna: brexu-cel) is daarbij indirect vergeleken met chemo-/chemo-immunotherapie op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit en veiligheid van brexu-cel zijn onderzocht in een enkelarmige, open-label fase 2 studie (ZUMA-2) bij 74 volwassen patiënten met r/r MCL. Voor het bepalen van een verschil in overlevingsduur (OS) is een (gewogen) indirecte vergelijking gemaakt tussen ZUMA-2 en een retrospectief extern controlecohort (n=59; SCHOLAR-2). Behandeling met brexu-cel resulteerde in een klinisch relevante verlenging van de OS (minstens 39 maanden versus 16 maanden op de vergelijkende behandeling; HR 0,41 [95% BI 0,24 – 0,71]). Of de kwaliteit van leven verbetert na behandeling met brexu-cel t.o.v. de vergelijkende behandeling is niet te beoordelen vanwege het ontbreken van gegevens. Behandeling met brexu-cel ging gepaard met veel ernstige bijwerkingen (cytokinine-release syndroom [CRS], neurotoxiciteit). Alle CRS symptomen en de meeste neurologische voorvallen waren reversibel. Vier patiënten hadden ten tijde van de data cutoff nog last van hun neurologische bijwerking.

Er is onzekerheid over het behandelingseffect vanwege het gebrek aan direct vergelijkend bewijs en het lage aantal geïnccludeerde patiënten. Aan de andere kant zijn waarschijnlijk relatief fitte patiënten geïnccludeerd in het SCHOLAR-2 cohort, omdat patiënten een minimale follow-up duur van 12 maanden moesten hebben (de literatuur beschrijft een mediane OS na falen op ibrutinib van 2,9 tot 5,8 maanden). Dit zou resulteren in een conservatieve schatting van het behandelingseffect. Gezien de grootte van het effect is het onwaarschijnlijk dat brexu-cel in de praktijk *niet* superieur is ten opzichte van de vergelijkende behandeling. De setting speelt hierin een belangrijke rol: er is sprake van een agressief ziektebeloop en patiënten hebben vrijwel geen effectieve behandelopties meer (grote *unmet medical need*). Tenslotte is beter bewijs in de vorm van een gerandomiseerde studie moeilijk uitvoerbaar vanwege de zeldzaamheid van de indicatie en het gebrek aan effectieve behandelopties waar patiënten naar gerandomiseerd kunnen worden.

Gezien de behandelbaarheid van de ongunstige effecten van brexu-cel, het instellen van risicobeperkende maatregelen en de ernst van de ziekte (levensbedreigend) vindt het Zorginstituut de ongunstige effecten van brexu-cel tevens acceptabel.

Verder is de ervaring met brexu-cel beperkt. De toepasbaarheid in de geïndiceerde populatie is acceptabel. Het gebruiksgemak van brexu-cel is beperkt gezien het intensieve voor- en nabehandeltraject.

Brexucabtagene autoleucel bij r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 15 augustus 2022.*

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij recidiverend of refractair MCL) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

*Stofnaam brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) 0,4 – 2 x 10<sup>8</sup> cellen, dispersie voor infusie*

*Geregistreerde indicatie:* Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer).

*Claim van de registratiehouder:* Tecartus® heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige behandelopties, zoals lenalidomide, bortezomib, temsirolimus, chlorambucil, fludarabine-gebaseerd regime of bendamustine in combinatie met rituximab.

*Doseringsadvies:* Tecartus® wordt gemaakt van autologe T-cellen van de patiënt met een target dosis van 2x10<sup>6</sup> chimere antigeenreceptor (CAR) T cellen/kg lichaamsgewicht (met een maximum van 2x10<sup>8</sup>) en na lymfodepletie-chemotherapie intraveneus toegediend bij de patiënt.

*Samenstelling:* Elke patiëntspecifieke enkele infuuszak bevat een dispersie van anti-CD19 CAR T cellen in ongeveer 68 ml voor een doeldosis van 2 x 10<sup>6</sup> anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T cellen/kg lichaamsgewicht (spreiding: 1 x 10<sup>6</sup> – 2 x 10<sup>6</sup> cellen/kg), met een maximum van 2 x 10<sup>8</sup> anti-CD19 CAR-positieve levensvatbare T cellen.

*Werkingsmechanisme:* Tecartus®, een CD19-gerichte immunotherapie met gemodificeerde autologe T cellen, bindt aan kankercellen die CD19 tot expressie brengen en normale B-cellen, hetgeen uiteindelijk leidt tot het elimineren van cellen die CD19 tot expressie brengen.

Om Tecartus® te produceren worden de eigen T-cellen van de patiënt onttrokken via leukaferese. Vervolgens worden deze cellen ex vivo getransduceerd met een anti-CD19 CAR-transgenbevattende  $\gamma$ -retrovirale vector. Deze getransduceerde T-cellen worden enkele dagen in aanwezigheid van interleukine (IL)-2 geëxpandeerd, gewassen en gecryopreserveerd om het anti-CD19 CAR T-cel product te doen toenemen in aantal cellen. Daarna kunnen deze eigen (autologe) CAR T-cellen teruggeplaatst worden in de patiënt via intraveneuze infusie. In de dagen voorafgaand aan de infusie worden patiënten behandeld met laag gedoseerde conditionerende chemotherapie met als doel het creëren van een gunstige omgeving voor de expansie en overleving van de CAR-T cellen middels het elimineren van regulatoire T-cellen en het stimuleren van de proliferatie van de CAR-T cellen via een verhoging in de pro-survival/proliferatie cytokinen.

*Bijzonderheden:* Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft Tecartus® aangewezen als weesgeneesmiddel voor de behandeling van patiënten met MCL. Een PRiority Medicines scheme of EMA (PRIME) geneesmiddelstatus is toegekend op 31 mei 2018 vanwege de *unmet medical need* bij patiënten met r/r MCL. Een



voorwaardelijke vergunning (*conditional marketing authorisation*) voor het in de handel brengen is verleend door de Europese Commissie op 14 december 2020. Aanvullend bewijs over de langetermijn effecten van het geneesmiddel wordt afgewacht. Het EMA zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig de Summary of Product Characteristics (SmPC) aanpassen. Momenteel loopt de ZUMA-3 studie bij volwassen patiënten met r/r acute lymfatische leukemie. Een mogelijke Europese goedkeuring voor deze nieuwe indicatie wordt eind van het 3e kwartaal 2022 verwacht.

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Mantelcellymfoom (MCL) is een vorm van lymfeklierkanker en behoort tot de groep van de non-Hodgkin lymfomen. Non-Hodgkin lymfomen bestaan uit een heterogene groep van hematologische tumoren die vooral ontstaan in B-cellen (en in mindere mate in T cellen en natural killer-cellen). MCL ontstaat wanneer B-cellen in de buitenste rand van het lymfeklierfollikel (de mantelzone) maligne transformeren. De getransformeerde B-cellen groeien door in een ongecontroleerde manier, resulterend in een accumulatie van lymfoomcellen. Deze MCL-cellen kunnen zich vervolgens verspreiden via het lymfestelsel en het bloed naar andere lymfeklieren of weefsels, zoals het beenmerg, de milt en het gastro-intestinale stelsel. <sup>[1, 2]</sup>

### 1.2.2 Symptomen en ernst

MCL presenteert zich meestal als een nodale ziekte (vergrootte lymfeklieren) met splenomegalie (vergrootte milt) en beenmergbetrokkenheid. Daarnaast kan er sprake zijn van extranodale betrokkenheid, bijvoorbeeld in het gastro-intestinale stelsel. Een klein deel van de patiënten heeft geen nodale ziekte, maar alleen splenomegalie met beenmerg- en bloedbetrokkenheid. Ook kan er sprake zijn van een indolent verlopend MCL. <sup>[1]</sup>

Stadium I MCL (vroeg ziekte) wordt gedefinieerd als de betrokkenheid van 1-2 lymfeklieren gelokaliseerd aan dezelfde kant van het diafragma. Patiënten worden echter vaak gediagnosticeerd met stadium II-IV MCL (gevorderde ziekte). Er is dan sprake van aangedane lymfeklieren aan beide zijden van het diafragma en/of extranodale betrokkenheid. <sup>[3]</sup>

De mate van proliferatie van de MCL-cellen (Ki-67 proliferatieve index) is een belangrijke prognostische factor. Daarnaast kan de Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) worden berekend om de prognose van de patiënt te categoriseren in laag, gemiddeld of hoog risico. Hierbij worden een viertal factoren betrokken: leeftijd, ECOG performance status, lactaat dehydrogenase in het bloed en het leukocytenaantal. De mediane algehele overleving (OS) (bij een mediane follow-up duur van 32 maanden) voor patiënten met een laag, gemiddeld en hoge MIPI score was respectievelijk niet bereikt, 51 maanden en 29 maanden. <sup>[4]</sup> Vergeleken met een klassieke morfologie zijn de blastoïde en pleiomorfe vorm geassocieerd met een agressiever ziektebeloop. Ook voor patiënten die een recidief hebben na een autologe stamceltransplantatie is de prognose somber. <sup>[3]</sup>

MCL kent over het algemeen een snel progressief verloop. Vrijwel alle patiënten zullen vroeg of laat refractair worden dan wel een recidief van de ziekte ontwikkelen na het falen van de behandeling met BTK-remmers (ibrutinib wordt vergoed in Nederland). Er is in dat geval geen sprake meer van een curatieve behandelintentie. De mediane OS wordt geschat op 6 tot 10 maanden na falen van een BTK-remmer.

[5-7]

### 1.2.3 Prevalentie en incidentie

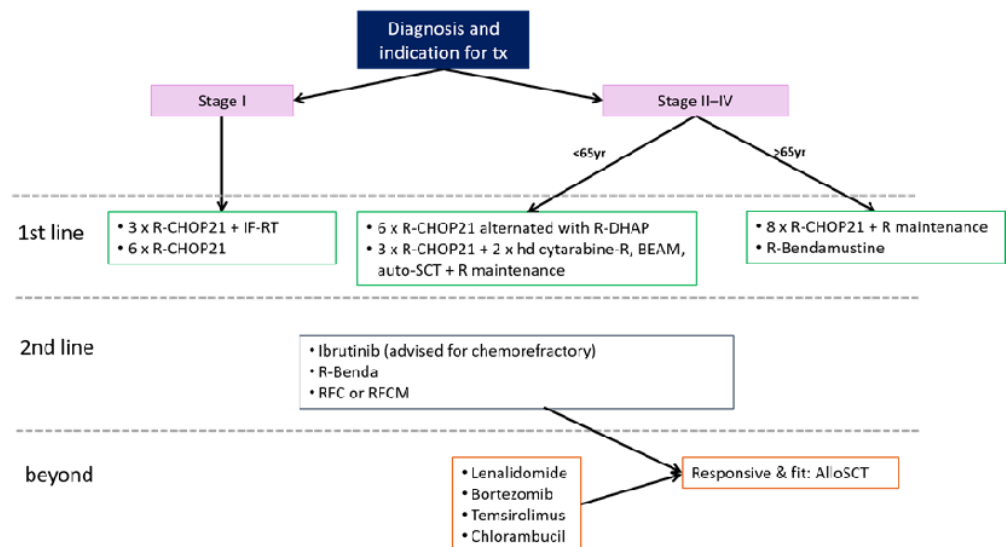
MCL is een zeldzame vorm van kanker en vormt ongeveer 5-7% van alle non-Hodgkin lymfomen. [3] Uit de voorlopige cijfers van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) blijkt dat er in 2021 344 patiënten de diagnose MCL hebben gekregen. [8] Belangrijk om hierbij te noemen is dat deze data gaan over MCL algemeen. Er is hier niet specifiek gekeken naar volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie waaronder een BTK-remmer. MCL komt vaker voor bij mannen (74%) dan bij vrouwen (26%). Bijna 70% van de MCL-patiënten is ouder dan 65 jaar. De mediane leeftijd op het moment van diagnose bedraagt 68 jaar. [9]

### 1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De geregistreerde indicatie van brexucabtagene autoleucel (hierna: brexu-cel) beschrijft een inzet na twee eerdere lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer (in Nederland is ibrutinib vergoed), bij patiënten met r/r MCL.

#### Nederlandse HOVON richtlijn Mantelcellymfoom (2017)

De standaardbehandeling van MCL staat beschreven in de richtlijn "Mantelcellymfoom" van de HOVON uit 2017 (Figuur 1). [10] In de tweede lijn kan er worden gekozen voor behandeling met ibrutinib (indien chemo-refractair) of een andere vorm van chemo-immunotherapie, eventueel bij een respons gevolgd door allogene stamceltransplantatie voor fitte patiënten (allo-SCT). Voor de derde lijn en later wordt er geen specifiek behandeladvies gegeven in de richtlijn. Mogelijke behandelopties die in de richtlijn worden genoemd zijn: R-CHOP (indien niet eerder gegeven), cytarabine (bijvoorbeeld R-DHAP), lenalidomide, bortezomib (off-label), temsirolimus of chloorambucil (voor frail patiënten; off-label). In de praktijk zal de arts per patiënt een keuze maken op basis van fitheid, respons op eerdere therapieën en contra-indicaties.



**Figuur 1.** Huidige behandelstandaard van MCL door de HOVON (bron figuur: FT-dossier registratiehouder).

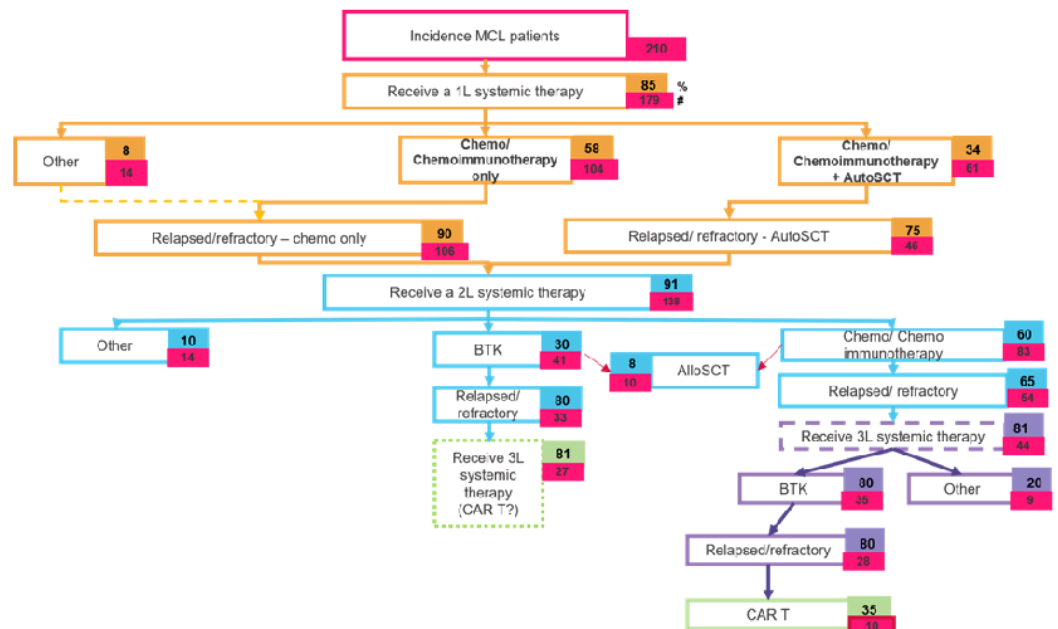
Omdat de richtlijn gepubliceerd is in 2017 en wellicht verouderd is, is aan de beroepsgroep gevraagd welke behandelingen op dit moment aan patiënten met r/r

MCL worden gegeven na falen op ibrutinib. Zij gaven aan dat de behandeling van patiënten die een relapse hebben of refractair zijn op ibrutinib niet eenduidig vastgelegd is en afhangt van de conditie (fitheid), eerdere lijnen therapie en de wens van patiënt (doel van de behandeling als vastgesteld met behandelaar). Vaak wordt een (palliatief) behandeltraject ingezet met bijvoorbeeld lenalidomide (met of zonder rituximab) of palliatieve combinatiechemotherapie dan wel symptoombestrijding met steroïden of radiotherapie. Tevens wordt getracht, indien de conditie het toelaat en de wens van patiënt en dokter, om te zoeken naar studiebehandelingen.

Validatie Nederlandse klinische experts

De registratiehouder heeft drie Nederlandse experts van de HOVON lymfoomwerkgroep geconsulteerd omtrent de verwachte plaatsbepaling van brexucel in Nederland. Zoals weergegeven in Figuur 2 zien de experts een plek als derdelijnsbehandeling (waarbij als tweedelijnsbehandeling ibrutinib is gegeven) of als vierdelijnsbehandeling (waarbij als tweedelijnsbehandeling chemo-/chemo-immunotherapie is gegeven en als derdelijnsbehandeling ibrutinib). Er wordt geen uitspraak gedaan over welke type behandelingen er onder de chemo-/chemo-immunotherapie vallen.

Alleen fitte patiënten kunnen in aanmerking komen voor CAR-T therapie met brexucel. De tumorboard immuun effector cel (IEC) werkgroep gaat zeer waarschijnlijk in en exclusiecriteria formuleren voor de selectie van patiënten met de gewenste fitheid voor behandeling met brexu-cel. Dit is ook gedaan voor axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) bij r/r diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) of primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL). [11]



**Figuur 2.** Voorgestelde plaats voor brexu-cel (groene kaders) door Nederlandse klinische experts met bijbehorende patiëntenaantallen (roze vlakken).

Real-world data uit Nederland

De registratiehouder heeft bij het IKNL aanvullende analyses opgevraagd over Nederlandse patiënten en de behandelingen die zij kregen na het falen op ibrutinib. [12] In de periode 2015-2018 waren er 134 patiënten met MCL die behandeld werden met ibrutinib, waarvan er slechts 33 patiënten na falen op behandeling met ibrutinib

een volgende behandeling ontvingen in de periode van 4 jaar. De baselinekarakteristieken van deze 33 Nederlandse patiënten staan weergegeven in Tabel 1. In deze patiëntengroep zitten ook minder fitte patiënten met een ECOG-status van 2 (n=5). De meeste patiënten kregen een behandeling met lenalidomide voorgeschreven of een vorm van chemo-immunotherapie, na falen op ibrutinib (Tabel 2). De mediane progressievrije overleving (PFS) was 2,4 maanden en de mediane OS was 4,1 maanden voor deze Nederlandse patiënten.

#### Vergelijkende behandeling

Brexu-cel is geïndiceerd voor patiënten die eerder een BTK-remmer (in Nederland wordt alleen ibrutinib vergoed) hebben ontvangen. Voor deze specifieke groep patiënten is er geen sprake meer van een standaardbehandeling. De behandeling is een vorm van chemo-/chemo-immunotherapie. De keuze voor een bepaalde behandeling hangt af van o.a. de fitheid van de patiënt, de respons op eerdere therapie en contra-indicaties. De vergelijkende behandeling kan derhalve verschillen per patiënt.

**Tabel 1.** Baseline karakteristieken van Nederlandse patiënten die een nieuwe behandeling ontvingen na falen op ibrutinib (bron: IKNL rapport <sup>[12]</sup>)

	N	(%)
<b>Total no. of patients</b>	<b>33</b>	
<b>Age at treatment</b>		
Median (IQR), years	73 (67-79)	
<70 years	11	(33)
≥70 years	22	(67)
<b>Sex</b>		
Male	22	(67)
Female	11	(33)
<b>ECOG performance score</b>		
0	8	(24)
1	4	(12)
2	5	(15)
3	0	-
4	0	-
Unknown	16	(48)
<b>Time from initial diagnosis to ibrutinib</b>		
Median (IQR), months	31.5 (17.3-45.2)	
<36 months	18	(55)
≥36 months	15	(45)
<b>Median year of initial diagnosis</b>		
Median (IQR), months	2015 (2014-2016)	
<b>Disease stage at treatment</b>		
I	1	(3)
II	3	(9)
III	9	(27)
IV	14	(42)
Unknown	6	(18)
<b>Simplified MIPI</b>		
Low risk	4	(12)
Intermediate risk	5	(15)
High risk	20	(61)
Unknown	4	(12)
<b>Prior autologous stem cell transplantation</b>	10	(30)
<b>Prior lines of therapy</b>		
Median (range)	2 (2-3)	
1	0	-
2	19	(58)
≥3	14	(42)

**Tabel 2.** Behandelingen gebruikt in Nederland na falen op ibrutinib (bron: IKNL rapport <sup>[12]</sup>)

	Age at treatment				Total	
	<70 years		≥70 years		N	(%)
Treatment after ibrutinib	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<b>Total no. of patients</b>	<b>11</b>		<b>22</b>		<b>33</b>	
Lenalidomide	3	(27.3)	10	(45.5)	13	(39.4)
BR	2	(18.2)	3	(13.6)	5	(15.2)
R-CHOP21	0	-	1	(4.5)	1	(3.0)
R-PECC	0	-	2	(9.1)	2	(6.1)
BD	1	(9.1)	1	(4.5)	2	(6.1)
Cytarabine	2	(18.2)	0	-	2	(6.1)
R-DHAP	1	(9.1)	0	-	1	(3.0)
VRD	1	(9.1)	0	-	1	(3.0)
Rd	0	-	1	(4.5)	1	(3.0)
PECC	0	-	1	(4.5)	1	(3.0)
Chl-P	0	-	1	(4.5)	1	(3.0)
Cyclophosphamide	0	-	1	(4.5)	1	(3.0)
Treatment in trial	1	(9.1)	1	(4.5)	2	(6.1)

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet brexu-cel (Tecartus®) bij recidiverend of refractair MCL aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen fitte patiënten met r/r MCL 1. na twee lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer gegeven als tweedelijnsbehandeling; 2. na drie lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer gegeven als derdelijnsbehandeling
Interventie	Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®)
Controle-interventie	Gebruikelijke behandeling met chemo-/chemo-immunotherapie <sup>a</sup>
Cruciale uitkomsten	Overlevingsduur Kwaliteit van leven Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Minstens 12 maanden <sup>b</sup>
Studiedesign	Vanwege het zeldzame indicatiegebied en het gebrek aan een effectieve standaardbehandeling in de voorgestelde setting, is gerandomiseerd onderzoek moeilijk uitvoerbaar. Blinding tussen de gebruikelijke behandeling en brexu-cel is niet mogelijk, onder andere vanwege het voorbehandeltraject voor brexu-cel.

<sup>a</sup> Na behandeling met een BTK-remmer (ibrutinib) is er geen sprake van een standaardbehandeling. De gebruikelijke behandeling betreft een vorm van chemo-/chemo-immunotherapie.

<sup>b</sup> Mediane OS van patiënten die falen op ibrutinib ligt tussen 2,9 tot 5,8 maanden. <sup>[2]</sup> Dit is echter gebaseerd op een retrospectief cohort, waarin ook minder fitte patiënten zijn geïncludeerd die niet in aanmerking zullen komen voor de behandeling met brexu-cel. We gaan daarom uit van een minimale follow-up duur van minstens 12 maanden.

#### 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### Algehele overleving (OS)

De cruciale uitkomstmaat voor gunstige effecten is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van de algehele overleving.

Klinische relevantiegrens: er is geen klinische relevantiegrens gedefinieerd specifiek voor patiënten met r/r MCL die gedragen wordt door de beroepsgroep. Consequent met eerdere beoordelingen in de hemato-oncologie is gekozen om een klinische relevantiegrens van HR < 0,70 te hanteren. <sup>[13, 14]</sup>

##### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt ook beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Deze wordt bij voorkeur gemeten met een generiek en ziektespecifiek instrument. De EQ-5D is een generiek instrument waarin de levenskwaliteit beoordeeld wordt in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). De Visual Analogue Scale (VAS) is een meetlat waarin de patiënt

kan aangeven hoeveel pijn hij of zij ervaart, van 0 (geen pijn) tot 10 (extreme pijn).

Klinische relevantiegrens: verschilt per meetinstrument.

*Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten*

De incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten is niet van toepassing vanwege de éénmalige toediening van brexu-cel.

Klinische relevantiegrens: ontbreekt.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

## 2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juli 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over brexu-cel bij recidiverend of refractair MCL na behandeling met een BTK-remmer. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

## 2.3 Selectiecriteria

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

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Gerandomiseerd onderzoek
2. Observationeel onderzoek
3. Reeds behandeld met een BTK-remmer

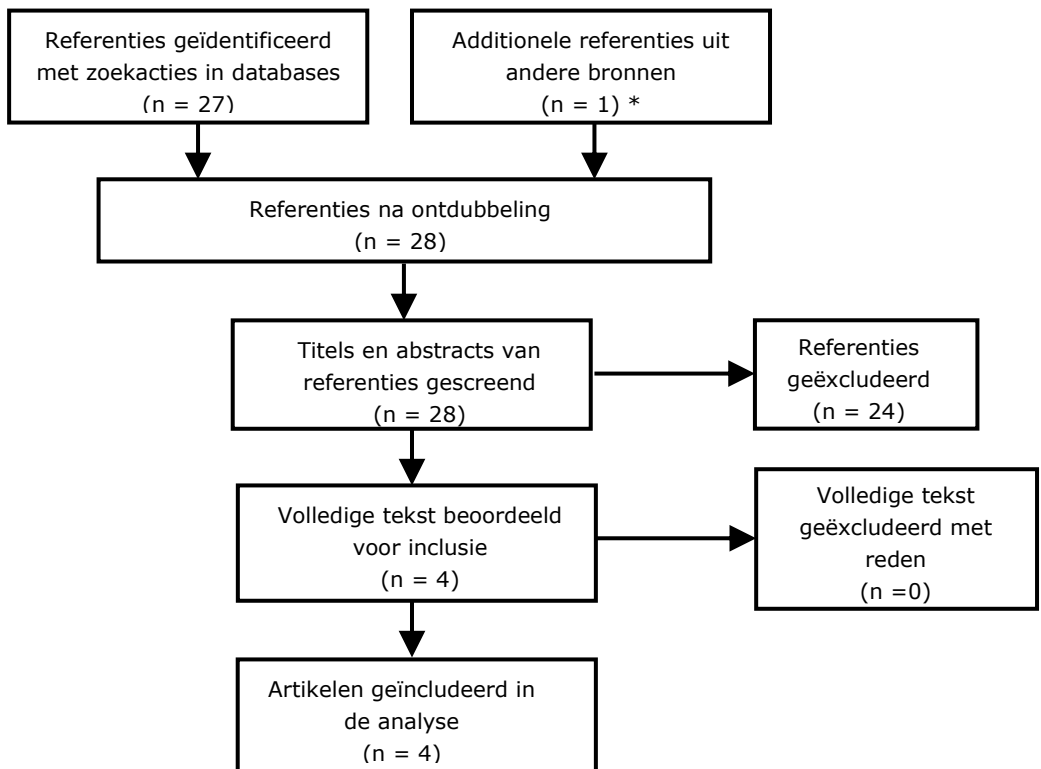
Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen
2. Niet-systematische reviews; beschouwende artikelen

### 3 Resultaten

#### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 27 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



\* EPAR Tecartus®

De volgende referenties zijn geïncludeerd voor de analyse:

- Artikel van Wang et al. (2020) over de ZUMA-2 studie, waarin de werkzaamheid en veiligheid van brexu-cel zijn onderzocht; <sup>[15]</sup>
- Artikel van Petersohn et al. (2022) over de SCHOLAR-2 waarin de gegevens over OS van brexu-cel zijn afgezet tegen de standard of care (indirecte vergelijking met historische controle); <sup>[16]</sup>
- Artikel van Wang et al. (2022) met geüpdatete gegevens van de ZUMA-2 studie met een mediane follow-up duur van 35,6 maanden; <sup>[17]</sup>
- Het EPAR van Tecartus®. <sup>[18]</sup>

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

#### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

##### ZUMA-2

De pivotal studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van brexu-cel is onderzocht betreft de ZUMA-2 studie. <sup>[15]</sup> ZUMA-2 is een lopende (niet meer inkluderende), niet-vergelijkende, open-label fase 2 studie uitgevoerd in onder andere Nederland. De studie bestond uit twee dosis cohorten: cohort 1 (n=74) met een dosering van 2



x 10<sup>6</sup> anti-CD19 CAR T cellen/kilogram en cohort 2 (n=17) met een dosering van 0,5 x 10<sup>6</sup> anti-CD19 CAR T cellen/kilogram. Cohort 1 betreft de geregistreerde dosis. De resultaten uit cohort 2 zullen alleen bij de ongunstige effecten worden meegenomen.

5

De belangrijkste inclusiecriteria waren:

- Pathologisch bevestigde MCL (overexpressie van cycline D1 of aanwezigheid van t(11;14));
- Maximaal 5 eerdere behandelregimes voor MCL, waaronder in ieder geval een antracycline of bendamustine-bevattende chemotherapie, anti-CD20 monoclonaal antilichaam (bijvoorbeeld rituximab) en een BTK-remmer (bijvoorbeeld ibrutinib);
- Recidiverende (ziekteprogressie op vorige behandeling) of refractaire ziekte (het niet bereiken van een complete of partiële respons op de voorafgaande behandeling);
- Leeftijd 18 jaar of ouder;
- ECOG 0 of 1.

10

15

Belangrijkste exclusiecriteria:

- Autologe stamceltransplantatie (SCT) binnen 6 weken van de brexu-cel infusie;
- Een voorgeschiedenis van allogene SCT;
- Eerdere CD-19 doelgerichte therapie (behalve patiënten die in de ZUMA-2 geïnccludeerd zijn en in aanmerking komen voor herbehandeling met brexu-cel);
- Eerdere CAR-T therapie;
- Een voorgeschiedenis van HIV of acute of chronische hepatitis B of C infectie.

