

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55

verslag

75
ACP

Datum
1 februari 2019

Onze referentie
2019005041

| | |
|----------------|---|
| Omschrijving | ACP 75 |
| Vergaderdatum | 1 februari 2019, 11.45 uur |
| Vergaderplaats | vergaderzaal Kentaurus |
| Aanwezig | Jan van Busschbach Marcel Canoy Carla Hollak Cor Oosterwijk Jos Schols Romke van der Veen (voorzitter) Marcel Verweij Jacqueline Zwaap (secretaris) Angèl Link (plv. Secretaris, verslag) |
| Afwezig | Heleen Dupuis Carina Hilders |

1 Opening en mededelingen

De voorzitter heet de leden en de andere aanwezigen welkom. Nu de verbouwing zo goed als gereed is, vergadert de ACP als vanouds weer in Diemen.

De secretaris meldt dat twee leden zijn verhinderd, namelijk Heleen Dupuis en Carina Hilders. Daarnaast hebben zich drie insprekers, namens patiënten, beroepsgroep en fabrikant, gemeld voor het dossier Yescarta®. De secretaris verontschuldigt zich voor een foutieve passage in de voorlegger van Yescarta®, wat ze nader zal toelichten bij bespreking van het betreffende agendapunt.

2 Verslag van de vergadering van 5 oktober 2018 (ACP 74)

De commissie heeft geen opmerkingen bij het verslag. Het verslag wordt vastgesteld.

Naar aanleiding van het verslag vraagt een lid wat de stand van zaken is wat betreft het advies van het Zorginstituut over de HIV-middelen. De secretaris licht toe dat zij heeft vernomen dat dit advies bij de modernisering van het GVS betrokken zal worden.

3 Stukken ter kennisneming

Gezien de beperkte tijd stelt de voorzitter voor dat indien een lid vragen heeft bij één of meerdere stukken die ter kennisgeving zijn verzonden, hij of zij contact kan opnemen met het secretariaat. De leden kunnen zich vinden in dit voorstel.

4 Sluismiddel Pakketadvies abemaciclib bij de behandeling van hormoonreceptor (HR)-positief, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker

De voorzitter vraagt de medewerker van het Zorginstituut het onderwerp kort in te leiden. Zij licht toe dat het een derde middel betreft uit dezelfde farmacotherapeutische klasse van CDK4/6 remmers die door de minister in de pakketsluis is geplaatst. Andere geneesmiddelen uit deze klasse zijn palbociclib en ribociclib. Deze middelen zijn al eerder in de ACP besproken en inmiddels na onderhandeling opgenomen in de basisverzekering. Abemaciclib heeft dezelfde indicatie en plaats in de behandeling als de twee anderen middelen, namelijk als toevoeging aan hormonale therapie. Het dossier is in de WAR besproken en de conclusie luidt dat abemaciclib een gelijke waarde kent op basis van de gunstige en ongunstige effecten. Dit houdt in dat abemaciclib grotendeels vergelijkbaar is met de twee andere middelen. Er zijn echter wel enkele kleine verschillen, bijvoorbeeld in het bijwerkingenprofiel. De openbare lijstprijs van abemaciclib ligt hoger dan openbare lijstprijzen van de andere twee middelen. De onderhandelde prijzen van palbociclib en ribociclib zijn niet openbaar. De meerkosten zijn geschat op 3 miljoen per jaar, waarbij de verwachting is dat abemaciclib 50% van de marktaandeel van de andere middelen gaat vervangen. De voorzitter bedankt de medewerker voor haar toelichting. Omdat het een derde middel is, verwacht hij dat de discussie korter zal zijn dan bij bespreking van de andere twee middelen. Er is ook geen gebruik gemaakt van de mogelijkheid om in te spreken. De voorzitter vraagt of de leden nog vragen hebben aan de medewerker. Een lid vraagt zich af waarom het veld behoefte heeft aan het volledige behandelarsenaal en op welke gronden het veld bepaalt welke patiënt welk middel krijgt. De medewerking legt uit dat er een verschil zit in bijwerkingen is, zo hebben patiënten die abemaciclib hebben gebruikt vaker last van diarree en minder van neutropenie. Soms zijn er ook verschillen in interacties met ander geneesmiddelen of contra-indicaties. In de praktijk zal moeten blijken hoe de verschillen zich gaan ontwikkelen en ervaren worden. Dat is dan ook de reden dat de beroepsgroep graag de beschikking heeft over het hele behandelarsenaal. Een ander lid voegt toe dat neutropenie een belangrijke bijwerking is die bij driekwart van de patiënten die met de andere middelen zijn behandeld voor komt. Neutropenie houdt in dat de afweer tegen infecties verminderd is, wat ook tot gevolg heeft dat sommige behandelingen voor andere aandoeningen niet gegeven kunnen worden als patiënten neutropeen zijn. Zij vindt dan ook dat artsen een keuze moeten kunnen hebben. Ook al zijn de middelen niet volledig identiek, ze zouden kunnen worden geclusterd zodat de prijs toch naar beneden kan, waarbij er een belangrijke rol is voor de beroepsgroep. Een ander lid stelt de vraag of een gunstiger bijwerkingenprofiel een hogere prijs rechtvaardigt? Het eerdere lid reageert dat zij geen fabrikant is, maar ze kan zich voorstellen dat dit soort

argumenten gebruikt worden om een hogere vraagprijs te legitimeren. Het is dan de vraag hoe vaak dat gaat voorkomen en hoe steekhoudend dat argument dan is. Zij vindt het een enorm bedrag, waarbij het werkingsmechanisme vergelijkbaar is, wat naar haar mening reden is om de prijs van de drie middelen naar beneden te krijgen. Het is wel van belang mee te nemen dat de middelen voor de verschillende patiënten een andere waarde kan hebben.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
1 februari 2019

Onze referentie
2019005041

Een ander lid reageert dat hij als econoom blij wordt van het feit dat er alternatieven zijn. Het gegeven dat ze een beetje verschillen betekent niet dat er geen concurrentie kan zijn. Voor de werking van de markt is dat niet zo belangrijk, waarbij hij een verwijzing maakt naar de mobiele telefonie. Hij vindt het belangrijk dat dit derde middel zo snel als mogelijk wordt opgenomen in het arrangement dat reeds bestaat voor de twee andere middelen. Nog belangrijker vindt hij de oproep aan zorgverzekeraars om zo snel als mogelijk gebruik te maken van het feit dat er keuze is. Het eerdere lid reageert dat zij de vergelijking met de mobiele telefonie niet opgaat, omdat geneesmiddelen wezenlijk anders zijn dan telefoons, gezondheid versus economie. Zij deelt wel de mening dat gekeken moet worden naar de prijs tijdens het financieel arrangement en voor daarna. Het eerdere lid reageert toe dat het voor de werking van de markt niet uitmaakt of ze identiek zijn of niet. Voor een individu kan het anders zijn. De voorzitter vraagt het eerdere lid toe te lichten wat ze bedoelt met clusteren en de rol van de beroepsgroep. Zij licht toe dat je de beroepsgroep moet vragen een algoritme op te stellen waarin is opgenomen voor welke groep patiënten de middelen volledige inwisselbaar zijn en voor welke specifieke subgroep de behandeling met enkel dit middel is aangewezen. Zij acht het belangrijk dat je de ruimte laat om in het individuele geval af te wijken. De voorzitter vraagt zich af of dit in het advies zou moeten. Hij is het met het eerdere lid eens dat voor de werking van de markt het 90% identiek zijn voldoende is voor de concurrentie. Dat er in het individuele geval verschillen zijn dat is aan de behandelaar. Het lid reageert dat van belang is dat de prijs van één middel niet zo laag wordt dat een ziekenhuis in het individuele geval niet meer het andere middel vergoed krijgt. De voorzitter stelt voor dat in het advies komt dat het belangrijk is dat alle drie de middelen beschikbaar komen, ze zijn effectief, maar er verschillen zijn in bijwerkingen en daarom is het van belang dat ze alle drie beschikbaar komen zodat de behandelend arts in het individuele geval kan kiezen. De kosteneffectiviteit is echter ongunstig, daarom adviseert de commissie een prijsarrangement. Het advies is deze na onderhandeling op te nemen in het arrangement. Tot slot voegt de voorzitter toe dat het van belang is dat de middelen zo snel mogelijk uit het arrangement te halen zodat concurrentie kan optreden en zorgverzekeraars kunnen gaan inkopen. De overige leden kunnen zich hierin vinden.

