

Zorginstituut Nederland

Zorg

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

T +31 (0)20 797 85 55

Datum

3 mei 2024

Onze referentie

2024019765

verslag

116
Adviescommissie Pakket

Omschrijving	Adviescommissie Pakket
Vergaderdatum	3 mei 2024, 10.30 uur
Vergaderplaats	vergaderzaal Venus/Kentaurus
Aanwezig	Wija Oortwijn Jan van Busschbach Marcel Verweij Hans Gelderblom (online) Pieter van Baal Carla Hollak Jos Schols Michael Rutgers Jacqueline Zwaap (secretaris) Angèl Link (plv. secretaris, verslag) Ilse van Beusekom (ZIN)
Afwezig	Stephanie Klein Nagelvoort

1 Opening en mededelingen

De voorzitter opent de vergadering en heet iedereen welkom. Stephanie Klein Nagelvoort is verhinderd en Hans Gelderblom is online aanwezig. De voorzitter heet in het bijzonder Michael Rutgers welkom, hij is sinds 1 mei lid van de ACP en volgt Cor Oosterwijk op, wiens tweede en laatste termijn was verstreken. Michael Rutgers stelt zich kort voor.

Er zijn geen leden met conflicterende belangen ten aanzien van de geagendeerde middelen.

De plaatsvervangend secretaris licht toe dat de fabrikant van Nexviadyme na de vorige vergadering contact heeft opgenomen met het Zorginstituut over onjuistheden in de presentatie en het ACP-advies. Daarin stond een ICER van tussen de 6,5-7 miljoen euro per QALY opgenomen voor Myozyme®. Dit bleek echter om de totale kosten per persoon te gaan. De gerapporteerde ICER lag tussen de 1-3 miljoen euro per QALY. Genoemde getallen zijn in het verslag, de presentatie en het ACP-advies aangepast. Deze wijzigingen hebben geen invloed gehad op de strekking van het ACP-advies.

2 Verslag van de vergadering van 8 maart 2024 (115)

Er zijn geen opmerkingen bij het verslag. Deze wordt ongewijzigd vastgesteld.

3 Stukken ter kennisneming (ACP 116-3)

Er zijn geen vragen naar aanleiding van de stukken ter kennisneming.

4 Pakketadvies axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor de behandeling van lymfeklierkanker (ACP 116-4)

Een medewerker van het Zorginstituut leidt het onderwerp in aan de hand van een presentatie (bijlage 1).

De leden hebben de volgende vragen gesteld:

- Er zijn veel onzekerheden, als meer mensen genezen door behandeling in de tweede lijn zullen er minder dure behandelingen in de derde lijn nodig zijn, zoals PolarBR. Is dat meegenomen? Antwoord: dat er minder behandelingen nodig zijn in de derde lijn is meegenomen bij de beoordeling. PolarBR is echter ook een behandeling voor patiënten die niet in aanmerking komen voor axi-cel. Eventuele besparingen op PolarBR zijn om die reden niet meegenomen bij de beoordeling.
- Hoe komt het dat de Amerikaanse ICER tien keer hoger ligt? Antwoord: bij die kosteneffectiviteitsbeoordeling is gebruik gemaakt van een microsimulatie in plaats van een cohortmodel. Ook was de beoordeling gebaseerd op de effecten gemeten na 24 maanden, terwijl het Zorginstituut zich heeft gebaseerd op de resultaten met een follow up van 47 maanden.
- Is er bij de budgetimpact rekening gehouden met het feit dat een deel van de patiënten in de standaardarm in de derde lijn alsnog axi-cel krijgen? Antwoord: In de BIA kijken we, in het kader van substitutie, alleen naar de voorliggende behandellijn, in dit geval 2L. In de rapportage hebben we wel een opmerking gemaakt over de mogelijkheid van Yescarta behandeling in de 3L na standaardbehandeling in 2L.

Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter nodigt de heer Mol, namens patiëntenorganisatie Hematon en mevrouw Evers namens de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisatie uit aan tafel. Beide sprekers hebben geen conflicterende belangen. De insprektekst is bijgevoegd als bijlage 2. Er zijn geen vragen voor de sprekers. De voorzitter dankt de sprekers voor hun duidelijke bijdrage.

De voorzitter nodigt mevrouw Kersten uit om namens de beroepsgroep in te spreken. Haar belangen staan beschreven in de presentatie aan de hand waarvan zij haar inspraak hield. Deze is bijgevoegd als bijlage 3. De volgende vragen zijn gesteld door de commissie:

- U spreekt van een onderschatting van het effect doordat een aanzienlijk deel van de patiënten in de standaardarm in de derde lijn eveneens axi-cel ontvangen. Maar zou er niet juist sprake kunnen zijn van een overschatting van het effect doordat axi-cel in de derde lijn wellicht slechtere resultaten laat zien doordat patiënten door de hoge dosis chemotherapie in een slechte conditie zijn. Daarnaast is de vraag of, doordat in de derde lijn de axi-cel behandeling pas later wordt ingezet, de effecten al terug te zien zijn bij deze follow up. Antwoord: Je hoopt dat je patiënten dit niet hoeft te geven in de tweede lijn. Bovendien komt niet iedereen toe aan een derde lijn. Dat betekent dat je bepaalde patiënten beter gelijk op de CAR-T behandeling kunt zetten.
- Er loopt een studie met een in het eigen lab gemaakte CAR-T, dat waarschijnlijk goedkoper gaat zijn dan het commerciële product en op korte

termijn wordt ook een andere commerciële CAR-T genaamd liso-cel verwacht. Hoe gaat dat het landschap beïnvloeden? Antwoord: Liso-cel ligt nu ter beoordeling voor in derde lijn en zal nog ingediend gaan worden voor de tweede lijn. De inspreker verwacht een gelijkwaardig effectiviteit en prijs. Er loopt nog een onderzoek naar de in het eigen lab gemaakte CAR-T, daarvan zal eerst moeten blijken of die een vergelijkbare effectiviteit laat zien.

- Nederland lijkt heel strikt wat betreft een leeftijdsgrens voor axi-cel, schieten we ons hiermee niet in de voet? Antwoord: De grens ligt ook niet heel strikt op 70 jaar, ziekenhuizen gaan hier verschillend mee om.

Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter dankt de inspreker en nodigt mevrouw Borghouts-de Ruijter namens Gilead Sciences uit om in te spreken (zie bijlage 4). Er zijn geen conflicterende belangen anders dan dat de inspreker werkzaam is bij de fabrikant. De volgende vragen zijn gesteld:

- De CAR-T in Spanje is vergelijkbaar, maar kost ongeveer 90.000 euro per patiënt in plaats van 300.000 euro. Dat is een groot verschil. Waar zit dat in? Antwoord: Er is sprake van een verschil in loonkosten tussen Spanje en Nederland. Daarnaast is het hoofdkantoor in Nederland gevestigd, waardoor banen worden gecreëerd, in Nederland kennis wordt ontwikkeld en van belang is voor de Nederlandse economie. We werken samen om innovaties in de toekomst mogelijk te maken. Geïndividualiseerde celtherapie is hoog risicoproduct. Veel producten halen de markt niet.
- In hoeverre vinden er indicatie-uitbreidingen plaats? Antwoord: het middel is voor één andere indicatie geregistreerd, namelijk folliculair lymfoom. Hierbij gaat het om minder dan 40 patiënten per jaar. Daarnaast lopen er nog enkele studies naar andere indicaties, maar dat is onzeker.

De voorzitter dankt de inspreker en vat het vertrekpunt van de gedachtevorming samen:

- Het betreft een sluisgeneesmiddel voor de behandeling van volwassenen met verschillende soorten lymfeklierkanker (non-Hodgkin).
- Het betreft een indicatie-uitbreiding van de derde naar de tweede behandellijn.
- Het middel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.
- Er zullen ongeveer 65 patiënten per jaar in de tweede lijn behandeld gaan worden met axi-cel. Dit zal gepaard gaan met een budgetimpact van €18,8 miljoen in het derde jaar. De vraagprijs van de eenmalige behandeling met axi-cel bedraagt €327.000.
- De ziektelast bedraagt 0,52. Het Zorginstituut komt uit op een ICER van €65.910 per QALY. Uitgaande van de ziektelast bedraagt de maximale referentiewaarde €50.000 per QALY. De vraagprijs zal daarom met ten minste 20% moeten dalen om onder de maximale referentiewaarde op basis van de ziektelast te komen.
- Het Zorginstituut heeft aangegeven dat er meerdere grote onzekerheden zijn, waaronder het effect op algehele overleving. Ook over een aantal aannames in het kosteneffectiviteitsmodel bestaat onzekerheid, waardoor de ICER zou kunnen oplopen tot €70.000-100.000 per QALY.
- Er volgt mogelijk nog een indicatie-uitbreiding van axi-cel voor folliculair lymfoom.
- Er zitten nog andere CAR-T producten aan te komen voor de behandeling van volwassenen met lymfeklierkanker. Daarnaast zijn Nederlandse ziekenhuizen

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
3 mei 2024

Onze referentie
2024019765

eigen CAR-T producten aan het testen. De verwachting is dat hierdoor de prijs omlaag zal gaan, maar het blijft een dure behandeling.

Zorginstituut Nederland
Zorg

De voorzitter opent de gedachtevorming. Tijdens de gedachtenvorming in de commissie zijn naast bovenstaande punten de volgende aspecten meegewogen:

Datum
3 mei 2024

Onze referentie
2024019765

- Het betreft een indicatie-uitbreiding die therapeutische meerwaarde heeft voor patiënten met lymfeklierkanker. Nederland is restrictief met het toepassen van de behandeling. Er is een nationaal register en er wordt gebruik gemaakt van een landelijke tumorboard voor de selectie van patiënten. Hierdoor is er veel vertrouwen in het gepast toepassen van de behandeling.
- Volgens het Zorginstituut zijn er onvoldoende gegevens bekend over oudere patiënten die niet fit genoeg zijn voor stamceltransplantatie maar wel fit genoeg voor CAR-T in de tweede lijn, waardoor deze behandeling voor deze groep patiënten niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet. De commissie vraagt zich af of bijvoorbeeld middels een Voorwaardelijke Toelating (VT) traject onderzocht kan worden of CAR-T in de tweede lijn ook voor de oudere patiënt meerwaarde heeft.
- Naast de genoemde onzekerheden blijft er discussie bestaan over of het gevonden effect nou een over- of onderschatting betreft.
- Het gaat om een bestaande behandeling die niet voor het eerst wordt toegepast. Als de commissie zich nu committeert aan hogere prijzen, dan zullen toekomstige producenten hun vraagprijs hierop gaan baseren en blijven de prijzen onnodig hoog. De prijs moet met *tenminste* 20% dalen, anders schaadt het de Nederlandse gezondheidszorg vanwege verdringingseffecten. Elke euro korting kan elders in de zorg worden ingezet om zo de algehele gezondheid van Nederland te vergroten.
- Er zitten concurrerende middelen aan te komen. De verwachting is dat door concurrentie de prijs zal gaan dalen. Echter, zoals hierboven reeds genoemd, zullen toekomstige producenten hun vraagprijs hierop gaan baseren en blijven de prijzen onnodig hoog. Omdat het om meerdere concurrerende middelen gaat, is de verwachting dat prijs concurrerend zal worden.
- Er is gesproken over het adviseren van een hogere prijsreductie (bijvoorbeeld 50%), vanwege de genoemde onzekerheden, het dynamische competitieve landschap en het feit dat het een indicatie-uitbreiding betreft. Vorig jaar had Gilead Sciences met axi-cel een wereldwijde omzet van 1,5 miljard US dollar. De prijzen van niet-commerciële producten liggen aanzienlijk lager. Dat maakt een advies van een hogere prijsreductie dan 20% verdedigbaar, maar hoeveel meer is momenteel lastig te bepalen. Hiervoor moet het argumentenkader dure geneesmiddelen verder worden uitgewerkt. Om die reden concludeert de commissie dat er in het advies een benodigde prijsreductie van *tenminste* 20% moet worden opgenomen.

Samenvattend ziet de commissie het belang dat axicabtagene ciloleucel voor de behandeling van lymfeklierkanker in de tweede lijn beschikbaar komt. Zij vindt echter dat dit alleen kan voor een maatschappelijk aanvaardbare prijs. Daarom komt zij, alles afwegende, tot het advies om axicabtagene ciloleucel niet op te nemen in het basispakket, tenzij prijsonderhandeling resulteert in een daling van de prijs met *tenminste* 20% zodat de ICER onder de maximale referentiewaarde van €50.000 valt en er sprake is van een kosteneffectieve behandeling. De commissie adviseert tot slot om na te gaan of Voorwaardelijke Toelating mogelijkheden biedt om onderzoek te doen naar de (kosten)effectiviteit van

axicabtagene ciloleucel voor de behandeling van lymfeklierkanker in de tweede lijn voor oudere (>70 jaar) patiënten die niet fit zijn voor stamceltransplantatie maar wel fit zijn voor CAR-T.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
3 mei 2024

Onze referentie
2024019765

De voorzitter sluit dit agendapunt af.

5 Pakketadvies etranacogene dezaparvovec (Hemgenix®) voor de behandeling van ernstige en matig ernstige hemofilie B (ACP 116- 5)

Een medewerker van het Zorginstituut leidt het onderwerp in aan de hand van een presentatie (bijlage 5). Er zijn geen vragen voor het Zorginstituut.

De voorzitter nodigt de heren Breederveld en Kruis uit om in te spreken namens patiëntenorganisatie Nederlandse Vereniging van Hemofilie-Patiënten (NVHP) (zie bijlage 6). De heer Breederveld geeft op een vraag van de voorzitter het antwoord dat hij een vergoeding ontvangt van de fabrikant CSL voor activiteiten als ervaringsdeskundige, waaronder het doen van zijn verhaal als patiënt. Hij geeft aan dit bedrag niet zelf te willen houden, maar dit apart te willen zetten voor een nader te benoemen fonds of goed doel. Er zijn geen vragen naar aanleiding van de inspraak. De voorzitter bedankt de insprekers voor hun waardevolle bijdrage.

De voorzitter nodigt de heer Leebeek uit namens de beroepsgroep Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaren. Zijn belangen staan beschreven in de inspraaktekst (zie bijlage 7). De volgende vragen zijn gesteld:

- Uit het dossier komt naar voren dat de behandeling bij enkele patiënten geen effect heeft en dat bij een aantal patiënten de respons afneemt. Is bekend waardoor dat komt? Antwoord: Bij 3 van de 54 patiënten moest profylactische behandeling met stollingsfactor IX-concentraten worden voortgezet. Het is nog niet duidelijk waardoor het effect over de tijd bij een deel van de patiënten afneemt.
- Worden antistoffen voor het Adeno-associated virus (AAV) van tevoren bekeken? Antwoord: Ja. Dit virus komt in het milieu voor waardoor sommige mensen antistoffen hebben. In veel gentherapie-onderzoek is het hebben van deze antistoffen een exclusiecriteria. In het fase 1 onderzoek werden deze patiënten geëxcludeerd. Met een betere test bleken 3 van de 10 patiënten in de studie toch antistoffen te hebben, maar zij hadden toch een goede respons. Dit is de reden dat deze patiënten toch een kans op behandeling krijgen. Dit zal in de praktijk niet tot heel veel extra patiënten leiden.

Er zijn geen verdere vragen. Mevrouw Devriese en Nathalie Janzen nemen plaats aan tafel om in te spreken namens de fabrikant CSL Behring. Zij hebben geen conflicterende belangen anders dan dat zij werkzaam zijn voor de fabrikant. De inspreketekst is bijgevoegd als bijlage 8. De commissie heeft de volgende opmerkingen en vragen:

- De ACP heeft in het verleden vaker een pay for performance afspraak geadviseerd. Dit blijkt in de praktijk niet zo eenvoudig. Het is goed om te zien dat de fabrikant zelf met een dergelijk voorstel komt.
- Houdt u er in uw voorstel rekening mee dat de prijs van IX-concentraten zal gaan dalen de komende jaren? Antwoord: het betreft een voorstel om de bespreking te openen. De kosten zijn in ons huidige voorstel stabiel, anders wordt het een ingewikkeld voorstel om het gesprek mee te beginnen. Dit voorstel is in alle landen ingediend. Landen zijn er creatief mee omgegaan,

bijvoorbeeld een korter aantal jaren betalen. Het is om het gesprek te openen en de onzekerheid over de effecten op de lange termijn weg te nemen. We moeten opletten dat het prijsdrukken niet doorslaat. We zitten op een kantelpunt.

- Baseert u zich op lijstprijzen of daadwerkelijke prijzen? Antwoord: Het eerste voorstel is gebaseerd op lijstprijzen, maar daarbij zijn we uitgegaan van de laagste SMPC dosering waardoor de vraagprijs al 38% lager ligt, 280.000 in plaats van 450.000 euro. Het Zorginstituut licht toe dat zij zijn uitgegaan van de Nederlandse declaratiedata en een schatting van de onderhandelde prijzen. CSL stelt de vraag of alle patiënten hierbij zijn meegenomen, want als de patiënten die niet langer meer zijn aangewezen op IX-concentraten door het succes van de gentherapie, dalen hierdoor ook de gemiddelde kosten. Het Zorginstituut geeft aan dat alleen patiënten zijn meegenomen die daadwerkelijk behandeld zijn met IX-concentraten omdat er is uitgegaan van declaratiedata.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
3 mei 2024

Onze referentie
2024019765

Er zijn geen verdere vragen. De voorzitter dankt de sprekers en noemt de volgende punten als vertrekpunt voor de gedachtevorming:

- Hemofilie B is een zeldzame, erfelijke stoornis van de bloedstolling als gevolg van de afwezigheid of deficiëntie van stollingsfactor, factor IX.
- Het betreft een sluisgeneesmiddel voor de behandeling van ernstige tot matig ernstige hemofilie B. Deze beoordeling maakt deel uit van een gezamenlijke evaluatie in het kader van het Beneluxa Initiatief.
- Etranacogene Dezaparvovec (ED) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk omdat deze behandeling ten minste even effectief is als profylactische behandeling met stollingsfactor IX-concentraten zonder toename in ongunstige effecten.
- De EMA heeft een voorwaardelijke handelsvergunning toegekend, waarbij de evaluatietermijn 15 jaar is.
- Er wordt ingeschat dat er gedurende de eerste drie jaar na opname in totaal 26 patiënten behandeld zullen worden met ED. De vraagprijs bedraagt 2,8 miljoen euro per patiënt (eenmalige behandeling). De budgetimpact komt vervolgens uit op €36,5 tot €39,6 miljoen in jaar 1 en €-1,2 tot €4,3 miljoen in jaar 3.
- In verband met een gelijke waarde met stollingsfactor IX-concentraten is er geen farmaco-economische beoordeling uitgevoerd. De kosteneffectiviteit van het profylactisch gebruik van stollingsfactor IX-concentraten is niet door het Zorginstituut beoordeeld.
- De registratiehouder geeft aan dat de vraagprijs is gebaseerd op de kosten van 10 jaar profylactische behandeling (op basis van lijstprijzen). De registratiehouder heeft een betalingsvoorstel gedaan waarbij over een periode van 10 jaar per jaar per patiënt een betaling wordt gedaan, mits de patiënt nog steeds profylaxe-vrij is.
- Er bestaat onzekerheid over de duur van het effect. Het Zorginstituut heeft er voldoende vertrouwen in dat het effect 4 tot 5 jaar aanhoudt.
- Het Beneluxa assessment team heeft in de budgetimpact analyse een alternatieve benadering gekozen waarbij is uitgegaan van een kortere tijdshorizon en werkelijk betaalde (onderhandelde prijzen). In dat geval zou de maximale prijs van ED €604,574 tot €757,302 mogen zijn.
- Voor hemofilie B zijn volgens de horizonscan meerdere nieuwe middelen te verwachten, waaronder nog een gentherapie.

