

RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-EN INVALIDITEITSVERZEKERING

Openbare instelling opgericht bij de wet van 9 augustus 1963
Galileelaan 5/1 - 1210 Brussel

Dienst Geneeskundige Verzorging

COMMISSIE TEGEMOETKOMING GENEESMIDDELEN

Nota CTGCRM//05.11.2025

**VERGOEDINGSVOORWAARDEN - CRITERIA VOOR BELGISCHE CENTRA
DIE CAR-T TOEDIENEN**

Doel: het terugbetalingskader voor centra in België die **chimeric antigen receptor T-cell of CAR-T** behandelingen toedienen - momenteel het meest toegepaste **advanced therapy medicinal product of ATMP** - *future proof* maken.

Het therapeutisch landschap was tot mei 2025 eerder op B-cel lymfomen/B-cel leukemieën gericht. Een grote uitbreiding situeert zich op het gebied van de myeloom - behandeling (eerste terugbetaling in België bij multipel myeloom vanaf 1 mei 2025) naast andere nog niet terugbetaalde indicaties aan de horizon (auto-immuunaandoeningen, vaste tumoren naast andere hematologische maligniteiten).

Vorbereiding:

Diverse consultatierondes, geïnitieerd vanuit het CTG Bureau in het voorjaar 2025, hadden plaats met

- BeNeLuxA landen,
- centra die vergoedbare CAR-T behandelingen toedienen in België,
- CAR-T vergunninghouders,
- een nationaal vertegenwoordiger en laboratoriuminspecteur van JACIE in België, [JACIE = Joint Accreditation Committee for the International Society of Cellular Therapy (ISCT) & the European Bone Marrow Transplantation (EBMT)].

Deze werden aangevuld met

- informatie, ingewonnen via KCE, over de organisatie in diverse Europese landen waaronder Spanje, Frankrijk, Oostenrijk en Nederland,
- informatie uit wetenschappelijke rapportages door EBMT (Passweg et al., Bone Marrow Transplantation, 2024 & 2025), gegevens op de EBMT website over JACIE-gecertificeerde centra en na inzage van de laatst gepubliceerde FACT-JACIE international standards for hematopoietic cellular therapy, 9^{de} Ed, 28 oktober 2025.

Bij de voorbereiding werd in april 2025 ook een strategie-bespreking over CAR-T georganiseerd met de leidende ambtenaren op het kabinet Vandenbroucke.

Het kabinet Vandenbroucke keurde de laatste versie van de nota goed.

Het nieuwe kader is gebouwd op onderstaande principes:

-**upfront spelen de veiligheid, kwaliteit en doelmatigheid** van deze complexe CAR-T behandeling (van aferese tot voldoende lange opvolging na de toediening)

-een **JACIE certificaat** wordt beschouwd als een belangrijke hefboom voor het bezitten van de vereiste kwalificatie als toedienencentrum en speelt een centrale rol in de nieuwe criteria voor de centra om te kunnen opgenomen worden in de vergoedingsvoorwaarden van CAR-T behandelingen: in het bijzonder het **beschikken over een certificaat voor het toedienen van immune effector cells (waar de CAR-T celtherapie toe behoort) en voor allogene stamceltransplantatie (allo-SCT)**. JACIE certificering garandeert indirect ook de aanwezigheid van de noodzakelijke neurologische en intensieve zorg voor het opvangen van bijwerkingen zoals Immuun-effectorCel-geassocieerd Neurotoxiciteits-Syndroom (ICANS) en Cytokine Release Syndroom (CRS)

-budgettaire overwegingen spelen mee in het terugbetalingsproces (in het bijzonder de genegotieerde kostprijs) maar zijn verder voor de toewijzing van centra ondergeschikt aan de absolute **focus op een veilige, kwalitatieve en doelmatige therapie en op de specialisatie van de centra**

-het principe van het **centraliseren van specialistische zorg in expertisecentra (regeringskader)** blijft behouden en een minimum gerealiseerd **volume** van de benodigde expertise wordt meegenomen binnen de vergoedingsvoorwaarden. Het afbakenen van expertisecentra gebeurt verder ook om via het **opbouwen van voldoende ervaring** een meer doorgedreven patiëntselectie voor CAR-T toe te laten (fitheid, comorbiditeiten,...) en voor het opvangen van bijwerkingen zoals de ICANS, CRS en Immuun-Cel-geassocieerde Hematologische Toxiciteit (ICAHT). Het bundelen van kennis primeert hier