5 Sluismiddel Pakketadvies axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor volwassenen met recidiverend of refractair DLBCL en PMBCL a twee of meer lijnen systemische therapie.

De voorzitter vraagt de medewerker van het Zorginstituut het agendapunt kort in te leiden. Zij doet dit aan de hand van een presentatie (zie bijlage 1). Een lid licht toe dat in geval van de 50% die naar twee jaar nog in leven zijn, gesproken kan worden van genezing.

Een lid vindt het jammer dat, omdat de WAR niet tevreden was met het door de fabrikant aangeleverde model voor kosteneffectiviteit en daarom om extra gegevens heeft gevraagd, toelating tot het pakket van zo'n effectieve therapie vertraging oploopt. Daarnaast laat aanvullend onderzoek een aanhoudend effect zijn. Hij vraagt zich af of dit effect door gaat zetten. De medewerker reageert dat je na twee jaar een plateau ziet optreden, maar dat nog niet zeker is of dat zo blijft. Mogelijk is sprake van genezing, maar dat kan op basis van het beschikbare onderzoek nog niet onderbouwd worden. Zij licht toe dat de normale procedure is gevolgd. Een dossier wordt in principe altijd twee keer in de WAR besproken, waarbij de fabrikant in de gelegenheid wordt gesteld om de kritiekpunten te verwerken in het model. Daarnaast stelt een ander lid nog een vraag wat de grond is van de claim dat het een eenmalige behandeling betreft. De medewerker licht toe dat de CAR-T cellen blijven circuleren en de verwachting is dat deze cellen effectief blijven. Er zijn enkele patiënten bekend die twee keer zijn behandeld. Op de vraag of de bijwerkingen alleen op de korte termijn plaatsvinden of ook op de lange termijn antwoordt de medewerker dat de bijwerkingen voornamelijk direct kunnen zijn en dat is ook de reden dat de patiënt een periode wordt opgenomen in het ziekenhuis en na ontslag uit het ziekenhuis ook gedurende 10 dagen in de nabijheid van het ziekenhuis moet blijven. Er zijn geen verdere vragen meer voor de medewerkster.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
1 februari 2019

Onze referentie
2019005041

De secretaris bedenkt zich dat zij bij de start van de vergadering had beloofd een nadere toelichting te geven over de fout in de voorlegger. Onder het kopje overige argumenten was ten onrechte een tekstblokje over 'Inzet fabrikant' opgenomen. Zij vraagt de leden dit tekstblok te negeren en meldt dat de fout eerder al op de website is hersteld. Zij verontschuldigt zich voor deze fout.

De voorzitter vraagt mevrouw Evers die namens de NFK gaat inspreken aan tafel. Zij geeft aan geen conflicterende belangen te hebben anders dan de vertegenwoordiging van de patiënten. De tekst van deze inspreekster is opgenomen in bijlage 2. Een van de leden vraagt de inspreekster waarom een ziekenhuis dit zelf niet kan maken en de tussenkomst van een fabrikant nodig is. Zij moet hier het antwoord op schuldig blijven, maar geeft aan dat de volgende spreekster mevrouw Kersten hierop waarschijnlijk een antwoord kan geven. Er zijn geen verdere vragen.

De voorzitter bedankt de inspreekster en nodigt mevrouw Kersten, die namens de beroepsgroep inspreekt, uit om in te spreken¹. Zij presenteert enkele slides (bijlage 3) waar ook haar conflicterende belangen staan beschreven. Op de vraag waarom ziekenhuizen dit niet zelf doen, antwoordt zij dat zij dat graag zou willen, maar dat het vanwege de risico's nog best lastig is om het veilig naar de patiënt te brengen. Daarnaast dient rekening gehouden te worden met de patenten die op verschillende onderdelen zitten. Zij vindt persoonlijk ook dat dergelijke processen niet gepatenteerd zouden moeten kunnen worden. Een lid vraagt zich af waarom dit product niet is vergeleken met het andere product, waarover wordt gesproken. Er wordt gesuggereerd dat het alternatief 'niets doen' is, maar er is wel degelijk een alternatief. De 11 maanden winst in overleving is in vergelijking met niets doen, maar wat is de winst in vergelijking met de andere gentherapie Kymriah. De inspreekster antwoordt dat dat niet

¹ De inspreektekst hebben we niet ontvangen maar de bijgevoegde slides geven de strekking van haar verhaal goed weer.

mogelijk was, omdat dat middel op moment van onderzoek nog niet beschikbaar was. Een ander lid wil even duidelijkheid scheppen. Het andere middel Kymriah is reeds opgenomen in de basisverzekering voor een andere indicatie, maar is voor de huidige indicatie nog in beoordeling. Zij vraagt de insprekerster of zij goed begrepen heeft dat gezien de klasse van geneesmiddelen het logisch is dat beide middelen eenzelfde effectiviteit kennen. De insprekerster bevestigt dit. Het eerdere lid vraagt wanneer er over Kymriah duidelijkheid komt. De medewerkster geeft aan dat dat volgende maand duidelijk zal worden. Een ander lid vraagt de insprekerster waarom sommige patiënten twee behandelingen hebben ondergaan. De insprekerster legt uit dat het in de studie mogelijk was een tweede behandeling te ontvangen indien er wel een respons werd gevonden maar die van korte duur was. Dit was bij negen patiënten het geval. Slechts bij twee patiënten werd een langdurig effect gevonden. De registratie betreft een eenmalige behandeling. Er zijn geen verdere vragen meer. De voorzitter bedankt de insprekerster voor haar bijdrage.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
1 februari 2019

Onze referentie
2019005041

De voorzitter nodigt Martijn Groot uit van de fabrikant Gilead voor zijn inspraak. Deze tekst is bijgevoegd als bijlage 4. Hij heeft geen andere conflicterende belangen anders dat hij voor de fabrikant werkt. Een lid vraagt de inspreker of Gilead bereid is Yescarta® gratis ter beschikking te stellen aan patiënten gedurende de periode dat er onduidelijkheid bestaat over de vergoeding. De inspreker geeft aan dat Gilead daartoe de intentie heeft mits de ziekenhuizen gecertificeerd zijn en Yescarta® veilig kan worden ingezet. Het lid is in verwarring geraakt wat betreft de kosteneffectiviteit en vraagt de medewerker en de inspreker of het model methodologisch onvoldoende was doordat de fabrikant in gebreke is gebleven of omdat er onvoldoende gegevens waren. De medewerker licht toe dat de fabrikant zaken heeft aangepast op basis van de kritieken, maar dat het beter had gekund. Zo was bijvoorbeeld de techniek voor de effecten op de lange termijn niet in overeenstemming met de richtlijn van het Zorginstituut voor economische evaluaties. Daarnaast waren de aanvullende analyses van onvoldoende kwaliteit. Het Zorginstituut heeft een eigen analyse gedaan, maar het resultaat daarvan is onzeker omdat gegevens ontbreken. Er is dus zowel sprake van veel onzekerheid door het ontbreken van gegevens, maar ook de kwaliteit van het model is onvoldoende. De inspreker reageert dat Gilead van mening is dat het model correct is en dat ook andere overheden akkoord zijn gegaan met dit model. Een lid reageert dat hij naar het FE-rapport gekeken heeft en dat duidelijk is dat er sprake is van grote onzekerheid. Hij is hoopvol dat de patiënten op de lange termijn blijven leven, maar dat dat nog onzeker is. Er was ook geen controlegroep waarmee direct is vergeleken en op de groep die is gekozen voor indirecte vergelijking valt het een en ander op aan te merken. Hij is van mening dat deze onzekerheden moeten leiden tot een lagere prijs. Als er op een later moment meer zekerheid is over het effect op de lange termijn kan misschien de prijs naar boven worden bijgesteld.

