

2025001444

ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over het sluisgeneesmiddel ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®) als vierdelijns behandeling bij multipel myeloom

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. Hoge kosten per QALY gaan gepaard met meer verdringing. Verdringing 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 17 januari 2025 gesproken over de vraag of ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®), hierna aangeduid als cilta-cel, voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom, die ten minste drie eerdere therapieën hebben gekregen, waaronder een proteasoomremmer, een immunomodulerend middel en een anti-CD38-antilichaam en bij wie ziekteprogressie is aangetoond op of na de laatste therapie, opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

Inspraak

Tijdens de vergadering hebben de gezamenlijke patiëntenorganisaties Hematon en Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), de beroepsgroep (HOVON) en de fabrikant Johnson & Johnson gebruik gemaakt van de gelegenheid om in te spreken. Hieronder zijn de samenvattingen van de sprekers beschreven.

Patiëntenorganisaties Hematon en NFK

Het vergoeden van cilta-cel vanuit de basisverzekering is essentieel voor mensen met multipel myeloom. Bij deze subgroep patiënten is sprake van een unmet need, omdat er slechts geringe winst wordt behaald met bestaande behandelopties. Cilta-cel levert voor patiënten daadwerkelijk grote meerwaarde op in termen van overleving. Hoewel in de beoordeling wordt gesproken van onzekerheid over de kwaliteit van leven, is er voor patiëntenorganisaties geen twijfel dat met een langdurig uitstel van terugkeer van de ziekte, de kwaliteit van leven op de langere termijn beter zal zijn. De behandeling met CAR-T cellen leidt soms tot heftige bijwerkingen, maar die wegen voor patiënten minder zwaar wanneer het effect zo groot is. Uiteraard moeten patiënten hierover worden geïnformeerd in de spreekkamer. Tot slot benadrukt de spreker het belang van dataverzameling om gepast gebruik te stimuleren en dringt er bij alle partijen op aan om cilta-cel beschikbaar te maken tegen een maatschappelijk aanvaardbare prijs.

Beroepsgroep van hematologen (HOVON)

De beroepsgroep onderschrijft de effectiviteit van cilta-cel. Meer dan 85% van de multipel myeloom patiënten reageert niet meer op de meest gebruikte middelen, terwijl de overleving na behandeling met cilta-cel aanzienlijk is. Een behandeling met cilta-cel is eenmalig en patiënten hebben na deze behandeling tot 3 jaar geen therapie meer nodig. De kwaliteit van leven daalt weliswaar in de eerste 3 maanden na toediening, maar daarna is er een klinisch relevante verbetering te zien. Een behandeling met cilta-cel heeft veel bijwerkingen. De meeste korte termijn bijwerkingen zijn goed te behandelen. Er zijn enkele lange termijn bijwerkingen bekend waar dat niet voor geldt, maar die treden bij minder dan 2% van de patiënten op.

Alleen geaccrediteerde centra voeren de behandeling uit waardoor voldoende ervaring en kwaliteit geborgd is. Ook is er een landelijke indicatiecommissie (multipel myeloom tumorboard) die alle patiënten bespreekt die in aanmerking komen voor behandeling met cilta-cel, zodat gepast gebruik van cilta-cel wordt bewerkstelligd.

Johnson & Johnson

De behandeling met cilta-cel is innovatief. Deze therapie wordt op basis van lichaamseigen afweercellen voor elke patiënt op maat gemaakt en hoeft maar één keer te worden toegediend. Recidiverend/refractair multipel myeloom is een ingrijpende ziekte met een agressief verloop. Behandeling met cilta-cel geeft een significante langere overleving die gepaard gaat met langdurige remissies. De fabrikant doet een oproep aan het Zorginstituut om in de toekomst eerder samen te kijken naar de aan te leveren informatie en onderbouwing van modelaannames. De fabrikant is bereid om te komen tot een maatschappelijk aanvaardbare prijs en staat open voor een pay for performance afspraak.

Vertrekpunten voor de gedachtevorming in de commissie

- Multipel myeloom is een ongeneeslijke aandoening en er is sprake van een hoge ziektelast voor deze indicatie van 0,93 (proportional shortfall) en 17,44 (absoluut QALY-verlies).
- Het betreft een weesgeneesmiddel voor de behandeling van patiënten met een *unmet need*.
- Het is een eenmalige CAR-T behandeling
- Het betreft een eerste indicatie van cilta-cel.
- Cilta-cel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Er is sprake van een geschatte overlevingswinst van 28,5 maanden ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. De kwaliteit van het bewijs is laag vanwege het gebrek aan een gerandomiseerde studie. Daarnaast is er geen bewijs over lange termijneffecten beschikbaar.
- Behandeling met cilta-cel kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen, maar dit lijkt niet af te wijken van andere CAR-T behandelingen en de beroepsgroep is bekend met het behandelen van de bijwerkingen.
- Een landelijke indicatiecommissie bepaalt welke patiënten in aanmerking komen voor cilta-cel. Start-criteria voor de behandeling zijn volgens de beroepsgroep op basis van de beschikbare literatuur snel op te stellen.
- Ongeveer 140 patiënten zullen jaarlijks met cilta-cel behandeld gaan worden in de vierde lijn.
- De meerkosten van cilta-cel liggen tussen de € 37,9 en € 46,2 miljoen per jaar.
- Vanwege de onzekerheid rondom het incrementele effect van cilta-cel op de postprogressie overleving hanteert het Zorginstituut een ICER-range met twee verschillende aannames: een post-progressie overlevingsvoordeel van cilta-cel ten opzichte van de gebruikelijke behandeling en een post-progressie overleving van cilta-cel gelijk aan de gebruikelijke behandeling.
- De door het Zorginstituut berekende analyses resulteren in een ICER-range tussen de €109.806 en €142.105 (afhankelijk van de gedane aannames). Op basis van deze ICER-range moet de vraagprijs van cilta-cel met respectievelijk minstens 25% tot 35% dalen om ervoor te zorgen dat de ICER onder de referentiewaarde van €80.000 per gewonnen QALY valt.
- De effecten op de lange termijn zijn onzeker. Er is sprake van een snel veranderend behandelandschap.
- Cilta-cel is inmiddels ook geregistreerd als tweedelijns behandeling voor multipel myeloom (nog geen vergoedingsaanvraag ingediend). Op termijn gaat dit mogelijk leiden tot een indicatie-uitbreiding.
- Recent is vanuit het veelbelovende zorg traject een onderzoek gestart naar het op zorglocatie produceren van CAR-T celtherapie bij multipel myeloom-patiënten. Dit onderzoek wordt naar verwachting in 2031 afgerond.