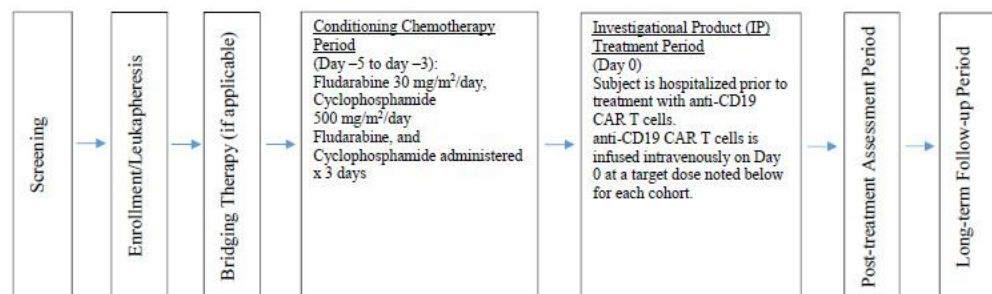
20

25

De studie bestond uit de volgende behandelingen: screening, inclusie/leukaferese, overbruggingstherapie (optioneel), conditionerende chemotherapie, infusie brexu-cel, post-behandeling en langetermijn follow-up (zie Figuur 3). De wachperiode tussen aferese en CAR-T-infusie waarin de CAR-T cellen worden gemaakt is gemiddeld 4-6 weken en wordt ook wel de overbruggingsperiode genoemd. De exacte duur van aferese tot infusie in de ZUMA-2 studie wordt niet gerapporteerd. Overbruggingstherapie (dexamethason, ibrutinib of acalabrutinib) kon toegepast worden naar discretie van de onderzoeker. Indien toegepast werd de PET-CT scan en een beenmergbiopsie herhaald, waardoor er een nieuwe baseline van de responsmeting werd vastgesteld (met het oog op een mogelijk *carry-over* effect).

30

35



40

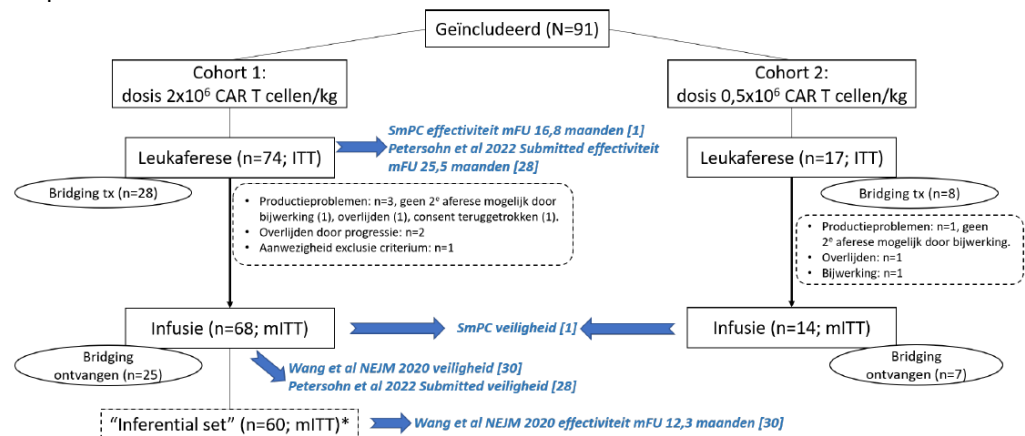
**Figuur 3.** Volgorde van behandelingen in de ZUMA-2 studie

De primaire uitkomstmaat was de ORR, bepaald door onafhankelijke review, vanwege de enkelarmige, niet-gerandomiseerde studieopzet. Secundaire uitkomstmaten betroffen onder andere ORR bepaald door de onderzoeker, PFS, OS, ongunstige effecten en kwaliteit van leven.

45

5 Voor het weergeven van de resultaten van ZUMA-2 verkiest het Zorginstituut de *intention-to-treat* (ITT)-populatie boven de *modified ITT* (mITT) populatie en wordt de laatste update van de effectiviteitsgegevens gebruikt. In het EPAR is de primaire analyse (24 juli 2019 – 12,3 maanden) en een update van de analyses gepubliceerd (31 december 2019 – minimale follow-up van 12 maanden vanaf de infusie). In het artikel van Petersohn et al. (2022), waarin brexu-cel vergeleken wordt met een historische controle, is een update van de gegevens met een jaar langere follow-up weergegeven (31 december 2020 – mediane follow-up 25,5 maanden). Deze gegevens en de gegevens met een mediane follow-up duur van 35,6 maanden zijn gebruikt voor de beoordeling van de gunstige effecten. [16, 17]

15 Figuur 4 laat de patiëntenstroom zien van de ZUMA-2 studie. In cohort 1 werden in totaal 74 patiënten geïncludeerd/ondergingen leukaferese (ITT). Ruim een-derde (38%) werd behandeld met overbruggingstherapie alvorens brexu-cel kon worden geïnfuseerd. In 68 patiënten werd de behandeling met brexu-cel daadwerkelijk gestart (mITT). Oorzaken voor het niet starten van de behandeling waren productieproblemen (n=3), overlijden door progressie (n=2) en aanwezigheid exclusiecriteria (n=1). Deze patiënten tellen in de ITT-analyse mee als non-responders.



**Figuur 4.** Flow chart van de ZUMA-2 studie

#### Europese chart studie (SCHOLAR-2)

25 De Europese chart-review studie is een retrospectieve, observationele, multicenter studie waarin de overall survival van een behandeling van een vergelijkbare patiëntenpopulatie met r/r MCL na een eerdere behandeling met een BTK-remmer werd bestudeerd. De studie verzamelde *real-world data* uit een aantal Europese landen, namelijk het Verenigd Koninkrijk, Frankrijk, Duitsland, Italië, Spanje, Zweden en Denemarken.

#### Inclusiecriteria:

- Leeftijd 18 jaar of ouder;
- r/r MCL;
- Behandeling met BTK-remmer ontvangen in periode juli 2012 tot juli 2018:
  - Progressieve ziekte op behandeling met BTK-remmer, of
  - Behandeling met BTK-remmer gestopt in verband met intolerantie;
- Actieve therapie voor r/r MCL ontvangen post-BTK-remmer;
- Geen actieve of geschiedenis van centraal zenuwstelsel (CZS) lymfoom;
- Geen CAR-T of andere genetisch gemodificeerde T-celtherapie ontvangen.

Er werden 59 patiënten geïncludeerd. Het is niet duidelijk hoe deze selectie tot stand is gekomen. De verdeling van de behandelingen staat weergegeven in Tabel 3. Omdat de behandelingen in combinatie konden worden gegeven, overschrijdt het totaal de 100%. Afgezien van lenalidomide zijn de overige chemo-/chemo-immunotherapieën niet formeel geïndiceerd bij patiënten met MCL.

**Tabel 3.** Verdeling van behandelingen (als monotherapie of in combinatie) in de SCHOLAR-2 studie na behandeling met BTK-remmer

Rituximab	61%
Venetoclax	5%
Bendamustine	32%
Bortezomib	10%
Lenalidomide	19%
Cytarabine	14%
Doxorubicine (antracycline)	7%

Bijlage 4 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

### 3.3 Gunstige effecten interventie

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

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

#### Algehele overleving (OS)

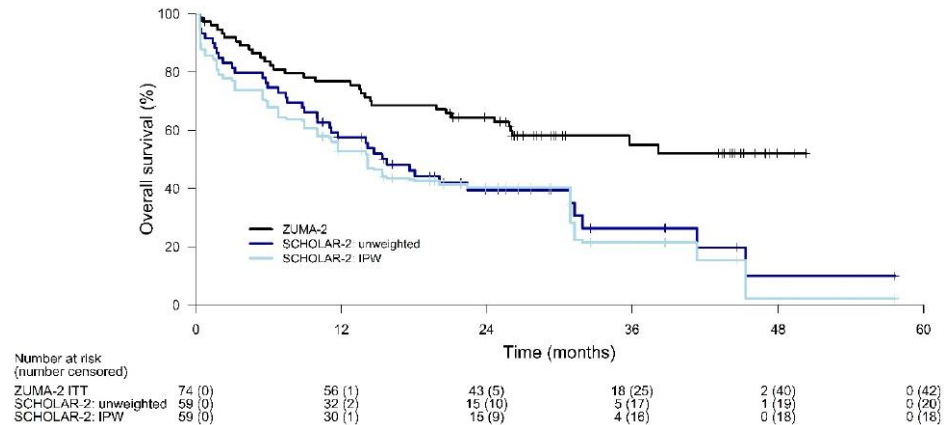
Ten tijde van de laatste data cutoff bij een mediane follow up duur van 25,5 maanden was de mediane OS bij patiënten behandeld met brexu-cel in de ZUMA-2 studie nog niet bereikt (95% BI 25,9 – niet te schatten). In een update van de gegevens van de ZUMA-2 studie bij een mediane follow-up duur van 35,6 maanden was de mediane OS bereikt. Deze bedroeg 47,4 maanden na behandeling met brexu-cel. De mediane OS bij patiënten behandeld in het SCHOLAR-2 cohort bedroeg 15,7 maanden (95% BI 10,0 – 39,0).

De *unanchored* indirecte vergelijking tussen brexu-cel en de vergelijkende behandeling liet een (on gecorrigeerd) relatief effect op de OS zien van HR 0,46 (95% BI 0,27 – 0,78; Figuur 5). Rekening houdend met een klinische relevantiegrens van HR < 0,70 betekent dit een klinisch relevante verlenging van de OS bij behandeling met brexu-cel t.o.v. de vergelijkende behandeling.

Om de SCHOLAR-2 studiepopulatie wat betreft prognose meer op die van de ZUMA-2 studie te laten lijken werd er *inverse probability weighting* (IPW) toegepast op een aantal prognostische factoren: leeftijd, mannelijk geslacht, eerdere auto-SCT, aantal voorafgaande behandelingen, behandelduur van BTK-remmer, respons op BTK-remmer en stadium IV ziekte. Na correctie bedroeg de HR voor OS 0,41 (95% BI

0,24 – 0,71). Dit betekent dat de SCHOLAR-2 studiepopulatie waarschijnlijk een wat slechtere prognose had dan de ZUMA-2 studiepopulatie. Als zij wat betreft prognose meer op elkaar lijken, is het verschil in OS dus nog groter tussen brexu-cel en de vergelijkende behandeling.

5



**Figuur 5.** Kaplan-Meier curve van de algehele overleving in ITT populatie van de ZUMA-2 studie en de SCHOLAR-2 studie (middels *unanchored* indirecte vergelijking) – mediane follow-up 25,5 maanden.

10

Ondanks dat er gecorrigeerd is voor een aantal prognostische factoren middels IPW, kan er sprake zijn van *residual confounding* doordat niet alle factoren bekend zijn of zijn gemeten. Om deze reden, en om het niet kunnen uitsluiten van selectiebias, is er sprake van een zeer ernstig risico op bias. Daarnaast is er sprake van imprecisie: de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van 0,70.

15

Gradeconclusie: het effect van brexu-cel ten opzichte van de controlebehandeling op de algehele overleving is zeer onzeker (zeer laag bewijs).

20

#### Kwaliteit van leven

In de ZUMA-2 studie was kwaliteit van leven gemeten middels de EQ-5D en de VAS. De kwaliteit van leven is gemeten tijdens baseline, na 4 weken, na 3 maanden en naar 6 maanden. De mediane VAS score varieert van 85 (bereik 45 – 100) tijdens baseline, 78 (38 – 100) in week 4, 83 (40 – 100) bij 3 maanden en 90 (20 – 100) bij 6 maanden. In het EPAR staat slechts vermeld dat de proportie van patiënten die problemen ervaren met mobiliteit, zelfzorg en dagelijkse activiteiten significant verbeterde in maand 6. Het is niet duidelijk hoeveel patiënten in totaal en per meetmoment de vragenlijsten hebben ingevuld.

30

Kwaliteit van leven gegevens zijn niet verzameld in de SCHOLAR-2 studie. Een mogelijk verschil in kwaliteit van leven tussen de interventie en de controlebehandeling is daardoor niet te beoordelen.

35

Gradeconclusie: niet te beoordelen vanwege ontbreken van kwaliteit van leven gegevens op de vergelijkende behandeling.

#### 3.3.1

##### *Overige overwegingen*

Behandeling met brexu-cel resulteerde in een ORR van 84% (95% BI 73 – 91), waarvan 62% een complete respons. Bij een follow-up duur van 25,5 maanden was de mediane duur van respons (DoR) 24,8 maanden (95% BI 13,5 – niet te schatten). Bij een follow-up duur van 35,6 maanden was de mediane DoR 28,2

40

maanden (13,5 – 47,1). Aangezien er reeds informatie beschikbaar is over de relatieve effectiviteit op de patiëntrelevante uitkomstmaat OS (middels een indirecte vergelijking) acht het Zorginstituut informatie over de ORR i.c.m. de DoR niet van toegevoegde waarde.

5

Subgroepanalyses zijn niet uitgevoerd voor de ITT populatie, maar alleen voor een subset van 60 patiënten met een follow-up van minstens 6 maanden. Rekening houdend met de brede betrouwbaarheidsintervallen door de kleine groepen ligt het percentage responders bepaald door onafhankelijke review bij vrijwel alle subgroepen tussen de 50 - 100%. Patiënten met de laagste responses betreffen patiënten die overbruggingstherapie kregen, patiënten met beenmergbetrokkenheid, patiënten met een grote tumor burden (diameter) en patiënten die refractair zijn op de laatste therapie. Dit zijn allen factoren die duiden op een agressievere ziektebeloop. Door het lage patiëntenaantal kunnen hier echter geen conclusies aan worden verbonden. Het EMA heeft in het kader van de conditionele markttoelating meer effectiviteitsgegevens gevraagd voor vrouwen, oudere patiënten en ziekere patiënten. <sup>[18]</sup>

10

15

20

De gemiddelde leeftijd en de verhouding man-vrouw in de ZUMA-2 studie lijkt overeen te komen met patiënten met MCL in Nederland. Het aantal voorafgaande behandelingen komt echter minder goed overeen met de positionering van brexu-cel in Nederland. Nederlandse klinisch experts zien een inzet voor brexu-cel in de derde of vierde lijn. In de ZUMA-2 studie kregen 18% van de patiënten brexu-cel al in de tweede lijn. Deze patiënten zijn mogelijk fitter. Aan de andere kant kregen 15% van de patiënten brexu-cel als vijfdelijns behandeling, welke mogelijk weer minder fit zullen zijn dan patiënten die in de Nederlandse praktijk behandeld zullen worden met brexu-cel. Het verschil in fitheid wordt hierdoor mogelijk opgeheven. Omdat het merendeel van de patiënten wel in de derde of vierde lijn zit (66%), conform de verwachte positionering in Nederland, acht het Zorginstituut het voorliggende bewijs acceptabel.

25

30

De SCHOLAR-2 studie komt redelijk goed overeen met de ZUMA-2 studie. Zo gaat het in beide populaties om relatief gezonde patiënten (ECOG 0-1), hebben ze allen therapie met een BTK-remmer ontvangen en kwamen zij in aanmerking voor een vervolgbehandeling. De selectie van prognostische factoren in het propensity score model staat beschreven in een technisch rapport en is een wat ondoorzichtig proces. <sup>[19]</sup> Meerdere modellen zijn gerund en het model met de beste verbetering (ZUMA-2 en SCHOLAR-2 lijken het meest op elkaar wat betreft 4 belangrijke covariaten) is geselecteerd. Daarbij kon er niet gecorrigeerd worden voor alle belangrijke prognostische factoren, omdat gegevens over bijvoorbeeld blastoïde morfologie, Ki67 proliferatie index en MIPI ontbraken in de SCHOLAR-2 studie. Indien de balans in deze factoren substantieel zou verschillen tussen beide studiepopulaties zou dit het behandelingseffect kunnen veranderen. De kans wordt echter klein geacht dat het behandelingseffect dan niet meer klinisch relevant zou zijn.

35

40

45

De behandelingen gegeven in de SCHOLAR-2 studie komen redelijk overeen met de situatie in Nederland. Venetoclax (5% in het SCHOLAR-2 cohort) wordt niet gegeven in Nederland. Het percentage patiënten dat doxorubicine (7%) kreeg, is volgens de Nederlandse beroepsgroep mogelijk aan de hoge kant. De behandeling verschilt per patiënt en aangezien er weinig patiënten zijn geïncludeerd is de samenstelling van de gegeven behandelingen aan verandering onderhevig. Het merendeel van de patiënten uit de SCHOLAR-2 studie werd behandeld met bendamustine (in combinatie met rituximab) (32%), gevolgd door lenalidomide (19%). Dit zijn tevens de meest gegeven behandelingen in Nederland op basis van de IKNL data, zij het in andere volgorde. In dit stadium van de ziekte zijn alle behandelingen suboptimaal

50

55

met een beperkt levensverlengend effect. De SCHOLAR-2 studie wordt derhalve als representatief beschouwd voor de Nederlandse situatie.

5 Patiënten konden nogmaals met conditionerende chemotherapie en brexu-cel worden behandeld indien zij na een initiële respons minstens 3 maanden na de infusie progressie kregen. Vijf patiënten zijn herbehandeld met brexu-cel, waarvan 1 een complete respons behaalde, 1 een partiële respons en de 3 anderen opnieuw progressie kregen. Bij patiënten die een herbehandeling ontvingen zijn alleen de gegevens van de eerste infusie meegenomen in de analyse. Volgens de in- en 10 exclusiecriteria van de landelijke CAR-T tumorboard komen patiënten die reeds eerder behandeld zijn met CAR-T therapie niet in aanmerking voor herbehandeling. De verwachting is dat de landelijke CAR-T tumorboard ook in- en exclusiecriteria zal formuleren voor brexu-cel.

15 Van de 68 patiënten die een infusie met brexu-cel ontvingen hadden er 25 (37%) een overbruggende therapie ontvangen met als doel de ziekte stabiel te houden. Voorafgaand aan de infusie met brexu-cel moest er voor deze patiënten opnieuw een PET-CT scan worden gemaakt, en indien nodig beenmerg aspiraats/biopsie afgenomen, om zo aan te tonen dat er nog actieve ziekte aanwezig was en om een 20 nieuwe baseline te bepalen vòòr de lymfodepletie-chemotherapie en de infusie met brexu-cel. Het is onduidelijk hoeveel patiënten een complete of partiele respons hadden door toedoen van de overbruggingstherapie. In het artikel van Wang et al. (2020) staat vermeld dat bij de meerderheid van de 17 patiënten (waarbij de tumorlast bepaald is voor en na de overbruggingstherapie) de tumorlast toenam. [15]

25 Daarnaast bestond overbruggingstherapie in de ZUMA-2 studie uit dexamethason, ibrutinib of acalabrutinib. De HOVON beroepsgroep heeft aangegeven dat in de praktijk ibrutinib als overbrugging minder voor de hand ligt, omdat deze patiënten reeds ibrutinib-refractair zijn. Als opties voor overbruggingstherapie noemt de 30 beroepsgroep dexamethason, rituximab, bendamustine of cytarabine. Mogelijk zijn patiënten in de praktijk dan beter voorbehandeld dan in de ZUMA-2 studie. De kans dat de overbruggingstherapie een duurzame respons bewerkstelligt, wordt in dit stadium van de ziekte echter klein geacht. Het Zorginstituut acht het risico van een *carry-over* effect door de overbruggingstherapie dan ook klein.

35 Vier patiënten (7%) kregen na brexu-cel een vervolgbehandeling. Er lijkt geen sprake te zijn van een curatief effect.

### 3.4 Ongunstige effecten

40 In totaal kregen 82 patiënten met recidiverend/refractair MCL een enkele dosis CAR-positieve levensvatbare cellen ( $2 \times 10^6$  of  $0,5 \times 10^6$  anti-CD19 CAR T cellen/kg) op basis van een aanbevolen, op gewicht gebaseerde dosis toegediend (mITT van dosiscohort 1 en 2). Er was geen significant verschil in bijwerkingen tussen de twee dosiscohorten. De ongunstige effecten van de vergelijkende behandeling zijn niet 45 onderzocht gezien de enkelarmige studieopzet van de ZUMA-2 studie. Alleen de veiligheidsgegevens van brexu-cel worden hier besproken. De data van de ongunstige effecten op brexu-cel zijn afkomstig uit het EPAR en gebaseerd op een kortere follow-up duur, namelijk 13,8 maanden in plaats van 25,5 maanden.

50 De meest ernstige en vaakst voorkomende bijwerkingen waren cytokine-release-syndroom (91%), infecties (56%) en encefalopathie (51%). Ernstige bijwerkingen traden op bij 57% van de patiënten. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren encefalopathie (26%), infecties (28%) en cytokine-release-syndroom (CRS; 15%). Bijwerkingen van graad 3 of hoger traden op bij 65% van de patiënten. De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen van graad 3 of hoger waren 55 infecties (32%) en encefalopathie (24%). De meest voorkomende hematologische

bijwerkingen van graad 3 of hoger waren neutropenie (99%), leukopenie (98%), lymfocytopenie (96%), trombocytopenie (65%) en anemie (56%).

5 Vijf patiënten overleden in de eerste drie maanden na infusie met brexu-cel; 17 patiënten overleden na drie maanden. Geen van de sterfgevallen was gerelateerd aan de infusie van brexu-cel.

10 De opgetreden bijwerkingen zijn bekende bijwerkingen voor CAR-T therapieën (CRS, neurologische bijwerkingen) of de conditionerende chemotherapie (cytopenieën). Er traden geen nieuwe bijwerkingen op specifiek voor brexu-cel of de indicatie r/r MCL.

**Tabel 4.** Ongunstige effecten van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij patiënten met recidiverend of refractair MCL (n=82)

<i>brexu-cel</i>	
meest frequent (>10%)	Koorts, anemie, hypotensie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, rillingen, vermoeidheid, hypoxie, hoesten, tremor, hoofdpijn, hypofosfatemie, misselijkheid, hypoalbuminemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, tachycardie, constipatie, ALAT verhoogd, diarree, hypocalciëmie, verminderde eetlust, encefalopathie, delier, benauwdheid, perifere oedeem, hyperglykemie, slapeloosheid, pleurale effusie, ASAT verhoogd, hypertensie, afasie, spierzwakte, angst, duizeligheid, hypomagnesiëmie, pneumonie, creatinine verhoogd (bloed), hypogammaglobulinemie, sinus tachycardie, bovenste luchtweginfectie
ernstig (graad 3 of meer)	Koorts, anemie, hypotensie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, vermoeidheid, hypoxie, tremor, hoofdpijn, hypofosfatemie, misselijkheid, hypoalbuminemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, ALAT verhoogd, diarree, hypocalciëmie, encefalopathie, delier, benauwdheid, hyperglykemie, pleurale effusie, ASAT verhoogd, hypertensie, afasie, spierzwakte, duizeligheid, hypomagnesiëmie, pneumonie, creatinine verhoogd (bloed), hypogammaglobulinemie, bovenste luchtweginfectie

15 De volgende alinea's gaan dieper in op belangrijke risico's zoals gevonden in de ZUMA-2 studie.

*Cytokine-release-syndroom (CRS)*

20 CRS trad op bij 91% (75/82) van de patiënten na behandeling met brexu-cel. Bij 15% van hen was de ernst graad 3 of hoger. De mediane tijd tot aanvang van CRS was 2 dagen (bereik: 1-13) en de mediane duur was 11 dagen (bereik: 1-50). Alle patiënten herstelden van het CRS. De meest voorkomende tekenen of symptomen waarmee CRS gepaard ging, waren pyrexie (100%), hypotensie (56%), hypoxie (37%), rillingen (34%), tachycardie (26%), hoofdpijn (24%), ALAT verhoogd (16%), ASAT verhoogd (15%), vermoeidheid (15%), misselijkheid (15%), diarree (10%) en sinustachycardie (10%). De meest voorgeschreven geneesmiddelen om CRS te behandelen waren tocilizumab (61%) en corticosteroïden (24%).

*Neurotoxiciteit*

30 Neurotoxiciteit trad op in 56/82 (68%) patiënten. Eenendertig procent (31%) van de patiënten had bijwerkingen van graad 3 of hoger. De mediane tijd tot eerste optreden was 7 dagen (spreiding: 1 tot 32 dagen). Neurologische bijwerkingen werden verholpen voor 37 van de 43 patiënten met een mediane duur van 12 dagen (spreiding: 1 tot 567 dagen). Van de 6 onopgeloste gevallen hadden 4 patiënten 35 aanhoudende neurotoxiciteit en overleden twee patiënten zonder dat het neurologische voorval was opgelost. Van één van de patiënten werd het overlijden

gerelateerd aan de behandeling met conditionerende chemotherapie en de infusie met brexu-cel.

5 De meest voorkomende tekenen of symptomen waarmee neurologische  
bijwerkingen gepaard gingen, waren tremor (35%), encefalopathie (26%), verwarde  
toestand (21%) en afasie (15%). Ernstige bijwerkingen die zich konden voordoen  
met neurologische bijwerkingen waren onder andere encefalopathie (18%),  
10 verwarde toestand (7%) en afasie (4%). De meest voorgeschreven geneesmiddelen  
om neurotoxische voorvallen te behandelen waren corticosteroïden (40%) en  
tocilizumab (23%).

#### *Langdurige cytopenieën*

15 Langdurige neutropenie, trombocytopenie en anemie (op dag 30 of later aanwezig)  
van graad 3 of hoger traden op bij respectievelijk 37% (30/82), 35% (29/82) en  
17% (14/82) van de patiënten.

#### *Infecties*

20 Infecties traden op in 56 patiënten (68%), waarvan 22 patiënten (27%) met een  
graad 3 of 4 infectie. Een patiënt had een graad 5 infectie (longabces, sepsis en  
septische shock).

#### Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (SAE)

25 Van de 82 patiënten die een infusie met brexu-cel hebben gekregen, ontwikkelden  
44 patiënten (54%) een SAE gerelateerd aan de behandeling. Meest voorkomende  
SAEs gerelateerd aan de behandeling waren pyrexie (17%), encefalopathie (16%)  
en hypotensie (15%). SAEs gerelateerd aan brexu-cel traden vaker op bij patiënten  
van 65 jaar of ouder dan bij patiënten jonger dan 65 jaar (59% versus 45%) en bij  
vrouwen dan bij mannen (64% versus 51%).

30 Gegevens over de ongunstige effecten zijn niet gemeten in de SCHOLAR-2 studie.  
Het is dus niet mogelijk om het effect van brexu-cel op de ongunstige effecten af te  
zetten tegen de vergelijkende behandeling.

35 Gradeconclusie: niet te beoordelen omdat gegevens over de ongunstige effecten  
van de vergelijkende behandeling missen.

#### 3.4.1 *Overige overwegingen*

40 Er zijn behandelalgoritmen in de SmPC opgenomen om een aantal van de CRS  
symptomen en neurologische bijwerkingen bij patiënten behandeld met brexu-cel te  
verlichten, middels het gebruik van tocilizumab en/of corticosteroïden.

### 3.5 **Ervaring**

De ervaring met brexu-cel is weergegeven in tabel 5.

45 Tabel 5: Ervaring met brexu-cel

	<i>brexu-cel</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X (2020)
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	



*ruim: > 10 jaar op de markt*

---

### 3.5.1 *Conclusie ervaring*

De ervaring met brexu-cel is beperkt. Het voert te ver om de ervaring met de verschillende regimes waaruit de vergelijkende behandeling kan bestaan te bespreken op deze plaats. De ervaring met deze verschillende chemo-/chemo-immunotherapieën zal over het algemeen voldoende of zelfs ruim zijn.

## 3.6 **Toepasbaarheid**

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

### *Contra-indicaties*

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of de volgende hulpstoffen: cryostor CS10 (5% DMSO), natriumchloride, humaan albumine.

De contra-indicaties voor lymfodepletie-chemotherapie voorafgaand aan de behandeling met brexu-cel moeten in overweging worden genomen.

### *Specifieke groepen*

De werkzaamheid en veiligheid van brexu-cel bij kinderen, patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, met cardiovasculaire ziekten, met actief lymfoom in het CZS of met een HIV-, actieve HBP- of actieve HCV-infectie is niet vastgesteld.

### *Interacties*

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met brexu-cel. Profylactisch gebruik van systemische corticosteroïden kan interfereren met de activiteit van brexu-cel.

### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Brexu-cel is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag onder geen enkele omstandigheid worden toegediend aan andere patiënten.

Virale reactivering, bijvoorbeeld reactivering van HBV, kan optreden bij patiënten die zijn behandeld met geneesmiddelen die zijn gericht tegen B cellen en kan resulteren in fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden.

Patiënten die met brexu-cel worden behandeld, kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen.

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

Brexu-cel wordt niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger zijn of voor vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Vrouwen die borstvoeding geven, moeten worden gewaarschuwd voor het potentiële risico voor het kind dat borstvoeding krijgt.

### *Overig*

Brexu-cel heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### 3.6.1 *Conclusie toepasbaarheid*

Brexu-cel kent een aantal ernstige waarschuwingen en voorzorgen. Brexu-cel moet worden toegediend in een gekwalificeerd behandelcentrum door een arts met ervaring in de behandeling van hematologische maligne aandoeningen en die is opgeleid in het toedienen en behandelen van patiënten die worden behandeld met brexu-cel. [20]

5 De verwachting is dat er voor de selectie van patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met CAR T-celtherapie door de tumorboard van de landelijke IEC werkgroep gebruik gemaakt gaat worden van door hun opgestelde in- en exclusiecriteria, zoals dat ook het geval is voor DLBCL. Deze landelijke tumorboard met experts zal besluiten of de aangemelde patiënt ook daadwerkelijk verwezen kan worden voor behandeling met CAR T-celtherapie. <sup>[11]</sup> Daarnaast zal er een landelijke indicatiecommissie komen waarin patiënten worden besproken.

### 10 3.7

#### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van brexu-cel is weergegeven in tabel 6.

Tabel 6: Gebruiksgemak van brexu-cel

<i>brexu-cel</i> <sup>a</sup>	
Toedieningswijze	dispersie voor infusie
Toedieningsfrequentie	eenmalig

15 a Voorafgaand aan de behandeling met brexu-cel is echter leukaferese, eventueel overbruggingstherapie en conditionerende chemotherapie noodzakelijk.

#### 3.7.1 *Conclusie gebruiksgemak*

20 Het voorbehandeltraject (vanaf leukaferese tot toediening brexu-cel) duurt meestal een aantal weken. De duur van de voorbehandeling wordt mede bepaald door de snelheid waarmee het product wordt geproduceerd en teruggestuurd. De productie en de uitgifte van brexu-cel duurt gewoonlijk 3 tot 4 weken.