Een lid legt uit dat artsen bij deze indicatie van curatie spreken wanneer patiënten na twee jaar nog in leven zijn. Je ziet dan ook een plateau-effect optreden. Dat is heel veel waard, maar ze geeft aan wel moeite te hebben met de toepassing van value based pricing door de industrie. In geval van genezing zijn er een hoop jaren te winnen, waardoor de prijs flink omhoog gaat. Echter, kijkend de ontwikkelkosten is daar waarschijnlijk geen reden voor. De voorzitter bedankt de inspreker en opent de discussie door samen te vatten dat

het een zeer effect middel betreft waarvoor het urgent is dat het snel beschikbaar komt voor de patiënt. Er is onzekerheid met betrekking tot de kosteneffectiviteit, waarvan door de WAR geconcludeerd is dat het waarschijnlijk niet kosteffectief is. Een lid vraagt zich af of er nog gedifferentieerd kan worden naar leeftijd in het advies van de commissie. Een ander lid reageert dat een patiënt aan een aantal zaken moet voldoen om voor therapie in aanmerking te komen. Zo moet een patiënt fit genoeg zijn. De inspreker van de beroepsgroep reageert dat de beroepsgroep heeft bepaald dat het onwaarschijnlijk is dat patiënten boven de 75 in aanmerking zullen komen. Het lid reageert dat hij niet doelde op uitsluiten van leeftijdsgroepen maar vanwege het maken van een differentiatie van de prijs. De voorzitter reageert dat dat een novum zou zijn om de hoogte van de vergoeding te koppelen aan de leeftijd. Een ander lid acht het van belang dat de beroepsgroep heel duidelijk omkadert hoe Yescarta® op doelmatige wijze kan worden ingezet. Hier is reeds een voorstel voor gedaan. Een ander lid geeft aan dat een eerder lid al een voorzet heeft gegeven, maar dat ook hij van mening is dat de onzekerheid moet leiden tot een lagere prijs. Deze onzekerheid zal met de loop van de tijd minder worden. In het arrangement kan hierover iets worden opgenomen, bijvoorbeeld dat als de effectiviteit van het middel zich gunstig ontwikkelt een hogere vergoeding gaat gelden. Hij vindt het goed nieuws dat er binnenkort een concurrent komt, hiervan kunnen de minister en zorgverzekeraars optimaal gebruik van maken. In het arrangement zou ook rekening gehouden moeten worden dat als de markt zijn werk kan doen het arrangement komt te vervallen. Een ander lid vindt het erg bijzonder dat een potentieel curatief geneesmiddel is ontwikkeld. Prijsafspraken moet ertoe leiden dat KE binnen de marges blijft. Een ander lid deelt zijn mening dat er sprake is van een innovatieve therapie. Hij zou zelf niet spreken van zeer effectief want binnen twee jaar leeft immers de helft van de patiënten niet meer. Hij herhaalt dat de onzekerheid zal moeten leiden tot een lagere prijs. Prijsonderhandeling is dus aangewezen, maar een pay for performance afspraak met een arrangement voor gepast gebruik ligt voor de hand. De voorzitter vat samen dat onder deze omstandigheden het een negatief advies is, tenzij prijsonderhandeling leidt tot een lagere prijs. Een pay for performance-achtige afspraak ligt voor de hand, nu het gaat om een eenmalige behandeling waarbij de effectiviteit op de lange termijn onzeker is. Een lid zou graag in het advies opgenomen zien dat in de afspraak rekening gehouden wordt met de komst van een concurrerend middel. Daarnaast dient er in de prijsafspraken ook rekening gehouden worden met het feit dat de onzekerheid met de loop van de tijd kleiner wordt. Een ander lid zou graag opgenomen zien dat het middel al gedurende de onderhandeling beschikbaar komt voor patiënten. De fabrikant heeft daar ook iets over gezegd. Ook dataverzameling en gepast gebruik afspraken zijn van belang. De voorzitter dankt de sprekers en deelt mee dat het advies zo snel als mogelijk volgt.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
1 februari 2019

Onze referentie
2019005041


6 Rondvraag en sluiting

Een lid geeft aan dat er een aantal keer over de rol van de zorgverzekeraars is gesproken en adviseert het Zorginstituut om eens met de zorgverzekeraars te gaan praten of zij inderdaad zo alert zijn om op die manier iets aan de prijs te doen. De voorzitter geeft aan dit mee te nemen maar neemt ook aan dat het ministerie dit ook al doet. De voorzitter bedankt iedereen voor zijn bijdrage en sluit de vergadering.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
1 februari 2019

Onze referentie
2019005041




Zorginstituut Nederland

ACP axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)

voor volwassenen met r/r
diffuus grootcellig B-cel
lymfoom (DLBCL) en PMBCL
(primair mediastinaal DLBCL)
na ≥ 2 lijnen systemische
therapie

| Van goede zorg verzekerd |



Non-Hodgkin lymfom

- Kwaadaardige aandoening van het lymfestelsel.
 - Sinds 1989: sterke stijging incidentie o.a. door vergrijzing en verbeterde diagnostiek.
- Agressief diffuus grootcellig B-cel lymfom (= DLBCL), is een van de meest voorkomende vormen.
 - 1200 nieuwe patiënten per jaar

Non-Hodgkin lymfomen
gegevens: IKC.net

Verdeling non-Hodgkin lymfomen

- Indolent B-cel (1500)
- Agressief B-cel (1300)
- Volvassen T-/NK-cel (220)
- Voorloper B-/T-cel (20)

Bron: Ned. Vereniging van Hematologie

2



Symptomen diffuus groot-cellig B-lymfoom (DLBCL)

- snel groeiend lymfoom: woekering lymfocyten, witte bloedcellen betrokken bij bestrijding ziekteverwekkers en productie afweerstoffen. Mediane leeftijd bij diagnose 70 jaar.
- ontstaat meestal in de lymfklieren, maar ook bv in de darmen, botten en zelfs in de hersenen.
- Symptomen: soms bij toeval ontdekt, meest voorkomend opgezette lymfeklieren, gewichtsverlies, gebrek aan eetlust, koorts, nachtelijk zweten.
- Zeldzame vorm van DLBCL: PMBCL (primair mediastinaal DLBCL), primair lymfoom beperkt tot de thoraxholte, jongvolwassenen (mediaan 35 jaar), vaker bij vrouwen.

