



WAR CG notulen axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)

axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), bij volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie (=2L DLBCL/HGBL).

11 december 2023

FT:

De beoordelaar licht het FT-rapport toe en stelt de vragen zoals vermeld op de voorlegger. Het schriftelijke commentaar van een van de referenten die niet bij deze bespreking aanwezig kan zijn, is vooraf aan de WAR leden rondgestuurd.

Reactie WAR:

De WAR leden adviseren op diverse plaatsen in het rapport te verduidelijken dat het gaat om de inzet van axi-cel in de tweede lijn.

De claim van de registratiehouder is smaller dan de voorgestelde plaats door de beroepsgroep. Het Zorginstituut zou de beroepsgroep (nogmaals) opheldering moeten vragen over het verschil in populatie fit voor CAR-T en die fit voor ASCT. Betreft dit verschil alleen patiënten ouder dan 70 jaar of gaat het mogelijk om een bredere subgroep?

De WAR leden adviseren dat het Zorginstituut bij de registratiehouder navraagt of er wellicht een studie loopt naar de effectiviteit van axi-cel in de 2L bij r/r DLBCL (< 12 maanden) bij patiënten die niet fit zijn voor ASCT maar wel fit voor CAR-T.

Conclusie:

De WAR gaat akkoord met de conclusie stand van de wetenschap en praktijk met de toevoeging dat er mogelijk sprake is van een meerwaarde. De WAR zal in de 2^e bespreking terugkomen op de vraag of er al dan niet ook sprake is van een meerwaarde en of dit al dan niet opgaat voor de geëxtrapoleerde subgroepen. De WAR wil eerst de antwoorden op de gestelde vragen aan de partijen afwachten.

BIA:

De beoordelaar licht de BIA toe en stelt de vragen zoals vermeld op de voorlegger.

Reactie WAR:

De WAR leden adviseren om de marktpenetratiepercentages die in de BIA gebruikt zijn (nogmaals) te valideren bij de beroepsgroep. Daarbij kan het Zorginstituut ook opheldering vragen m.b.t. hoe groot de kans is op capaciteitsproblemen en hoe waarschijnlijk het is dat ziekenhuizen de komende jaren niet zullen overstappen naar CAR-T behandelingen en dus blijven behandelen met ASCT.

De WAR leden adviseren ook om de berekening van de patiënt aantallen helder uit te leggen in de tekst van de BIA zodat de verschillende stappen goed te volgen zijn voor de lezers. Daarnaast ontbreken de totale kosten van behandelen met CAR-T en ASCT terwijl alle losse onderdelen wel benoemd worden. Dit zou het best in een overzichtelijke tabel weergegeven kunnen worden. Ook adviseren de

WAR leden om de kosten in de BIA (nogmaals) naast de kosten in het economisch model te leggen. Hierin zitten namelijk kleine verschillen.

Wat betreft het scenario waarin de patiënten meegenomen zijn die niet voldoen aan de fitheidscriteria van ASCT maar wel in aanmerking komen voor behandeling met een CAR-T zouden de WAR leden graag zien dat deze kosten worden opgeteld bij de basecase in plaats van deze los te rapporteren.

Conclusie:

De WAR leden kunnen zich vinden in de berekening, aannames en conclusie van de BIA.

FE:

De beoordelaar licht het FE-rapport toe en stelt de vragen zoals vermeld op de voorlegger.

Reactie WAR:

De WAR leden kunnen zich vinden in het gebruik van een mixture-cure model, omdat het Zorginstituut het potentieel genezend effect van CAR-T behandelingen reeds gevalideerd heeft bij de beroepsgroep. Wel vragen de WAR leden zich af of er zich late effecten kunnen voordoen na behandeling met CAR-T (en ASCT). De WAR leden geven ook aan dat ze zich kunnen vinden in het gebruik van de EFS en de gekozen genezingspunten voor effecten en kosten eveneens omdat dit reeds gevalideerd is met de beroepsgroep. Bij dit soort model input is de beroepsgroep leidend. Het gebruik van een SMR van 1,09 is volgens de WAR leden ook goed onderbouwd.

De WAR leden zijn verrast dat het percentage genezen patiënten niet naar voren komt in de DSA. De gebruikte genezingspercentages lijken de WAR cruciaal en zou naar verwachting een grote impact moeten hebben op de uitkomsten van het model. Daarom vragen de WAR leden zich af of die onzekerheid wel voldoende wordt meegenomen en erkent. De WAR leden adviseren om de genezingspercentages te valideren bij de beroepsgroep. Daarnaast zouden de WAR leden meer inzicht willen hebben in de percentages genezen patiënten na de verschillende lijnen van behandeling en hoe deze genezingspercentages zich tot elkaar verhouden.

Wat betreft het probleem dat een derde van de vervolgbehandelingen uit de ZUMA-7 studie niet vergoed zijn in Nederland stellen de WAR leden het volgende voor: Het Zorginstituut zou de aannames kunnen maken dat de overleving vergelijkbaar is tussen de vervolgbehandelingen die in NL worden gegeven en de vervolgbehandelingen in de ZUMA-7 studie. Zodoende kan het Zorginstituut alleen de kosten baseren op de NL situatie (op basis van de verdeling van vervolgbehandelingen in de Nederlandse praktijk) en de effecten zo laten.

Verder vroegen de WAR leden zich af of de kosten van bijwerkingen juist geïmplementeerd zijn in het model. Het lijkt erop dat de kosten van bijwerkingen momenteel afhangen van de gezondheidstoestand, ongeacht de behandelarm. Dit terwijl er wel degelijk verschillen lijken te zijn in het voorkomen van bijwerkingen (bijv. CRS voor de CAR-T arm). De WAR leden zouden dit graag aangepast zien, of een betere onderbouwing waarom voor deze aanpak gekozen is en waarom dit juist is in deze situatie.

