



**MARKET ACCESS ISSUES FOR PERSONALIZED AND TARGETED  
THERAPIES FOR CANCER**

**HTA & Reimbursement Issues of  
CAR-T therapies in Greece**

**Panos Stafylas, MD, MSc, PhD**

Scientific Director  
HealthThink



## Overview

- CAR-T therapies: a truly personalized approach
- Clinical efficacy & safety of CAR-T: a cure for cancer?
- Putting a price on CAR T cells
- HTA Issues
- Reimbursement Issues



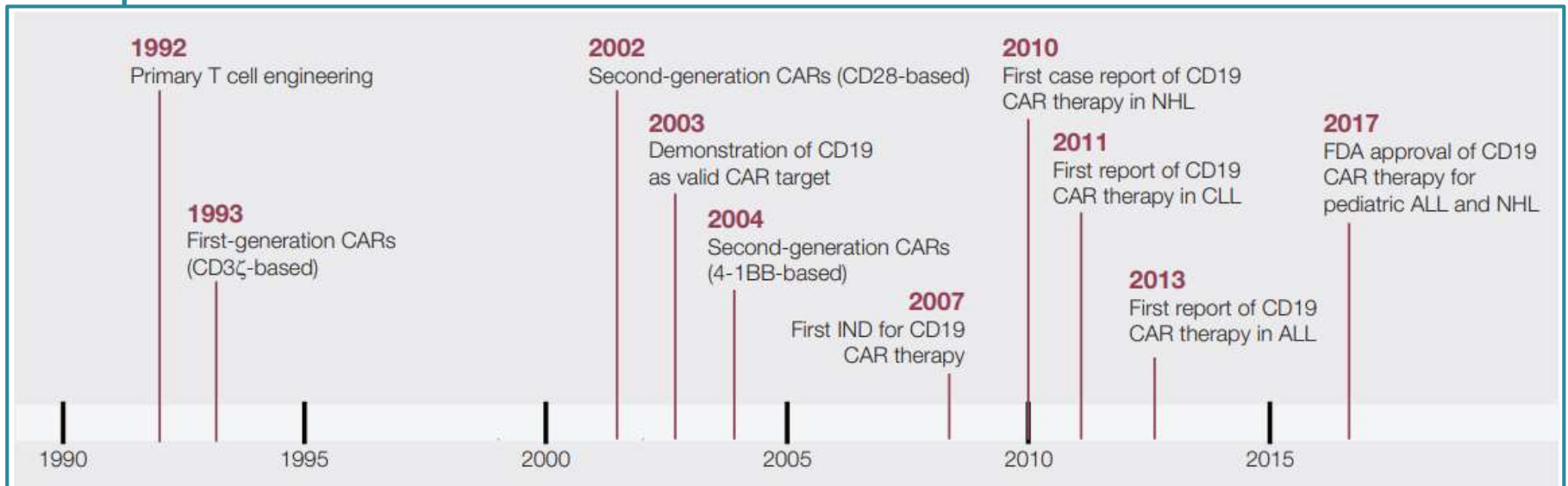
## CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cells)

### T λεμφοκύτταρα με Χιμαιρικό Αντιγονικό Υποδοχέα

- Είναι T λεμφοκύτταρα
- που απομονώνονται από τον ασθενή και
- μετά από την κατάλληλη επεξεργασία στο εργαστήριο
- εκφράζουν έναν τεχνητό Χιμαιρικό Αντιγονικό Υποδοχέα με σκοπό
- να αναγνωρίζουν και
- να αντιδρούν σε καρκινικά κύτταρα.



# CAR-T Cells: Bench to Bedside





## Σκευάσματα και ενδείξεις

Ενδείξεις (6)	KYMRIAH	YESCARTA	JCAR017
<b>Υποτροπιάζον ή ανθεκτικό λέμφωμα</b> μετά από την αποτυχία τουλάχιστον δύο προηγούμενων σχημάτων και με έναν από τους εξής τύπους λεμφώματος: διάχυτο από μεγάλα B κύτταρα, υψηλής κακοήθειας B κυτταρικό και διάχυτο μετά από μετατροπή.	<b>ΝΑΙ</b>	<b>ΝΑΙ</b>	
<b>Οξεία Λεμφογενή Λευχαιμία (&lt;25 ετών)</b> ανθεκτική σε τουλάχιστον 2 προηγούμενες θεραπείες.	<b>ΝΑΙ</b>		
<b>Υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου</b> μετά από την αποτυχία τουλάχιστον δύο προηγούμενων σχημάτων		<b>ΝΑΙ</b>	
<b>Χρόνια Λεμφογενής Λευκαιμία (CD19)</b>			
<b>Μυέλωμα (BCMA)</b>			



