Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
mw. J.E. de Boer
T +31 (0)6 215 833 54

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2019021571

Onze referentie
2019021571

Datum 8 mei 2019
Betreft Pakketadvies venetoclax (Venclyxto®)

Geachte heer Bruins,

Zorginstituut Nederland heeft de beoordeling van venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met rituximab voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die ten minste één andere therapie hebben gehad, afgerond. Venetoclax is door u in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen geplaatst.

Het Zorginstituut heeft venetoclax beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria[1] effectiviteit,[2] kosteneffectiviteit,[3] noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut maakt vanuit het oogpunt van het *uit gezamenlijke premies betaalde* basispakket de afweging of de nieuwe zorg béter is dan wat tot op heden beschikbaar is. We kijken hierbij naar de mate van zekerheid dat dit bereikt wordt, zowel in de wetenschappelijk zin, als qua maatschappelijk draagvlak, maar ook naar aspecten van doelmatigheid. Het Zorginstituut wordt daarbij geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit en de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging. Tevens zijn belanghebbende partijen tijdens het proces geconsulteerd. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de integrale weging van deze pakketcriteria.

Integrale weging pakketcriteria en pakketadvies

Venetoclax in combinatie met rituximab voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' voor de behandeling volwassen patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad.

Deze beoordeling van venetoclax richt zich specifiek op patiënten die ten minste één andere therapie hebben gehad (oftewel gerecidifeerd of refractair (R/R) CLL). Daarbij is venetoclax vergeleken met de huidige standaardbehandeling in de

[1] Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

[2] Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

[3] Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

tweedelijn, waarbij de keuze van de therapie afhankelijk is van het wel of niet aanwezig zijn van een 17p deletie of een TP53 mutatie en of de patiënt een vroeg of een laat recidief heeft:

- Bij patiënten zonder 17p deletie of TP53 mutatie met een laat recidief was venetoclax (plus rituximab) in een direct vergelijkende studie effectiever dan de meest gebruikelijke standaardbehandeling met bendamustine (plus rituximab) in de tweedelijn met een verbetering van de 3-jaars (progressievrije) overleving.

- Bij patiënten met 17p deletie of TP53 mutatie óf bij patiënten zonder 17p deletie of TP53 mutatie met een vroeg recidief worden zowel bij behandeling met venetoclax (plus rituximab), als met de huidige standaardbehandeling ibrutinib overtuigende effecten gezien. Gezien de beperkingen van de indirecte vergelijking die hierbij moet worden gemaakt, luidt de conclusie dat beide behandelstrategieën van waarde zijn, zonder dat op dit moment een voorkeur kan worden uitgesproken.

De beschikbare veiligheidsinformatie laat geen duidelijke verschillen zien tussen de behandeling met venetoclax (plus rituximab) en de bovengenoemde standaardbehandelingen.

Toepassing van venetoclax (plus rituximab) in de tweede behandellijn zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op €21 tot €51 miljoen in het 3^{e} jaar na invoering, afhankelijk van de totale behandelduur (1 dan wel 2 jaar).

De registratiehouder claimt dat behandeling met venetoclax kosteneffectief is met een ICER van circa €50.000 per QALY, bij patiënten zonder 17p deletie of TP53 mutatie met een laat recidief; de patiëntengroep waarbij voor venetoclax een meerwaarde is vastgesteld ten opzichte van de standaardbehandeling. Door de onzekerheden in de lange termijn effectiviteitsdata over overleving en de behandelduur van venetoclax (plus rituximab) verwacht het Zorginstituut dat de kosteneffectiviteit zich eerder bevindt rond de €65.000 per QALY. Hierbij is het Zorginstituut op basis van de input van de beroepsgroep ervan uitgegaan dat de afname van het behandeleffect van venetoclax (plus rituximab) 5% per jaar is en dat een duur van 2 jaar behandelen maximaal is. Mocht in de klinische praktijk echter blijken dat er behandeld gaat worden tot aan ziekteprogressie en/of het afnemend behandeleffect na stoppen hoger is dan de op basis van de clinici nu aangenomen 5%, dan zal de kosteneffectiviteit ongunstiger worden.

Het Zorginstituut adviseert u op basis van de volgende overwegingen tot een prijsonderhandeling over te gaan.

- Bij patiënten met 17p deletie of TP53 mutatie óf bij patiënten zonder de genoemde deletie of mutatie met een vroeg recidief is er onzekerheid over de toegevoegde waarde van venetoclax (plus rituximab) ten opzichte van de standaardbehandeling met ibrutinib.
- Door de onzekerheid over de lange termijn overleving heeft het Zorginstituut geconstateerd dat de ziektelast zich bevindt tussen 0.67 en 0.76. Aangezien het omslagpunt voor de referentiewaarde van de kosteneffectiviteit bij een ziektelast van 0.7 ligt, is er onzekerheid over de gehanteerde referentiewaarde van 80.000 euro/QALY die bij de hoogste

ziektelast relevant is. Indien zou worden uitgegaan van een ziektelast lager dan 0.7 is behandeling met venetoclax niet kosteneffectief.
- Het is nog onzeker of de maximale behandelduur zoals opgenomen in de registratietekst en bevestigd door de behandelaren in de praktijk niet overschreden zal worden.
- De budget impact is hoog en kan welllicht nog stijgen door onzekerheden over de behandelduur. Dit kan leiden tot verdringing.
- Venetoclax wordt al vergoed vanuit de basisverzekering bij dezelfde aandoening maar in een andere behandellijn. Het volume neemt daardoor toe en de ontwikkelkosten worden daardoor sneller terugverdiend.

Gepast gebruik
De HOVON heeft aangegeven dat patiënten maximaal 2 jaar met venetoclax behandeld zullen gaan worden en niet altijd tot progressie van de ziekte optreedt. Verder heeft de HOVON aangegeven dat uitgaande van een vergelijkbare effectiviteit en kosten de keuze voor handeling met venetoclax of ibrutinib in de praktijk kan worden gemaakt bij patiënten met 17p deletie of TP53 mutatie óf bij patiënten zonder de genoemde deletie of mutatie met een vroeg recidief.

Evaluatie
Indien venetoclax op basis van de uitkomst van de prijsonderhandeling in het verzekerde pakket zal instromen, zal het Zorginstituut het gebruik actief volgen. Wij zullen u in 2022 informeren over het resultaat van deze metingen.

Zorginstituut Nederland kijkt hierbij naar de volgende punten:

- De overeenkomst van de oorspronkelijke schatting van het aantal patiënten met het feitelijk behandelde aantal;
- De kostenontwikkeling ten opzichte van de oorspronkelijke raming, onderdeel daarvan vormt de monitoring van het werkelijke prijsniveau van venetoclax;
- Zorggebruik ten behoeve van een toets op de uitgangspunten van gepast gebruik.

Indien uit deze monitoring signalen naar voren komen die sterk afwijken van de huidige ramingen kan dit aanleiding zijn voor het Zorginstituut om opnieuw de positie van venetoclax te beoordelen.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:
Farmacotherapeutisch rapport venetoclax (Venclyxto®)
Budget impact analyse venetoclax (Venclyxto®)
Farmaco-economisch rapport venetoclax (Venclyxto®)
ACP advies venetoclax (Venclyxto®)

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met rituximab voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die ten minste één andere therapie hebben gehad.

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 26 februari 2018

Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2017011859
Volgnummer	2018060646

Contactpersoon	J.E. de Boer, arts niet praktiserend, secretaris +31 (0)6 215 833 54
Auteur(s)	E. Stronkhorst, apotheker, adviseur
Afdeling	Zorg I
Team	Oncologie

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

1.1 Achtergrond—7

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek—9

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies—11

2.1 Zoekstrategie—11

2.2 Selectiecriteria—11

3 Resultaten—13

3.1 Resultaten literatuursearch—13

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies—13

3.3 Gunstige effecten—14

3.4 Ongunstige effecten—18

3.5 Ervaring—25

3.6 Toepasbaarheid—25

3.7 Gebruiksgemak—27

3.8 Eindconclusie therapeutische waarde—28

4 Stand van de wetenschap en praktijk—29

5 Literatuur—31

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies—33

Bijlage 2: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden—35

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft het Zorginstituut de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met rituximab (V+R) bij volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die ten minste één andere therapie hebben gehad (R/R CLL). V+R is daarbij vergeleken met ibrutinib monotherapie en met bendamustine in combinatie met rituximab (B+R) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich tijdens de beoordeling laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Leukemie is een type kanker dat wordt gekenmerkt door een ontregelde groei van afwijkende witte bloedcellen (leukocyten) in het beenmerg. In Nederland wordt CLL ieder jaar bij 600-700 patiënten vastgesteld. Volledige genezing van CLL is tot op heden niet mogelijk. Het verloop van CLL kan echter indolent zijn en door behandeling is een tijdelijke verdwijning van de ziekteverschijnselen mogelijk.

In Nederland worden patiënten met CLL behandeld volgens de HOVON richtlijn chronische lymfatische leukemie 2017. Hier wordt onderscheid gemaakt tussen eerstelijns en tweedelijns behandelingen. Behandelopties in de tweedelijn zijn o.a. ibrutinib monotherapie en B+R. De keuze van de therapie is hierbij afhankelijk van het wel of niet aanwezig zijn van 17p deletie of een TP53 mutatie en of de patiënt een vroeg of een laat recidief heeft.

Het Zorginstituut is tot de eindconclusie gekomen dat V+R een meerwaarde heeft bij R/R CLL patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief t.o.v. standaardtherapie (B+R, fludarabine + cyclofasfamide + rituximab of chloorambucil + rituximab). Dit is gebaseerd op een directe vergelijking met B+R in de MURANO studie. Daarnaast is het Zorginstituut tot de eindconclusie gekomen dat V+R een gelijke waarde heeft bij R/R CLL patiënten met 17p deletie of een TP53 mutatie OF voor patiënten met een vroeg recidief zonder 17p deletie of TP53 mutatie, vergeleken met standaardtherapie(ibrutinib monotherapie). Dit is gebaseerd op een indirecte vergelijking met ibrutinib tussen de MURANO en de RESONATE studie.

V+R bij volwassen patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad voldoet hiermee aan de stand van de wetenschap en praktijk.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Leukemie is een type kanker dat wordt gekenmerkt door een ontregelde groei van afwijkende witte bloedcellen (leukocyten) in het beenmerg. Bij chronische lymfatische leukemie (CLL) is er sprake van een sterkte toename van de B-lymfocyten. De kwaadaardige cellen hopen zich op in het bloed, beenmerg, de lymfeklieren, milt en lever. CLL kan een indolent beloop hebben. De oorzaak van CLL is nog onbekend, wel lijken genetische factoren een rol te spelen.[1]

1.1.2 Symptomen

CLL kan gedurende meerdere jaren aanwezig zijn zonder veel symptomen. Naarmate de ziekte zich ontwikkeld en de normale bloedaanmaak in het beenmerg steeds meer verstoord raakt kunnen symptomen ontstaan, namelijk: vergroting van de lymfeklieren, milt en/of lever, vermoeidheid, anemie, trombocytopenie en een verhoogd risico op infecties.[1]

1.1.3 Incidentie / Prevalentie

CLL is de meest voorkomende vorm van leukemie in de Westerse wereld. Jaarlijks worden er tussen de 862 en 993 patiënten gediagnosticeerd met B-CLL (Nederlandse Kankerregistratie (NKR) 2018). Zoals aangegeven in de budgetimpactanalyse was in Nederland in de periode 2014-2015 het aantal gediagnosticeerde patiënten met CLL 893 en 912. Uit de IKNL data over de afgelopen 7 jaar lijkt het aantal nieuwe patiënten met CLL stabiel te blijven, rond de 900 patiënten per jaar. CLL komt op alle leeftijden voor, maar vooral bij een leeftijd boven de 60 jaar. Daarnaast komt het meer bij mannen voor dan bij vrouwen en meer bij Kaukasiërs dan bij andere rassen.[1]

1.1.4 Ernst

CLL kan fataal zijn en volledige genezing van CLL is tot op heden niet mogelijk. Wel is door behandeling een tijdelijke verdwijning van de ziekteverschijnselen mogelijk. De prognose is verder afhankelijk van een aantal factoren en varieert sterk van een mediane overleving van >10 jaar tot <2jaar:[1]

- Het ziektestadium (uitgedrukt in Rai of Binet)
- De snelheid waarmee de lymfocyten zich verdubbelen (LDT)
- Genetica: TP53 mutatie (slechtere prognose), IGHV mutatie (ongemuteerd IGHV geeft slechtere prognose), del13q (betere prognose), del11q (slechtere prognose), del17p (slechtere prognose) en trisomie 12 (intermediaire prognose)

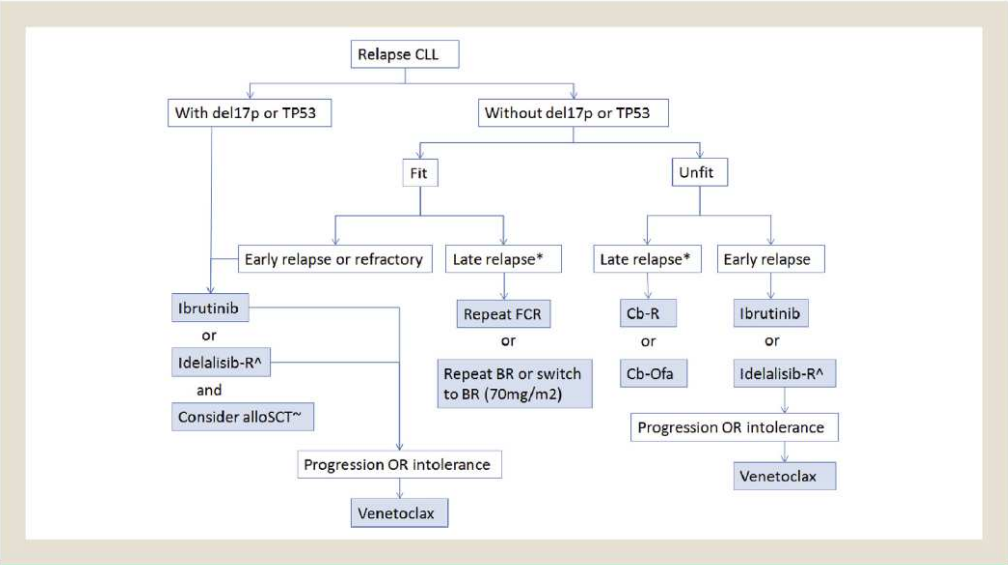
1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

In Nederland worden patiënten met CLL behandeld volgens de HOVON richtlijn chronische lymfatische leukemie 2017.[2,3]

Figuur 2 geeft het behandelschema van de tweedelijnsbehandeling van CLL weer. De keuze van de behandeling is in eerste instantie afhankelijk van het wel of niet aanwezig zijn van een 17p deletie en/of TP53 mutatie. Indien dit niet het geval is, wordt er nog een onderscheid gemaakt tussen fitte of minder fitte patiënten en patiënten met refractair of vroeg gerecidiveerd CLL of met een laat recidief. Met een

fitte patiënt wordt hierbij bedoeld een patiënt zonder comorbiditeit van doorgaans jonger dan 65-70 jaar. Voor een laat recidief wordt de definitie >24-36 maanden na FCR of BR, of >6-12 maanden na chloorambucil + anti-CD20 aangehouden.

Figure 2 Second-line Treatment



Abbreviations: B = bendamustine; C = cyclophosphamide; Cb = chlorambucil; CLL = chronic lymphocytic leukemia; F = fludarabine; Obi = obinutuzumab; Ofa = ofatumumab; R = rituximab. *Late relapse: > 24 to 36 months after FCR or BR or > 6 to 12 months after CB anti-CD20 antibody; ^In case of contraindication for ibrutinib, with *Pneumocystic jiroveci* pneumonia prophylaxis and cytomegalovirus monitoring; ~Only if risk factors for non-relapse mortality (age, World Health Organization Performance Score, comorbidity, No 10/10 human leukocyte antigen-matched donor, female donor for male patients) are low.

1.1.6 Venetoclax (Venclyxto®), filmomhulde tabletten 10, 50, 100 mg[4]

1.1.6.1 Indicatie

<u>Indicatie-uitbreiding</u>:
Venclyxto in combinatie met rituximab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die ten minste één andere therapie hebben gehad.

<u>Reeds bestaande indicatie</u>:
Venclyxto monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van CLL:

- In de aanwezigheid van een 17p-deletie of TP53-mutatie bij volwassen patiënten die ongeschikt zijn voor of bij wie een B-celreceptorremmer heeft gefaald, of
- In afwezigheid van een 17p-deletie of TP53-mutatie bij volwassen patiënten bij wie zowel chemo-immunotherapie als een B-celreceptorremmer heeft gefaald.

1.1.6.2 Dosering

De startdosis is 20 mg venetoclax eenmaal daags, gedurende 7 dagen. De dosis moet over een periode van 5 weken geleidelijk worden opgehoogd naar de dagelijkse dosis van 400 mg (zie SPC voor opbouwschema). Rituximab (i.v.) mag pas worden toegediend nadat de patiënt het dosisopbouwschema heeft voltooid en de aanbevolen dagelijkse dosis van 400 mg venetoclax gedurende 7 dagen heeft gekregen. Venetoclax moet gedurende 24 maanden worden ingenomen vanaf cyclus 1 dag 1 van rituximab, of tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Venetoclax is voor oraal gebruik.

1.1.6.3 Werkingsmechanisme
Venetoclax is een krachtige, selectieve remmer van B-cellymfoom (BCL)-2, een anti-apoptotisch eiwit. Overexpressie van BCL-2 is in CLL-cellen aangetoond, waar het leidt tot overleving van tumorcellen en het is in verband gebracht met resistentie tegen chemotherapeutica.

1.1.6.4 Bijzonderheden
Deze beoordeling wordt gedaan voor bovenstaande indicatie-uitbreiding.

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 Vraagstelling
Wat is de therapeutische waarde van venetoclax (Venclyxto®) + rituximab bij volwassen patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad, vergeleken met standaardtherapie?

In bijlage 3 is het behandelschema zoals voorgesteld door de fabrikant toegevoegd.

1.2.2 Patiëntenpopulatie
Volwassen patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad, oftewel recidiverend/refractair (R/R) CLL.

1.2.3 Interventie
Venetoclax + rituximab[1] (V+R).

1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken
1) Ibrutinib[2] bij patiënten met 17p deletie of een TP53 mutatie OF voor patiënten met een vroeg recidief (zonder 17p deletie of een TP53 mutatie).

2) Bendamustine[3] + rituximab[a] (B+R) bij patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief.

Dit vergelijkende behandelingen in deze beoordeling zijn gebaseerd op het HOVON behandelschema.[2,3] Er is er voor gekozen alleen te vergelijken met de meest toegepaste behandeling per behandeltak, gebaseerd op informatie verstrekt door HOVON.

In het HOVON behandelschema wordt voor patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief een onderscheid gemaakt tussen fitte en minder fitte patiënten. B+R is de meest toegepaste behandeling voor de groep fitte patiënten en chloorambucil + rituximab[a] (C+R) voor de groep minder fitte patiënten. C+R is echter nooit goed onderzocht bij R/R CLL en berust volgens de HOVON richtlijn alleen op een 'expert opinion'.[2,3] Hierom is ervoor gekozen C+R niet als vergelijkende behandeling mee te nemen in deze beoordeling. Het aantonen van een klinisch relevant effect van V+R bij R/R CLL in een andere RCT (bijv. ten opzichte van B+R) levert immers direct meer bewijs op dan nu bestaat voor C+R bij R/R CLL. Een aanvullend argument om ervoor te kiezen alleen B+R als vergelijkende

[a] Rituximab is een CD20-antilichaam. Het wordt i.v. toegediend in 6 cycli van 4 weken (375 mg/m2 tijdens cyclus 1 en 500 mg/m2 tijdens cyclus 2-6, op dag 1).[2]

[2] Ibrutinib is een proteïnekinase-remmer en wordt oraal (1 x daags 420 mg) gegeven, tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.[2]

[3] Bendamustine is een chemotherapeuticum en wordt i.v. toegediend. Het streven is te behandelen met 6 cycli a 4 weken (70 mg/m2, dag 1-2).[2]

behandeling mee te nemen voor patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief is dat bendamustine en chlorambucil vergelijkbare middelen zijn (beide alkylerende middelen). B+R en C+R zijn recent direct met elkaar vergeleken in de MABLE studie bij de eerste- en voor een kleiner deel tweedelijnsbehandeling van CLL. In deze studie is bij minder fitte patiënten met een contra-indicatie voor FCR-therapie (ouderen met comorbiditeiten; mediaan van 72 jaar en 3 actieve medische aandoeningen) aangetoond dat de mediane OS niet significant verschilde. De veiligheidsprofielen waren ook vergelijkbaar. Voor de mediane PFS werd wel een statistisch significant verschil van 10 maanden aangetoond. Dit was echter in het voordeel van B+R.[5]

FCR, AlloSCT en Idelalisib-R zijn behandelingen uit het HOVON schema die slechts in beperkte aantallen worden toegepast in de 2e lijn. Cb-Ofa heeft volgens HOVON geen plek meer in het behandelschema in de 2e lijn. Er wordt daarom geen vergelijking gemaakt met deze behandelingen.

1.2.5 Relevante uitkomstmaten

Algehele overleving (OS) is een cruciale uitkomstmaat voor de werkzaamheid. Progressie vrije overleving (PFS) gedefinieerd als tijd van randomisatie tot ziekteprogressie of dood ongeacht oorzaak is een voorspellende uitkomstmaat voor OS. Omdat de ziektebeloop van CLL indolent kan zijn, kan PFS als cruciaal worden beschouwd. Voor de cruciale uitkomstmaten voor gunstige effecten wordt de klinische relevantie grens van 3 maanden (progressievrije) overlevingswinst aangehouden of een HR van < 0,7.

Ernstige ongunstige effecten (graad >3) is een cruciale uitkomstmaat voor de veiligheid. Tevens is het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten een cruciale uitkomstmaat. Voor de cruciale uitkomstmaten voor de ongunstige effecten hanteert het Zorginstituut de default grenswaarde voor een relatief risico (RR) van 0,75 en 1,25 voor klinische relevantie.

1.2.6 Relevante follow-up duur

Gezien het vaak langzame beloop van CLL is voor PFS een follow-up van minimaal 1 jaar nodig, voor OS waarschijnlijk meer.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

Ook is er gezocht naar wetenschappelijke studies via Pubmed.gov, Clinicaltrials.gov en Cochrane.org. In Pubmed zijn de volgende zoektermen gebruikt: 1) venetoclax AND rituximab AND CLL. 2) ibrutinib AND CLL. 3) bendamistine AND rituximab AND CLL.

Verder is er gezocht naar behandelrichtlijnen via de website van HOVON.

2.2 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur via PubMed, gebeurde op basis van abstracts. Indien nodig zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- RCT's, systematische reviews of meta analyses

- Bij de indicatie R/R CLL

- Met interventie venetoclax + rituximab OF ibrutinib (monotherapie) OF bendamustine + rituximab. Indien beschikbaar zijn alleen directe vergelijkingen geselecteerd.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Op 7 december is de literatuursearch uitgevoerd.