3

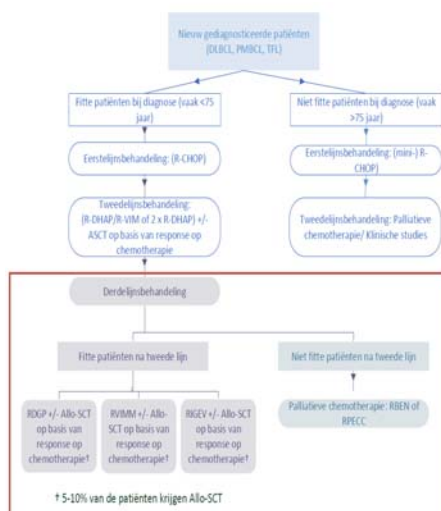


Huidige behandeling

Eerstelijns (60% geneest):
immunochemotherapie (R-CHOP)

Tweedelijns (30-40% reageert):
immunochemotherapie en
indien mogelijk autologe stamcel
transplantatie (ASCT)

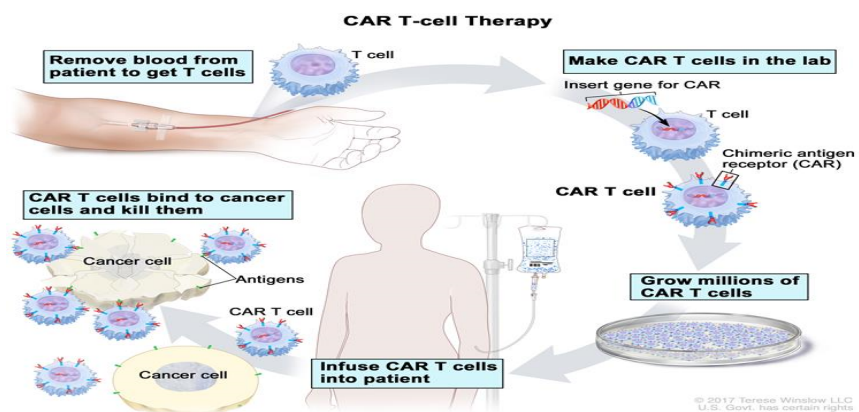
Derdelijns:
Geen standaardtherapie,
slechte prognose.



4



Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®): individuele immunotherapie (gentherapie), in principe eenmalige behandeling



5



| | Axi-cel | Historische controle | Vershil |
|--|-----------------------|----------------------|---------|
| Algehele overleving (95% BI) (ITT populatie) (mediaan, maanden) | 17,4 (11,6 tot NB) | 6,3 (5,9 tot 7,0) | 11,1 |
| 1-jaars overleving (mITT populatie) | 52% | 17% | 35% |

Recente publicatie na follow-up van 27,1 maanden:
50% (54/108) nog in leven (mITT populatie)

6



Ongunstige effecten

- bij >95% van de patiënten graad 3 bijwerkingen of hoger.
- goed te managen

Meest ernstig:

- cytokinereleasesyndroom: hoge koorts, lage bloeddruk en ademhalingsproblemen, ernstig: o.a. hartfalen, acuut nierletsel
- neurologische problemen: encefalopathie, tremor, afasie, delier

Gepast gebruik: tumorboards, registratie (EBMT, NKR), indicatiecommissie

7



Volume en kosten

- De kosten van axi-cel bedragen €327.000 (incl conditionerende chemotherapie)
- De budget impact in jaar 3 wordt geschat op:
 - **€ 29.303.423 (90 patiënten)**
 - € 43.955.134 (135 patiënten) bij snelle certificering
- Indien bij substitutie ook rekening wordt gehouden met toedieningskosten en allogene stamceltransplantatie
 - **€ 31.754.038 (90 patiënten)**
 - € 47.631.057 (135 patiënten)
- In de toekomst indicatieverbreding

8



Kosteneffectiviteit

- Ziekte last is hoog: 0.83
- De deterministische ICER aanvrager is €61.967/QALY.
- Analyse echter van **onvoldoende methodologische kwaliteit**: gehanteerde model ongeschikt voor schatting overleving op de langetermijn
- Bij andere standaardmethododes voor survival analyses:
 - **€46.048/QALY tot aan €600.262/QALY** (óf zelfs dominantie van de standaardbehandeling, oftewel standaardbehandeling is goedkoper en effectiever).
 - De kans is dus aanzienlijk dat de werkelijke ICER de referentiewaarde van €80.000/QALY zal overschrijden.

9



Samenvatting

Na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR CG):

- Axi-cel behoort tot de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassenen met r/r DLBCL en PMBCL na ≥ 2 lijnen systemische therapie
- De budget impact is hoog
- De farmaco-economische analyse is onvoldoende onderbouwd. Er is onvoldoende inzicht in de ICER.
- In principe eenmalige behandeling
- Een deel van de patiënten, niet vooraf te identificeren, heeft een langdurige respons.
- Vraag kan worden gesteld of een eenmalige prijsverlaging de beste manier is om een gentherapie zoals axi-cel te vergoeden.

10



Vragen aan de ACP

- Ziet u argumenten om de referentiewaarde naar onder of boven bij te stellen?
- Welke argumenten er zijn om deze behandeling wel of niet te vergoeden?
- Welke argumenten geven daarbij de doorslag?
- Tot welke conclusie komt u op basis van deze argumenten?

Inspraak notitie adviescommissie pakket

AxiceL, DLBCL

1 feb 2019

Vandaag wil ik graag mede namens HEMATON inspreken op het agendapunt over de pakkettoelating van axicabtagene ciloleucel voor DLBCL, kortweg AxiceL

Het gaat hier om een geheel nieuw soort geneesmiddel, in feite een soort gentherapie zoals zojuist in de presentatie van ZINL is uitgelegd. Dit product is bestemd voor de 3^e of verdere lijns behandeling van patiënten met DLBCL die refractair zijn na twee eerdere lijnen van behandeling of waar de ziekte is teruggekeerd na die twee behandelingen.

Nieuw gediagnosticeerde patiënten met DLBCL worden behandeld met immunochemotherapie. Afhankelijk van de risicoklasse is 60-90% van de patiënten na drie jaar nog in leven, voor 60% van de patiënten is de 1^e lijns behandeling curatief. Van de overige 40% reageert nog eens 30-40% gunstig op een tweedelijnsbehandeling. De resterende patiënten, ongeveer hebben een aanzienlijk slechtere prognose met een gemiddelde overleving op de derdelijns (chemotherapie) behandeling van 2-6 maanden. Het aantal patiënten dat uiteindelijk in aanmerking komt CARTcel therapie is max 150 per jaar.

In de interim analyse van de ZUMA-1 studie verlenkt behandeling met AxiceL de mediane overleving van 6.3 (in historische controle) naar 17,4 maanden, maar liefst een toename van ruim 11 maanden, met een HR van 0.23. Inmiddels zijn langere follow-up data over een groter aantal patiënten gepubliceerd: bij een mediane FU tijd van 27 maanden was 50% van de patiënten na 24 maanden nog in leven. Artsen beschouwen 2-jaars ziektevrije overleving bij deze aandoening als indicatief voor curatie. De therapeutische meerwaarde van dit product staat dan ook buiten kijf en patiënten nemen de niet onaanzienlijke toxiciteit op de koop toe met een dergelijk grote kans op genezing. Marie Jose Kersten, hemato-oncoloog in het AMC zal hier zo nog verder op in gaan. Zij zal tevens de aspecten rondom gepast gebruik van deze complexe therapie belichten en de maatregelen die genomen zijn om de data in de real world setting te verzamelen.

Vanuit patientenperspectief moge het duidelijk zijn dat we van mening zijn dat dit potentieel curatief middel in het verzekerde pakket moet worden opgenomen.

De kosten van het middel lijken dit echter vooralsnog in de weg te staan: het geneesmiddel kost 327.000 euro per toediening. Hierbij moet worden opgemerkt dat dit gentherapie betreft die per patiënt specifiek gemaakt wordt, gebruikmakend van de eigen cellen van de patiënt en dat het om een eenmalige toediening gaat. Er hoeft alleen betaald te worden wanneer de patiënt de cellen daadwerkelijk terug ontvangt.