De WAR leden zijn het met het Zorginstituut eens dat 0 uren mantelzorg voor eventvrije patiënten waarschijnlijk een onderschatting is. Mogelijk kan aangenomen worden dat patiënten 0 uren mantelzorg nodig hebben vanaf het punt van genezing. De impact van het aanpassen van het aantal uren mantelzorg op de resultaten is klein.

Conclusie

Volgens de WAR leden zit de grootste onzekerheid in het economisch model in de extrapolaties, met name wat betreft de gebruikte genezingspercentages. Deze genezingspercentages dienen gevalideerd te worden bij de beroepsgroep. De WAR leden zouden ook de volgende aanpassingen aan de basecase willen zien:

- Gebruik exponentiele distributie voor de extrapolatie van de OS,
- Correct implementeren van productiviteitskosten,
- Kans op herinfusie meenemen, en
- De gemiddelde leeftijd in het model aanpassen naar de gemiddelde leeftijd in de Nederlandse populatie.

axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), bij volwassenen met DLBCL en HGBL, dat recidiveert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie (=2L DLBCL/HGBL).

Zorginstituut Nederland

12 februari 2024

FT:

De beoordelaar licht het FT-rapport toe en stelt de vragen zoals vermeld op de voorlegger.

Reactie WAR:

De WAR-leden vinden het een lastig en ingewikkeld dossier. Ingewikkeld is dat de registratiehouder de claim beperkt tot de populatie alleen fit voor ASCT en daarmee niet de bredere geregistreerde indicatie van het label en de plaats van de beroepsgroep volgt. De WAR-leden wijzen op de grote onzekerheid en zijn het eens met de GRADE-analyse en dat er op 2 niveaus wordt afgewaardeerd. Ze gaan akkoord met een meerwaarde als eindconclusie voor de populatie die in de ZUMA-7 studie was ingesloten op grond van de argumenten in de eindbeoordeling en vooral het gepast gebruik argument. Daarnaast vragen de WAR-leden om in de eindbeoordeling duidelijker het verschil tussen de patiënten die enkel fit zijn voor CAR-T vs. fit voor ASCT beter te benoemen en aan te geven voor welke patiënten nu precies evidence is vanuit de studies. Als sommige patiënten daadwerkelijk niet zijn geïncludeerd in de studie is het belangrijk om aan te geven dat de afweging voor die patiënten anders is. Voor de patiënten die niet-fit-voor ASCT zijn en niet zijn geïncludeerd in de studie, maar wel- fit zijn voor CAR-T, zijn er geen data en is de onzekerheid groter, aan de andere kant is de 'unmed need' en de winst die de te behalen is mogelijk hoger. De WAR vraagt om de aangepaste tekst aan de referenten voor te leggen. Een WAR-lid wijst erop dat de studie van Kuhn nog niet in de referentielijst staat. Een ander WAR-lid wijst erop dat in de eindconclusie op pg 42 de tekst nog niet is aangepast.

Conclusie:

De beoordelaar gaat nog eens door het rapport om duidelijker te maken wat nu de verschillen zijn in evidence en afwegingen tussen de fit voor CART vs fit voor ASCT patiënten. Ook de referentie van Kuhn wordt toegevoegd en de tekst onder de eindconclusie aangepast in een meerwaarde voor de populatie die in de ZUMA-7 studie was ingesloten. De aangepaste tekst zal nader met de referenten worden afgestemd.

BIA:

De beoordelaar licht de BIA toe en stelt de vragen zoals vermeld op de voorlegger.

Reactie WAR:

De WAR-leden kunnen zich over het algemeen vinden in de aannames en berekeningen in de BIA. De WAR-leden wijzen erop dat de inleidende tekst met daarin de indicatie voor Yescarta niet volledig overeenkomen. De WAR-leden pleiten ervoor om in de BIA (en FE) dezelfde aanpak te hanteren als in het FT met betrekking tot het uit elkaar halen van de patiënten enkel fit voor CAR-T vs. fit voor ASCT.

Conclusie:

De beoordelaar zal de tekst in de BIA aanpassen en deze hetzelfde vormgeven zoals de WAR voor het FT-rapport gesuggereerd heeft.

Zorginstituut Nederland

FE:

De beoordelaar licht het FE-rapport toe en stelt de vragen zoals vermeld op de voorlegger.

Reactie WAR:

De WAR leden geven aan dat in het FE dezelfde discussie speelt als in het FT en de BIA: hoe gaan we om met niet fit voor ASCT, maar wel fit voor CAR T? Er wordt aangegeven dat het niet gewenst is om het FE-model opnieuw te maken voor deze subgroep. Er wordt een voorstel gedaan om toch iets te schrijven over de verwachte kosteneffectiviteit van de niet fit voor ASCT, wel fit voor CAR T patiënten. Het is echter moeilijk om te voorspellen welke kant het op gaat; er is een grotere unmet need, maar waarschijnlijk zijn patiënten ook ouder waardoor de QALY winst lager is. Het is echter belangrijk dat er wel een kanttekening wordt gemaakt, namelijk dat je in ieder geval weet dat de kosteneffectiviteit anders is in die groep, maar niet weet welke kant het op zou gaan. De WAR leden geven aan dat in de conclusie duidelijk moet komen te staan wat de onzekerheden nog zijn. De tijdshorizon, de relatieve verhouding van vervolgbehandelingen en de genezingsfracties hebben een grote invloed op de ICER. Daarnaast is het belangrijk dat alle argumenten voor het meenemen van de niet fit voor ASCT, wel fit voor CAR T groep goed op papier komen te staan voor de ACP. Er wordt specifiek over deze groep namelijk geen ICER gerapporteerd.