Er zijn 2 studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch. De MURANO studie onderzoekt de directe vergelijking tussen V+R en B+R bij R/R CLL. Er zijn geen studies gevonden met een directe vergelijking tussen V+R en ibrutinib. De RESONATE studie onderzoekt als enige studie ibrutinib monotherapie bij R/R CLL en is daarom meegenomen om een indirecte vergelijking te kunnen maken met V+R. De kenmerken van de geselecteerde studies staan weergegeven in bijlage 1. De geïncludeerde richtlijn, SPC's en EPAR's staan weergegeven in bijlage 2.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

MURANO studie: V+R vs. B+R

De indicatie-uitbreiding van venetoclax is gebaseerd op de MURANO studie. In deze gerandomiseerde, open-label, fase 3 studie zijn 389 patiënten met R/R CLL gerandomiseerd op een behandeling met venetoclax plus rituximab of bendamustine plus rituximab (1:1). De studie omvatte geen crossover naar V+R voor patiënten in de B+R groep bij wie progressie optrad. Vervolgbehandeling na ziekteprogressie werd verder overgelaten aan de onderzoekers.[6,7]

Inclusie criteria voor de studie waren: een diagnose voor R/R CLL, de patiënt is therapie behoevende, 1-3 eerdere behandelingen gehad waaronder min. één gebaseerd op chemotherapie, ECOG status 0-1 en met adequaat beenmerg, nier- en leverfunctie. Patiënten die eerder bendamustine hadden gekregen werden alleen geïncludeerd als de respons na deze behandeling min. 24 maanden was.[6,7]

Venetoclax werd gegeven volgens een 5 weeks opbouwschema tot een dosering van 400 mg per dag. Na het doorlopen van het opbouwschema werd tot 2 jaar doorbehandeld of tot ziekteprogressie/onacceptabele toxiciteit. Na afronding van het opbouwschema werd rituximab i.v. toegediend gedurende 6 cycli van 4 weken (375 mg/m2 op dag 1 van cyclus 1 en 500 mg/m2 op dag 1 van cycli 2-6).

Bendamustine werd i.v. toegediend in een dosis van 70 mg/m2 op dag 1 en 2, gedurende 6 cycli van 4 weken. Rituximab werd i.v. toegediend gedurende 6 cycli van 4 weken (375 mg/m2 op dag 1 van cyclus 1 en 500 mg/m2 op dag 1 van cycli 2-6).[6,7]

Analyses voor de werkzaamheid zijn gedaan op intention-to-treat (ITT) basis. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid is de door de onderzoekers beoordeelde PFS (volgens de 2008 richtlijn van de International Workshop on Chronic Lymphoid Leukemia (iwCLL)). Onder de secundaire eindpunten behoorden door een onafhankelijke geblindeerde commissie beoordeelde PFS en OS. Analyses voor de veiligheid zijn gedaan op safety analysis set (SAF) basis. Uitkomstmaten die zijn onderzocht voor de veiligheid zijn o.a. ongunstige effecten en voortijdig staken van de behandeling.[6,7] De mediane follow-up was 36 maanden.[8]

De baseline karakteristieken waren goed in balans. De mediane leeftijd was 65 jaar (22-85 jr.) en 73,8% was man. 26,9% van de patiënten had een chromosoom 17p deletie en 26,3% had een TP53 mutatie.[6,7]

RESONATE studie: ibrutinib

De RESONATE studie is de enige studie die ibrutinib monotherapie bij R/R CLL heeft onderzocht. In deze gerandomiseerde, open-label, fase 3 studie zijn 391 patiënten met R/R CLL gerandomiseerd op een behandeling met ibrutinib of ofatumumab (1:1).[9,10]

Inclusie criteria voor de studie waren: een diagnose voor R/R CLL, de patiënt is therapie behoevende, reeds behandeld met min. één voorafgaande therapie, beoordeeld als ongeschikt voor een purine analoog (FCR therapie), ECOG status 0-1.[9,10]

Ibrutinib werd gegeven in een dagelijkse dosis van 420 mg tot aan ziekte progressie of onacceptabele toxiciteit. Ofatumumab werd i.v. gegeven conform de SPC.[9,10]

Analyses voor de werkzaamheid zijn gedaan op intention-to-treat (ITT) basis. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid is de duur van PFS (volgens de 2008 richtlijn van de International Workshop on Chronic Lymphoid Leukemia (iwCLL)), beoordeeld door een onafhankelijke geblindeerde beoordelingscommissie. De duur van OS was een van de secundaire eindpunten voor werkzaamheid. Analyses voor de veiligheid zijn gedaan op safety analysis set (SAF) basis. Uitkomstmaten die zijn onderzocht voor de veiligheid zijn o.a. ongunstige effecten en voortijdig staken van de behandeling.[9,10] De mediane follow-up was 19 maanden.[11]

De baseline karakteristieken waren goed in balans. De mediane leeftijd was 67 jaar (30-88 jr.) en 68,0% was man. 32% van de patiënten had een chromosoom 17p deletie en 51% had een TP53 mutatie.[9,10]

3.3 Gunstige effecten

3.3.1 Evidentie

MURANO studie: V+R vs. B+R

De 2-jaars PFS beoordeeld door de onderzoekers was 84,9% (95%-BHI: 79,1-90,6) in de V+R groep en 36,3% (95%-BHI: 28,5-44,0) in de B+R groep, met een HR van 0,17 (95%-BHI: 0,11-0,25), p<0,001. De 2-jaars PFS beoordeeld door de onafhankelijke beoordelingscommissie liet resultaten van een vergelijkbare orde van grootte zien.

De 2-jaars OS was 91,9% (95%-BHI: 87,7-96,1) in de V+R groep en 86,6% (95%-BHI: 81,4-91,7) in de B+R groep, met een HR van 0,48 (95%-BHI: 0,25-0,90), p=0.0186.[6,7]

Data op langere termijn met een mediane follow-up van 36 maanden zijn onlangs beschikbaar gekomen. De 3-jaars PFS beoordeeld door de onderzoekers was 71,4% (95%-BHI: 64,8-78,1) in de V+R groep en 15,2% ((95%-BHI: 9,1-21,4), met een HR van 0.16 (95%-BHI: 0,12-0,23), p<0,001. De mediane PFS is niet bereikt voor V+R. Voor B+R was de mediane PFS 17 maanden.

De 3-jaars OS was 87,9% (95%-BHI: niet vermeld) in de V+R groep en 79,5% (95%-BHI: niet vermeld), met een HR van 0,50 (95%-BHI: 0,30-0,85), p=0,0093.[8]

De resultaten zijn consistent over de verschillende subgroepen, zoals patiënten met of zonder 17p deletie of TP53 mutatie, zie figuur A2.[8]

Kater et al

Characteristic/Biomarker	Total No.	VenR (n = 194) No.	VenR (n = 194) Median† (months)	BR (n = 195) No.	BR (n = 195) Median (months)	Hazard Ratio	95% Wald CI
All patients	389	194	NE	195	17.0	0.19	(0.14 to 0.27)
Age group, years							
< 65	186	97	NE	89	15.4	0.17	(0.11 to 0.27)
≥ 65	203	97	NE	106	22.3	0.21	(0.14 to 0.33)
Risk status*							
Low	178	90	44.3	88	23.3	0.17	(0.10 to 0.28)
High	211	104	NE	107	15.4	0.21	(0.14 to 0.31)
Geographic region							
United States/Canada	34	16	44.3	18	15.8	0.18	(0.06 to 0.52)
Australia/New Zealand	86	44	NE	42	24.5	0.26	(0.13 to 0.52)
Western Europe	131	66	NE	65	17.3	0.16	(0.09 to 0.29)
Central and Eastern Europe	130	64	NE	66	15.5	0.17	(0.09 to 0.30)
Asia	8	4	NE	4	13.6	0.46	(0.07 to 2.86)
No. of prior regimens							
1	228	111	44.3	117	16.6	0.16	(0.10 to 0.25)
2	101	58	NE	43	21.2	0.24	(0.13 to 0.43)
≥ 3	60	25	NE	35	12.9	0.26	(0.12 to 0.55)
Refractory *v* relapse to most recent prior therapy‡							
Refractory	53	30	31.9	29	13.6	0.40	(0.20 to 0.79)
Relapse	330	164	NE	166	18.6	0.16	(0.11 to 0.23)
Chromosome 17p deletion (central)							
No	250	127	NE	123	21.4	0.19	(0.13 to 0.29)
Yes	92	46	NE	46	15.4	0.21	(0.11 to 0.39)
TP53 mutated (central)							
No	276	144	NE	132	21.2	0.16	(0.10 to 0.24)
Yes	99	48	36.0	51	12.9	0.25	(0.15 to 0.43)
IGVH							
Mutated	104	53	NE	51	24.2	0.16	(0.07 to 0.33)
Unmutated	246	123	44.3	123	15.7	0.16	(0.11 to 0.24)

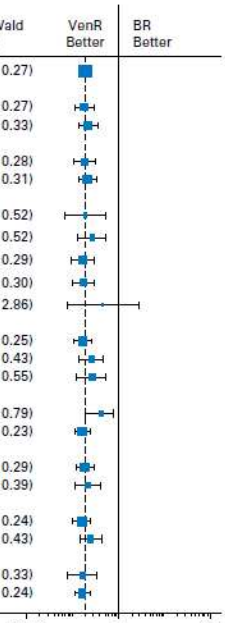


FIG A2. Prespecified subgroup analysis of investigator-assessed progression-free survival (PFS). (*) Low risk: defined as relapse more than 12 months after chemotherapy or 24 months after chemoimmunotherapy. High risk: defined as harboring 17p deletion or no response to front-line chemotherapy-containing regimen or relapsed within 12 months after chemotherapy or within 24 months after chemoimmunotherapy. (†) Medians in the VenR arm could not be reliably estimated due to too few patients at risk. (‡) Defined as per iwCLL guidelines. Relapsed disease: a patient who previously achieved a complete or partial response, but after a period of 6 months or more demonstrates evidence of progression. Refractory disease: treatment failure or disease progression within 6 months of the last anti-leukemia. BR, bendamustine-rituximab; IGVH, immunoglobulin variable region heavy chain; iwCLL, International Workshop on CLL; NE, not estimable; VenR, venetoclax-rituximab

RESONATE studie: ibrutinib

De 2-jaars PFS was 74% (95%-BHI: niet vermeld).[11] Dit ten opzichte van een 2-jaars PFS van 84,9% (95%-BHI: 79,1-90,6) gevonden voor V+R in de MURANO studie. De mediane PFS is niet bereikt voor ibrutinib.

De 2-jaars OS was 86% (95%-BHI: niet vermeld).[11] Dit ten opzichte van een 2-jaar OS van 91,9% (95%-BHI: 87,7-96,1) gevonden voor V+R in de MURANO studie.

Er zijn geen resultaten voor 3-jaars PFS en OS beschikbaar uit de RESONATE studie.

3.3.2 *Discussie*

MURANO studie: V+R vs. B+R

In de MURANO studie is een verbetering in 3-jaars PFS (HR 0,16 (95%-BHI: 0,12-0,23)) en OS (HR 0,50 (95%-BHI: 0,30-0,85)), aangetoond voor V+R vergeleken met B+R. In de MURANO studie was een brede groep patiënten geïncludeerd. De EMA heeft op basis hiervan een behandeling met V+R goedgekeurd voor alle patiënten met R/R CLL en de verbetering geldt dus bij alle behandelgroepen uit de HOVON richtlijn. Volgens de HOVON richtlijn is B+R echter alleen de standaard behandeling bij CLL patiënten met een laat recidief en zonder 17p deletie of een TP53 mutatie. B+R wordt buiten deze patiëntengroep (dus patiënten met 17p deletie of een TP53 mutatie OF voor patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie met een vroeg recidief) niet aangeraden. Omdat de resultaten uit de MURANO studie consistent zijn over alle subgroepen (waaronder patiënten met een

laat recidief en zonder 17p deletie of een TP53 mutatie) geldt de verbetering in 3-jaars PFS en OS ook voor de specifieke patiëntengroep waar B+R de standaard is. 1,5% van de met V+R behandelde t.o.v. 20,5% van de met B+R behandelde patiënten kregen na ziekteprogressie een vervolgbehandeling.

Als klinische relevantie grens wordt 3 maanden (progressievrije) overlevingswinst aangehouden of een HR van < 0,7. Voor V+R is de mediane PFS echter nog niet beschikbaar, omdat na 36 maanden follow-up nog onvoldoende events hebben plaatsgevonden om dit te kunnen bepalen. Als alternatief is er daarom voor gekozen om de procentuele verschillen in 3-jaars PFS en 3-jaars OS met elkaar te vergelijken. Dit verschil wordt door het Zorginstituut en de WAR als overtuigend en klinisch relevant beoordeeld. Uit deze resultaten is af te leiden dat de grens van > 3 maanden (progressievrije) overlevingswinst ruim behaald zal worden.

C+R is naast B+R tevens een veel toegepaste behandeling bij CLL patiënten met een laat recidief en zonder 17p deletie of een TP53 mutatie (bij de minder fitte patiënten). Volgens de HOVON richtlijn CLL is deze therapie enkel gebaseerd op expert opinion, waardoor de MURANO studie meer bewijs oplevert voor V+R therapie dan nu beschikbaar is voor C+R therapie bij deze patiëntengroep. Het exacte relatieve effect van V+R ten opzichte van C+R blijft onbekend, want een directe vergelijking tussen V+R en C+R ontbreekt. Het is echter aannemelijk dat er ook een verbetering in PFS en OS zal zijn vergeleken met C+R. Dit wordt onderbouwd door de resultaten uit de MABLE studie waarin B+R en C+R met elkaar vergeleken zijn bij minder fitte patiënten in zowel de eerste als tweede lijn. In deze RCT werd een verlenging van de mediane PFS aangetoond van 10 maanden in het voordeel van B+R.[5] Op basis hiervan zou extrapolatie van de resultaten uit de MURANO studie naar C+R therapie daarmee eerder een onder- dan een overschatting geven van het effect van V+R.

De Grade-beoordeling staat weergegeven in tabel 3a.

RESONATE studie: ibrutinib

Ibrutinib is volgens de HOVON richtlijn standaard therapie bij patiënten met 17p deletie of een TP53 mutatie, of bij patiënten met een vroeg recidief zonder de genoemde deletie of mutatie. V+R therapie is in de MURANO studie onderzocht bij deze patiëntgroepen en de werkzaamheid is hierbij aangetoond. De subgroepen zijn tevens onderdeel van de geregistreerde indicatie. Echter, een directe vergelijking met ibrutinib ontbreekt. Ibrutinib is sinds 4 jaar beschikbaar. Om de therapeutische waarde van beide relatief nieuwe therapieën ten opzichte van elkaar in te kunnen schatten zal daarom een indirecte vergelijking gemaakt moeten worden.

Er is geen publicatie gevonden met een (*matched adjusted*) indirecte vergelijking tussen V+R en ibrutinib. De indirecte vergelijking zal daarom alleen gemaakt worden door de absolute effecten van V+R en ibrutinib en de belangrijkste baseline kenmerken van de patiënten waarop deze effecten zijn gebaseerd naast elkaar te leggen. Dit gaat wel ten kosten van de kwaliteit van het bewijs en vertekening is niet uit te sluiten. De werkzaamheid van V+R is alleen onderzocht in de MURANO studie en de werkzaamheid van ibrutinib alleen in de RESONATE studie. Beide studies waren van vergelijkbare opzet en grootte, voor de MURANO studie zijn resultaten met een follow-up tot 1 jaar langer beschikbaar. De 2-jaars PFS was 74% voor ibrutinib en 85% voor V+R. De 2-jaars OS was 86% voor ibrutinib en 92% voor V+R. Zowel de gevonden 2-jaars PFS als OS zijn hiermee in het voordeel van V+R (resp. + 11% en 6%). De belangrijkste baseline kenmerken staat weergegeven in tabel 1. Hierbij valt op dat een aantal prognostische factoren in de RESONATE studie gemiddeld minder gunstig zijn dan in de MURANO studie. Dit geeft mogelijk een overschatting van het hierboven beschreven effect van V+R vergeleken met ibrutinib. De patiënten in de RESONATE waren ouder dan de patiënten in de

MURANO studie, daarnaast waren de patiënten minder fit en hadden zij vaker een 17p deletie of een TP53 mutatie. Een ander opvallend verschil is dat patiënten in de RESONATE studie in de meeste gevallen 3 of meer eerdere behandelingen hadden gehad. In de MURANO studie hadden de meeste patiënten slechts één eerdere behandeling gehad, met een maximum van 3. Hoe groot de invloed is van de verschillen in baseline kenmerken is moeilijk in te schatten, aangezien in zowel de MURANO als RESONATE studie de relatieve effecten worden gegeven en geen absolute effecten voor de verschillende subgroepen.

Het exacte relatieve effect van V+R ten opzichte van ibrutinib blijft onbekend. Op basis van de resultaten behaald in de MURANO studie (bij o.a. patiënten met 17p deletie of een TP53 mutatie of bij patiënten met een vroeg recidief zonder deze mutatie of deletie) lijkt V+R echter wel een waardevolle toevoeging aan de 2^{e}-lijns behandelopties voor CLL, naast ibrutinib.

Tabel 1: Baseline kenmerken MURANO en RESONATE studie.[6,7]

	MURANO	RESONATE
Leeftijd (mediaan)	65 jaar	67 jaar
ECOG	0:57% 1:42%	0:41% 1:60%
Tijd vanaf diagnose (mediaan)	6 jaar	7,5 jaar
Risico status	Laag:43% Hoog*:56%	onbekend
Aantal eerdere behandelingen	1:57% 2:29% 3:11%	1:18% 2:29% ≥3:53%
Del 17p	27%	32%
IGVH geen mutatie	68%	73%
TP53 mutatie	25%	51%
Rai stadium	0-II: 68% III-IV: 23%	0-II: 44% III-IV: 56%

*del 17p en/of vroeg recidief of refractair.

De Grade-beoordeling staat weergegeven in tabel 3b.

3.3.3 *Conclusie*

V+R verhoogt de kans op 3-jaars PFS en mogelijk 3-jaars OS ten opzichte van B+R bij R/R CLL patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief (resp. hoge en redelijke kwaliteit van bewijs).

Het effect van V+R op 2-jaars PFS en OS ten opzichte van ibrutinib bij R/R CLL patiënten met 17p deletie of een TP53 mutatie OF voor patiënten met een vroeg recidief en zonder 17p deletie of TP53 mutatie is onzeker (zeer lage kwaliteit van bewijs).

3.4 Ongunstige effecten

3.4.1 Evidentie

MURANO studie: V+R vs. B+R

De resultaten zijn gebaseerd op de MURANO studie met een mediane blootstellingsduur van 22,1 maanden voor venetoclax. Voor bendamustine en rituximab waren de mediane blootstellingsduren korter in verband met de kortere behandelduur.[7]

Graad 3 of 4 ongewenste effecten kwamen resp. bij 159/194 (82%) en 132/188 (70,2%) van de patiënten voor. In de V+R groep overleden 10 patiënten (5,2%) aan ongewenste effecten en in de B+R groep waren dit er 11 (5,8%).

Graad 3 of 4 neutropenie kwam resp. bij 57,7% en 38,8% van de patiënten voor, maar graad 3 of 4 febriele neutropenie bij resp. 3,6% en 9,6%, graad 3 of 4 infecties bij resp. 17,5% en 21,8%, graad 3 of 4 pneumonie bij resp. 5,2% en 8%, graad 3 of 4 anemie bij resp. 10,8% en 13,8% en trombocytopenie bij resp. 5,7% en 10,1%.

Graad 3 of 4 tumorlysissyndroom (TLS) kwam bij 6 (3,1%) van de patiënten in de V+R groep voor en 2 (1,1%) in de B+R groep. Slechts twee gevallen (1 in elke groep) van de gevallen van TLS waren klinisch, de andere gevallen waren gebaseerd op lab-waarden. Nadat 77/389 patiënten in de MURANO studie waren geïncludeerd werd het studieprotocol aangepast naar de huidige TLS-profylaxe en monitoringmaatregelen (zie rubriek 4.2 van de SPC). Na deze aanpassing werd geen klinische TLS meer waargenomen bij de V+R groep.[7]

Numeriek waren en meer stakers van studiemedicatie als gevolg van ongewenste effecten in de V+R groep vergeleken met de B+R groep: 30 (15,7%) vs. 18 (9,6%).[6]

RESONATE studie: ibrutinib

De resultaten zijn gebaseerd op de RESONATE studie met een mediane blootstellingsduur van 8,6 maanden.[9]

Ongewenste effecten van graad 3 of 4 kwam voor bij 111/195 (56,9%) van de patiënten. 12/195 (6,2%) van de patiënten overleed als gevolg van een ongewenst effect. 16/195 (8,2%) van de patiënten staakte de behandeling als gevolg van een ongewenst effect.[9]

De volgende ongewenste effecten van graad 3 of 4 zijn o.a. waargenomen: TLS (1%), infecties (24%), anemie (4,6%), trombocytopenie (5,6%), neutropenie (16,4%), febriele neutropenie (5%), pneumonie (6,7%) en atrium fibrillatie (3,1%).[6,7]

In de publicatie van Brown et al. (2018) worden resultaten beschreven met een mediane follow-up van 19 maanden. De resultaten voor het totaal aantal graad 3 of 4 ongewenste effecten, het aantal patiënten dat overleed of de behandeling staakte als gevolg van ongewenste effecten worden hierbij echter niet genoemd. Wel wordt de incidentie van een aantal graad 3 of 4 ongewenste effecten gegeven: neutropenie (20%, +4%), anemie (6%, +1%), pneumonie (10%, +3%) en trombocytopenie (6%, +0%).[11]

3.4.2 Discussie

MURANO studie: V+R vs. B+R

Graad 3 of 4 ongewenste effecten werden bij het merendeel van de patiënten waargenomen en vaker bij de V+R groep dan de B+R groep: 159/194 (82%) vs. 132/188 (70,2%). De absolute risico's zijn hoog, maar de klinische relevantie van het relatieve risico verschil is onzeker. Er werd een numerieke verhoging van het aantal stakers als gevolg van een ongewenst effect waargenomen bij de V+R groep ten opzichte van de B+R groep. Dit verschil was echter niet statistisch significant en de absolute aantallen bleven klein, resp. 30 (15,7%) en 18 (9,6%). Beide (numerieke) verhogingen gerelateerd aan de ongunstige effecten zijn mogelijk (deels) te verklaren door de langere behandelduur van V+R (resp. 2 jaar en 6 maanden) ten opzichte van B+R (beide 6 maanden). Het gevonden verschil in graad 3 en 4 ongewenste effecten in de MURANO studie leidde niet tot een verhoging van de kans op overlijden als gevolg van ongunstige effecten of graad 3 of 4 febriele neutropenie, infecties, pneumonie, anemie of trombocytopenie. Er werd zelfs eerder een verlaging gevonden. Met het aangepaste protocol voor TLS-profylaxe en monitoringmaatregelen lijkt het risico op TLS voor V+R laag en goed te controleren.

C+R is naast B+R tevens een veel toegepaste behandeling bij CLL patiënten met een laat recidief en zonder 17p deletie of een TP53 mutatie. Zoals reeds genoemd is C+R niet als vergelijkende behandeling meegenomen in deze beoordeling en ontbreekt een directe vergelijking met V+R. Echter, het is aannemelijk dat de besproken resultaten voor V+R t.o.v. B+R vergelijkbaar zouden zijn bij V+R t.o.v. C+R. De is wederom gebaseerd op de MABLE studie waarin de onderzoekers concluderen dat B+R en C+R een vergelijkbaar veiligheidsprofiel hebben bij minder fitte patiënten.[5] Het exacte relatieve effect van V+R ten opzichte van C+R blijft onbekend.

De resultaten zijn mogelijk vertekend door de open-label studieopzet van de MURANO studie. De Grade-beoordeling staat weergegeven in tabel 3a.