## Αποτελέσματα

- Μέχρι στιγμής έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν μηδενικές πιθανότητες να ανταποκριθούν σε οποιαδήποτε άλλη θεραπεία με εντυπωσιακά αποτελέσματα.
- Γύρω στο 80-90% (με λέμφωμα ή ΟΛΛ) των ασθενών ανταποκρίθηκε και περίπου οι μισοί παραμένουν σε ύφεση τουλάχιστον ένα και δύο χρόνια αργότερα με πολύ πιθανό αποτέλεσμα να έχουν ιαθεί.

*Maude SL et al, N Engl J Med 378:439-448, 2018.*

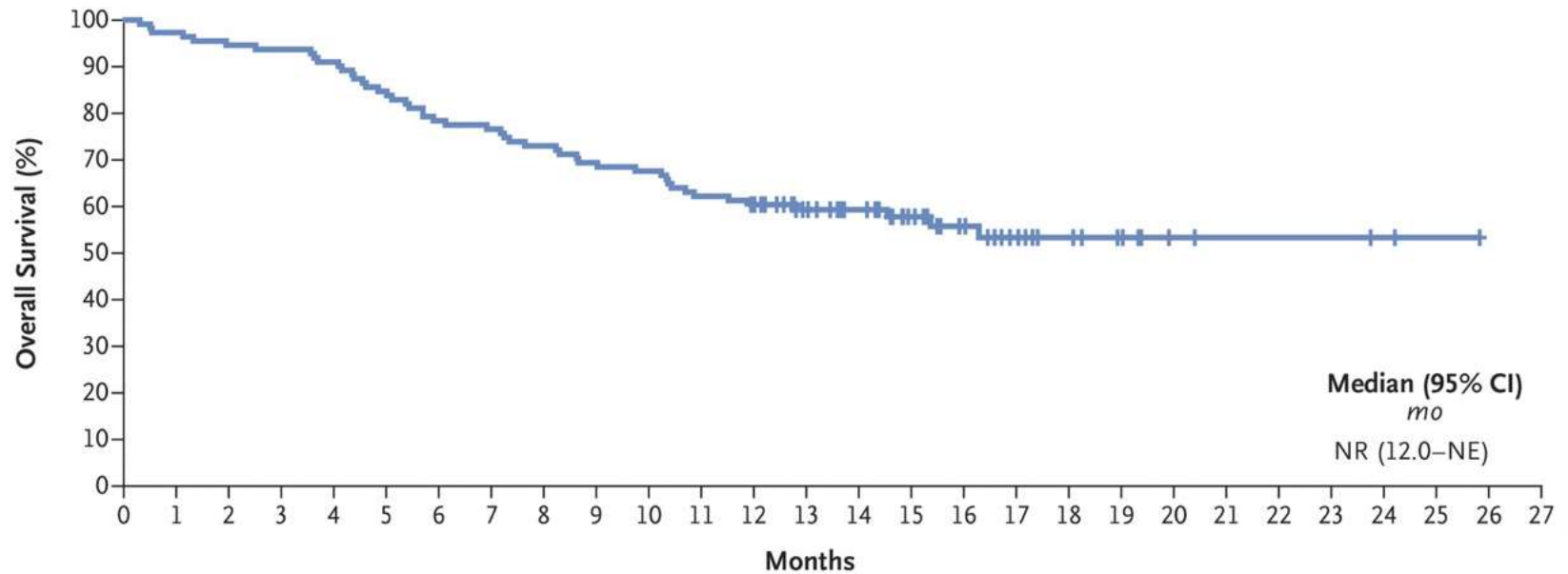
*Neelapu SS et al, ASH Annual Meeting. Abstract 578. Presented December 11, 2017.*