De fabrikant claimt een ICER van 62000 euro per QALY. Volgens de WAR is de analyse echter van onvoldoende kwaliteit en een aantal door ZINL gevraagde herberekeningen zijn niet uitgevoerd door de fabrikant. ZINL schat in dat de ICER aanzienlijk kan oplopen, mede gezien de onzekerheid omtrent de te verwachten overleving zoals die bestond in de oorspronkelijke interim analyse na 5 maanden. De onderliggende data en berekeningen zijn overigens niet in het rapport toegevoegd, de werkelijke ICER blijft dus vooralsnog speculatief.

Als patiënten zijn we onvoldoende deskundig om te bezien of de onvolkomenheden die ZINL heeft geconstateerd terecht zijn. Als de firma in de zaal is zouden we graag van hen vernemen waarom zij niet aan de vragen van ZINL tegemoet zijn gekomen. Kunnen zij dat op heel korte termijn alsnog doen en ook een ICER berekenen op basis van de nieuwe gegevens met de mediane FU van 27 maanden?

De minister heeft dit middel in de sluis gezet en gaat in elk geval over de prijs onderhandelen. Vanwege de onduidelijkheid over de kosteneffectiviteit kan de minister hoog inzetten. Gezien de aard van de behandeling - eenmalig en met snel zicht op het resultaat – is pay for performance hier wellicht een goede optie.

Er is een enorm voordeel in OS met de CARTcel behandeling met een aanzienlijke kans op curatie. Iedere maand vertraging in toegang tot deze therapie kan letterlijk een paar patiënten het leven kosten. Daarom vinden we het vanuit patiëntenperspectief onverantwoord als het dossier verder vertraging oploopt. Als ZINL al om een verder analyse van kosteneffectiviteit zou vragen (op basis van de langere follow-up data), dan stellen we voor dat in elk geval in parallel te doen aan het prijsonderhandelingstraject bij ZINL.

De afgelopen maanden hebben diverse centra hard gewerkt om de kwalificatie voor behandeling met CAR T cellen rond te krijgen. Nu deze processen afgerond zijn vragen we de fabrikant in de tussentijd het middel om niet te verstrekken aan patiënten voor wie de behandeling anders te laat komt.

Conflict of Interest Disclosure Form

In accordance with the rules of the Health Care Inspectorate (IGZ)

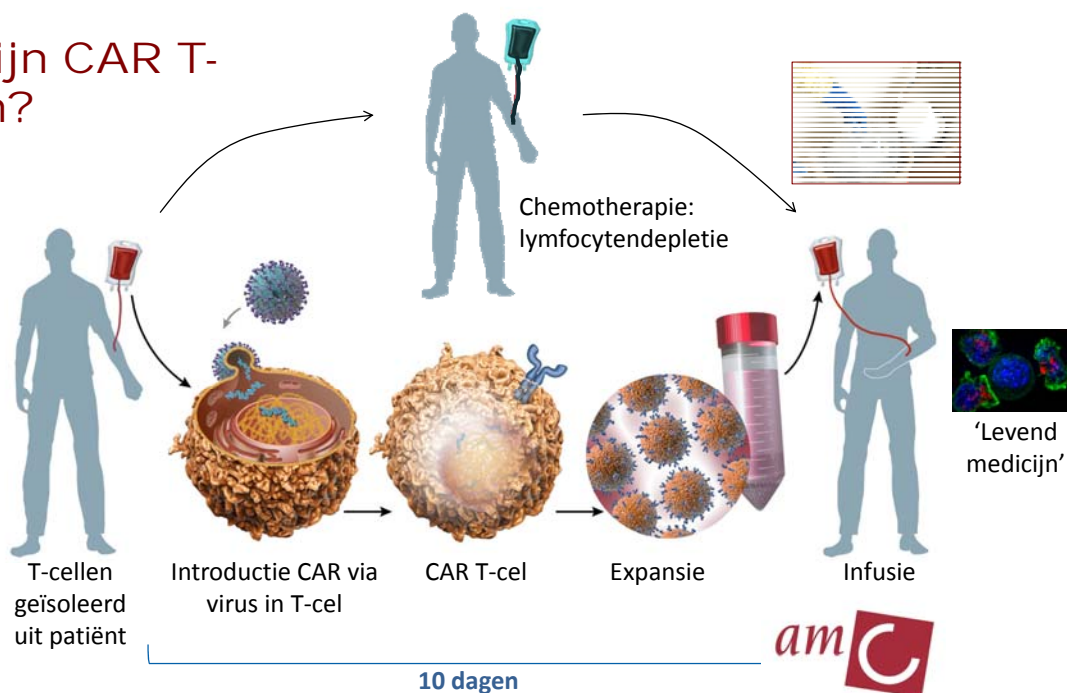
Name: MJ Kersten

Affiliation: Amsterdam UMC, University of Amsterdam

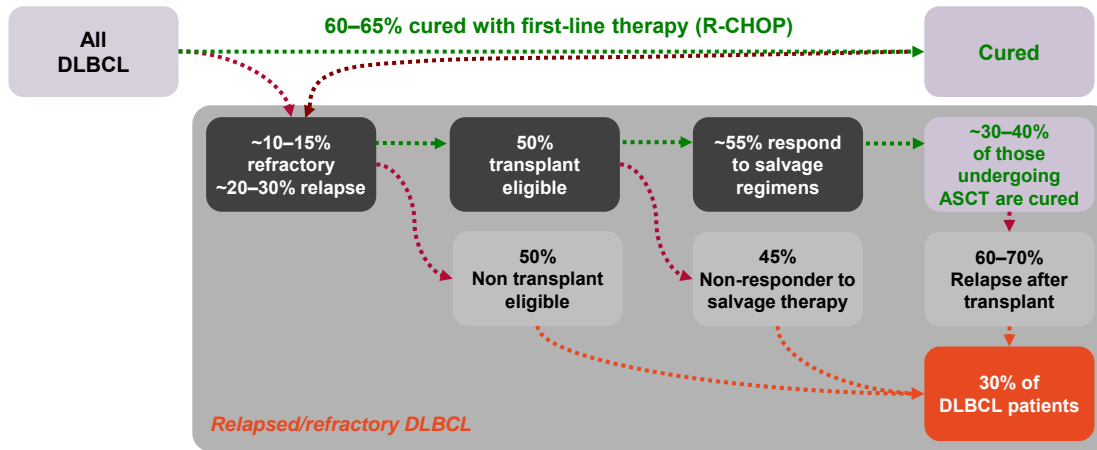
- I have no potential conflict of interest to report
 I have the following potential conflict(s) of interest to report

| Type of affiliation / financial interest | Name of commercial company |
|--|---|
| Receipt of grants/research supports: | Millennium/Takeda, Roche, Celgene |
| Receipt of honoraria or consultation fees: | Roche, Celgene, Novartis, Kite Pharma/Gilead, BMS |
| Participation in a company sponsored speaker's bureau: | n.a. |
| Stock shareholder: | n.a. |
| Other support (please specify): | n.a. |
| Scientific advisory board | n.a. |

Wat zijn CAR T-cellen?



Waarom eigenlijk CAR T-cellen bij DLBCL?