RESONATE studie: ibrutinib

Zoals eerder besproken ontbreekt een RCT met een directe vergelijking tussen V+R en ibrutinib. Hierom kunnen beide behandelingen ook op het gebied van ongunstige effecten beperkt beoordeeld worden ten opzichte van elkaar. Indien de resultaten van de afzonderlijke studies naast elkaar worden gelegd bestaat er een kans op vertekening. Dit kan o.a. veroorzaakt worden doordat de follow-up duur van beide studies niet gelijk is en doordat de baseline karakteristieken niet gelijk zijn. De ongewensten effecten gevonden voor V+R zijn gebaseerd op een langere follow-up dan voor ibrutinib. Dit kan een overschatting geven van het aantal ongunstige effecten van V+R t.o.v. ibrutinib. Omdat de gem. patiënt in de RESONATE studie ouder en minder fit is dan in de MURANO studie, kan dit juist weer een overschatting van het aantal ongunstige effecten van V+R t.o.v. ibrutinib geven. Verder kunnen de ongewenste effecten in beide studies door de onderzoekers anders zijn beoordeeld en/of gerapporteerd.

De kans op graad 3 of 4 ongunstige effecten voor beide behandelingen is hoog (82% bij V+R op 22,1 maanden vs. 56,9% bij ibrutinib op 8,6 maanden). Het hoger percentage graad 3-4 ongewenste effecten bij de V+R behandeling wordt voornamelijk veroorzaakt door het hogere percentage graad 3 of 4 neutropenie. Echter, sommige graad 3 of 4 ongewenste effecten kwamen juist vaker voor bij de ibrutinib behandeling, zoals: infecties (24% op 8,6 maanden vs. 17,5% op 22,1 maanden)) en pneumonie (10% op 19 maanden en 5,2% op 22,1 maanden)). Het aantal patiënten dat overlijdt aan een ongunstig effect blijft beperkt: 5,2% voor

V+R (22,1 maanden) en 6,2% voor ibrutinib (8,6 maanden). Ditzelfde geldt tevens voor het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten: 15,7% voor V+R (22,1 maanden) en 8,2% voor ibrutinib (8,6 maanden). Het exacte relatieve effect van V+R ten opzichte van ibrutinib blijft onbekend.

De resultaten zijn mogelijk vertekend door de open-label studieopzet van de onderzoeken. De Grade-beoordeling staat weergegeven in tabel 3b.

3.4.3 Conclusie

V+R verhoogt mogelijk niet of nauwelijks de kans op graad 3 of 4 ongewenste effecten en verhoogt mogelijk de kans op staken als gevolg van ongewenste effecten ten opzichte van B+R (lage kwaliteit van bewijs). De klinische relevantie van deze bevindingen is onzeker.

V+R verhoogt mogelijk de kans op graad 3 of 4 ongewenste effecten ten opzichte van ibrutinib (lage kwaliteit van bewijs). Het effect van V+R op staken als gevolg van ongewenste effecten ten opzichte van ibrutinib is onzeker (zeer lage kwaliteit van bewijs).

Tabel 3a: GRADE beoordeling V+R vs. B+R

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	V+R	B+R	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
OS (follow up: mediaan 36 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig [x]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [y]	niet gevonden	3-jaars OS: 171/194 (87,9%) Mediane OS: ntb	3-jaars OS: 155/195 (79.5%) Mediane OS: ntb	**HR 0.50** (0.30 tot 0.85)	**97 minder per 1.000** (from 139 minder tot 28 minder)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL
PFS (follow up: mediaan 36 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	3-jaars PFS: 139/194 (71.4%) Mediane PFS: ntb	3-jaars PFS: 30/195 (15.2%) Mediane PFS: 17 maanden	**HR 0.16** (0.12 tot 0.23)	**587 minder per 1.000** (from 645 minder tot 496 minder)	⊕⊕⊕⊕ HOOG	CRUCIAAL
Graad >3 ongewenste effecten (follow up: mediaan 22,1 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig [b]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [c]	niet gevonden	159/194 (82.0%)	132/188 (70.2%)	**RR 1.17** (1.04 tot 1.31)	**119 meer per 1.000** (from 28 meer tot 218 meer)	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL
Stakers a.g.v. ongunstige effecten (follow up: mediaan 22,1 maanden)												

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	V+R	B+R	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	ernstig [b]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [d]	niet gevonden	30/194 (15.7%)	18/188 (9.6%)	**RR 1.62** (0.93 tot 2.80)	**59 meer per 1.000** (from 7 minder tot 172 meer)	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL

x. De kans op bias is onwaarschijnlijk voor de uitkomstmaat OS, ondanks dat de studie open-label is.

y. Het betrouwbaarheidsinterval van de HR overschrijdt de klinische relevantiegrens van 0,7.

a. De studie is open-label, maar PFS is door zowel de onderzoekers als een onafhankelijke geblindeerde commissie beoordeeld met vergelijkbare uitkomsten. De kans op bias is daarom onwaarschijnlijk.

b. Door de open-label studieopzet is bias mogelijk.

c. De klinische relevantie is onzeker.

d. Het betrouwbaarheidsinterval is erg breed (het verschil tussen V+R en B+R is statistisch niet significant).

Ntb: Niet te bepalen. Dit omdat nog onvoldoende events zijn opgetreden bij een mediane follow-up van 3 jaar.

Tabel 3b: GRADE beoordeling V+R vs. ibrutinib (indirecte vergelijking van twee behandelarmen uit MURANO en RESONATE studie)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	V+R	Ibrutinib	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
2-jaars OS (follow up: mediaan resp. 36 en 19 maanden)												
2	observationele studies (indirect vergelijking tussen twee behandelarmen uit twee RCT)	zeer ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [e]	niet gevonden	178/194 (91.9%) Mediane OS: ntb	168/195 (86%) Mediane OS: ntb	**RR 0.60** (0.33 tot 1.07)	**55 minder per 1.000** (from 93 minder tot 10 meer)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL
2-jaars PFS (follow up: mediaan resp. 36 en 19 maanden)												
2	observationele studies (indirect vergelijking tussen twee behandelarmen uit twee RCT)	zeer ernstig [a]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [e]	niet gevonden	165/194 (84,9%) Mediane PFS: ntb	144/195 (74%) Mediane PFS: ntb	**RR 0.57** (0.38 tot 0.86)	**112 minder per 1.000** (from 162 minder tot 37 minder)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Graad >3 ongewenste effecten (follow up: mediaan resp. 22,1 en 8,6 maanden)												

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	V+R	Ibrutinib	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
2	observationele studies (indirect vergelijking tussen twee behandelarmen uit twee RCT)	zeer ernstig [b,c]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	159/194 (82%)	111/195 (56.9%)	**RR 1.44** (1.25 tot 1.65)	**245 meer per 1.000** (from 142 meer tot 370 meer)	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL
Stakers a.g.v. ongunstige effecten (follow up: mediaan resp. 22,1 en 8,6 maanden)												
2	observationele studies (indirect vergelijking tussen twee behandelarmen uit twee RCT)	zeer ernstig [b,c]	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [d]	niet gevonden	30/194 (15.7%)	16/195 (8.2%)	**RR 1.76** (0.99 tot 3.15)	**62 meer per 1.000** (from 1 minder tot 176 meer)	⊕◯◯◯ ZEER LAAG	CRUCIAAL

a. Er is niet gerandomiseerd. Beide groepen zijn daarmee niet perse gelijk en een risico op vertekening is aanwezig. Er zijn ook enkele verschillen in baseline karakteristieken te zien. Hiervoor is niet gecorrigeerd.

b. Tijd van blootstelling aan interventies wijkt af (in nadeel V+R). Baseline karakteristieken wijken af (in nadeel ibrutinib). Beide kunnen invloed hebben op de gevonden uitkomsten.

c. Onderzoekers van de verschillende studies kunnen ongewenste effecten anders hebben beoordeeld en/of gerapporteerd.

d. Het betrouwbaarheidsinterval is erg breed (het verschil tussen V+R en ibrutinib is statistisch niet significant).

e. Het betrouwbaarheidsinterval van de HR overschrijdt de klinische relevantiegrens van 0,7.

Ntb: Niet te bepalen. Dit omdat nog onvoldoende events zijn opgetreden bij een mediane follow-up van 2 jaar.

3.5 Ervaring

Er is beperkte ervaring met venetoclax. Venetoclax is sinds 2016 op de markt beschikbaar. Venetoclax in combinatie met rituximab heeft sinds eind 2018 EMA goedkeuring. Met bendamustine en rituximab is meer ervaring opgedaan. De afzonderlijke middelen zijn sinds resp. 2008 en 1998 op de markt beschikbaar.

Ibrutinib is sinds 2014 op de markt beschikbaar (o.a. voor de R/R CLL indicatie). Ook met dit middel is de ervaring beperkt. Voor de indicatie R/R CLL zijn zowel V+R als ibrutinib in één fase III studie onderzocht en werd V+R en ibrutinib aan resp. 194 en 195 patiënten toegewezen.[12]

3.6 Toepasbaarheid

<u>V+R</u>

Venetoclax[4]

Contra-indicaties:

- Gelijktijdig gebruik met krachtige CYP3A-remmers bij de start en tijdens de dosisopbouwfase.

- Gelijktijdig gebruik van preparaten met sint-janskruid.

Overige voorzorgen/waarschuwingen:

- De veiligheid bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet vastgesteld.

- De veiligheid bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl < 30 ml/min) of die gedialyseerd worden is niet vastgesteld.

- Tumorlysissyndroom is opgetreden bij patiënten met eerder behandeld CLL met een hoge tumorlast bij behandeling met venetoclax. TLS-profylaxe en monitoringmaatregelen moeten opgevolgd worden.

- Neutropenie graad 3 of 4 kan voorkomen en hier dient op gecontroleerd te worden. Zo nodig moeten passende maatregelen worden getroffen.

- Venetoclax wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A. Er dient rekening gehouden te worden met interacties met CYP3A-remmers of inductoren. Venetoclax is tevens een substraat van P-gp en BCRP. Venetoclax is een P-gp-, BCRP- en OATP1B1-remmer.

Rituximab[13]

Contra-indicaties:

- Actieve, ernstige infecties.

- Ernstig immuungecompromitteerde patiënten.

Overige voorzorgen/waarschuwingen:

- Infusiegerelateerde reacties kunnen voorkomen. Zoals het cytokine release syndroom, TLS, anafylactische- en overgevoeligheidsreacties. Hierop dient adequaat gecontroleerd te worden. Indien nodig moeten passende maatregelen getroffen worden.

- Hartaandoeningen zijn voorgekomen. Daarom dienen patiënten met een cardiale aandoening in de anamnese en/of cardiotoxische chemotherapie nauwgezet gevolgd

te worden.

- Ernstige infecties kunnen optreden tijdens de behandeling. Hier dient rekening mee gehouden te worden.

- Ernstige huidreacties zijn gemeld.

<u>Bendamustine+Rituximab</u>

Bendamustine[14]

Contra-indicaties:

- Ernstige leverfunctiestoornis (serumbilirubine > 3,0 mg/dl).

- Geelzucht.

- Ernstige beenmergsuppressie en ernstige bloedbeeldveranderingen (leukocyt- en/of plaatjeswaarden gedaald tot respectievelijk < 3.000/µl of < 75.000/µl).

- Grote operaties binnen 30 dagen voor aanvang van de behandeling.

- Infecties, vooral met leukocytopenie.

- Inenting tegen gele koorts.

Overige voorzorgen/waarschuwingen:

- Op basis van farmacokinetische gegevens is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een creatinineklaring van > 10 ml/min. Ervaring bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is beperkt.

- Bij het metabolisme van bendamustine is het cytochroom P450 (CYP) 1A2 iso-enzym betrokken. Daarom kan er mogelijk een interactie optreden met CYP1A2-remmers.

- Patiënten kunnen myelosuppressie krijgen, controle is vereist.

- Ernstige infecties kunnen optreden.

- Reactivatie van hepatitis B heeft zich voorgedaan.

- Ernstige huidreacties zijn gemeld.

- Gedurende de behandeling moet de concentratie kalium in het bloed van patiënten met hartaandoeningen gecontroleerd worden. Gevallen van myocardinfarct en hartfalen zijn gemeld. Patiënten met hartaandoeningen (in de anamnese) moeten nauwgezet gevolgd worden.

- Een anti-emeticum kan gegeven worden voor de symptomatische behandeling van misselijkheid en braken.

- Behandeling wordt met TLS geassocieerd.

- Ernstige infusiereacties kunnen optreden.

Rituximab

Zie bij V+R.

Ibrutinib[15]

Contra-indicaties:

- Het gebruik van sint-janskruid.

Overige voorzorgen/waarschuwingen:

- Er zijn geen gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of dialysepatiënten.

- Ibrutinib wordt gemetaboliseerd door de lever. Bij leverinsufficiëntie kunnen dosisaanpassingen nodig zijn. Toediening aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) wordt niet aangeraden.

- Patiënten met ernstige cardiovasculaire ziekten werden uitgesloten van de klinische studies.

- Bloedingsgerelateerde voorvallen zijn gemeld. Gelijktijdig gebruik van vitamine K antagonisten wordt ontraden. Het bloedingsrisico kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia of trombocytenaggregatieremmers.

- Gevallen van leukostase zijn gemeld.

- (Ernstige) infecties zijn waargenomen. Vaak ging dit gepaard met neutropenie.

- Graad 3 en 4 cytopenieën kunnen optreden. Controle wordt aangeraden.

- Interstitiële longziekte zijn gemeld.

- Hartaritmieën zijn gemeld.

- TLS is gemeld.

- Niet-melanome huidkanker is gemeld.

- Reactivatie van hepatitis B heeft zich voorgedaan.

- Ibrutinib wordt hoofdzakelijk omgezet door het cytochroom P450-enzym 3A4 (CYP3A4). Houd rekening met interacties met CYP3A4 remmers of inductoren. Ibrutinib is een remmer van P-gp, BCRP, een zwakke remmer van CYP3A4 en een zwakke inductor van CYP2B6.

3.7 Gebruiksgemak

Venetoclax wordt eenmaal daags oraal gebruikt, gedurende max. 2 jaar.[4]

Rituximab wordt i.v. toegediend in zes keer, verspreid over een half jaar tijd.

Bendamustine wordt ook i.v. toegediend in zes keer, verspreid over een half jaar.

Ibrutinib wordt eenmaal daags oraal gebruikt, tot onacceptabele toxiciteit of ziekteprogressie.[2,3]

Het voordeel van V+R t.o.v. ibrutinib is dat het een maximale behandelduur heeft. Het voordeel van ibrutinib is dat het een volledig orale therapie is en er geen i.v. toediening nodig is.

Voordeel van B+R t.o.v. de orale behandelingen is dat therapietrouw een mindere rol kan spelen.

3.8 Eindconclusie therapeutische waarde

V+R verhoogt de kans op 3-jaars PFS en mogelijk 3-jaars OS ten opzichte van B+R bij R/R CLL patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief. Dit is gebaseerd op de MURANO studie.

Het effect van V+R op 2-jaars PFS en OS ten opzichte van ibrutinib bij R/R CLL patiënten met 17p deletie of een TP53 mutatie OF voor patiënten met een vroeg recidief en zonder 17p deletie of TP53 mutatie is onzeker. Dit is echter gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen twee behandelarmen uit de MURANO en RESONATE studie. Het exacte relatieve effect van V+R ten opzichte van de eveneens vrij nieuwe therapie met ibrutinib blijft onbekend. Met name door enkele verschillen in baselinekarakteristieken geeft de indirecte vergelijking mogelijk niet het werkelijke relatieve effect weer. Op basis van de afzonderlijke MURANO en RESONATE studies lijken beide therapieën met hoge OS en PFS percentages na resp. 3 en 2 jaar van waarde bij patiënten met R/R CLL, zonder dat momenteel een duidelijke voorkeur uitgesproken kan worden.

V+R verhoogt gebaseerd op de MURANO studie mogelijk niet of nauwelijks de kans op graad 3 of 4 ongewenste effecten en verhoogt mogelijk de kans op staken als gevolg van ongewenste effecten ten opzichte van B+R. De klinische relevantie van deze bevindingen is onzeker.

V+R verhoogt mogelijk de kans op graad 3 of 4 ongewenste effecten ten opzichte van ibrutinib. Het effect van V+R op staken als gevolg van ongewenste effecten ten opzichte van ibrutinib is onzeker. Dit is gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen twee behandelarmen uit de MURANO en RESONATE studie. Het risico op bias is beoordeeld als zeer ernstig. Het exacte verschil tussen V+R en ibrutinib blijft daarom onbekend en hier kunnen geen harde uitspraken over gedaan worden. Het lijkt er echter wel op dat de beschikbare veiligheidsinformatie geen overtuigende voorkeur laat zien voor V+R of ibrutinib.

Het Zorginstituut is tot de eindconclusie gekomen dat V+R een meerwaarde heeft bij R/R CLL patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief t.o.v. standaardtherapie (B+R, FCR of C+R). Dit is gebaseerd op een directe vergelijking met B+R in de MURANO studie. Daarnaast is het Zorginstituut tot de eindconclusie gekomen dat V+R een gelijke waarde heeft bij R/R CLL patiënten met 17p deletie of een TP53 mutatie OF voor patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie met een vroeg recidief, vergeleken met standaardtherapie (ibrutinib monotherapie). Dit is gebaseerd op een indirecte vergelijking met ibrutinib tussen de MURANO en de RESONATE studie.

4 Stand van de wetenschap en praktijk

Venetoclax plus rituximab bij volwassen patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Literatuur

1. Nederlandse vereniging voor hematologie. https://www.hematologienederland.nl/ (geraadpleegd op 29 november 2018).

2. HOVON richtlijn chronische lymfatische leukemie 2017.

3. Kersting S, et al. 2018. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in The Netherlands. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Jan;18(1):52-57.

4. EMA. Venetoclax (Venclyxto®), samenvatting van productkenmerken (SPC). 2018.

5. Michallet AS, et al. 2018. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. Haematologica. 2018 Apr;103(4):698-706.

6. EMA. Venetoclax (Venclyxto®), openbaar beoordelingsrapport (EPAR). 2018.

7. Seymour JF, et al. 2018. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018; 378:1107-1120.

8. Kater AP, et al. 2018. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. J Clin Oncol. 2018 Dec 3:JCO1801580.

9. EMA. Ibrutinib (Imbruvica®), openbaar beoordelingsrapport (EPAR). 2018.

10. Byrd JC, et al. 2014. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014 Jul 17;371(3):213-23.

11. Brown JR, et al. 2018. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. Leukemia. 2018 Jan;32(1):83-91.

12. Website EMA. https://www.ema.europa.eu/ (geraadpleegd op 3 januari 2019).

13. EMA. Rituximab (MabThera®), samenvatting van productkenmerken (SPC).

14. EMA. Bendamustine (generiek), samenvatting van productkenmerken (SPC).

15. EMA. Ibrutinib (Imbruvica®), samenvatting van productkenmerken (SPC).

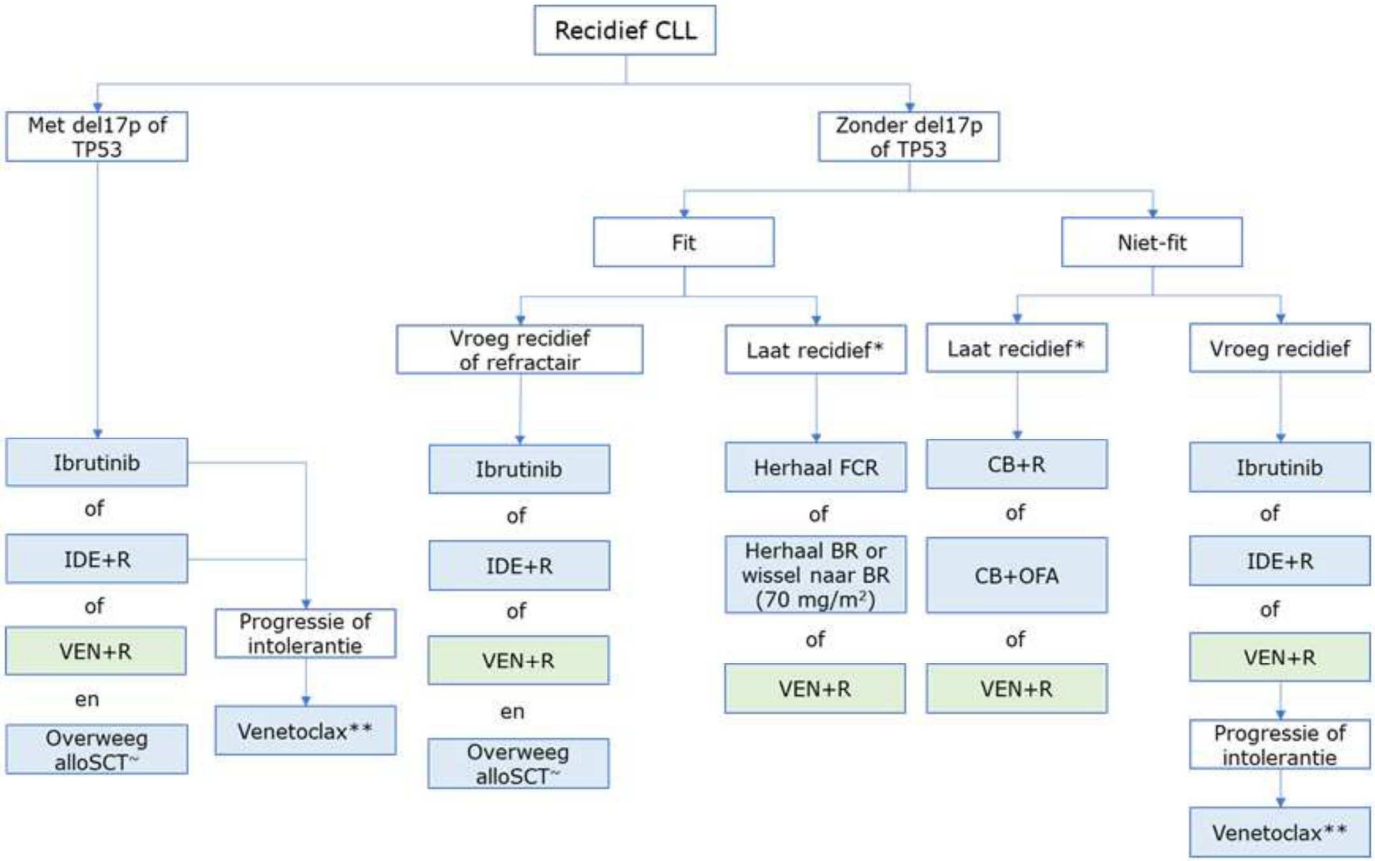
Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	**Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur**	**Aantal patiënten**	**Patiëntkenmerken**	**Interventie en vergelijkende behandeling**	**Relevante uitkomstmaten**	**Commentaar, risk of bias**
MURANO studie	Fase 3 RCT (36 maanden follow-up)	389	R/R CLL	V+R vs. B+R	PFS en OS	Studie is open label.
RESONATE studie	Fase 3 RCT (19 maanden follow-up)	391	R/R CLL	Ibrutinib vs. Ofatumumab	PFS en OS	Studie is open label.