Tijdens de gedachtevorming zijn daarnaast de volgende overwegingen genoemd:

- De commissie is van mening dat het een innovatie betreft met tenminste meerwaarde voor de patiënt qua gebruiksgemak, omdat het potentieel een eenmalige behandeling betreft in plaats van 1-2-wekelijkse profylactische toediening van stollingsfactor IX-concentraten.
- Probleem bij de advisering over een maatschappelijk aanvaardbare prijs is dat de kosteneffectiviteit van de huidige standaardbehandeling met stollingsfactor IX-concentraten niet door het Zorginstituut is bepaald. Op basis van de beschikbare data over de kosten van de behandeling per jaar is duidelijk dat de standaardbehandeling niet kosteneffectief is, maar in het meest gunstige geval €150.000 per QALY bedraagt: de op basis van declaratiedata meest realistische inschatting van jaarlijkse kosten van stollingsfactor IX-concentraten. Dit is minimaal twee keer zo hoog als de maximale referentiewaarde die van toepassing is voor een aandoening met een hoge ziektelast. Dit werpt de vraag op of we hieraan wel moeten beginnen.
- Veelal wordt in het geval van gelijke therapeutische waarde geadviseerd dat de nieuwe behandeling niet duurder mag zijn dan de huidige behandeling. Echter, als de commissie nu zondermeer dezelfde prijs voor ED zou adviseren, zou hiermee ondoelmatige zorg in stand worden gehouden. Vanuit maatschappelijk perspectief vindt de commissie dit ten principale niet te verantwoorden.
- De commissie zal zich samen met het Zorginstituut moeten gaan buigen over hoe om te gaan met situaties waarbij de kosten van de standaardbehandeling dermate hoog zijn dat weliswaar duidelijk is dat er geen sprake is van een kosteneffectieve behandeling, maar onduidelijk is hoe ongunstig de kosteneffectiviteit is. Het is belangrijk dat het Zorginstituut hier eenduidig beleid op ontwikkelt.
- Het is van belang dat de onzekerheid over de lange termijneffecten zich vertaalt in de prijs. Daar zijn verschillende mogelijkheden voor. Het Zorginstituut heeft een voorstel uitgewerkt met een eenmalige betaling van 600.000 tot 700.000 euro, waarin de onzekerheid is verdisconteerd. Een andere optie is een pay for performance afspraak, zodat het risico dat de behandeling niet aanslaat of de duur van het effect in de praktijk blijkt tegen te vallen, bij de fabrikant komt te liggen.
- De commissie vindt dat bij de bepaling van de maximale prijs per jaar voor een eventuele pay for performance afspraak ten hoogste moet worden uitgegaan van de onderhandelde prijzen en niet van de lijstprijzen van stollingsfactor IX-concentraten. Hierbij wordt nogmaals opgemerkt dat de huidige standaardbehandeling niet kosteneffectief is.
- Over de duur van een eventuele pay for performance afspraak bestaat discussie, hierbij zou enerzijds gekozen kunnen worden voor een periode van 4-5 jaar, de periode waarvan het Zorginstituut verwacht dat het effect ten minste aanhoudt. Daarnaast is ook een periode van 10 jaar, zoals de fabrikant voorstelt, genoemd. Wel is duidelijk dat de prijsafspraken in eerste instantie een periode van 4 jaar zou moeten beslaan, aangezien het patent van de huidige profylactische behandeling over 4 jaar komt te vervallen en er tegen die tijd ook meer duidelijkheid bestaat over de middelen die zich nu nog in de onderzoeks- of registratiefase bevinden. Mogelijk dat prijzen om die redenen de komende jaren verder gaan dalen. De commissie acht het zinvol om de prijs op dat moment opnieuw te bezien.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
3 mei 2024

Onze referentie
2024019765

De commissie komt tot de conclusie dat opname van etranacogene dezaparvovec in de basisverzekering niet is aangewezen tenzij nadrukkelijk over de prijs van etranacogene dezaparvovec wordt onderhandeld. Gebrek aan gegevens over kosteneffectiviteit bepaalt dat de commissie nu niet een prijs kan adviseren die maatschappelijk aanvaardbaar is. Tegelijkertijd zou het prijsvoorstel zoals voorgesteld door het Zorginstituut leiden tot een besparing van kosten van zorg. In dit voorstel is uitgegaan van onderhandelde prijzen van de stollingsfactor IX-concentraten en een effect dat 4-5 jaar aanhoudt. De commissie adviseert op basis hiervan prijsonderhandelingen te starten, al is zij zich ervan bewust dat hiermee mogelijk ondoelmatige zorg in stand wordt gehouden. Een jaarlijkse prijs meer in de richting van de maximale referentiewaarde voor kosteneffectiviteit zou vanuit het maatschappelijk perspectief eigenlijk aangewezen zijn. De commissie adviseert om dit mee te wegen bij de prijsonderhandeling.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
3 mei 2024

Onze referentie
2024019765

De commissie adviseert de prijsafspraken eventueel te koppelen aan een pay for performance afspraak, zodat het risico gedurende de looptijd van de pay for performance-afspraken bij de fabrikant komt te liggen. Afhankelijk van de onderhandelde prijs, kan ook een langere termijn (maximaal 10 jaar) voor de pay for performance afspraak overwogen worden als dit de doelmatigheid van de behandeling vergroot.

De commissie is het er ook over eens dat er beleid moet komen hoe om te gaan met dossiers waarbij de kosteneffectiviteit van de standaardbehandeling onbekend maar duidelijk ongunstig is.

De voorzitter dankt de sprekers voor hun bijdrage en sluit dit agendapunt af.

6 Rondvraag

De voorzitter bedankt alle aanwezigen en de sprekers en sluit de vergadering.



Zorginstituut Nederland

Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor lymfeklierkanker

Sluisgeneesmiddel

Marijke de Vries (Secretaris WAR-CG)
Inge Buitter (Farmaco-economie)

| Van goede zorg verzekerd |

27 mei 2024

Te bespreken indicatie

Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) (Yescarta®) is geregistreerd bij volwassenen met diffuus grootcellig B-lymfoom (**DLBCL**) en hooggradig B-cellymfoom (**HGBL**), dat **recidiveert binnen 12 maanden na of refractair** is voor eerstelijns chemo-immunotherapie.

- Kwaadaardige lymfeklierkankers, zgn non-Hodgkin lymfomen
- DLBCL is meest frequente vorm
- Mediane leeftijd bij diagnose is 70 jaar
- 1625 nieuwe patiënten per jaar
- 60% geneest na 1^e lijns behandeling
- Indicatie gaat om inzet in de **2^e lijn bij een subgroep r/r ≤ 12 mnd**
- **CLAIM: alleen patiënten die in de 2^e lijn in aanmerking komen voor ASCT**

r/r DLBCL (2^e lijn) fit voor ASCT*

Refractair of recidief binnen 12 maanden na 1^e lijns behandeling = r/r ≤ 12 mnd

- Betreft 70% van de patiënten die fit zijn voor ASCT
- Slechte prognose
- Weinig kans op slagen van ASCT, want patiënten zijn niet/weinig chemo-gevoelig

Recidief NA 12 maanden na 1^e lijns behandeling valt buiten de indicatie

- Betreft 30% van de patiënten die fit zijn voor ASCT
- Meer kans op slagen van ASCT

*ASCT=autologe stamceltherapie. Van de r/r patiënten is de helft fit voor ASCT en de andere helft niet

27 mei 2024

3

Behandeling van DLBCL in 2^e lijn

Standaardbehandeling (=SOC)

– A. Voor patiënten die in aanmerking komen voor ASCT (≤ 70 jaar en fit voor ASCT)

- na remissie op chemotherapie (sCT) en
- na voor behandeling met hoge dosis chemotherapie (HDT)
- Poging tot ASCT

– B. voor patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT

- Individueel: trial, 2^e lijns immunochemotherapie, zoals Pola-BR.
- In de 3^e lijn is vervolgens CAR-T een mogelijke behandeling

27 mei 2024

4

Gunstige effecten

In een direct vergelijkende RCT (ZUMA-7): axi-cel vs SOC (incl. autologe stamceltherapie)

- Axi-cel verlengt de overleving t.o.v. SOC na een vervolgduur van 47,2 maanden: een absoluut verschil in sterfte van 7,5%. Dit is klinisch relevant
- Verbetert klinisch relevant de kwaliteit van leven op dag 100 t.o.v. SOC.

Kanttekening: in de SOC-arm kreeg maar 1/3 deel een ASCT en was na een follow-up van mediaan 24,9 maanden meer dan de helft van de patiënten behandeld met een CAR-T. Dit is een logisch gevolg en past bij de inzet van CAR-T in de huidige behandelpraktijk (3^e lijn).

Ongunstige effecten

In een direct vergelijkende studie (ZUMA-7): axi-cel vs SOC (incl. ASCT)

- Geen statistisch significant verschil in ernstige bijwerkingen tussen axi-cel en SOC (resp. 56% vs 46%)
- Axi-cel geeft mogelijk meer ernstige bijwerkingen (zoals cytokine-release-syndroom, encefalopathie) ten opzichte van SOC

Kanttekening: in de SOC-arm kreeg maar 1/3 deel een ASCT en was na een follow-up van mediaan 24,9 maanden meer dan de helft van de patiënten behandeld met een CAR-T.

Stand van Wetenschap en Praktijk

- Claim: Meerwaarde voor patiënten die in aanmerking komen voor ASCT, conform de criteria van de studie (ZUMA-7).
- Uit de resultaten blijkt dat axi-cel een meerwaarde heeft t.o.v. de standaardbehandeling (SOC)
- De beoordeling in de tumorboard zoals nu in de 3^e lijn plaatsvindt, is een vorm van gepast gebruikt waardoor er voldoende vertrouwen is ondanks de in de beoordeling beschreven onzekerheden.
- Daarmee voldoet axi-cel aan de stand van de wetenschap en praktijk voor patiënten die in aanmerking komen voor ASCT

Extra claim beroepsgroep: ook meerwaarde voor patiënten die in de 2^e lijn niet in aanmerking komen voor ASCT, maar wel fit zijn voor CAR-T.

- Onvoldoende data voor waardering relatieve effectiviteit en daardoor geen stand van wetenschap en praktijk

27 mei 2024

7

Volume en verwachte kosten op basis van de vraagprijs van axi-cel (Yescarta®)

3 ^e jaar na opname in verzekerde pakket	Axi-cel
Totaal aantal patiënten die in aanmerking komen (80% MP)	65
Prijs ASCT (niet-geneesmiddelkosten)	€55.836
Vraagprijs axi-cel	€ 327.000
Kosten per patiënt per behandeling*	€ 329.255
Macrokostenbeslag (uitgaven aan axi-cel)	€ 19.409.860
Totale <u>geneesmiddel</u> meerkosten (<i>alleen substitutie geneesmiddel kosten ASCT</i>)	€ 18.846.585

*Kosten inclusief lymfodepletie-chemotherapie en overbruggingstherapie

27 mei 2024

8

Kosteneffectiviteit

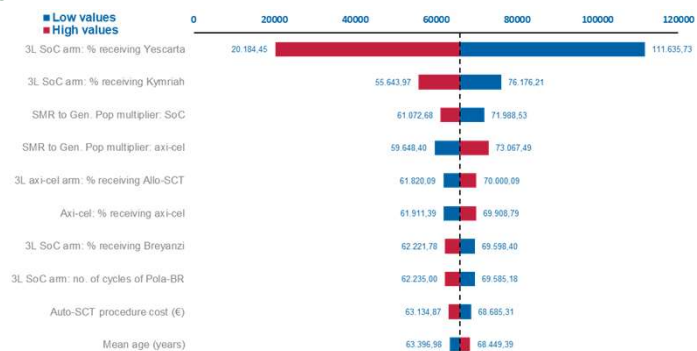
	Registratiehouder	ZINL
Ziektelast	0,60	0,52
Referentiewaarde per QALY	€ 50.000	
Deterministische ICER per QALY	€ 60.844	€ 65.910
Winst in QALYs	1,78	1,63
Percentage QALY winst wat is geëxtrapoleerd	+/- 90%	
Gewenste prijskorting	15%	20%

27 mei 2024

9

Onzekerheid: CAR-T in 3L

Inzet van CAR-T behandeling in de 3^e lijn (dus ná de 2^e lijn) brengt veel kosten met zich mee. Hoeveel CAR-T behandeling in de 3^e lijn wordt gegeven is onzeker en welke kosten en effecten hiermee zijn gemoeid vanzelfsprekend ook. Als hiermee wordt gevarieerd zie je dat dit heel veel invloed heeft op de ICER.



27 mei 2024

10

Als je uitgaat van andere scenario's

Scenario	ICER/QALY	Vershil met base-case ICER/QALY
Relatieve verdeling van de vervolgbehandelingen zoals ingeschat door de klinisch expert (uitgevraagd door reg. houder)	€ 82.820	+36,1%
Relatieve verdeling van de vervolgbehandelingen (bij SoC) o.b.v. IKNL data (2014-2018, CART was toen niet beschikbaar)	€72.202	+18,7%
Tijdshorizon van levensverwachting van de Nederlandse populatie*: 24,2 jaar	€ 71.335	+17,2%
Tijdshorizon van 15 jaar	€ 99.277	+63,2%
Tijdshorizon van 20 jaar	€ 80.086	+31,6%

*Levensverwachting is 81,4 jaar oud

27 mei 2024

11

Conclusie wetenschappelijke weging

- Axi-cel bij DLBCL en HGBL, dat recideert binnen 12 maanden na of refractair is voor eerstelijns chemo-immunotherapie bij fitte volwassenen die in 2L in aanmerking komen voor ASCT voldoet aan de SWP en heeft een meerwaarde ten opzichte van SOC (incl. ASCT)
- Meerkosten van 18,8 miljoen per jaar
- Axi-cel is niet kosteneffectief bij een referentiewaarde van € 50.000 per QALY (ICER: € 65.910)

27 mei 2024

12

Overige overwegingen

- Het gaat om een indicatie uitbreiding van een bestaand middel: van de 3L naar de 2L
- Sinds de vergoeding van axi-cel is er €65,5 miljoen gedeclareerd aan axi-cel volgens de GIP databank. Wellicht een overschatting omdat dit is gebaseerd op de lijstprijs
- Nederlandse ziekenhuizen zijn bezig met het uittesten van eigen CAR-T producten wat de prijs naar verwachting zal verlagen
- In december 2023 is een artikel uitgebracht waar de kosteneffectiviteit van axi-cel is onderzocht vanuit een Amerikaans gezondheidszorgperspectief: ICER = \$684.255 per QALY. Er bestaat nog onzekerheid over de daadwerkelijke kosteneffectiviteit van axi-cel

Inspreken Yescarta 2e lijn, ACP 3 mei 2024

Dank voor de gelegenheid om in te spreken vanuit patiënten perspectief op het dossier voor pakketopname van Axi-cel (Yescarta) voor de 2^e lijn voor hooggradig B-cel lymfoom (HGBL) of diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL). Ik doe dit vanuit patiëntenvereniging Hematon en de koepelfederatie NFK.

Mijn studenten aan de universiteit Utrecht gaf ik voor presentaties vaak mee dat ze niet bij de schepping hoefden te beginnen. Toch ga ik graag met u terug in de tijd, maar naar nog niet zo lang geleden, begin deze eeuw, waar rond de 40% van de patiënten met agressief nonHodgkin lymfoom een 5-jaar overleving bereikten na behandeling met een cocktail van chemotherapie (CHOP). De introductie van immuuntherapie met het antiCD20 Rituximab gaf een forse stijging in de overleving tot ruim 60%. Ben je 2 jaar na de behandeling met R-CHOP ziektevrij, dan is je levensverwachting vrijwel gelijk aan de normale Nederlandse populatie. Ikzelf mag me tot die groep rekenen toen ik als celbioloog, die onderzoek deed naar chemoresistent lymfoom bij dieren, zelf geconfronteerd werd met DLBCL bijna 8 jaar geleden en effectief behandeld ben met R-CHOP. We staan nu aan de vooravond van opnieuw een majeure stap in de behandeling van DLBCL waarbij de genezingskansen wellicht van 60 naar 80% gaan. Geen klein bier dus, daar houden we binnen de hemato-oncologie niet van, en opnieuw dankzij een vorm van immuuntherapie, CAR-T.

Wat is het geval. Tot voor kort waren je kansen om te genezen van DLBCL dus zo'n 60%. Maar reageerde je niet (refractair) of kwam er binnen een jaar een recidief dan was je echt de 'sjaak'. De kans om te overleven, ondanks een vervolgbehandeling met belastende hoge doses chemo, was ongeveer een half jaar. Dat kon significant worden opgerekt met een stamcel transplantatie naar ruim 2 jaar, maar die behandeling is behoorlijk zwaar, hoge doses chemo en langdurige ziekenhuis opname vanwege de enorme risico's op infectie.

In de voorliggende casus is die laatste therapie vergeleken met de CAR-T therapie met indrukwekkende resultaten. Nu zult u wellicht zeggen, is dat niet wat overdreven, immers we zien slechts 7% toename in overall survival. Maar die 7 % is een ernstige onderschatting van het verschil, 50% van de patiënten in de controle arm kreeg na recidief op de SCT alsnog een CAR-T behandeling terwijl dat andersom nauwelijks voorkwam. De betrouwbaarheid van de OS data op de controle arm lijkt me daarom gering en een grove overschatting, althans ik zou dat wetenschappelijk kwestieus vinden. De event free survival laat een veel duidelijker verschil tussen ASCT en CART zien en daarnaast is er ook verschil in kwaliteit van leven en een groot verschil in belasting voor de patiënt waarbij die data allemaal gunstig wijzen ten faveure van CAR-T.