*Neelapu SS et al, N Engl J Med 377:2531-2544, 2017*



## Αποτελέσματα (2)

Overall Survival



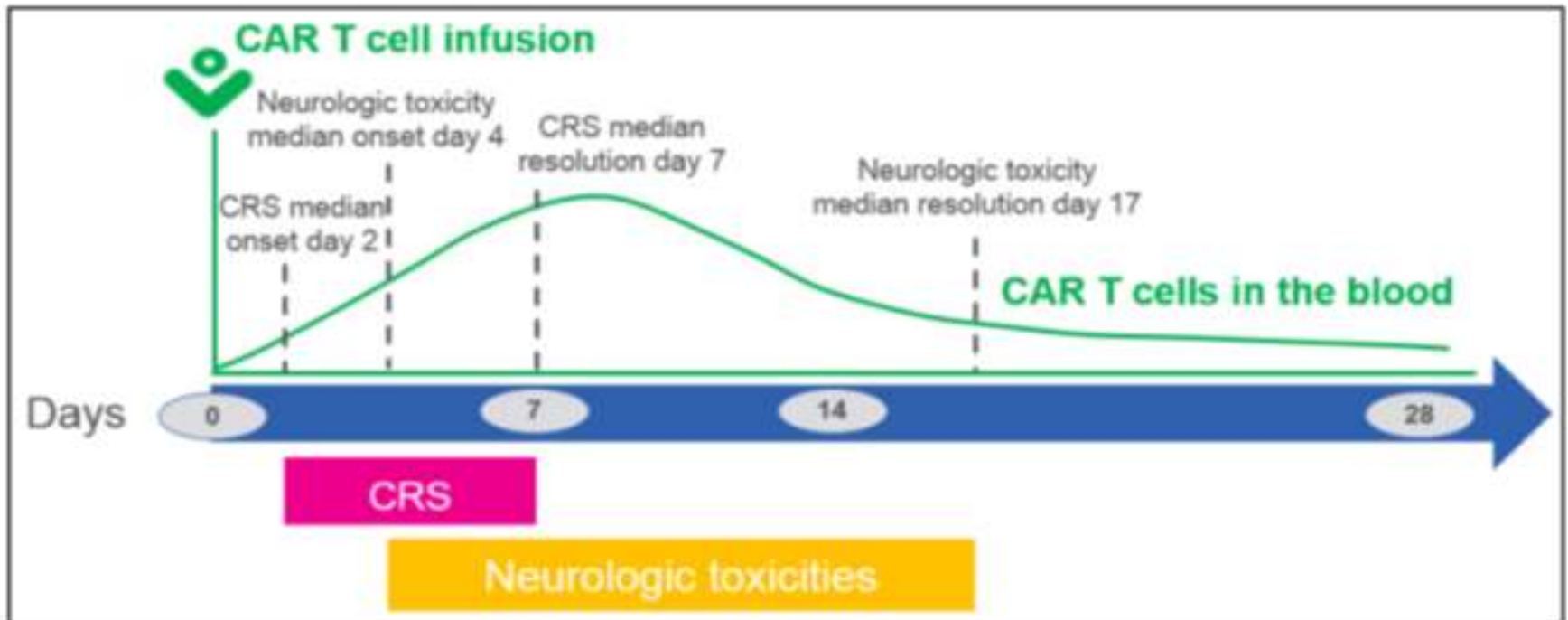
Efficacy results with three anti-CD19 CAR T-cell therapies in relapsed or refractory aggressive B-cell lymphoma.

Study/Sponsor	CAR Design	N	Best ORR	Best CR rate	Median PFS	OS at 12 mo
ZUMA-1/Kite	CD19/CD3 $\zeta$ /CD28	108	82%	58%	5.9 mo	59%
JULIET/Novartis	CD19/CD3 $\zeta$ /4-1BB	93	52%	40%	2.9 mo	49%
TRANSCEND/Juno	CD19/CD3 $\zeta$ /4-1BB	73	80%	59%	N/A	N/A

ORR – Overall response rate; CR – Complete response; PFS – progression-free survival; OS – Overall survival; mo – months; N/A – Not available.