Bijlage 2: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	**Datum**	**Titel**
EMA	2018	Samenvatting van de productkenmerken (SPC): venetoclax, rituximab, bendamustine en ibrutinib.
EMA	2018	European Public Assessment Report (EPAR): venetoclax, rituximab, bendamustine en ibrutinib.
HOVON	2017	Richtlijn chronische lymfatische leukemie

Bijlage 3: De voorgestelde plaats van V+R in de behandeling door de fabrikant



Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met rituximab voor de behandeling van volwassen patiënten met recidief, refractaire chronische lymfatische leukemie

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Datum 25 februari 2019
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2019000506
Contactpersoon	mevr. J.E de Boer, arts niet praktiserend, secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S.M.C. Vijgen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	AbbVie

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5
1.1 Geregistreerde indicatie—5
1.2 Plaats in het behandelalgoritme—5

2 Uitgangspunten—9
2.1 Aantal patiënten—9
2.2 Substitutie—11
2.3 Kosten per patiënt per jaar—12
2.4 Aannames—14

3 Budget impact analyse—15

4 Conclusie—19

5 Referenties—21

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met rituximab voor de behandeling van recidief, refractaire chronische lymfatische leukemie.

Het doel van deze budget impact analyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische gelijke waarde en/of meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddel-kosten).

1.1 Geregistreerde indicatie

De beoordeling heeft betrekking op een indicatie-uitbreiding van venetoclax. Dit geneesmiddel was al geregistreerd als monotherapie bij eerstelijns behandeling (zie uitleg hieronder).

<u>Indicatie-uitbreiding:</u>
Deze budgetimpactanalyse heeft betrekking op de behandelcombinatie venetoclax plus rituximab (V+R) voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die ten minste één andere therapie hebben gehad. De indicatie wordt verder in deze BIA geschreven als R/R CLL (recidief, refractaire chronische lymfatische leukemie).

Reeds bestaande indicatie:
Venetoclax (Venclyxto®) monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van CLL:

- In de aanwezigheid van een 17p-deletie of TP53-mutatie bij volwassen patiënten die ongeschikt zijn voor of bij wie een B-celreceptorremmer heeft gefaald, of
- In afwezigheid van een 17p-deletie of TP53-mutatie bij volwassen patiënten bij wie zowel chemo-immunotherapie als een B-celreceptorremmer heeft gefaald.

Zorginstituut Nederland brengt advies uit over de indicatie-uitbreiding en dus niet over de venetoclax monotherapie.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

In Nederland worden patiënten met CLL behandeld volgens de HOVON richtlijn chronische lymfatische leukemie 2017.[1,2]

De behandelopties van CLL zijn in eerste instantie afhankelijk van het wel of niet aanwezig zijn van een 17p deletie of een TP53 mutatie. Daarnaast wordt er een onderscheid gemaakt tussen fitte en minder fitte patiënten. Met een fitte patiënt wordt hierbij bedoeld een patiënt zonder comorbiditeit van doorgaans jonger dan 65-70 jaar.

Figuur 1 geeft het behandelschema van de tweedelijnsbehandeling van CLL weer. Dit schema is gebaseerd op dezelfde variabelen als in de eerste lijn als ook de tijd tot een recidief, namelijk: vroeg recidief/refractair of laat recidief. Voor een laat recidief wordt de definitie >24-36 maanden na fludarabine+cyclophosphamide+rituximab (FCR)

of bendamustine+rituximab (B+R), of >6-12 maanden na chloorambucil + anti-CD20 aangehouden. In figuur 2 staat vervolgens de voorgestelde plek weergegeven van VEN+R in de behandeling van R/R CLL.

In het farmacotherapeutische rapport is de combinatie venetoclax plus rituximab (V+R) vergeleken met de volgende behandelingen:
1) Ibrutinib[1] bij patiënten met 17p deletie of een TP53 mutatie OF voor patiënten met een vroeg recidief zonder 17p deletie of een TP53 mutatie.

2) Bendamustine[2] + rituximab[a] (B+R) bij patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief.

De vergelijkende behandelingen in deze beoordeling zijn gebaseerd op het HOVON behandelschema.[1,2] Er is voor gekozen alleen te vergelijken met de meest toegepaste behandeling per behandeltak, gebaseerd op informatie verstrekt door HOVON.

In het HOVON behandelschema wordt voor patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief een onderscheid gemaakt tussen fitte en minder fitte patiënten. B+R is de meest toegepaste behandeling voor de groep fitte patiënten en chloorambucil + rituximab[a] (C+R) voor de groep minder fitte patiënten. C+R is echter nooit goed onderzocht bij R/R CLL en berust volgens de HOVON richtlijn alleen op een 'expert opinion'.[1,2] Daarom is ervoor gekozen C+R niet als vergelijkende behandeling mee te nemen in deze beoordeling. Het aantonen van klinisch relevant effect van V+R bij R/R CLL in een andere RCT (bijv. ten opzichte van B+R) levert immers direct meer bewijs op dan nu bestaat voor C+R bij R/R CLL. Een aanvullend argument om ervoor te kiezen alleen B+R als vergelijkende behandeling mee te nemen voor patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief is dat bendamustine en chloorambucil vergelijkbare middelen zijn (beide alkylerende middelen). B+R en C+R zijn recent direct met elkaar vergeleken in de MABLE studie bij de eerste- en tweedelijnsbehandeling van CLL.[3] In deze studie is bij minder fitte patiënten met een contra-indicatie voor FCR-therapie (ouderen met comorbiditeiten; mediaan van 72 jaar en 3 actieve medische aandoeningen) aangetoond dat de mediane OS niet significant verschilde. De veiligheidsprofielen waren ook vergelijkbaar. Voor de mediane PFS werd wel een statistisch significant verschil van 10 maanden aangetoond. Dit was echter in het voordeel van B+R.[3]

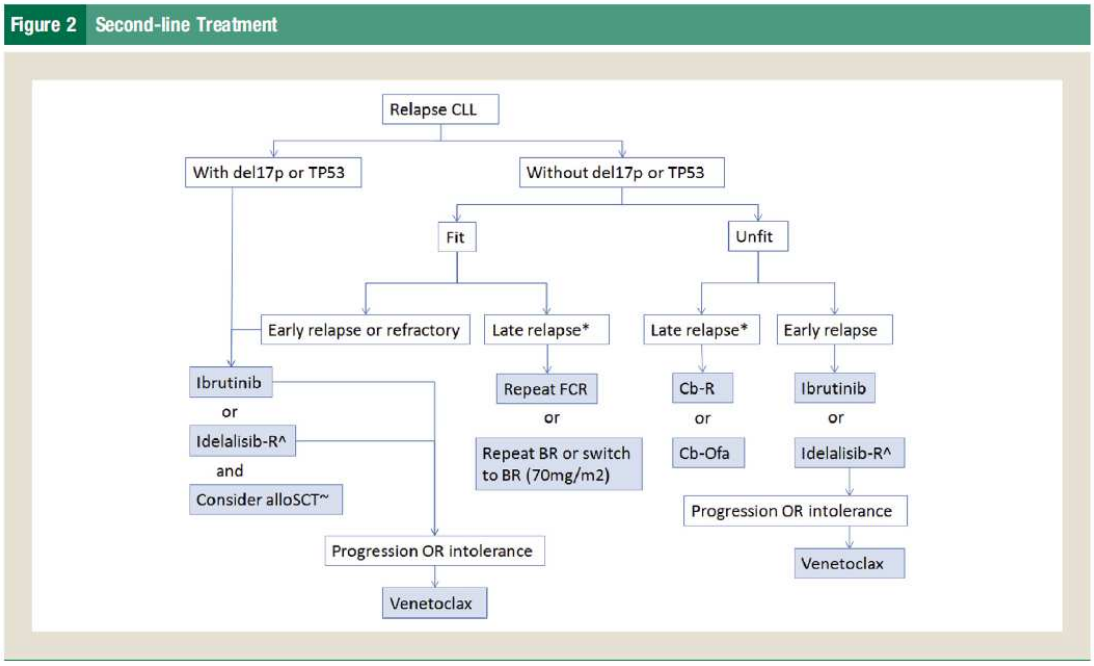
---

[a] Rituximab is een CD20-antilichaam. Het wordt i.v. toegediend in 6 cycli van 4 weken (375 mg/m2 tijdens cyclus 1 en 500 mg/m2 tijdens cyclus 2-6, op dag 1).[2]

[1] Ibrutinib is een proteïnekinase-remmer en wordt oraal (1 x daags 420 mg) gegeven, tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.[2]

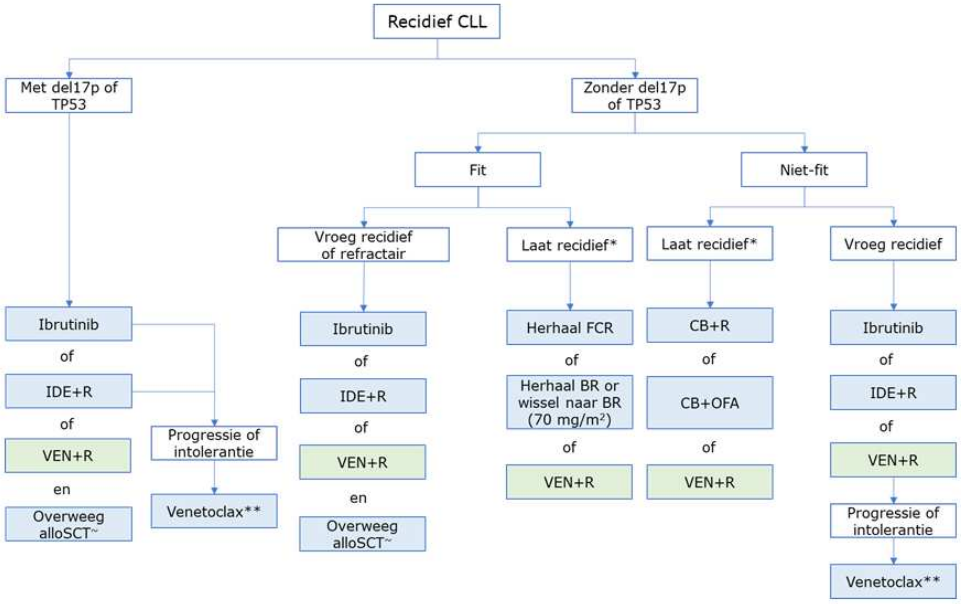
[2] Bendamustine is een chemotherapeuticum en wordt i.v. toegediend. Het streven is te behandelen met 6 cycli a 4 weken (70 mg/m2, dag 1-2).[2]

Figuur 1 Het behandelschema van de tweedelijnsbehandeling van CLL



Abbreviations: B = bendamustine; C = cyclophosphamide; Cb = chlorambucil; CLL = chronic lymphocytic leukemia; F = fludarabine; Obi = obinutuzumab; Ofa = ofatumumab; R = rituximab. *Late relapse: > 24 to 36 months after FCR or BR or > 6 to 12 months after CB anti-CD20 antibody; ^In case of contraindication for ibrutinib, with *Pneumocystic jiroveci* pneumonia prophylaxis and cytomegalovirus monitoring; ~Only if risk factors for non-relapse mortality (age, World Health Organization Performance Score, comorbidity, No 10/10 human leukocyte antigen-matched donor, female donor for male patients) are low.

Figuur 2 De voorgestelde plaats van VEN+R in de behandeling



2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Incidentie en prevalentie
Het aantal jaarlijks nieuw gediagnosticeerde patiënten met CLL is sinds 2010 stabiel. Jaarlijks worden er tussen de 862 en 993 patiënten gediagnosticeerd met B-CLL (Nederlandse Kankerregistratie (NKR) 2018).[4] Dinmohamed et al. (2017) geven aan dat in Nederland in de periode 2014-2015 het aantal gediagnosticeerde patiënten met CLL 893 en 912 was.[5] Uit de IKNL data over de afgelopen 7 jaar lijkt het aantal nieuwe patiënten met CLL stabiel te blijven, rond de 900 patiënten per jaar.[4]
Uit opendisdata van de NZa blijkt dat in de periode 2012-2014 het aantal unieke patiënten met een hoofddiagnose CLL, Morbus Waldenstrom (MW), Lymfoplasmacytair lymfoom (LL), Hairy cell leukemie (HCL) rond de 10.000 patiënten lag.[6] De fabrikant neemt vervolgens aan dat het aantal patiënten met een diagnose CLL in de jaren daarna stabiel blijft, en er in 2019 naar schatting 9.823 (gemiddelde over 2012-2014) patiënten met een hoofddiagnose CLL, LL, MW of HC zijn. Op basis van 20-jaars prevalentiecijfers wordt aangenomen dat ongeveer 25% van deze patiënten LL, MW of HCL heeft en ongeveer 75% CLL[4] en wordt ervan uitgegaan dat er in 2019 **7.367 patiënten** zijn met een CLL diagnose.

Aantal CLL patiënten dat een actieve behandeling start
Het is onduidelijk hoeveel van de gediagnosticeerde CLL patiënten een 1e lijns behandeling starten. Uit Nederlands door de fabrikant uitgevoerd marktonderzoek onder ongeveer een kwart van de verzekerde populatie blijkt dat in 2016 22% van de patiënten met een CLL diagnose een vorm van actieve behandeling ontving, de behandelhistorie is hierbij onbekend.[7] Uitgaande van deze data zijn er **1.621** CLL patiënten die jaarlijks actieve behandeling ontvangen voor CLL. De fabrikant heeft dit aantal geverifieerd bij een adviesraad met klinische experts.[8]
Uit IKNL data blijkt dat van de patiënten met een diagnose CLL in 2014 en 2015 er 148 (148/893) en 138 (138/912) patiënten in het jaar van diagnose gestart zijn met behandeling. Dus aangenomen wordt dat er 143 patiënten binnen een jaar van diagnose met actieve behandeling starten.[5]
Op basis van een gepubliceerd abstract voor de eerstelijns behandeling met ibrutinib nemen we aan dat er jaarlijks 7% van de eerder gediagnosticeerde maar onbehandelde patiënten (zogenaamde 'watch en wait' populatie) elk jaar toch met een actieve behandeling zal starten[9], dit resulteert in 506 extra eerstelijns patiënten (*7.367 – 143 = 7.224 *7% = 506* patiënten*).*
Bij elkaar opgeteld worden er dan jaarlijks **649 patiënten** (143 + 506) voor het eerst behandeld voor CLL. Dit aantal is in lijn met eerdere schattingen voor ibrutinib van het Zorginstituut en de HOVON richtlijn welke beide ongeveer 600 patiënten rapporteerden.[1,10]

Aantal R/R CLL patiënten dat een actieve behandeling start
Zoals hierboven aangegeven gaan we uit van 7.367 prevalente patiënten met CLL, waarvan 1.621 patiënten (22%) een actieve behandeling ontvangt. Van deze 1.621 patiënten zijn er 649 patiënten die voor het eerst worden behandeld, wat resulteert in **972 patiënten** (1.621-649) die starten met een actieve behandeling voor R/R CLL. De populatie recidief-refractaire CLL patiënten bestaat uit 3 deelgroepen
1. Patiënten met een refractaire eerstelijns CLL behandeling
2. Patiënten met een vroeg recidief op eerstelijns CLL behandeling

3. Patiënten met een laat recidief op eerstelijns CLL behandeling
Concreet betekent dit dat het aantal recidief-refractaire CLL patiënten weliswaar deels vrijwel direct uit de eerstelijns CLL patiënten populatie komt (groep 1 en 2), echter het grootste aantal recidief CLL patiënten vloeit voort uit patiënten met een langdurig goede respons op de eerstelijns behandeling van CLL (klinische remissie, leidend tot een recidief optredend later dan 2-3 jaar na eerstelijns CLL behandeling volgens richtlijn CLL van HOVON). De relatief lange overleving van CLL patiënten samen met de tijd tot het optreden van een laat redicief maakt daarom het totaal aantal recidief-refractaire CLL patiënten hoger dan het aantal eerstelijns CLL behandelde patiënten.

Tabel 1. Behandelalgoritme en patiënten aantallen

Jaar	1	2	3	Bron
Aantal patiënten met CLL diagnose	7.367	7.367	7.367	[4]
Totaal aantal CLL patiënten met een vorm van actieve behandeling (22%*7.367)	1.621	1.621	1.621	[8]
Starters 1e lijnsbehandeling				
nieuw gediagnostiseerde patiënten met start behandeling in hetzelfde jaar	143	143	143	[5]
7% switch vanuit watch&wait groep	506	506	506	[9]
Totaal aantal CLL patiënten die eerstelijns behandeling starten	649	649	649	=143+506
Totaal aantal R/RCLL patiënten die een actieve behandeling starten	972	972	972	= 1.621-649

Marktverdeling huidige behandelingen voor R/R CLL
Om een inschatting te maken hoeveel van de 972 R/R CLL patiënten gebruik maken van de al bestaande behandelingen is door de fabrikant gebruik gemaakt van data m.b.t. poliklinische afleveringen, IKNL data en hun eigen data on file. Ze hebben deze aantallen laten valideren door een adviesraad van klinische experts. Het Zorginstituut heeft vervolgens ook nog bij de beroepsgroep een verificatie laten doen. De beroepsgroep gaf aan zich te kunnen vinden in de verwachte scenario's in deze BIA. In figuur 3 staat een visuele weergave van de schatting van het aantal patiënten in 2019-2021 per huidige behandeling zoals aangeleverd door de fabrikant.

De aantallen patiënten zijn gebaseerd op de volgende redeneringen en aannames:

- In 2017 zijn circa 220 R/R CLL patiënten gestart op ibrutinib. Aangenomen wordt dat voor 2019-2021 hetzelfde aantal patiënten met R/R CLL start op ibrutinib (abbvie data on file).[11]
- In 2017 zijn circa 20 patiënten gestart met venetoclax monotherapie (abbvie data).[12]
- Van de 972 R/R CLL patiënten starten er jaarlijks 220 op ibrutinib en 20 op venetoclax monotherapie. Er blijven 732 patiënten over welke starten op een van de overige behandelingen. De fabrikant geeft aan dat uit gesprekken met de beroepsgroep en uit marktonderzoek blijkt dat per jaar slechts enkele R/R CLL patiënten behandeld worden met idelalisib of een allogene stamceltherapie ondergaan. Er wordt uitgegaan dat alle 732 patiënten FCR, B+R of C+R ontvangen. Dit heeft de beroepsgroep bevestigd aan het Zorginstituut.
- Marktverdelingen m.b.t. B+R, FCR en C+R zijn niet bekend. Op basis van een IKNL rapport, waarin eerstelijns behandeling van alle Nederlandse CLL patiënten in 2014 en 2015 wordt beschreven, blijkt dat in de eerste lijn het

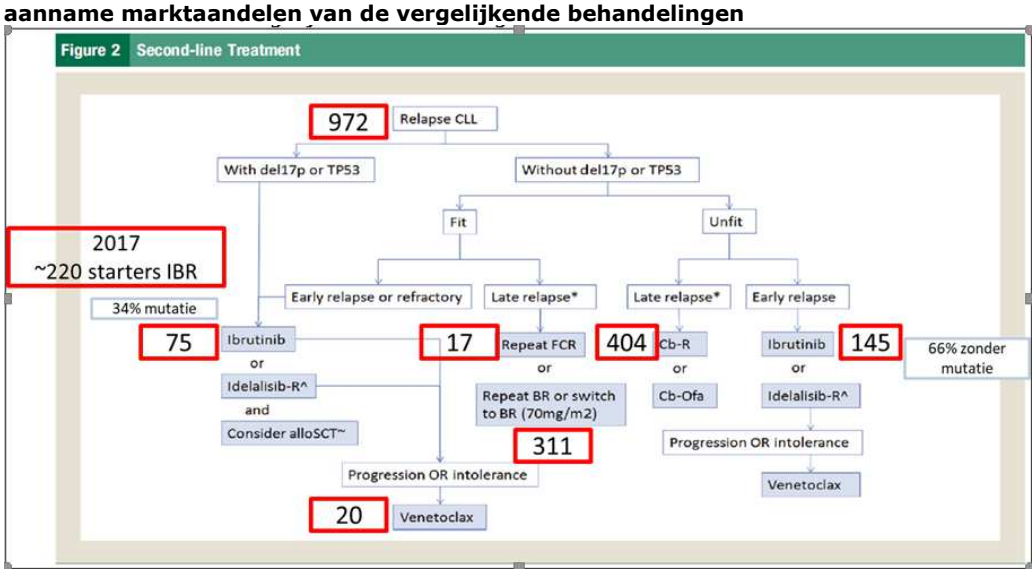
merendeel van de CLL patiënten behandeld wordt met FCR of C+R. Slechts een klein percentage wordt in de eerstelijn met B+R behandeld.[5] De fabrikant geeft aan dat na relapse of bij refractaire ziekte het opnieuw inzetten van FCR niet waarschijnlijk is en ze geven aan dat het aandeel van FCR t.o.v. B+R in R/R CLL ongeveer 10% versus 90% is. Dit hebben ze geverifieerd bij klinische experts.

- Aangenomen wordt in het maximale scenario dat alle patiënten de volledige behandelduur (o.a. 2 jaar voor VEN+R), zoals omschreven in SmPC, ontvangen. Met deze benadering wordt de vergelijkbaarheid van behandelingen consistent benaderd. In de praktijk is het aannemelijk dat de werkelijke geneesmiddelenkosten lager uitvallen doordat sommige patiënten eerder zullen stoppen met de behandeling. Om de onzekerheid in de werkelijke behandelduur van VEN+R in kaart te brengen wordt er ook een scenario toegevoegd waarin de behandelduur 1 jaar bedraagt.

Het Zorginstituut en de beroepsgroep acht bovenstaande redeneringen en aannames aannemelijk en hier zal ook mee verder gerekend worden.

Kortom: jaarlijks worden 972 patiënten behandeld voor R/R CLL. Hiervan starten er 220 op ibrutinib, 20 op venetoclax monotherapie, 404 met C+R, 17 met FCR en 311 met B+R. Aangenomen wordt dat deze aantallen gelijk blijven voor de komende drie jaren.

Figuur 3. Behandelalgoritme R/R CLL in Nederland volgens de CLL richtlijn, inclusief aanname marktaandelen van de vergelijkende behandelingen



2.2 Substitutie

Om inzicht te krijgen in de substitutie die zal plaatsvinden is het nodig onderscheid te maken in drie groepen van R/R CLL-patiënten omdat elke groep momenteel een andere behandeling krijgt:

1. Patiënten met een del(17p) en/of TP53-mutatie OF patiënten zonder del(17p) en/of TP53-mutatie met vroeg recidief (of refractair) op eerstelijns chemo-immunotherapie. In deze patiëntengroep is behandeling met ibrutinib de eerste keus en dus de vergelijkende behandeling (n=220).
2. Patiënten zonder del(17p) en/of TP53-mutatie met laat recidief op eerstelijns chemo-immunotherapie. Er zijn drie relevante vergelijkende behandelingen: B+R, FCR en C+R.

Op basis van deze drie patiëntgroepen zijn er in deze BIA 4 scenario's gedefinieerd, groep 3 is namelijk nog gesplitst in B+R en FCR als vergelijkende behandeling enerzijds (n=328) en C+R als vergelijkende behandeling anderzijds (n=404).

Voor alle scenario's wordt aangenomen dat in het eerste jaar 30% van de patiënten zal starten met VEN+R, in het tweede jaar is dit 40% en in het derde jaar 50%. Daarnaast starten patiënten op verschillende momenten in een jaar met behandeling, hierdoor wordt aangenomen dat alle starters halverwege het jaar starten met behandeling. De beroepsgroep heeft aangegeven zich te kunnen vinden in deze marktpenetratiepercentages en verwacht niet dat in het derde jaar het percentage hoger dan 50% zal zijn.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

In Tabel 2**: Kosten per patiënt per jaar voor toepassing van venetoclax en vergelijkende behandelingen bij** zijn de geneesmiddelenkosten voor venetoclax en vergelijkende behandelingen voor een periode van 3 jaar weergegeven. Hierbij variëren de kosten van €14.169 voor CB+antiCD20 (rituximab is hierbij gekozen als antiCD20) tot €208.944 voor behandeling met ibrutinib. De fabrikant gaat in de berekening van de kosten voor behandeling met venetoclax en ibrutinib uit van een behandelduur van respectievelijk 2 jaar en 3 jaar (volgens de SMPC).[13-15] De overige behandelingen zijn beperkt tot een behandelduur van 6 cycli van 28 dagen, en leveren dus alleen in het eerste jaar geneesmiddelenkosten op.