Met de voorliggende data stel ik mezelf echt de vraag wat voor argumenten er farmaceutisch zouden zijn om patiënten eerst een stamceltransplantatie te geven als de kans groot is dat ze alsnog een CAR-T moeten ondergaan, waarbij de conditie door de SCT al minder is en de kwaliteit van te transfacteren T-cellen ook minder. Kan je dat deze patiënten wel

aandoen? Voor de patiënt, maar ook voor de belasting van het zorgsysteem is het toch aantrekkelijker om 1 keer door een belastende procedure te moeten gaan dan 2 keer. Daar komt nog bij dat de fitheid voor SCT gezien de hoge dosis chemo echt hoger moet zijn dan voor de veel mildere lymfodepletie die nodig is voor CAR-T. Het liefst zien we ook fitheid voor CAR-T als selectie criterium voor CAR-T. Toch een beetje raar als je voor CAR-T behandeling fit moet zijn voor de veel zwaardere SCT!

Vanuit de patiëntenvereniging is de farmaco-economische paragraaf altijd moeilijker te begrijpen. We zijn ons echter terdege bewust van het feit dat budgetten niet eindeloos zijn en dat daar goed naar gekeken moet worden. Als het gaat om gepast gebruik, van deze eenmalige behandeling, vinden we het terecht dat er voor het ingaan van het traject goed gekeken wordt door de landelijke tumor board of het realistisch is voor de individuele patiënt. Wel moet de mening van die patiënt hierin worden meegewogen, die om allerlei redenen ook mag afzien van verdere behandeling. In de praktijk blijkt ongeveer de helft van de CART patiënten door de tumorboard te worden afgewezen, het resultaat is dat de uitkomsten in Nederland significant beter zijn dan in ons omringende landen waar deze selectie in veel mindere mate plaats vindt. Wij vinden dit uitlegbaar aan patiënten.

Als het gaat om kosten vinden we dat er rekening moet worden gehouden met het feit dat bij een CAR-T behandeling in de 2^e lijn gekeken moet worden naar de gezamenlijke kosten die nu nog gemaakt worden door de combinatie van 2^e lijn SCT en 3^e lijn CAR-T. Bij de berekeningen wordt uitgegaan van de ziektelast, immers hoe hoger de ziektelast hoe meer we bereid zijn om uit te geven, en dus een hogere referentiewaarde voor de maximale meerkosten per QALY. De ziektelast voor de hele groep DLBCL patiënten is dankzij verbeteringen in behandeling nu 0.52, met een gemiddelde 50% overleving van ruim 9 jaar. Intuïtief roept dat bij mij de vraag op of de 40% patiënten die de 'sjaak' zijn door een refractair of een snel recidief ziektebeeld hier niet het slachtoffer zijn van het geweldige succes in de 60% gecureerde patiënten. Immers, hun proportionele shortfall komt heel anders uit als je rekent met 0,5 – 2 jaar overleving na respectievelijk chemo en SCT ten opzichte van 30-50% curatie na CAR-T. Dat zou betekenen dat voor de groep refractair binnen 12 maanden na de 1^e lijn, waar we het hier over hebben de ziektelast voor hoger is.

Tot slot, in het belang van de patiënt, hopen we op een uitspraak van de ACP die het snel om de tafel gaan van ministerie en farmaceut voor prijsonderhandelingen bevordert en spreken de wens uit dat dit tot een wellicht ongebruikelijk snel resultaat zal leiden, wederom in het belang van de patiënt. De kwaliteit van de sluis zit hem ook in het regelmatig open- en dichtgaan van tegenover liggende deuren.

Jan Mol, PhD

Disclosures of commercial support - MJ Kersten



Name of Company	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speaker's Bureau	Scientific Advisory Board*	Other*,#
Kite/Gilead	X*					X*	X*
Novartis						X*	X*
Celgene/BMS						X*	X*
Miltenyi Biotec						X*	
Roche							X*
Adicet Bio						X*	
Galapagos						X*	

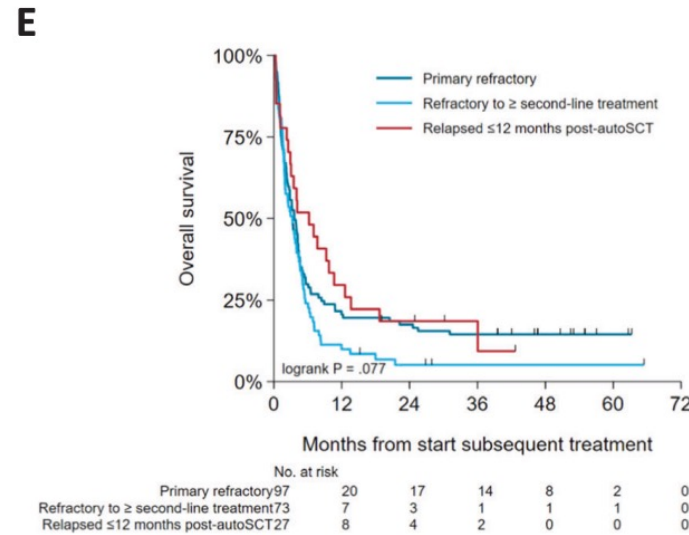
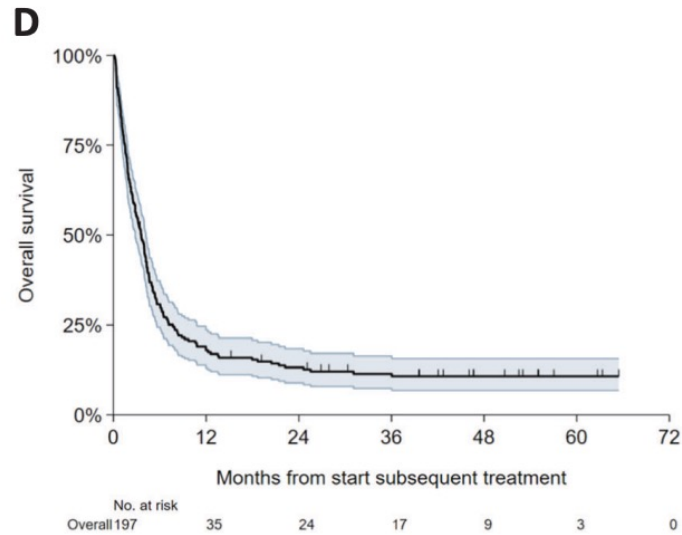
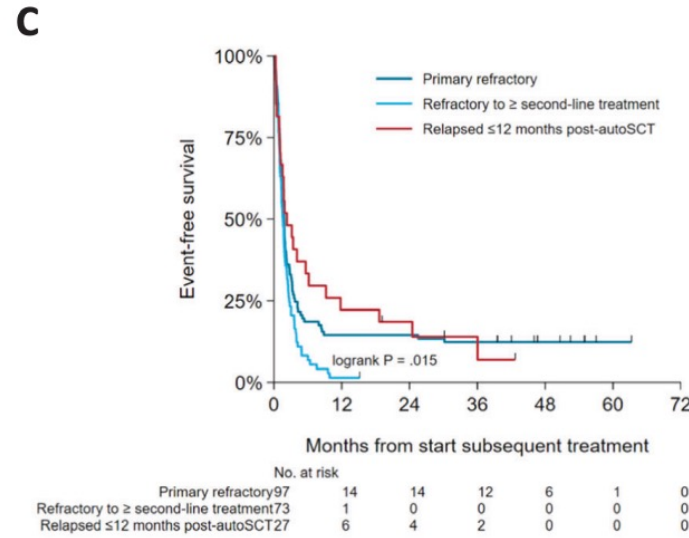
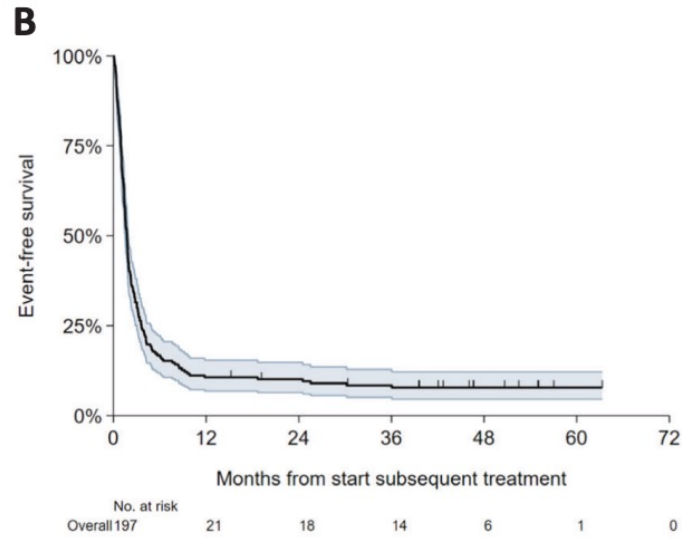
*To institution

#Travel support and/or financial compensation for presentations (to institution)

Belangrijkste punten vanuit de beroepsgroep

- M.b.v. **NKR data** kunnen we (met extra data verzameling) heel betrouwbaar:
 - de controle-arm van studies simuleren o.b.v. real world data
 - De budget impact van een nieuwe te vergoeden behandeling inschatten
- M.b.v. de **landelijke tumorboard** kunnen we:
 - Door centrale aanmelding en beoordeling indicatie doelmatig CAR T-celtherapie inzetten
 - De effectiviteit en toxiciteit van deze nieuwe behandeling monitoren
- Er is een populatie patiënten, m.n. >70 jaar die niet 'autoSCT fit' zijn maar wel 'CAR T fit'
 - In de ZUMA-7 studie werden patiënten tot 80 jaar geïnccludeerd
 - Patiënten >65/70 jaar hebben zeker zo groot voordeel van CAR T:
 - Ze hebben zeker zo goede uitkomst na CAR T
 - Ze doen het nog slechter in de controle-arm dan patiënten <65 jaar → nog hogere unmet need

'Real world SCHOLAR-1' studie o.b.v. NKR data



- All patients with LBCL diagnosed 2014-2018 (n=6899)
- Primary refractory disease or relapse ≤12 months (n=197)
- Received 2nd line treatment



Hoe is commerciële CAR T-cel behandeling geregeld in NL?

- CAR T-cel tumorboard is opgericht in Mei 2020 (zodra axi-cel werd vergoed voor DLBCL 3^e lijn)
- Doelen: toegankelijke en gelijkwaardige zorg (delen expertise); doelmatig gebruik
- 2x per week online indicatiebespreking, centrale verwijzing
- Alle CAR T-centra + enkele perifere centra zijn vertegenwoordigd



**HOOFDDOEL TUMORBOARD IS OM KWALITEIT VAN CAR T-CEL
BEHANDELING VOORTDUREND TE VERBETEREN**



Multicenter CAR T expert team

- Patient selectie
- Nationale richtlijnen
- Best practices

Infrastructuur voor nationaal register (Follow that CAR)

- Klinische data
- Biobank data
- Patient reported outcomes



Resultaten

Flowchart van alle verwezen patiënten (1 Mei 2020 - 1 Mei 2022)

Ineligible: N=90^b (36%)

- N=41 Rapid progression
- N=3 Performance status ≥ 3
- N=2 Performance status ≥ 2 + comorbidity^c
- N=6 CNS localization
- N=17 No LBCL
- N=10 <2 systemic lines of therapy
- N=8 No relapse or refractory disease
- N=3 Other^d

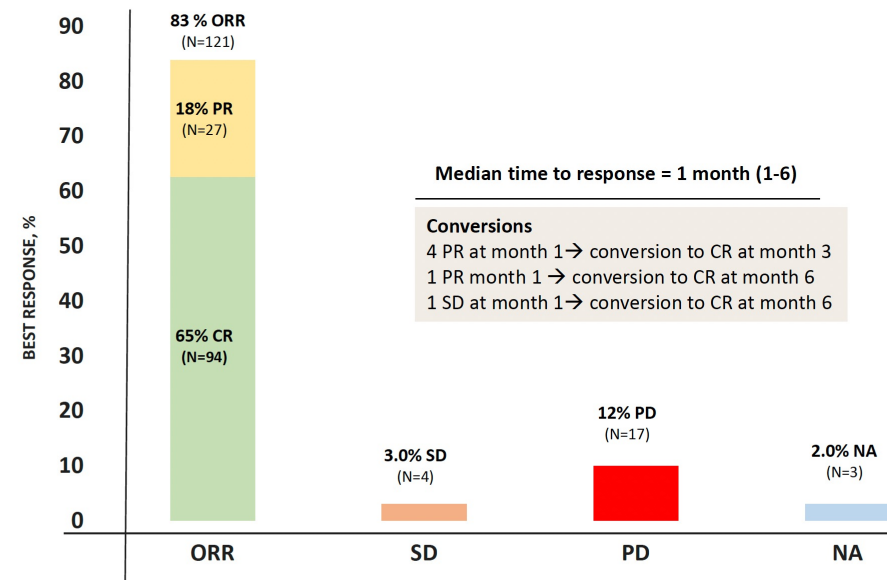
Leukapheresis only: N=15 (15/160 =9%)

- N=8 Rapid progression
- N=1 CNS localization
- N=2 No relapse or refractory disease
- N=1 Fludarabin neurotoxicity
- N=1 Uncontrolled infection
- N=1 Development of Acute Myeloid Leukemia
- N=1 CAR T production failure

Referred patients to
Tumorboard
N= 250^a

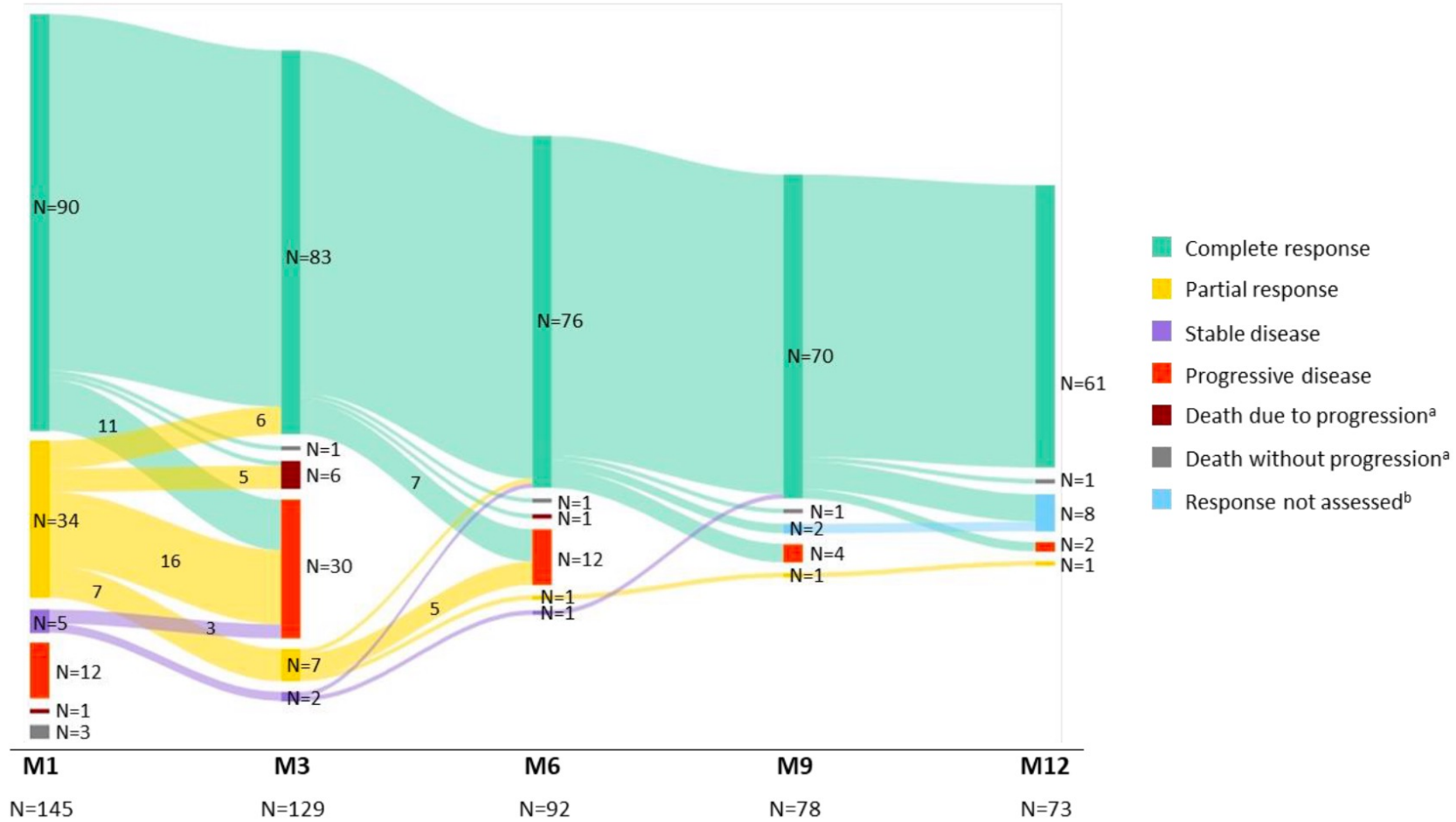
Apheresis
completed
N= 160 (64%)

CAR T Infused
N=145 (58%)