25 Artsen moeten ziekenhuisopname overwegen gedurende de eerste 14 dagen na de infusie of wanneer de eerste tekenen/symptomen van CRS en/of neurologische bijwerkingen optreden. Gedurende ten minste 4 weken moeten patiënten in de buurt van een behandelcentrum verblijven. Zowel het voor- als nabehandeltraject zijn dus belastend voor de patiënt en tijdrovend. Aan de andere kant is de behandeling met brexu-cel een eenmalige infusie.

30 De behandeling van vaak voorkomende, ernstige ongunstige effecten (o.a. CRS) vereist intraveneuze toediening van o.a. tocilizumab of corticosteroïden.



## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

5 De effectiviteit en veiligheid van brexu-cel zijn onderzocht in een enkelarmige, open-label fase 2 studie (ZUMA-2) bij 74 volwassen patiënten met recidiverend of refractair MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. Voor het bepalen van een verschil in overlevingsduur is een (gewogen) indirecte vergelijking gemaakt tussen ZUMA-2 en een retrospectief extern controlecohort (n=59; SCHOLAR-2). Bij een mediane follow-up duur van 25,5 maanden was de mediane OS nog niet bereikt (95% BI 25,9 – niet te schatten) in de ZUMA-2 studie. Bij een mediane follow-up duur van 35,6 maanden was de mediane OS 47,4 maanden na behandeling met brexu-cel. De mediane OS op de vergelijkende behandeling bedroeg 15,7 maanden (95% BI 10,0 – 39,0). De gewogen relatieve effectschatting was HR 0,41 (95% BI 0,24 – 0,71) bij een mediane F/U duur van 25,5 maanden. Bij een klinische relevantiegrens van HR < 0,70 is dit effect klinisch relevant. Kwaliteit van leven gegevens waren alleen in de ZUMA-2 studie verzameld en waren na 6 maanden op een aantal domeinen (mobiliteit, zelfzorg en dagelijkse activiteiten) verbeterd t.o.v. baseline. Of de kwaliteit van leven verbetert na behandeling met brexu-cel t.o.v. de vergelijkende behandeling is niet te beoordelen vanwege het ontbreken van gegevens.

20 Van de 82 patiënten die een infusie met brexu-cel kregen (beide dosiscohorten), ontwikkelden 44 patiënten (54%) een ernstig ongunstig effect (SAE) gerelateerd aan de behandeling bij een mediane follow-up duur van 13,8 maanden. De opgetreden bijwerkingen zijn bekende bijwerkingen voor CAR-T therapieën (CRS, neurologische bijwerkingen) of de conditionerende chemotherapie (cytopenieën, infecties). Alle CRS symptomen en de meeste neurologische voorvallen waren reversibel. Vier patiënten hadden ten tijde van de data cutoff nog last van hun neurologische bijwerking. Er traden geen nieuwe bijwerkingen op specifiek voor brexu-cel of de indicatie r/r MCL.

30 *Belangrijkste discussiepunten:*

- 35 • Gezien de aard van de indirecte vergelijking met een retrospectief extern controlecohort bestaat er onzekerheid over de precieze grootte van het relatieve effect van brexu-cel op de algehele overleving, vanwege een zeer ernstig risico op bias. Daarnaast zorgt het lage patiëntenaantal in zowel de ZUMA-2 studie (n=74) als in de SCHOLAR-2 studie (n=59) voor extra onzekerheid. Dit uit zich onder andere in het wijde 95%-betrouwbaarheidsinterval dat de klinische relevantiegrens van HR < 0,70 doorkruist. Het geobserveerde effect op de algehele overleving op basis van de indirecte vergelijking is echter dermate groot, namelijk een absolute winst van bijna 3 jaar (47 maanden t.o.v. 16 maanden), dat als het effect in de praktijk minder gunstig uitvalt er hoogstwaarschijnlijk nog steeds sprake is van een klinisch relevant effect op de overleving. Ook de setting speelt hierin een belangrijke rol: er is sprake van een agressief ziektebeloop en patiënten hebben vrijwel geen effectieve behandelopties meer (grote *unmet medical need*). Tenslotte is beter bewijs in de vorm van een gerandomiseerde studie moeilijk uitvoerbaar gezien de zeldzaamheid van de indicatie en het gebrek aan een effectieve behandeloptie waar patiënten naar kunnen worden gerandomiseerd. Het voorliggende bewijs lijkt derhalve het hoogst haalbare.
- 50 • Wat opvalt is dat de mediane OS van 15 maanden gevonden in het SCHOLAR-2 cohort veel langer is dan mediane OS beschreven in de literatuur (mediane OS

- 5 na falen op ibrutinib: 2,9 tot 5,8 maanden). Mogelijk komt dit doordat alleen patiënten met een minimale follow-up duur van 12 maanden konden worden geïncorporeerd in het SCHOLAR-2 cohort (*immortal time bias*). Zo zijn waarschijnlijk relatief fitte patiënten geselecteerd resulterend in een (kunstmatig) lange algehele overleving. Dit komt meer overeen met de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met brexu-cel, waardoor het vertrouwen in een klinisch relevante winst op OS door toedoen van brexu-cel wordt vergroot.
- 10 • Het EMA heeft een *conditional approval* afgegeven voor brexu-cel. De (langetermijn) werkzaamheid in vrouwen, oudere patiënten en ziekere patiënten is niet goed vast te stellen vanwege de lage patiëntenaantallen. Daarnaast zullen de lange termijngegevens over de werkzaamheid en veiligheid in de ITT populatie met een follow-up duur van 24 maanden in 2022 naar het EMA worden gestuurd. In het voorliggende rapport zijn updates van de gegevens gepresenteerd met een mediane F/U-duur van 25,5 en 35,6 maanden. Deze follow-up duur is in het licht van het agressieve ziektebeloop voldoende lang. De gegevens onderbouwen de langdurige remissie die een groot deel van de patiënten bereikt na infusie met brexu-cel (ORR 84%; mediane DoR 25 maanden).
- 15 • Het relatieve effect van brexu-cel op de kwaliteit van leven ten opzichte van de vergelijkende behandeling is onbekend. Echter, de kwaliteit van leven bleek niet (permanent) te verergeren na behandeling met brexu-cel. De ernstige bijwerkingen, zoals het CRS-syndroom en neurologische bijwerkingen, traden kort na infusie op en waren in vrijwel alle gevallen behandelbaar. Na 6 maanden bleek de kwaliteit van leven op een aantal domeinen te zijn verbeterd. Het risico op een lagere kwaliteit van leven lijkt derhalve niet groot.
- 20 • Behandeling met CAR T therapie gaat gepaard met veel ernstige bijwerkingen (68% had SAEs; 54% had SAEs gerelateerd aan de behandeling met brexu-cel). Dit was gebaseerd op gegevens met een kortere follow-up duur (13,8 versus 25,5 maanden). Gezien de meeste ernstige bijwerkingen optraden binnen de eerste weken, wordt de kortere follow-up duur niet als een tekortkoming beschouwd.

35 Samenvattend resulteert brexu-cel in een klinisch relevante verlenging van de algehele overleving t.o.v. de vergelijkende behandeling. Gelet op de behandelbaarheid van de ongunstige effecten van brexu-cel, het instellen van risicobeperkende maatregelen en de ernst van de ziekte (levensbedreigend) vindt het Zorginstituut de ongunstige effecten van brexu-cel acceptabel.

40 Verder is de ervaring met brexu-cel beperkt. De toepasbaarheid in de geïndiceerde populatie is acceptabel. Het gebruiksgemak van brexu-cel is beperkt gezien het intensieve voor- en nabehandeltraject.

#### 4.2

##### **Eindconclusie**

45 Brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Brutons-tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer) voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk.

## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juli 2022 met de volgende zoektermen:

5

KTE-x19 OR brexucabtagene autoleucel AND mantle cell lymphoma



## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Wang, 2020 <sup>[15]</sup> Petersohn, 2022 <sup>[16]</sup> Wang, 2022 <sup>[17]</sup>  ZUMA-2	Single-arm, multi-center, open-label fase 2 studie  F/U-duur brexucel arm: 25,5 maanden en 35,6 maanden	74 patiënten	Volwassen patiënten met pathologisch bevestigde r/r MCL; max. 5 eerdere behandelregimes voor MCL, waaronder in ieder geval een antracycline of bendamustine-bevattende chemotherapie, anti-CD20 monoclonaal antilichaam en een BTK-remmer; ECOG 0 of 1.	Eenmalige infusie met brexucel, vooraf gegaan door leukafereze, eventueel overbruggingschemotherapie, en conditionerende chemotherapie	Primair: ORR Secundair: DoR, PFS, OS, ongunstige effecten	Enkelarmige studie, waardoor groot risico op bias.
Petersohn, 2022 <sup>[16]</sup>  SCHOLAR-2	Retrospectieve, observationele multicenter studie met patiënt-level data  F/U-duur: minstens 12 maanden	59 patiënten	Volwassen patiënten met r/r MCL die behandeling met BTK-remmer hebben ontvangen in periode juli 2012 tot juli 2018 en een actieve therapie voor r/r MCL ontvangen post-BTK-remmer	Versillende vormen van chemo-/chemo-immunotherapie (o.a. bendamustine, lenalidomide, cytarabine)	Primair: OS	Real-world data cohort



### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA / CBG	2021	Samenvatting van de productkenmerken brexucabtagene autoleucel (Tecartus®)
EMA / CBG	2021	European Public Assessment Report (EPAR) brexucabtagene autoleucel (Tecartus®)
HOVON	2017	Richtlijn Mantelcellymfoom

## Bijlage 4: Baseline tabel

Variabele	ZUMA-2 ITT (n=74)	SCHOLAR-2 (n=59)	MAIC propensity score
Leeftijd, gemiddelde (SD)	63,7 (7,95)	64,3 (10,1)	63,9
Man	62 (84%)	43 (73%)	83,4%
ECOG performance score			
0	47 (64%)	27 (46%)	48%
1	27 (37%)	32 (54%)	52%
Aantal voorafgaande behandelingen, mediaan (bereik)	3 (1 – 5)		
1	1 (1%)	3 (5%)	Gemiddelde van 3,3
2	13 (18%)	21 (36%)	
3	34 (46%)	19 (32%)	
4	15 (20%)	6 (10%)	
5	11 (15%)	9 (15%)	
6	0 (0%)	1 (3%)	
Eerdere auto-SCT	21 (36%)	31 (42%)	41,7%
Recidiverend na auto-SCL	31 (42%)	21 (36%)	NR
Refractair na laatste MCL behandeling	29 (39%)	missing	NR
Recidiverend na laatste MCL behandeling	14 (19%)	missing	NR
Behandeld met BTK-remmer	74 (100%)	59 (100%)	NR
ibrutinib	62 (84%)	56 (95%)	NR
Duur van BTK behandeling, mediaan	11,1 (11,0)	11,9 (12,2)	11,0
Respons op BTK behandeling	28 (38%)	23/57 (40%)	37,8%
Stadium IV	64 (86%)	31/49 (63%)	84,6%
Beenmergbetrokkenheid	38 (51%)	20/42 (48%)	NR
Klassieke MCL	40 (54%)	missing	NR
Blastoïde MCL	19 (26%)	missing	NR
Overbruggingstherapie	28 (38%)	nvt	NR
MIPI	missing	missing	NR
Ki-67 (n=49)	32 (65%)	missing	

## Bijlage 3: Beoordeling risico op bias

## Door het Zorginstituut aangepaste versie van de Newcastle-Ottawa Scale voor het beoordelen van cohort studies

	<b>Indirecte vergelijking ZUMA-2 vs SCHOLAR-2</b>
<b>Selection</b>	
Selection of the non-exposed cohort	<p>Drawn from a different source than the exposed cohort.</p> <p>Ondanks dat er middels een weging getracht is de SCHOLAR-2 populatie op de ZUMA-2 populatie te laten lijken voor een aantal prognostische factoren, zullen er altijd verschillen zijn in prognostische factoren die niet gemeten zijn, die niet bekend zijn of waarvoor niet gecorrigeerd kon worden vanwege teveel missings. De kans is groot dat selectie plaatsvindt van relatief gezonde patiënten met goede overlevingskansen in de ZUMA-2 studie vanwege de toxiciteit en de overbruggingsperiode. Aan de andere kant zijn ook in het SCHOLAR-2 cohort door de eis van een follow-up van minimaal 12 maanden waarschijnlijk relatief gezonde patiënten geselecteerd. Daarnaast is er sprake van een verschil in studieopzet: de ZUMA-2 was een prospectieve studie en de SCHOLAR-2 een retrospectieve studie. Bij retrospectieve studies is er vaker sprake van slechte en incomplete patiëntengegevens. In de SCHOLAR-2 studie leek het aantal missings mee te vallen. Het Zorginstituut ziet geen reden om extra af te waarden op risico op bias.</p>
Ascertainment of exposure	<p>Of patiënten de interventie of controlebehandeling kregen is vastgelegd in de database (ZUMA-2) c.q. de medical records (SCHOLAR-2). Dit vond plaats vòòr de daadwerkelijke uitkomst.</p> <p>De SCHOLAR-2 studie includeerde gegevens uit 2012 tot 2018. Dit lijkt voorafgaand aan de studie met brexu-cel. Deze patiënten hadden dus niet de optie om te worden behandeld met brexu-cel ('deviation of intended intervention' niet mogelijk).</p>
Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	<p>De belangrijkste outcome of interest is overlijden. Patiënten konden niet geïncludeerd worden in de studies als zij reeds waren overleden.</p> <p>Een andere outcome of interest betreft de respons. Voorafgaand aan de</p>

	<p>infusie met brexu-cel konden patiënten op discretie van de onderzoeker behandeld worden met overbruggende chemotherapie. Dit kwam voor bij 28 patiënten (38%; 28/74). Het is niet duidelijk of deze patiënten een respons hadden op deze chemotherapie. Echter, in dit stadium van de ziekte is de kans klein dat er een langdurige respons optreedt vanwege de chemotherapie in plaats vanwege de infusie met brexu-cel. Het Zorginstituut acht de kans op extra risico op bias klein. Patiënten moesten in de SCHOLAR-2 studie gefaald hebben (progressie hebben) op of intolerant zijn voor een BTK-remmer. Het percentage patiënten dat intolerant was voor een BTK-remmer is niet bekend. Zij moesten in aanmerking komen voor een actieve vervolghtherapie. Er was dus hoogstwaarschijnlijk sprake van progressieve ziekte.</p>
<b>Comparability</b>	
Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	<p>Met behulp van een gewogen indirecte vergelijking waarin gecorrigeerd werd voor verschillende prognostische factoren is getracht de populatie van de interventie en die van de controle meer op elkaar te laten lijken. Ki67 proliferatiegraad en blastoïde morfologie werden door klinische experts aangedragen als belangrijke prognostische factoren, maar konden door het gebrek aan gegevens in de SCHOLAR-2 studie niet mee worden genomen in de weging.</p>
<b>Outcome</b>	
Assessment of outcome	<p>De uitkomstmaat OS is een objectieve uitkomstmaat. Het is niet duidelijk hoe sterfte is vastgesteld in het SCHOLAR-2 cohort.</p>
Was follow-up long enough for outcomes to occur	<p>Gezien de korte overlevingsduur die patiënten in de r/r MCL setting hebben, is de follow-up duur van 25,5 maanden afdoende.</p>
Adequacy of follow up of cohorts	<p>In de ZUMA-2 studie lijkt geen sprake te zijn van lost to follow-up. In de SCHOLAR-2 studie is niet gerapporteerd hoeveel patiënten lost to follow-up zijn. Patiënten moesten minimaal 12 maanden follow-up data hebben om te worden geïnccludeerd in de studie (<i>immortal time bias</i>). Na 12 maanden is het onzeker hoeveel patiënten loss to follow-up zijn. Dit gebeurde om de strengere inclusiecriteria van klinische studies resulterend in relatief fitte patiënten na te bootsen.</p>

## Bijlage 4: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking brexu-cel versus chemo-/chemo-immunotherapie bij recidiverend of refractair MCL: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	brexu-cel	Chemo-/chemo-immunotherapie	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

## Algehele overleving (op basis van een gewogen indirecte vergelijking) (follow up voor brexu-cel: mediaan 25,5 maanden)

2	non-randomised studies	zeer ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	74 deelnemers	59 deelnemers	<b>HR 0,41</b> (0,24 tot 0,71) <sup>d</sup>	Brexu-cel (ZUMA-2): <b>mediane OS niet bereikt</b> (95% BI 25,9 – nb) <sup>e</sup>  Controlebehandeling (SCHOLAR-2): <b>mediane OS 15,7</b> (95% BI 10,0 – 39,0)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	--------------	---------------------------	----------------------	---------------	---------------	---------------	--	--	-------------------	----------

## Kwaliteit van leven (vastgesteld met: EQ-5D en VAS)

1	observationale studie	zeer ernstig <sup>a, f</sup>	niet van toepassing	niet ernstig	niet te beoordelen <sup>g</sup>	niet gevonden	Gegevens over kwaliteit van leven zijn alleen beschrijvend weergegeven voor brexu-cel. Er was in maand 6 sprake van een significante verbetering op een aantal domeinen van de EQ-5D. Gegevens ontbreken voor de vergelijkende behandeling.				CRUCIAAL
---	-----------------------	------------------------------	---------------------	--------------	---------------------------------	---------------	---	--	--	--	----------

## Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten (follow up voor brexu-cel: mediaan 13,4 maanden)

1	observationale studie	zeer ernstig <sup>a</sup>	niet van toepassing	niet ernstig	niet te beoordelen <sup>g</sup>	niet gevonden	29/74 (39,2%)	-	-	-	-	CRUCIAAL
---	-----------------------	---------------------------	---------------------	--------------	---------------------------------	---------------	---------------	---	---	---	---	----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

## Explanations

- a. Het betreft een (gewogen) indirecte vergelijking van twee enkelarmige, niet-gerandomiseerde studies. Hierdoor bestaat er een ernstig risico op bias / residual confounding (met 2 niveaus afgewaardeerd). De Newcastle Ottawa Scale (Bijlage 6) identificeerde geen extra risico's op bias.
- b. De behandelingsamenstelling in het historisch cohort komt niet geheel overeen met de Nederlandse situatie. Zo wordt er in Nederland geen venetoclax gegeven (13% in SCHOLAR-2) en wordt er wel temsirolimus voorgeschreven (0% in SCHOLAR-2). Echter, doordat er geen sprake is van een standaardbehandeling en alle behandelingen suboptimaal zijn met een beperkt levensverlengend effect, wordt er niet afgewaardeerd voor indirect bewijs. Daarnaast worden er in de ZUMA-2 studie patiënten behandeld met brexu-cel in de 2e en 5e lijn, terwijl de verwachte positionering van brexu-cel in Nederland in de 3e en 4e lijn is. Het percentage patiënten dat in de 2e lijn zit (mogelijk fitter) en het percentage patiënten dat in de 5e lijn zit (mogelijk minder fit) is ongeveer even groot en heffen elkaar op. Hierdoor wordt er niet afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- c. De bovengrens van het 95%-BI doorkruist de klinische relevantiegrens van 0,70.
- d. Gewogen analyse (*propensity score-weighted analysis*) waarin de volgende prognostische factoren zijn meegenomen: leeftijd, mannelijk geslacht, eerdere auto-SCT, aantal voorafgaande behandelingen, behandelduur van BTK-remmer, respons op BTK-remmer en stadium IV ziekte. De ongewogen

effectschatting bedroeg HR 0,46 (95% BI 0,27 – 0,78).

e. In een update van de ZUMA-2 studie bij een mediane follow-up duur van 35,6 maanden was de mediane OS wel bereikt bij 47,4 maanden.

f. Het is niet duidelijk hoeveel patiënten in totaal en per meetmoment de vragenlijsten hebben ingevuld.

g. Er ontbreken gegevens over de vergelijkende behandeling in het SCHOLAR-2 cohort.



## Literatuur

- 5 1. Jain P and Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. American Journal of Hematology 2019; 94: 710-25.
2. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. Blood 2016; 127: 1559-63.
3. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28: iv62-iv71.
- 10 4. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008; 111: 558-65.
5. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. Blood 2015; 126: 739-45.
- 15 6. Kumar A, Sha F, Toure A, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. Blood Cancer J 2019; 9: 50.
7. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. Blood 2018; 132: 1647-56.
- 20 8. IKNL. Cijfers over kanker. Incidentie Mantelcellymfoom. 2021. Geraadpleegd op via <https://iknl.nl/nkr-cijfers>.
9. IKNL. Hemato-oncologische zorg in Nederland. 2021. Geraadpleegd op via [https://iknl.nl/getmedia/b28517e6-2145-4bad-97a1-3415e8903cd3/hemato\\_oncologischezorg-in-NL\\_digitaal.pdf](https://iknl.nl/getmedia/b28517e6-2145-4bad-97a1-3415e8903cd3/hemato_oncologischezorg-in-NL_digitaal.pdf).
- 25 10. HOVON. Mantelcellymfoom 2017. Geraadpleegd op via [https://www.hovon.nl/\\_asset/\\_public/TreatmentGuidelines/TreatmentGuidelines\\_Lymphoma/Richtlijn-website-MCL-11-10-2017.pdf](https://www.hovon.nl/_asset/_public/TreatmentGuidelines/TreatmentGuidelines_Lymphoma/Richtlijn-website-MCL-11-10-2017.pdf).
11. Spanjaart AM, Kersten MJ, Minnema MC, et al. CD19-gerichte CAR-T-celbehandeling voor DLBCL in Nederland en de rol van de landelijke CAR-T-tumorboard: wat is anti-CD19-CAR-T-celbehandeling en komt mijn patiënt hiervoor in aanmerking? Nederlands Tijdschrift voor Hematologie 2021; 18.
- 30 12. Dinmohamed AG. Outcomes of MCL patients after ibrutinib: a population-based study 2021.
13. Zorginstituut. Pakketadvies sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor volwassenen met recidiverend of refractair DLBCL en PMBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie 2019.
- 35 14. Zorginstituut. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tisagenlecleucel (Kymriah®) voor volwassenen met recidief of refractair DLBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie 2019.
- 40 15. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2020; 382: 1331-42.
16. Petersohn S, Salles G, Wang M, et al. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. J Med Econ 2022; 45 25: 730-40.
17. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. J Clin Oncol 2022: Jco2102370.
18. CHMP. EPAR Tecartus®. 2021.
- 50 19. Precision Heor. Indirect Comparison of KTE-X19 versus Standard of Care for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with Bruton



Tyrosine Kinase Inhibitors using Real-World Data from Europe 2021.  
20. CHMP. SmPC Tecartus®. 2021.



Budgetimpactanalyse van brexucabtagene  
autoleucel (Tecartus®) voor de behandeling van  
volwassen patiënten met recidiverend of  
refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) na twee  
of meer lijnen systemische therapie, waaronder  
een BTK-remmer

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer  
specialistische geneesmiddelen

Datum 15 augustus 2022

Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021032228
Volgnummer	2022016441
	AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. L.M. Huis in 't Veld
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Gilead Sciences Netherlands B.V.



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
2.4	Aannames—14
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse—15</b>
3.1	Budgetimpact: basecase—15
3.2	Budgetimpact: scenario—16
<b>4</b>	<b>Conclusie—17</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—19</b>



## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.

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/meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling.

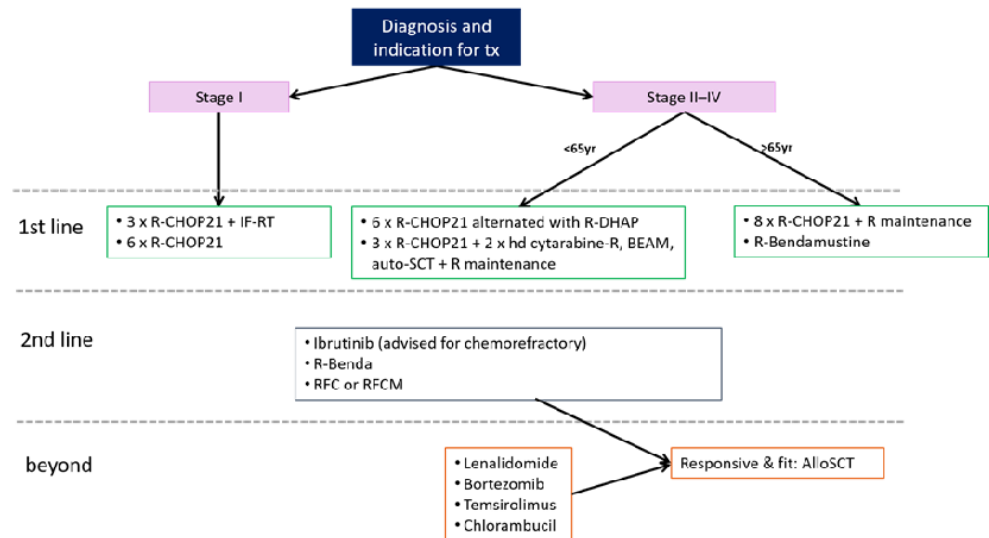
### 1.1 Geregistreerde indicatie

Brexucabtagene autoleucel (hierna: brexu-cel) is geregistreerd voor 'de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Bruton's tyrosine kinase (BTK) remmer [1]'.

### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Mantelcellymfoom (MCL) is een subtype van non-hodgkinlymfoom. Het betreft een maligne transformatie van B lymfocyten in de buitenste rand van het lymfeklierfollikel, de mantel zone genoemd. MCL kent over het algemeen een snel progressief verloop, met slechts een tijdelijke respons op chemotherapie en een hoge kans op recidieven resulterend in een slechte lange termijn prognose [2].

De huidige behandelstandaard van MCL bestaat volgens de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) uit de behandelingen weergegeven in **Figuur 1** [3]. Brexu-cel is geïndiceerd voor patiënten die eerder een BTK remmer (in Nederland is dit ibrutinib) hebben ontvangen. Voor deze specifieke groep patiënten wordt er geen specifiek behandeladvies gegeven in de richtlijn en resteren eigenlijk alleen de reeds weergegeven behandelopties (voor zover de patiënt deze niet al eerder heeft ontvangen). In de praktijk zal de arts voor de individuele patiënt een keuze maken uit de nog beschikbare opties.



**Figuur 1: Huidige behandelstandaard MCL**

De voorgestelde plaats van brexu-cel in de behandeling is in de derde lijn of later, waarbij een BTK-remmer in een eerdere lijn is gebruikt, voor fitte patiënten met r/r MCL. De immuun effector cell (IEC) werkgroep gaat zeer waarschijnlijk in- en exclusiecriteria formuleren voor de selectie van patiënten met de gewenste fitheid voor behandeling met brexu-cel, dit is ook gedaan voor axicabtagene cilioleucel (Yescarta®) bij r/r DLBCL of PMBCL.



## 2 Uitgangspunten

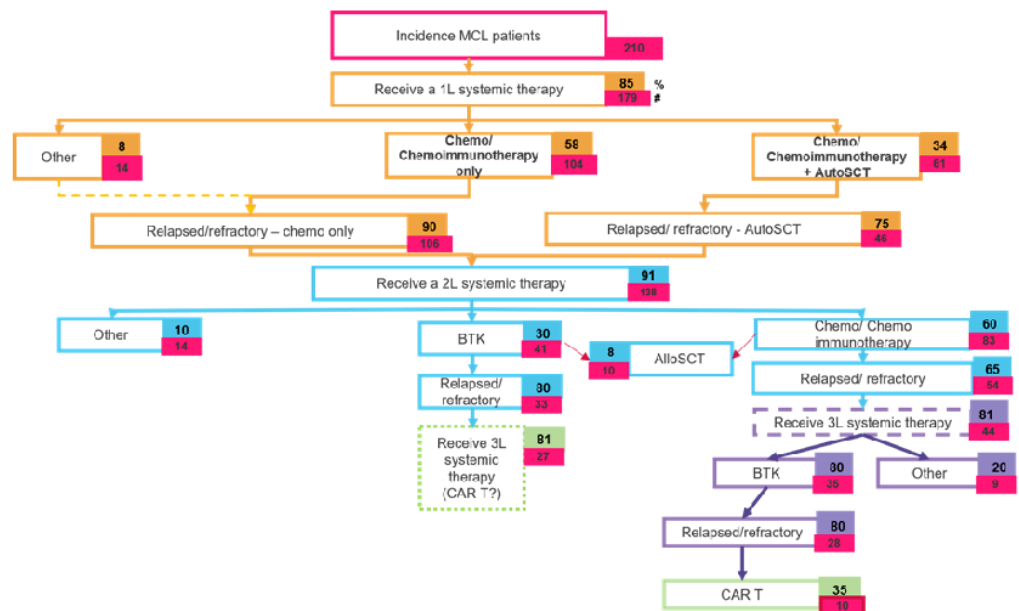
### 2.1 Aantal patiënten

#### Incidentie en prevalentie

Uit cijfers van het integraal kankercentrum Nederland (IKNL) blijkt dat er gemiddeld 210 MCL diagnoses per jaar zijn. Belangrijk om hierbij te noemen is dat deze data gaat over MCL algemeen, er is hier niet specifiek gekeken naar volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie waaronder een BTK-remmer [4]. Daarnaast blijkt uit een andere rapportage van IKNL (uitgevoerd op verzoek van de registratiehouder) dat in de periode van 2015-2018 er 134 patiënten met MCL met ibrutinib behandeld werden. Hiervan ontvingen 33 patiënten na falen op ibrutinib een volgende behandeling [5].

#### Aantal patiënten

In de afwezigheid van voorkeursbehandelingen in de richtlijn MCL van de HOVON en specifieke gegevens in de literatuur omtrent het aantal patiënten per stap van het behandelingschema, wordt het aantal patiënten die in aanmerking komen voor brexucel gebaseerd op de input van drie Nederlandse klinische experts van de HOVON [6]. Op basis van hun inschatting komen er maximaal 37 patiënten per jaar in aanmerking voor behandeling met brexu-cel. Zie *Figuur 2*.