In de analyse zijn bij de vergelijking van VEN+R t.o.v. ibrutinib de toedieningskosten van rituximab meegenomen. Voor de overige vergelijkingen zijn toedieningskosten niet meegenomen aangezien deze in beide vergelijkende armen voorkomen en dus tegen elkaar kunnen worden weggestreept. Aangenomen wordt dat rituximab vials niet gedeeld worden en er dus verspilling plaatsvindt.

Tabel 2: Kosten per patiënt per jaar voor toepassing van venetoclax en vergelijkende behandelingen bij R/R CLL

Behandeling (excl. toedieningskosten)	JAAR 1	JAAR 2	JAAR 3	TOTAAL
VEN+R	€ 87.676	€ 77.713	€ 5.978	**€ 171.367**
Venetoclax	€ 74.612	€ 77.713	€ 5.978	
Rituximab	€ 13.064	€ 0	€ 0	
Bendamustine + RIT	€ 16.507	€ 0	€ 0	**€ 16.507**
Bendamustine	€ 3.443	€ 0	€ 0	
Rituximab	€ 13.064	€ 0	€ 0	
Ibrutinib	€ 69.648	€ 69.648	€ 69.648	**€ 208.944**
FCR	€ 15.428	€ 0	€ 0	**€ 15.428**
VEN MONO	€ 73.117	€ 77.713	€ 77.713	**€ 228.543**
Chloorambucil +RIT	€ 14.169	€ 0	€ 0	**€ 14.169**
Chloorambucil	€ 1.105	€ 0	€ 0	
Rituximab	€ 13.064	€ 0	€ 0	
Behandeling (incl. toedieningskosten)	**JAAR 1**	**JAAR 2**	**JAAR 3**	**TOTAAL**
VEN+R	€ 88.486	€ 77.713	€ 5.978	**€ 172.177**
Venetoclax	€ 74.612	€ 77.713	€ 5.978	
Rituximab	€ 13.064	€ 0	€ 0	
Toedieningskosten rituximab 6*135 euro	€810	€ 0	€ 0	

Apotheekinkoopprijs
In Tabel 2 zijn de apotheekinkoopprijzen van venetoclax en vergelijkende behandelingen weergegeven zoals gerapporteerd in de z-index van juli 2018.

Tabel 2. Apotheek inkoop prijs (AIP) per product

Geneesmiddel	Dosering	Admin route	Volume per pack	AIP per pack
Venetoclax	10 mg	Oraal	14	€ 74,72
Venetoclax	50 mg	Oraal	7	€ 186,81
Venetoclax	100 mg	Oraal	7	€ 373,62
Rituximab	100 mg	intraveneus	2	€ 473,72
Ibrutinib	140 mg	Oraal	90	€ 5.740,20
Fludarabine	10 mg	Oraal	20	€ 522,88
Cyclophosphamide	50 mg	Oraal	50	€ 30,99
Bendamustine	25 mg	intraveneus	5	€ 267,08
Chloorambucil	2 mg	Oraal	25	€ 48,72

Behandelschema (dosering, toedieningsfrequentie, behandelduur)
De aanbevolen dagelijkse dosering van venetoclax is eenmaal daags 400 mg in combinatie met rituximab. Zodra het dosis-opbouwschema is voltooid en de aanbevolen dagelijkse dosering van venetoclax 400 mg voor 7 dagen is toegediend, dient rituximab toegevoegd te worden aan het behandelingsschema. In combinatie met rituximab dient venetoclax toegediend te worden totdat progressie optreedt, onacceptabele toxiciteit zich voordoet of voor maximaal 24 maanden vanaf cyclus 1 dag 1 waarop rituximab wordt toegediend. Toediening van rituximab dient plaats te vinden op dag 1 gedurende 6 aangesloten cycli van 28 dagen. De aanbevolen dosering van rituximab in de eerste cyclus is 375 mg/m2 intraveneus. Gedurende cycli 2 tot 6 is de aanbevolen dosering van rituximab 500 mg/m2 intraveneus. In tabel 4 is een volledig overzicht weergegeven voor behandeling met venetoclax en vergelijkende behandelingen.

Tabel 3. Behandelschema venetoclax en vergelijkende behandelingen

Behandeling	Schema
Venetoclax + rituximab[13]	**Venetoclax**: daily 20 mg in week 1, daily 50 mg in week 2, daily 100 mg in week 3, 200 mg in week 4, daily 400 mg in week ≥5 **Rituximab**: once 375 mg/m^2 in cycle 1, once 500 mg/m^2 in next cycles **Duration**: venetoclax until disease progression or unacceptable toxicity, for a maximum of 24 months; rituximab six cycles
Ibrutinib[14]	Daily 420 mg (three capsules) **Duration**: until disease progression or unacceptable toxicity
Fludarabine + cyclophosphamide + rituximab[1]	**Fludarabine**: three days 40 mg/m^2 per cycle **Cyclophosphamide**: three days 250 mg/m^2 per cycle **Rituximab**: once 375 mg/m^2 in cycle 1, once 500 mg/m^2 in next cycles **Duration**: six cycles
Bendamustine + rituximab[1]	**Bendamustine**: two days 90 mg/m^2 per cycle **Rituximab**: once 375 mg/m^2 in cycle 1, once 500 mg/m^2 in next cycles **Duration**: six cycles
Chloorambucil + rituximab[1]	**Chlorambucil**: 0,15 mg/kg/day until leucocyte count fallen to 10,000 per µL (assumed 6 mth) **Rituximab**: once 375 mg/m^2 in cycle 1, once 500 mg/m^2 in next cycles **Duration**: six cycles

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Voor de kosten per behandeling wordt uitgegaan van een maximale behandelduur en volledige therapietrouw.
- Er wordt uitgegaan van een stabiele markt: elk jaar starten weer 972 patiënten met een behandeling voor R/R CLL.
- Alle patiënten starten halverwege het jaar met behandeling. Kosten in het jaar van starten met behandeling worden gehalveerd.
- De budget impact wordt gepresenteerd over een periode van 3 jaar. Aangenomen wordt dat patiënten niet eerder stoppen met behandeling.
    - Voor ibrutinib wordt een behandelduur van 3 jaar aangenomen voor patiënten die starten in jaar 1, van 2 jaar in jaar 2 en 1 jaar voor jaar 3.
    - Voor VEN+R wordt op basis van de SmPC een behandelduur van 2 jaar aangenomen (in het maximale scenario) en 1 jaar in het minimale scenario. In de berekening over 3 jaar heeft dit tot gevolg dat voor patiënten die starten in jaar 1 en jaar 2 de kosten voor 2 jaar worden meegenomen en 1 jaar voor jaar 3.
- Voor geneesmiddelenkosten wordt uitgegaan van lijstprijzen. Eventuele kortingen in de markt worden niet meegenomen.
- Toedieningskosten, en overige kosten zijn buiten beschouwing gelaten.
- Er is voor gekozen alleen te vergelijken met de meest toegepaste behandeling per behandeltak, gebaseerd op informatie verstrekt door HOVON.
- In deze BIA wordt aangenomen dat patiënten die met een CB-antiCD20 worden behandeld, allen worden behandeld met rituximab.

3 Budget impact analyse

Budgetimpact bij patiënten met een del(17p) en/of TP53-mutatie OF patiënten zonder del(17p) en/of TP53-mutatie met vroeg recidief (of refractair) op eerstelijns chemo-immunotherapie: VEN+R vs IBR
Zoals in Figuur3 omschreven starten er jaarlijks 220 patiënten met ibrutinib voor behandeling van R/R CLL met deletie en/of mutatie OF van R/R CLL zonder deletie en/of mutatie met vroeg recidief. In dit scenario wordt aangenomen dat alle patiënten halverwege het jaar starten met behandeling. Daarnaast starten in jaar 1, 30% van de ibrutinib patiënten met VEN+R, in jaar 2 is dit 40% en in jaar 3 50%.

In tabel 5 staat de budgetimpact in de huidige situatie (zonder VEN+R) en in de nieuwe situatie. In het 3e jaar resulteert behandeling met VEN+R in een kostenbesparing van €6,5 miljoen tot meerkosten van €0,6 miljoen t.o.v. ibrutinib. De totale behandelkosten in het 3e jaar bedragen in de nieuwe situatie tussen de €32 miljoen tot €39 miljoen.

Tabel 5. Kostenconsequentie VEN+R vs ibrutinib in R/R CLL patiënten
**** min.= minimaal scenario (1 jaar behandeling met VEN+R); max.= maximaal scenario (2 jaar behandeling met VEN+R)***

				Huidige situatie zonder VEN+R	Toekomstige situatie incl. VEN+R				
Jaar	**# patiënten ibr**	**Kosten/ patiënt ibrutinib**	**Kosten/ patiënt VEN+R**	**Ibrutinib (miljoenen €)**	**#pat VEN+R**	**# patiënten IBR**	**VEN+R * min.-max (milj. €)**	**IBR (milj. €)**	**Verschil (milj. €)**
1	110	€ 69.648	€ 87.676	€ 7,6	33 (30%*110)	77 (70%*110)	€ 2,9	€ 5,4	€ 0,7
2	330	€ 69.648	€ 87.676 (1e jaar) € 77.713 (2e jaar)	€ 23,0	Start in jaar 2: 88 (40%*220) Doorbehandelen 2e jaar: 33	Start in jaar 2: 132 (60%*220) Doorbehandelen 2e jaar: 77	€7,7-€ 10,3	€ 14,6	-€ 0,7-€ 1,9
3	550	€ 69.648	€ 87.676 (1e jaar) € 77.713 (2e jaar) € 5.978 (3e jaar)	€ 38,3	Start in jaar 3: 110 (50%*220) Doorbehandelen 2e jaar: 88 Doorbehandelen 3e jaar: 33	Start in jaar 3: 110 (50%*220) Doorbehandelen 2e jaar: 132 Doorbehandelen 3e jaar: 77	€ 9,6-€ 16,7	€ 22,2	- € 6,5-€ 0,6

Budgetimpact bij fitte patiënten zonder del(17p) en/of TP53-mutatie met laat recidief op eerstelijns chemo-immunotherapie. VEN+R vs B+R en FCR
Zoals omschreven in Figuur3 starten er jaarlijks 311 fitte patiënten met B+R en 17 fitte patiënten met FCR voor behandeling van R/R CLL zonder del(17p) en/of TP53-mutatie met laat recidief. In dit basisscenario wordt aangenomen dat alle patiënten halverwege het jaar starten met behandeling. Daarnaast starten in het 1e jaar 30% van de B+R en FCR patiënten met VEN+R, in het 2e jaar is dit 40% en in het 3e jaar 50%.

In tabel 6 staat de budgetimpact in de huidige situatie (zonder VEN+R) en in de nieuwe situatie. In het 3e jaar resulteert behandeling met VEN+R in een kostenstijging van €11,8 miljoen- €22,3 miljoen t.o.v. B+R en FCR. De totale

behandelkosten in het 3e jaar bedragen in de nieuwe situatie €17 miljoen tot €28 miljoen.

Tabel 6. Kostenconsequentie VEN+R vs FCR+BR in fitte R/R CLL patiënten zonder deletie en/of mutatie met een late relapse

				Huidige situatie zonder VEN+R	Toekomstige situatie incl. VEN+R				
Jaar	**# patiënten BR/FCR**	**Kosten/ patiënt BR/FCR**	**Kosten/ patiënt VEN+R**	**BR/FCR (miljoenen €)**	**#pat VEN+R**	**# patiënten BR/FCR**	**VEN+R* min.-max. (milj. €)**	**BR/FCR (milj. €)**	**Verschil (milj. €)**
1	156/ 9	€16.507/ €15.428	€ 87.676	€ 2,6/ €0,1	50 (30%*165)	109/ 6 (70%*156/ 70%*9)	€ 4,4	€ 1,8/ €0,09	€ 3,6
2	311/ 17		€ 87.676 (1e jaar) € 77.713 (2e jaar)	€5,1/ €0,2	Start in jaar 2: 131 (40%*328) Doorbehandelen 2e jaar: 50	Start in jaar 2: 187/ 10 (60%* 311/ 60%*17)	€ 11,5- € 15,4	€ 3,2	€ 9,4- € 13,3
3	311/ 17		€ 87.676 (1e jaar) € 77.713 (2e jaar) € 5.978 (3e jaar)	€5,1/ €0,2	Start in jaar 3: 164 (50%*328) Doorbehandelen 2e jaar: 131 Doorbehandelen 3e jaar: 50	Start in jaar 3: 156/9 (50%*311/ 50%*17)	€ 14,4- € 24,9	€ 2,7	€ 11,8- € 22,3

**** min.= minimaal scenario (1 jaar behandeling met VEN+R); max.= maximaal scenario (2 jaar behandeling met VEN+R)***

Budgetimpact bij niet fitte patiënten zonder del(17p) en/of TP53-mutatie met laat recidief op eerstelijns chemo-immunotherapie. VEN+R vs CB-R

Zoals omschreven in Figuur3 starten er jaarlijks 404 niet fitte patiënten met CB+R voor behandeling van R/R CLL zonder del(17p) en/of TP53-mutatie met laat recidief. In dit basisscenario wordt aangenomen dat alle patiënten halverwege het jaar starten met behandeling. Daarnaast starten in het 1e jaar 30% van de CB+R patiënten met VEN+R, in het 2e jaar is dit 40% en in het 3e jaar 50%.

In tabel 7 staat de budgetimpact in de huidige situatie (zonder VEN+R) en in de nieuwe situatie. In het 3e jaar resulteert behandeling met VEN+R in een kostenstijging van € 15 miljoen tot €28 miljoen t.o.v. CB-R. De totale behandelkosten in het 3e jaar bedragen €20,6 miljoen tot €33,6 miljoen.

				Huidige situatie zonder VEN+R	Toekomstige situatie incl. VEN+R				
Jaar	**# patiënten CB-R**	**Kosten/ patiënt CB-R**	**Kosten/ patiënt VEN+R**	**CB-R (milj. €)**	**#pat VEN+R**	**# patiënten CB-R**	**VEN+R* min.-max. (milj. €)**	**CB-R (milj. €)**	**Verschil (milj. €)**
1	202	€ 14.169	€ 87.676	€ 2,9	61 (30%*202)	141 (70%*202)	€ 5,4	€ 2,0	€ 4,5
2	404		€ 87.676 (1e jaar) € 77.713 (2e jaar)	€ 5,7	Start in jaar 2: 162 (40%*404) Doorbehandelen 2e jaar: 61	Start in jaar 2: 242 (60%* 404)	€ 14,2- € 18,9	€ 3,4	€ 11,9- € 16,6
3	404		€ 87.676 (1e jaar)	€5,7	Start in jaar 3: 202 (50%*404)	Start in jaar 3: 202 (50%*404)	€ 17,7- € 30,7	€ 2,9	€ 14,9- € 27,9

			€ 77.713 (2e jaar) € 5.978 (3e jaar)		Doorbehandelen 2e jaar: 162 Doorbehandelen 3e jaar: 61				

Tabel 7. Kostenconsequentie VEN+R vs CB-R in niet-fitte R/R CLL patiënten zonder deletie en/of mutatie met een late relapse
**** min.= minimaal scenario (1 jaar behandeling met VEN+R); max.= maximaal scenario (2 jaar behandeling met VEN+R)***

4 Conclusie

Uit bovenstaande resultaten kan het volgende geconcludeerd worden per subgroep patiënten:

1. Om jaarlijks 220 patiënten met R/R CLL met een del(17p) of TP53-mutatie OF patiënten zonder del(17p) en/of TP53-mutatie met vroeg recidief (of refractair) op eerstelijns chemo-immunotherapie te behandelen met VEN+R leidt tot totale kosten van €32 miljoen tot €39 miljoen in het 3e jaar na invoering. Na toepassing van substitutie van ibrutinib leidt behandeling met VEN+R tot een kostenbesparing van €6,5 miljoen tot meerkosten van €0,6 miljoen in het 3e jaar na invoering afhankelijk van de behandelduur met VEN+R.
2. Om jaarlijks 328 fitte patiënten zonder del(17p) en/of TP53-mutatie met laat recidief op eerstelijns chemo-immunotherapie te behandelen met VEN+R leidt tot €12 miljoen tot €22 miljoen aan meerkosten in het 3e jaar na substitutie met B+R of FCR, afhankelijk van de totale behandelduur met VEN+R.
3. Om jaarlijks 404 niet fitte patiënten zonder del(17p) en/of TP53-mutatie met laat recidief op eerstelijns chemo-immunotherapie te behandelen met VEN+R leidt tot €15 miljoen tot €28 miljoen aan meerkosten in het 3e jaar na substitutie met CB+R, afhankelijk van de totale behandelduur met VEN+R.

Alle populaties samengenomen op basis van maximale behandelduur levert de volgende budget impact op:

- In het 3e jaar start 50% van de R/RCLL populatie met VEN+R en wordt daarnaast behandeling van patiënten die gestart zijn in het 1e jaar en het 2e jaar met VEN+R en ibrutinib gecontinueerd. De budget impact zal toenemen met €21 tot €51 miljoen (van €49 miljoen in de huidige situatie naar € 70-€100 miljoen na introductie VEN+R, afhankelijk van de totale behandelduur met VEN+R).
- De meerkosten worden gedreven door substitutie met goedkopere behandelingen zoals FCR, B+R en C+R.

Toepassing van venetoclax (Venclyxto®)+rituximab bij de behandeling chronische lymfatische leukemie zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op circa €51 miljoen in het 3e jaar na invoering.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 25 februari 2019.

5 Referenties

1. HOVON-CLL-werkgroep. Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie/ kleincellig lymfocytair lymfoom. 2017:1-31.

2. Kersting S, et al. 2018. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in The Netherlands. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Jan;18(1):52-57.

3. Michallet AS, et al. 2018. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. Haematologica. 2018 Apr;103(4):698-706.

4. Nederlandse Kankerregistratie (NKR). Cijfers over Kanker 2018 Available from: https://www.cijfersoverkanker.nl/.

5. A.G. Dinmohamed IKN. Chronische lymfatische leukemie in Nederland, 2014-2015; Rapport hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie. 2017.

6. Nederlandse Zorgautoriteit (NZa). Open Data van de Nederlandse Zorgautoriteit 2018 [Available from: http://www.opendisdata.nl/ visited june 2018].

7. Data on file iqvia

8. AbbVie. Notulen adviesraad validatie vergoedingsdossier venetoclax met rituximab in R/R CLL. 2018. [ref # 50/51 in FT dossier]

9. Jeyakumaran,D., Kempel,A., Cote,S., An Assessment of the Number of Chronic Lymphocytic Leukaemia. (CLL) Patients Eligible for Front-Line Treatment but Unsuitable front-line treatment but unsuitable for full-dose fludarabine across the EU. ISPOR 2016

10. Zorginstituut Nederland_Pakketadvies ibrutinib referentie: 2017023606, juni 2017

11. Poliklinische afleveringen (95% dekking in Nederland) (AbbVie data on file)

12. Number of patients on venetoclax monotherapy (internal data)

13. European Medicine Agency. Summary of product characteristics Venclyxto.

14. European Medicine Agency. Summary of product characteristics Rituximab. (2008).

15. European Medicine Agency. Summary of product characteristics Ibrutinib. (2014).

Farmaco-Economisch rapport voor venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met rituximab voor de behandeling van recidief, refractair chronische lymfatische leukemie

onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum	25 februari 2019
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2019000510
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts (niet praktiserend), secretaris JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S.M.C. Vijgen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	AbbVie

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—11
1.1 Geregistreerde indicatie—11
1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—11
1.3 Epidemiologie—12
1.4 Ziektelast—12
1.5 Onderzoeksvraag—12

2 Methoden—13
2.1 Literatuurstudie—13
2.2 Studiepopulatie—14
2.3 Keuze vergelijkende behandeling—14
2.4 Analyse techniek—16
2.5 Inputgegevens—19
2.6 Validatie en gevoeligheidsanalyses—29

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—33
3.1 Ziektelast—33
3.2 Incrementele en totale effecten—33
3.3 Incrementele en totale kosten—33
3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio ’s—34
3.5 Gevoeligheidsanalyses—34

4 Discussie en Conclusies—41

5 Literatuur—43

Samenvatting

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland een advies uitbrengen over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met rituximab voor volwassen patiënten met recidief, refractaire chronische lymfatische leukemie (R/R CLL). Het farmaco-economisch onderzoek heeft als doel om bij deze indicatie de kosteneffectiviteit van venetoclax+rituximab (VEN+R) in de dagelijkse klinische praktijk te onderbouwen en te schatten.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie
De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een partitioned survival model. De studieresultaten gemeten over een periode van 2 jaar zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 30 jaar. De base case analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling en behandelschema
De behandelopties zijn in eerste instantie afhankelijk van het wel of niet aanwezig zijn van een 17p deletie of een TP53 mutatie als ook de tijd tot een recidief, namelijk: vroeg recidief/refractair of laat recidief na de eerdere behandeling. Afhankelijk van deze kenmerken is de vergelijkende behandeling anders. Namelijk:
- bendamustine+rituximab (B+R) of Fludarabine+cyclophosphamide+rituximab (FCR) of Chloorambucil+rituximab (Cb+R) bij R/R CLL patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief
- ibrutinib bij R/R CLL patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een vroeg recidief
- ibrutinib bij R/R CLL patiënten met 17p deletie of een TP53 mutatie

In deze economische evaluatie is VEN+R vergeleken met B+R omdat dit de vergelijking is waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld. Dit betreft dus de R/R CLL patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief. Uit de budgetimpactanalyse bleek dit ook de grootste groep behandelde patiënten te zijn (732 van de 952 patiënten=77%). De beroepsgroep heeft aangegeven dat bij deze patiënten meestal in de eerste lijn FCR gegeven wordt. Het is dan onwaarschijnlijk dat FCR in latere lijnen nogmaals gegeven wordt. Verder kan aangenomen worden dat chloorambucil+rituximab een vergelijkbare effectiviteit heeft als B+R. Om de onzekerheid in de resultaten zoveel mogelijk te beperken wordt in deze economische evaluatie VEN+R dus alleen vergeleken met B+R (de vergelijking zoals deze ook is gedaan in de MURANO trial).
VEN+R blijkt een therapeutische gelijke waarde te hebben ten opzichte van ibrutinib voor de R/R CLL patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een vroeg recidief (n=145) en R/R CLL patiënten met 17p deletie of een TP53 mutatie (n=75). Uit de budgetimpactanalyse blijken de kosten van VEN+R en ibrutinib niet veel te verschillen. Het is dan aan de beroepsgroep zelf om de juiste keuze te maken tussen VEN+R of ibrutinib in de dagelijkse klinische praktijk.

Effecten
De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De fabrikant rapporteert een gemiddelde gezondheid van 7,49 QALY per patiënt door inzet van VEN+R. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 2,89 QALY per patiënt ten opzichte van B+R.

Kosten
In het model zijn naast gezondheidszorgkosten ook patiënt- en familiekosten meegenomen. De gemiddelde kosten van VEN+R per patiënt bedragen €180.789 (zonder patiënt- en familiekosten). De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen € 145.921 ten opzichte van de kosten van B+R.