Resultaten

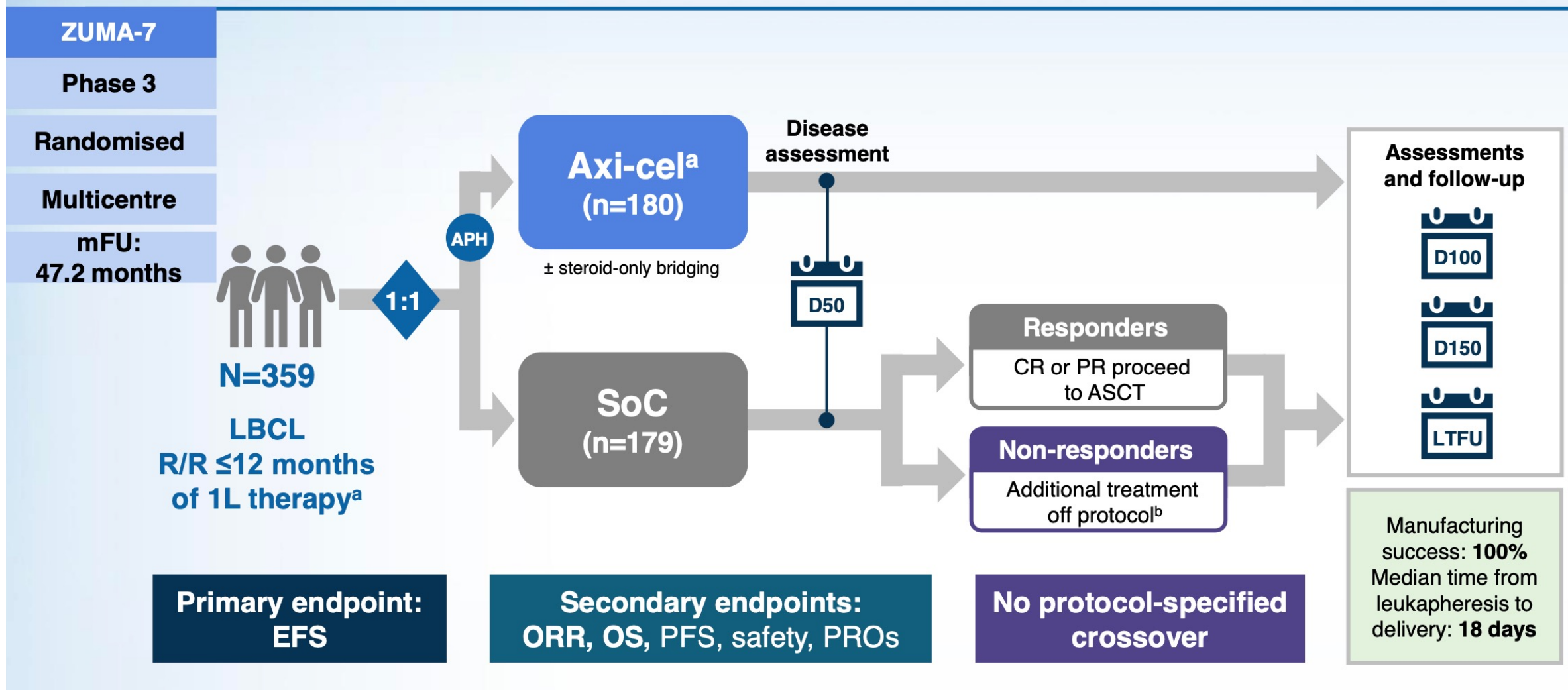
Respons in de tijd



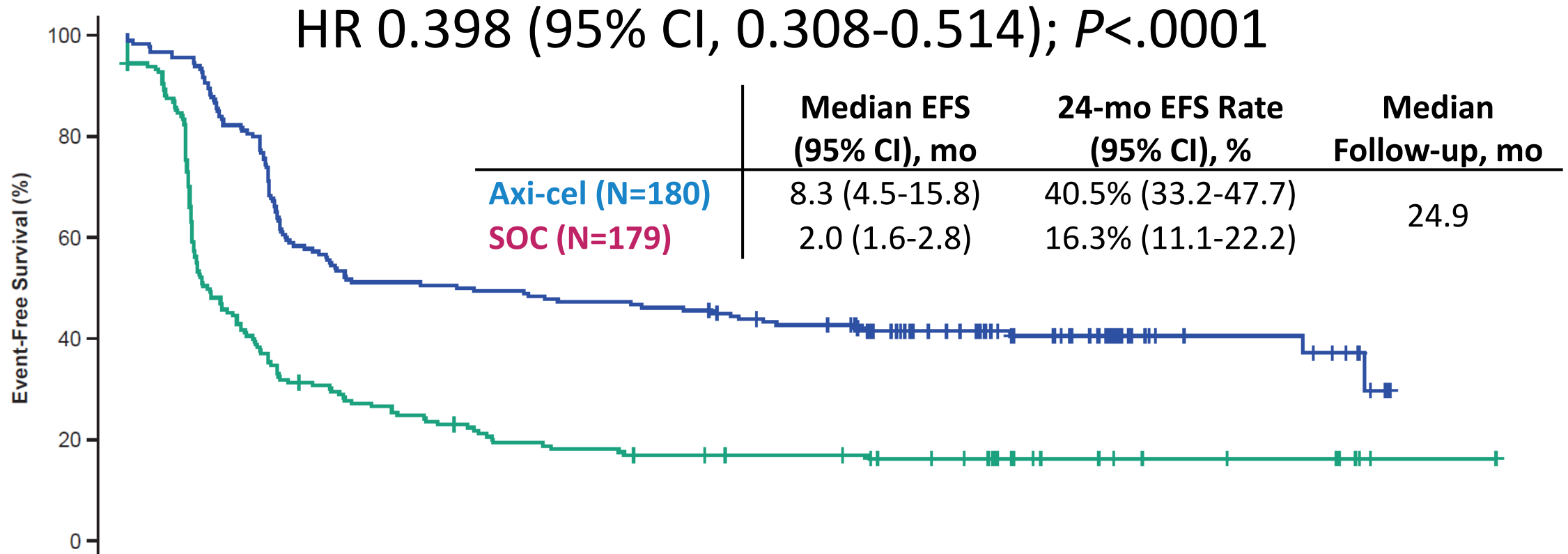
^a Before response assessment

^b Too short follow-up

Study design ZUMA-7 studie



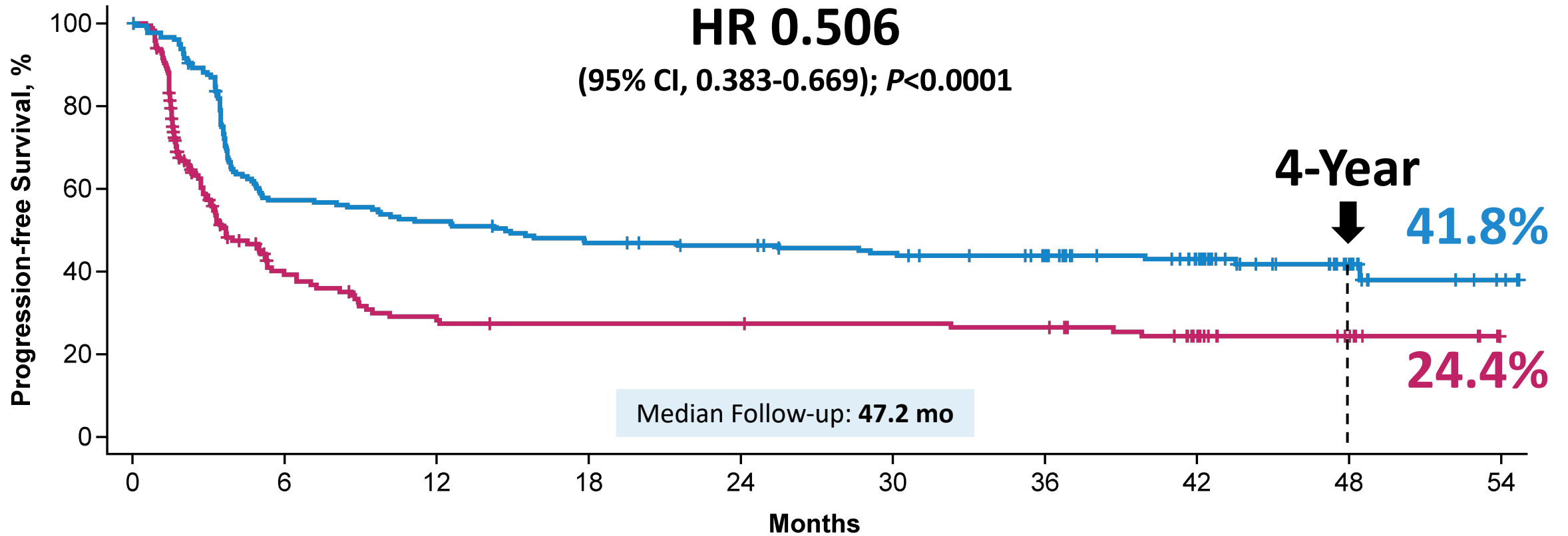
Primary EFS Endpoint: Axi-cel is Superior to SOC



- Only 36% of patients on the SoC arm could proceed to autoSCT, mostly due to lack of response
- 57% of patients on the SoC arm received CAR T in the 3rd line
- Patients on the axicel arm had faster recovery of QoL

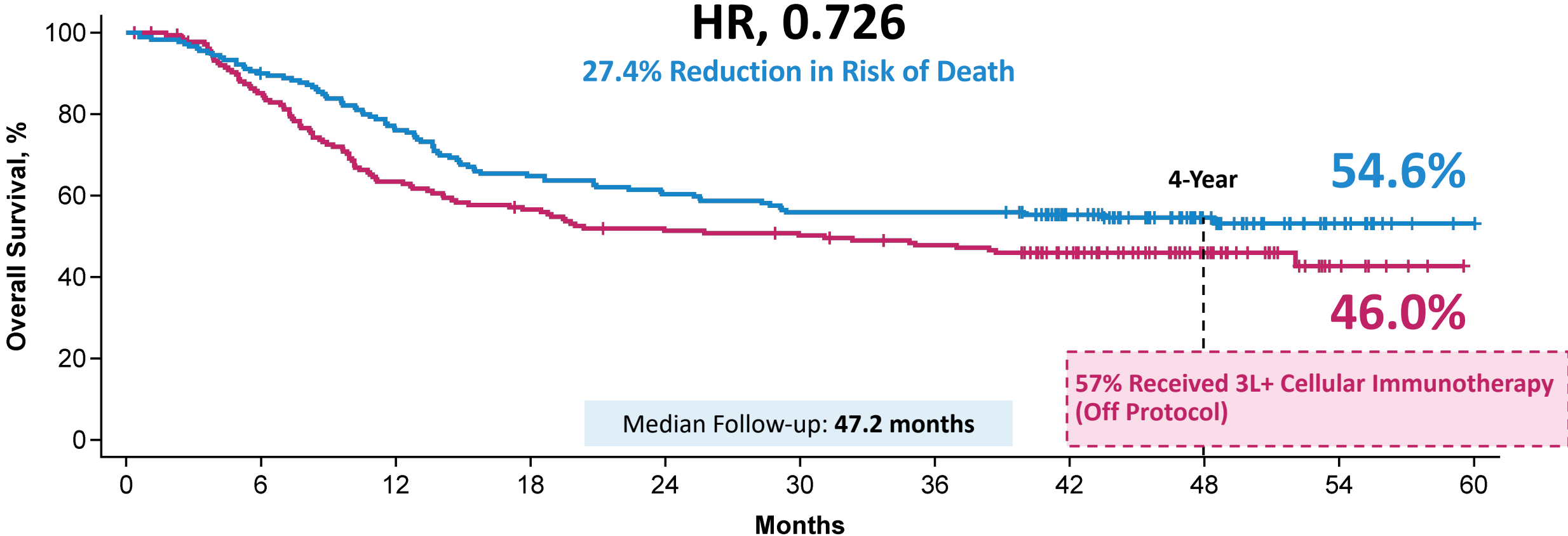
7 28 29 30 31 32 33 34
 2 12 10 6 0
 6 6 6 3 1 1 1 0
 Locke, NEJM 2022;38:640-654

PFS ZUMA-7 4 year update (investigator assessed)



No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Axi-Cel	180	100	91	81	77	71	63	45	22	3	
SOC	179	47	33	31	31	30	29	18	8	0	

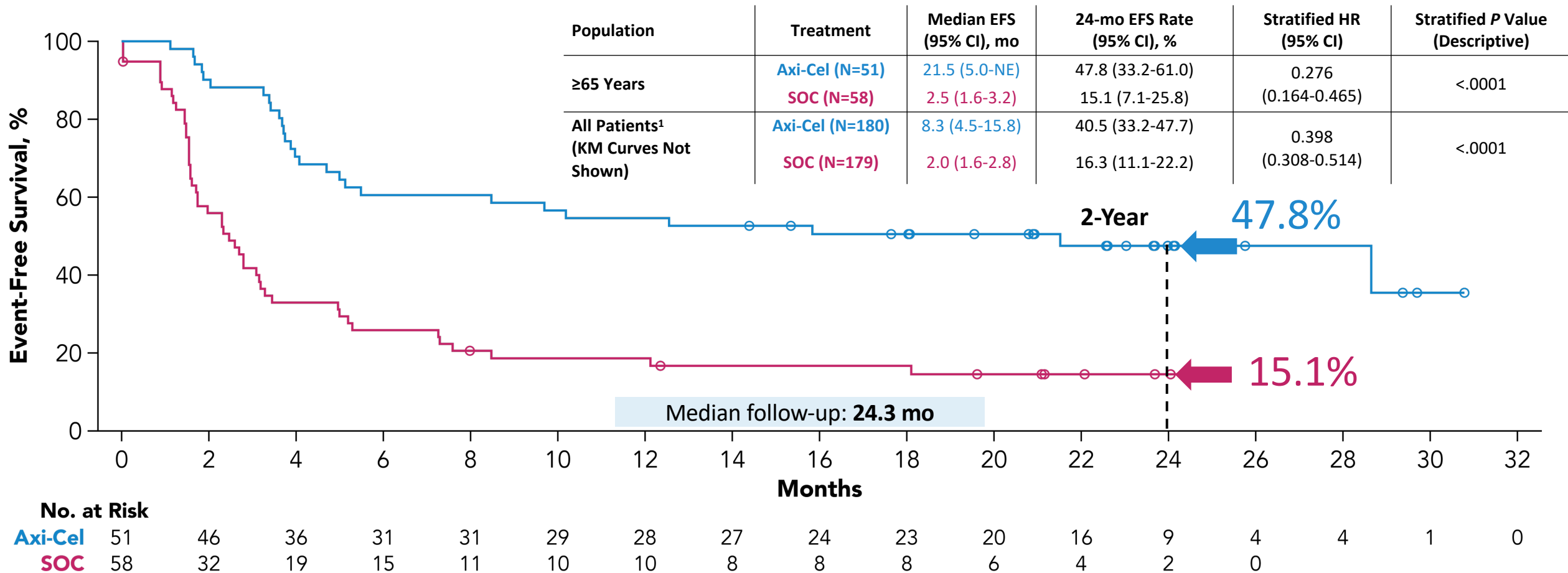
Axi-Cel Improves Overall Survival Versus Standard of Care



- 57% (n=102/179) of SOC patients received subsequent cellular immunotherapy (off protocol)
- Despite the increased survival in the SOC arm versus historical studies, axi-cel increased survival over SOC^{1,2}

What about elderly patients?

ZUMA-7: EFS in Patients Aged ≥ 65 Years



- Kaplan-Meier estimates of the 24-month EFS rates were higher for axi-cel than for SOC (47.8% vs 15.1%, respectively)

1. Locke FL, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:640-654.

Axi-cel, axicabtagene ciloleucel; EFS, event-free survival; HR, hazard ratio; KM, Kaplan-Meier; mo, month; NE, not evaluable; SOC, standard of care.

ALYCANTE study: axicel in patients not intended for ASCT

Inclusion criteria:

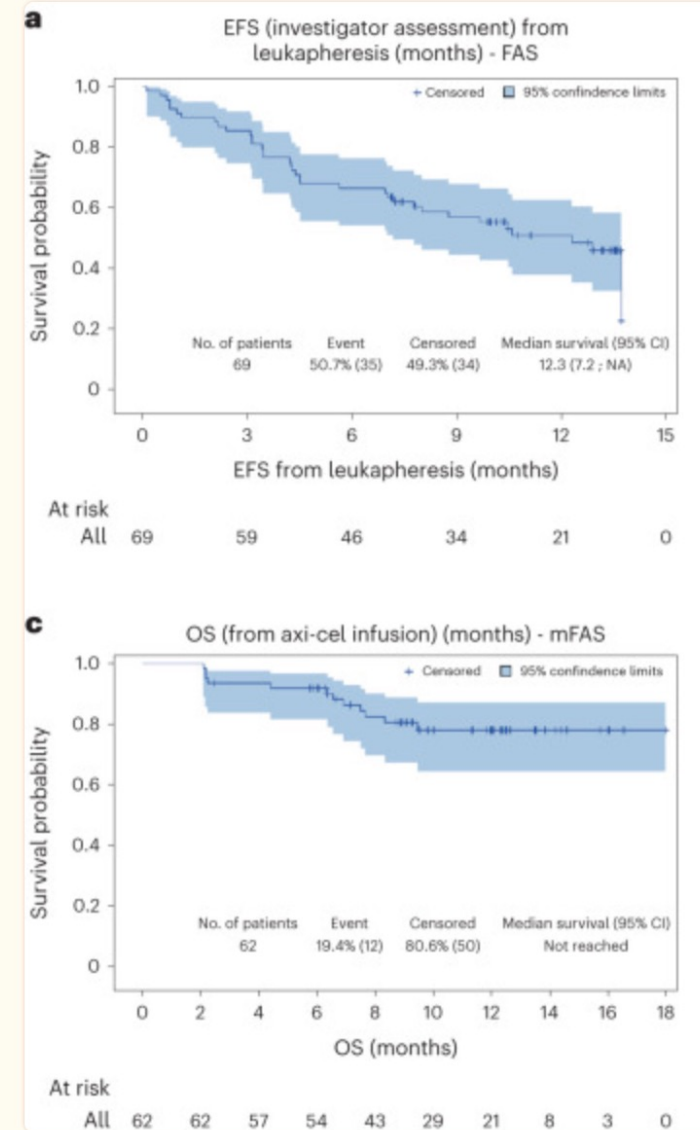
- R/R DLBCL to 1 line (anthracycline + CD20)
- No ASCT intended:
 - ≥ 65 years
 - High HCT-CI ≥ 3
 - Prior ASCT

Patient characteristics:

- N=69 patients enrolled, 62 infused
- Median age 79 yrs (49-81)
- 55% primary refractory disease

Results:

Best ORR 90%, CMR 79%



PILOT study: lisocel in patients not intended for ASCT

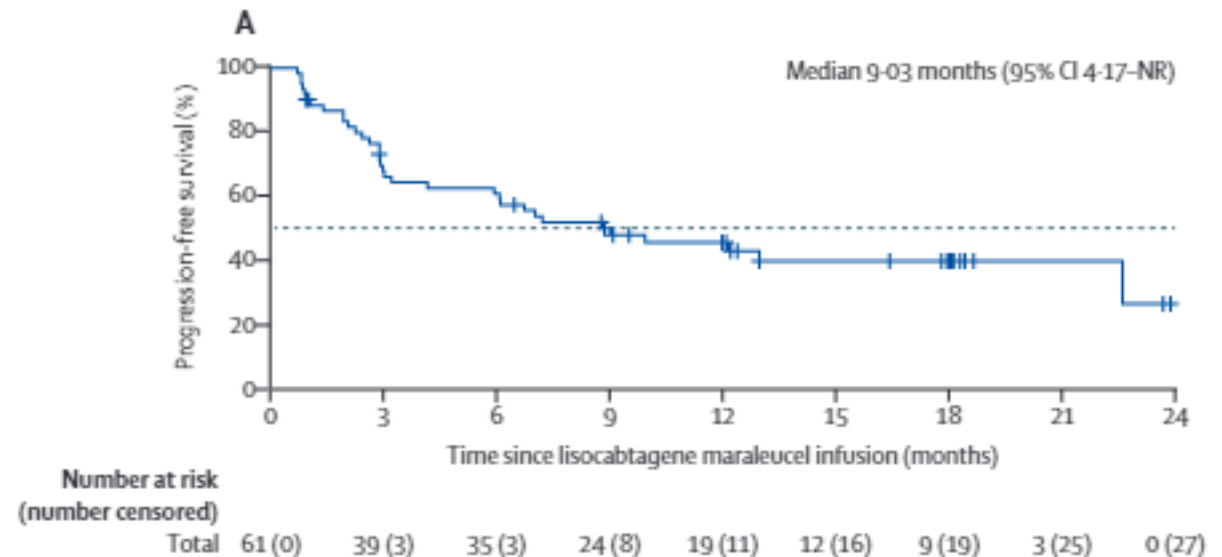
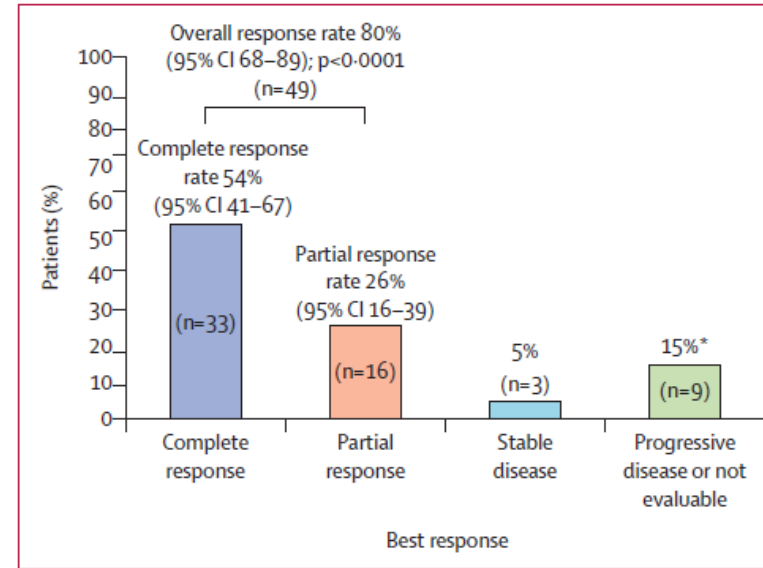


