Zorginstituut Nederland

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ ’s Gravenhage

Zorginstituut Nederland
Raad van Bestuur

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
Horizonscan@zinl.nl

Datum
11 november 2022

Onze referentie
2022045123

Datum: 11 november 2022
Betreft: Advies sluisplaatsing Zynlonta

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over sluisplaatsing van geneesmiddelen die voldoen aan de sluiscriteria.

Het Zorginstituut heeft een risicoanalyse uitgevoerd voor de mogelijke sluisopname van het geneesmiddelen loncastuximab tesirine (Zynlonta).

Zynlonta is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cel lymfoom, na twee of meer lijnen systemische therapie.

Uit de risicoanalyse blijkt dat maximaal 285 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met Zynlonta voor de hierboven beschreven behandeling. De behandelduur beslaat 3 cycli (mediaan), die gepaard gaan met kosten van €128.685 per patiënt. Dit komt neer op een totaal maximaal kostenbeslag van €36.675.225 per jaar.

Aangezien het verwachte totale maximale macrokostenbeslag hoger uitvalt dan €10.000.000 per jaar, en de kosten per patiënt hoger zijn dan € 50.000 per jaar, voldoet Zynlonta aan de criteria voor de sluis. Het Zorginstituut adviseert u daarom om Zynlonta voor bovenstaande indicatie in de sluis te plaatsen.

Hoogachtend,

Dr. Sarah Kleijnen
Hoofd afdeling Ontwikkeling, Wetenschap & Internationale Zaken

Tabel 1 |Risicoanalyse loncastuximab tesirine (Zynlonta)

Onderwerp	**Invulling**	**Bron**
Geneesmiddel werkzame stof (merknaam)	loncastuximab tesirine (Zynlonta)	
Fabrikant	ADC Therapeutics (NL) B.V / Sobi	
Indicatie CHMP	Zynlonta as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and high-grade B-cell lymphoma (HGBL), after two or more lines of systemic therapy.	EMA website
Nieuwe indicatie in Nederlands	Zynlonta is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) en hooggradig B-cel lymfoom, na twee of meer lijnen systemische therapie.	
Datum positieve CHMP	15-september-2022	EMA website
Datum handelsvergunning EC		EC decision
Aangekondigd als sluiskandidaat	Ja.	
Patiëntvolume	1. Volgens de HOVON richtlijn is de standaardbehandeling van DLBCL en PMBCL vergelijkbaar. Dit is als uitgangspunt genomen (zie behandelopties in de laatste rij van deze tabel). 2. Er is naar verwachting geen prevalent cohort dat in aanmerking komt voor behandeling zodra het middel geregistreerd wordt, ook betreft het geen therapie welke chronisch gebruikt zal worden. Om die reden wordt de prevalentie buiten beschouwing gelaten.	1. Advies herbeoordeling axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), Zorginstituut Nederland, juni 2021 op basis van HOVON. Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL). Versie 2.0 April 2018. 2. Advies axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), Zorginstituut Nederland, 2019.