Kosteneffectiviteit
De fabrikant rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratios (ICERs) van €36.452 per LYG en van €50.504 per QALY ten opzichte van B+R.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de utiliteiten in de progressievrije toestand. Een parameter die relatief ook veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is de hazard rate PFS/OS zoals gebruikt voor de extrapolatie.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de fabrikant laten zien dat de kans dat VEN+R kosteneffectief is ten opzichte van B+R bij een grens van €80.000 per QALY ongeveer 91% is. De gemiddelde ICER van de PSA is €52.000 per QALY.

Eindconclusie
De fabrikant claimt dat venetoclax+rituximab een kosteneffectieve behandeling is ten opzichte van bendamustine+rituximab in de behandeling van patiënten met recidief, refractaire chronische lymfatische leukemie. Ze rapporteren een incrementele kosteneffectiviteitsratio van circa €50.000 per QALY.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van VEN+R bij de behandeling van recidief, refractaire chronische lymfatische leukemie van voldoende methodologische kwaliteit is. Volgens het Zorginstituut moet in de base-case analyse wel uitgegaan worden van de volgende aanname:
Er is geen levenslang behandeleffect na stoppen met behandeling van VEN+R maar er moet worden uitgegaan van een afnemend behandeleffect van 5% per jaar. Dit resulteert in een overleving van 10,4% van de patiënten na 20 jaar. Dit is in lijn met de inschatting van de Nederlandse clinici, want zij geven aan dat het meer waarschijnlijk is dat na 20 jaar nog 10% van de met VEN+R behandelde patiënten in leven is, in tegenstelling tot de 22% die de fabrikant aangeeft.
Dit zou resulteren in een kosteneffectiviteitsratio rond de €65.000 per QALY (inclusief patiënt- en familiekosten).

De kosteneffectiviteitsresultaten worden sterk beïnvloed door de onzekerheden in de extrapolatie van overlevingsdata en de voorgenomen behandelduur. Nederlandse clinici geven aan dat 2 jaar behandelduur echt maximaal is. Mocht echter blijken in de praktijk dat VEN+R toch vaak tot progressie wordt toegepast dan zal de kosteneffectiviteit ongunstiger worden. De overlevingscurve (Weibull functie; na 20 jaar is nog 22% van de met VEN+R behandelde patiënten in leven) zoals nu toegepast vindt het Zorginstituut niet realistisch. Dit wordt echter door het toepassen van afnemend behandeleffect (zie hierboven) al deels gecorrigeerd.

De fabrikant rapporteert een ICER van circa €50.000 per QALY. Door de onzekerheden in de langetermijn effectiviteitsdata verwacht het Zorginstituut dat de kosteneffectiviteit van VEN+R versus B+R zich eerder bevindt rond de €65.000 per QALY. Mocht in de klinische praktijk echter blijken dat er behandeld gaat worden tot aan ziekteprogressie (in plaats van de nu aangenomen maximale 2 jaar) en/of het afnemend behandeleffect na stoppen met VEN+R hoger is dan de nu aangenomen 5%, dan zal de kosteneffectiviteit ongunstiger worden.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 25 februari 2019.

Afkortingen

17p	Deletion of the long arm of chromosome 17
AdViSHE	Assessment of the Validation Status of Health-Economic
AE	Adverse events
AIC	Akaike information criterion
ALC	Absolute lymphocyte count
ALT	Alanine Aminotransferase
AST	Aspartate transaminase
BCL-2	B-cell lymphoma-2
BIC	Bayesian Information Criterion
BoD	Burden of disease
B+R	Bendamustine + rituximab
CBS	Centraal Bureau voor de Statistiek
CEA	Cost-effectiveness analysis
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CEM	Cost-effectiveness model
CHL	Chloorambucil
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHOP	Cyclophosphamide
CI	Confidence interval
CLL	Chronic lymphocytic leukaemia
CT	Computerized tomography
CUA	Cost-utility analysis
DBC	Diagnose behandelcombinatie
DIS	DBC-informatiesysteem
EMA	European Medicine Agency
EQ-5D-3L	EuroQol-5 dimension-3 level
EQ-5D-5L	EuroQol-5 dimension-5 level
EVPI	Expected value of perfect information
FCR	Fludarabine + cyclophosphamide + rituximab
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health-related quality of life
HTA	Health technology assessment
IBR	Ibrutinib + rituximab
IgG1	Immunoglobulin G1
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IPD	Individual patient data
KM	Kaplan-Meier
KOL	Key opinion leader
LDH	Lactate dehydrogenase
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
MRI	Magnetic resonance imaging
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMB	Net monetary benefit
NZa	Nederlandse Zorgauthoriteit
Ofa	Ofatumumab
OS	Overall survival
OWSA	One-way sensitivity analysis
PAID	Practical Application to Include Future Disease
PFS	Progression-free survival
PH	Proportional hazards
PPS	Post-progression survival
PR	Partial response
PSA	Probabilistic sensitivity analysis

QALE	Quality-adjusted life expectancy
QALY	Quality-adjusted life-year
QoL	Quality of life
R/R	Relapsed / refractory
RCT	Randomised controlled trial
SCT	Stem cell transplantation
SD	Stable disease
TLS	Tumour lysis syndrome
TP53	Tumour protein 53
UK	United Kingdom
VEN+R	Venetoclax + rituximab
WTP	Willingness to pay

1 Inleiding

Ten behoeve van eventuele continuering van opname in het basispakket beoordeelt Zorginstituut Nederland venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met rituximab voor de behandeling van recidief, refractair chronische lymfatische leukemie (R/R CLL). De toetsing door Zorginstituut Nederland betreft de therapeutische waardebepaling, de kostenprognose en de bepaling van de initiële kosteneffectiviteit, conform de Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor venetoclax+rituximab is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

Het Zorginstituut heeft de initiële kosteneffectiviteitsanalyse beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:
- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

Deze farmaco-economische beoordeling is samen met de beoordeling van de therapeutische waarde en de budgetimpactanalyse gebruikt om tot een oordeel over de continuering van vergoeding van venetoclax+rituximab middels het basispakket te komen.

1.1 Geregistreerde indicatie

Indicatie-uitbreiding:
De beoordeling van de kosteneffectiviteit heeft betrekking op de behandelcombinatie venetoclax plus rituximab voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die ten minste één andere therapie hebben gehad. De indicatie wordt verder in dit rapport geschreven als R/R CLL (recidief, refractaire chronische lymfatische leukemie).

Reeds bestaande indicatie:
Venetoclax (Venclyxto®) monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van CLL:
- In de aanwezigheid van een 17p-deletie of TP53-mutatie bij volwassen patiënten die ongeschikt zijn voor of bij wie een B-celreceptorremmer heeft gefaald, of
- In afwezigheid van een 17p-deletie of TP53-mutatie bij volwassen patiënten bij wie zowel chemo-immunotherapie als een B-celreceptorremmer heeft gefaald.

Zorginstituut Nederland brengt advies uit over de indicatie-uitbreiding en dus niet over de venetoclax monotherapie.

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Leukemie is een type kanker dat wordt gekenmerkt door een ontregelde groei van afwijkende witte bloedcellen (leukocyten) in het beenmerg. Bij chronische lymfatische leukemie (CLL) is er sprake van een sterkte toename van de B-lymfocyten. De kwaadaardige cellen hopen zich op in het bloed, beenmerg, de lymfeklieren, milt en lever. CLL kan een zeer rustig beloop hebben. De oorzaak van CLL is nog onbekend, wel lijken genetische factoren een rol te spelen.[1] CLL kan gedurende meerdere jaren aanwezig zijn zonder veel symptomen. Naarmate de ziekte zich ontwikkeld en de normale bloedaanmaak in het beenmerg steeds meer verstoord raakt kunnen symptomen ontstaan, namelijk: vergroting van de lymfeklieren, milt en/of lever, vermoeidheid, anemie, trombocytopenie en een verhoogd risico op infecties.[1]

1.3 Epidemiologie

CLL is de meest voorkomende vorm van leukemie in de Westerse wereld. Jaarlijks worden er tussen de 862 en 993 patiënten gediagnosticeerd met B-CLL (Nederlandse Kankerregistratie (NKR) 2018). Zoals aangegeven in de budget impact analyse was in Nederland in de periode 2014-2015 het aantal gediagnosticeerde patiënten met CLL 893 en 912. Uit de IKNL data over de afgelopen 7 jaar lijkt het aantal nieuwe patiënten met CLL stabiel te blijven, rond de 900 patiënten per jaar. CLL komt op alle leeftijden voor, maar vooral bij een leeftijd boven de 60 jaar. Daarnaast komt het meer bij mannen voor dan bij vrouwen en meer bij Kaukasiërs dan bij andere rassen.[1]

1.4 Ziektelast

CLL kan fataal zijn en volledige genezing van CLL is tot op heden niet mogelijk. Wel is door behandeling een tijdelijke verdwijning van de ziekteverschijnselen mogelijk. De prognose is verder afhankelijk van een aantal factoren en varieert sterk van een mediane overleving van >10 jaar tot <2jaar:[1]

- Het ziektestadium (uitgedrukt in Rai of Binet)
- De snelheid waarmee de lymfocyten zich verdubbelen (LDT)
- Genetica: TP53 mutatie, IGHV mutatie, del13q, del11q, del17p en trisomie 12.

WHO scores betreffende ziektelast zijn niet specifiek beschikbaar voor leukemie. Wel voor kanker in zijn algemeenheid.

1.5 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van venetoclax+rituximab in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, d.w.z. dat de investering in venetoclax in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.
Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van venetoclax+rituximab ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald bij volwassen patiënten met recidief, refractaire CLL.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

De fabrikant heeft een literatuurstudie gedaan naar vergelijkbare KE modellen die potentieel bruikbaar zijn voor deze beoordeling. Ook hebben ze een review gedaan ten behoeve van klinische inputgegevens.
Uit de review komt naar voren dat voor het ziektebeeld van CLL er een aantal modellen zijn ontwikkeld om de kosteneffectiviteit van nieuwe behandelingen te kunnen schatten. Type model (Markov of partitioned survival approach) en cyclusduur varieerden tussen de modellen. De meeste modellen gebruikten de volgende ziektestadia: progressievrij, post progressief en dood.

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften.

Voor de data-input werd een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane. De volgende zoektermen werden gebruikt: "cll", "chronic lymphocytic leukemia", "chronische lymfatische leukemie", "dutch", "nederland" and/or "netherlands").

De MURANO studie is de belangrijkste studie in deze beoordeling.

Tabellen 1-2 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
MURANO studie[2,3]	Fase 3 RCT (36 maanden follow-up)	389	R/R CLL	V+R vs. B+R	PFS en OS	Studie is open label.

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA[6-9]	2018	Samenvatting van de productkenmerken (SPC): venetoclax, rituximab, bendamustine en ibrutinib.
EMA	2018	European Public Assessment Report (EPAR): venetoclax, rituximab, bendamustine en ibrutinib.
HOVON[10]	2017	Richtlijn chronische lymfatische leukemie
Buitenlandse beoordelingen	2018	NICE

2.2 Studiepopulatie

De economische evaluatie betreft volwassen R/R CLL patiënten. Overeenkomstig de MURANO trial (registratie trial) waarin VEN+R wordt vergeleken met B+R, hebben patiënten een tot drie eerdere behandelingen gehad waaronder minimaal 1 gebaseerd op chemotherapie, ECOG status 0-1 en met adequate beenmerg, nier en leverfunctie. Patiënten die eerder bendamustine hadden gekregen werden alleen geïncludeerd als de respons na deze behandeling minimaal 24 maanden was.[2,3]
27% van de patiënten had een 17p deletion, 26% TP53 mutation en 68% unmutated IGHV.

De gemiddelde leeftijd in het model is aangepast naar de Nederlandse situatie, evenals het percentage mannelijke patiënten. Zie tabel 3 voor deze aanpassingen ten opzichte van de trialdata. In scenarioanalyses is bekeken wat de impact is als uitgegaan wordt van de gemiddelde leeftijd zoals in de trial.

Tabel 3: Baseline kenmerken MURANO studie.[2,3]

	MURANO (model pop.)
Leeftijd (mediaan)	65 jaar (70 jaar)
ECOG	0:57% 1:42%
% mannelijk geslacht	73,8 (63)
Tijd vanaf diagnose (mediaan)	6 jaar
Risico status	Laag:43% Hoog*:56%
Aantal eerdere behandelingen	1:57% 2:29% 3:11%
Del 17p	27%
IGVH geen mutatie	68%
TP53 mutatie	25%
Rai stadium	0-II: 68% III-IV: 23%

*del 17p en/of vroeg recidief of refractair.

2.3 Keuze vergelijkende behandeling

In Nederland worden patiënten met CLL behandeld volgens de HOVON richtlijn chronische lymfatische leukemie 2017.[10,11]

De behandelopties zijn in eerste instantie afhankelijk van het wel of niet aanwezig zijn van een 17p deletie of een TP53 mutatie. Daarnaast wordt er een onderscheid gemaakt tussen fitte en minder fitte patiënten. Met een fitte patiënt wordt hierbij bedoeld een patiënt zonder co-morbiditeiten van doorgaans jonger dan 65-70 jaar.

Figuur 2 geeft het behandelschema van de tweedelijnsbehandeling van CLL weer. Dit schema is gebaseerd op dezelfde variabelen als in de eerste lijn als ook de tijd tot een recidief, namelijk: vroeg recidief/refractair of laat recidief. Voor een laat recidief wordt de definitie >24-36 maanden na FCR of BR, of >6-12 maanden na chloorambucil + anti-CD20 aangehouden.

In het farmacotherapeutische rapport is een therapeutische meerwaarde van VEN+R vastgesteld voor de volgende vergelijkende behandelingen:

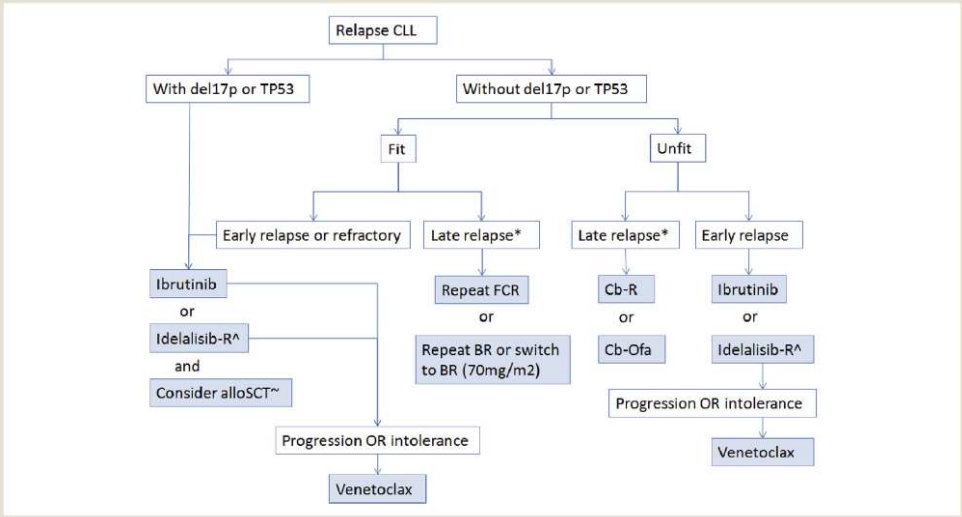
- Bendamustine[1]+rituximab[a] (B+R) of Fludarabine+cyclophosphamide+rituximab (FCR) bij patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief.

De vergelijkende behandelingen in de FE analyse moeten gelijk zijn zoals die gebruikt zijn in de FT analyse en waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld. Daarom wordt in de kosteneffectiviteitsanalyse VEN+R vergeleken met B+R, ervan uitgaande dat B+R meer gebruikt wordt dan FCR en gelijkwaardig is aan C+R.

De vergelijkende behandelingen in deze beoordeling zijn gebaseerd op het HOVON behandelschema.[10,11] In het FT-rapport is er voor gekozen alleen te vergelijken met de meest toegepaste behandeling per behandeltak, gebaseerd op informatie verstrekt door HOVON. In het HOVON behandelschema wordt voor patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief een onderscheid gemaakt tussen fitte en minder fitte patiënten. B+R is de meest toegepaste behandeling voor de groep fitte patiënten en chloorambucil + rituximab[a] (C+R) voor de groep minder fitte patiënten. C+R is echter nooit goed onderzocht bij R/R CLL en berust volgens de HOVON richtlijn alleen op een 'expert opinion'.[10,11] Daarom is er voor gekozen C+R niet als vergelijkende behandeling mee te nemen in deze beoordeling. Het aantonen van een klinisch relevant effect van VEN+R bij R/R CLL in een andere RCT (bijv. ten opzichte van B+R) levert immers direct meer bewijs op dan nu bestaat voor C+R bij R/R CLL. Een aanvullend argument om ervoor te kiezen alleen B+R als vergelijkende behandeling mee te nemen voor patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief is dat bendamustine en chloorambucil vergelijkbare middelen zijn (beide alkylerende middelen). B+R en C+R zijn recent direct met elkaar vergeleken in de MABLE studie bij de eerste- en tweedelijnsbehandeling van CLL.[12] In deze studie is bij minder fitte patiënten met een contra-indicatie voor FCR-therapie (ouderen met comorbiditeiten; mediaan van 72 jaar en 3 actieve medische aandoeningen) aangetoond dat de mediane OS niet significant verschilde. De veiligheidsprofielen waren ook vergelijkbaar. Voor de mediane PFS werd wel een statistisch significant verschil van 10 maanden aangetoond. Dit was echter in het voordeel van B+R.[12]

[1] Bendamustine is een chemotherapeuticum en wordt i.v. toegediend. Het streven is te behandelen met 6 cycli a 4 weken (70 mg/m2, dag 1-2).[2]

Figure 2 Second-line Treatment



Abbreviations: B = bendamustine; C = cyclophosphamide; Cb = chlorambucil; CLL = chronic lymphocytic leukemia; F = fludarabine; Obi = obinutuzumab; Ofa = ofatumumab; R = rituximab. *Late relapse: > 24 to 36 months after FCR or BR or > 6 to 12 months after CB anti-CD20 antibody; ^In case of contraindication for ibrutinib, with *Pneumocystic jiroveci* pneumonia prophylaxis and cytomegalovirus monitoring; ~Only if risk factors for non-relapse mortality (age, World Health Organization Performance Score, comorbidity, No 10/10 human leukocyte antigen-matched donor, female donor for male patients) are low.

Conclusie: Zorginstituut Nederland kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandelingen aangezien ze overeenkomen met de HOVON richtlijn en na verificatie door de beroepsgroep ook het meest gangbaar blijken.

2.4 Analyse techniek

Soort analyse

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden.

Het Zorginstituut is tot de eindconclusie gekomen dat V+R een meerwaarde heeft bij R/R CLL patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief t.o.v. B+R. Dit is gebaseerd op de MURANO studie. Daarnaast is het Zorginstituut tot de eindconclusie gekomen dat V+R een gelijke waarde heeft bij R/R CLL patiënten met 17p deletie of een TP53 mutatie OF voor patiënten zonder 17p deletie of tP53 mutatie met een vroeg recidief, vergeleken met ibrutinib. Dit is gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen de MURANO en de RESONATE studie.

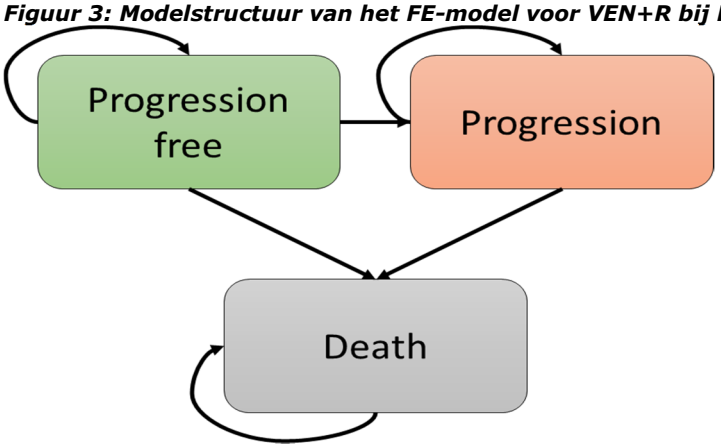
In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met VEN+R versus B+R aan te kunnen tonen in de groep patiënten zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief. In de vergelijking met ibrutinib heeft de fabrikant gebruik gemaakt van een kostenminimalisatieanalyse omdat hier sprake is van een therapeutische gelijke waarde. Echter ligt de focus in dit FE-rapport op de kosteneffectiviteit van vergelijkingen waarvoor een therapeutische meerwaarde geldt (procedure beoordeling specialistische geneesmiddelen). Dit betreft dus de patiënten zonder een del 17p of TP 53 met een laat recidief, die momenteel dus behandeld worden met B+R, FCR of C+R en ten opzichte waarvan VEN+R een therapeutische meerwaarde heeft. Dit betreft ook de grootste groep patiënten die voor VEN+R in aanmerking komen (732 van de 972= 75%) en met de grootste budgetimpact zoals is beschreven

in de budget impact analyse van het Zorginstituut. Deze farmaco-economische beoordeling zal zich dus focussen op de R/R CLL patiënten zonder een del 17p of TP 53 met een laat recidief, die momenteel behandeld worden met B+R, FCR of C+R ten opzichte waarvan VEN+R een therapeutische meerwaarde heeft.

Economisch model

Modelstructuur
In figuur 3 is de modelstructuur weergegeven. Het betreft een partitioned survival model in Excel 2016®.

Figuur 3: Modelstructuur van het FE-model voor VEN+R bij R/R CLL



Gezondheidstoestanden
Er wordt in het model onderscheid gemaakt in drie gezondheidstoestanden: progression-free survival (PFS), post-progression survival (PPS) en dood. Voor elke cyclus in het model kunnen patiënten in hun eigen toestand blijven of verplaatsen naar een andere toestand. Patiënten kunnen verplaatsen van PFS naar PPS, maar niet van PPS naar PFS.
Het percentage patiënten in elke gezondheidstoestand gedurende de tijd is geschat door de area onder de overlevingscurves te berekenen. Lange termijn extrapolaties van PFS en OS na de MURANO trial periode werden gedaan door het fitten van parametrische overlevingscurves op de Kaplan-Meier trial schattingen (van VEN+R en B+R). En door PFS en OS hazard ratio's versus de VEN+R curves toe te passen om de overleving in de vergelijkende groep te schatten.

Modelaannames
In de onderstaande tabel worden de aannames zoals gerapporteerd door de fabrikant weergegeven. Inclusief hun onderbouwing daarvoor.

