



# WAR CG notulen cilcabtagene autoleucel (Carvykti®)

## **cilcabtagene autoleucel (Carvykti®), eerste bespreking**

11 juli 2022

De beoordelaar licht het dossier toe.

De vragen aan de WAR zijn: Bent u het ermee eens dat het Zorginstituut uitgaat van de ITT populatie en niet van de modified ITT populatie voor het bepalen van de effectiviteit? Bij het gebrek aan een klinische relevantie grens gedragen door de beroepsgroep voor deze indicatie is er voor gekozen om de klinische relevantie grens van de solide tumoren te hanteren. Dit is ook in een eerdere beoordeling gedaan. Kunt u zich hierin vinden? Kunt u zich vinden in de rapportage van de GRADE tabel? Kunt u zich vinden in de argumentatie en de concept eindconclusie van het FT-rapport?

### Reactie WAR

- De eerste referent deelt mede dat de beroepsgroep ruimte ziet voor dit soort behandelingen voor patiënten die refractair zijn op de nu drie gangbare lijnen van behandeling. Voor die patiënten is er nu niets. Voor hen zouden dit soort therapieën welkom zijn. Het is echter de vraag of de data die er nu liggen voldoende zijn om zonder meer te zeggen dat dit voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Er is ook geen vergelijkende arm toegepast en er wordt een Amerikaans cohort aangehaald. Na twee jaar heeft nog maar 25% een nieuwe lijn van behandeling nodig. Wellicht moet er in gesprek getreden worden met de beroepsgroep of er sprake is van een unmet medical need en, zo ja, bij welk type patiënten. Volgens de referent ligt die niet bij de gehele geïndiceerde populatie, maar alleen bij de patiënten die triple-refractair zijn. Het Zorginstituut zou gegevens kunnen opvragen over de effectiviteit in de triple-refractaire patiënten. Daarnaast zouden er strakkere criteria kunnen worden geformuleerd voor wanneer je deze behandeling wilt vergoeden, of kiezen voor een voorwaardelijke toelating in afwachting van de data van de vergelijkende studie of met langere follow-up. De beroepsgroep heeft het MAMMOTH cohort aangewezen als representatief zijnde voor de Nederlandse situatie. De referent denkt niet dat dit dezelfde soort patiënten zijn. De patiënten in de CARTITUDE-1 studie zijn fitter dan die in het MAMMOTH cohort. De referent denkt dat de vergelijking scheef gaat en wil de vergelijkbare data van de lopende gerandomiseerde studie zien. De beoordelaar geeft aan dat de gerandomiseerde studie in een andere setting plaatsvindt, namelijk bij patiënten behandeld met 1-3 behandellijnen en niet vanaf de 4<sup>e</sup> behandellijn. De referent geeft aan dat een gerandomiseerde studie ook niet kan in deze setting, omdat er geen ethische arm is voor patiënten die grotendeels refractair zijn op

eerdere behandelingen. De vraag blijft nog in hoeverre patiënten nu inderdaad triple-refractair waren.