**Figuur 2: Nederlandse behandelpraktijk r/r MCL (inclusief brexu-cel)**

Gezien het feit dat de IKNL data 2015-2018 relatief oude data zijn en de drie klinische experts zeer recent input hebben gegeven voor de patiëntenaantallen, zal er worden gerekend met 37 patiënten. Dit is met de kanttekening, zoals al eerder genoemd, dat in de klinische praktijk mogelijk niet alle patiënten behandeld worden op basis van fitheid in de verwachte IEC werkgroep in- en exclusiecriteria. Het is onzeker om hoeveel patiënten het dan precies gaat, mede omdat deze criteria nog

niet bekend zijn. Om deze reden wordt gerekend met het maximale aantal patiënten.

#### Marktverdeling

De registratiehouder schat in dat het marktaandeel van brexu-cel 35% is in jaar 1, 45% in jaar 2 en 60% in jaar 3, dit is gebaseerd op de uptake en marktaandelen van axicabtagene ciloleucel (axi-cel, Yescarta®) bij de behandeling van volwassen patiënten met r/r diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie. Aangenomen wordt dat de uptake van brexu-cel hiermee vergelijkbaar zal zijn. Echter werd in de BIA van axi-cel destijds een marktpenetratie van 67%, 80% en 90% aangehouden. De percentages gebruikt in de BIA van axi-cel zijn als uitgangspunt genomen. De registratiehouder geeft aan dat de huidige marktpenetratie van axi-cel niet zo hoog is als destijds geschat, onder meer omdat veel patiënten niet in aanmerking komen voor een dergelijke behandeling. Daarom neemt het Zorginstituut aan dat, gebaseerd op de marktpenetratie van axi-cel, de marktpenetratie 60%, 70% en maximaal 80% is in respectievelijk jaar 1 tot en met 3.

Er worden verschillende T-cel-gerelateerde behandelingen verwacht in de komende jaren. Het is vooralsnog onduidelijk hoe de marktverdeling tussen brexu-cel en andere T-cel gerelateerde behandelingen zal zijn in de komende jaren. Er wordt in dit rapport van uitgegaan dat de opname van brexu-cel binnen de CAR T producten van MCL op dit moment 100% zal zijn.

In Tabel 1 wordt het aantal patiënten dat daadwerkelijk met brexu-cel behandeld wordt samengevat.

Tabel 1: Aantal patiënten dat behandeld wordt

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Aantal patiënten in aanmerking	37	37	37
Marktpenetratie	60%	70%	80%
Aantal te behandelen patiënten brexu-cel	22	26	30

#### Indicatieverbreding en off-label gebruik

Op dit moment loopt de ZUMA-3 studie, waarin volwassen patiënten met r/r acute lymfatische leukemie (ALL) zijn geïnccludeerd. De verwachte Europese goedkeuring voor deze nieuwe indicatie is in het derde kwartaal van 2022 [7]. Toekomstige ontwikkelingen worden niet meegenomen in de berekening van de huidige BIA, onder meer door de tijd tussen Europese goedkeuring en Nederlandse vergoeding (bij axi-cel was dit bijna 2 jaar). Gezien de IEC in- en exclusiecriteria zal er geen risico op off-label gebruik zijn.

## 2.2

### Substitutie

Voor de patiëntengroep r/r MCL die een nieuwe behandeling nodig heeft na falen op ibrutinib is er in de richtlijn geen geadviseerde standaardbehandeling opgenomen. De arts zal in de praktijk per patiënt kijken wat de beschikbare opties zijn. De samenstelling van de standaardbehandeling (SoC) is gebaseerd op een systematische literatuurstudie en meta-analyse zoals beschreven in Petersohn et al. (2022) en bijgesteld naar de Nederlandse situatie op basis van een validatie met een Nederlandse klinische expert [8, 9].

De beroepsgroep geeft aan dat slechts een beperkt deel van de patiënten met r/r MCL na ibrutinib en falen op brexu-cel nog een SoC behandeling krijgt. De prognose

voor deze groep is somber. Er zijn hier verder geen data voor, gebaseerd op de ervaring met DLBCL en early access programma zal minder dan 25% van deze patiënten nog in aanmerking komen voor een behandeling. Dit wordt verder niet meegenomen in de berekeningen van de BIA.

In **Tabel 2** staat de samenstelling van de huidige behandelingen weergegeven met een verdeling van patiënten. Met de toevoeging van brexu-cel aan de huidige standaardbehandelingen zoals weergegeven in **Tabel 2**, zal de verdeling van patiënten over de behandelingen ook veranderen.

**Tabel 2: Samenstelling huidige behandeling (met en zonder brexu-cel)**

Geneesmiddel	Zonder brexu-cel	Met brexu-cel		
	% patiënten	% patiënten jaar 1	% patiënten jaar 2	% patiënten jaar 3
Rituximab	95%	64,7%	59,6%	54,6%
Bendamustine	35%	23,8%	22,0%	20,1%
Cytarabine	32,5%	22,1%	20,4%	18,7%
Lenalidomide	15,9%	10,8%	10,0%	9,1%
Bortezomib	6,4%	4,4%	4,0%	3,7%
Doxorubicine (Anthracycline)	3,2%	2,2%	2,0%	1,8%
brexu-cel	0,0%	60%	70%	80%
Totaal	188%	188%	188%	188%

\*Het aantal patiënten kan optellen tot boven 100% omdat een patiënt meerdere geneesmiddelen tegelijk in een behandeling kan ontvangen. Percentage toegepast op de kosten.

\*\*Voorbeeld: Rituximab jaar 1 toevoeging brexu-cel:  $64,7\% = 95\% - 60\% \text{ (brexu-cel)} * 95\% / \text{som} (95\% + 35\% + 32,5\% + 15,9\% + 6,4\% + 3,2\%)$ .

## 2.3

### Kosten per patiënt per jaar

#### Brexu-cel

De kosten van brexu-cel bedragen €360.000 en dit betreft een eenmalige behandeling. Kosten voor aferese, ziekenhuisopname, toediening, follow-up en monitoring worden niet meegenomen, dit is gelijk aan de BIA's van axi-cel en tisagenlecleucel (tisa-cel, Kymriah®) [10, 11]. De kosten voor de conditionerende lymfodepletie chemotherapie (cyclofosfamide en fludarabine) en overbruggingschemotherapie (rituximab, bendamustine en cytarabine) worden wel meegenomen. De kosten voor deze geneesmiddelen zijn verkregen vanuit de taxen van maart 2022. Er wordt in de basecase gerekend met de aanname dat alle patiënten die in aanmerking komen ook daadwerkelijk behandeld worden met brexu-cel. In een scenario wordt in lijn met de ZUMA-2 studie uitgegaan dat 92% een infusie met brexu-cel krijgt. De beroepsgroep heeft aangegeven dat patiënten die niet in aanmerking komen voor een infusie met brexu-cel, mogelijk in aanmerking komen voor een palliatieve behandeling en/of SoC. Het Zorginstituut neemt daarom aan dat deze patiënten een behandeling met SoC krijgen. Tot slot wordt er in beide scenario's rekening gehouden met herbehandeling, in de ZUMA-2 studie ontving 7,4% van de patiënten tweemaal brexu-cel [12].

De conditionerende lymfodepletie chemotherapie bestaat uit één cyclus van 3 dagen. Het regime bestaat uit cyclofosfamide (500 mg/m<sup>2</sup>/dag) en fludarabine (30 mg/m<sup>2</sup>/dag). De AIP voor cyclofosfamide bedraagt €16,55 voor een flacon van 1000mg. De aanbevolen dosering is 500 mg/m<sup>2</sup>/dag. In de ZUMA-2 studie wordt een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,98 m<sup>2</sup> gerapporteerd [12]. Dit houdt in dat er afgerond 3 flacons van 1000mg nodig zijn voor het hele regime (1 flacon per

dag). De totale kosten voor cyclofosfamide bedragen €49,65 (€16,55 \* 3 flacons). De AIP voor fludarabine bedraagt €120,55 per 2ml flacon van 25 mg/ml. De aanbevolen dosering is 30 mg/m<sup>2</sup>/dag. Dit houdt in dat er afgerond 2 flacons per dag nodig zijn, wat neerkomt op 6 flacons voor het hele regime van 3 dagen. De totale kosten voor fludarabine bedragen €723,30 (€120,55 \* 6 flacons). De totale kosten per patiënt voor conditionerende chemotherapie bestaande uit een cyclofosfamide/fludarabine regime bedragen €49,65 + €723,30 = **€772,95**. In de ZUMA-2 studie wordt niets gemeld over hoeveel patiënten een conditionerende chemotherapie ontvingen. In de basecase wordt aangenomen dat alle patiënten (100%) deze chemotherapie ontvangen en in een scenario wordt aangenomen dat alleen de patiënten die brexu-cel hebben ontvangen (92%) deze behandeling ondergaan. Dit betekent dat de kosten voor deze behandeling in de scenarioanalyse na correctie **€711,11** (€772,95 \* 92%) bedragen.

Het behandelingschema van de overbruggingschemotherapie is gelijk aan die van rituximab, bendamustine en cytarabine zoals weergegeven in de SoC behandelingen in **Tabel 4**.

De AIP per eenheid van rituximab bedraagt €978,45 (500 mg) en €195,69 (100 mg). Per toediening is er afgerond 750 mg nodig (375mg/m<sup>2</sup> \* 1,98 m<sup>2</sup>), wat neerkomt op €1.565,52 (3x €195,69 + 1x €978,45). Per cyclus wordt rituximab eenmaal toegediend.

De AIP per eenheid van bendamustine bedraagt €48,94 (25 mg) en €204,23 (100mg). Per toediening is er afgerond 140 mg nodig (70 mg/m<sup>2</sup> \* 1,98 m<sup>2</sup>), wat neerkomt op €302,12 (2x €48,94 + 1x €204,23). Per cyclus wordt bendamustine tweemaal toegediend, de kosten van een cyclus bendamustine komen daarmee uit op €604,24.

De AIP per eenheid van cytarabine bedraagt €2,88 (100 mg), €14,51 (500 mg) en €29,05 (1000mg). Per toediening is er afgerond 1600 mg nodig (800 mg/m<sup>2</sup> \* 1,98 m<sup>2</sup>), wat neerkomt op €46,44 (1x €2,88 + 1x €14,51 + 1x €29,05). Per cyclus wordt cytarabine driemaal toegediend, de kosten van een cyclus cytarabine komen daarmee uit op €139,32. De totale kosten voor een cyclus overbruggingschemotherapie bedragen **€2.309,08** (€1.565,52 + €604,24 + €139,32).

Dit regime geldt alleen als overbrugging voor de tijd die nodig is voor het produceren van brexu-cel, in de ZUMA-2 studie was dit 16 dagen [12]. Hierdoor zullen de patiënten die deze therapie ontvangen één cyclus met deze middelen behandeld worden tot zij brexu-cel toegediend krijgen. De overbruggingschemotherapie wordt voor 36,8% van de patiënten gerekend in overeenstemming met het percentage patiënten dat in de ZUMA-2 studie deze chemotherapie kreeg [12]. Dit geldt zowel in de basecase als scenario. Deze kosten bedragen **€849,74** (€2.309,08 \* 36,8%).

*Net als in het farmaco-economische rapport heeft het Zorginstituut een vraag over de overbruggingstherapie. Het Zorginstituut merkt op dat in de EPAR en de ZUMA-2 studie wordt aangegeven dat de overbruggingstherapie bestaat uit dexamethason, ibrutinib en acalabrutinib [13]. Dit wordt ook op deze manier besproken in het farmacotherapeutische rapport van brexu-cel. Het Zorginstituut ziet graag een toelichting van de registratiehouder voor de discrepantie tussen het FE en BIA en de overige rapporten: FT, ZUMA-2 studie en de EPAR [12, 13]. De beroepsgroep geeft aan dat er meer gebruik zal worden gemaakt van de overbruggende therapieën zoals genoemd in de BIA en FE-rapport: rituximab, bendamustine of cytarabine. Met name omdat ibrutinib als overbruggingstherapie minder voor de hand ligt, omdat het patiënten betreft die ibrutinib refractair zijn. Dit kritiekpunt komt daarmee te vervallen*

Vaak gaat een behandeling met een CAR-T gepaard met bijwerkingen, een veel voorkomende bijwerking is het cytokine release syndroom (CRS). In de ZUMA-2 studie kregen in totaal 91% van de patiënten na behandeling met brexu-cel een CRS (waarvan 76% graad 1 of 2 en 15% van graad  $\geq 3$ ). In de ZUMA-2 studie wordt ook vermeld dat van de behandelde patiënten 59% tocilizumab ontving voor de behandeling van een CRS. In overeenstemming met het farmaco-economische rapport wordt gerekend met 4 doses (1 dosis per dag) van 8mg/kg op basis van 82 kg, zonder vial sharing. De AIP per eenheid van tocilizumab bedraagt €131,49 (20mg/ml flacon 4ml, ofwel 80mg). Per toediening is er afgerond 656 mg nodig (8mg/kg \* 82 kg), wat neerkomt op €1.078,22 (656mg/80mg = 8,2 flacons \* €131,49). In totaal wordt tocilizumab viermaal toegediend, de totale kosten komen daarmee uit op **€4.312,87**. Gecorrigeerd voor aantal patiënten die tocilizumab toegediend kregen voor behandeling van CRS bedragen de kosten **€2.544,59** (€4.312,87\* 59%).

Tot slot wordt in de ZUMA-2 studie gezien dat 7,4% van de patiënten een herbehandeling met brexu-cel ondergingen. De kosten hiervan inclusief de kosten van brexu-cel, conditioneringstherapie, overbruggingstherapie en kosten voor behandeling van bijwerkingen worden meegenomen en bedragen **€26.948,38** (=(360.000 + 772,95 + 849,74 + 2.544,59) \* 7,4%). In de scenarioanalyse wordt rekening gehouden met de patiënten die daadwerkelijk met brexu-cel behandeld zijn. In de ZUMA-2 studie was dit 92% van de patiënten. Als hiervoor wordt gecorrigeerd komt de herbehandeling uit op **€24.812,60**.

Een totaal overzicht van de kosten die samenhangen met de behandeling van brexu-cel zijn samengevat in **Tabel 3**. In een scenarioanalyse is een correctie toegepast voor het feit dat niet alle patiënten op brexu-cel het volledige behandelalgoritme volgen, zoals geobserveerd in de ZUMA-2 studie. De correctiepercentages worden in onderstaande **Tabel 3** weergegeven.

**Tabel 3: Overzicht kosten per patiënt voor toepassing van brexu-cel in behandeling van r/r MCL**

	CAR-T	Conditioneringschemotherapie		Overbruggingschemotherapie			Behandeling CRS
	Brexu-cel	fludarabine	cyclofosfamide	rituximab	bendamustine	cytarabine	tocilizumab
Dosering	Eenmalig	30 mg/m <sup>2</sup> /dag	500 mg/m <sup>2</sup> /dag	375 mg/m <sup>2</sup>	70 mg/m <sup>2</sup>	800 mg/m <sup>2</sup>	8mg/kg
behandelduur	n.v.t.	3 dagen	3 dagen	1 cyclus (max 16 dagen) 1 toediening per cyclus	1 cyclus (max 16 dagen) 2 toedieningen per cyclus	1 cyclus (max 16 dagen) 3 toedieningen per cyclus	4 dagen
BSA (m <sup>2</sup> )/ gewicht (kg)	n.v.t.	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98	82
AIP per stuk	€360.000	€120,55 fl. 50 mg	€16,55 fl. 1000 mg	€195,69 fl. 100 mg en €978,45 fl. 500 mg	€48,94 fl. 25 mg en €204,23 fl. 100 mg	€2,88, €14,51, €29,05 fl. 100, 500 en 1000mg	€131,49 (20 mg/ml, fl. 4ml)
Kosten behandeling	€360.000	€723,30	€49,65	€1.565,52	€604,24	€139,32**	€1.078,22
Kosten combinatie therapie	€360.000	€772,95		€2.309,08			€4.312,87
Weging aantal patiënten*	92%	92%		36,8%			59%
Kosten na weging	€331.200.	€711,11		€849,74			€2.544,59
Totaalkosten behandeling per patiënt		€ 364.167,29 (zonder herbehandeling) € 391.115,67 (inclusief herbehandeling)					
Totaalkosten met weging (scenario)		€ 340.443,58 (zonder herbehandeling) € 365.256,18 (inclusief herbehandeling)					

\*blauwe vlak is weging van patiënten die brexu-cel daadwerkelijk toegediend kregen (92%) naar ZUMA-2 studie, dit betreft een scenarioanalyse. De overige 8% krijgt een behandeling met SoC (8% van totale kosten SoC €64.226,55 = €5.138). In de basecase wordt aangenomen dat 100% van de patiënten de behandelingen rondom brexu-cel ondergaan.

\*\*voorbeeldberekening: cytarabine: per toediening afgerond 1600 mg nodig (800 mg/m<sup>2</sup> \* 1,98 m<sup>2</sup>) = €46,44 (1x €2,88 + 1x €14,51 + 1x €29,05). Per cyclus wordt cytarabine driemaal toegediend €46,44 \* 3 = €139,32.

### Standaardbehandeling (SoC)

In **Tabel 4** wordt een overzicht van de SoC met bijhorende dosering en kosten weergegeven. De kosten voor de afzonderlijke geneesmiddelen zijn verkregen vanuit de taxen van maart 2022.

**Tabel 4: Kosten voor standaardbehandelingen (SoC)**

Geneesmiddel	Doserin g*	Dosis per eenheid	Eenheid / verpakking	Prijs verpakking	Prijs eenheid	Benodigde eenheid	Totale kosten / behandeling
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	100 mg	2	€391,38	€195,69	3	€ 1.565,52
		500 mg	1	€978,45	€978,45	1	
Bendamustine	70 mg/m <sup>2</sup>	25 mg	5	€244,72	€48,94	2	€ 302,12
		100 mg	5	€1.021,17	€204,23	1	
Cytarabine	800 mg/m <sup>2</sup>	100 mg	1	€2,88	€2,88	1	€ 46,44
		500 mg	1	€14,51	€14,51	1	
		1000 mg	1	€29,05	€29,05	1	
Lenalidomide	25 mg	25 mg	1	€ 117,44	€ 117,44	1	€ 117,44
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	3,5	1	€447,06	€447,06	1	€ 447,06
Doxorubicine (Anthracycline)	60 mg/m <sup>2</sup>	10 mg	1	€9,72	€9,72	2	€ 116,68
		50 mg	1	€48,62	€48,62	2	

\*in de BIA wordt een gemiddelde BSA van 1,98 m<sup>2</sup> aangenomen voor het berekenen van de benodigde dosis.

Het aantal behandelingen per jaar is gebaseerd op de behandelingschema's. De meeste behandelingen hebben een maximum aantal cycli waarvan de behandeling nooit langer duurt dan 1 jaar. Voor de overige behandelingen kan de behandeling doorlopen tot er progressie optreedt. De percentages weergegeven in **Tabel 5** zijn gebaseerd op het kosteneffectiviteitsmodel, waar de tijd op behandeling gelijk is gesteld aan de progressievrije overleving per jaar van de SoC arm in het model.

*Over tabel 5 heeft het Zorginstituut een vraag aan de registratiehouder. Er wordt verwezen naar de progressievrije overleving van de SoC arm. Deze getallen zijn echter niet te achterhalen in het Excel model behorende bij het FE rapport. Als de getallen worden afgelezen van figuur 18 van het dossier ingediend door de registratiehouder valt op dat het percentage progressievrij in jaar 1 eerder rond de 50% ligt in plaats van 61%. Het Zorginstituut wil een uitgebreide toelichting bij de openstaande vragen: waar in het Excel model kunnen deze exacte gegevens gevonden worden en moet op basis van figuur 18 het %PFS niet naar beneden bijgesteld worden?*

**Tabel 5: Overzicht van aantal behandelingen en % progressievrije patiënten per jaar**

Geneesmiddel	Jaar 1		Jaar 2		Jaar 3	
	% PFS	Behandelingen/ jaar	% PFS	Behandelingen/ jaar	% PFS	Behandelingen/ jaar
Rituximab*	61,7	6	nvt		nvt	
Bendamustine*	61,7	12	nvt		nvt	
Cytarabine*	61,7	18	nvt		nvt	

Lenalidomide	61,7	274	23,2	274	11,5	274
Bortezomib*	61,7	36	nvt		nvt	
Anthracycline	61,7	18	23,2	18	11,5	18

\*behandelingen met een maximum aantal cycli in het label waarvan de behandeling nooit langer duurt dan 1 jaar.

Samenvattend worden de kosten voor alle SoC behandelingen als volgt berekend, lenalidomide wordt als voorbeeld gebruikt. Lenalidomide in jaar 2 (in een wereld zonder brexu-cel) komt hiermee uit op 37 patiënten \* 61,7% PFS \* 15,9% van patiënten \* 274 behandelingen per jaar \* €117,44 per behandeling (jaar 1) + 37 patiënten \* 23,2% PFS \* 15,9% van patiënten \* 274 behandelingen per jaar \* €117,44 per behandeling (jaar 2) = €160.640,63.

#### Kosten buiten farmaciebudget

De kosten voor onder andere aferese en ziekenhuisopnames worden in de BIA niet meegenomen omdat het geen directe geneesmiddelen betreffen. Echter heeft een patiënt altijd deze behandeling nodig voordat brexu-cel geproduceerd en teruggeplaatst kan worden. De kosten van aferese zijn €11.732 (DBC product 191011). Dit betekent dat kosten van aferese bij de behandeling met brexu-cel voor r/r MCL patiënten uitkomen op €434.084 (37 x €11.732) [14]. Voor de toediening van en monitoring na brexu-cel is altijd hospitalisatie nodig, in overeenstemming met de budgetimpactanalyse van de cilta-cel (Carvykti®), een CAR-T, bij patiënten met r/r multipel myeloom (MM) wordt een periode van 14 dagen in acht genomen. De kosten van de 14 dagen hospitalisatie bedragen € 9.291,05. Daarnaast gaat een graad ≥3 CRS gepaard met een opname op de intensive care (IC), de kosten van een opnamedag op de IC bedragen €1.330,43. De kosten hiervoor zijn uit de kostenhandleiding afgeleid (kosten hospitalisatie hematologie afdeling en opname IC) en geïndexeerd naar 2021 [15]. Tot slot is de groep CAR-T behandelingen een vernieuwende stroom in het oncologische behandellandschap. Dit vereist personele inzet in de zin van hooggekwalificeerd personeel en nieuwe kennis of training van deze mensen op dit gebied.

## 2.4

### Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er komen jaarlijks 37 incidentie patiënten in aanmerking voor brexu-cel.
- Er vindt geen concurrentie plaats tussen brexu-cel en toekomstige CAR-T producten gedurende de komende 3 jaar.
- De marktpenetratie bedraagt 60%, 70% en 80% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3.
- De kosten voor patiënten die falen op brexu-cel en daarna een behandeling starten worden niet meegenomen.
- De tijd op behandeling wordt gelijkgesteld aan de progressievrije toestand van de SoC arm.
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.



## 3 Budgetimpactanalyse

### 3.1 Budgetimpact: basecase

In dit hoofdstuk staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer brexu-cel aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. In **Tabel 6** worden de kosten weergegeven in een wereld zonder brexu-cel en in **Tabel 7** de kosten in een wereld met brexu-cel. **Tabel 8** geeft vervolgens het verschil weer tussen deze tabellen.

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 6: Kosten zonder brexu-cel**

kosten naar verdeling SoC ZONDER brexu-cel	jaar 1	jaar 2	jaar 3
rituximab	€203.701,21	€ 203.701,21	€ 203.701,21
bendamustine	€ 28.966,22	€ 28.966,22	€ 28.966,22
cytarabine	€ 6.201,66	€ 6.201,66	€ 6.201,66
Lenalidomide	€ 116.791,58	€ 160.640,63	€ 182.369,29
Bortezomib	€ 23.513,02	€ 23.513,02	€ 23.513,02
anthracycline	€ 1.534,19	€ 2.110,20	€ 2.395,63
brexu-cel	€ 0	€ 0	€ 0
totaal	€ 380.708	€ 425.133	€ 447.147

**Tabel 7: Kosten met brexu-cel**

kosten naar verdeling SoC MET brexu-cel	jaar 1	jaar 2	jaar 3
rituximab	€ 138.690,19	€ 127.855,02	€ 117.019,85
bendamustine	€ 19.721,68	€ 18.180,92	€ 16.640,17
cytarabine	€ 4.222,41	€ 3.892,53	€ 3.562,66
Lenalidomide	€ 79.517,67	€ 107.039,95	€ 119.522,37
Bortezomib	€ 16.008,87	€ 14.758,17	€ 13.507,48
anthracycline	€ 1.044,55	€ 1.406,09	€ 1.570,06
brexu-cel	€ 8.682.767,80	€ 10.129.895,77	€ 11.577.023,73
totaal	€ 8.941.973	€ 10.403.028	€ 11.848.846

**Tabel 8: De budgetimpact basecase (verschil tabel 6 en 7)**

	jaar1	jaar2	jaar3

Kosten voor brexu-cel	€ 380.708	€ 425.133	€ 447.147
Kosten na brexu-cel	€ 8.941.973	€ 10.403.028	€ 11.848.846
Verschil	€ 8.561.265	€ 9.977.896	€ 11.401.699

### 3.2

#### Budgetimpact: scenario

In deze paragraaf worden de resultaten gepresenteerd als de kosten worden gecorrigeerd voor het feit dat niet alle patiënten op brexu-cel het volledige behandelalgoritme volgen, zoals geobserveerd in de ZUMA-2 studie. Tabel 6 blijft in de scenarioanalyse gelijk aan de basecase. In **Tabel 9** worden de gecorrigeerde kosten gepresenteerd. **Tabel 10** geeft vervolgens het verschil weer tussen deze tabellen.

**Tabel 9: Kosten met brexu-cel gecorrigeerd**

kosten naar verdeling SoC MET brexu-cel	jaar 1	jaar 2	jaar 3
rituximab	€ 138.690,19	€ 127.855,02	€ 117.019,85
bendamustine	€ 19.721,68	€ 18.180,92	€ 16.640,17
cytarabine	€ 4.222,41	€ 3.892,53	€ 3.562,66
Lenalidomide	€ 79.517,67	€ 107.039,95	€ 119.522,37
Bortezomib	€ 16.008,87	€ 14.758,17	€ 13.507,48
anthracycline	€ 1.044,55	€ 1.406,09	€ 1.570,06
brexu-cel	€ 8.108.687,17	€ 9.460.135,03	€ 10.811.582,89
totaal	€ 8.367.893	€ 9.733.268	€ 11.083.405

**Tabel 10: De budgetimpact scenarioanalyse (verschil tabel 6 en 9)**

	jaar1	jaar2	jaar3
Kosten voor brexu-cel	€ 380.708	€ 425.133	€ 447.147
Kosten na brexu-cel	€ 8.367.893	€ 9.733.268	€ 11.083.405
Verschil	€ 7.987.185	€ 9.308.135	€ 10.636.258

## 4 Conclusie

Toepassing van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden tussen de € 10,6 en €11,4 miljoen in het derde jaar.

Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie 33 patiënten behandeld zullen worden met brexu-cel. De kosten van een eenmalige toediening van brexu-cel bedraagt €360.000. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €391.115,67 (deze kosten zijn inclusief behandeling brexu-cel, conditioneringschemotherapie, overbruggingschemotherapie, behandeling bijwerkingen en mogelijke herbehandeling).

Er bestaat hier onzekerheid over het aantal patiënten met r/r MCL dat daadwerkelijk met brexu-cel behandeld wordt. Dit hangt af van de in- en exclusiecriteria geformuleerd door de IEC-werkgroep. In een scenarioanalyse is een correctie toegepast voor het feit dat niet alle patiënten op brexu-cel het volledige behandelalgoritme volgen, zoals geobserveerd in de ZUMA-2 studie. De kosten per patiënt per jaar van brexu-cel komen in dit scenario uit op €365.256 (deze kosten zijn inclusief behandeling brexu-cel of SoC, conditioneringschemotherapie, overbruggingschemotherapie, behandeling bijwerkingen en mogelijke herbehandeling). Daarnaast is het onzeker wat de marktpenetratie precies is. De invloed van de marktpenetratie op het kostenbeslag is niet onderzocht in deze budgetimpactanalyse.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 15-08-2022.*



## 5 Referenties

1. EMA. Summary of Product Characteristics Tecartus (autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells). 2020.
2. Leukemia en lymphoma society. Mantle cell lymphoma facts. 2014.
3. Stichting Hemato-oncologie voor volwassenen Nederland (HOVON). Richtlijn mantelcellymfoom. 2017.
4. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Mantelcellymfoom 2021 [Available from: <https://iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie/nkr-cijfers/mcl>].
5. Dinmohamed A.G. Outcomes of MCL patients after ibrutinib - A population-based study. 2021.
6. Gilead. Notulen van een validatie met drie Nederlandse klinische experts van de Nederlandse behandelpraktijk anno 2021 van volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. 2022.
7. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, Logan AC, Baer MR, Donnellan WB, et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2021;138(1):11-22.
8. Petersohn S, Salles G, Wang M. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. 2022.
9. Gilead. Notulen van een validatie met een Nederlandse klinische expert ten behoeve van de budgetimpact- en farmaco-economische analyse voor Tecartus voor behandeling volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.; 2022.
10. Zorginstituut Nederland. Advies herbeoordeling sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleucel (Yescarta®). 2021.
11. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tisagenlecleucel (Kymriah®) bij de behandeling van r/r DLBCL. 2021.
12. Wang ML, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19, an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in patients (Pts) with relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL): results of the phase 2 ZUMA-2 study. *Blood*. 2019;134:754.
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report Tecartus. 2020.
14. NZa. Zorgproducten 2022 [Available from: [https://zorgproducten.nza.nl/ZoekZorgproduct.aspx?ctl00\\_MainContentPlaceHolder\\_ResultsGridChangePage=83](https://zorgproducten.nza.nl/ZoekZorgproduct.aspx?ctl00_MainContentPlaceHolder_ResultsGridChangePage=83)].
15. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, Kanters T, Tan SS. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg In opdracht van Zorginstituut Nederland Geactualiseerde versie. 2015.



Herbeoordeling farmaco-economisch rapport voor brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 24 januari 2023

Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021032228
Volgnummer	2022050149
	Contactgegevens: AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. L.M. Huis in 't Veld
Afdeling	Sector Zorg, Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Gilead Sciences Netherlands B.V.





## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Samenvatting—5**

#### **1 Inleiding—11**

- 1.1 Geregistreerde indicatie—11
- 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—11
- 1.3 Epidemiologie—11
- 1.4 Onderzoeksvraag—11
- 1.5 Literatuurstudie—12

#### **2 Methoden—13**

- 2.1 PICO—13
- 2.2 Modelsettings—17
- 2.3 Inputgegevens—18
  - 2.3.1 Transities tussen gezondheidstoestanden—18
  - 2.3.2 Utiliteiten—24
  - 2.3.3 Kosten—26
  - 2.3.4 Modelaannames—31
- 2.4 Validatie—33
  - 2.4.1 Validatie van de input data—33
  - 2.4.2 Technische validatie—33
- 2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses—33
  - 2.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)—33
  - 2.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—33
  - 2.5.3 Scenarioanalyses—34
  - 2.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—34

#### **3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse—35**

- 3.1 Ziekteelast—35
- 3.2 Incrementele en totale effecten—35
- 3.3 Incrementele en totale kosten—35
- 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's—36
- 3.5 Gevoeligheidsanalyses—36
  - 3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses—36
  - 3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—37
  - 3.5.3 Scenarioanalyses—38
  - 3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—39

#### **4 Discussie en Conclusies—41**

#### **5 Referenties—43**

#### **Bijlage 1: Klinische studies—45**

#### **Bijlage 2: tabel patiëntenkarakteristieken (propensity score-matched analysis)—46**

#### **Bijlage 3: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse—47**

#### **Bijlage 4: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses—50**



## Samenvatting

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

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

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

Brexucabtagene autoleucl (Tecartus®) is geïndiceerd voor volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

### **Kosteneffectiviteitsanalyse**

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een partitioned survival model (PSM). De studieresultaten gemeten over een periode van 35,6 maanden zijn geëxtrapolleerd naar een tijdsperiode van 50 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief, met een levenslange tijdshorizon. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

### **Vergelijkende behandeling**

In de kosteneffectiviteitsanalyse is brexucabtagene autoleucl (hierna: brexu-cel) vergeleken met de best ondersteunende zorg (hierna: SoC).

### **Effecten**

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALYs) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 4,67 QALYs per patiënt door inzet van brexu-cel. Bij SoC is dit 1,95 QALYs. De totale incrementele gezondheidswinst is 2,73 QALYs per patiënt ten opzichte van SoC.

Voor wat betreft gewonnen levensjaren resulteert het model in een gemiddeld aantal levensjaren van 5,77 door inzet van brexu-cel, bij SoC zijn dit 2,38 levensjaren. De totale incrementele gezondheidswinst is 3,39 levensjaren per patiënt ten opzichte van SoC.

De winst in QALYs en LYs wordt met name gedreven doordat patiënten in de brexu-cel arm langer leven en zich vaker in de progressievrije gezondheidstoestand bevinden met een hogere utiliteit.

### **Kosten**

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €565.427 voor brexu-cel en €44.270 voor SoC. De incrementele kosten per patiënt bedragen €521.157. Deze incrementele kosten worden met name gedreven door kosten rondom brexu-cel. Dit zijn onder andere de kosten van het geneesmiddel brexu-cel, leukaferese en de behandelingen rondom toediening van brexu-cel zoals conditionerende chemotherapie.

### **Kosteneffectiviteit**

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €153.712 per gewonnen levensjaar en van €190.993 per gewonnen QALY ten opzichte van SoC.

De deterministische gevoeligheidsanalyse laat zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de utiliteiten in pre progressie tot 60 maanden, na 60 maanden (gezezen patiënten, deze utiliteiten zijn gelijk aan die tot 60 maanden) en post progressie.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat brexu-cel kosteneffectief is ten opzichte van SoC bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY 0% is. De ICER van de 1.000 simulaties die de registratiehouder deed was €193.050 per gewonnen QALY.

De scenario's waarin wordt gevarieerd met distributies hebben een grote invloed op de ICER. In het scenario wordt OS en PFS van de brexu-cel arm gemodelleerd met een lognormal distributie. De OS van de SoC arm wordt met dezelfde distributie gemodelleerd. Ten opzichte van de basecase (brexu-cel OS/PFS lognormal; SoC OS Weibull) stijgt de ICER met 38,5%.

### **Discussie**

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

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- Het valt het Zorginstituut op dat er weinig gevarieerd is met de verschillende combinaties van distributies voor met name de brexu-cel arm. Zoals werd aangegeven door de registratiehouder zijn sommige combinaties niet klinisch plausibel. Echter wordt ook aangegeven dat het lastig is om het juiste parametrische model voor OS en PFS (brexu-cel) te kiezen op basis van statistische fit. Veel parametrische modellen voor OS en PFS lijken namelijk goed te passen bij de overlevingscurve. Het Zorginstituut mist op dit moment de variatie van meerdere parametrische modellen. Met name voor de brexu-cel arm zijn er op dit moment geen verschillende modellen meegenomen, alleen de lognormale distributie is in zowel de basecase als scenarioanalyses toegepast. Idealiter ziet het Zorginstituut dat distributies worden gevarieerd en dat alternatieve distributies in een scenarioanalyse meegenomen worden.

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

- Bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, is er altijd sprake van onzekerheid door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomst kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking.

Ten opzichte van de initiële beoordeling zijn veel kritiekpunten komen te vervallen. Zo is allereerst het mixture cure model (MCM) vervangen door een partitioned survival model (PSM) in de basecase. Op basis van de destijds beschikbare data (FU 26 maanden) vond het Zorginstituut het niet gerechtvaardigd om uit te gaan van genezing. De registratiehouder heeft de huidige analyse gebaseerd op de meest recente data update van de ZUMA-2 studie (FU 35,6 maanden). Ten tijde van de initiële beoordeling waren de OS data nog niet bekend wat voor nog meer onzekerheid zorgde. Op dit moment is de OS, op basis van data uit de update van de ZUMA-2 studie, wel bekend (mediaan 46,6 maanden [BI 24,9 – NB] voor de mITT). De data update van de ZUMA-2 studie heeft alleen de patiënten gevolgd die brexu-cel daadwerkelijk toegediend hebben gekregen (ook wel de mITT populatie). In de initiële beoordeling werd de ITT populatie (alle patiënten in de studie) als uitgangspunt genomen. De algehele groep patiënten die geschikt zijn voor brexu-cel (de ITT) is waar de beslissing over gaat. Door alleen te kijken naar de groep patiënten die brexu-cel daadwerkelijk toegediend hebben gekregen bestaat er zeer waarschijnlijk een overschatting van het effect. Tot slot heeft de registratiehouder de gevoeligheidsanalyses zoals de PSA aangepast aan de meest recente data. Daarnaast is een scenario met de indirecte medische kosten toegevoegd aan het dossier. De kritiekpunten met betrekking tot de PSA en het ontbrekende indirecte medische kosten scenario vervallen hiermee.

### **Eindconclusie**

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is brexu-cel niet kosteneffectief ten opzichte van SoC. Als ook de medische kosten in gewonnen levensjaren worden meegenomen dan resulteert de ICER in ongeveer €199.661 per QALY.

De registratiehouder heeft in de basecase analyse gebruik gemaakt van een bedrag

hoger dan de actuele lijstprijs (€375.882,25 versus €360.000). In de basecase zijn de kosten van leukafereze meegenomen voor patiënten die uiteindelijk geen brexu-cel toegediend kregen. In een scenarioanalyse is de daadwerkelijke lijstprijs getoetst. Wanneer er wordt uitgegaan van de uitkomst van de ICER afkomstig uit de basecase van €190.993 per QALY, zou de prijs van brexu-cel (€375.882,25) met ongeveer 75% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 uit te komen. Als er wordt gekeken naar de ICER afkomstig uit de scenarioanalyse (op basis van de daadwerkelijke lijstprijs) van €184.745 per QALY, zou de prijs van brexu-cel (€360.000) ook met ongeveer 75% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY te vallen. Het Zorginstituut merkt op dat een realistischere uitkomst wordt geschat als naast de mITT populatie ook de 6 patiënten die wel in de studie zijn geïncludeerd maar geen brexu-cel hebben ontvangen mee worden genomen. Op basis van een gewogen ICER heeft het Zorginstituut geprobeerd het effect van de mITT versus de ITT populatie in kaart te brengen. Als de 6 patiënten toe worden gevoegd aan de 68 patiënten die brexu-cel daadwerkelijk toegediend hebben gekregen (mITT) wordt de ITT populatie gesimuleerd. Op basis van deze toevoeging wordt een gewogen ICER op basis van de ITT populatie ingeschat op €201.686 per QALY, wat een stijging van ongeveer 6% is ten opzichte van de ICER op basis van de mITT van €190.993 per QALY. Op basis van deze berekening zal de prijs van brexu-cel met ongeveer 80% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY uit te komen.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 13 februari 2023.*

## Afkortingen

AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotheekinkoopprijs
BIC	Bayesian Information Criterion
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CE plane	Cost-effectiveness plane
DSA	Deterministic Sensitivity Analysis/deterministische gevoeligheidsanalyse
EVPI	Expected value of perfect information
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
KM	Kaplan-Meier
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
OS	Overall survival/algehele overleving
PAID	Practical Application to Include future Disease costs
PFS	Progression free survival/progressievrije overleving
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
QoL	Quality of Life/kwaliteit van leven
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad
WTP	Willingness to pay
ZIN	Zorginstituut Nederland





## 1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) voor de indicatie volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

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

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

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor brexucabtagene autoleucel (hierna: brexu-cel). De geregistreerde indicatie luidt als volgt: Als behandeling voor volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Bruton's tyrosine kinase (BTK) remmer. Voor deze indicatie vraagt de registratiehouder vergoeding aan.

In de tijd tussen de initiële beoordeling en deze herbeoordeling is brexu-cel ook geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten van 26 jaar en ouder met recidiverend of refractair B-cel precursor acute lymfatische leukemie (ALL).<sup>[1]</sup>

### 1.2 **Aandoening en verloop van de ziekte**

Zie voor meer informatie paragraaf 1.2 van het farmacotherapeutisch rapport.

### 1.3 **Epidemiologie**

Zie voor meer informatie hoofdstuk 2 van de budgetimpactanalyse.

### 1.4 **Onderzoeksvraag**

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

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) van brexucabtagene autoleucel ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

## 1.5 Literatuurstudie

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van Medline, Embase en Cochrane op juli 2022. Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

De belangrijkste klinische studie voor de beoordeling van brexu-cel (Tecartus) is de ZUMA-2 studie en de bijbehorende extensie studie.<sup>[2, 3]</sup> De primaire uitkomstmaat in de ZUMA-2 studie was de response (ORR): compleet of partieel volgens de internationale werkgroep Malignant Lymphoma.<sup>[4]</sup> Belangrijke secundaire uitkomstmaten waren: algehele overleving (OS), progressievrije overleving (PFS) en de responsduur. De uitkomsten van de ZUMA-2 studie (ITT) zijn afkomstig uit de data cut van 31-12-2020 met een mediane follow up duur van 26 maanden. Voor de herbeoordeling zijn de uitkomsten van de extensiestudie van ZUMA-2 gebruikt. De mediane follow up was in deze update 35,6 maanden (datum data cut: 24-07-2021).<sup>[3]</sup> Gezien dit een single arm studie is zonder vergelijkende arm wordt de vergelijkende behandeling gebaseerd op basis van een real world retrospectief onderzoek (SCHOLAR-2).<sup>[5]</sup>

In bijlage 1 zijn de belangrijkste karakteristieken weergegeven van de klinische studies die is uitgevoerd om bewijs te leveren voor de vergoedingsaanvraag.

## 2 Methoden

### 2.1 PICO

In Tabel 1 staat de PICO beschreven. De patiëntenkenmerken en de effectiviteit worden in Tabel 2 en Tabel 3 weergegeven.

**Tabel 1: PICO**

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een Bruton's tyrosine kinase (BTK) remmer
Interventie	Brexucabtagene autoleucel (Yescarta®)
Controle-interventie	Best ondersteunende zorg (SoC)
Uitkomsten	Primair: overall response rate (ORR) Secundair: PFS, OS, ongunstige effecten

#### ZUMA-2 studie (brexu-cel)

De ZUMA-2 studie wordt als uitgangspunt genomen voor het opstellen van het model. Dit is een lopende (niet meer inkluderende), multicenter, niet vergelijkende, open label fase 2 studie van brexu-cel. Van het totale aantal deelnemers aan de studie werd 3% gerekruteerd in Nederland, het overgrote deel van de patiënten werd gerekruteerd in de Verenigde Staten (91%).

De studie bestond uit twee dosis cohorten: cohort 1 (N=74) met een dosering van  $2 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-T cellen per kg en cohort 2 (N=17) met een dosering van  $0,5 \times 10^6$  anti-CD19 CAR-T cellen per kg. De geregistreerde dosis van brexu-cel is gelijk aan cohort 1, om deze reden wordt deze data gebruikt in de basecase van het model. In de initiële beoordeling werd 26 maanden data gebruikt; cutoff datum 31-12-2020.<sup>[2]</sup> Voor deze herbeoordeling wordt 35,6 maanden data gebruikt afkomstig uit de extensiestudie van ZUMA-2; cutoff datum 24-07-2021.<sup>[3]</sup>

In het model wordt de mITT populatie (N=68) als uitgangspunt genomen, dit zijn alleen patiënten die brexu-cel daadwerkelijk hebben ontvangen. Dit verschilt ten opzichte van de initiële beoordeling, hierin werd de ITT populatie (FU 26 maanden) als uitgangspunt genomen. In de extensiestudie zijn alleen de gegevens beschikbaar van de mITT (FU 35,6 maanden). Om een vergelijking te maken tussen de patiënten afkomstig uit de ZUMA-2 studie en de Nederlandse patiënten populatie heeft de registratiehouder IKNL data aan de tabel toegevoegd.<sup>[6, 7]</sup> Zie Tabel 2.

**Tabel 2: Patiëntkenmerken bij behandeling met brexucabtagene autoleucel en SoC**

Parameter	Trial populatie gemodelleerd (ZUMA-2 mITT populatie) N=68	Dutch population in IKNL database in 2015-2018 N=33
Male (%)	84%	67%
Mean age start (years)	63,2	Not reported
Median age (years)	65	73
Mean bodyweight (kg)	82,0	Not reported
Mean body surface area (m <sup>2</sup> )	1,98	Not reported
ECOG score of 0 (%)	63,5%	24%
Disease stage IV (%)	86,5%	42%
Received autologous SCT (%)	42%	30%

Number of prior therapies	3,3	2
---------------------------	-----	---

Uit de vergelijking valt op te maken dat de patiëntenpopulatie in de ZUMA-2 studie verschilt van de Nederlandse patiëntenpopulatie zoals gezien in de IKNL database. In de ZUMA-2 studie zijn de patiënten jonger (mediaan 65 vs. 73 jaar), voornamelijk mannen (84% vs. 67%), vaker een ECOG score van 0 (gelijk aan asymptomatisch) (63,5% vs. 24%), vaker stadium IV ziekte (86,4% vs. 42%), vaker autologe stamceltherapie (SCT) ontvangen (42% vs. 30%) en hebben tot slot meer eerdere behandelingen ontvangen (3,3 vs. 2). In reactie hierop heeft de registratiehouder een standpunt bij de HOVON IEC werkgroep aangevraagd. Zij onderschrijven dat de verwachting is dat de populatie van patiënten die brexu-cel zullen ontvangen redelijk vergelijkbaar zal zijn aan de populatie in de ZUMA-2 studie, op basis van de volgende kenmerken: gemiddelde leeftijd 64 jaar, ECOG 0,1,2 (indien gerelateerd aan ziekte), stadium III/IV (81,6%), 3 eerdere behandelingen (mediaan) en tenminste 2 eerdere behandelingen (waaronder ibrutinib), waarvan de helft reeds eerder een autologe stamceltransplantatie heeft ondergaan (41,9%).

Over het algemeen zijn de patiënten in de ZUMA-2 studie dus jonger en hebben een betere ECOG score, mogelijk omdat alleen fitte patiënten in aanmerking komen voor een behandeling met brexu-cel (en dus inclusie in ZUMA-2). De IKNL analyse includeert ook patiënten die niet in aanmerking zouden komen voor een behandeling met brexu-cel. In de Nederlandse klinische praktijk worden patiënten geselecteerd op basis van inclusie criteria opgesteld door de immuun effector cell (IEC) werkgroep. Deze criteria bepalen of een patiënt in aanmerking komt voor een behandeling met een CAR-T. De inclusie criteria voor een CAR-T voor r/r MCL patiënten zijn op dit moment nog niet beschikbaar. De registratiehouder geeft aan dat bij de beoordeling van een andere CAR-T (axi-cel, Yescarta®) dezelfde verschillen werden aangetoond tussen de ZUMA-1 studie en Nederlandse IKNL data. Bij een vergelijking tussen de ZUMA-1 patiënten en beschikbare IEC inclusie criteria voor deze patiënten (r/r DLBCL of PMBCL) viel echter te zien dat deze nagenoeg gelijk zijn. De registratiehouder neemt derhalve aan dat dit ook het geval gaat zijn voor de r/r MCL patiënten in deze beoordeling. In hetzelfde standpunt als hierboven benoemd, wordt aangegeven dat de IEC werkgroep patiënten in de behandelpraktijk zal selecteren op basis van vooraf gestelde in- en exclusiecriteria voor behandeling met brexu-cel op basis van algehele lichamelijke conditie, zoals nu ook het geval is voor behandeling van patiënten met DLBCL met axi-cel.

#### SCHOLAR-2 (SoC)

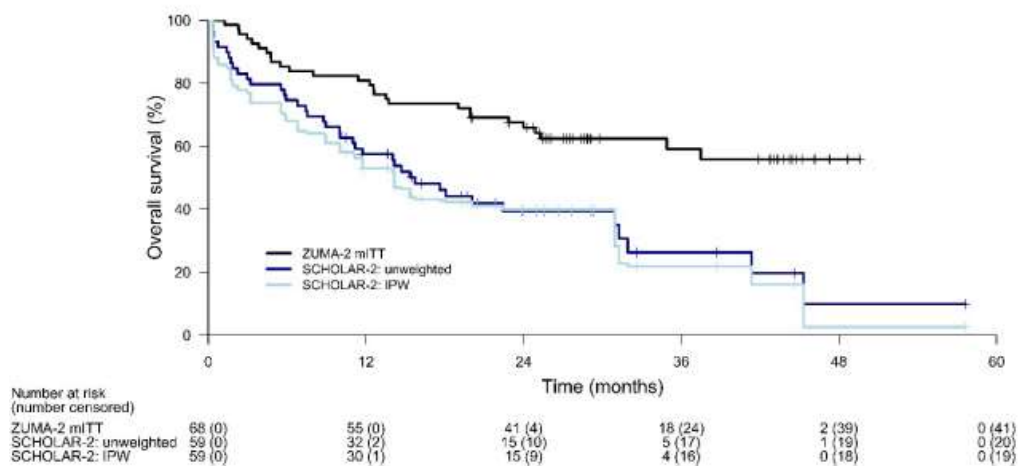
Aangezien de ZUMA-2 studie geen vergelijkende arm bevat, heeft de registratiehouder de studiepulatie voor de vergelijkende behandeling gebaseerd op de Europese chart-review studie: SCHOLAR-2.<sup>[5]</sup> De SCHOLAR-2 studie is een retrospectieve, observationele, multicenter studie waarin de overall survival van behandeling van vergelijkbare patiëntenpopulatie met r/r MCL na eerdere behandeling met een BTK-remmer werd bestudeerd. De studie verzamelde realworld data uit diverse behandelcentra in Europa waaronder Frankrijk, het Verenigd Koninkrijk, Duitsland en Zweden. In totaal zijn er 288 patiënten geïnccludeerd in de SCHOLAR-2 studie. Uiteindelijk bleven er 59 patiënten over die in het geanalyseerde cohort werden meegenomen. Dit zijn patiënten met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar, een ECOG score tussen 0-1, 3 eerdere behandelingslijnen (mediaan). Daarnaast werden alleen patiënten geïnccludeerd die niet later dan 30-06-2019 een post-BTK remmer behandeling zijn gestart om een minimale follow-up van 12 maanden te garanderen.

#### Propensity score-matched analysis

Een propensity score-matched analyse (PSMA) is uitgevoerd om de verschillen in patiënten karakteristieken tussen de ZUMA-2 en SCHOLAR-2 studie te verminderen. Met deze methode wordt randomisatie nagebootst, zodat het gevonden behandelingseffect toe te schrijven is aan de behandeling en niet (deels) verklaard kan worden door bepaalde patiënten karakteristieken. Op basis van een aantal

variabelen in de data, werd er voor de patiënten uit de ZUMA-2 studie een propensity score geschat door middel van een logistisch model. Deze waarde staat voor de kans dat een patiënt uit het externe cohort, de SCHOLAR-2 studie, zou worden geïncludeerd in de ZUMA-2 studie. De patiënten uit de SCHOLAR-2 studie werden vervolgens gematched aan de ZUMA-2 (mITT) populatie op basis van onder andere de volgende variabelen: geslacht, leeftijd, aantal eerdere behandelingen, autologe SCT, eerdere BTK-remmer duur hiervan en respons op BRK en stadium IV r/r MCL. In Tabel 23 worden de patiënten karakteristieken van de patiënten geïncludeerd in de SCHOLAR-2 studie en ZUMA-2 studie weergegeven. Deze tabel is terug te vinden in bijlage 2.

Na het uitvoeren van de PSMA daalt de effectieve sample size naar 40,1 en dit resulteert in een kleine verandering van de OS curve. Dit komt omdat de inverse probability weighting (hierna: 'IPW') OS curve van SCHOLAR-2 iets naar beneden is verplaatst in de eerste 20 maanden en de periode na 32 maanden. In de periode van maand 20 tot en met 32 vallen de 'unweighted' en 'IPW' curve gelijk. Dit is inzichtelijk gemaakt in Figuur 1. De registratiehouder geeft aan dat dit impliceert dat de uitkomsten van de 'IPW' SCHOLAR-2 populatie ongeveer gelijk of zelfs inferieur is aan de 'unweighted' populatie. De registratiehouder neemt, uit conservatief oogpunt, de 'unweighted' SCHOLAR-2 data mee in de basecase analyse. De resultaten op basis van de 'IPW' data wordt getoetst in een scenarioanalyse (SCHOLAR-2 matched dataset Weibull).



**Figuur 1: KM curve ZUMA-mITT en SCHOLAR-2 (OS en number at risk)**

Belangrijk om aan te geven is dat bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, er altijd sprake is van onzekerheid. Dit kan komen door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomsten kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking. Dit is voor het Zorginstituut een belangrijke kanttekening aan het uitvoeren van een indirecte vergelijking.

#### Klinische uitkomsten

De primaire uitkomstmaat in de ZUMA-2 studie was de response (ORR): compleet of partieel volgens de internationale werkgroep Malignant Lymphoma.<sup>[4]</sup> Belangrijke secundaire uitkomstmaten waren: algehele overleving (OS), progressievrije overleving (PFS) en de responsduur. De uitkomsten van de ZUMA-2 studie (mITT) zijn afkomstig uit de data cut van 24-07-2021 met een mediane follow up duur van 35,6 maanden.<sup>[3]</sup> Zie Tabel 3. De initiële beoordeling is gebaseerd op de ITT populatie van de ZUMA-2 studie met een follow up duur van 26 maanden. Het valt

op dat de PFS gestegen is van 19,1 maanden [BI 9,9 – 38,2] op basis van de ITT populatie (FU 26 maanden) naar 25,8 maanden [BI 9,6 – 47,6] op basis van de mITT populatie (FU 35,6 maanden). Dit verschil kan mogelijk veroorzaakt worden door de 6 patiënten (N=74 ITT en N=68 mITT) die niet toegekomen zijn aan de toediening met brexu-cel door verschillende redenen.

De ICER op basis van de mITT populatie geeft waarschijnlijk een overschatting van het effect van brexu-cel. Om het effect in te schatten heeft het Zorginstituut een gewogen ICER berekend om de 6 patiënten alsnog toe te voegen aan de mITT om tot de ITT populatie te komen. Hierbij wordt voor de 68 (92%) patiënten de kosten en QALY's van brexu-cel genomen en voor de overige 6 patiënten (8%) worden de QALY's uit de controle arm als proxy genomen. De registratiehouder heeft voor 3 patiënten de kosten gerelateerd aan brexu-cel reeds meegenomen, voor de overige patiënten worden deze kosten ook meegenomen. Op deze manier wordt geprobeerd het effect van de ITT populatie op de ICER in te schatten. De mediane OS is in de data update van de ZUMA-2 studie wel bereikt ten opzichte van de initiële beoordeling. Wat verder opmerkelijk is, is de OS die bekend is op basis van de data-update. Er wordt beschrijvend een OS toegevoegd voor de ITT populatie (deze patiënten zijn verder niet gevolgd) van 47,4 maanden en een OS voor de mITT populatie van 46,6 [BI 24,9 – NB] maanden. Het is onduidelijk hoe dit verschil in de studie verklaard kan worden.

**Tabel 3: Effectiviteit van brexucabtagene autoleucl en SoC**

<b>ZUMA-2 studie</b>	<i>brexucabtagene autoleucl mITT (alleen patiënten die brexu-cel toegediend kregen) N = 68</i>	<i>Referentie</i>
ORR n (%) [95 BI]	62 (91%) [81,8 – 96,7]	
CR	46 (68%) [55,2 – 78,5]	
PR	16 (24%) [14,1 – 35,4]	
<i>PFS mediaan maanden</i>	25,8 [9,6 – 47,6]	
<i>OS mediaan maanden</i>	46,6 [24,9 - NR]	
<i>Mediane follow up maanden</i>	35,6 [25,9 – 56,3]	
<b>SCHOLAR-2 studie</b>		
<i>OS mediaan maanden</i>	15,7 [10,0 – 39,0]	
<i>PFS</i>	Niet verzameld – in het model op basis van HR van 0,727	Literature based survival curves
<i>Indirecte vergelijking ZUMA-2 en SHCOLAR-2</i>	Basecase op basis van unweighted OS curve SCHOLAR-2 studie	

Afkortingen: BI – betrouwbaarheidsinterval, CR – complete respons, NB – niet bereikt, ORR – overall response rate, OS – algehele overleving, PFS – progressievrije overleving, PR – partiele respons.

#### Discussie PICO

- De analyse is uitgevoerd op basis van de mITT populatie. In de initiële beoordeling was de analyse uitgevoerd op basis van de ITT populatie. Deze laatste methode is een meer conservatieve benadering omdat alle patiënten

- zijn meegenomen, inclusief de patiënten die om wat voor een reden afhaakten tussen leukaferese en de daadwerkelijke toediening van brexu-cel.
- Bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, is er altijd sprake van onzekerheid door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomst kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking.

In de ZUMA-2 studie zijn hoofdzakelijk Amerikaanse patiënten geïnccludeerd. Daarnaast is er ook een klein deel van de patiënten afkomstig uit Nederland. Tot slot heeft de beroepsgroep aangegeven dat de patiënten zoals gezien in de ZUMA-2 studie overeenkomen met de patiënten die in Nederland in aanmerking komen voor een infusie met brexu-cel volgens IEC werkgroep criteria. Het Zorginstituut heeft voldoende vertrouwen dat de patiënten uit de studie overeenkomen met de Nederlandse patiënten.

Conclusie PICO: Het Zorginstituut kan zich vinden in de PICO zoals deze is meegenomen in de analyse.

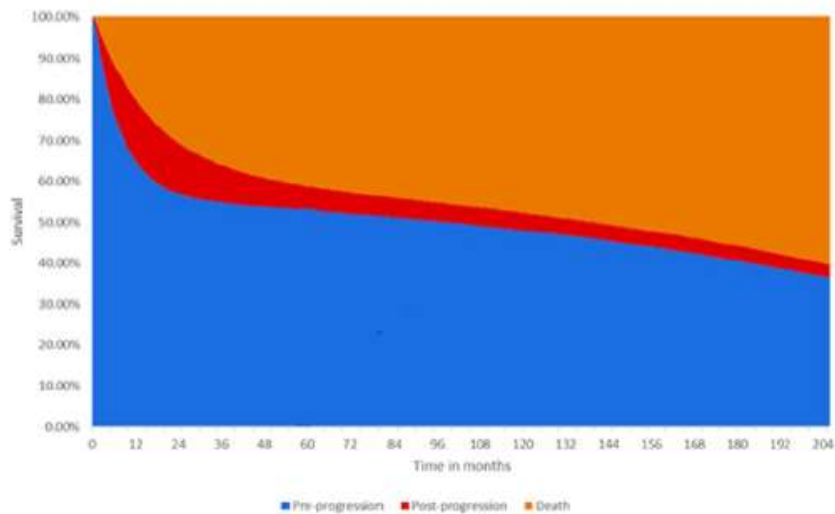
## 2.2

### Modelsettings

In Tabel 4 staan de belangrijkste modelparameters. In Figuur 2 is de modelstructuur weergegeven. De registratiehouder heeft het model aangepast van een partitioned survival mixture cure model naar een standaard partitioned survival model (PSM). Het model heeft drie gezondheidstoestanden: progressievrije ziekte (PFD), progressieve ziekte (PD) en overleden (D).