-**de vergunninghouder blijft verantwoordelijk voor de kwalificatie van elk nieuw centrum** (gelinkt aan de EU-registratievereiste die stelt dat de vergunninghouder de centra op de beoogde kwalificaties onderzoekt en zich ervan gewist dat deze aanwezig zijn)

-**allo-SCT is nog steeds the best proxy als behandeling om de complexiteit van de eerste generatie CAR-Ts mee te vergelijken**. Bij de eerste generatie CAR-T zijn de complicaties (CRS, ICANS, en ICAHT) weliswaar verschillend dan bij allo-SCTs, maar de vereiste monitoring van deze complicaties, en de zo nodig snelle escalatie van therapie bij deze bijwerkingen kunnen alleen geboden worden door hematologische diensten met een belangrijke allogene transplantactiviteit, de bijhorende gespecialiseerde hospitalisatie-afdelingen hematologie, medisch-intensieve zorgen, en navenante medische en verpleegkundige bestaffing. **Dit wordt ook geïllustreerd door het rapport van Passweg et al. in 2025, waaruit blijkt dat 93% (240/258) van de JACIE-centra die CAR-T toedienen ook centra zijn waar allo-SCT wordt toegepast**. Daarom wordt na diverse overleggrondes een **minimum aantal allo-SCTs naar voor geschoven op jaarbasis**. Dit aantal zal worden geverifieerd aan de hand van de daartoe voorziene en aan de ziekteverzekering gerapporteerde RIZIV nomenclatuurnummers (470654;470665) en kan desgevallend worden **aangevuld met niet binnen de ziekteverzekering opgenomen behandelingen**. Deze prestaties dienen ondubbelzinnig inhoudelijk verifieerbaar te zijn bijvoorbeeld via de toediening binnen een klinische studie (aan de hand van een protocol buiten de reguliere terugbetaalde zorg) of via een register waarin meer rapportages opgenomen kunnen zijn dan deze toegediend binnen de ziekteverzekering (zie verder bij het VOORSTEL)

-het is nog te voorbarig om medio 2025 aan te geven of de recent in de terugbetaling ingeschreven (multipel myeloom) en aankomende CAR-T behandelingen een danig veiligheidsprofiel in de praktijk (buiten de context van de klinische studie) hebben die een gegarandeerd milder verloop en zelfs ambulante opvolging zouden mogelijk maken of een vergelijking met autologe stamceltransplantaties (auto-SCT) doorstaan

-tot slot is een **horizon scan van belang**. De *so called game-changing therapies* van vandaag zijn wellicht niet deze van morgen en nieuwe wetenschappelijke inzichten over potentiële sequenties van de verschillende T-cel gebaseerde, T-cel gerichte en andere therapeutische mogelijkheden, dienen te worden opgevolgd

Belangrijke vaststellingen:

-er zijn veel JACIE gecertificeerde centra in België (15 als recente fusies in de telling worden samengenomen) maar **niet alle centra hebben het certificaat voor allo-SCT of de toediening van *immune effector cells* behaald**. Sommigen zijn in een lopend certificeringsproces. Andere centra hebben enkel expertise in autologe SCT. Geen van deze laatste centra heeft een certificaat voor de toediening van *immune effector cells*

-het JACIE-certificatieproces is open voor elk centrum maar EBMT accrediteert pas vanaf een minimale activiteit in het aangevraagde onderdeel bv. allo-SCT bij volwassenen. **JACIE kondigt aan vanaf februari 2026 een minimum aantal van *immune effector cell*-toedieningen van drie te vereisen**. Voor centra met een gecombineerde activiteit bij pediatrische en volwassen hemato-oncologische patiënten ligt het aantal toedieningen op zes met minstens één toediening per populatie per jaar. Let op: *immune effector cells* beslaan een breder gamma dan CAR-T alleen. **Voor de toediening van *immune effector cells* is in deze nota -bij afwezigheid van een consensus bij de geconsulteerden- geen minimum aantal geformuleerd**

-JACIE-certificering is in Europa niet altijd verplicht als terugbetalingsvoorwaarde maar in dat geval is het aantal centra nationaal vaak a priori op een andere manier begrensd (nationale *appraisal* board, organisatie in een CAR-T netwerk, verplicht aansluiten bij een register...)