- Ook de tweede referent vindt dat dit geneesmiddel niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Het bewijs is niet overtuigend genoeg op basis van 97 patiënten in een fase 1b/2 studie ten opzichte van een retrospectief controlecohort. Bovendien is er sprake van een zeer toxische behandeling. 6 van de 97 patiënten zijn overleden aan de complicaties van de therapie. Er moeten hele goede argumenten zijn om op basis van een fase 1/b2 studie dit uit het zorgpakket te willen vergoeden. Er moet of een hele grote unmet medical need zijn, of een enorme overtuigende biologische rationale met voldoende gegevens om een overtuigend behandel-effect te borgen. Referent vindt niet dat dit op basis van dit dossier aangetoond wordt. Hierbij weegt ook mee dat er een fase 3 studie loopt, niet in dezelfde lijn, maar wel voor dezelfde ziekte. Het is een kwestie van tijd voordat we betere data hebben. De farmaceut kan de behandeling in de tussentijd via een compassionate use programma beschikbaar stellen. Referent vindt de GRADE tabel prima, deze liet zien hoe slecht de kwaliteit van bewijs is.
- De voorzitter concludeert dat de referenten het in hoge mate met elkaar eens zijn. De kwaliteit van bewijs is onvoldoende voor een high-impact behandeling en er moet gewacht worden op de gerandomiseerde data.
- Een WAR-lid geeft aan dat als er sprake is van een unmet medical need, dit moet worden meegewogen in de beoordeling. . In dit geval lijkt er geen sprake te zijn van een hele hoge unmet medical need en zou dergelijk lage kwaliteit van bewijs niet moeten worden geaccepteerd.
- De referent geeft aan dat het daar wringt, tussen het label van de EMA heeft afgegeven en de plaatsbepaling volgens de beroepsgroep. Voor de triple-refractaire patiënten is er een unmet medical need. De vraag is of CAR-T therapie de beste oplossing is voor deze patiënten.
- De voorzitter constateert dat er geen zekerheid is over de vraag of er wel of geen voldoende data zijn om de discussie over de stand van wetenschap en praktijk helder te krijgen. Hij hoort voors en tegens.
- Een WAR-lid geeft aan dat de commissie het wel met elkaar eens is dat het niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk, maar dat dit de behandeling misschien wat tekort doet. Het is echter de vraag hoe dit opgelost moet worden.
- Er kan nog gekeken worden hoe er precies gecorrigeerd is en of dat functionele analyses waren. Het is een vrij groot effect. Ook als de correctie niet helemaal goed is uitgevoerd, kan er nog steeds sprake zijn van stand van de wetenschap en praktijk.
- Een WAR-lid vindt dit lastig. Het oordeel is dat het niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk en nu worden er argumenten gezocht om toch ruimte te creëren. Dit is een omgekeerde redentatie voor een behandeling met een grote impact op toxiciteit en mortaliteit.
- De beoordelaar geeft aan dat er een vergelijking met het MAMMOTH cohort is gemaakt omdat de beroepsgroep dit aangaf, maar er zijn ook

andere cohorten waarmee is vergeleken. Daarin wordt een effect in dezelfde orde van grootte gezien.

- Een WAR-lid geeft aan dat de behandeling effectief lijkt. Het probleem is hoe de relatieve effectiviteit kan worden vastgesteld. Het is begrijpelijk dat er niet wordt gerandomiseerd vanaf de vierde lijn setting bij gebrek aan een duidelijke comparator. Het MAMMOTH cohort is inderdaad prognostisch slechter, wat het lastig maakt de relatieve effectiviteit te schatten.
- De behandeling lijkt betekenisvol, maar het effect kan op dit moment niet goed op waarde geschat worden omdat de follow-up kort is. De data met een langere follow-up duur zijn niet gepubliceerd of niet gebaseerd op de ITT populatie. De vraag hoe er omgegaan moet worden met weinig data. Dit is ook van toepassing op andere innovatieve therapieën die in de pijn zitten voor multipel myeloom.
- Een WAR-lid geeft aan dat als het effect daadwerkelijk zo groot is, dit effect met relatief kleine en kortdurende trials al kan worden aangetoond.
- Een ander WAR-lid geeft aan dat als er onvoldoende data zijn, er meer data moeten worden aangeleverd, ook al is het effect invoelbaar.
- De voorzitter vat samen dat er een beloftevolle, hele dure en toxische behandeling is waar nu een beperkte set van data van is. De gerandomiseerde data in een eerdere behandellijn worden in 2026 verwacht. Patiënten zouden tot die tijd de kans kunnen krijgen om in studies toegang te krijgen tot het geneesmiddel. De WAR rekent dit op dit moment niet tot vergoede zorg.

## BIA

Toelichting door de beoordelaar.