Aanname	**Onderbouwing**
Productiviteitsverlies wordt niet meegenomen in de analyse	Omdat de gemiddelde leeftijd van CLL patiënten in Nederland 70 jaar is, werden kosten van productiviteitsverlies niet meegenomen. [12]
De effectiviteit van behandeling zoals waargenomen in de MURANO studie (gemiddelde leeftijd 64 jaar) [32,32] wijkt niet af van die voor de Nederlandse patiënten (gemiddelde leeftijd is 70 jaar)	Goede onderbouwing hiervoor ontbreekt. Echter, de beroepsgroep heeft aan het Zorginstituut aangegeven te verwachten dat voor de Nederlandse patiënten een vergelijkbare effectiviteit te verwachten is van VEN+R.
Het effect van behandeling met VEN+R houdt	Zorginstituut Nederland en de beroepsgroep kunnen zich

levenslang aan.	niet vinden in die aanname en vinden dat er in de base case analyse uitgegaan moet worden van een afnemend behandeleffect over de tijd.
Er wordt uitgegaan van een tijdshorizon van 30 jaar, uitgaande dat dit levenslang is	Het model moet alle kosten en baten meenemen die gepaard gaan met de behandelingen, zo lang als nodig. Na 30 jaar, blijkt <1% van de VEN+R patiënten nog in leven, daarom vindt de fabrikant 30 jaar een terechte tijdshorizon.
Proportional hazards: de relatieve OS en PFS hazards voor VEN+R ten opzichte van een comparator blijven constant gedurende de tijdshorizon van de analyse (er wordt een hazard ratio toegepast gedurende de hele periode)	De toets van de proportional hazards aanname tussen VEN+R en B+R toont aan dat voor zowel PFS als OS een proportionele relatie aangenomen kan worden (p-waarde van 0,20 voor PFS en 0,52 voor OS).
Om de klinische face validiteit van de lange termijn extrapolatie van PFS en OS te verbeteren, werd de proportionele hazards tussen PFS en OS overwogen, dus aangenomen wordt dat er een constante relatie bestaat over de tijd tussen de tijd in PFS en de algehele overleving van de patiënt.	Normaal gesproken is dit geen standaard benadering, want het relateren van PFS aan OS resulteert meestal in geëxtrapoleerde curves die geen afnemende hazards laten zien over de tijd. In plaats daarvan werden toenemende hazards waargenomen, en werden de schattingen van OS bij VEN+R naar beneden bijgesteld.
Voor zowel PFS als OS werd een joint Weibull functie geselecteerd voor de base case analyse. Zorginstituut Nederland vindt die curve niet realistisch en vindt dat de overlevingscurve naar beneden bijgesteld moet worden in de base case analyse.	De VEN+R 20 jaars overleving bij deze functie (22%) komt volgens de fabrikant overeen met de range die volgens de klinische UK experts aannemelijk is. De Nederlandse clinici geven echter aan dat een overleving van 10% na 20 jaar bij behandeling met VEN+R meer realistisch is.
Er werd een behandelduur van 24 maanden aangehouden voor VEN+R	Volgens de fabrikant is dit in lijn met de SMPC. Ook de Nederlandse clinici achten een maximale behandelduur van 24 maanden aannemelijk.
Kosten van bijwerkingen worden slechts een keer toegepast in de eerste modelcyclus.	Dit is een standaard aanpak
Als er geen standaard error beschikbaar is voor de puntschatting dan wordt er een afwijking van 10% aangenomen.	Dit wordt toegepast in de gevoeligheidsanalyses.

Cyclusduur
De cyclusduur in het model is 28 dagen, omdat dit gelijk is aan een behandelcyclus met VEN+R. Half-cycle correction is toegepast om te corrigeren voor de verdeling van kosten en effecten in elke cyclus.

Moment van instroom in model
Patiënten starten in het model in de PFS toestand. Na de eerste cyclus kunnen ze stabiel blijven of responderen op behandeling (beiden in PFS). Of ze kunnen naar PPS overgaan als er progressie optreedt.

Tijdshorizon
De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. Er is uitgegaan van een levenslange tijdshorizon (30 jaar). Om het effect van een kortere tijdshorizon te onderzoeken zijn scenario analyses gedaan met een tijdshorizon van 10, 15, 20 en 25 jaar.

Perspectief
Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. Naast de gezondheidszorgkosten zijn ook de patiënt- en familiekosten meegenomen in de base case analyse. De fabrikant geeft aan de gezondheidszorgkosten in gewonnen levensjaren meegenomen te hebben in een scenario analyse. Hiervoor is gebruik gemaakt van de PAID tool.
Productiviteitsverlies is buiten beschouwing gelaten omdat de gemiddelde leeftijd van de Nederlandse CLL populatie rond de pensioengerechtigde leeftijd van 67 jaar ligt.

Discontering
Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Conclusie:
Zorginstituut Nederland kan zich vinden in de analysetechniek zoals gebruikt door de fabrikant, maar is het niet eens met sommige niet realistische aannames met betrekking tot overleving (gebruik Weibull functie) en levenslang voortduren van behandeleffect VEN+R, die zijn gedaan in de base-case analyse.

2.5 Inputgegevens

Effectiviteit

Klinische effecten
De belangrijkste klinische uitkomsten voor het model zijn progressievrije overleving (PFS), algehele overleving (OS) en het voorkomen en de duur van bijwerkingen (AEs).

Uit de MURANO studie komen de volgende klinische effecten naar voren:
De 2-jaars PFS beoordeeld door de onderzoekers was 84,9% in de V+R groep en 36,3% in de B+R groep, met een HR van 0,17. De 2-jaars OS was 91,9% in de V+R groep en 86,6% in de B+R groep, met een HR van 0,48.[2,3] Data op langere termijn met een mediane follow-up van 36 maanden is onlangs beschikbaar gekomen. De 3-jaars PFS beoordeeld door de onderzoekers was 71,4% in de V+R groep en 15,2% in de B+R groep, met een HR van 0,16. De 3-jaars OS was 87,9% in de V+R groep en 79,5% in de B+R groep, met een HR van 0,50.[2,3] De resultaten zijn consistent over de verschillende subgroepen.[2,3]

Bijwerkingen
Alleen graad 3-4 bijwerkingen werden meegenomen in het model, die bij ≥5% van de patiënten optraden in ten minste een van de onderzochte behandelingen. Aangenomen wordt dat bijwerkingen in de eerste cyclus van het model optreden. Er worden slechts eenmalig kosten van bijwerkingen meegenomen in het model en een verlies in quality-adjusted life-years (QALYs) gebaseerd op de duur van het event. Voor deze duur werd gebruik gemaakt van gegevens zoals gebruikt in gepubliceerde health technology assessments gepubliceerd door het National Institute of Health and Care Excellence (NICE). De volgende bijwerkingen werden geïncludeerd:
- Elevation of Alanine Aminotransferase (ALT) of aspartate transaminase (AST)
- Anaemia
- Auto-immune hemolytisch anaemia
- Febriele neutropenie

- Infusie gerelateerde reactie
- Neutropenie
- Pneumonie
- Trombocytopenie

Tabel 4: Adverse event probabiltities (grade 3/4) – base case

Adverse event	VEN+R[34]	BR[34]
N	194	188
ALT/AST elevation	1.55%	1.60%
Anaemia	10.82%	13.83%
Autoimmune haemolytic anaemia	2.58%	1.60%
Febrile neutropenia	3.61%	9.57%
Infusion related reaction	2.06%	5.32%
Neutropenia	58.76%	39.89%
Pneumonia	6.19%	7.98%
Thrombocytopenia	6.19%	10.11%

Transitiekansen
Omdat het een partitioned survival model betreft, wordt er geen gebruik gemaakt van transitiekansen. Het aantal patiënten in elke gezondheidstoestand van het model op een bepaald moment wordt bepaald door de tijd tot progressie en dood uit de klinische trials, te reflecteren door de area onder de PFS en OS curves te bepalen.

Extrapolatie
De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode (3 jaar). Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van VEN+R en B+R. Dit heeft de fabrikant als volgt gedaan:

1. De overlevingscurves van VEN+R en BR zijn overgenomen van de MURANO trial. Ze werden getest voor proportional hazards. Als er voldaan wordt aan de proportional hazards aanname tussen de PFS en OS curves van de twee behandelingen, dan volstaat één parametrische functie om de VEN+R en B+R overlevingscurves te extrapoleren naar een levenslange tijdshorizon. Uit de test bleek dat er voor zowel PFS als OS sprake was van een proportionele relatie tussen beide behandelingen. De proportionele hazards aanname kan blijven bestaan, met een p-waarde van 0,28 en 0,24 voor OS en PFS.

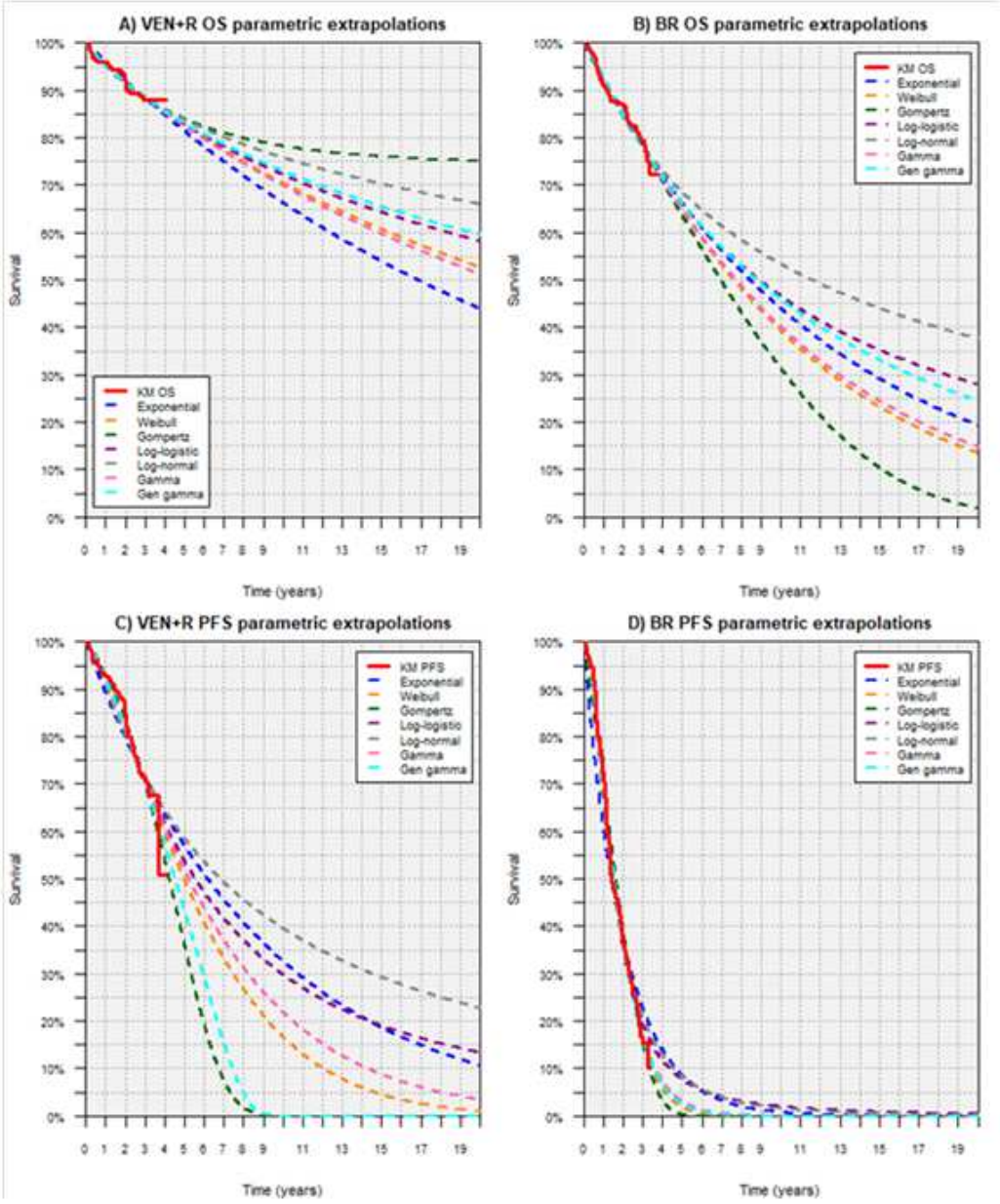
2. Standaard parameterisatie van OS en PFS voor VEN+R en B+R werd gedaan door het fitten met verschillende survival curves zoals de exponentiele, Weibull, Gompertz, log-logistisch, log-normaal, (generalised) gamma functie, op de MURANO time-to-event data m.b.v. maximum likelihood estimation (zie figuur 4). Omdat er maar relatief weinig events hebben plaatsgevonden op het moment van de data cut (zie figuur 4: circa 90% van de VEN+R patiënten leeft nog op het moment van de data cut; mediane PFS overleving werd alleen bereikt voor B+R), zijn er grote verschillen waar te nemen tussen de gefitte overlevingscurves. Dit leidt waarschijnlijk tot onrealistische OS extrapolaties op de lange termijn. De fabrikant geeft aan dat er na 20 jaar nog onrealistisch veel patiënten in leven zijn in vergelijking met de algemene Nederlandse populatie. In de algemene Nederlandse

bevolking zou van de 64-jarigen na 20 jaar nog circa 50% in leven zijn. De gefitte curves voor de R/R CLL patiënten zoals te zien in figuur 4 liggen daar ruim boven, dus dat is niet realistisch.

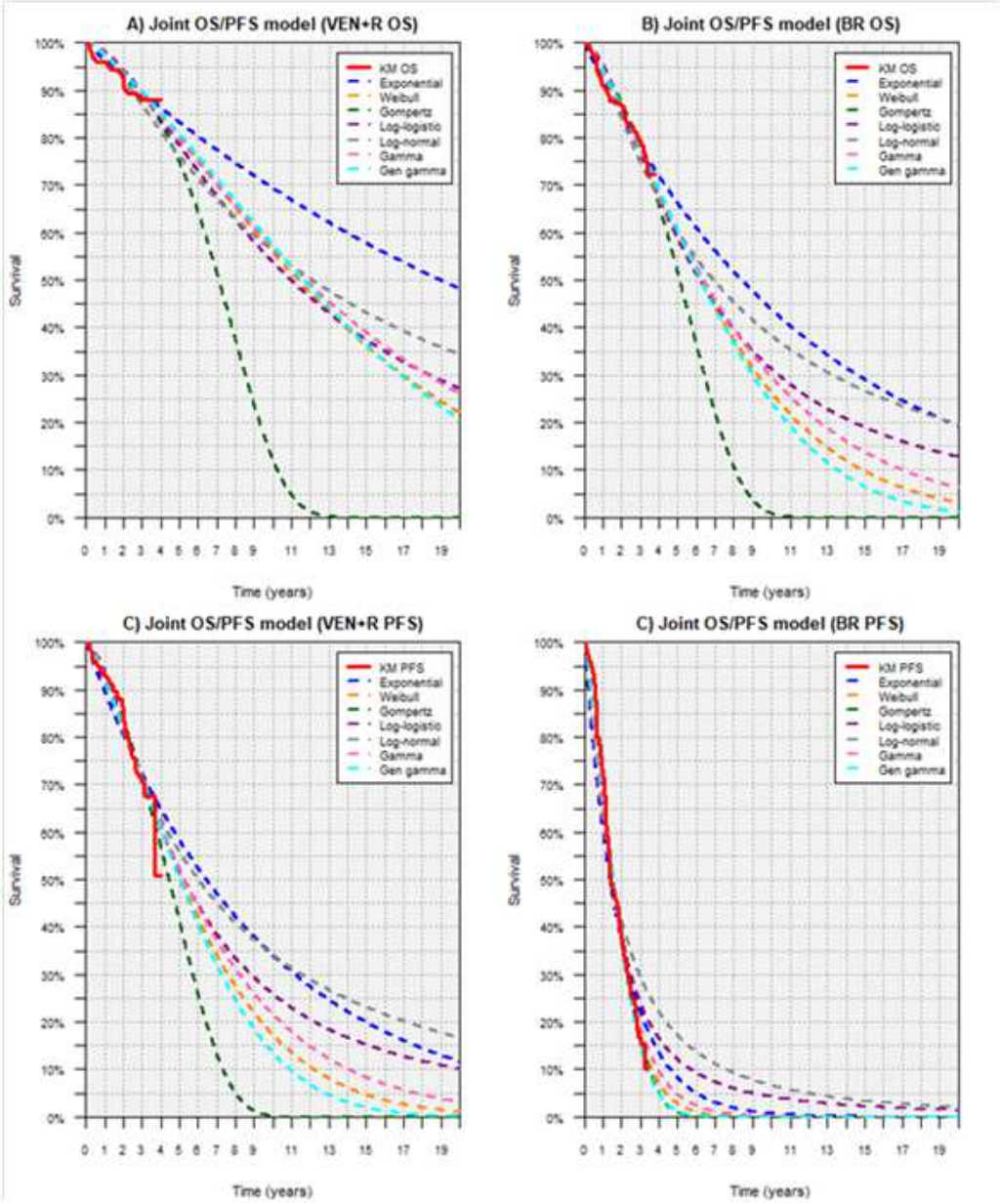
3. De standaard methode zoals beschreven in stap 2 resulteerde dus in onrealistisch lange OS, door dalende hazards in de tijd. Daarom gebruikte de fabrikant een alternatieve benadering ('joint' modelering) om de aanname van proportionele hazards tussen PFS en OS voor elke behandeling te verkennen. De meeste overlevingscurves die resulteerden uit de joint modelering benadering lieten toenemende hazards zien over de tijd. Dit komt omdat er in deze benadering gebruik wordt gemaakt van een gezamenlijke geschatte parameter tussen de behandelingen en PFS/OS. Het gebruik van PFS data voor het schatten van OS uitkomsten met een joint-estimation model kan zorgen voor meer face validiteit van de survival extrapolaties. In figuur 5 staat een visuele weergave van de resulterende PFS en OS curves uit die joint modelling benadering. De fabrikant heeft dus in het model proportionaliteit tussen OS en PFS aangenomen. Om de joint parametrische curves tussen PFS en OS (met de proportionele hazards aanname) te fitten, moest een interactie term worden geïncludeerd tussen de behandeling en de overlevingsuitkomsten. Want de MURANO trial data suggereren dat post-progressie overleving (het verschil tussen OS en PFS) verschillend is tussen de behandelingen, en daar moet het model voor corrigeren. Er wordt ook een interactieterm geïncludeerd tussen del(17p)/TP53 status en survival uitkomst, omdat del(17p)/TP53 status een andere invloed heeft op PFS versus OS. Figuur 5 laat de joint-parametrisch gefitte curves zien.
In de base case analyse is uiteindelijk gebruik gemaakt van de Weibull joint functie voor zowel PFS en OS. De fabrikant onderbouwt deze keuze als volgt:
- de VEN+R 20-jaarsoverleving is met deze functie 22% en dit valt binnen de range zoals aangegeven door klinische experts uit de UK (10-25%)
- de Weibull distributie heeft een Akaike Information Criterion (AIC) vergelijkbaar met de laagste AIC voor de generalized-gamma, maar heeft een veel lagere Bayesian Information Criterion (BIC) in vergelijking met de andere curves.

4. De fabrikant heeft ook overlevingscurves van andere vergelijkende behandelingen geschat (ibrutinib en FCR) door de PFS en OS hazard ratio's te combineren met de VEN+R parametrische overlevingscurves. Hiervoor is een matching-adjusted indirect treatment comparison (MAIC) gebruikt. Omdat wij in deze FE beoordeling focussen op de vergelijking van VEN+R met B+R (waarvoor therapeutische meerwaarde is geconcludeerd) gaat het Zorginstituut niet verder in op deze indirecte vergelijking met andere behandelingen.

Figuur 4: OS en PFS standaard parameterisation voor VEN+R en BR



Figuur 5: OS en PFS joint parameterisation voor VEN+R en BR



<u>Discussie extrapolatie lange termijn overleving:</u>
Met gebruik van de joint Weibull functie wordt in het FE dossier en model van de fabrikant nu aangenomen dat er na 20 jaar nog 22% van de patiënten behandeld met VEN+R in leven is. De fabrikant beargumenteert dat de UK advies commissie een dergelijk percentage realistisch vindt. Echter, uit het verslag van die commissie is te lezen dat er ook clinici waren die percentages van 7% en 13% meer realistisch achtten. Mogelijk is de Weibull overlevingscurve niet plausibel om de overleving van met VEN+R behandelde patiënten in kaart te brengen. De door het Zorginstituut en de fabrikant geconsulteerde Nederlandse clinici bevestigen dit. Zij geven aan dat het meer aannemelijk is dat van de met VEN+R behandelde patiënten na 20 jaar nog 10% in leven is, en van de met B+R behandelde patiënten 0%.
Sterk gerelateerd hieraan is de aanname door de fabrikant dat het effect van VEN+R levenslang aanhoudt. De beroepsgroep verwacht niet dat het behandeleffect

levenslang aanhoudt. Er zijn volgens hen nog onvoldoende data beschikbaar om te weten hoe lang het effect aanhoudt. De verwachting is, dat het effect gemiddeld langer aanhoudt dan bij klassieke chemo-immuuntherapie, omdat er "diepere responsen" worden bereikt. Zorginstituut Nederland vindt daarom dat in de base case analyse rekening gehouden moet worden met afnemend behandeleffect over de tijd (treatment waning).

Conclusie extrapolatie:
Zorginstituut Nederland kan zich niet vinden in de extrapolatie van PFS en OS data vanwege de hiervoor genoemde discussiepunten.

Utiliteiten
Er zijn geen Nederlandse utiliteiten beschikbaar voor de betreffende patiënten. In de MURANO studie zijn EQ-5D-3L data verzameld, die bleken echter ver boven de utiliteiten van de algemene bevolking en kankerpatiënten te liggen. De fabrikant vindt ze dus niet bruikbaar als input voor het FE-model. In plaats daarvan zijn de utiliteiten gebruikt die ook zijn toegepast voor de NICE beoordeling van venetoclax monotherapie (zie tabel 5). In een scenario, is gekeken naar de invloed op de resultaten als gebruik wordt gemaakt van de MURANO trial utiliteiten voor PFS. Vertaald naar de Nederlandse situatie met het Nederlandse tarief,[13] was de PFS utiliteit 0,852.

Tabel 5: Health state utilities – base case

Health state	Utility	Reference
Progression-free disease	0,748	EQ-5D data study 116.[14]
Progressed disease	0,600	Dretzke et al. 2010[15], as used in the Gilead NICE manufacturer's submission.[14]

Hoe ouder mensen worden hoe lager ze hun kwaliteit van leven waarderen. Hiervoor is gecorrigeerd in het model met gebruik van de populatie norm studie van EuroQol.[16] In tabel 6 staan de voor leeftijd gecorrigeerde utiliteiten, aangenomen dat de patiënten die in het model instromen circa 70 jaar oud zijn.

Tabel 6: Age-related utility adjustment – base case

Age bracket	Utility of general Dutch population	Percental adjustment from baseline for utility in PFS and PPS health states	Adjusted PFS utility	Adjusted PPS utility
65-74	0,886	0,00%	0,748	0,600
75+	0,830	-6,32%	0,701	0,562

De disutiliteiten die in het model zijn toegepast voor de bijwerkingen staan weergegeven in tabel 7. Om de disutiliteiten te kunnen toepassen op de geschatte QALYs, is ook de duur per bijwerking van belang. Deze staan ook weergegeven in tabel 7. Aangenomen wordt dat de duur van anemie en febriele neutropenie gelijk is aan die van trombocytopenie.

Tabel 7: Adverse event disutilities – base case

Adverse event	Disutility	Reference	Duration (months)	Reference	Total QALY decrement
ALT/AST elevation	0,050	NICE TA347[17]- Assumption nintedanib in combination with docetaxel for the treatment of adult patients with locally advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer	0,690	NICE TA347[17]- Assumption	0,003
(autoimmune haemolytic) anaemia	0,090	NICE TA344- Beusterien 2010[18] which used the standard gamble approach to elicit preferences for CLL health states from a sample of the UK population.	0,763	Assumed equal to thrombocytopenia	0,006
Febrile neutropenia	0,195	TA359 – Tolley et al 2013[19] infection disutility the NICE submission for idelalisib in CLL	0,763	Assumed equal to thrombocytopenia	0,012
Infusion related reaction	0,200	NICE TA312[20] as featured in the NICE appraisal of alemtuzumab in multiple sclerosis	0,115	NICE TA312[20]	0,002
Neutropenia	0,163	Tolley et al 2013[19]	0,496	NICE TA306[21]	0,007
Pneumonia	0,195	Assumed equal to infection disutility from Tolley et al.2013[19]	0,598	NICE TA306[21]	0,010
Thrombocytopenia	0,108	TA359 – Tolley et al 2013[19]	0,763	NICE TA306[21]	0,007

Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

De fabrikant heeft alleen de kosten binnen de gezondheidszorg meegenomen in het model. Productiviteitsverlies is niet meegenomen omdat de gemodelleerde populatie ouder is dan de Nederlandse pensioengerechtigde leeftijd. Gezondheidszorg kosten in gewonnen levensjaren zijn meegenomen in een scenario analyse. Over eventuele patiënt en familiekosten wordt niets vermeld.