**Tabel 4: Modelsettings**

Modelsettings	
Type model	Partitioned survival model
Gezondheidstoestanden	Drie gezondheidstoestanden: Pre progressie, post progressie en overlijden
Cyclusduur	1 maand (30,44 dagen)
Cohortgrootte	n.v.t.
Initiële verdeling patiënten over gezondheidstoestanden	Alle patiënten starten in gezondheidstoestand pre-progressie
Tijdshorizon	50 jaar
Perspectief	maatschappelijk
Discontering	1,5% effecten en 4% kosten
Analysetechniek	Kosten utiliteit (KUA)



**Figuur 2: Modelstructuur van het partitioned survival model voor brexucabtagene autoleucel bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer**

#### Discussie modelsettings

De registratiehouder heeft ten tijde van de initiële beoordeling gebruik gemaakt van een mixture cure model (MCM). Het Zorginstituut had bezwaren over het gebruik van dit type model bij de destijds beschikbare data. Er is door het Zorginstituut verzocht om in de basecase uit te gaan van een standaard PSM in plaats van een MCM, met de mogelijkheid om een MCM als scenario toe te voegen. De redenen die het Zorginstituut hiervoor had waren als volgt: 1) op basis van de vorige data cutoff waren de OS data immatuur, 2) met een FU van 26 maanden (net iets meer dan 2 jaar) vindt het Zorginstituut het niet plausibel om uit te gaan van curatie (genezingspunt op 60 maanden). Dit wordt door NICE ook onderschreven. Er wordt aangegeven dat klinische experts minimaal een FU van 3 jaar nodig achten om te spreken van betrouwbaar bewijs voor genezing, 3) de update van de ZUMA-2 data (FU 35,6 maanden) was ten tijde van de initiële beoordeling beschikbaar maar het was niet duidelijk waarom dit niet werd geïncludeerd in het model.

Voor deze herbeoordeling is de registratiehouder in de basecase uitgegaan van een partitioned survival model, hierbij wordt geen curatie aangenomen. Het model is gebaseerd op basis van de extensiestudie van ZUMA-2 mITT populatie met een FU van 35,6 maanden.

Conclusie modelsettings: Het Zorginstituut kan zich vinden in de modelsettings en de modelstructuur.

## **2.3 Inputgegevens**

### *2.3.1 Transitie tussen gezondheidstoestanden*

Het partitioned survival model is niet gebaseerd op transitiekansen. De proporties patiënten in iedere gezondheidstoestand per cyclus wordt bepaald op basis van extrapolaties van de OS en PFS. De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode van 35,6 maanden. Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van brexucabtagene autoleucel en SoC.

In het model is voor beide armen een achtergrondsterfte toegepast, hiermee kan de

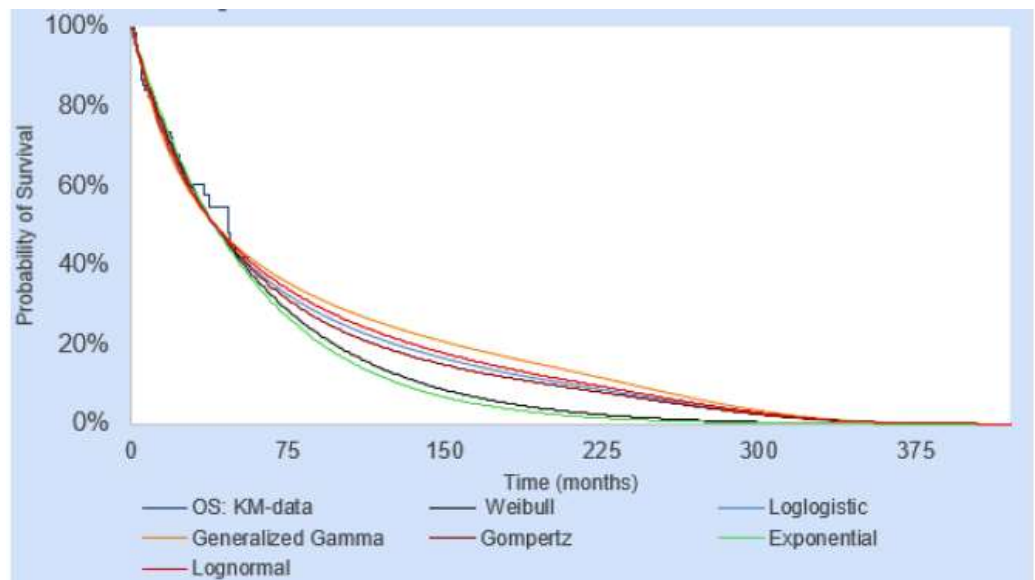


r/r MCL populatie nooit een betere overleving hebben dan de algemene Nederlandse populatie.

Extrapolatie ZUMA-2 data (mITT populatie)

OS

In Figuur 3 worden de resultaten van de extrapolatie over een 50 jarige tijdshorizon weergegeven voor de OS. In Tabel 5 wordt de statistische fit voor de OS weergegeven. Voor de keuze van distributie voor de extrapolatie is er gekeken naar de AIC/BIC waarde, face validiteit en klinische plausibiliteit. Daarnaast wordt aangegeven dat de gamma distributie niet is meegenomen omdat deze niet alle bruikbare parameters kon schatten. Tevens wordt aangegeven dat het gebruik van de Generalized Gamma distributie niet wordt aanbevolen door convergerende problemen. Om deze redenen worden bovengenoemde distributies (Gamma en Gen. Gamma) uitgesloten in de basecase analyse.



**Figuur 3: Extrapolatie OS (ZUMA-mITT)**

**Tabel 5: statistische fit OS (ZUMA-mITT)**

Distribution	Parameter	Value	AIC	BIC
Exponential	Log Rate	-4.10	338.3	340.5
Gen gamma	mu	3.54	340.3	346.9
	Log Sigma	0.55		
	Q	-0.41		
Gompertz	Scale	-0.01	340.0	344.4
	Shape	-3.95		
Log-logistic	Log Shape	3.75	339.8	344.2
	Log Scale	0.08		
Log-normal	mu	3.76	338.4	342.9
	Log Sigma	0.47		
Weibull	Log Shape	4.14	340.1	344.6
	Log Scale	-0.07		

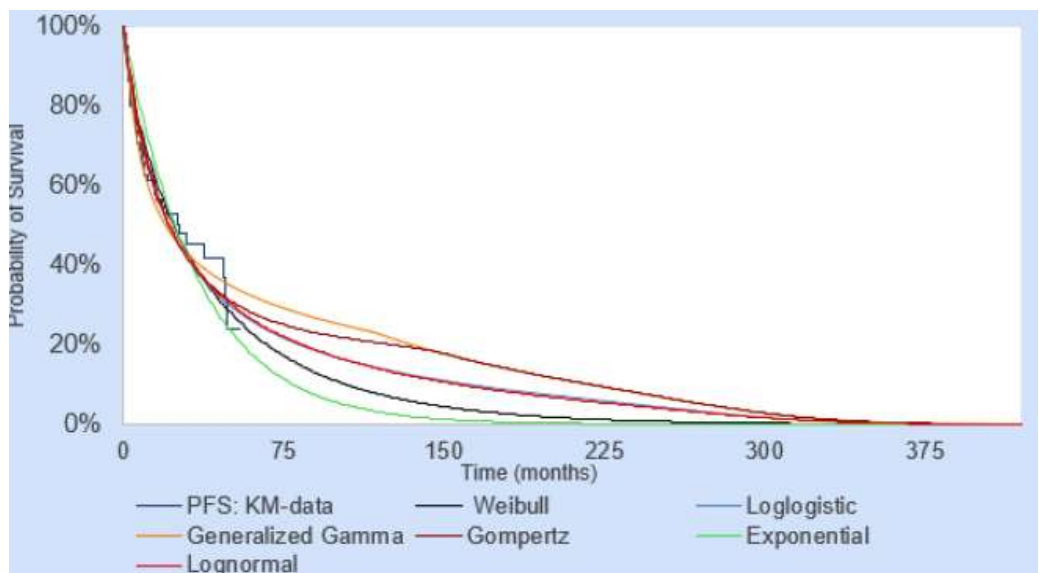
Coëfficiënten en AIC/BIC zijn niet gepresenteerd voor de gamma distributie (functie is niet geparametriseerd). Gebruik van de gen. Gamma distributie is niet aanbevolen door convergerende

vraagstukken

Ten tijde van de initiële beoordeling was de mediane OS nog niet matuur op basis van de data cutoff bij een mediane FU van 26 maanden. Dit brengt onzekerheid mee voor de input van de extrapolatie van OS. Op dit moment is de analyse gebaseerd op de data afkomstig van de mediane FU van 35,6 maanden. In deze update van de ZUMA-2 studie is de mediane OS wel matuur en is 47,7 maanden [95% BI: 24,9 – niet te schatten].<sup>[3]</sup>

### PFS

In Figuur 4 worden de resultaten van de extrapolatie over een 50 jarige tijdshorizon weergegeven voor de PFS. In Tabel 6 wordt de statistische fit voor de PFS weergegeven. Voor de Generalized Gamma en gamma distributie gelden dezelfde problemen als bij de OS, wat maakt dat deze distributies worden uitgesloten.



**Figuur 4: Extrapolatie PFS (ZUMA-mITT)**

**Tabel 6: Statistische fit PFS (ZUMA-2)**

Distribution	Parameter	Value	AIC	BIC
Exponential	Log Rate	-3.57	340.4	342.7
Gen gamma	mu	1.99	343.8	340.7
	Log Sigma	0.51		
	Q	-1.56		
Gompertz	Scale	-0.03	338.7	343.2
	Shape	-3.18		
Log-logistic	Log Shape	3.10	337.5	341.9
	Log Scale	-0.03		
Log-normal	mu	3.10	334.7	339.1
	Log Sigma	0.53		
Weibull	Log Shape	3.65	339.4	343.8
	Log Scale	-0.24		

Coëfficiënten en AIC/BIC zijn niet gepresenteerd voor de gamma distributie (functie is niet geparametriseerd). Gebruik van de gen. Gamma distributie is niet aanbevolen door convergerende

vraagstukken.

Op basis van statistische fit resulteert dat in de volgende distributies voor de extrapolatie van OS en PFS van de brexu-cel arm (zie Tabel 7)

**Tabel 7: Top twee distributies voor extrapolatie OS en PFS gebaseerd op statistische fit (AIC/BIC)**

Rank	OS	PFS
1	Exponential	Lognormaal
2	Lognormaal	Gen Gamma*

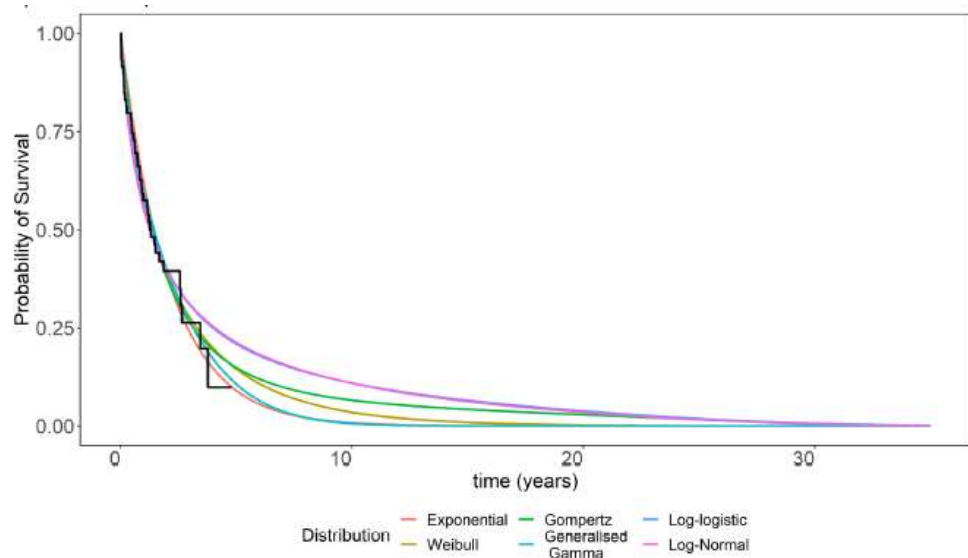
\*niet aanbevolen door convergerende vraagstukken

Dit suggereert dat op basis van statistische fit in de basecase een combinatie van de exponential (OS) en lognormaal (PFS) wordt gebruikt voor de extrapolatie van data. Echter geeft de registratiehouder aan dat dit resulteert in een uitkomst die klinisch niet plausibel is. In deze situatie valt de OS curve samen met de PFS curve, wat betekent dat de PD gezondheidstoestand niet langer aanwezig is. Deze uitkomst is niet representatief voor de werkelijke situatie. Op basis daarvan neemt de registratiehouder aan dat voor zowel OS als PFS de lognormale distributie wordt aangenomen voor de extrapolatie.

#### Extrapolatie SCHOLAR-2 data

##### OS

In Figuur 5 worden de resultaten van de extrapolatie over een 50 jarige tijdshorizon weergegeven voor de OS. In Tabel 8 wordt de statistische fit voor de OS weergegeven. Zoals aangegeven in hoofdstuk 2.1 neemt de registratiehouder, uit conservatief oogpunt, de 'unweighted' SCHOLAR-2 data mee in de basecase analyse. De registratiehouder geeft aan dat de Gamma distributie niet goed convergeert waardoor deze niet is meegenomen in de analyse. Op basis van de AIC/BIC en face validiteit heeft de registratiehouder voor een Weibull distributie gekozen in de basecase voor de extrapolatie van OS. In scenarioanalyses worden de volgende twee distributies getest: exponentiele- en lognormale distributie.



**Figuur 5: Extrapolatie OS (SCHOLAR-2)**

**Tabel 8: Statistische fit voor OS (SCHOLAR-2)**

Distribution	Parameter	Value	AIC	BIC
Exponential	Log Rate	-3.24	333.4	335.2
Generalized Gamma	mu	3.54	333.7	337.5
	Log Sigma	-0.04		
	Q	1.68		
Gompertz	Scale	-0.16	334.4	337.2
	Shape	0.05		
Log-logistic	Log Scale	-0.04	334.4	337.3
	Log Shape	2.79		
Log-normal	mu	2.75	335.4	338.3
	Log Sigma	0.58		
Weibull	Log Scale	-0.25	332.3	335.1
	Log Shape	3.29		

Coefficients and AIC/BIC are not presented for the Gamma distribution as the curves did not converge.

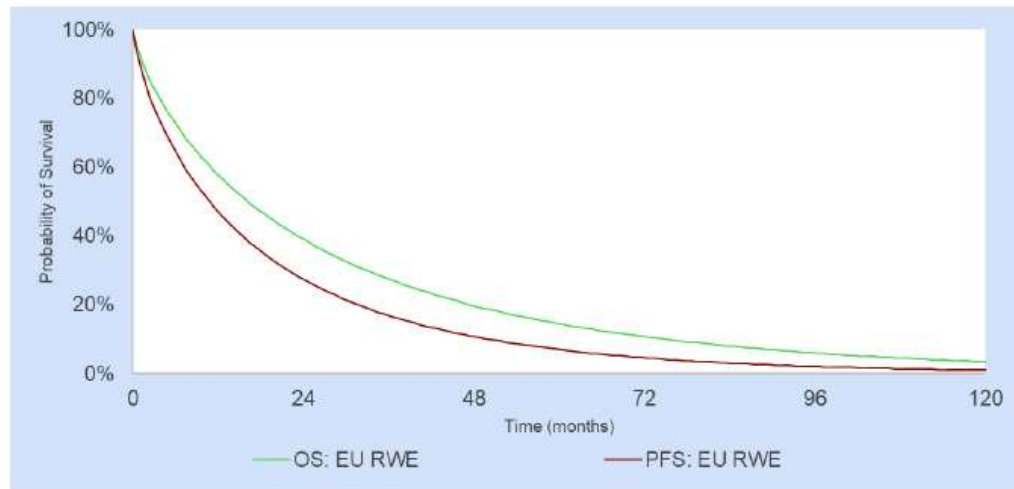
#### PFS

De SCHOLAR-2 studie heeft geen informatie over de PFS voor de vergelijkende (SoC) arm.<sup>[5]</sup> Hierdoor heeft de registratiehouder een hazard ratio (HR) correctie toegepast op de OS voor elk tijdpunt om een PFS te kunnen schatten voor de SCHOLAR-2. Zie Figuur 6 voor een visualisatie van de relatie tussen OS en PFS op basis van de SCHOLAR-2 data.

De methode die de registratiehouder hiervoor hanteert is gelijk aan de methode zoals gezien in het artikel van Petersohn et al. De hazard ratio die wordt gebruikt is afkomstig uit een op literatuur gebaseerde meta-analyse van r/r MCL. Deze meta-analyse is uitgevoerd voor zowel OS als PFS. Daarom kan de hazard ratio correctie die moet worden toegepast op de OS worden geschat met behulp van de resultaten uit deze meta-analyse. De registratiehouder geeft aan dat dit alleen gedaan kan worden onder de voorwaarde dat de relatie tussen OS en PFS gelijk is in de data van de vergelijkende arm van de meta-analyse en SCHOLAR-2. Er wordt dus aangenomen dat de hazard ratio constant is over de tijd. De exponentiele modellen op basis van de op literatuur gebaseerde meta-analyse werden gebruikt voor OS en PFS. In het artikel van Petersohn et al. wordt verwezen naar een abstract. Daarin wordt iets vermeld over de beste gefitte modellen, hieruit komt naar voren dat hierin niet de exponentiele modellen het best passend zijn maar een lognormaal model. Het Zorginstituut wil een onderbouwing zien waarom hier is gekozen voor een exponentiele distributie. Dit is op dit moment niet duidelijk.

De HR voor OS (0,064) en PFS (0,088) zijn geschat met behulp van de parameters die zijn geschat door de exponentiele distributie voor OS en PFS. Het wordt aangenomen dat deze constant zijn in de tijd, vanwege de keuze voor een exponentiele distributie.

Op basis van de op literatuur gebaseerde meta-analyse is een HR van 0,727 (=0,064/0,088) toegepast. De impact van het variëren van de HR wordt onderzocht in scenarioanalyses.



**Figuur 6: Visualisatie van relatie tussen OS en PFS in SCHOLAR-2 data**

Idealiter wordt de PFS gelijk in de studie verzameld maar gezien dit niet is gedaan en hier geen data over beschikbaar zijn, is dit een manier om wel tot een PFS schatting te komen. Het is echter voor het Zorginstituut niet goed te controleren hoe de PFS schatting op basis van de OS in de SCHOLAR-2 data precies is uitgevoerd. In het artikel van Petersohn et al. wordt verwezen naar een abstract. Dit valt niet te beoordelen en hierin wordt ook niets gezegd over de verhouding tussen de PFS en OS. Die is misschien met de data beschreven in het abstract mogelijk te schatten, hoe dit precies is gedaan is onbekend. Bovenstaande punten zorgen ervoor dat het voor het Zorginstituut niet transparant genoeg is om dit punt voldoende te beoordelen. Het Zorginstituut wil dat de registratiehouder hierover meer toelichting geeft. De registratiehouder geeft aan dat geen robuuste informatie over de PFS uit de SCHOLAR-2 te verzamelen is voor de vergelijkende arm. Om deze reden is een HR correctie op de OS van SCHOLAR-2 toegepast gebaseerd op de OS en PFS resultaten van een eerder uitgevoerde literatuur-gebaseerde meta-analyse. In Petersohn et al. wordt een constante relatie tussen de OS en PFS aangenomen, vanwaar er daar is gekozen voor een exponentiele distributie. Er zijn geen andere data beschikbaar om de PFS voor de vergelijkende arm te schatten. Het punt blijft dat het voor het Zorginstituut deze schatting niet goed te beoordelen is op basis van een abstract. De beschrijving hoe dit precies is gedaan en waarop de constante relatie en daarom de exponentiele verdeling wordt gebaseerd is summier. Echter maken de scenarioanalyses voldoende inzichtelijk wat het effect is als de HR varieert. Hiervoor heeft de registratiehouder de volgende scenario's toegevoegd: HR 1,0; 0,001, +20% en - 20% t.o.v. basecase waarde 0,727. De ICER zal maximaal 3,3% stijgen ten opzichte van de basecase ICER.

#### Discussie extrapolatie

Op dit moment is gebruik gemaakt van de overlevingsdata afkomstig uit de update van ZUMA-2 studie met een FU van 35,6 maanden. Het valt op dat er niet is gevarieerd voor de distributie gebruikt in de brexu-cel arm. Dit is wel gedaan voor de SoC arm, zowel voor OS (in de vorm van distributies) als voor PFS (in de vorm van HR).

De SoC arm op basis van SCHOLAR-2 heeft alleen OS data gerapporteerd. De PFS wordt middels een HR geschat. Idealiter wordt de PFS gelijk in de studie verzameld maar gezien dit niet is gedaan en hier geen data over beschikbaar zijn, is dit een manier om wel tot een PFS schatting te komen. Het blijft voor het Zorginstituut summier beschreven hoe het precies is toegepast. Echter heeft de registratiehouder diverse variaties van deze HR toegepast. De volgende scenario's zijn meegenomen: waarde + 20%, waarde -20%, 1,0 (PFS = OS) en 0,001 (geen PFS). Hierdoor is het

effect van de HR op het ICER voldoende inzichtelijk gemaakt. De ICER zal maximaal 3,3% stijgen ten opzichte van de basecase ICER.

Conclusie extrapolatie: Over het algemeen kan het Zorginstituut zich vinden in de gehanteerde extrapolatie. Het enige kritiekpunt, zoals ook is vermeld bij het hoofdstuk scenarioanalyses, is het niet variëren van de OS en PFS in de brexu-cel arm. Het valt het Zorginstituut op dat er weinig gevarieerd is met de verschillende combinaties van distributies voor met name de brexu-cel arm. Zoals werd aangegeven door de registratiehouder zijn sommige combinaties niet klinisch plausibel. Echter wordt ook aangegeven dat het lastig is om het juiste parametrische model voor OS en PFS (brexu-cel) te kiezen op basis van statistische fit. Veel parametrische modellen voor OS en PFS lijken namelijk goed te passen bij de overlevingscurve. Het Zorginstituut mist op dit moment de variatie van meerdere parametrische modellen. Met name voor de brexu-cel arm zijn er op dit moment geen verschillende modellen meegenomen, alleen de lognormale distributie is in zowel de basecase als scenarioanalyses toegepast. Idealiter ziet het Zorginstituut dat distributies worden gevarieerd.

### 2.3.2

#### Utiliteiten

De herbeoordeling van brexu-cel is gebaseerd op de update van de ZUMA-2 trial. Dit betreffen de patiënten die brexu-cel ook daadwerkelijk toegediend hebben gekregen, ofwel de modified intention to treat (mIIT) populatie. In deze update zijn (dis)utiliteiten niet in een gestratificeerde manier verzameld waardoor ze niet bruikbaar zijn. Daarom worden de (dis)utiliteiten gebaseerd op de initiële data-cut (FU 26 maanden) op basis van de IIT populatie. Dit zijn alle patiënten gerandomiseerd, ongeacht of zij een toediening met brexu-cel hebben ontvangen. Onderstaande gegevens komen overeen zoals ze in de initiële beoordeling zijn gerapporteerd.

In de ZUMA-2 is gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L vragenlijst. De data hiervoor werd op verschillende tijdstippen verzameld: screening, week 4, maand 3 en maand 6. Door gebrek aan data kon de utiliteit voor de progressie (PD) gezondheidstoestand niet worden bepaald aan de hand van de ZUMA-2 studie. De registratiehouder heeft daarom de verhouding tussen de utiliteiten van progressievrije- en progressie gezondheidstoestand bepaald aan de hand van de NICE ibrutinib beoordeling voor patiënten met r/r MCL. Deze verhouding ( $0,680/0,780 = 0,87$ ) is toegepast op de utiliteit voor de progressievrije gezondheidstoestand. In Tabel 9 zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals ze volgens de registratiehouder in de model verwerkt.

**Tabel 9: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.**

	<i>utiliteit</i>	<i>bron</i>
<i>Gezondheidstoestand</i>	waarde	
<i>Progressievrij</i>	0,851	ZUMA-2
<i>Progressie</i>	0,742	Verhouding pre- en postprogressie NICE ibrutinib toegepast op PFS gezondheidstoestand ( $0,851 * 0,87$ )
<i>Overleden</i>	0	

Het Zorginstituut vindt dat de utiliteiten aan de hoge kant zijn, gezien het stadium van de ziekte, behandelgeschiedenis van de patiënten en de ziektelast. De

registratiehouder geeft aan dat patiënten met een vergevorderde ziekte een ander referentiepunt hebben van ziekte gerelateerde kwaliteit van leven (HR-QoL). Het Zorginstituut merkt op dat de EQ-5D utiliteiten berekend worden op basis van preferenties van de algemene bevolking, en niet vanuit patiënten perspectief. De registratiehouder heeft in scenarioanalyses het effect van lagere utiliteiten getoetst. Hierin wordt een scenario meegenomen waarin de PFS utiliteit met 20% wordt verlaagd. Daarnaast worden in een scenario de utiliteiten uit NICE ibrutinib beoordeling toegepast.

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. Gegevens over de disutiliteiten van de geïncludeerde bijwerkingen zijn afkomstig uit Petersohn et al. en duur van bijwerkingen komen uit de ZUMA-1 studie van axi-cel (Yescarta®).<sup>[5, 8]</sup>

Er wordt aangenomen dat voor elke bijwerking waarvoor geen disutiliteit bekend is de maximale disutiliteit non-CRS bijwerking (0,150) als proxy is gebruikt. De registratiehouder geeft aan dat deze methode overeenkomt met de beoordeling van NICE van pixantrone en axi-cel (Yescarta®).

In het model zijn alleen de graad 3/4 bijwerkingen voor brexu-cel meegenomen die in meer dan 5% van het ZUMA-2 cohort voorkomen. Alleen voor CRS is een uitzondering gemaakt, deze worden voor elke graad geïncludeerd (2-4). Voor SoC worden geen bijwerkingen meegenomen wegens afwezigheid van gegevens omtrent de bijwerkingen van de Nederlandse standaardbehandelingen. De disutiliteiten worden in het model eenmalig gecorrigeerd. In Tabel 10 zijn de disutiliteiten gerapporteerd zoals ze zijn meegenomen in het model.

**Tabel 10: Disutiliteiten**

AE	Utility decrement	Duration (days)	Source
Cytokine release syndrome (CRS)	0,760	11	NICE axi-cel
Pyrexia	0,110	2	NICE axi-cel
Anaemia	0,120	14	NICE axi-cel
Platelet count decreased	0,110	50	NICE axi-cel
Hypotension	0,150	5	NICE axi-cel
Neutrophil count decreased	0,150	17	NICE axi-cel
White blood cell count decreased	0,150	40	NICE axi-cel
Hypoxia	0,110	2	Assumed equal to Pyrexia
Hypophosphataemia	0,150	16	NICE axi-cel
Neutropenia	0,090	47	NICE axi-cel
Hyponatraemia	0,150	7	assumption
Alanine aminotransferase increased*	0,150	7	assumption
Encephalopathy	0,150	12	NICE axi-cel
Hypokalaemia	0,150	7	Assumed equal to hyperphosphatemia
Hypocalcaemia	0,150	7	assumption
Thrombocytopenia	0,110	63	NICE axi-cel
Aspartate aminotransferase increased*	0,150	7	assumption
Confusional state	0,150	7	assumption
Hypertension*	0,150	5	Assumed equal to hypotension
Acute kidney injury	0,150	7	assumption
Leukopenia	0,150	21	NICE axi-cel

Lymphocyte count decreased	0,150	64	NICE axi-cel
Pneumonia	0,150	7	Assumption
Respiratory failure	0,150	7	Assumed equal to pneumonia
Sepsis	0,150	7	Assumed equal to pneumonia
Febrile Neutropenia	0,090	47	NICE axi-cel
Lymphopenia	0,150	21	Assumed equal to leuopenia
Hypogammaglobunemia	0,000	N/A	Assumed to be reflected in the disutility of CRS

#### Discussie utiliteiten

De registratiehouder maakt in de basecase gebruik van ZUMA-1 in plaats van ZUMA-2 omdat in de laatstgenoemde studie de EQ-5D data niet zodanig is verzameld dat hier disutiliteiten uit kunnen worden gegenereerd (in ZUMA-2 werd slechts op 4 tijdstippen gegevens verzameld). Het valt het Zorginstituut op dat de ZUMA-1 studie ook op vier tijdstippen data heeft verzameld (screening, week 4, maand 3 en 6) in een veiligheidscohort van 34 patiënten. Dit roept de vraag op waarom de registratiehouder hier niet gewoon gebruik heeft gemaakt van de disutiliteit data uit de ZUMA-2 studie. Dit punt blijft onduidelijk voor het Zorginstituut. Verwacht wordt dat dit zeer waarschijnlijk geen hele grote invloed op de uitkomst van de analyse heeft.

Conclusie utiliteiten: Het Zorginstituut kan zich vinden in de gehanteerde methode voor het bepalen van de utiliteiten voor het model. Het Zorginstituut heeft nog een discussiepunt voor de registratiehouder wat betreft de disutiliteiten. Echter wordt niet verwacht dat dit veel invloed heeft op de uitkomst van de analyse.

### 2.3.3

#### *Kosten*

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

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten zijn data uit verschillende studies gebruikt. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2022.

#### Kosten binnen de gezondheidszorg

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



## Geneesmiddelkosten

### **Brexu-cel**

Brexu-cel wordt eenmalig toegediend en bedraagt €360.000 (Z-index maart 2022). De registratiehouder geeft aan dat in het model de kosten rondom brexu-cel als eenmalige kosten worden meegenomen. In de ZUMA-2 studie kregen 68 patiënten (mITT populatie) daadwerkelijk een infusie met brexu-cel, leukaferese werd uitgevoerd bij 71 patiënten. Er zijn dus 3 (=71 – 68) patiënten waarvoor er wel kosten zijn gemaakt voor de leukaferese en productie van brexu-cel voordat de infusie plaatsvindt. In de basecase worden de kosten van deze 3 patiënten ook meegenomen in de prijs van brexu-cel. Hiermee wordt een prijs van €375.882,25 in de basecase gehanteerd. In een scenario wordt de daadwerkelijke lijstprijs van €360.000 getest.

Naast de geneesmiddelkosten van brexu-cel worden ook de volgende kosten behorende bij de behandeling meegenomen: leukaferese, hospitalisatie, toediening, follow-up en monitoring. De kosten van deze laatstgenoemde behandelingen worden gebaseerd op diagnose behandel combinaties (DBC's), de DBC tarieven zijn afkomstig van de Erasmus MC prijslijst.<sup>[9, 10]</sup> De kosten voor follow-up zijn, door input van een Nederlandse klinische expert van HOVON, gewogen naar het gebruik van deze behandelingen in deze periode (drie perioden in totaal van elk 120 dagen).<sup>[9]</sup> In Tabel 11 is een overzicht gegeven van de kosten. De registratiehouder geeft aan dat de kosten zoals weergegeven in Tabel 11 veel hoger zijn ten opzichte van het ingediende proefdossier (in 2020 euro's). Om deze reden is er een scenarioanalyse toegevoegd waarin wordt gerekend met de kosten zoals gezien in het proefdossier.