De vraag aan de WAR heeft te maken met de correctie voor de kosten voor het aantal patiënten dat daadwerkelijk een behandeling ondergaat in het behandelalgoritme van cilta-cel? Hierdoor zijn de kosten per behandeling lager dan de lijstprijs van 420.000,- euro per patiënt. Kan de WAR zich vinden dat er een base case scenario wordt gepresenteerd waarin dit niet wordt aangenomen?

Reactie van de WAR

- Het is goed om zowel de basecase als het scenario te presenteren. Eén waarin iedereen tot aan de transfusie toekomt en één die de klinische praktijk weergeeft waarin dat niet het geval is.
- Als het vaker voorkomt dat iedereen wel de volledige behandeling krijgt, heeft het de voorkeur om dat als basecase te nemen.
- De beoordelaar geeft aan dat de registratiehouder er vanuit gaat dat 85% symptomatisch is en ongeveer 15% niet, maar dit is eigenlijk niet het geval.
- Een WAR-lid denkt dat er veel minder dan 15% geen behandelindicatie heeft. Er is hier echter in principe geen correctie op nodig.

FE

Toelichting door de beoordelaar.

De vragen aan de WAR luiden: Kunt u zich vinden in het feit dat er een beslisboom voor het PSM is gebruikt? Kunt u zich vinden in de onderbouwing van de extrapolaties in de cilta-cel arm?

Reactie van de WAR

- De eerste referent vindt de beslisboom niet problematisch. Er worden twee groepen uit elkaar gehaald: mensen die wel infusie krijgen en mensen die dat niet krijgen. Zo kan er makkelijk gemodelleerd worden en is dit realistisch. Als deze groepen later weer bij elkaar gebracht worden in de behandelarm, moet dit goed gaan. Het is niet duidelijk waarom de registratiehouder besluit om patiënten die wel infusie krijgen pas op dag 51, dus op de dag van de infusie, te laten beginnen in het model. Ten aanzien van de extrapolaties meldt referent dat het onmogelijk waar kan zijn dat 10% van de mensen 101 jaar oud wordt. Er moet gecorrigeerd worden voor mortaliteit in de algemene bevolking. Er wordt veel moeite gedaan om op de log-logistische distributie uit te komen. Hiervoor worden argumenten aangevoerd, maar er zijn ook genoeg argumenten tegen. Referent zou de hazard plots willen zien. Er moeten meer scenario's geleverd worden. In de tabel met de resultaten valt op dat er na progressie nog een voordeel is van cilta-cel. Hier wordt geen verklaring voor gegeven. Hiervoor moet een meer uitgebreide klinische verklaring komen. Referent vraagt of de utiliteit pré infusie die is bepaald op de pré infusie baseline is bepaald voor afarese of daarna.
- De beoordelaar wijst erop dat ZIN bemoeilijkt is in het beoordelen van dit dossier door de registratiehouder. De fabrikant weigerde de correcte analyse in een volledig herschreven rapport met complete tabellen en figuren aan te leveren. Hierdoor zijn bepaalde zaken gebaseerd op de oude situatie.
- Ook de tweede referent kan zich vinden in het toepassen van de beslisboom, maar vraagt of het impact heeft als de kosten later pas verwerkt worden. Het is goed om voor een andere distributie te kiezen. Referent vraagt zich af of toxiciteit voldoende terugkomt. Niet-behandelen is ook een optie, dat zit nu niet in de comparator. Dit zou de kosten van de vergelijkende behandeling omlaag halen.
- De tweede referent vraagt of het ongelijke startmoment van de vergelijking repercussies heeft voor de klinische vergelijking.
- Desgevraagd antwoordt de beoordelaar dat de sterfte vooral in de groep zit die het niet redt tot de transfusie en in de physician's choice-arm. Iedereen die de transfusie haalt, leeft nog op dat moment.
- Zeven weken is heel erg lang voor de productie van CAR-T cellen, dat verklaart waarom een deel van de patiënten geen infusie kunnen krijgen, deze patiënten zijn niet stabiel genoeg.