-het EBMT JACIE platform biedt een voordeel voor vergunninghouders (en centra) voor een vlotter kwalificatieproces

-België heeft op dit moment een groot aantal CAR-T centra per inwoner binnen de BENELUXA context (**gerealiseerde aantallen per centrum vormen onderwerp van periodieke evaluatie**)

-gepubliceerde data van de EBMT uit 2023 (Passweg et al. BMT, 2025) rapporteren 4803 autologe CAR-T behandelingen in 250 centra en 30 landen (het aandeel niet-Europese rapportages in de dataset bedraagt 6.4%). Dit wijst nog steeds op het feit dat CAR-T een niche-behandeling vormt maar het aantal stijgt wel voortdurend (en steeg zelfs met +52.5% tussen de EBMT rapportage van 2022 en 2023). Een bijkomende stijging wordt verwacht naarmate meer landen de multipel myeloom indicatie in de vergoeding opnemen. België was bij de eerste 5 EU landen met een vergoeding in multipel myeloom (per 1 mei 2025)

-België is in de EBMT rapportage van 2022 en 2023 binnen de EU landen koploper (na Duitsland) in het realiseren van allo-SCTs per 10 Mio inwoners wat wijst op een grote expertise in België binnen Europa voor deze vergelijkbaar complexe therapie

-de bevroegde Belgische centra gaven, in het kader van de informatieronde door het Bureau begin 2025, aan (nog) niet op een verzadigingspunt te zitten en gaven aan ook de capaciteit te hebben om de nieuwe CAR-T indicatie bij multipel myeloom te kunnen opvangen. De opgevraagde IMA cijfers van gerealiseerde CAR-T aantallen in de centra (tot en met midden augustus 2025) bevestigen dit. Dit gegeven zal verder periodiek worden geëvalueerd op basis van de gerealiseerde CAR-T aantallen per centrum

-de verwachting is dat het aantal allo-SCT niet significant zal verminderen door de komst van CAR-T in de komende 2 jaar, zeker niet in het geval van multipel myeloom, gezien dit in de regel geen indicatie is voor allo-SCT en er dus niet mee in interferentie komt. Er is op dit moment nog steeds een algemene toename van allo-SCTs volgens

gepubliceerde EBMT data. Ook Amerikaanse data geven voorsnog geen daling aan van de autologe en allogene stamceltransplantaties (CIBMTR.org) (deze evolutie dient periodiek te worden opgevolgd)

-niet-oncologische CAR-Ts zullen wellicht hetzelfde behandelpad in de referentieziekenhuizen bewandelen (dit is een veronderstelling met nood aan periodieke herevaluatie)

VOORSTEL

I. Consolidatie van de bestaande aanpak met vereisten inzake veiligheid, kwaliteit, doelmatigheid en expertise

Vergoedingsvoorwaarden voor CAR-T behandelingen impliceren dat centra dienen te voldoen aan onderstaande criteria

-houder zijn van een JACIE certificaat voor de toediening van *immune effector cells* én allogene stamceltransplantaties, toegekend aan de site waar de aferese en de CAR-T toediening effectief gebeuren

opmerking: voor het behalen van het JACIE certificaat voor de toediening van immune effector cells wordt een overgangperiode tot begin 2027 toegestaan

-een minimaal aantal allogene stamceltransplantaties van 28 uitvoeren op jaarbasis, berekend op basis van het gemiddelde van de laatste 3 kalenderjaren waarvoor de geboekte gegevens beschikbaar zijn en toegediend op de site waar ook de aferese en de CAR-T toediening gebeuren

-het beschikken over een medisch intensieve zorg afdeling met 24u op 24u en 7 dagen per week *permanentie door een intensivist* met ervaring in behandeling van ICANS en CRS, alsook een 24/7 bereikbare en oproepbare neuroloog met ervaring in de behandeling van ICANS

-aanwezigheid van een *stamcellaboratorium* op de site van aferese en toediening

-deelname aan klinisch-wetenschappelijk onderzoek en wetenschappelijke publicaties met CAR-T (een *track record* moet kunnen worden voorgelegd)

-dataregistratie via een register (met als minimale vereiste de bestaande EBMT registratie voor *immune effector cells* en stamceltransplantaties) voor het ter beschikking stellen van ondermeer CAR-T outcome en veiligheidsdata

-in geval van een pediatrische indicatie zijn bijkomende voorwaarden van kracht:

-een pediatrische indicatie vereist een JACIE certificaat voor allogene stamceltransplantatie specifiek bij kinderen, toegekend aan de site waar de aferese en de CAR-T toediening gebeuren