1. Pfreundschuh M, et al. *Lancet Oncol.* 2008; 9(2):105-116. 2. Pfreundschuh M, et al. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1013-1022. 3. Schmitz N, et al. *Lancet Oncol.* 2012;13(12): 1250-1259. 4. Friedberg JW. *J Am Soc Hematol Educ Book.* 2011;1:498-505. 5. Crump M, et al. *Blood.* 2017;130(16):1800-1808. 6. Van den Neste E, et al. *BMT.* 2016;51-57. Adapted from slide by G. Salles

In NL kwalificeren maximaal 150 patiënten per jaar voor CAR T-celtherapie

3

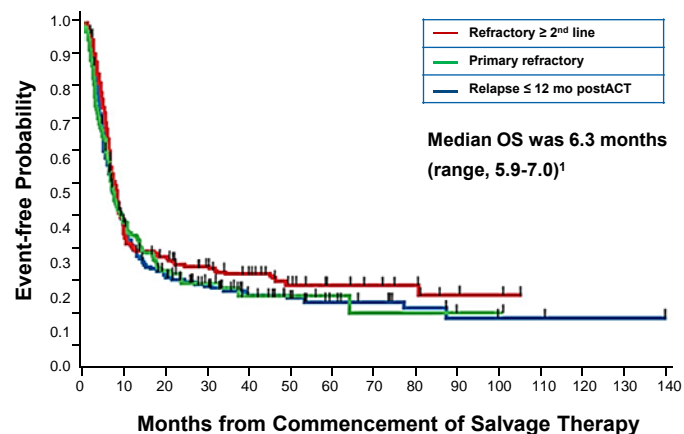
R/R DLBCL: SCHOLAR-1 study

N=636 patients

- N=178 primary refractory
- N=458 refractory to salvage or relapsed <1 yr after auto-SCT

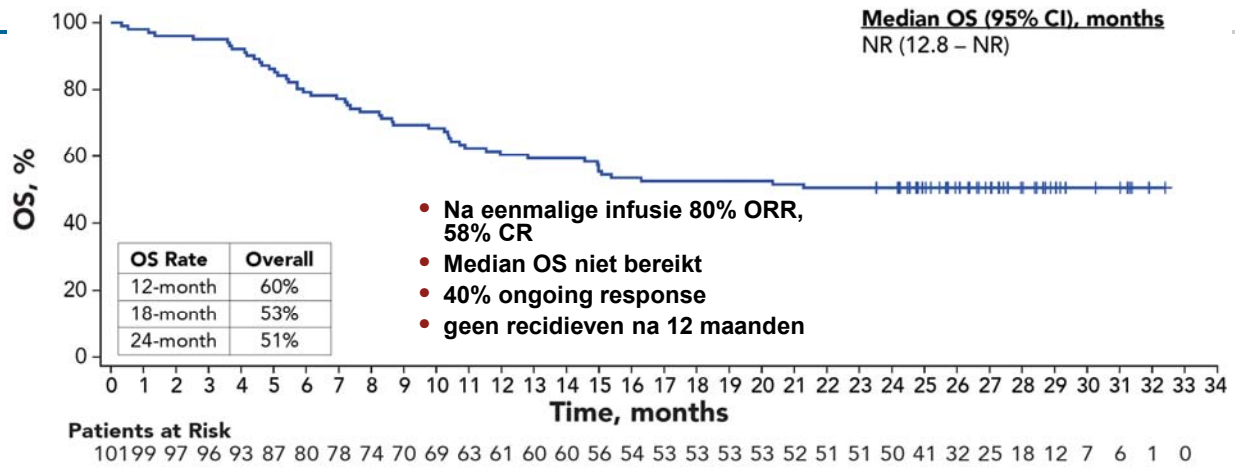
- ORR: 26% (22,31)
- CR: 7% (3,15)
- Median OS 6.3 months

high unmet need!
improve outcome?



Crump et al, *Blood* 2017

Overall Survival



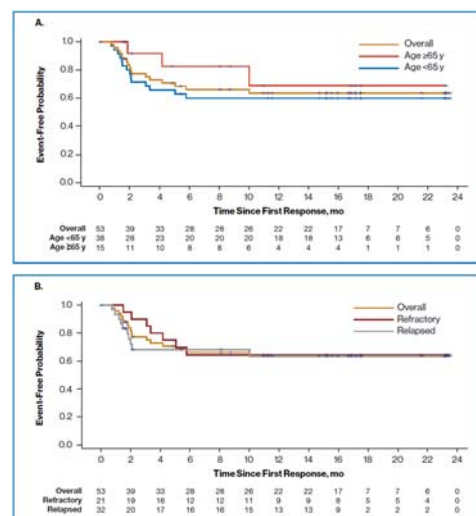
NR, not reached; OS, overall survival. Neelapu Lancet Oncol 2018

5

JULIET CTL019 update ASH 2018

Duration of Response

- The median DOR in the main cohort has not been reached
- No relapses were observed beyond 11 months after infusion
- 54% (15/28) of patients who had achieved a PR converted to CR
- DOR was similar by age group (≥ 65 vs < 65 years) and by r/r status



Schuster e.a., NEJM 2018, ASH 2018

Axi-Cel 'real world' data: 17 centra VS, n=295

- N=7: Product voldeed niet aan specificaties → behandeld in ZUMA 9
- N=12: overleden t.g.v. lymfoom
- N=1: geen meetbare ziekte
- N=1: Infectie

Conclusies:

- haalbaar (93% kreeg cellen terug)
- effectief (ORR/CR vergelijkbaar)
- veilig (CRS/neurotoxiciteit)
- followup nog kort
- NB bijna 50% voldeed niet volledig aan in/exclusiecriteria

Leukaferese
voor 31-8-18
(N=295)

Conditionering
Cy 500 mg/m² +
Flu 30 mg/m² × 3 d
(N=274)

Axi-cel
2 × 10⁶ CAR+ cells/kg
(N = 274)

Mediane tijd tussen leukaferese en start conditionerende chemotherapie: **21.5 days**

158 (55%) patients kreeg behandeling ter overbrugging wachttijd:

- 56% chemotherapie
- 24% steroiden
- 13% radiotherapie

- N = 295: ITT Populatie
- N= 274 mITT* Populatie (93%)
- Data cutoff: 31-10-18
- Mediane follow-up: 3.9 months
- Beste ORR dag 90: 81%
- Beste CR dag 90: 57%

*includes 3 patients treated on ZUMA9 with product that was out of spec

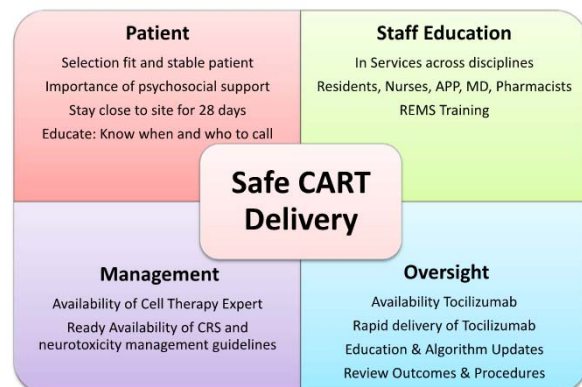


American Society of Hematology

ASH 2018 Abstract 91

Toxiciteit CAR T-cellen

- Kan ernstig verlopen
- Goede counseling en educatie van patiënten en familie nodig
- Multdisciplinair team nodig
- Belangrijkste toxiciteit treedt op in de 1e maand → daarna goede kwaliteit van leven
- t.o.v. de enige andere curatieve behandeling (allogene SCT) veel minder ingrijpend/toxisch



Hoe gaan we zorgen voor gepast gebruik?