Overwegingen van de commissie

Tijdens de gedachtenvorming in de commissie zijn naast bovenstaande punten de volgende aspecten meegewogen:

- De commissie acht cilta-cel een belangrijke innovatie. Door de behandeling met cilta-cel heeft een subgroep van patiënten met multipel myeloom met een hoge ziektelast, een

- aanzienlijk langere overleving. Daarbij komt dat deze patiënten maar éénmalig een behandeling hoeven te ondergaan, er is dus sprake van een lange behandelvrije periode.
- Voor een aandoening met deze ziektelast geldt een referentiewaarde van maximaal 80.000 euro per QALY als uitgangspunt voor de discussie. Het Zorginstituut heeft een ICER-range gepresenteerd waarbij, afhankelijk van de aannames, een reductie van vraagprijs van 25-35% nodig is om te kunnen spreken van een kosteneffectieve behandeling.
 - De commissie noemt twee argumenten om uit te gaan van het scenario dat leidt tot minstens 35% prijsreductie:
 - De mate van onzekerheid: Hoewel de commissie overtuigd is dat de behandeling effectiever is dan de gebruikelijke behandeling, is het door de immature data en de niet vergelijkende studie-opzet nog onduidelijk hoe groot het effect precies is. Ook de effecten op de langere termijn zijn onzeker, waaronder of de behandeling een effect heeft nadat progressie van de ziekte is opgetreden.
 - De budgetimpact (€37,9 - €46,2 miljoen) leidt tot een aanzienlijke verdringing van andere zorg. Dat komt bijvoorbeeld neer op ongeveer 800 full time wijkverpleegkundigen. Het doen van optimistische aannames in het kosteneffectiviteitsmodel is volgens de commissie dan ook niet uit te leggen. De commissie zou daarom een prijsreductie van ten minste 35% willen adviseren.
 - De commissie geeft aan dat een pay for performance afspraak een mogelijkheid zou kunnen zijn om de onzekerheid (deels) weg te nemen. Hiervoor dient dan wel tijdig een onderbouwd voorstel opgesteld te worden, zodat het ministerie van VWS dat kan meenemen bij de prijsonderhandeling.
 - Over de duur van een financieel arrangement is enige discussie. Enerzijds zou de commissie graag een duur van ongeveer 5 jaar zien. In die tijd zal er meer duidelijkheid komen over de effecten op de langere termijn en zullen de eerste resultaten van het onderzoek beschikbaar komen waar op locatie CAR-T cellen zullen worden geproduceerd (point-of-care CAR-T binnen de subsidieregeling Veelbelovende zorg). Aan de andere kant is een kortere duur van de onderhandeling gewenst omdat cilta-cel inmiddels ook voor de tweedelijns tot de markt is toegelaten. Dit zal mogelijk leiden tot een uitbreiding van de indicatie en een grotere budgetimpact. Het Zorginstituut zal deze indicatie naar verwachting dan ook weer beoordelen, waardoor de grotere budgetimpact in het advies dat dan zal worden geformuleerd kan worden meegenomen..
 - De commissie juicht toe dat er reeds een tumorboard (indicatiecommissie) en een register beschikbaar zijn. De beroepsgroep heeft bij de inspraak kenbaar gemaakt dat zij op korte termijn de startcriteria op basis van het wetenschappelijke bewijs zullen opstellen.

Advies

De commissie ziet het belang dat cilta-cel voor de behandeling van multipel myeloom in de vierde lijn op korte termijn beschikbaar komt. Zij vindt echter dat dit alleen kan voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Daarom komt zij, alles afwegende, tot het advies om cilta-cel niet op te nemen in het basispakket, tenzij prijsonderhandeling resulteert in een daling van de vraagprijs met tenminste 35% zodat de ICER onder de maximale referentiewaarde van €80.000 valt en er dus sprake is van een kosteneffectieve behandeling. De commissie spreekt van 'ten minste' vanwege de mate van onzekerheid en de aanzienlijke budgetimpact, die de kans op verdringing van zorg aanzienlijk maken. De commissie adviseert een pay for performance afspraak te exploreren. Indien deze niet snel tot stand komt, blijft het advies van ten minste 35% prijsreductie van kracht.

De commissie adviseert een prijsarrangement met een duur van 5 jaar, zodat bij een eventuele volgende prijsonderhandeling de lange termijn-effecten van cilta-cel en de eerste resultaten van het onderzoek naar het op locatie produceren van CAR-T cellen bekend zijn. De commissie merkt daarbij op dat er op korte termijn mogelijk een indicatie-uitbreiding van cilta-cel naar de tweedelijns te verwachten is. Tot slot complimenteert de commissie de beroepsgroep dat er reeds een indicatiecommissie (tumorboard) en register beschikbaar zijn en heeft het vertrouwen dat startcriteria op zeer korte termijn tot stand zullen komen.