Inclusion criteria:

- R/R DLBCL to 1 line (anthracycline + CD20)
- No ASCT intended:
 - ≥ 70 years
 - WHO PS = 2
 - DLCO $\leq 60\%$
 - LVEG $\leq 50\%$
 - EGFR ≤ 60 ml/min

Patient characteristics:

- N=74 patients enrolled, 61 infused
- Median age 74 yrs
- N=16 WHO PS =2
- N=33 primary refractory disease
- N=13 relapsed < 12 months



2^e lijn CAR T eligible,
autoSCT eligible
~70/jaar

2^e lijn CAR-T eligible,
niet-ASCT eligible
~18/jaar

**Volwassenen gediagnosticeerd met
DLBCL, tFL of PMBCL in NL 2014-2018**
N = 6899 ~ 1380/jaar

1^e lijnsbehandeling
(incl CD20 Antistof en anthracycline)
N = 5464 ~ 1093/jaar

'Early R/R' ≤12 mnd en 2^e lijns behandeling
N = 527 ~ 105/jaar

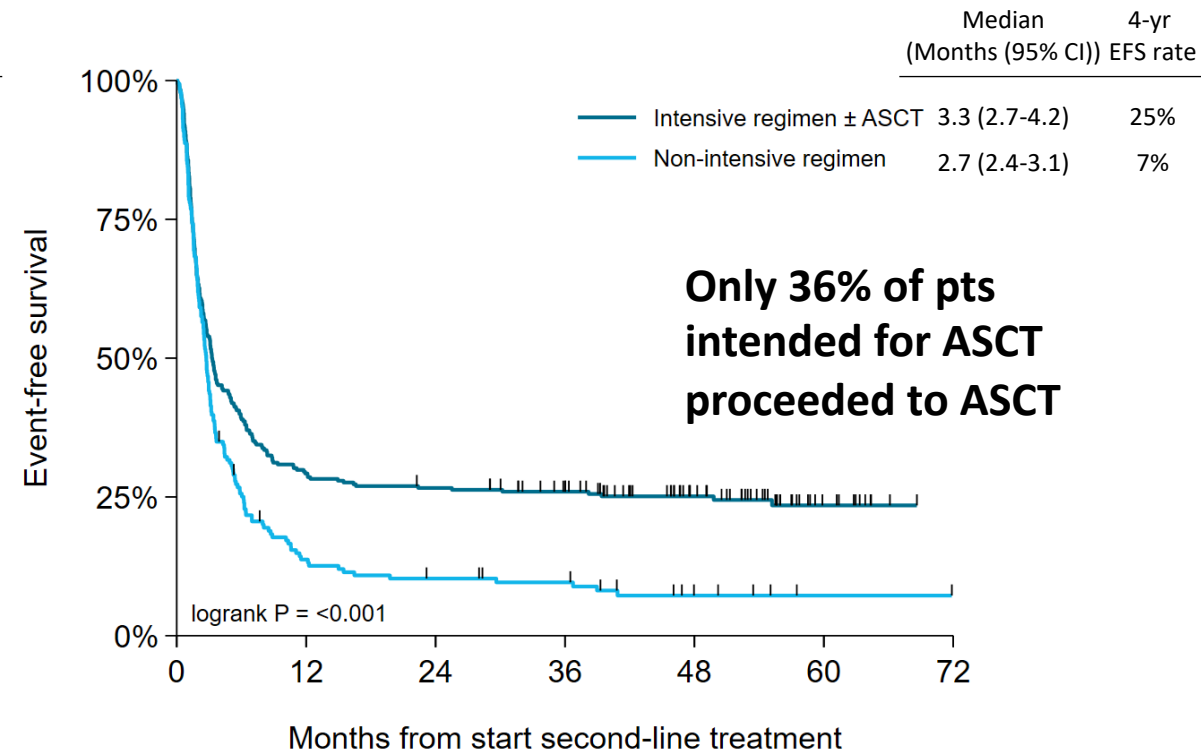
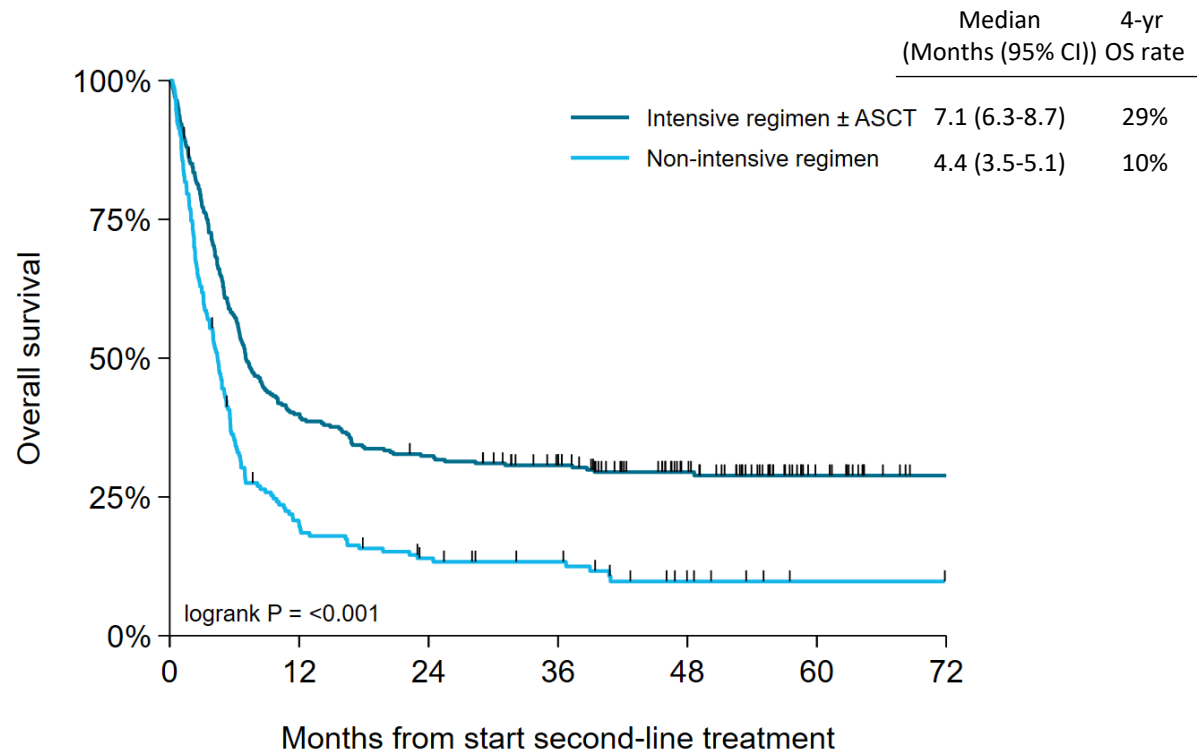
Intensieve behandeling
N = 308 ~ 62/jaar

ASCT
N = 111 (36%) ~ 22/jaar

Niet-intensieve behandeling
N = 186 ~ 37/jaar

CAR-T
N = 33

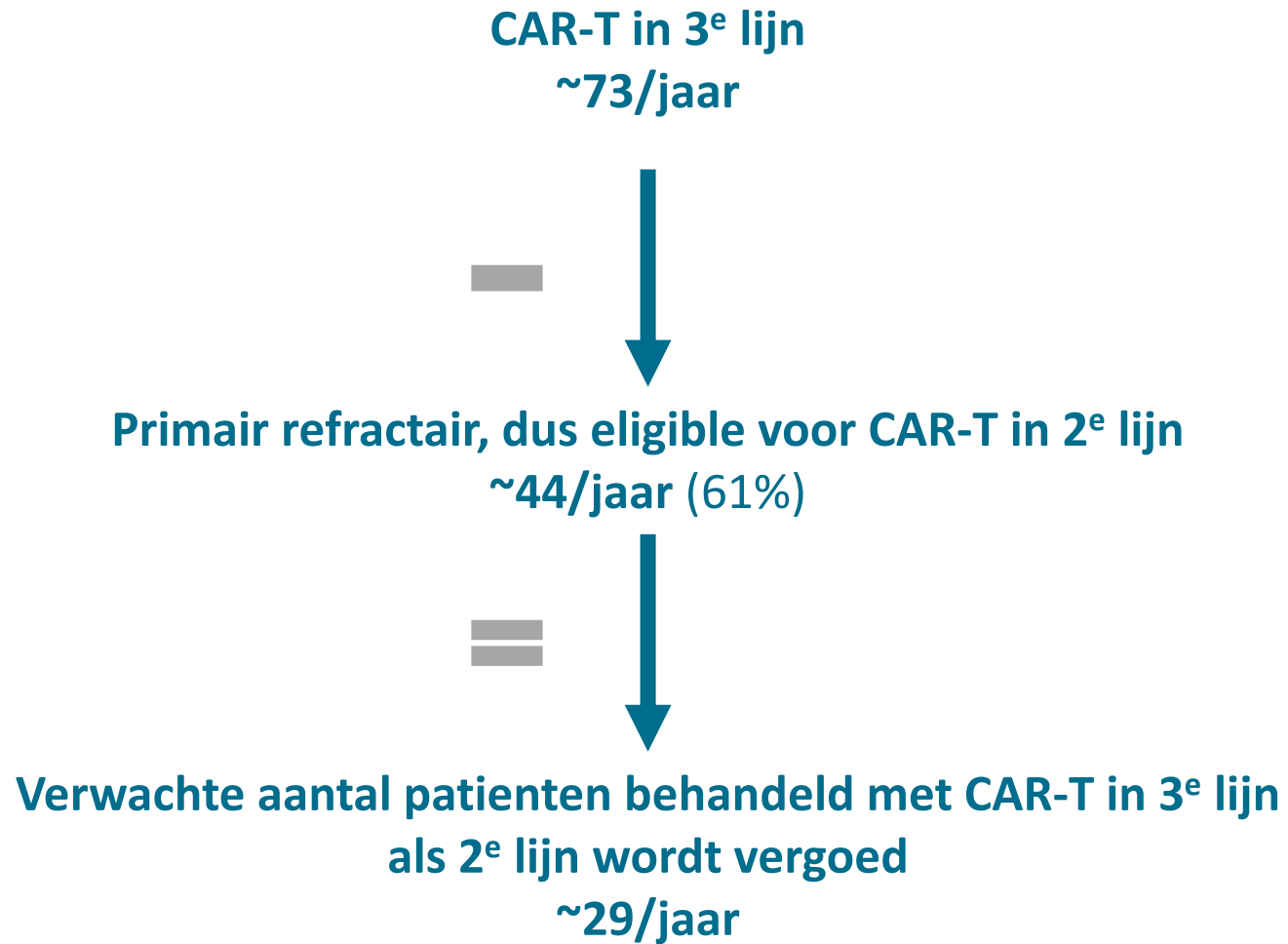
Overall survival (OS) and event-free survival (EFS) of patients with early R/R DLBCL from start of 2nd line treatment with an intensive regimen ± ASCT or a non-intensive regimen



	No. at risk						
	0	12	24	36	48	60	72
Intensive regimen ± ASCT308	122	97	80	49	15	0	
Non-intensive regimen186	36	22	17	6	1	0	

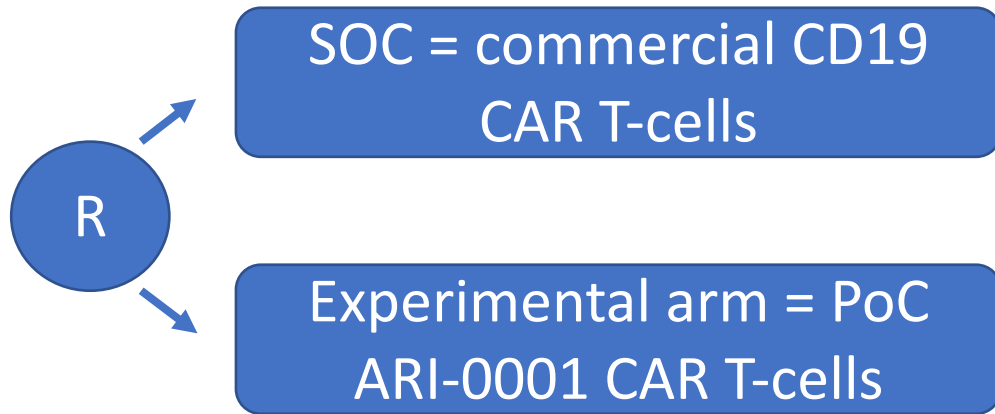
	No. at risk						
	0	12	24	36	48	60	72
Intensive regimen ± ASCT308	90	80	67	41	10	0	
Non-intensive regimen186	24	17	14	5	1	0	

CAR-T vergoeding in 2^e lijn zal leiden tot minder CAR-T behandeling in de 3^e lijn



HOVON161 study: better, faster and... cheaper CARs!

Point-of-care CAR T-cell production

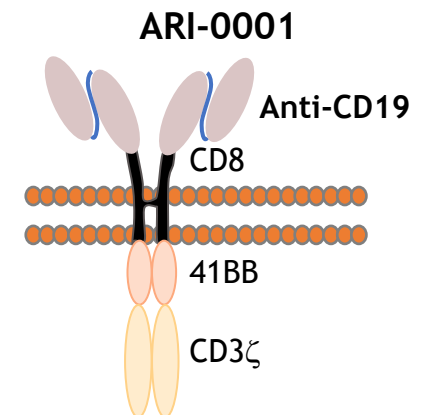
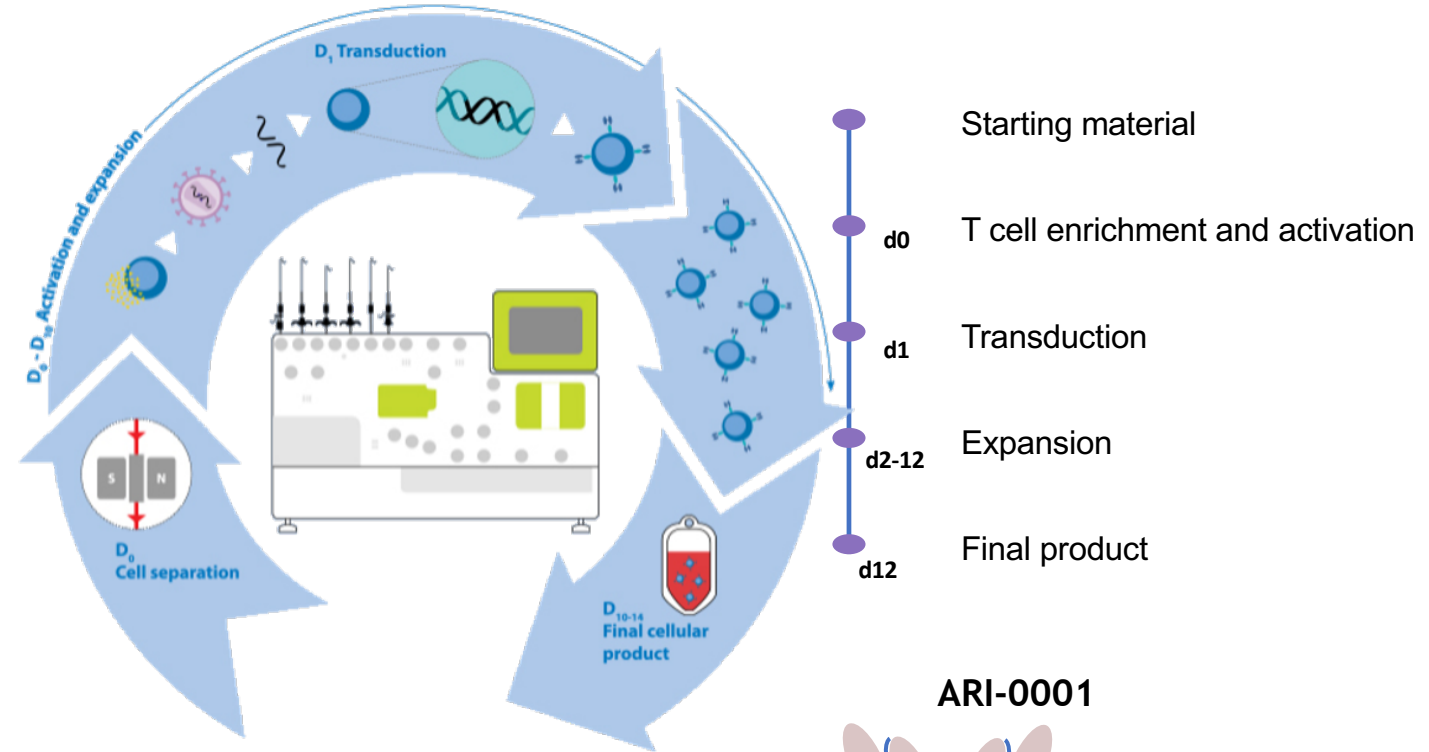


Improvement in Quality

- Fresh in - fresh out
- Optimized production process
- Transparency in ATMP specs