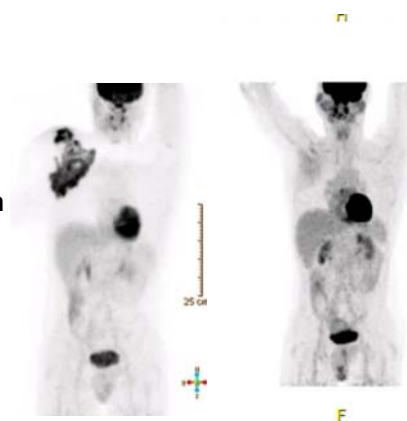
- **Beperkt aantal centra (4+1, in de toekomst 8+1) □ 'beheersbaar'**
- **Past binnen HOVON echeloning**
- **Kwalificatie centra (trainingen)**
- **Landelijke 'tumor board':**
 - Selectiecriteria
 - Bespreken patiënten
 - Bespreken toxiciteit
- **evaluatie**

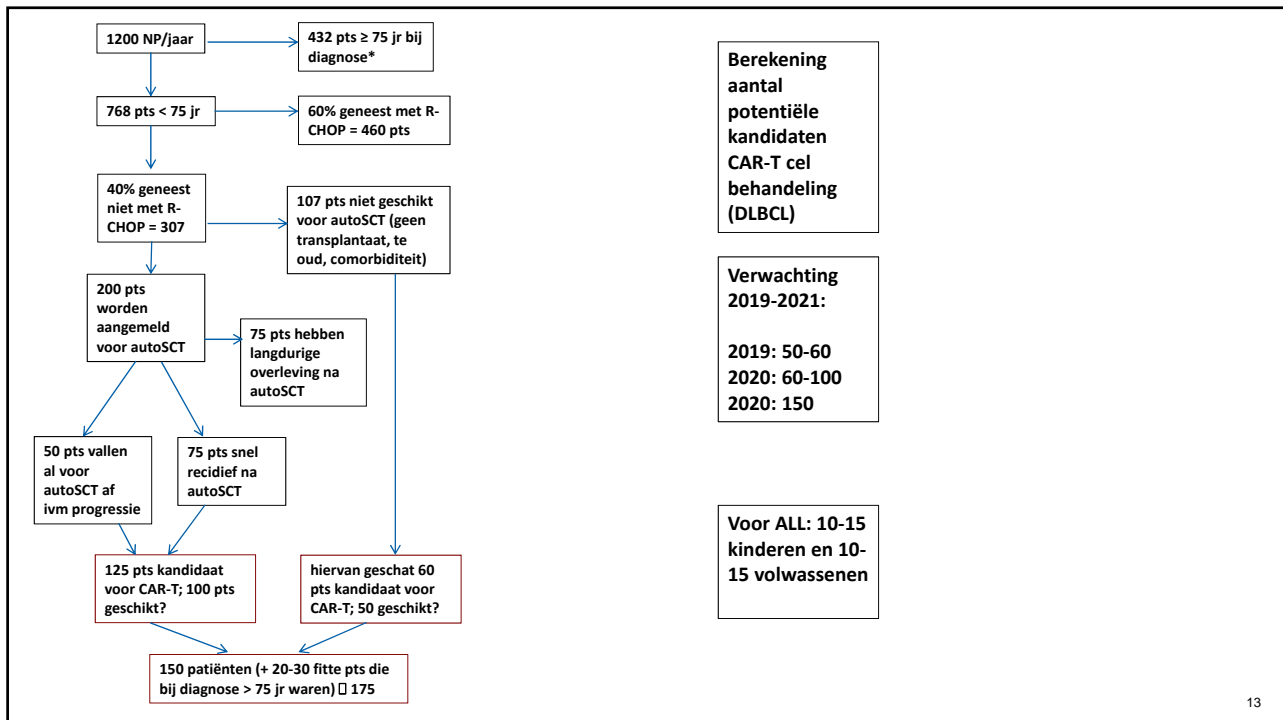
Registratie en evaluatie, terugkoppeling

- **EBMT register**
- **'real time' en voortdurende registratie**
- **Terugkoppeling ZINL/VWS/zorgverzekeraars**
- **Doel:**
 - **Betere selectie patiënten (hoge kans op succes/lage kans op toxiciteit)**
 - **Verbeteren management toxiciteit**
 - **Gepast gebruik**

Conclusies

- **CAR T-cel therapie:**
 - innovatieve behandeling
 - plateau bij >2 jaar mediane followup □
 - curatieve optie voor patiënten met DLBCL
- □ Beroepsgroep zal CAR T-celtherapie in de richtlijn opnemen voor patiënten met refractair/recidief DLBCL na tenminste 2 eerdere lijnen behandeling (stand der wetenschap en praktijk)
- Gepast gebruik belangrijk (betere selectie van patiënten)
- Alleen in gespecialiseerde centra





13

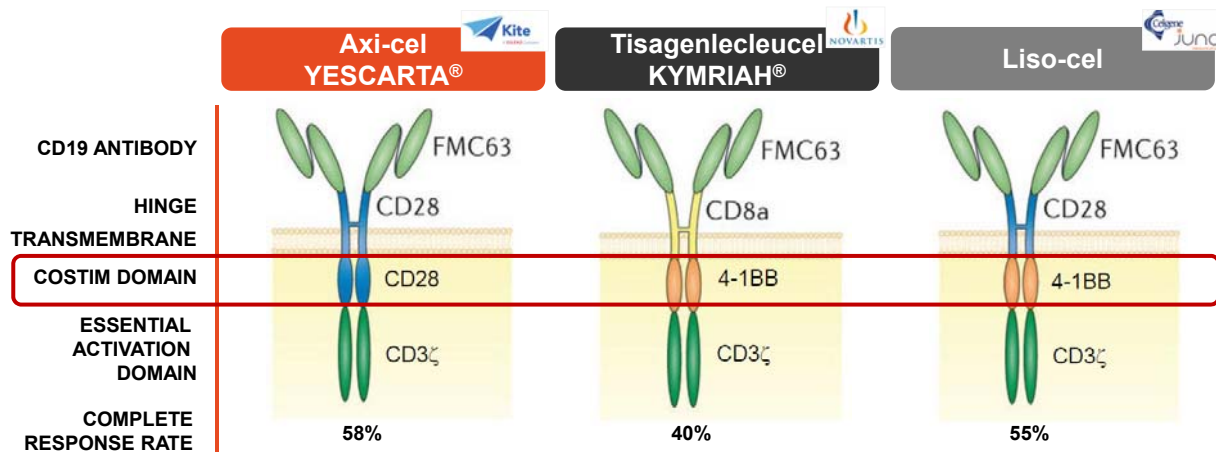
Meest voorkomende toxiciteit: CRS en ICANS



| Study/Sponsor | Product | N | CRS All Grades | CRS Grade ≥3 | NT All Grades | NT Grade ≥3 | Ref |
|-------------------------|-----------------|-----|----------------|--------------|---------------|-------------|---------------------------|
| ZUMA1 / Kite | CD19/CD3ζ/CD28 | 101 | 93% | 13% | 64% | 28% | Neelapu et al, NEJM 2017 |
| JULIET / Novartis | CD19/CD3ζ/4-1BB | 93 | 58% | 22% | 21% | 12% | Schuster et al, NEJM 2018 |
| TRANSCEND/ Juno/Celgene | CD19/CD3ζ/4-1BB | 67 | 36% | 1% | 21% | 15% | Abramson et al, ASH 2017 |

- Lee criteria used for CRS grading on ZUMA1, TRANSCEND, U Penn for JULIET
- 4 non-relapse deaths on ZUMA1, 2 related (CRS/cardiac arrest and HLH); 1 pulmonary embolism

Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy- similarities and differences in CD19 CARs

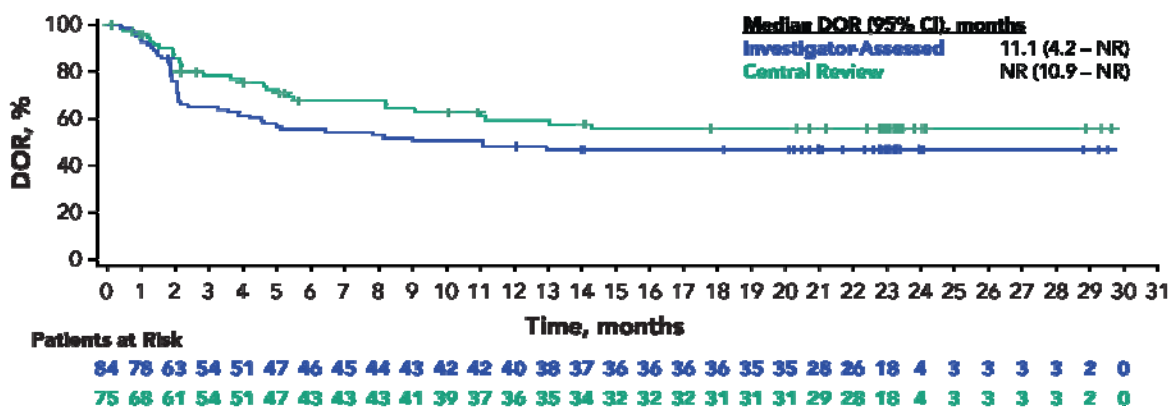


CAR: chimeric antigen receptor; CD: cluster of differentiation
 van der Steegen SJ, et al. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14:499–509.