-in geval van een pediatrische indicatie dienen minstens 6 allogene stamceltransplantaties op jaarbasis te worden uitgevoerd, berekend op basis van het gemiddelde van de laatste 3 kalenderjaren waarvoor de geboekte gegevens beschikbaar zijn en toegediend op de site waar ook de aferese en de CAR-T toediening gebeuren

-het beschikken over een *pediatrische intensieve zorg afdeling met 24u op 24u en 7 dagen* per week beschikbare *permanentie van een pediatrisch intensivist*

-de evaluatie van de uitbreiding van een nieuw centrum zal ook steeds inhouden of een tekort aan capaciteit dient te worden opgevangen (door het bereiken van een verzadigingspunt in de centra die nominatief opgenomen zijn in de vergoedingsvoorwaarden)

Praktisch: aanvragen tot opname van een nieuw centrum kunnen door de registratiehouder worden ingediend bij de CTG (wenselijk halfjaarlijks gebundeld in januari en juli) en zullen onderzocht worden op het voldaan zijn aan de voorwaarden en ter stemming aan de CTG worden voorgelegd (procedure wijziging vergoedingsmodaliteiten). De CTG evaluatie zal, zoals in de voorwaarden gesteld, inhouden of de uitbreiding een tekort aan capaciteit zal opvangen dan wel het volume CAR-T zal doen toenemen door uitbreiding met een nieuwe indicatie. Voor de capaciteitsinschatting gaat de CTG de recente evolutie van de gerealiseerde CAR-T aantallen in de centra na. Bij

volume-toename adviseert de CTG dat een bijkomende bespreking in de WG contracten wordt gehouden voor tijdelijk in de terugbetaling ingeschreven specialiteiten (anno 2025 is dit laatste het geval voor alle terugbetaalde CAR-T behandelingen). Nieuwe centra worden nominatief opgenomen op de lijst van CAR-T centra met terugbetaling. Indieningen voor nieuwe CAR-T indicaties kunnen ad hoc geen nieuwe centra includeren. Uiteraard is het tijdig doorgeven van een forecast door de vergunninghouder altijd wenselijk.

Motivatie en datacollectie

Er is **geen** criterium die uitbreiding op gebied van geografische ligging motiveert.

In deze fase wordt **geen rekening gehouden met het aantal toegediende CAR-T behandelingen per centrum op jaarbasis**; deze minimumvereiste zal desgewenst in een tweede fase worden bijgebouwd als meer mature data over de aantallen CAR-T behandelingen in alle indicaties (ook de laatst ingeschreven) per centrum gekend zijn.

Er dient deelgenomen te worden aan een real world data collectie o.m. voor de voortschrijdende inzichten in de veiligheid en doelmatigheid van de in de terugbetaling ingeschreven CAR-T behandelingen. Deze veiligheid en doelmatigheid zal geëvalueerd worden eind 2026 - begin 2027 op basis van de gepubliceerde wetenschappelijke evidentie, de datacollectie door én de consultatie van het werkveld.

II. Vanaf 2027

Indicatie-gebonden herevaluatie van de vergoedingsvoorwaarden mogelijk onder voorbehoud dat bevestigende veiligheidsdata voorhanden zijn

Op basis van de voortschrijdende inzichten, de wetenschappelijke evoluties en de gerealiseerde CAR-T aantallen per centrum kan een update van de criteria voor de centra worden bestudeerd.

III. ALGEMEEN

Bijkomende aandachtspunten die buiten de context van de CTG en de vereiste criteria voor de centra parallel aandacht verdienen voor een coherente aanpak

- een goed doorverwijssysteem naar specialistische centra,
- het **honoreren van bepaalde actes om en rond de CAR-T toediening** in de gecertificeerde centra,
- het in kaart brengen van alle Service Level Agreements (bv. met ziekenhuisapotheken).

De betrokken overheden en overlegorganen worden daarover geïnformeerd.

Tijdslijn

In augustus werd een eerste versie (18/11) van deze nota gedeeld met de toenmalig door het CTG Bureau geconsulteerde experts en vergunninghouders, de Belgian Hematology Society en Pharma.be; schriftelijke reacties werden ontvangen tot midden september. Validatie en verwerking van de reacties (Q&A) gebeurde na intern overleg met diverse diensten op het RIZIV en het kabinet Sociale Zaken. Ook de artsensyndicaten werden gehoord. Nieuwe verspreiding van de herwerkte nota met Q&A in november naar alle geconsulteerden. Parallel wordt een publicatie van de voorwaarden en een bespreking in de CTG voorbereid.