# Παρενέργειες



- **CRS: Σύνδρομο Απελευθέρωσης Κυτταροκινών (Cytokine Release Syndrome)** μοιάζει με σηπτικό σοκ
- **Νευροτοξικότητα** (από πονοκέφαλο μέχρι σύγχυση, κώμα και εγκεφαλικό οίδημα)





“We are **welcoming a new frontier in medical innovation** with the ability to **reprogram a patient’s own cells to attack a deadly cancer**. New technologies such as gene and cell therapies hold out the potential to transform medicine and create an inflection point in our **ability to treat and even cure many intractable illnesses**”

**FDA** Commissioner Scott Gottlieb

“CAR-T cells **transform the fight** against serious and often fatal diseases in the EU. Kymriah and Yescarta offer an **innovative approach** where patients' cells are **reprogrammed** and **reinjecte**d to attack the cancer.”

Chair of the **Committee for Advanced Therapies, EMA**, Dr Martina Schüssler-Lenz

“Innovative treatments such as CAR-T cells have **potential to change the outlook for patients with cancer**, but they also come with new scientific and regulatory challenges”

Chair of the **CHMP** Dr Tomas Salmonson

**Νέους θεραπευτικούς ορίζοντες και νέες δυνατότητες και επιλογές** σε γιατρούς και ασθενείς, προσφέρει η ανοσοθεραπεία με CAR T-κύτταρα στην ογκολογία-αιματολογία. Αυτό το είδος της **θεραπείας δημιουργείται ατομικά για κάθε ασθενή**, τονίζοντας πως η εξατομίκευση της θεραπείας παραμένει το «κλειδί» για την επιτυχή θεραπευτική προσέγγιση κάθε ασθενούς ξεχωριστά.

Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας,  
**Πρύτανης ΕΚΠΑ Θάνος Δημόπουλος**

# ASCO Names Adoptive Cell Immunotherapy as Cancer Advance of the Year

Jan 30, 2018

By Carson Rolleri, ASCO Communications

In *Clinical Cancer Advances 2018: ASCO's Annual Report on Progress Against Cancer*, which highlights the most impactful cancer research progress and the importance of federally funded research, ASCO recognized a type of adoptive cell immunotherapy, chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, as the *Advance of the Year*.



## Innovation vs Invention ?

## PATIENT ACCESS



## CAR-T: HTA & Reimbursement issues (1)

<b>CAR-Ts classification</b>	CAR-T therapies should be assessed as an oncology “ <b>medication</b> ”, a “ <i>medical procedure</i> ”, or some hybrid between medical and pharmacy.
<b>Epidemiology</b>	How many patients are eligible for CAR-T therapies? <b>Official registries are missing!</b>
<b>Unmet Need</b>	Is there a <b>real unmet medical need</b> ?
	Do we need <b>multiple CAR-Ts</b> for the same indication?



## CAR-T: HTA & Reimbursement issues (2)

### Trial Design

**Gold standard for HTA is missing!** No randomized clinical trials (RCT). Clinical efficacy is based on phase II, single-arm trials.

### Efficacy

The **exact size of the benefit** of CARTs compared with available therapies is difficult to establish  
*(no data directly comparing CARTs with SoC)*

There is considerable uncertainty around the **long-term benefits** and risks of available CAR T-cell treatments *(Clinical trials are limited by small populations with no long-term follow up yet available)*



## CAR-T: HTA & Reimbursement issues (3)

Safety	Does the <b>benefit</b> of treatment with CAR-Ts <b>outweigh the risk?</b>
	Severe adverse events are common, affecting up to 40% of patients, some of which are life threatening. In addition, the risk of <b>delayed onset toxicity is unknown</b>
Introduction in hospitals	Special <b>reference centers</b> could be established
	Requires a great amount of readiness and properly <b>trained scientific personnel</b>



## CAR-T: HTA & Reimbursement issues (4)

### Price & Value

CARTs are **by far the most expensive** treatment available. How do you justify that?

CARTs have a **significant budget impact** for our country. How will we be able to afford this?

### Price tags

- \$475,000 for tisagenlecleucel and (GR: 324,800 euros)
- \$373,000 for axicabtagene ciloleucel

These prices reflect just the cost of extracting a patient's T cells, engineering them to produce CARs on the surface of the cells, and infusing the cells back into the patient.