15

Duration of Response ZUMA-1

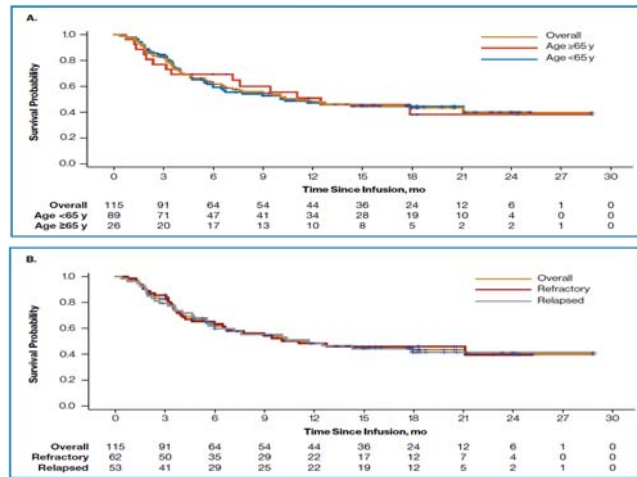
Neelapu Lancet Oncology 2018



Median duration of response was NR (95% CI, 10.9 months – NR) by central review because of several patients with early progressive disease who were assessed as in response by central review and had to be censored for receiving next anticancer therapy.
 DOR, duration of response; NR, not reached.

Results JULIET Overall Survival (OS)

- Median OS for all infused patients was 11.1 months (95% CI, 6.6 months not evaluable [NE]) and was not reached (95% CI, 21 months-NE) for patients in CR
- The OS probability was 48% (95% CI, 38%-57%) at 12 months and 43% (95% CI, 33%-53%) at 18 months
- OS was similar by age group (≥ 65 vs < 65 years) and by r/r status (≥ 65 vs < 65 years) and by r/r status
- No patients proceeded to allogeneic SCT or ASCT while in remission



From Schuster SJ, et al. at 60th American Society of Hematology Annual Meeting, December 1-4, 2018, San Diego, California. Abstract 1684. Reprinted with author's permission.

17

Bijlage 4

“Geachte leden van de Adviescommissie Pakket. Hartelijk dank voor de gelegenheid hier vandaag te spreken.

Graag geef ik u ons perspectief op de toelating tot het verzekerde pakket van axicabtagene ciloleucel (Yescarta®).

Ik sta hier vandaag omdat wij het belangrijk vinden dat Yescarta zo snel mogelijk beschikbaar komt voor patiënten. Patiënten die dit op het individu toegesneden geneesmiddel nodig hebben. Ik wil uw commissie drie zaken ter overweging meegeven.

Allereerst; Wat is de urgentie voor patiënten? Deze is groot. Yescarta is bedoeld voor mensen met een agressieve vorm van bloedkanker (recidiverend of refractair grootcellig B-cel lymfoom) waarbij de bestaande therapieën niet aanslaan of waarbij de kanker terugkomt. We hebben het hier over uitbehandelde patiënten met een gemiddelde overleving van 6 maanden. Wanneer deze patiënten met Yescarta worden behandeld blijkt dat na meer dan 2 jaar (27 maanden) meer dan 50% nog in leven is.

Als tweede punt wil ik benadrukken dat Yescarta een belangrijke eerste stap is in het toepassen van celtherapie. Celtherapie is een baanbrekende technologie met de potentie om in de toekomst meerdere vormen van kanker te kunnen genezen. Daarom is het belangrijk dat we blijven investeren in het breder beschikbaar maken en optimaliseren van deze therapie. Gilead-Kite heeft dit in de afgelopen jaren gedaan en zal dat ook in de toekomst blijven doen. Dan heb ik het over de menskracht en onze expertise; maar ook over de samenwerkingsverbanden die we zijn aangegaan met instituten, bedrijven en wetenschappers. Met het doel om deze gepersonaliseerde therapie verder te ontwikkelen en op een veilige manier beschikbaar te maken voor patiënten.

Daarnaast zetten we in op de langetermijn. In Hoofddorp wordt een hoogwaardige Europese faciliteit gebouwd waarin cellen gemodificeerd kunnen worden. Zo zorgen we ervoor dat deze cellen zo snel mogelijk teruggeplaatst kunnen worden in patiënten om de eigen kankercellen te herkennen en aan te vallen.

Dit brengt mij vanzelf bij mijn derde en laatste punt. Gilead Sciences, is een privaat, beursgenoteerd bedrijf. Dit bedrijfsmodel stimuleert ons om ambitieuze doelen te stellen, snelheid te maken bij het doorontwikkelen van een molecuul tot een geneesmiddel en samenwerking met partners te zoeken als dat nodig is. Zo is mede dankzij ons met de ontdekking en ontwikkeling van hiv-remmers een hiv-

diagnose niet langer een doodvonnis. Mensen met hiv kunnen een normaal gezond leven leiden zonder de angst dat zij deze ziekte door geven aan anderen. Mensen met hepatitis C kunnen dankzij onze medicatie genezen worden en komt eliminatie van hepatitis C in zicht. Alleen door onze expertise, samenwerking, het bewandelen van nieuwe wegen en het nemen van risico's komen concrete oplossingen - die er voor patiënten toe doen - dichterbij. Dit geldt ook voor Yescarta en de gepersonaliseerde therapieën die haar zullen opvolgen.

Dat we vandaag hier zijn geeft aan dat ook het bestuur van ZIN het belang van de ACP bij deze beslissing ziet. De maatschappelijke weging van de beoordeling van ZIN - waarbij de prijs en waarde van Yescarta is beoordeeld op effectiviteit , budgetimpact en kosteneffectiviteit, is een belangrijke volgende stap, waarvan wij graag de conclusies tot ons nemen.

Op dit moment is er een intensieve discussie over prijsstelling en toegang van innovatieve medicatie in ons zorgstelsel. Zo lang deze discussie gevoerd wordt met alle betrokken partijen, brengt deze het gemeenschappelijke doel - om de hoogste kwaliteit van zorg en innovatie beschikbaar te maken voor iedereen - ook daadwerkelijk dichterbij.

Voorzitter, ik dank u en de commissie dat ik hier enkele woorden heb mogen spreken. Yescarta is een effectieve en doelmatige therapie die voor patiënten met een agressieve vorm van bloedkanker het verschil kan maken. Andere overheden, zoals de Britse en Franse, hebben besloten Yescarta beschikbaar te maken voor deze patiënten. Wij hopen dan ook samen met u dat Nederlandse patiënten hier op korte termijn gebruik van kunnen maken. Wij vragen hierom uw positief advies. “

Hoogachtend,

Martijn Groot

Director Market Access & Reimbursement

Gilead Sciences Netherlands B.V.