Improvement in Logistics

- Vein-to-vein time 7-12 days



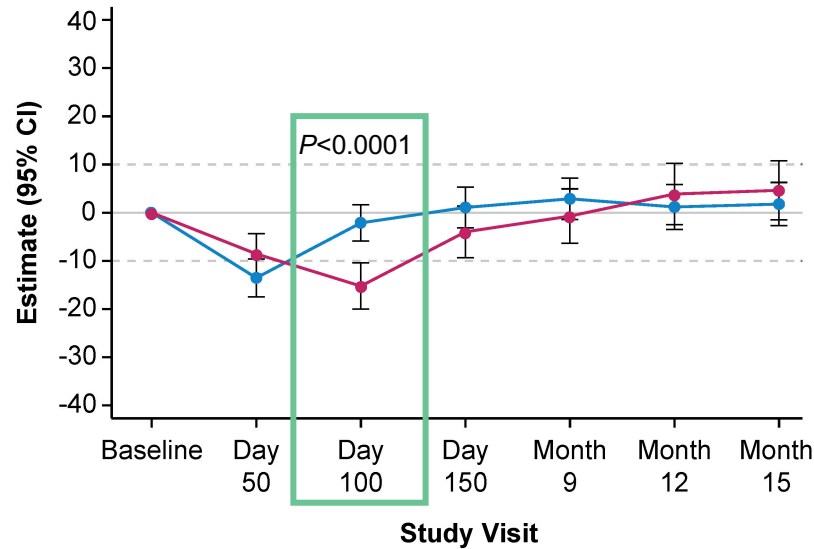
Belangrijkste punten vanuit de beroepsgroep

- M.b.v. NKR data kunnen we (met extra data verzameling) heel betrouwbaar:
 - de controle-arm van studies simuleren o.b.v. real world data
 - De budget impact van een nieuwe te vergoeden behandeling inschatten
- M.b.v. de landelijke tumorboard kunnen we:
 - Door centrale aanmelding en beoordeling indicatie doelmatig CAR T-celtherapie inzetten
 - De effectiviteit en toxiciteit van deze nieuwe behandeling monitoren
- Er is een populatie patiënten, m.n. >70 jaar die niet 'autoSCT fit' zijn maar wel 'CAR T fit'
 - In de ZUMA-7 studie werden patiënten tot 80 jaar geïnccludeerd
 - Patiënten >65/70 jaar hebben zeker zo groot voordeel van CAR T:
 - Ze hebben zeker zo goede uitkomst na CAR T
 - Ze doen het slechter in de controle-arm dan pts <65 jaar → hogere unmet need →
 - **Mogelijkheid voor Voorwaardelijke Toelating/HemDAP?**

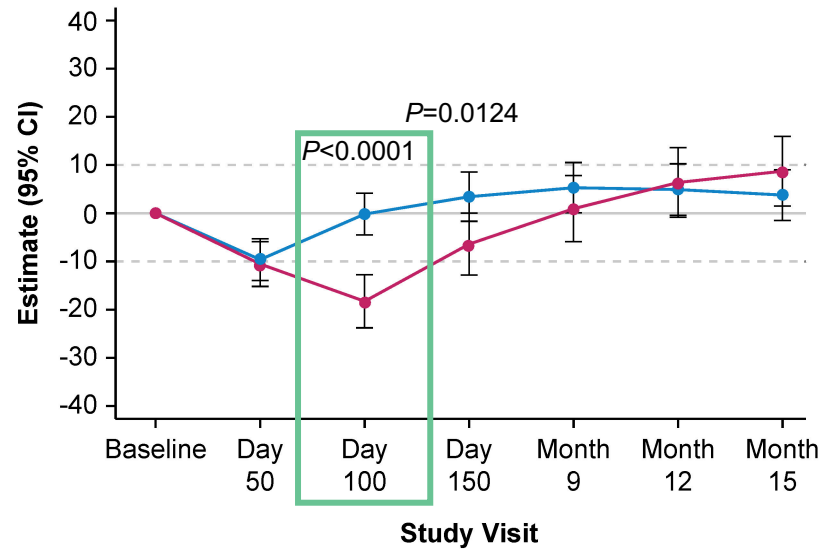
Back up slides

Change From Baseline for Prespecified PRO Endpoints

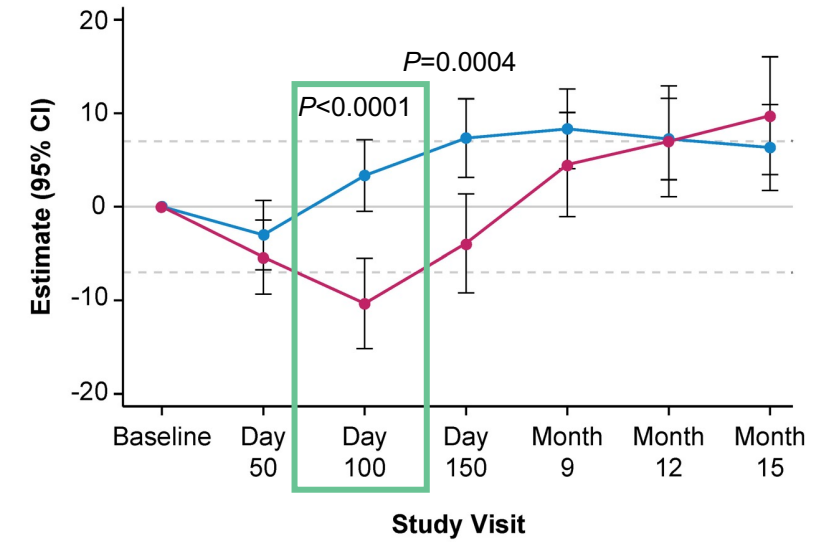
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning



EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL



EQ-5D-5L VAS



Axi-cel 164 163 146 109 88 79 67
SOC 131 126 64 56 40 33 26

Axi-cel 165 163 146 110 88 79 67
SOC 130 125 62 56 40 33 26

Axi-cel 165 163 145 110 88 80 67
SOC 129 126 65 56 40 32 26

For patients in the QoL analysis set treated with axi-cel versus SOC, there was a statistically significant and clinically meaningful difference in mean change of scores from baseline at Day 100 in favor of axi-cel on all prespecified PRO domains

Evaluated via mixed-effect model with repeated measures. Statistical significance and clinical meaningfulness coincide for all except for EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL at Day 150, which was less than a 10-point change (9.8).

Study design ZUMA-7, TRANSFORM, BELINDA



	ZUMA-7 N=359	TRANSFORM N=184	BELINDA N=322
Product/ costimulation	Axi-cel CD28	Liso-cel 41BB	Tisa-cel 41BB
T-cell selection	No	Yes; CD4:CD8 1:1	Yes
LD chemo	Flu 30 mg/m ² ; cyclo 500 mg/m ²	Flu 30 mg/m ² ; cyclo 300 mg/m ²	Flu 25 mg/m ² ; cyclo 250 mg/m ²
CAR T dose	2x10 ⁶ CAR T/kg	1x10 ⁸ CAR T	0.6-6x10 ⁸ CAR T, median 2.9x10 ⁸
Apheresis	After randomization	Before randomization	Before randomization
Inclusion criteria	R/R within 12 mo of completion front line	R/R within 12 mo of initial response	R/R within 12 mo of last dose
Bridging	No (only steroids)	Yes	Yes
Cross-over on study	No	Yes	Yes

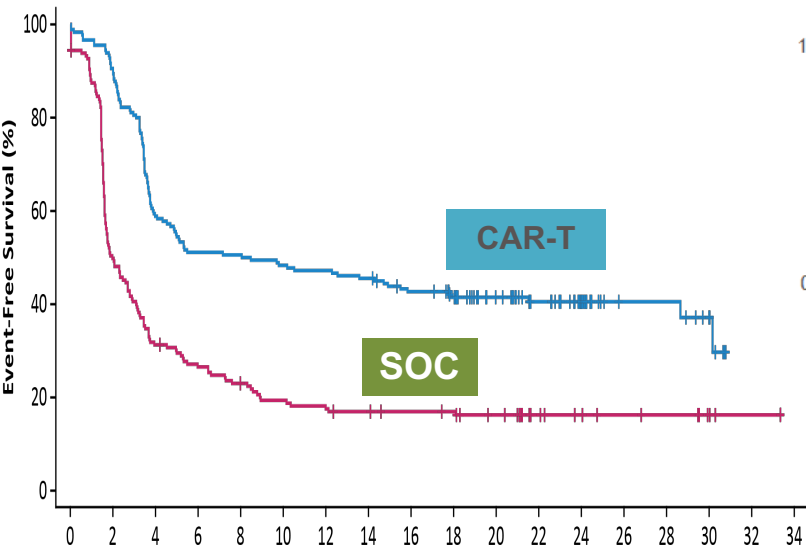
Results ZUMA-7, TRANSFORM, BELINDA



Soc ARM	ZUMA-7 N=179	TRANSFORM N=92	BELINDA N=162
Salvage	2 nd line CIT	2 nd line CIT	2 nd line CIT, 3 rd line allowed
ASCT performed	36%	47%	33%
ORR/CR%	50/32%	48/39%	43/28%
Cross-over to CAR	56% (off study)	63%	51%

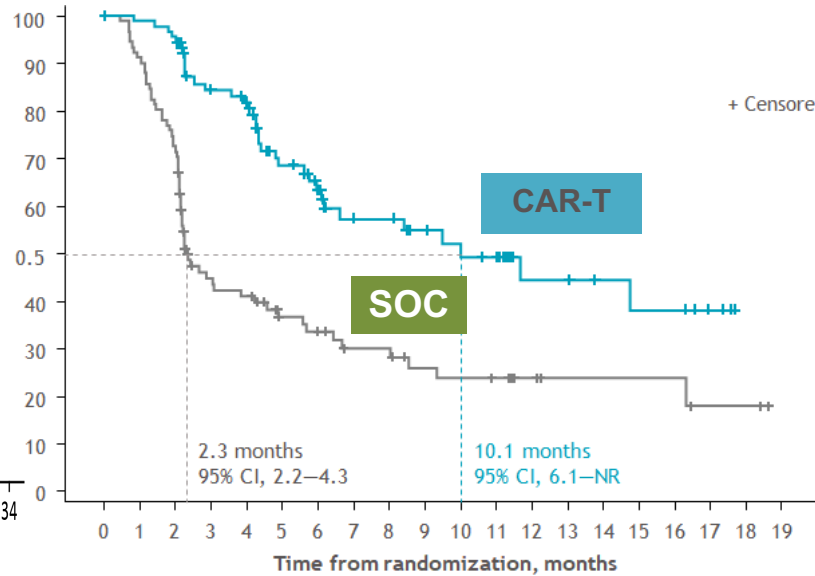
CAR T arm	ZUMA-7 N=180	TRANSFORM N=92	BELINDA N=160
Bridging	Steroids only	63% bridging	83% (36% 1 cycle; 47% ≥2 cycles)
CAR T infused	94%	98%	96%
ORR/CR%	83/56%	86/66%	46/28%
Cross-over to SCT			

Event-Free Survival ZUMA-7, TRANSFORM and BELINDA



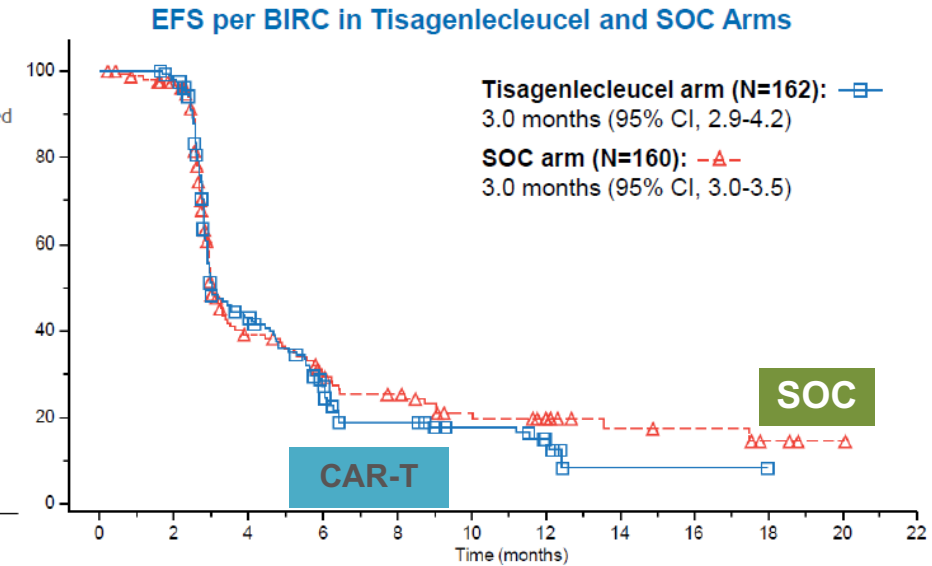
ZUMA-7

Median EFS = 8.3 vs. 2 mons



Transform

Median EFS = 10.1 vs. 2.3 mons



BELINDA

Median EFS = 3 vs. 3 mons

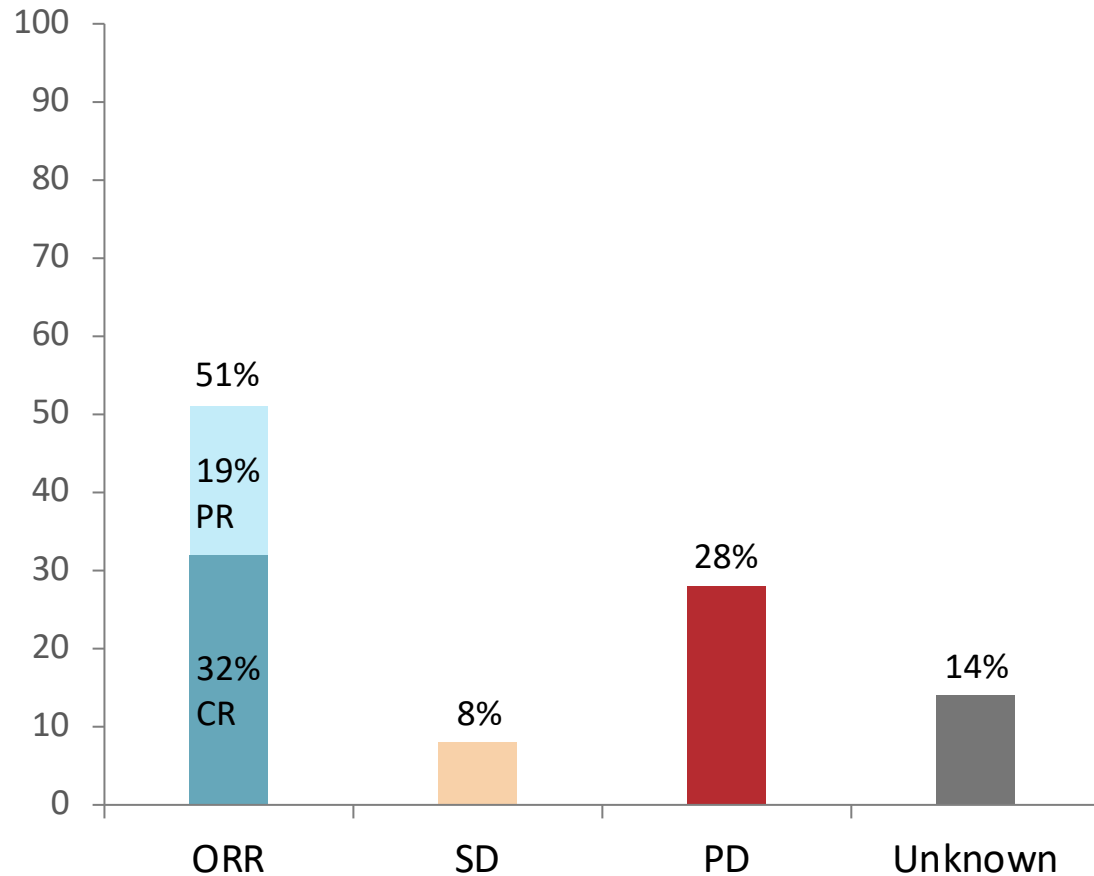
1. Progression or death
2. New treatment
3. No CR/PR by 150 days

1. Progression or death
2. New treatment
3. No CR/PR by 9wks

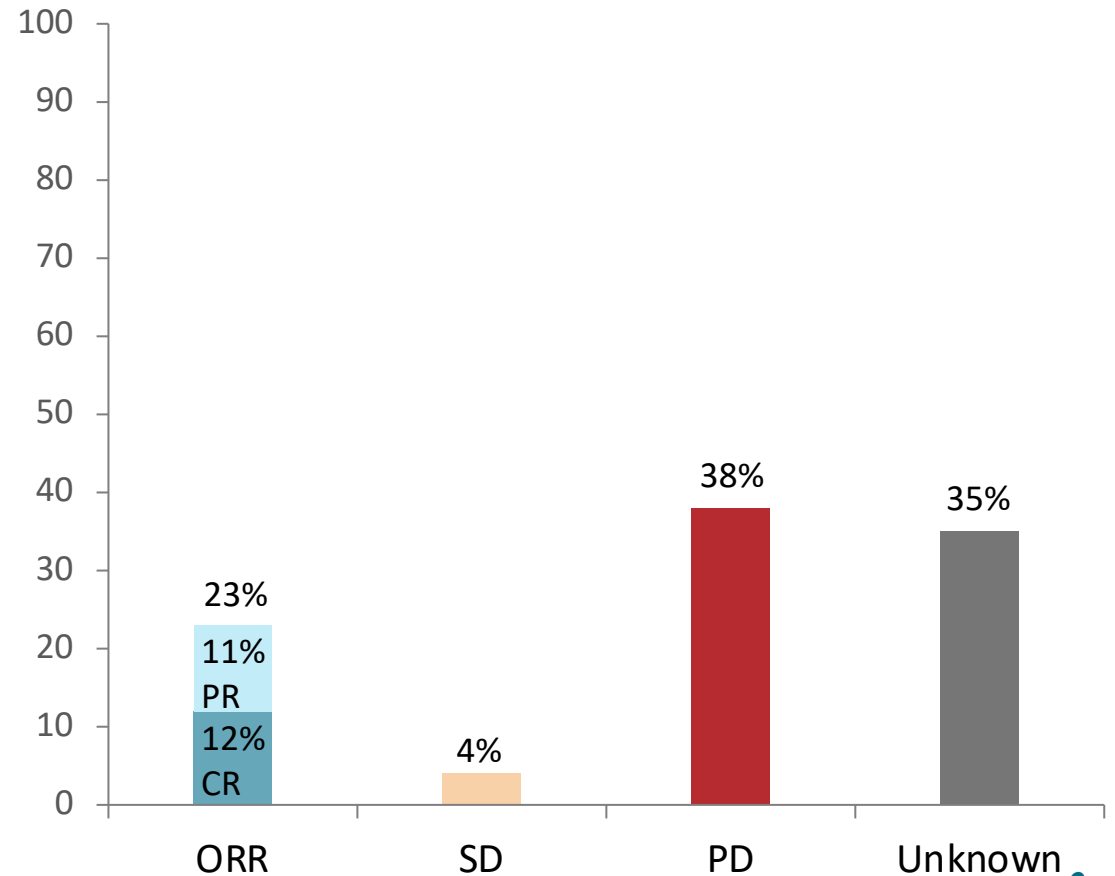
1. Progression or death
2. SD/PD @/after 12wks