## CAR-T: HTA & Reimbursement issues (5)

### Total Cost of Care

There are increased **ancillary costs** associated with CARTs treatment?

- Hospital stays
- Supportive care
- Physician visits
- Adverse events
- Infrastructure

**Ancillary costs** could drive the total cost to **more than \$1 million per patient**, according to some reports



# CAR T-Cell Therapy for B-Cell Cancers: Effectiveness and Value

B-ALL	Incremental Costs	Incremental LYs	Incremental QALYs	Incremental CE Ratio per LY	Incremental CE Ratio per QALY
Tisagenlecleucel vs. Clofarabine	\$329,498	7.91	7.18	\$41,642	\$45,871
B-cell Lymphoma	Incremental Costs	Incremental LYs	Incremental QALYs	Incremental CE Ratio per LY	Incremental CE Ratio per QALY
Axicabtagene Ciloleucel vs. Chemotherapy	\$462,043	4.12	3.40	\$112,168	\$136,078

Base-case payment for tisagenlecleucel assumes payment only for responders at one month. Base-case payment for axicabtagene ciloleucel assumes payment at infusion.

B-ALL: B-cell acute lymphoblastic leukemia, CE: cost-effectiveness, LY: life year, QALY: quality-adjusted life year

*Institute for Clinical and Economic Review, Evidence Report, 2018.*

[https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/07/ICER\\_CAR\\_T\\_Evidence\\_Report\\_021518.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/07/ICER_CAR_T_Evidence_Report_021518.pdf)





# ISPOR Europe 2019

2-6 November 2019 | Copenhagen, Denmark

#ISPOREurope

Digital Transformation of Healthcare: Changing Roles and Sharing Responsibilities

REGISTER NOW!



[ABOUT](#)

[GET INVOLVED](#)

[MEMBERSHIP](#)

[MANAGE PROFILE](#)



[JOIN/RENEW](#)

[HEOR RESOURCES](#)

[STRATEGIC INITIATIVES](#)

[CONFERENCES & EDUCATION](#)

[PUBLICATIONS](#)

[MEMBER GROUPS](#)

[HEOR CAREERS](#)

**COST-EFFECTIVENESS OF TISAGENLECLEUCEL IN PAEDIATRIC AND YOUNG ADULT RELAPSED OR REFRACTORY B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA, FROM A GREEK SOCIAL SECURITY SYSTEM PERSPECTIVE**



## CAR-T: HTA & Reimbursement issues (4)

### Agreements

Choosing the **right patient** for CAR T cell therapy is an **optimal strategy** for effective reimbursement

- Limit access to the target treatment population?
- Limit access to specific indication?
- Price Discounts?
- Is there adequate experience for “innovative” payment agreements?



# Different Types of Managed Entry Agreements

## MEAs

Financial based  
agreements

Health outcomes  
based agreements

Price volumes  
agreements

Discounts

Capping

Payment by  
result

Registry

Coverage  
with evidence  
of  
development



## Συμφωνίες ελεγχόμενης εισόδου φαρμάκων (managed entry agreements)

Η Επιτροπή Διαπραγμάτευσης δύναται να διαπραγματεύεται συμφωνίες που περιλαμβάνουν

- εκπτώσεις,
- κλιμακωτές εκπτώσεις βάσει του όγκου πωλήσεων,
- συμφωνίες με βάση το αποτέλεσμα,
- συμφωνίες ανά θεραπευτική ένδειξη,
- συμφωνίες επιμερισμού κινδύνου και
- συμφωνίες σε συνάρτηση με θεραπευτικά ορόσημα σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους.