- In elke stap van het behandelalgoritme worden de kosten aangepast aan de proportie patiënten die het daadwerkelijk krijgen. Dat zorgt ervoor dat de kosten rond de 388.000 euro liggen in plaats van 420.000.
- Een WAR-lid wijst op een artikel in The Lancet waarin gesuggereerd wordt dat er tussen triple refractair en penta refractair nog wel wat gebeurt in de praktijk.

**Zorginstituut Nederland**

## FT-rapport

*De beoordelaar licht het rapport toe.*

### *Reactie van de WAR*

Het betreft een doelgroep waar nu geen behandelingen meer voor beschikbaar zijn.. Er is weliswaar geen vergelijkende studie (er is geen controlegroep denkbaar) en geen lange termijn follow-up, maar de data zijn overtuigend. Dit zijn patiënten die relatief fit zijn, anders dan in andere cohorten van eerdere CAR-T therapieën. De groepen blijven niet goed vergelijkbaar, maar het is het beste bewijs dat voor handen is. Beide referenten gaan mee in het herziene oordeel van het rapport. De vergadering komt tot de conclusie dat het middel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De overige WAR-leden kunnen zich hierin vinden.

## BIA

*Toelichting door de beoordelaar*

### *Reactie van de WAR*

Beide referenten kunnen zich vinden in de conclusie.

## FE

*Toelichting door de beoordelaar*

### *Reactie van de WAR*

- De eerste referent kan zich vinden in de genoemde kritiekpunten. Referent ziet geen probleem in het splitsen van de populatie. Aan het eind van de beslisboom worden deze bij elkaar opgeteld. De kosten worden ook goed verrekend. Dit kritiekpunt kan verwijderd worden uit het rapport. De registratiehouder beargumenteert waarom er voor een andere curve gekozen is, dit wordt echter niet gestaafd met data. Comedicatie wordt alleen meegenomen in de niet-cilta-celarm, dit is een groot kritiekpunt. Hier worden wel hoge kosten voor berekend. Bij de conclusie staat dat er nog veel onzekerheid is en er is hier door de registratiehouder niet voldoende op gereageerd, dit moet stelliger terugkomen in het rapport.
- De tweede referent heeft het meeste commentaar al gemaaild. Het is goed om in de conclusie bij de 20% prijsdaling de ICER daarvan te noemen. Zo wordt het verschil duidelijk. Het is frustrerend dat er niets is aangepast door de registratiehouder. De ICER is nog hetzelfde en een prijsdaling van 5% is bijna niets. Er ontstaat waarschijnlijk een ongunstiger ICER. De onzekerheden moeten

stelliger terugkomen en er blijven veel kritiekpunten overeind staan. Ten aanzien van de BIA meldt referent dat de beroepsgroep aangeeft dat er een kans is dat de behandeling al vanaf de tweede lijn aangeboden gaat worden.

Zorginstituut Nederland

*Reactie van de beoordelaar*

Het kritiekpunt van het opsplitsen van de groepen kan er uit. Er is inderdaad geen solide onderbouwing waarom er voor een andere curve is gekozen. Dit kan toegevoegd worden in het rapport, evenals het punt van de comedatie. De conclusie kan logischer worden opgeschreven. De kritiekpunten en onzekerheden kunnen stelliger worden verwoord. Toegevoegd kan worden dat als er meer patiënten bij komen, de budgetimpact hoger wordt. De comedatie zit wel in de controlearm, maar niet in de interventiearm. Het is raar dat er zoveel comedatie zou zijn, want er is niets voor deze patiënten. Blijkbaar krijgen ze wel veel andere medicatie. Dit drijft de kosten onnodig op. De registratiehouder moet op deze punten reageren voordat er uitspraken kunnen worden gedaan.