Best response to 2nd line treatment with an intensive regimen ± ASCT or a non-intensive regimen

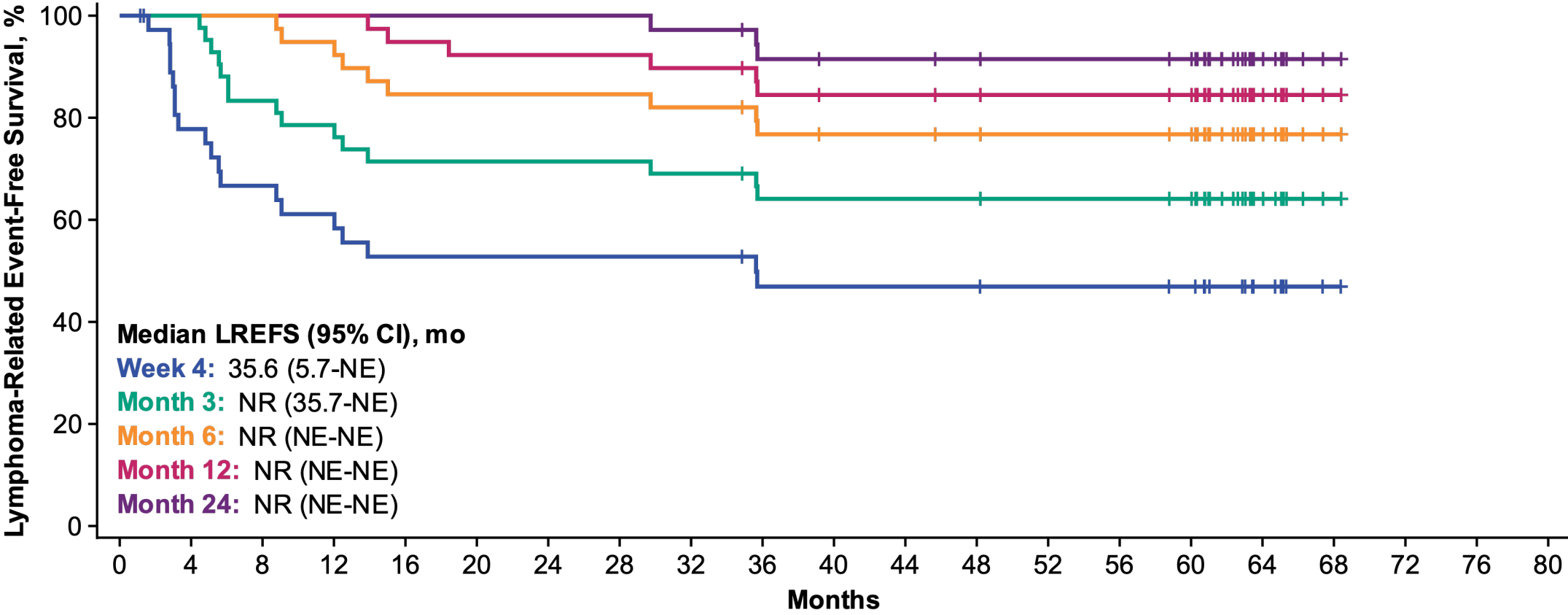
Best response to 2nd line treatment with an intensive regimen ± ASCT (N = 308)



Best response to 2nd line treatment with a non-intensive regimen (N = 186)



RESULTS – Lymphoma-Related Event-Free Survival by CR Landmarks



CR, complete response; LREFS, lymphoma-related event-free survival, mo, month; NE, not estimable; NR, not reached

Geachte leden van de ACP, Geachte aanwezigen,

Hartelijk dank dat u mij in de gelegenheid stelt om in te spreken tijdens deze ACP-vergadering. Mijn naam is Angela Borghouts- de Ruijter, ik werk als Market Access Manager bij Gilead Sciences en vertegenwoordig hier zowel Gilead als Kite in Nederland. Maar bovenal deel ik vandaag graag de positieve uitkomsten van het 2L DLBCL dossier met alle aanwezigen: een eenmalige behandeling met axi-cel die een groot verschil kan maken voor patiënten met recidief/refractair 2L DLBCL en HGBL.

U kent Kite, onderdeel van Gilead Sciences, mogelijk al als bedrijf dat zich 100% focust op de ontwikkeling en productie van celtherapie. Het doel om mensen met kanker te genezen is wat de bijna 1000 collega's bij Gilead en ook bij onze Nederlandse productiefaciliteit in Hoofddorp drijft.

Het blijft mij nog elke dag verbazen dat we in een tijd leven waarin we kanker kunnen behandelen met een 1-malige therapie, en waarbij de intentie om patiënten te kunnen genezen steeds meer een werkelijkheid lijkt te worden.

Een ding is hierin zeker: kanker behandelen, en zeker genezen, is en blijft complex. We kunnen dit niet zonder elkaar. Waar we vandaag staan, is mede dankzij constructieve samenwerkingen met en betrokkenheid van o.a. de academie, patiëntenorganisaties en overheidsinstanties. Om ons gezamenlijke doel te bereiken, namelijk het daadwerkelijk genezen, hebben we elkaar beslist nodig. Niet enkel voor de innovaties van vandaag, maar ook zeker voor die van morgen. Dat is de inzet die ik hier namens Kite ook graag uitspreek.

Daarnaast wil ik ook graag reageren op de beoordeling van het Zorginstituut. Iedereen heeft de gelegenheid gehad het rapport inhoudelijk te lezen en de behaalde studieresultaten te zien. Deze geven een duidelijk beeld van de, zoals door het Zorginstituut beoordeelde, therapeutische meerwaarde van axi-cel ten opzichte van de huidige SoC voor patiënten met recidief/refractair 2L DLBCL. Deze therapeutische meerwaarde volgt onder andere uit een klinisch relevant verschil in algehele overleving in het voordeel van axi-cel, bij een mediane follow up van bijna 4 jaar. En daarnaast een klinisch relevant verschil in het voordeel van axi-cel op de event vrije overleving en kwaliteit van leven.

We zijn met deze resultaten weer een belangrijke stap dichterbij het bereiken van ons *gezamenlijke* doel: het genezen van mensen met kanker.

Gezien de grote toegevoegde waarde van axi-cel bij deze patiënten, en de duidelijke hoge medische noodzaak, zetten wij ons graag in om samen met alle betrokken partijen de innovaties van de (hopelijk zeer) nabije toekomst bij de patiënt te brengen.

Zoals in dit specifieke geval zo snel mogelijke toegang tot axi-cel voor patiënten in Nederland met recidief/refractair 2L DLBCL en HGBL.

Dank u wel.

Zorginstituut Nederland

Etranacogene dezaparvovec (Hemgenix®) voor de behandeling van hemofilie B

Sluisgeneesmiddel

Marijke de Vries (secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG))
Matthias Calamia (Farmacotherapeutisch adviseur)
Amarens Geuzinge (Farmaco-economisch adviseur)

| Van goede zorg verzekerd |

6 mei 2024

Te bespreken indicatie

Hemgenix is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige en matig ernstige hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie) bij volwassen patiënten zonder voorgeschiedenis van factor IX-remmers.

Claim registratiehouder:

Hemgenix heeft een gelijke waarde met profylactische behandeling van stollingsfactor IX-concentraten

Hemofilie B

- Genetische ziekte (X-chromosoom-gebonden → mannen)
- Mutatie in gen voor stollingsfactor IX
- (Gedeeltelijk) afwezigheid van essentiële stollingsfactor IX → bloedingen
- Ernst geassocieerd op basis van resterende stollingsfactor IX-spiegels in bloed

Vergoeding Hemgenix® aangevraagd voor:

Patiënten met een ernstige uiting van de ziekte (spontane bloedingen ofwel ernstig bloedingsfenotype)

→ sluit aan bij plaatsbepaling beroepsgroep

Gradering hemofilie B	Stollingsfactor IX-spiegels t.o.v. normaal
Ernstig	<1%
Matig*	1-5%
Mild	>5 en <40%

3

Ernst van de ziekte

- Spontane bloedingen
 - In gewrichten, spieren of zachte weefsels
 - Soms levensbedreigend
 - Mogelijk blijvend letsel, met name in gewrichten → chronische gewrichtsklachten, pijn
- Levenslange behandeling nodig
- Sinds beschikbaar huidige standaardbehandeling → levensverwachting vergelijkbaar met gemiddelde bevolking

4

Huidige behandeling

Patiënt dient zelf thuis via een infuus **stollingsfactor IX-concentraat** toe:

- Profylaxe bij patiënten met een ernstige uiting van de ziekte → ter voorkoming van bloedingen
- 'On demand' op het moment dat bloedingen optreden

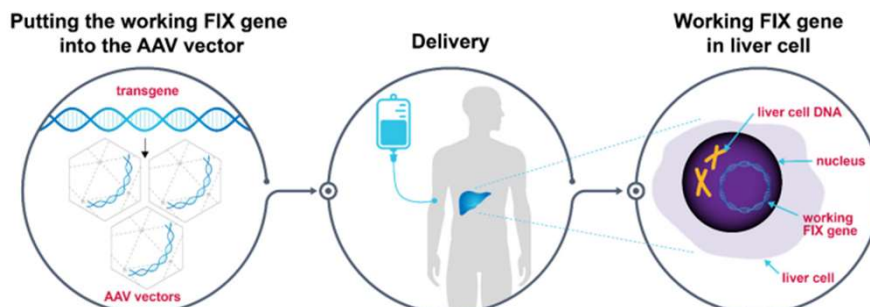
Verschillende producten, lang- en kortwerkende preparaten

Het Zorginstituut schat in dat ongeveer 80 patiënten in Nederland hiermee worden behandeld.

5

Hemgenix®

- Gentherapie
- Infusie van humaan stollingsfactor IX gen via AAV5 vector
- Na integratie van werkend gen in levercellen → aanmaak van stollingsfactor IX



6

Effecten HOPE-B studie

HOPE-B studie (54 patiënten): enkelarmige, intra-patiënt gecontroleerde (≥ 6 maanden inlooperperiode met profylaxe factor IX), fase 3 studie; follow-up 24 maanden na hemgenix toediening

- Mogelijk minder bloedingen (**lage kwaliteit van bewijs**)
- Geen klinisch relevant effect op kwaliteit van leven (**zeer lage kwaliteit van bewijs**)
- 2/54 (3,7%) patiënten uit de studie moesten profylaxe voortzetten \rightarrow behandeling niet aangeslagen
- Geen toename in interventie-gerelateerde ernstige bijwerkingen

Cruciale uitkomst	Effect			GRADE-score
	Absoluut	Relatief	Klinische relevantiegrens	
Gemiddeld aantal bloeding per jaar (95% BI)	Profylaxe F IX (intra-patient): 4,19 (3,22 tot 5,45) Hemgenix: 1,51 (0,83 tot 2,76)	rate ratio: 0,36 (0,210 tot 0,643)	<0,75 of >1,25	laag
Kwaliteit van leven	Profylaxe F IX (intra-patient): 25,6 Hemgenix: 20,1 (na maand 12)	5,5 punt reductie	7 punt reductie	zeer laag
Interventiegerelateerde ernstige bijwerkingen	In beide armen geen events			laag

7

Duur van effect

Ernstig	<1%
Matig*	1-5%
Mild	>5 en <40%

Stollingsfactor IX-spiegels (en daling van deze spiegels) gebruikt voor voorspelling van duur van effect

Maand 6: gemiddeld 39% (piek)
Maand 24: gemiddeld 36,7%; mediaan 33,9%

Spiegels	Patiënten
5-12%	7%
12-20%	4%
20-30%	24%
30-40%	22%
40-100%	33%

- Eén patiënt met spiegel 4,7% (maand 24): waarschijnlijk binnenkort terug op profylaxe (1/54)
- Samen met patiënten waarbij behandeling niet aansloeg (2/54)
 = 3/54 (5,6%) patiënten profylaxe voortgezet/hervat

Wetenschappelijke Adviesraad: Voldoende vertrouwen voor een effect van 4 tot 5 jaar, daarna is het aanhouden van het effect zeer onzeker.

8

Overig

– Passend onderzoek argumenten

- RCT was volgens Beneluxa assessment team mogelijk
- HOPE-B: enkelarmige studie met intra-patiëntcontrole
 - lage/zeer lage kwaliteit van bewijs:
 - geen blinding of randomisatie
 - patiënten rapporteren bloedingen zelf (*relevant want geen blinding*)
 - therapietrouw op stollingsfactor IX niet onderzocht + preparaat gebruik (kort vs. langwerkend) in studie komt niet overeen met NL praktijk

– Medische argumenten

- Andere behandeloptie: profylaxe met stollingsfactor IX-concentraten
 - stollingsfactor IX-spiegels kunnen schommelen
 - bloedingen kunnen optreden
 - levenslang toedienen profylaxe
- Hemgenix:
 - Mogelijk minder bloedingen (mogelijk door stabiele stollingsfactor IX-spiegels)
 - geen herhaaldelijke IV toedieningen

} Invloed op kwaliteit van leven

9

Stand van de wetenschap en praktijk

Hemgenix voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk

→ gelijke waarde ten opzichte van stollingsfactor IX-concentraten

Onzekerheden:

- Lage kwaliteit van bewijs door enkel-armige studieopzet
- Korte follow-up duur (24 maanden):
 - Duur van effectiviteit?
 - in overleg met WAR-CG vertrouwen in duur van 4 tot 5 jaar
 - te veel onzekerheid voor uitspraak voorbij 4 tot 5 jaar
 - Langetermijnveiligheid (maligniteiten?)

10

Patiëntaantal en kosten

– Onzekerheden:

- Marktpenetratie (hoeveel patiënten die in aanmerking komen zullen het daadwerkelijk gaan gebruiken?)

Aantal patiënten dat Hemgenix gekregen zal hebben in 3 jaar	26 patiënten
Prijs Hemgenix	€2,8 miljoen
Budgetimpact	Jaar 1: €36,4 tot €39,6 miljoen Jaar 2: €13,9 tot €18,7 miljoen Jaar 3: €-1,2 tot €4,3 miljoen

- Ziekenhuizen in Nederland hebben scherp onderhandeld over de prijs van de stollingsfactor IX concentraten, daarom twee scenario's:

1. Lijstprijzen stollingsfactor IX concentraten
2. Schatting van onderhandelde prijzen stollingsfactor IX concentraten

11

Conclusie wetenschappelijke weging

- Hemgenix® voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een gelijke waarde met de huidige standaard profylactische behandeling met stollingsfactor IX concentraten
- Op basis van data met een korte follow-up en lage kwaliteit van bewijs door de onzekerheden van de studieopzet, het feit dat een betere studieopzet (RCT) mogelijk was en er een afname in het effect te zien is → maximaal een uitspraak voor een effect van 4-5 jaar kan worden gedaan. Daarna is het aanhouden van het effect zeer onzeker.
- Gezien de gelijke waarde zou op basis van de uitgaven die we momenteel doen aan de vergelijkende behandeling zou introductie van Hemgenix® niet in meerkosten moeten leiden.
- Geneesmiddel uitgaven aan deze patiënten op dit moment (vóór introductie Hemgenix®):

4 jaar behandelen met factor IX: € 651.527

5 jaar behandelen factor IX: € 814.409

12

Overige overwegingen maatschappelijke weging

- Er wordt door de zorgverzekeraars en ziekenhuizen onderhandeld met de fabrikanten over de prijzen van stollingsfactor IX-concentraten.
gedeclearde prijzen << lijstprijzen
- Kosten van de vergelijkende behandeling zijn in de afgelopen jaren enorm gedaald, dit zou in de komende jaren nog verder kunnen doorzetten.
- Meerdere behandelingen voor deze indicatie in ontwikkeling:
 - Genterapiën (o.a. Pfizer/Spark)
 - Marstacimab (profylaxe)
 - Fitusiran (profylaxe)

Inzicht in lijstprijzen genterapiën voor andere indicaties beoordeeld door het Zorginstituut:

- €690.000: voretigene neparvovec (Luxturna®) voor de behandeling van visusverlies (gezichtsvermogen) door erfelijke retinale dystrofie.
- €1,6 miljoen: betibeglogene autotemcel (Zynteglo®) voor de behandeling van ernstige bèta-thalassemie, een vorm van erfelijke bloedarmoede (maakt patiënten mogelijk bloedtransfusie onafhankelijk)
- €2,9 miljoen: atidarsagene autotemcel (Libmeldy®) voor de behandeling van kinderen met de zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte metachromatische leukodystrofie (MLD).
- €1,9 miljoen: onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) bij de behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA).

13

Prijs van Hemgenix

- Gelijke waarde dus geen kosteneffectiviteitsbeoordeling
- Totstandkoming vraagprijs volgens registratiehouder **€2,8 miljoen p.p.:**
'gelijk aan 10 jaar kosten factor IX stollingsfactoren' i.c.m. *pay for performance* (bij herstart profylaxe stopt de jaarlijkse betaling)
- Een voorstel van een prijsafsprake die wordt verspreid over 10 jaar lijkt in dit dynamische veld van geneesmiddelen niet opportuun (o.a. onzekerheden over aankomende (gen)therapiën).
- Beneluxa team heeft de kosten van profylaxe ook doorgerekend, met variërende tijdshorizon 1-10 jaar
En toepassing van de twee eerdergenoemde scenario's:

1. Lijstprijzen stollingsfactor IX concentraten
2. Schatting van onderhandelde prijzen stollingsfactor IX concentraten

→ Voldoende vertrouwen dat het effect van Hemgenix® 4-5 jaar aanhoudt (zie volgende slide voor prijsvoorstel op basis van uitgaven factor IX)

14

Berekeningen Beneluxa team

Op basis van voorliggende data vertrouwen in
aanhouden van effect tot 4-5 jaar na toediening,
daarna zeer onzeker

o.b.v. lijstprijzen

1 jaar	€ 379.495	€ 41.646	€ 337.848
4 jaar	€ 1.517.978	€ 109.396	€ 1.408.582
5 jaar	€ 1.897.473	€ 133.051	€ 1.764.422

o.b.v. schatting onderhandelde prijzen

1 jaar	€ 162.882	€ 17.875	€ 145.007
4 jaar	€ 651.527	€ 46.954	€ 604.574
5 jaar	€ 814.409	€ 57.106	€ 757.302

15

ILMAR KRUIS

Geachte commissie, mijn naam is Ilmar Kruis, hemofilie-A patiënt, biochemicus en de afgelopen 12 jaar heb ik namens de NVHP de ontwikkeling van nieuwe stollingsmedicatie mogen volgen in Nederland en Europa. Als context is het goed om te beseffen dat de patiënten die u hier relatief probleemloos ziet zitten niet het normale ziektebeeld vormen. Al lang geleden hebben we bij hemofilie de mogelijkheid gekregen om te voorkomen in plaats van te genezen door profylactische behandeling – en dit blijkt, zoals het spreekwoord, efficiënter en betere uitkomsten te bieden. Maar deze behandeling is niet perfect. Hij is niet gebaseerd op genezing, maar op het wijzigen naar een milde vorm. Er is een forse behandellast en doorbraakbloedingen en lange-termijncomplicaties blijven voorkomen, maar veel milder, en op 30-40 jarige leeftijd in plaats van bij 20-ers. De droom is nog altijd om géén bloedingen meer te hebben, zonder veel ‘gedoe’. Verbeterde therapieën maken het nu op verschillende manieren mogelijk om de standard-of-care te verbeteren. Gentherapie heeft hierin een unieke positie: ze kan als één van de weinige opties zowel de behandellast, als de bescherming tegen bloedingen normaliseren.