# ASCO Names Adoptive Cell Immunotherapy as Cancer Advance of the Year

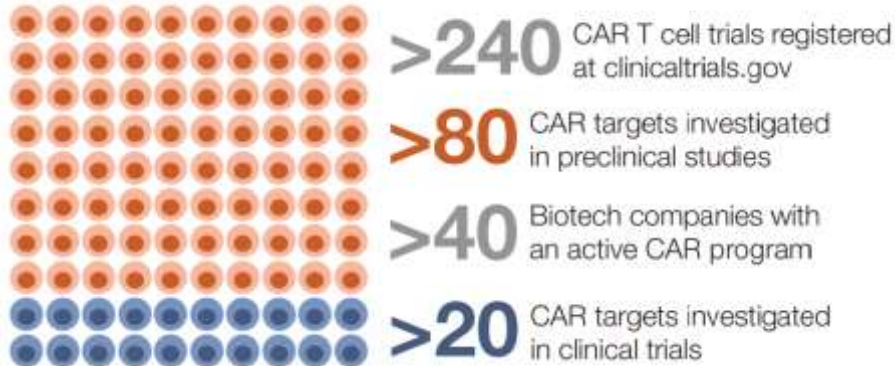
Jan 30, 2018

By Carson Rolleri, ASCO Communications

In *Clinical Cancer Advances 2018: ASCO's Annual Report on Progress Against Cancer*, which highlights the most impactful cancer research progress and the importance of federally funded research, ASCO recognized a type of adoptive cell immunotherapy, chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, as the *Advance of the Year*.



## Clinical trials and targets



NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾ About Sti

Home > Search Results

Modify Search Start Over

849 Studies found for CAR-T

Sadelain M, *Cell* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.002>  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=car-t&cntry=&state=&city=&dist=>

ASCO Connection: <https://connection.asco.org/magazine/society-member-news/asco-names-adoptive-cell-immunotherapy-cancer-advance>



## Target for CAR T Cells

Tumor Type	Targets Currently Being Investigated
Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	CD5, CD7, CD19, CD22, ROR1, BCMA, glypican-3 (GPC3), CLD18
Acute myeloid leukemia (AML)	CD33, CD34, CD38, CD56, CD117, CD123, CD133, LeY, MUC1
Chronic lymphocytic leukemia (CLL)	ROR1, Igκ, CD19, CD20
Lymphoma	CD4, CD5, CD7, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD37, GPC3, BCMA, CD19, CLD18, ROR1
Multiple myeloma (MM)	BCMA, CD19, CD138, CD56, CD38, CS1, NY-ESO-1, LeY, Igκ, GPC3, CLD18
Glioblastoma	HER2, EGFRvIII, IL13Rα2
Breast	HER2, EpCAM, cMET, mesothelin, ROR1, MUC1, CEA, CD70, CD133
Colorectal	CEA, EGFR-IL12, MUC1, HER2
HCC	GPC3, MUC1, EPCAM, c-Met/PD-L1, BCMA, CD19, CLD18
NSCLC	PD-L1, MUC1, ROR1, NY-ESO
Melanoma	cMET, GD2, CD20, CD70, VEGFR2
Mesothelioma	Mesothelin
Neuroblastoma	GD2, CD171
Ovarian	Mesothelin, CD70, HER2, CD133, FAP, nectin-4
Pancreatic	Mesothelin, prostate stem cell antigen (PSCA), CD70, MUC1, HER2, CEA, BCMA, GPC3, CD19, CLD18
Stomach	EPCAM, CEA, MUC1, HER2, CLD18

Rosenberg SA. *Nature*. 2001;411(6835):380-384.

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Search term "chimeric antigen receptor." Accessed June 2019



## Συμπεράσματα

- **CAR-T: νέες δυνατότητες και θεραπευτικές επιλογές**
- Προκλήσεις στην αξιολόγηση και αποζημίωση
- HTA με καθορισμένα και πολλαπλά κριτήρια
- Αποζημίωση με βάση την «αξία»
- Συλλογή και αξιοποίηση πραγματικών στοιχείων (RWE)
- Συμφωνίες ελεγχόμενης εισόδου φαρμάκων
- Διευκόλυνση στην πρόσβαση στη θεραπεία:
  - προγράμματα πρώιμης πρόσβασης
  - Κλινικές μελέτες
- Αύξηση προϋπολογισμού
- Πολιτικές ελέγχου της της φαρμακευτικής δαπάνης με στόχο, την καθολική και ισότιμη κάλυψη των αναγκών και τη μεγιστοποίηση της αποδοτικότητας



HEALTHINK

Medical Research & Innovation

**Σας ευχαριστώ !**

---

1 Adrianoupoleos str  
55133, Kalamaria, Thessaloniki, Greece  
Tel/Fax: +30 2310 407 20  
healthink@healthink.info  
[www.healthink.info](http://www.healthink.info)