**Tabel 11: Kosten rondom behandeling brexu-cel**

DBC	Tariff	Weights period 1	Weights period 2	Weights period 3
<i>One-off DBCs</i>				
979003102	€ 5,064.92	N/A		
979003103	€ 6,643.62			
979003101	€ 36,456.33			
<i>Follow-up DBCs</i>				
979003104	€ 39,013.86	50%	10%	5%
979003105	€ 25,317.26	40%	10%	5%
979003107	€ 20,338.30	10%	30%	30%
979003108	€ 14,749.32	0%	20%	20%
979003109	€ 11,449.68	0%	30%	40%
<i>Weighted average per period of follow-up DBCs</i>		€31.667,66	€18.919,37	€16.847,78
<b>Total of the 3 one-off DBCs + the weighted average of the follow-ups DBC for the total of the 3 periods</b>				<b>€ 115,599.69</b>

Omschrijving DBC code: one-off: 979003102 = Voorbereidend onderzoek of patiënt in aanmerking komt voor immuun effectorcel therapie, 979003103 = Afname van bloed voor immuuntherapie met eigen bewerkte afweercellen, 979003101 = Toedienen van cellen voor immuun effectorcel therapie (IET), follow-up: 979003104 = Behandeling/ controle ≥ 15 verpleegdagen na toedienen van cellen voor IET, 979003105 = Behandeling/ controle max 15 verpleegdagen na toedienen cellen voor IET, 979003107 = Behandeling/ controle ≥ 6 dagbehandelingen na toedienen cellen voor IET, 979003108 = Behandeling/ controle met 4 tot max 6 dagbehandelingen na toedienen cellen voor IET, 979003109 = Behandeling/ controle tijdens polikliniekbezoek/ consultatie op afstand en/of maximaal 3 dagbehandelingen na toedienen cellen voor IET

Naast de kosten rondom de behandeling van brexu-cel zijn er nog kosten behorende bij de behandeling die niet zijn opgenomen in de lump-sum kosten van €115.599,69. Dit zijn de conditionerende chemotherapie behandeling bestaande uit cyclofosfamide en fludarabine op enkele dagen voorafgaand aan de infusie van brexu-cel. Deze eenmalige kosten bedragen €997.

Uit de ZUMA-2 studie blijkt dat 36,8% van de patiënten een overbruggingstherapie

ondergingen. Dit percentage wordt in het model ook toegepast. Deze therapie bestaat uit dexamethason (of eenzelfde soort geneesmiddel: glucocorticoïde) samen met ibrutinib of acalabrutinib. Deze eenmalige kosten bedragen €439.

In de ZUMA-2 studie worden 7,4% van de patiënten opnieuw behandeld met brexucel. De kosten voor herbehandeling en bijbehorende conditionerende chemotherapie worden in de basecase analyse meegenomen. In een scenario wordt de impact van het excluseren van herbehandeling getoetst.

### Standaardbehandeling (SoC)

In Tabel 12 en Tabel 13 zijn de behandelingen voor de vergelijkende arm (SoC) weergegeven. De behandelduur die wordt toegepast in het model volgt het schema beschreven in tabel 12. Het aantal toedieningen wordt berekend en vermenigvuldigd met de kosten per toediening. Bijvoorbeeld voor rituximab is elke 4 weken een dosis nodig tot een maximum van 6 cycli. Dit wordt vermenigvuldigd met de kosten per eenheid wat neerkomt op €1.552 (geen vial sharing). De totale kosten voor SoC komen neer op €17.240.

**Tabel 12: Dosering SoC**

Drug	% patiënten	Dosis	Toediening	Schema	Omschrijving
Rituximab	95	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	Q4W 6 cycli	1 dosis elke 4 week cyclus tot PD of max 6 cycli
Bendamustine	35	70 mg/m <sup>2</sup>	IV	Q4W 2 dagen 6 cycli	2 dosis elke 4 week cyclus tot PD of max 6 cycli
Cytarabine	32,5	800 mg/m <sup>2</sup>	IV	Q4W 3 dagen 6 cycli	3 dosis elke 4 week cyclus tot PD of max 6 cycli
Lenalidomide	15,9	25 mg	Oraal	21 dagen (7 dagen niet)	Dagelijkse dosering voor 3 weken elke 4 week cyclus tot PD
Bortezomib	6,4	1,3 mg/m <sup>2</sup>	IV	Q3W 4 dagen 9 cycli	4 dosis elke 3 week cyclus voor 9 cycli of tot PD
Doxorubicine (anhracycline)	3,2	60 mg/m <sup>2</sup>	IV	Q3W	1 dosis elke 3 week cyclus tot PD

**Tabel 13: Kosten SoC**

Drug	Dose per unit	Units per pack	Price/pack
Rituximab	100 mg	2	€391,38
	500 mg	1	€978,45
Bendamustine	25 mg	5	€244,72
	100 mg	5	€1.021,17
Cytarabine	100 mg	1	€2,88
	500 mg	1	€14,51
	1.000 mg	1	€29,05
Lenalidomide	25 mg	21	€2.466,17
Bortezomib	3,5 mg	1	€447,06
Doxorubicine (anhracycline)	10 mg	1	€9,72
	50 mg	1	€48,62

### Toedieningskosten

Voor de brexu-cel arm worden geen aanvullende toedieningskosten meegenomen voor toediening van brexu-cel. Voor de intraveneus toegediende conditionerende chemotherapie, overbruggingstherapie en de SoC behandelingen wordt €155,86 per toediening gerekend.<sup>[11]</sup> Voor orale toedieningen worden geen kosten gerekend.

### Kosten zorggebruik (inclusief monitoringskosten)

Er zijn geen Nederlandse gegevens over het gebruik van zorg in bepaalde gezondheidstoestanden van de patiëntenpopulatie r/r MCL. Om deze reden worden deze gegevens overgenomen uit de NICE beoordeling van brexu-cel (zelfde indicatie als de huidige beoordeling), en wordt aangenomen dat het zorggebruik vergelijkbaar is in Nederland. Het zorggebruik per cyclus per gezondheidstoestand is vervolgens gevalideerd door een Nederlandse klinische expert van de HOVON.<sup>[9]</sup> Zie Tabel 14 voor een overzicht van het zorggebruik en de kosten die hiermee samenhangen.

**Tabel 14: Zorggebruik per cyclus en bijhorende kosten**

Zorggebruik	Preprogressie	Postprogressie	Kosten	Bron
Office visit	0,50	0,75	€148,07	Kostenhandleiding hemato-oncologie kliniek bezoek <sup>[12]</sup>
Inpatient stay	0,08	0,17	€713,45	Kostenhandleiding hemato-oncologie inpatient stay <sup>[12]</sup>
CT-scan	0,08	0,08	€159,85	Kostenhandleiding gemiddelde boven en onder extremity kosten <sup>[12]</sup>
PET-scan	0,08	0,08	€1.496,19	DBC 120501
Full blood Count	0,50	0,75	€5,72	DBC 070702 & 070715 & 077121
Lactate dehydrogenase	0,33	0,42	€1,95	DBC 074892
Lymphocyte counts	0,50	0,75	€1,94	DBC 077121
Bone Marrow Exam	0,08	0	€384,21	Holtzer et al. <sup>[13]</sup>
Biopsy	0,08	0	€824,09	Passanten prijslijst <sup>[10]</sup> en DBC 080047
Blood transfusion	0,08	0,33	€242,30	kostenhandleiding <sup>[12]</sup>
Platelet infusion	0	0,17	€585,57	kostenhandleiding <sup>[12]</sup>

Wanneer het zorggebruik per cyclus wordt vermenigvuldigd met de kosten per eenheid resulteert dit in de kosten per cyclus per gezondheidstoestand. De kosten per cyclus voor de 'pre-progression' gezondheidstoestand bedraagt €384. Voor gezondheidstoestand 'post-progression' €551.

### Kosten levenseinde

Kosten levenseinde zijn in het model geïnccludeerd op basis van een gewogen gemiddelde van drie DBC's. Deze weging is gebaseerd op de gerapporteerde frequentie hiervan in de OpenDisData en de kosten zijn afkomstig van de ErasmusMC prijslijst. Zie Tabel 15.

Daarnaast worden ook de kosten voor verzorging en verpleging hieraan toegevoegd. De kosten hiervan zijn gebaseerd op de kostenhandleiding. De kosten van palliatieve zorg per dag wordt daarmee ingeschat op €210,30. Op basis van studie Bennet et al. (2016) wordt gezien dat de mediane duur van palliatieve zorg bij

kanker 37 dagen is, de kosten per dag worden hier mee vermenigvuldigd.<sup>[14]</sup> Daarmee komen de totale kosten voor palliatieve zorg per patiënt uit op €7.781

**Tabel 15: Kosten levenseinde**

DBC	Gewogen (N in 2021)	Tarief	Bron
990040003	72 (1,79%)	€6.233,60	[10, 15]
990040007	930 (23,04%)	€1.337,20	[10, 15]
990040009	3.034 (75,17%)	€517,35	[10, 15]
Gewogen gemiddelde DBC		€808,24	Berekening
Gewogen gemiddelde DBC per dag		€808,24/37 dagen = €21,84	
Verpleging en verzorging per dag		€188,46	
Totaal per dag		210,30	

Omschrijving DBC code: 990040003 = Ziekenhuisopname i.v.m. palliatieve zorg, 990040007 = ≥ 2 consulten/ consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg, 990040009 = 1 of 2 consulten/ consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg

### Kosten bijwerkingen

De registratiehouder neemt aan dat kosten die samenhangen met de behandeling van bijwerkingen al zijn geïncorporeerd in de kosten van zorggebruik per gezondheidstoestand of de kosten die samenhangen met de behandeling van brexucel. Hierbij is een uitzondering gemaakt voor cytokine release syndroom (CRS) en deze kosten worden wel apart meegenomen. Deze aanpak is in lijn met een eerdere beoordeling van het Zorginstituut van axi-cel (Yescarta®) bij r/r DLBCL.<sup>[8]</sup> De incidentie van een CRS van graad 3 of 4 was afgerond 61,76%. In de SmpC wordt aangegeven dat patiënten met een graad 2 CRS ook al behandeld worden met tocilizumab.<sup>[11]</sup> De registratiehouder geeft aan dat de incidentie van de bijwerking van CRS graad 2 of hoger niet kon worden verkregen uit de ZUMA-2 studie. Om deze reden wordt hiervoor de studie van Petersohn et al. gebruikt om de incidentie van de bijwerking te verkrijgen (afgerond 61,8% van patiënten CRS graad ≥2).<sup>[5]</sup> Voor alle andere bijwerkingen is de ZUMA-2 data leidend.

Voor het berekenen van de kosten wordt aangenomen dat een patiënt twee dagen op de intensive care (IC) ligt, de kosten voor een IC opname zijn afkomstig van de kostenhandleiding.<sup>[12]</sup> Daarnaast krijgt een patiënt tocilizumab toegediend (4 dosis 8mg/kg op basis 82kg, zonder vial sharing). In het model wordt in totaal €7.380,90 per CRS behandeling meegenomen. De kosten van bijwerkingen worden in het model als eenmalige kosten meegenomen en bedragen 61,76% \* €7.380,90 = €4.559.

### Patiënt en familiekosten

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

### Kosten mantelzorg

Voor de mantelzorgkosten wordt onderscheid gemaakt in de gezondheidstoestand. Het aantal mantelzorguren zijn gevalideerd door een Nederlandse klinische expert van HOVON.<sup>[16]</sup> Voor de progressievrij gezondheidstoestand wordt gerekend met 8 uur mantelzorg per maand. Voor de patiënten in progressie wordt gerekend met 28 uur per maand. De kosten voor mantelzorg zijn afkomstig uit de kostenhandleiding en bedragen €15,70 per uur.<sup>[12]</sup>

### Reiskosten

Voor de reiskosten wordt onderscheid gemaakt in de gezondheidstoestand. In Tabel 16 wordt een overzicht gegeven van de gebruikte inputwaarden in het model. Het gemiddelde aantal bezoeken per gezondheidstoestand is gebaseerd op de hoogste frequentie van het zorggebruik, gezien in Tabel 14.

**Tabel 16: Reiskosten**

Parameter	Waarde	Bron
Gemiddelde afstand tot zorgverlener (retour reis, km)	14	Kostenhandleiding <sup>[12]</sup>
Percentage patiënten gebruikmaken van auto	33%	Aanname
Percentage patiënten gebruikmaken van ov	33%	Aanname
Percentage patiënten gebruikmaken van taxi	33%	Aanname
Auto, kosten per km	€0,21	Kostenhandleiding <sup>[12]</sup>
Auto, parkeerkosten per bezoek	€3,37	Kostenhandleiding <sup>[12]</sup>
Ov, kosten per km	€0,21	Kostenhandleiding <sup>[12]</sup>
Taxi, kosten per km	€2,98	Kostenhandleiding <sup>[12]</sup>
Taxi, starttarief	€3,31	Kostenhandleiding <sup>[12]</sup>
Gemiddeld aantal bezoeken per maand (PFS)	0,50	Tabel 14
Gemiddeld aantal bezoeken per maand (PD)	0,75	Tabel 14

#### Kosten in andere sectoren

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

#### Productiviteitsverliezen

In de basecase zijn productiviteitsverliezen niet meegenomen. De mediane leeftijd van patiënten in de ZUMA-2 studie bedraagt 65 jaar en in de IKNL analyse zijn de patiënten nog wat ouder (73 jaar). Gezien de ernst van de ziekte en dat de pensioensleeftijd in Nederland op 67 jaar ligt, worden deze kosten niet meegenomen in de analyse. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze aanname met name gezien dit patiënten zijn die zich in de derde behandelijn bevinden en de hoge ziektelast behorende bij r/r MCL.

#### Indirecte medische kosten

In een scenarioanalyse zijn de indirecte medische kosten door gewonnen levensjaren opgenomen in het model. Hiervoor is gebruik gemaakt van de Practical Application to Include Disease costs (PAID) tool.<sup>[17]</sup> De kosten die gerelateerd zijn aan non-hodgkin lymfoom zijn niet meegenomen

Conclusie kosten: Het Zorginstituut kan zich vinden in de kosten zoals deze worden meegenomen in de analyse.

### 2.3.4

#### *Modelaannames*

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

**Tabel 17: Overzicht van gedane aannames**

	Aanname (inclusief bron)	Scenario (inclusief bron)
1	In afwezigheid van een head-to-head studie wordt een vergelijking van brexu-cel en de Nederlandse best ondersteunende zorg gebaseerd op twee onafhankelijke studies: ZUMA-2 en SCHOLAR-2.	SCHOLAR-2 data gematched op de ZUMA-2 mITT populatie
2	Omdat in de SCHOLAR-2 studie geen PFS data beschikbaar is, wordt een alternatieve methode gebruikt om de PFS te schatten	SCHOLAR-2 PFS variatie

	op basis van de SCHOLAR-2 OS data en PFS bewijs uit de literatuur.	
3	In de pre-progressie gezondheidstoestand bevinden zich alle patiënten die een complete of gedeeltelijke respons laten zien. Het wordt aangenomen dat gelijke utiliteit waarde en zorggebruik wordt toegepast voor alle patiënten in deze pre-progressie gezondheidstoestand.	Lagere utiliteiten voor pre-progressie gezondheidstoestand
4	OS schattingen worden gecorrigeerd voor achtergrond sterfte met de aanname dat leeftijd- en geslacht gecorrigeerd risico op sterfte van r/r MCL patiënten nooit lager kan zijn dan die van de algemene populatie.	Variatie met het mortaliteitsrisico voor de progressievrije populatie
5	Alle parametrische modellen van OS en PFS extrapolatie zijn gekalibreerd voor Nederlandse algemene populatie sterfte gebaseerd op de geslachtsratio zoals gezien in de ZUMA-2 en de gemiddelde leeftijd bij baseline in ZUMA-2.	Variatie van verschillende distributies voor de extrapolatie
6	Het parametrisch model is gebaseerd op data van de gehele studie en wordt aangenomen dat het overlevingspatroon na de studie periode hetzelfde is.	Variatie van verschillende distributies voor de extrapolatie.  Dit is echter alleen voor de SoC arm gedaan en niet voor de brexu-cel arm.
7	Meerdere opties voor OS en PFS extrapolatie zijn geïnccludeerd in het model voor beide behandelarmen. Dit is zo gedaan dat PFS gelijk is aan de OS in het geval PFS groter wordt dan OS voor absolute overleving.	Voor de SoC arm op basis van SCHOLAR-2 data waar alleen OS data is verzameld wordt PFS op basis van een HR correctie geschat. Hiervoor zijn 4 scenarioanalyses toegepast.
8	Model aannames voor OS en PFS in het model gelden voor lange termijn.	
9	AE worden alleen meegenomen voor brexu-cel arm.	Conservatieve aanname, dit is verder niet getoetst in een scenario
10	Utiliteiten zijn gelijk tussen de behandelarmen, het verschilt alleen per gezondheidstoestand.	Variatie utiliteiten op basis NICE ibrutinib
11	Voor disutiliteiten die niet konden worden geïdentificeerd, werd een waarde gelijk aan de maximale non-CRS disutiliteit aangenomen.	
12	De kosten voor gezondheidstoestand wordt aangenomen gelijk	

	te zijn ongeacht behandeling en behandelarm.	
13	Behandeling specifieke monitoring wordt geïncorporeerd in de gezondheidstoestand kosten en is gelijk ongeacht behandelarm.	
14	Kosten voor alle graad 3 en 4 AE voor brexu-cel (uitgezonderd CRS) zijn al meegenomen in de lumpsum kosten en worden niet apart meegenomen in het model.	
15	Kosten voor conditioneringschemotherapie is geen onderdeel van de CAR-T acquisitie kosten. Voor deze chemotherapie worden aanvullende kosten meegenomen.	
16	Geen vial sharing is meegenomen in de kosten voor IV toedieningen, er wordt dus uitgegaan van verspilling.	
17	Kosten die worden gemaakt aan het einde van het leven worden op iedere patiënt toegepast die komt te overlijden.	
18	Gezien de leeftijd van de gemodelleerde populatie en de zwaarte van de ziekte wordt aangenomen dat deze patiënten op baseline niveau niet meer werken. Daarom worden geen productiviteitsverliezen meegenomen.	

## 2.4 Validatie

### 2.4.1 Validatie van de input data

Een klinisch expert van HOVON heeft een input validatie uitgevoerd. Hierbij zijn de volgende gegevens gevalideerd: na welke periode patiënten als genezen kunnen worden beschouwd en hun sterftkans, samenstelling SoC, zorggebruik en kosten. De resultaten hiervan zijn als bron bijgevoegd door de registratiehouder.<sup>[18]</sup>

### 2.4.2 Technische validatie

De validatie van het model is uitgevoerd door een gezondheidseconoom van IQVIA en was niet betrokken bij het schrijven van het dossier of het omzetten van het internationale model naar de Nederlandse situatie. De registratiehouder heeft een technisch validatie rapport van het economische model bijgevoegd.

## 2.5 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

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

### 2.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses (DSA)

De deterministische gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd door het één voor één systematisch variëren van de parameters. Model parameters zijn gevarieerd naar de waarden zoals weergegeven in bijlage 3. De parameters zijn gevarieerd op basis van een standaardfout van 20% als gemiddelde waarde.

### 2.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

De registratiehouder geeft aan dat alle parameters waarover onzekerheid bestaat zijn opgenomen in de PSA. De parameters en de daarbij gebruikte distributies zijn te vinden in bijlage 4. Voor de PSA heeft de registratiehouder 1000 simulaties

gerund.

### 2.5.3 *Scenarioanalyses*

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

- In de basecase wordt een prijs gebruikt voor brexu-cel waaronder ook de kosten van patiënten die geen infusie van brexu-cel ondergaan maar wel kosten voor leukaferese hebben gemaakt. In dit scenario worden alleen kosten meegenomen voor de patiënten die daadwerkelijk brexu-cel toegediend hebben gekregen.
- Excluderen van de herbehandeling kosten van brexu-cel.
- Kosten voor leukaferese, hospitalisatie, administratie, follow-up en monitoring gelijk aan kosten zoals gezien in het proefdossier.
- Hogere kosten voor overbruggingstherapie.
- Inclusie van gezondheidszorgkosten ongerelateerd aan ziekte (PAID).

Het valt het Zorginstituut op dat er weinig gevarieerd is met de verschillende combinaties van distributies voor met name de brexu-cel arm. Zoals werd aangegeven door de registratiehouder zijn sommige combinaties niet klinisch plausibel. Echter wordt ook aangegeven dat het lastig is om het juiste parametrische model voor OS en PFS (brexu-cel) te kiezen op basis van statistische fit. Veel parametrische modellen voor OS en PFS lijken namelijk goed te passen bij de overlevingscurve. Het Zorginstituut mist op dit moment de variatie van meerdere parametrische modellen. Met name voor de brexu-cel arm zijn er op dit moment geen verschillende modellen meegenomen, alleen de lognormale distributie is in zowel de basecase als scenarioanalyses toegepast.

### 2.5.4 *Value Of Information (VOI) analyse*

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

Discussie gevoeligheidsanalyses: Over het algemeen kan het Zorginstituut zich vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses. Echter vindt het Zorginstituut dat er te weinig is gevarieerd met de verschillende combinaties van distributies voor met name de brexu-cel arm. Op dit moment is alleen de SoC arm gevarieerd met twee verschillende distributies. De brexu-cel arm is ten opzichte van de basecase niet veranderd.



### 3 Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

#### 3.1 Ziektelast

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektelast (Tabel 18) voor de huidige patiëntgroep. Omdat de ziektelast tussen de 0,71 en 1,0 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY relevant bij deze aandoening.

**Tabel 18: Berekening ziektelast van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer**

Resterende QALYs met standaard behandeling	2,02
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	17,48
Absoluut QALY verlies (fair innings)	15,46
<b>Proportional shortfall</b>	<b>0,88</b>

#### 3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met brexucabtagene autoleucl resulteert in een winst in gewonnen levensjaren en QALYs ten opzichte van SoC (zie Tabel 19).

**Tabel 19: Incrementele effecten van behandeling met brexucabtagene autoleucl versus SoC (met en zonder discontering)**

	<i>brexucabtagene autoleucl</i>	<i>SoC</i>	<i>incrementeel</i>
Verdisconteerd (discontering 1,5%)			
Gewonnen levensjaren (LYG)	5,77	2,38	3,39
QALYs	4,67	1,95	2,73
Niet verdisconteerd			
Gewonnen levensjaren (LYG)	6,35	2,48	3,87
QALYs	5,14	2,02	3,12

#### 3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met brexucabtagene autoleucl resulteert in € 521.157 extra kosten (verdisconteerd). Zie Tabel 20. voor een overzicht van de totale en incrementele kosten. De extra kosten worden hoofdzakelijk veroorzaakt door de kosten rondom brexu-cel. Dit zijn onder andere de kosten van aferese, brexu-cel en behandelingen rondom toediening van brexu-cel zoals conditionerende chemotherapie.

**Tabel 20: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van brexucabtagene autoleucl versus SoC, discontering 4%**

	<i>brexucabtagene autoleucl</i>	<i>SoC</i>	<i>incrementeel</i>
Kosten binnen gezondheidszorg			
Behandelkosten	€520.556	€19.646	€500.910
Kosten zorggebruik	€20.205	€11.120	€9.085
Kosten levenseinde	€6.386	€7.220	-€834
Kosten bijwerkingen	€4.559	€0	€4.559
Patiënt- en familiekosten	€13.057	€5.985	€7.072
Reiskosten	€663	€298	€364
Totale kosten (verdisconteerd)	€565.427	€44.270	€521.157
Totale kosten (niet verdisconteerd)	€574.991	€47.384	€527.608

### 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): € 153.712 per gewonnen levensjaar en € 190.993 per gewonnen QALY ten opzichte van SoC (zie Tabel 21).

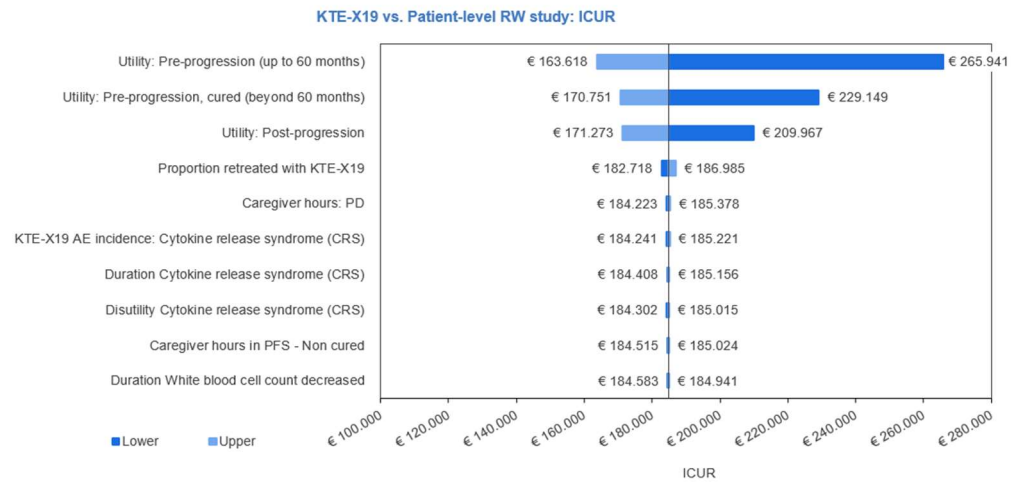
**Tabel 21: Incrementele kosteneffectiviteit van brexucabtagene autoleucl versus SoC**

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€ 153.712/gewonnen levensjaar
Incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 190.993/gewonnen QALY

### 3.5 Gevoeligheidsanalyses

#### 3.5.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses

Figuur 7 geeft de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De deterministische gevoeligheidsanalyse laat zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de utiliteiten in pre progressie tot 60 maanden, na 60 maanden (genezen patiënten, deze utiliteiten zijn gelijk aan die tot 60 maanden) en post progressie.

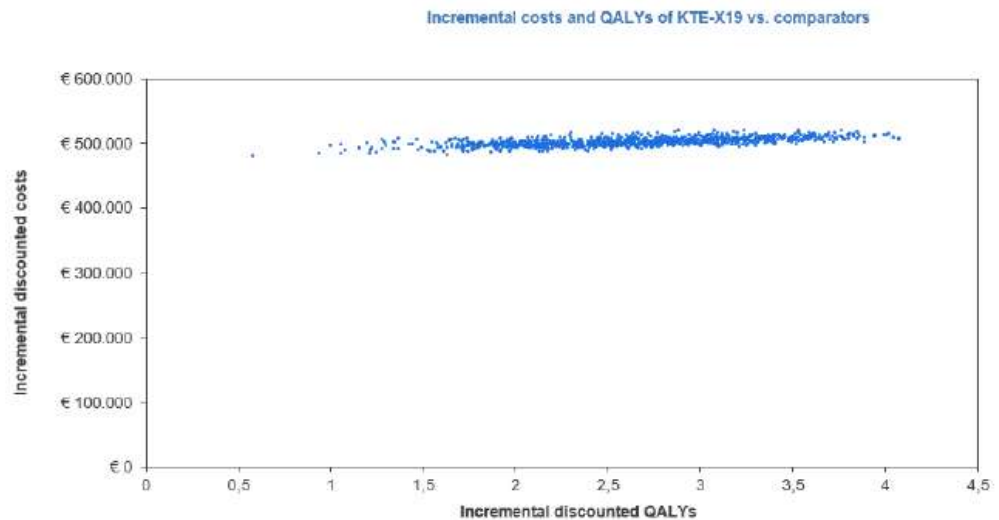


**Figuur 7: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.**

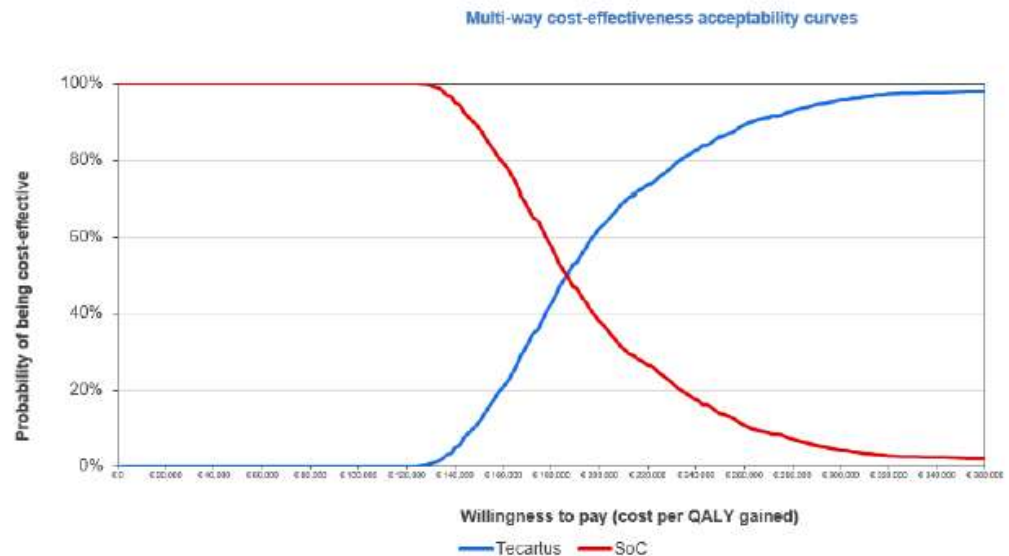
### 3.5.2

#### *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

Figuur 8 en Figuur 9 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van SoC weer. Bij een referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY is de kans dat brexucabtagene autoleucl kosteneffectief is ongeveer 0%. De ICER op basis van 1.000 simulaties is €193.050 per QALY.