Onderwerp	Invulling	Bron
	3. Incidentie DLBCL (incl. PMBCL) betreft 1537 patiënten in 2021. In theorie zouden al deze patiënten in aanmerking kunnen komen voor een eerstelijnsbehandeling.	3. NKR, IKNL, 2021.
	4. Er wordt in de behandeling onderscheid gemaakt in stadium I en II (30%) en stadium III en IV (70%). Van de patiënten met stadium I en II is 5% primair refractair en heeft 95% een complete response, waarvan maximaal 10% relapsed. Van de patiënten met stadium III en IV is 15% primair refractair en heeft 85% een complete response, waarvan maximaal 25% een relapse heeft. (→457 patiënten)	4. Sehn et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Figuur 2. N Engl J Med 2021;384:842-58. DOI: 10.1056/NEJMra2027612.
	5. 50% van de patiënten genoemd onder stap 4 is geen kandidaat voor autologe stamceltransplantatie en start met een andere behandeling in de tweede lijn. (→228 patiënten)	5. Sehn et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Figuur 2. N Engl J Med 2021;384:842-58. DOI: 10.1056/NEJMra2027612
	6. Daarvan komt ongeveer de helft van de patiënten in aanmerking voor een behandeling in de derde lijn. (→114 patiënten)	6. Advies herbeoordeling axicabtagene ciloleucel (Yescarta®), Zorginstituut Nederland, juni 2021
	7. 50% van de patiënten genoemd onder stap 4 is wel kandidaat voor autologe stamceltransplantatie en ontvangt chemotherapie, waarna 50% refractair is en start met een behandeling in de derde lijn. De andere 50% heeft wel een response na chemotherapie en kan starten met een ASCT. Van deze groep zal 50% uiteindelijk relapsen en starten met een behandeling in de derde lijn. (→171 patiënten)	7. Sehn et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Figuur 2. N Engl J Med 2021;384:842-58. DOI: 10.1056/NEJMra2027612
	8. Voor een behandeling in de derde lijn komen er uiteindelijk maximaal (114 + 171 =) 285 patiënten in aanmerking.	
	9. Dit geneesmiddel komt op een	

Onderwerp	Invulling	Bron
	plek in het behandelschema waar al andere behandelopties zijn. Niet al deze patiënten zullen dus in de praktijk behandeld worden met loncastuximab tesirine, maar kunnen in theorie wel gezien de geregisterde indicatie hiervoor in aanmerking komen. Om die reden kan daar geen rekening mee worden gehouden bij de inschatting van het maximale risico. In totaal komen er daarom maximaal **285 patiënten** in aanmerking voor Zynlonta.	
Behandelduur	**Mediaan 3 cycli**	Paolo F Caimi, MD et al. May 2021 Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. DOI:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00139-X
Toelichting dosering	Patiënten krijgen Zynlonta 0,15 mg/kg om de 3 weken gedurende 2 cycli, vervolgens 0,075 mg/kg om de 3 weken voor volgende cycli en krijgen behandeling tot progressie of onaanvaardbare toxiciteit.	Paolo F Caimi, MD et al. May 2021 Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. DOI:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00139-X
Behandelkosten per patiënt	1. De kosten voor Zynlonta zijn €25.737 per 10 mg (gebaseerd op de Amerikaanse prijs) 2. Het gemiddelde gewicht van een persoon in Nederland 78,5 kg. 3. 78,5 kg * 0,15 mg/kg = 11,775 mg. 2 flacons per cyclus voor de eerste 2 cycli. 78,5 kg * 0,075 mg/kg = 5,8875 mg. 1 flacon per cyclus voor de vervolg cycli Dit komt overeen met **€128.685 per patiënt uitgaande van de mediane behandelduur.**	1 https://www.drugs.com/price-guide/zynlonta 2 CBS

Onderwerp	Invulling	Bron
Toekomstige indicatie uitbreidingen	In fase 2 klinische studie: Folliculair lymfoom; Marginale zone B-cellymfoom; Waldenström macroglobulinemia. Deze vallen echter buiten de scope van de Horizonscan Geneesmiddelen.	AdisInsight
Sluis nav € 50.000/€ 10 mln of € 40 mln criterium	Het kostenbeslag voor de geregistreerde indicatie per gemiddelde behandelduur is **€128.685 x 285 patiënten = €36.675.225.** Aangezien het verwachte totale maximale macrokostenbeslag hoger uitvalt dan €10.000.000 per jaar, en de kosten per patiënt hoger zijn dan € 50.000 per jaar, voldoet Zynlonta voor deze indicatie aan de criteria voor de sluis.	
Alternatieve behandelingen	Belangrijkste behandelingen bij recidief of refractair DLBCL: Polatuzumab vedotine + bendamustine + rituximab. Specifiek voor de behandeling in de derde lijn zijn CAR-T behandelingen geregistreerd (tisa-cel en axi-cel).	HOVON richtlijn