Het grote probleem is onzekerheid: het overgrote deel van patiënten behandeld met Hemgenix zijn profylaxe-vrij, maar het beschermingsniveau wisselt. Ook de duur van de werkzaamheid en lange-termijn veiligheid is onzeker. En ons marktsysteem maakt vergelijking van prijzen onzeker. Niet alleen vanwege de alomtegenwoordige geheimhouding, maar ook omdat alléén vergelijken van medicijnkosten tot onbedoelde effecten kan leiden, zoals we met het nationaal inkopen van stollingsfactoren hebben gezien. Een uitkomst-gebaseerd betalingsmodel lijkt dus voor de hand te liggen om een deel van deze onzekerheid te delen. Hemofilie is hier bij uitstek geschikt voor, met relatief goede meetmethodes en goed georganiseerde registraties. Modellen, internationaal en van het ZiN, laten zien dat áls Hemgenix voor de verwachte 10 jaar werkt, we voor een vergelijkbare of lagere prijs als de gangbare stollingsfactoren onze patiënten vrijwel allemaal kunnen bevrijden van regelmatige behandeling. Die verwachting is overigens gebaseerd op geleidelijke afname, er is geen reden om aan te nemen dat werking bij velen na 10 jaar zou stóppen. Misschien nog wel belangrijker: we kunnen grofweg de helft voor lange tijd een écht normaal leven bieden. Wat dat betekent kan Daan als ervaringsdeskundige vertellen.

DAAN BREEDERVELD

Geachte commissie, mijn naam is Daan Breederveld, geboren in 1972 als enige zoon van Marjolein en Cees, die rond mijn komst psychologie respectievelijk geneeskunde studeerden. Direct nadat duidelijk was dat ik een ernstige vorm van hemofilie zou hebben, is mijn vader zich gaan toeleveren op de behandeling van stollingsstoornissen en heeft dit voor hem in belangrijke mate zijn carrièreverloop bepaald. Hij werd kinderarts-hematoloog, waarmee ik in de thuissituatie me zowel op medisch inhoudelijke begeleiding als onvoorwaardelijke aandacht, geen betere omgeving had kunnen wensen. Ik injecteerde de medicijnen vanaf mijn 6^e levensjaar wekelijks zelf, ging 'gewoon' sporten en thuisbehandeling was daarmee de norm. Het steeds wisselen van middelen ervaarde ik als stressvol, want 'waarom moest toch steeds omwille van het geld mijn zo succesvolle behandeling wéér omgezet worden?' Ik had geen keus, want dit was de keerzijde van het voor mij zo essentiële solidariteitsbeginsel. Toen eind 2018 de omschakeling naar 'extended half life' producten steeds dichterbij kwam, opperde mijn behandelend internist deelname aan een klinische trial voor genterapie. Na een half jaar beraad besloot ik deel te nemen. Mijn overwegingen waren: Uitzicht op onafhankelijkheid van stollingsproducten; en deelname aan een in mijn ogen, wat betreft de risico's overzichtelijke, maar toch baanbrekende behandeling. Het voelde zelfs deels als een eer om in deze ontwikkeling een rol te kunnen vervullen. Een eventuele behandeling met corticosteroiden nam ik voor lief.

Hoewel ik na de genterapie in 2019 in eerste instantie een focus had op het bereiken van een zo hoog mogelijk level factor IX, groeide later het besef van de impact van de klinische verandering die ik ervaarde. Waar ik aanvankelijk ruim 20% factor IX had, steeg dat op onverklaarbare wijze tot de dag van vandaag naar 30%. Ik doe nu alles in de afgelopen 4,5 jaar zonder mezelf ooit nog met stollingsproducten te hoeven behandelen: Vader van drie kinderen zijn (en dat vraagt de nodige stoeipartijen waar ik voorheen altijd een bloeding aan overhield), drie tot vier keer per week naar mijn werk fietsen, meerdaagse kajaktochten over zee en grote binnenwateren, tennis op bovengemiddeld clubniveau, wandelvakanties, toer- en alpineskiën in de winter. In vergelijking heb ik mijn dochter, die milde hemofilie heeft, op onze vakanties in de afgelopen drie jaar al twee keer zelf factor IX moeten toedienen vanwege huis- tuin en keukenongelukjes.

Dat ik nu nooit meer hoeft na te denken over wat wel of niet kan met mijn hemofilie en ik mezelf niet meer wekelijks hoeft te prikken, is pure luxe. Vóór de genterapie leefde ik met het besef dat als ik mijzelf niet zou behandelen, ik zou sterven. De gedachte dat als mijn medicijnen niet meer beschikbaar zouden zijn, mijn ondergang zou betekenen, was een beklemmend gevoel van afhankelijkheid. En niet geheel ondenkbaar, want in de HIV crisis legde het toenmalige CLB de productie stil en moesten we het doen met wat er was: Amerikaans of Zwitsers product, niet zonder gevaar. Ik betrap me soms op de egocentrische gedachte dat ik blij ben dat er geen grote productiefaciliteit voor stollingsproducten in Oekraïne stond. De wetenschap dat deze afhankelijkheid van anderen voor mijn meest kostbare bezit – het leven – wegvalt, is met geen woorden te beschrijven. Het maakt mij intens gelukkig en een dankbaar mens. Het maakt me in staat nog meer terug te geven. Nog los van het wegvallen van de claims die ik legde op de zorg, de



(financiële) solidariteit in het systeem, de toekomstige complicaties van nieuwe stollingsproducten, etc., etc. Als deze therapie al zo veel kan betekenen voor iemand zoals ik, die opgroeide in een voor mijn hemofilie haast perfecte context, dan zal de winst voor anderen nog groter zijn.

Recent ontmoette ik Edward Tuddenham, die mij opzocht na een voordracht op het wereld hemofilie congres in Madrid. Het was een magische ontmoeting, met de grondlegger van de gentherapie voor hemofilie. De man zonder wie ik dit verhaal niet had kunnen vertellen. Dat deed me eens te meer beseffen dat dit veel groter is dan hemofilie alleen. We staan voor een tijdperk van kanteling in de benadering van geneeskundige problemen. En de groep hemofilie patiënten - die hier voor u staat - is bereid om de onzekerheid die onlosmakelijk verbonden is met innovatie, te accepteren en aan te gaan.

U staat voor de lastige taak hier een buitengewoon platgeslagen antwoord op te formuleren: wat mag hiervan de prijs zijn? Bieden resultaten uit het verleden houvast voor de financiële toekomst van verzekerden? Accepteren we dat iedere innovatie in de zorg het leven ook duurder maakt? En als we dat doen, hebben we dan de prijs die we aan een mensenleven toekennen wel voldoende laten meestijgen, of hanteren we nog altijd de norm uit 2006? Gaan we mee in deze 'race to the bottom'? Of dagen we op voorhand iedereen uit om mee te doen, ook écht bij te dragen aan een beter systeem? Het op werkelijk álle fronten een beetje beter te maken. Dat zou wat zijn. Ik doe hiermee een beroep op alle aanwezigen vandaag en wens u veel wijsheid toe.



Geachte commissieleden

Mijn naam is Frank Leebeek. Ik vertegenwoordig de Nederlandse Vereniging van Hemofilie Behandelaars, de NVHB, waar ik voorzitter van de werkgroep genterapie ben. Ik ben werkzaam als hoogleraar en afdelingshoofd Hematologie in het Erasmus MC te Rotterdam. Ik ben behandelend arts van patiënten met hemofilie en wetenschappelijk onderzoeker op het gebied van bloedingsziekten, waaronder hemofilie en genterapie.

In kader van transparantie wil ik beginnen met het noemen van potentiële belangen: ik ben betrokken geweest bij studies naar genterapie voor hemofilie A en B van Bayer, UniQure en CSL Behring. Bij twee genterapie studies bij hemofilie B was ik lid van de stuurgroep, dus ook van de HOPE B studie waarin de effectiviteit en veiligheid van Hemgenix is onderzocht. Ik ben een aantal keer adviseur voor deze bedrijven geweest, waarvan de opbrengsten naar het Erasmus MC gaan. Voor wetenschappelijk onderzoek (niet gerelateerd aan genterapie) heb ik financiële ondersteuning gehad van CSL Behring, SOBI, Takeda en UniQure.

Ik zou graag de uitkomsten van de studies naar AAV genterapie voor hemofilie B kort bespreken. In 2016 is een fase 1 genterapie studie gestart door UniQure met het AAV5 virus waarin een genconstruct is opgenomen van een lever-specifieke promotor gekoppeld aan een normaal Factor IX gen. Een eenmalige infusie van AAV5 leidde tot een stijging van IX van <1% naar 3-10% in 9 van de 10 patiënten. Zij konden allen stoppen met de reguliere intraveneuze profylaxe en hadden geen of minimale bloedingen. Inmiddels zijn van deze studie de zes jaar resultaten gepresenteerd op het EAHAD congres. Hierbij is de expressie van FIX in deze patiënten stabiel. Twee patiënten in ons ziekenhuis zijn inmiddels ruim acht jaar geleden in deze studie behandeld en hebben nog steeds dezelfde FIX activiteit in het bloed (4 en 6%).

In de fase 2b en de HOPE-B studie werd AAV5 gegeven met een genconstruct wat exact hetzelfde is als in de fase 1 studie. De enige verandering is dat gebruik wordt gemaakt van een FIX gen variant, de zgn Padua variant, waarin twee nucleotiden zijn veranderd. Hierdoor heeft de FIX variant een substitutie van een aminozuur wat leidt tot een hogere activiteit. Dus bij een gelijke expressie, wordt een 5-6 keer hogere FIX activiteit bereikt in het bloed van de patiënten. In totaal zijn 54 patiënten behandeld met een zeer goede respons in 52 (95%) van de patiënten. Zij konden allen stoppen met profylaxe, hadden geen of minimale bloedingen en hadden gemiddeld 37% factor IX na de

gentherapie. Hierbij hadden 43 van de 54 patiënten meer dan 20% FIX en een derde van de patiënten meer dan 40% factor IX zowel 2 als 3 jaar na gentherapie.

Van de HOPE B studie zijn inmiddels de drie jaar resultaten bekend en gepresenteerd op het ASH en WFH congres. Er is nog steeds een gemiddelde activiteit van 39% (mediaan 36.0), iets hoger dan na 24 maanden. In ons ziekenhuis zijn twee patiënten behandeld in 2019 en 2020, dus inmiddels bijna vierenhalf jaar na gentherapie en hebben stabiele FIX activiteit van resp. 33 en 63%

In het rapport staat dat de duur van het gunstige effect van de gentherapie bij hemofilie B onzeker is. Gezien de resultaten van de fase 1, 2b en HOPE B studie menen wij dat de verwachte duur van de effectiviteit van de behandeling langer is dan de in het rapport gestelde 4 tot 5 jaar, immers patiënten die behandeld zijn in de fase 1 studie hebben al veel langer baat dat van gentherapie. Wij zijn het niet eens met de stelling dat effectiviteit hoogst onzeker is na deze 4 jaar. Belangrijke bevinding is dat er gedurende de langdurige follow-up na gentherapie tot heden geen structurele daling van FIX expressie is waargenomen.

Concluderend vinden wij als NVHB de toepassing van gentherapie voor patiënten met hemofilie B een aanwinst in het behandelarsenaal, leidend tot stoppen van profylactisch factor IX infusies. reductie van het aantal bloedingen, verbetering van kwaliteit van leven met tot heden bekende beperkte bijwerkingen. Onze ervaring met 12 Nederlandse Hemofilie B patiënten die inmiddels met gentherapie behandeld zijn, zijn unaniem positief, wat hun leven compleet heeft veranderd.

Het is een prachtig voorbeeld hoe AAV gentherapie succesvol kan worden ingezet bij een ernstige en invaliderende erfelijke aandoening.

Prof dr F.W.G. Leebeek
3 mei 2024

Zorginstituut Nederland
T.a.v. de Adviescommissie Pakket

Breda, 3 mei 2024

Aanvraag tot opname op de lijst van vergoedbare geneesmiddelen - Weesgeneesmiddel

Aanvraag in het kader van een Beneluxa procedure
ACP-inspreektekst

Hemgenix® (etranacogene dezaparvovec), 1 x 10¹³ kg/ml concentraat voor oplossing voor infusie, flacon 10ml

Geachte Voorzitter en ACP-leden,

Dank je voor de mogelijkheid om in te spreken, we maken daar graag gebruik van.

Mijn naam is Els Devriese, Hoofd Market Access & Public Health BNL bij CSL Behring. Mijn deelname hier is bijzonder voor mij: ik zat in België jarenlang vanuit verschillende functies aan de tafel bij vergoedingsaanvragen. Nu wil ik me ook vanuit de bedrijfskant inzetten om gezamenlijk tot optimale oplossingen te komen zodat patiënten toegang krijgen.

Nathalie Jansen, Medical Affairs Manager NL, is hier ook aanwezig om eventuele medische vragen te beantwoorden.

Er is een bijzondere band tussen Hemgenix® en Nederland: de gentherapie is hier in Amsterdam ontwikkeld door uniQure en in samenwerking met CSL Behring werden in NI 12 patiënten geïncubeerd in de Hope-B studie. De NI artsen hebben wereldwijd dan ook de meeste ervaring met Hemgenix®.

2 punten wil ik vanuit CSL Behring graag toelichten: de prijsopbouw en ons voorstel tot een Outcomes Based Agreement (OBA), met name een Pay-for-performance (P4P) afspraak met betaling per jaar. Dit als basis voor verdere besprekingen.

1. Als eerste de prijsopbouw. CSL Behring is transparant over de lijstprijs van Hemgenix®. De becijferde en gerefereerde prijsopbouw werd in december 2023 in België goedgekeurd door de minister. Gezien CSL Behring Hemgenix® vanuit haar BNL structuur beschikbaar wil maken voor de patiënten in de 3 landen, werd dezelfde exfactory prijs (AIP) voor Be en NI opgenomen in de Beneluxa vergoedingsaanvraag. Het gaat hier om vervangkosten voor profylactische toediening van EHL stollingsfactor IX (FIX). Voor Be ligt de voorgestelde prijs in grootteorde in lijn met de actuele FIX jaarkost voor 10 jaar behandeling. Voor NI betekent dit 38% korting ten opzichte van 10jaar FIX behandelkosten aan lijstprijs en SmPC dosering.

De prijsopbouw bevat 3 grote onderdelen:

- De eerste, de zogenoemde invoerkosten, bevatten alle kosten die niet specifiek terug te voeren zijn op het BNL-filiaal. De belangrijkste daarin zijn de onderzoeks- en ontwikkelingskosten, de betalingen aan uniQure voor de rechten op het middel en de productiekosten.
- Daarnaast zijn er "commercialisatiekosten" die bestaan uit alle operationele kosten gedragen door de Benelux entiteit voor het in de handel brengen en de opvolging in overeenstemming met de EMA vereisten.
- Tenslotte ook nog de financiële kosten, die weerspiegelen investerings- en liquiditeitskosten.

De tijd is hier te kort om alle details te geven, maar die kunnen eventueel later nog aan bod komen.

2. Mijn tweede punt betreft het voorstel tot een Pay-for-performance afspraak met betaling per jaar. Als algemeen uitgangspunt kunnen we stellen dat vergoeding van een gentherapie intrinsiek onzekerheden inhoudt omdat er vaak nog onvoldoende langere termijn gegevens bekend zijn. Dan kan een Pay-for-performance afspraak een oplossing zijn.

In het HTA-rapport lezen we dat op basis van 5 jaar data, het equivalent van 5 jaar FIX kost wordt voorgesteld als vergoeding voor Hemgenix®. CSL Behring is overtuigd van een aanhoudend behandelingseffect van minstens 10 jaar en heeft dus de verwachting voor vergoeding in overeenstemming met 10 jaar FIX behandelingskosten.

Om het verwachte verschil tussen beide standpunten te overbruggen heeft CSL Behring van bij het begin een voorstel tot P4P afspraak toegevoegd in de vergoedingsaanvraag. Het voorstel houdt in dat er enkel betaald wordt zolang de patiënt niet terugkeert naar profylactisch FIX gebruik. De controle en bijhorende betaling zou op jaarbasis kunnen gebeuren. Dit heeft als bijkomend voordeel dat de pieken in de budget impact sterk worden afgevlakt, onafhankelijk van het aantal patiënten of het jaar waarin ze zouden kiezen voor een behandeling met Hemgenix®. Het financieel risico bij geen of een kortere periode van effect neemt CSL Behring op zich. Als patiënten langer dan 10 jaar effect hebben, zijn er geen kosten voor Hemgenix® noch voor FIX voor die periode. Dat voordeel is helemaal voor de maatschappij.

We zijn dan ook zeer verbaasd dat het P4Pmodel in het dossier niet is beoordeeld door het Beneluxa Consortium. Daarmee had al een belangrijke stap gezet kunnen worden in het gesprek over toegang.

Implementatie van P4P kan lastig zijn, maar als we Hemgenix® beschouwen, lijkt aan alle criteria voldaan om toepassing mogelijk te maken: een eenvoudig te meten en éénduidige uitkomstmaat in een goed gekend indicatiedomein, de beschikbaarheid van het Hemoned register en een zeer beperkt aantal patiënten die jaarlijkse evaluatie mogelijk maakt. In overleg kan de administratieve last zo beperkt mogelijk gemaakt worden.

Samenvattend:

- De prijs is natuurlijk altijd een keuze, maar zowel vanuit de kosten om het product te ontwikkelen en ter beschikking te brengen, alsook vanuit het perspectief van de geclaimde waarde, is het duidelijk dat de kosten te onderbouwen zijn.
- Met een P4P afspraak voor 10 jaar wordt het financieel risico gedragen door CSL Behring en zorgt de gespreide betaling ervoor dat de budget impact per jaar zeer beperkt blijft.
- De 12 studie patiënten generen nu al besparingen op jaarbasis ter waarde van minstens de FIX profylaxe behandelingskost.

CSL Behring staat open voor overleg en samenwerking om te komen tot vergoeding. Het is belangrijk voor ons dat Hemgenix® ook in NI voor de juiste patiënten en voor een aanvaardbare prijs ter beschikking komt.

Hoogachtend,



Els Devriese
Head Market Access & Public Health Benelux