**Figuur 8: Incrementele kosten en effecten van brexucabtagene autoleucl ten opzichte van SoC: PSA met 1.000 simulaties.**



**Figuur 9: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen brexucabtagene autoleucel en SoC (gebaseerd op PSA met 1.000 simulaties).**

### 3.5.3

#### Scenarioanalyses

In Tabel 22 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De analyse met de grootste invloed op de ICER is het scenario waarin wordt gevarieerd met distributies. In het scenario wordt OS en PFS van de brexu-cel arm gemodelleerd met een lognormal distributie. De OS van de SoC arm wordt met dezelfde distributie gemodelleerd. Ten opzichte van de basecase (brexu-cel OS/PFS lognormal; SoC OS Weibull) stijgt de ICER met 38,5%.

**Tabel 22: Resultaten scenarioanalyses**

Scenario	ICER (€ per gewonnen QALY)	ICER (€ per gewonnen levensjaar)
Base case (brexu-cel OS/PFS lognormal; SoC Weibull)	€190.993	€153.734
Use list price for acquisition costs of brexu-cel	€184.745	€148.704
ZUMA-2 OS/PFS lognormal; SCHOLAR-2 OS exponential	€174.564	€140.228
ZUMA-2 OS/PFS lognormal; SCHOLAR-2 OS lognormal	€264.596	€214.185
SCHOLAR-2 PFS HR 0,582 (-20%)	€188.081	€153.739
SCHOLAR-2 PFS HR 0,872 (+20%)	€194.238	€153.826
SCHOLAR-2 PFS HR 0,001 (no PFS)	€182.826	€156.671
SCHOLAR-2 PFS HR 1,0 (PFS equals OS)	€197.320	€153.968
SCHOLAR-2 matched dataset (Weibull)	€191.668	€154.126

SMR of 1,18 for cured patients (compared to general population)	€194.340	€156.442
Testing lower utility values for pre-progression -20%	€202.122	€153.734
Health state utilities from NICE ibrutinib technology appraisal	€208.738	€153.734
Exclude brexu-cel retreatment costs	€180.839	€145.560
Using leukapheresis, hospitalization, administration, follow-up and monitoring costs for brexu-cel as in preliminary dossier	€178.177	€143.417
Using higher costs for bridging chemotherapy (€8.765 = a factor 20 higher)	€191.297	€148.006
Indirect medical costs	€199.661	€160.711

#### 3.5.4

##### *Value Of Information (VOI) analyse*

De kans dat brexucabtagene autoleucel bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY kosteneffectief is 0% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor brexucabtagene autoleucel bedraagt de populatie EVPI €0 ongeacht de tijdshorizon . Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY naar verwachting geen risico om een beslissing te nemen die niet kosteneffectief zal zijn. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is er namelijk weinig tot geen onzekerheid over de kosteneffectiviteit van brexucabtagene autoleucel. Het is belangrijk om te realiseren dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid), en dat de EVPI de impact van deze onzekerheden dus niet reflecteert. Daarnaast dient vermeld te worden dat deze EVPI conditioneel is op de huidige prijs van brexucabtagene autoleucel in het model.



## 4 Discussie en Conclusies

### Discussie

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

De kosteneffectiviteitsanalyse is volgens Zorginstituut Nederland niet transparant op enkele aspecten:

- Het valt het Zorginstituut op dat er weinig gevarieerd is met de verschillende combinaties van distributies voor met name de brexu-cel arm. Zoals werd aangegeven door de registratiehouder zijn sommige combinaties niet klinisch plausibel. Echter wordt ook aangegeven dat het lastig is om het juiste parametrische model voor OS en PFS (brexu-cel) te kiezen op basis van statistische fit. Veel parametrische modellen voor OS en PFS lijken namelijk goed te passen bij de overlevingscurve. Het Zorginstituut mist op dit moment de variatie van meerdere parametrische modellen. Met name voor de brexu-cel arm zijn er op dit moment geen verschillende modellen meegenomen, alleen de lognormale distributie is in zowel de basecase als scenarioanalyses toegepast. Idealiter ziet het Zorginstituut dat distributies worden gevarieerd en dat alternatieve distributies in een scenarioanalyse meegenomen worden.

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

- Bij het uitvoeren van een indirecte vergelijking op basis van niet gerandomiseerde studies, is er altijd sprake van onzekerheid door onbekende of niet gemeten factoren die mogelijk de uitkomst kunnen beïnvloeden maar niet zijn meegenomen in het model. Dit zorgt voor een grote onzekerheid, en is daarom inferieur aan een directe vergelijking.

Ten opzichte van de initiële beoordeling zijn veel kritiekpunten komen te vervallen. Zo is allereerst het mixture cure model (MCM) vervangen door een partitioned survival model (PSM) in de basecase. Op basis van de destijds beschikbare data (FU 26 maanden) vond het Zorginstituut het niet gerechtvaardigd om uit te gaan van genezing. De registratiehouder heeft de huidige analyse gebaseerd op de meest recente data update van de ZUMA-2 studie (FU 35,6 maanden). Ten tijde van de initiële beoordeling waren de OS data nog niet bekend wat voor nog meer onzekerheid zorgde. Op dit moment is de OS, op basis van data uit de update van de ZUMA-2 studie, wel bekend (mediaan 46,6 maanden [BI 24,9 – NB] voor de mITT). De data update van de ZUMA-2 studie heeft alleen de patiënten gevolgd die brexu-cel daadwerkelijk toegediend hebben gekregen (ook wel de mITT populatie). In de initiële beoordeling werd de ITT populatie (alle patiënten in de studie) als uitgangspunt genomen. De algehele groep patiënten die geschikt zijn voor brexu-cel (de ITT) is waar de beslissing over gaat. Door alleen te kijken naar de groep patiënten die brexu-cel daadwerkelijk toegediend hebben gekregen bestaat er zeer waarschijnlijk een overschatting van het effect. Tot slot heeft de registratiehouder de gevoeligheidsanalyses zoals de PSA aangepast aan de meest recente data. Daarnaast is een scenario met de indirecte medische kosten toegevoegd aan het

dossier. De kritiekpunten met betrekking tot de PSA en het ontbrekende indirecte medische kosten scenario vervallen hiermee.

### **Eindconclusie**

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is brexu-cel niet kosteneffectief ten opzichte van SoC. Als ook de medische kosten in gewonnen levensjaren worden meegenomen dan resulteert de ICER in ongeveer €199.661 per QALY.

De registratiehouder heeft in de basecase analyse gebruik gemaakt van een bedrag hoger dan de actuele lijstprijs (€375.882,25 versus €360.000). In de basecase zijn de kosten van leukafereze meegenomen voor patiënten die uiteindelijk geen brexu-cel toegediend kregen. In een scenarioanalyse is de daadwerkelijke lijstprijs getoetst. Wanneer er wordt uitgegaan van de uitkomst van de ICER afkomstig uit de basecase van €190.993 per QALY, zou de prijs van brexu-cel (€375.882,25) met ongeveer 75% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 uit te komen. Als er wordt gekeken naar de ICER afkomstig uit de scenarioanalyse (op basis van de daadwerkelijke lijstprijs) van €184.745 per QALY, zou de prijs van brexu-cel (€360.000) ook met ongeveer 75% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY te vallen. Het Zorginstituut merkt op dat een realistischere uitkomst wordt geschat als naast de mITT populatie ook de 6 patiënten die wel in de studie zijn geïncludeerd maar geen brexu-cel hebben ontvangen mee worden genomen. Op basis van een gewogen ICER heeft het Zorginstituut geprobeerd het effect van de mITT versus de ITT populatie in kaart te brengen. Als de 6 patiënten toe worden gevoegd aan de 68 patiënten die brexu-cel daadwerkelijk toegediend hebben gekregen (mITT) wordt de ITT populatie gesimuleerd. Op basis van deze toevoeging wordt een gewogen ICER op basis van de ITT populatie ingeschat op €201.686 per QALY, wat een stijging van ongeveer 6% is ten opzichte van de ICER op basis van de mITT van €190.993 per QALY. Op basis van deze berekening zal de prijs van brexu-cel met ongeveer 80% moeten dalen om onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY uit te komen.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 13 februari 2023.*



## 5 Referenties

1. EMA. Summary of Product Characteristics Tecartus (autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells). 2020: pagina's. Geraadpleegd op via.
2. Wang ML, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19, an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, in patients (Pts) with relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL): results of the phase 2 ZUMA-2 study. *Blood* 2019; 134: 754.
3. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2022: JCO. 21.02370.
4. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology* 2014; 32: 3059.
5. Petersohn S, Salles G and Wang M. Cost-effectiveness analysis of KTE-X19 CAR T therapy versus real-world standard of care in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma post BTKi in England. 2022: pagina's. Geraadpleegd op via.
6. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) (2021). Mantelcellymfoom Retrieved 26-04, 2022, from <https://iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie/nkr-cijfers/mcl>.
7. Dinmohamed A.G. Outcomes of MCL patients after ibrutinib - A population-based study. 2021: pagina's. Geraadpleegd op via.
8. Zorginstituut Nederland. Advies herbeoordeling sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleucl (Yescarta®). 2021: pagina's. Geraadpleegd op via.
9. Gilead. Notulen van een validatie met drie Nederlandse klinische experts van de Nederlandse behandelpraktijk anno 2021 van volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. 2022: pagina's. Geraadpleegd op via.
10. Erasmus MC. Passanten Prijslijst. 2022: pagina's. Geraadpleegd op via.
11. Franken MG, Kanters TA, Coenen JL, et al. Potential cost savings owing to the route of administration of oncology drugs: a microcosting study of intravenous and subcutaneous administration of trastuzumab and rituximab in the Netherlands. *Anti-cancer drugs* 2018; 29: 791-801.
12. Hakkaart-van Roijen L, Van der Linden N, Bouwmans C, et al. Kostenhandleiding. Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg In opdracht van Zorginstituut Nederland Geactualiseerde versie 2015.
13. Holtzer-Goor K, Bouwmans-Frijters C, Schaafsma M, et al. Real-world costs of chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands. *Leukemia research* 2014; 38: 84-90.
14. Bennett MI, Ziegler L, Allsop M, et al. What determines duration of palliative care before death for patients with advanced disease? A retrospective cohort study of community and hospital palliative care provision in a large UK city. *BMJ open* 2016; 6: e012576.
15. Nederlandse Zorgautoriteit (2022). Open data van de Nederlandse Zorgautoriteit. from <https://www.opendisdata.nl/>.
16. Gilead. ZUMA-2 MCL advisory board and 1x1 interviews summary findings. 2020: pagina's. Geraadpleegd op via.
17. van Baal PH, Wong A, Slobbe LC, et al. Standardizing the inclusion of indirect

- medical costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 175-87.
18. Gilead. Notulen van een validatie met een Nederlandse klinische expert ten behoeve van de budgetimpact- en farmacoeconomische analyse voor Tecartus voor behandeling volwassen patiënten met r/r MCL na twee of meer lijnen systemische therapie, waaronder een BTK-remmer. 2022: pagina's. Geraadpleegd op [via](#).

## Bijlage 1: Klinische studies

**Tabel bijlage 1: Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten
		aantal	kenmerken			
Wang et al. 2019 (ZUMA-2) <sup>[2]</sup>	Single-arm, multicenter, open label, fase 2 [ITT]	N= 74	Gem. 64 jaar, 100%, ECOG PS 0-1, mediaan 3 eerdere behandellijnen	Conditionerende chemotherapie en brexu-cel. Geen controlegroep.	26,0	Primair: ORR Secundair: responsduur, PFS, OS en incidentie AE
Wang et al. 2022 (ZUMA-2 update) <sup>[3]</sup>	Analyse voornamelijk gebaseerd op mITT	N= 68*	Gelijk aan ZUMA-2, verschil: alleen patiënten behandeld zijn met brexu-cel		35,6	
Petersohn et al. 2022 Europese chart-review studie (SCHOLAR-2) <sup>[5]</sup>	Retrospectieve, observationele multicenter studie met patient level data.	N= 59	Gem. 64 jaar, 100%, ECOG PS 0-1, mediaan 3 eerdere behandellijnen	Behandeloptyes gebruikt in dagelijkse praktijk	Niet specifiek gerapporteerd maar ten minste 12 maanden potentiële FU	OS (PFS niet verzameld)

\*alleen de patiënten die daadwerkelijk zijn behandeld met brexu-cel (mITT)

## Bijlage 2: tabel patiëntenkarakteristieken (propensity score-matched analysis)

**Tabel 23: Patiënten karakteristieken ZUMA-2 en Europese chart-review studie**

		SCHOLAR-2 N=37	ZUMA-2, ITT N=74
Prior autologous SCT	Yes, n (%)	21 (35.6)	31 (41.9)
Number of prior therapies	1, n (%)	3 (5.1)	1 (1.4)
	2, n (%)	21 (35.6)	13 (17.6)
	3, n (%)	19 (32.2)	34 (45.9)
	4, n (%)	6 (10.2)	15 (20.3)
	5, n (%)	9 (15.3)	11 (14.9)
	6, n (%)	1 (1.7)	0 (0.0)
Duration of prior BTKi therapy	Mean (SD), months	11.9 (12.2)	11.1 (11.0)
Response to prior BTKi therapy	ORR, n (%)	23/57 (40.4)	28 (37.8)
Age	Mean (SD), years	64.3 (10.1)	63.7 (7.95)
Sex	Male, n (%)	43 (72.9)	62 (83.8)
Disease staging	I, n (%)	5/49 (10.2)	0 (0.0)
	II, n (%)	4/49 (8.2)	2 (2.7)
	III, n (%)	9/49 (18.4)	8 (10.8)
	IV, n (%)	31/49 (63.3)	64 (86.5)
ECOG performance score	0, n (%)	27 (45.8)	47 (63.5)
	1, n (%)	32 (54.2)	27 (36.5)
Splenic involvement	Yes, n (%)	16/42 (38.1)	26 (35.1)
Extranodal disease	Yes, n (%)	11/42 (26.2)	43 (58.1)
Bone marrow involvement	Positive, n (%)	20/42 (47.6)	42/73 (57.5)
Type of prior BTKi therapy	Any BTKi, n (%)	59 (100)	74 (100)
	Ibrutinib, n (%)	56 (94.9)	62 (83.8)
Presence of B symptoms	Yes, n (%)	6/42 (14.3)	6 (8.1)
Bulky disease	Yes, n (%)	5/42 (11.9)	10 (13.5)

### Bijlage 3: Parameters meegenomen in deterministische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Base case	Lower limit	Upper limit
Pre-Progression Resource Use: Full blood count	0.500	0.324	0.714
Pre-Progression Resource Use: CT scan	0.080	0.052	0.114
Pre-Progression Resource Use: PET scan	0.080	0.052	0.114
Pre-Progression Resource Use: Lactate dehydrogenase	0.330	0.214	0.471
Pre-Progression Resource Use: Lymphocyte counts	0.500	0.324	0.714
Pre-Progression Resource Use: Bone Marrow Exam	0.080	0.052	0.114
Pre-Progression Resource Use: Office visit	0.500	0.324	0.714
Pre-Progression Resource Use: Inpatient stay	0.080	0.052	0.114
Pre-Progression Resource Use: Biopsy	0.080	0.052	0.114
Pre-Progression Resource Use: Blood transfusion	0.080	0.052	0.114
Pre-Progression Cured: Resource Use: Office visit	0.080	0.052	0.114
Post Progression Resource Use: Full blood count	0.750	0.485	1.071
Post Progression Resource Use: CT scan	0.080	0.052	0.114
Post Progression Resource Use: PET scan	0.080	0.052	0.114
Post Progression Resource Use: Lactate dehydrogenase	0.420	0.272	0.600
Post Progression Resource Use: Lymphocyte counts	0.750	0.485	1.071
Post Progression Resource Use: Platelet infusion	0.170	0.110	0.243
Post Progression Resource Use: Office visit	0.750	0.485	1.071
Post Progression Resource Use: Inpatient stay	0.170	0.110	0.243
Post Progression Resource Use: Blood transfusion	0.330	0.214	0.471
End of life HCRU: Palliative care (per day)	37.000	35.435	38.598
Utility: Pre-progression (up to 60 months)	0.851	0.506	0.997
Utility: Pre-progression, cured (beyond 60 months)	0.851	0.506	0.997
Utility: Post-progression	0.742	0.406	0.962

Parameter	Base case	Lower limit	Upper limit
Proportion retreated with Tecartus	0.074	0.058	0.091
Proportion retreated with Conditioning chemotherapy	0.074	0.058	0.091
Bridging Therapy	0.368	0.314	0.424
Caregiver hours: PFS – Non-cured	8.000	5.177	11.427
Caregiver hours: PD	28.000	18.120	39.995
Travel: No. of visits PFS – Non-cured	0.500	0.3236	0.7142
Travel: No. of visits PD	0.750	0.4854	1.071
Tecartus AE incidence: Cytokine release syndrome (CRS)	0.618	0.499	0.729
Tecartus AE incidence: Pyrexia	0.132	0.060	0.227
Tecartus AE incidence: Anaemia	0.515	0.396	0.633
Tecartus AE incidence: Platelet Count decreased	0.382	0.271	0.501
Tecartus AE incidence: Hypotension	0.221	0.130	0.326
Tecartus AE incidence: Neutrophil count decreased	0.529	0.410	0.647
Tecartus AE incidence: White blood cell count decreased	0.412	0.298	0.531
Tecartus AE incidence: Hypoxia	0.206	0.119	0.310
Tecartus AE incidence: Hypophosphataemia	0.221	0.130	0.326
Tecartus AE incidence: Neutropenia	0.338	0.231	0.455
Tecartus AE incidence: Hyponatraemia	0.103	0.043	0.185
Tecartus AE incidence: Alanine aminotransferase increased	0.088	0.033	0.166
Tecartus AE incidence: Encephalopathy	0.176	0.096	0.276
Tecartus AE incidence: Hypokalaemia	0.074	0.014	0.177
Tecartus AE incidence: Hypocalcaemia	0.059	0.011	0.142
Tecartus AE incidence: Thrombocytopenia	0.162	0.084	0.258
Tecartus AE incidence: Aspartate aminotransferase increased	0.103	0.043	0.185
Tecartus AE incidence: Confusional state	0.118	0.053	0.204
Tecartus AE incidence: Hypertension	0.132	0.063	0.223
Tecartus AE incidence: Acute Kidney Injury	0.074	0.024	0.146
Tecartus AE incidence: Leukopenia	0.147	0.074	0.240
Tecartus AE incidence: Lymphocyte count decreased	0.088	0.033	0.166
Tecartus AE incidence: Pneumonia	0.147	0.076	0.236
Tecartus AE incidence: Respiratory Failure	0.059	0.016	0.126
Tecartus AE incidence: Sepsis	0.059	0.016	0.126
Tecartus AE incidence: Febrile Neutropenia	0.074	0.028	0.138
Tecartus AE incidence: Lymphopenia	0.059	0.016	0.126
Tecartus AE incidence: Hypogammaglobunemia	0.206	0.153	0.264
Disutility Cytokine release syndrome (CRS)	0.760	0.408	0.974
Disutility Pyrexia	0.110	0.071	0.157
Disutility Anaemia	0.120	0.077	0.171
Disutility Platelet Count decreased	0.110	0.071	0.157
Disutility Hypotension	0.150	0.096	0.213
Disutility Neutrophil count decreased	0.150	0.096	0.213
Disutility White blood cell count decreased	0.150	0.096	0.213
Disutility Hypoxia	0.110	0.071	0.157
Disutility Hypophosphataemia	0.150	0.096	0.213
Disutility Neutropenia	0.090	0.058	0.128
Disutility Hyponatraemia	0.150	0.096	0.213
Disutility Alanine aminotransferase increased	0.150	0.096	0.213

Parameter	Base case	Lower limit	Upper limit
Disutility Encephalopathy	0.150	0.096	0.213
Disutility Hypokalaemia	0.150	0.096	0.213
Disutility Hypocalcaemia	0.150	0.096	0.213
Disutility Thrombocytopenia	0.110	0.071	0.157
Disutility Aspartate aminotransferase increased	0.150	0.096	0.213
Disutility Confusional state	0.150	0.096	0.213
Disutility Hypertension	0.150	0.096	0.213
Disutility Acute Kidney Injury	0.150	0.096	0.213
Disutility Leukopenia	0.150	0.096	0.213
Disutility Lymphocyte count decreased	0.150	0.096	0.213
Disutility Pneumonia	0.150	0.096	0.213
Disutility Respiratory Failure	0.150	0.096	0.213
Disutility Sepsis	0.150	0.096	0.213
Disutility Febrile Neutropenia	0.090	0.058	0.128
Disutility Lymphopenia	0.150	0.096	0.213
Duration Cytokine release syndrome (CRS)	11.000	7.119	15.712
Duration Pyrexia	2.000	1.294	2.857
Duration Anaemia	14.000	9.060	19.998
Duration Platelet Count decreased	50.000	32.357	71.420
Duration Hypotension	5.000	3.236	7.142
Duration Neutrophil count decreased	17.000	11.002	24.283
Duration White blood cell count decreased	40.000	25.886	57.136
Duration Hypoxia	2.000	1.294	2.857
Duration Hypophosphataemia	16.000	10.354	22.854
Duration Neutropenia	47.000	30.416	67.135
Duration Hyponatraemia	7.000	4.530	9.999
Duration Alanine aminotransferase increased	7.000	4.530	9.999
Duration Encephalopathy	12.000	7.766	17.141
Duration Hypokalaemia	7.000	4.530	9.999
Duration Hypocalcaemia	7.000	4.530	9.999
Duration Thrombocytopenia	63.000	40.770	89.989
Duration Aspartate aminotransferase increased	7.000	4.530	9.999
Duration Confusional state	7.000	4.530	9.999
Duration Hypertension	5.000	3.236	7.142
Duration Acute Kidney Injury	7.000	4.530	9.999
Duration Leukopenia	21.000	13.590	29.996
Duration Lymphocyte count decreased	64.000	41.417	91.418
Duration Pneumonia	7.000	4.530	9.999
Duration Respiratory Failure	7.000	4.530	9.999
Duration Sepsis	7.000	4.530	9.999
Duration Febrile Neutropenia	47.000	30.416	67.135
Duration Lymphopenia	21.000	13.590	29.996

## Bijlage 4: Parameters meegenomen in probabilistische gevoeligheidsanalyses

Parameter	Mean	Distribution	SE
Pre-Progression Resource Use: Full blood count	0.500	Gamma	0.100
Pre-Progression Resource Use: CT scan	0.080	Gamma	0.016
Pre-Progression Resource Use: PET scan	0.080	Gamma	0.016
Pre-Progression Resource Use: Lactate dehydrogenase	0.330	Gamma	0.066
Pre-Progression Resource Use: Lymphocyte counts	0.500	Gamma	0.100
Pre-Progression Resource Use: Bone Marrow Exam	0.080	Gamma	0.016
Pre-Progression Resource Use: Office visit	0.500	Gamma	0.100
Pre-Progression Resource Use: Inpatient stay	0.080	Gamma	0.016
Pre-Progression Resource Use: Biopsy	0.080	Gamma	0.016
Pre-Progression Resource Use: Blood transfusion	0.080	Gamma	0.016
Pre-Progression Cured: Resource Use: Office visit	0.080	Gamma	0.016
Post Progression Resource Use: Full blood count	0.750	Gamma	0.150
Post Progression Resource Use: CT scan	0.080	Gamma	0.016
Post Progression Resource Use: PET scan	0.080	Gamma	0.016
Post Progression Resource Use: Lactate dehydrogenase	0.420	Gamma	0.084
Post Progression Resource Use: Lymphocyte counts	0.750	Gamma	0.150
Post Progression Resource Use: Platelet infusion	0.170	Gamma	0.034
Post Progression Resource Use: Office visit	0.750	Gamma	0.150
Post Progression Resource Use: Inpatient stay	0.170	Gamma	0.034
Post Progression Resource Use: Blood transfusion	0.330	Gamma	0.066
End of life HCRU: Palliative care (per day)	37.000	Gamma	0.807
Utility: Pre-progression (up to 60 months)	0.851	Beta	0.134
Utility: Pre-progression, cured (beyond 60 months)	0.851	Beta	0.134
Utility: Post-progression	0.742	Beta	0.148
Proportion retreated with Tecartus	0.074	Beta	0.008
Proportion retreated with Conditioning chemotherapy	0.074	Beta	0.008
Bridging Therapy	0.368	Beta	0.028
Caregiver hours in PFS - Non cured	8.000	Gamma	1.600
Caregiver hours: PD	28.000	Gamma	5.600
Travel: No. of visits PFS - Non cured	0.500	Gamma	0.100
Travel: No. of visits PD	0.750	Gamma	0.150
Tecartus AE incidence: Cytokine release syndrome (CRS)	0.618	Beta	0.059
Tecartus AE incidence: Pyrexia	0.132	Beta	0.043
Tecartus AE incidence: Anaemia	0.515	Beta	0.061
Tecartus AE incidence: Platelet Count decreased	0.382	Beta	0.059
Tecartus AE incidence: Hypotension	0.221	Beta	0.050
Tecartus AE incidence: Neutrophil count decreased	0.529	Beta	0.061
Tecartus AE incidence: White blood cell count decreased	0.412	Beta	0.060
Tecartus AE incidence: Hypoxia	0.206	Beta	0.049
Tecartus AE incidence: Hypophosphataemia	0.221	Beta	0.050
Tecartus AE incidence: Neutropenia	0.338	Beta	0.057
Tecartus AE incidence: Hyponatraemia	0.103	Beta	0.037



Parameter	Mean	Distribution	SE
Tecartus AE incidence: Alanine aminotransferase increased	0.088	Beta	0.034
Tecartus AE incidence: Encephalopathy	0.176	Beta	0.046
Tecartus AE incidence: Hypokalaemia	0.074	Beta	0.043
Tecartus AE incidence: Hypocalcaemia	0.059	Beta	0.034
Tecartus AE incidence: Thrombocytopenia	0.162	Beta	0.045
Tecartus AE incidence: Aspartate aminotransferase increased	0.103	Beta	0.037
Tecartus AE incidence: Confusional state	0.118	Beta	0.039
Tecartus AE incidence: Hypertension	0.132	Beta	0.041
Tecartus AE incidence: Acute Kidney Injury	0.074	Beta	0.032
Tecartus AE incidence: Leukopenia	0.147	Beta	0.043
Tecartus AE incidence: Lymphocyte count decreased	0.088	Beta	0.034
Tecartus AE incidence: Pneumonia	0.147	Beta	0.041
Tecartus AE incidence: Respiratory Failure	0.059	Beta	0.029
Tecartus AE incidence: Sepsis	0.059	Beta	0.029
Tecartus AE incidence: Febrile Neutropenia	0.074	Beta	0.029
Tecartus AE incidence: Lymphopenia	0.059	Beta	0.029
Tecartus AE incidence: Hypogammaglobunemia	0.206	Beta	0.029
Disutility Cytokine release syndrome (CRS)	0.760	Beta	0.152
Disutility Pyrexia	0.110	Beta	0.022
Disutility Anaemia	0.120	Beta	0.024
Disutility Platelet Count decreased	0.110	Beta	0.022
Disutility Hypotension	0.150	Beta	0.030
Disutility Neutrophil count decreased	0.150	Beta	0.030
Disutility White blood cell count decreased	0.150	Beta	0.030
Disutility Hypoxia	0.110	Beta	0.022
Disutility Hypophosphataemia	0.150	Beta	0.030
Disutility Neutropenia	0.090	Beta	0.018
Disutility Hyponatraemia	0.150	Beta	0.030
Disutility Alanine aminotransferase increased	0.150	Beta	0.030
Disutility Encephalopathy	0.150	Beta	0.030
Disutility Hypokalaemia	0.150	Beta	0.030
Disutility Hypocalcaemia	0.150	Beta	0.030
Disutility Thrombocytopenia	0.110	Beta	0.022
Disutility Aspartate aminotransferase increased	0.150	Beta	0.030
Disutility Confusional state	0.150	Beta	0.030
Disutility Hypertension	0.150	Beta	0.030
Disutility Acute Kidney Injury	0.150	Beta	0.030
Disutility Leukopenia	0.150	Beta	0.030
Disutility Lymphocyte count decreased	0.150	Beta	0.030
Disutility Pneumonia	0.150	Beta	0.030
Disutility Respiratory Failure	0.150	Beta	0.030
Disutility Sepsis	0.150	Beta	0.030
Disutility Febrile Neutropenia	0.090	Beta	0.018
Disutility Lymphopenia	0.150	Beta	0.030
Duration Cytokine release syndrome (CRS)	11.000	Gamma	2.200
Duration Pyrexia	2.000	Gamma	0.400
Duration Anaemia	14.000	Gamma	2.800
Duration Platelet Count decreased	50.000	Gamma	10.000

Parameter	Mean	Distribution	SE
Duration Hypotension	5.000	Gamma	1.000
Duration Neutrophil count decreased	17.000	Gamma	3.400
Duration White blood cell count decreased	40.000	Gamma	8.000
Duration Hypoxia	2.000	Gamma	0.400
Duration Hypophosphataemia	16.000	Gamma	3.200
Duration Neutropenia	47.000	Gamma	9.400
Duration Hyponatraemia	7.000	Gamma	1.400
Duration Alanine aminotransferase increased	7.000	Gamma	1.400
Duration Encephalopathy	12.000	Gamma	2.400
Duration Hypokalaemia	7.000	Gamma	1.400
Duration Hypocalcaemia	7.000	Gamma	1.400
Duration Thrombocytopenia	63.000	Gamma	12.600
Duration Aspartate aminotransferase increased	7.000	Gamma	1.400
Duration Confusional state	7.000	Gamma	1.400
Duration Hypertension	5.000	Gamma	1.000
Duration Acute Kidney Injury	7.000	Gamma	1.400
Duration Leukopenia	21.000	Gamma	4.200
Duration Lymphocyte count decreased	64.000	Gamma	12.800
Duration Pneumonia	7.000	Gamma	1.400
Duration Respiratory Failure	7.000	Gamma	1.400
Duration Sepsis	7.000	Gamma	1.400
Duration Febrile Neutropenia	47.000	Gamma	9.400
Duration Lymphopenia	21.000	Gamma	4.200