Voor het berekenen van de kosten zijn data uit de volgende studies gebruikt: de ZIN kostenhandleiding[22], internationale literatuur, Z-index[23] voor medicijnkosten, de website van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa)[24], of ze werden geschat door clinici.
De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2017 met behulp van de CBS consumenten prijsindex.[25]

Kosten binnen de gezondheidszorg
De kosten binnen de gezondheidszorg zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

De nieuwe behandeling is VEN+R. Venetoclax is een oraal middel met een startdosering van 20 mg per dag gedurende 7 dagen. De dosering moet geleidelijk verhoogd worden gedurende 5 weken tot de aanbevolen dagelijkse dosering van 400 mg. Zie tabel 8 voor het doseringsschema. Venetoclax wordt een keer per dag ingenomen tot aan ziekteprogressie of tot een maximum van 2 jaar (gerekend vanaf de 5-weekse titratie periode). Intraveneuze rituximab wordt gegeven als 375 mg/m2 direct na de venetoclax titratie periode van 5 weken (i.e. dag 1 van cyclus 1). Dit wordt vervolgd met 500 mg/m2 op dag 1 van cycli 2-6, tot een totaal van 6 infusies. De cycli duren 28 dagen.[2,3]

Tabel 8: Venetoclax titration schedule

Week	Daily dose
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
>5	400 mg

De kosten van VEN+R en de vergelijkende behandelingen zijn gebaseerd op de Z-index.[23] De fabrikant geeft aan dat VEN+R een vastgestelde behandelduur heeft van 24 maanden maximaal (plus de 5 weekse titratie).[14] In tabel 9 staat het behandelschema per behandeling. In tabel 10 staat een overzicht van alle medicijnkosten en in tabel 11 staan de medicijnkosten per cyclus.

Tabel 9: treatment schedule[14]

Treatment	Schedule
Venetoclax + rituximab	**Venetoclax**:[3] daily 20 mg in week 1, daily 50 mg in week 2, daily 100 mg in week 3, 200 mg in week 4, daily 400 mg in week ≥5 **Rituximab**:[2] once 375 mg/m^2 in cycle 1, once 500 mg/m^2 in next cycles **Duration**: venetoclax until disease progression or unacceptable toxicity, for a maximum of 24 months; rituximab six cycles
Bendamustine + rituximab	**Bendamustine**:[14] two days 90 mg/m^2 per cycle **Rituximab**:[2] once 375 mg/m^2 in cycle 1, once 500 mg/m^2 in next cycles **Duration**: six cycles

Tabel 10: Drug costs per dose[23] – base case

Drug	Dose	Admin route	Units per pack	Price per pack
Venetoclax	10 mg	Oral	14	€ 74.72
Venetoclax	50 mg	Oral	7	€ 186.81
Venetoclax	100 mg	Oral	7	€ 373.62
Rituximab	100 mg	intravenous	2	€ 473.72
Rituximab*	1400 mg	Subcutaneous	1	€ 1,822.15
Bendamustine	25 mg	intravenous	5	€ 267.08

* Although rituximab is also available as subcutaneous treatment, the CLL guideline 13 states that administrations occur in the hospital; hence it has been assumed that only the intravenous formulation of rituximab is being prescribed.

Tabel 11: Drug acquisition costs per patient per cycle (corrected for wastage) – base case

Treatment	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7+
VEN+R	€ 4,772	€ 8,347	€ 8,347	€ 8,347	€ 8,347	€ 8,347	€ 5,978
BR	€ 2,536	€ 3,010	€ 3,010	€ 3,010	€ 3,010	€ 3,010	€ 0

Toedieningskosten worden berekend voor de intraveneuze behandelingen, dus rituximab en bendamustine. Deze werden gebaseerd op de ZIN kostenhandleiding en aangenomen werd dat toediening gepaard gaat met een polikliniekbezoek bij heamatologie-oncologie afdeling (€ 132 indexed to 2017 is € 135).[26]

Tabel 12: Drug administration costs per patient per cycle – base case

Treatment	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7
VEN+R	€ 135	€ 135	€ 135	€ 135	€ 135	€ 135	€ 0
BR	€ 405	€ 405	€ 405	€ 405	€ 405	€ 405	€ 0

De disease management kosten zijn gebaseerd op de NICE submission van ibrutinib. In scenario analyses is gekeken naar de invloed van variatie in deze kosten.[27]
In tabel 13 staan de eenheidskosten weergegeven en in tabel 14 de jaarlijkse aantallen per activiteit en gezondheidstoestand.

Tabel 13: Disease management activities in CLL[27] – base case

Activity	Unit cost	Reference
Full blood count (thrombocytes, reticulocytes, plasma cells, eosinophils)	€ 8.78	Declaration codes 070715, 070716, 070709, 070714[24]
LDH test	€ 1.74	Declaration code 074892[24]
Chest X-ray	€ 43.22	Declaration code 087002[24]
Bone marrow exam	€ 73.07	Holtzer-Goor 2014: Puncture cone marrow and cytology testing (inflated to 2017)[28]
Haematologist visit	€ 135.05	ZIN costing manual (inflated to 2017)[22]
Inpatient visit	€ 93.10	ZIN costing manual (inflated to 2017)[22]
Full blood transfusion	€ 780.00	Opendis data NZa DBC care product 28999017[29]

Tabel 14: Annual frequency of Disease management activities in CLL[27] – base case

Activity	Progression-free disease	Progressed disease
Full blood count (thrombocytes, reticulocytes, plasma cells, eosinophils)	4	4
LDH test	2	0
Chest X-ray	2	0
Bone marrow exam	1	0
Haematologist visit	4.5	4.9
Inpatient visit	2	1
Full blood transfusion	2	2

De fabrikant geeft aan dat vanwege het snelle effect van venetoclax, een tumor te snel kan slinken wat kan resulteren in het tumor lysis syndroom (TLS). TLS kan nierfalen en seizures veroorzaken. Om TLS te voorkomen moet venetoclax worden toegediend middels een titratie schema (zie tabel 8). De kosten van TLS zijn

meegenomen in het model. De kosten van TLS profylaxe zijn gebaseerd op een algoritme gebaseerd op de TLS risicoverdeling van patiënten zoals behandeld in de MURANO trial. Gebaseerd op die risicoverdeling en het TLS gerelateerd zorggebruik worden de eenmalige kosten geschat op €2.073,69.

In tabel 15 staan alle kosten van bijwerkingen weergegeven zoals meegenomen in het model.

Tabel 15: Adverse event costs – base case

Adverse event	Unit cost (€)	Reference / rationale
ALT/AST elevation	€ 80.83	Wehler 2017[30]
Anaemia	€ 1,862.88	Bouwmans 2009[31]
Autoimmune haemolytic anaemia	€ 2,917.56	Bouwmans 2009[31]
Febrile neutropenia	€ 2,917.56	Bouwmans 2009[31]
Infusion-related reaction	€ 752.11	Glucose / sodium infusion 1 bag: € 1.40 Ranitidine 50 mg infusion: € 0.71 Atropine 0.5 mg infusion: € 1.39 Glucagon 3 mg infusion: € 84.35 Dopamine 400 mg infusion: € 11.50 Methylprednisolone 40 mg: € 2.06 Hospital admission: € 650.70[22] Source for activities: Rosello 2017[32] Source for costs: medicijnkosten.nl[33]
Neutropenia	€ 1,365.16	Bouwmans 2009[31]
Pneumonia	€ 5,085.00	Rozenbaum 2015[34]
Thrombocytopenia	€ 3,501.79	Bouwmans 2009[31]

De medische kosten in gewonnen levensjaren zijn meegenomen in een scenario analyse en zijn geschat met behulp van de Practical Application to Include Future Disease Costs (PAID) tool.

Patiënt- en familiekosten
Kosten buiten de gezondheidszorg zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

<u>Kosten voor patiënten</u>
Deze kosten zijn meegenomen in de vorm van reiskosten en parkeerkosten voor elke keer dat patiënten een intraveneuze behandeling in het ziekenhuis krijgen. Daarvoor is de gemiddelde afstand tot het ziekenhuis (7,0 km) vermenigvuldigd met de autokosten per kilometer (€0,19). De gemiddelde parkeerkosten bedragen €3,00 (geïndexeerd is dat €3,07) per ziekenhuisbezoek. Totaal komen de kosten per retourrit dan uit op €5,73. Deze kosten zijn alleen toegepast voor de tijd dat patiënten een intraveneuze behandeling krijgen.
Daarnaast reizen patiënten mogelijk naar het ziekenhuis vanwege reguliere controles (bijvoorbeeld bloedcontrole). Volgens de fabrikant gebeurt dit maximaal vijf keer per jaar (aangenomen dat verschillende testen op dezelfde dag plaatsvinden). Daarom zijn per jaar vijf retourritten naar het ziekenhuis (5*€5,73 = €28,65, zowel bij progressievrije als progressieve patiënten) opgeteld bij de monitoringkosten.

Kosten voor familie
Deze kosten zijn meegenomen in de vorm van mantelzorg (€14,00 per uur, geïndexeerd is dat €14,32). Het aantal uur mantelzorg dat nodig is, komt van een studie uitgevoerd bij 100 mantelzorgers in de Verenigde Staten (ref. 3). De patiënten voor wie zij zorgden zijn volgens de fabrikant vergelijkbaar met de Nederlandse CLL populatie; kankerpatiënten van rond de 70 jaar. De mantelzorgers gaven aan ongeveer 10 uur per week te besteden aan informele zorg. Dit ligt dicht bij de resultaten van een Nederlandse studie bij kwetsbare ouderen, die ongeveer 12 mantelzorguren per week rapporteert.(ref. 4) Aangezien deze studie niet (alleen) kankerpatiënten betreft, lijkt de Amerikaanse studie meer representatief en is voor 10 uur per week gekozen in het model.
Deze 10 uur per week heeft de fabrikant toegekend aan de post-progressie toestand, aangezien de kwaliteit van leven in deze fase lager is en dus meer verzorging noodzakelijk is. In de pre-progressiefase kan mantelzorg nodig zijn wanneer zich bijwerkingen voordoen (normaal gesproken vlak na de start van behandeling, in het begin van de pre-progressie fase). Daarom is mantelzorg toegekend aan alle bijwerkingen, en aangenomen dat een uur mantelzorg per dag nodig zal zijn. De mantelzorgkosten zijn opgeteld bij de kosten door bijwerkingen, die eenmalig worden toegepast in de eerste modelcylus.

Productiviteitsverlies
Kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg zijn ook de productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte. De fabrikant heeft deze kosten niet meegenomen omdat ze stellen dat de gemiddelde leeftijd van de patiënten boven de Nederlandse pensioengerechtigde leeftijd ligt.

Discussie kosten:
De gebruikte kostengegevens zijn afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen en voldoende representatief voor de gemodelleerde patiëntenpopulatie. Het meenemen van de patiënt- en familiekosten zal vooral grote impact hebben op de totale kosten in de B+R groep omdat zij zich het langst in de post-progressie fase zullen bevinden en de fabrikant in die fase de mantelzorgkosten toepast. De vraag is of dat gerechtvaardigd is en patiënten in de pre-progressie fase niet net zo hulpbehoevend zijn. In de scenario-analyses maken we daarom inzichtelijk wat de invloed is van het meenemen van deze patient- en familiekosten. In de base case analyse laten we ze vanwege voorgaand discussiepunt buiten beschouwing.
De fabrikant heeft geen inzicht gegeven in productiviteitskosten bij een CLL populatie in zijn algemeenheid.

Conclusie kosten:
Zorginstituut Nederland kan zich vinden in de kosten die zijn meegenomen in het model.

2.6 Validatie en gevoeligheidsanalyses

De validatie checks betroffen een interne review waarbij het model werd gevalideerd en gecheckt op fouten. En een externe review om te controleren of de modelaannames overeenkomen met de werkelijke klinische praktijk en dat de resultaten overeenkomen met externe data bronnen. De fabrikant heeft ook het formulier 'Assessment of the Validation Status of Health-Economic' (AdViSHE) models ingevuld en toegevoegd aan het dossier.[35]

Interne validatie
Voordat de resultaten werden vastgesteld is de structuur en de programmering van het model gecontroleerd door een senior modelleur die niet betrokken was bij deze studie. De rapportage van deze interne kwaliteit check heeft de fabrikant toegevoegd als aparte bijlage.

Externe validatie
De algehele overleving lijkt de inputparameter met de grootste invloed op de resultaten. Om deze geëxtrapoleerde parameter te valideren is gebruik gemaakt van een UK expert panel en KOL meetings met Nederlandse klinische experts. Informatie daarover heeft de fabrikant als bijlagen aan het dossier toegevoegd.

Gevoeligheidsanalyses
In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

Univariate gevoeligheidsanalyses
De fabrikant heeft voor alle inputparameters univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd om inzichtelijk te maken wat de invloed is van verandering van de waarden op de resultaten. Voor elke parameter wordt een lage waarde geanalyseerd en een hoge waarde, gelijkwaardig aan de waarden van het 95% BI.
De resultaten worden gepresenteerd als tornado plots, waaruit duidelijk wordt wat de parameters zijn met de grootste invloed.
Enkele parameters zijn niet afzonderlijk gevarieerd in de univariate gevoeligheidsanalyses, maar afhankelijk van elkaar of simultaan:
- VEN+R/BR Joint model PFS/OS hazard rate: omdat de co-variaten gecorreleerd zijn met elkaar, zijn ze in onderlinge afhankelijkheid gevarieerd.
- incidentie van bijwerkingen: de incidentie van bijwerkingen is tegelijkertijd gevarieerd voor alle bijwerkingen.

Probabilistische gevoeligheidsanalyses
Tabel 21 in het resultatenhoofdstuk laat naast de invloed op de resultaten ook de parameters zien die onderzocht zijn, inclusief de onder-en bovengrens en de kansverdelingen die gebruikt zijn in de PSA.

Scenarioanalyses
De fabrikant heeft een aantal scenario analyses uitgevoerd om inzicht te krijgen in modelparameters en hun relatie met model uitkomsten. Ze testen ook de modelaannames. Tabel 16 geeft een overzicht van de scenario analyses zoals uitgevoerd door de fabrikant.

Parameter	Base case	Scenario description
Discounting	4.0% costs 1.5% effects	The discount rates associated with costs and outcomes are varied between 0 and 6%
Time horizon	30 years	The time horizon is varied between 10, 15, 20 and 25 years
Age	70 years old	In this scenario, the age as seen in the MURANO trial will be used (64 years old). Please note that this scenario assumes that all CLL patients who could have a paid job at that age, are expected to be ineligible to work due to the severity of the disease (relapsed disease). Hence, no productivity loss costs are considered.

Age and gender distribution	70 years old, 63% male	The MURANO trial population is used, i.e., patients are 64 years old and 73.8% is male.
PFS and OS parameterisation VEN+R	Joint Weibull	These scenarios fit the survival models that are not selected as the base case; the same model is consistently applied to PFS and OS
Treatment waning	No treatment waning is performed	Inclusion of several percentages of treatment waning in the VEN+R group by manipulating the HR
Comparator survival curves	Hazard ratios versus VEN+R	The comparator survival curves will be estimated by applying individual curve estimation
Vial sharing	Not applied	A scenario is performed where vial sharing is included in the analysis i.e. wastage is not considered.
VEN+R max treatment duration	24 months	In this scenario, the observed time on treatment as in the MURANO trial is applied.
VEN+R treatment duration	Until progression, or up to 24 months, whichever occurs first	VEN+R treatment is prescribed until disease progression; no maximum treatment duration is applied.
Frequency of disease management activities	According to ibrutinib NICE submission	Frequency halved and doubled as Dutch frequencies are unavailable.
PFS health state utility	0.748, based on the EQ-5D data study 116.[19]	0.852, based on the MURANO trial, adjusted with the Dutch tariff.[49]
Inclusion of indirect medical costs	Not applied	In line with the ZIN guideline, a scenario is included in which indirect medical costs were included
Inclusion of patient- and family costs	Patient- and family costs excluded	Inclusion of patient- and family costs

Tabel 16: Scenario analyses

Value Of Information (VOI) analyse
Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economische model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van venetoclax+rituximab. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. Het risico van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid kunnen worden uitgedrukt als de Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALY's en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt. De fabrikant heeft hier ook naar gekeken en hierover gerapporteerd.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:
Zorginstituut Nederland kan zich vinden in de uitgevoerde validatie en gevoeligheidsanalyses.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Ziektelast

De ziektelast wordt bepaald op basis van de proportional shortfall methode. Als we uitgaan van de gemiddelde leeftijd van 70 jaar en B+R als standaard behandeling, en we gaan uit van de aanname dat er sprake is van 5% afname in behandeleffect per jaar dan resulteert dat in een ziektelast van 0,67 (zie tabel 17). Omdat er veel onzekerheid bestaat over de lange termijn overleving door V+R behandeling presenteren we hier ook de ziektelast als we uitgaan in het model van het meest ongunstige scenario van overleving (gebruik van de Gompertz overlevingscurve). Dat resulteert dat in een ziektelast van 0,76. Omdat de ziektelast ergens tussen de 0,67 en 0,76 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 17: Berekening ziektelast van R/R CLL		***Gompertz***
Resterende QALYs met standaard behandeling (BR)	4,602	3,3
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	14	14
Absoluut QALY verlies (fair innings)	9,4	10,7
Proportional shortfall	**0,67**	**0,76**

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met VEN+R bij patiënten met R/R CLL zonder 17p deletie of een TP53 mutatie en met een laat recidief resulteert volgens de fabrikant in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van BR (zie tabel 18).

Tabel 18: Incrementele effecten van behandeling met VEN+R versus BR, discontering 1,5%

	VEN+R	*B+R*	*incrementeel*
Gewonnen levensjaren (LYG)	11,39	7,39	4,00
QALYs	7,49	4,60	2,89

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met VEN+R resulteert volgens de fabrikant in €145.921 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 19 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten in de base case analyse van de fabrikant.

Tabel 19: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van VEN+R versus B+R, discontering 4%

	VEN+R	*BR*	*incrementeel*
Totale directe medische kosten	€180.789	€34.868	€145.921

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs): €36.452 per LYG en € 50.504 per QALY ten opzichte van B+R (zie tabel 20).

Tabel 20: Incrementele kosteneffectiviteit van VEN+R versus BR

Incrementele kosten per gewonnen levensjaar (LYG)	€ 36.452/LYG
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€ 50.504/QALY

3.5 Gevoeligheidsanalyses

Univariate gevoeligheidsanalyses

Tabel 21 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de fabrikant.

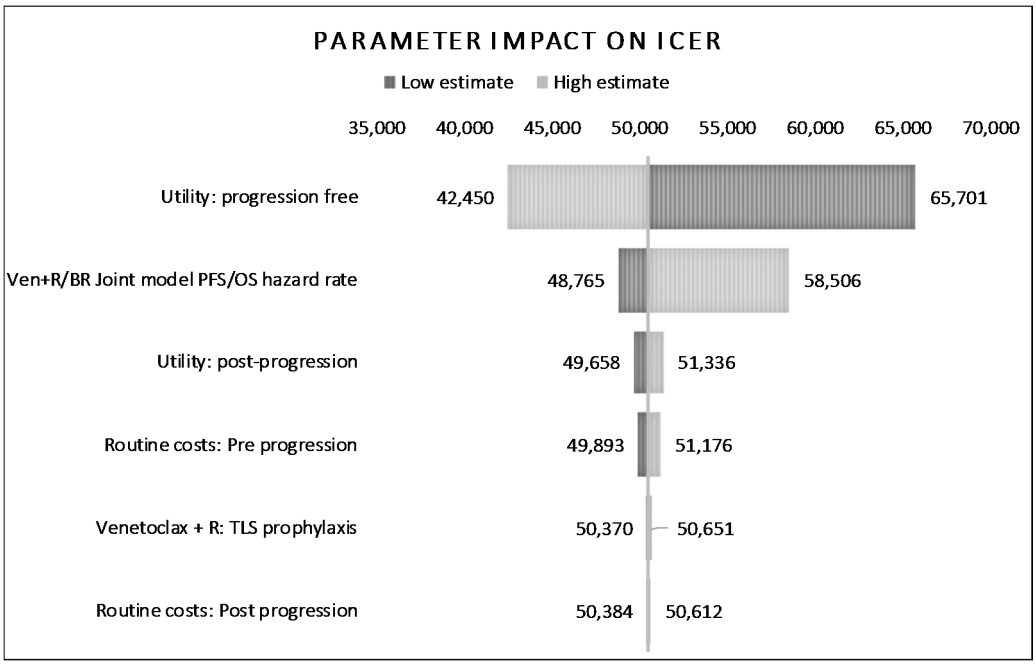
Tabel 21: Parameters varied in the one-way sensitivity analyses – ICER VEN+R versus B+R

Parameter	Distribution	Base case	DSA		ICER (€/QALY)	
			lower	upper	Lower	Upper
Utility: progression free	Beta	0.748	0.589	0.879	€ 65,701	€ 42,450
Ven+R/BR Joint model PFS/OS hazard rate	Normal	N/A	N/A	N/A	€ 48,765	€ 58,506
Utility: post-progression	Beta	0.600	0.480	0.714	€ 49,658	€ 51,336
Routine costs: Pre progression	Gamma	€ 196	€ 159	€ 236	€ 49,893	€ 51,176
Venetoclax + R: TLS prophylaxis	Gamma	€ 2,074	€ 1,687	€ 2,499	€ 50,370	€ 50,651
Routine costs: Post progression	Gamma	€ 180	€ 147	€ 217	€ 50,612	€ 50,384
Drug admin: Bendamustine	Gamma	€ 135	€ 110	€ 163	€ 50,595	€ 50,403
Adverse event rates	Beta	N/A	N/A	N/A	€ 50,550	€ 50,458
One-off cost: Neutropenia	Gamma	€ 1,365	€ 1,111	€ 1,645	€ 50,487	€ 50,522
One-off cost: Febrile neutropenia	Gamma	€ 2,918	€ 2,374	€ 3,517	€ 50,515	€ 50,491
One-off cost: Thrombocytopenia	Gamma	€ 3,502	€ 2,849	€ 4,221	€ 50,513	€ 50,494
One-off cost: Pneumonia	Gamma	€ 5,085	€ 4,137	€ 6,129	€ 50,510	€ 50,497
Drug admin: Rituximab (IV)	Gamma	€ 135	€ 110	€ 163	€ 50,498	€ 50,510
Disutility: Neutropenia	Beta	0.007	0.005	0.008	€ 50,500	€ 50,508
One-off cost: Anaemia	Gamma	€ 1,863	€ 1,516	€ 2,245	€ 50,507	€ 50,500
Disutility: Febrile neutropenia	Beta	0.012	0.010	0.015	€ 50,506	€ 50,501
One-off cost: Infusion related reaction	Gamma	€ 752	€ 612	€ 907	€ 50,505	€ 50,502
One-off cost: Anaemia (Autoimmune haemolytic)	Gamma	€ 1,863	€ 1,516	€ 2,245	€ 50,503	€ 50,505
Disutility: Thrombocytopenia	Beta	0.007	0.006	0.008	€ 50,505	€ 50,503

Parameter	Distribution	Base case	DSA		ICER (€/QALY)	
			lower	upper	Lower	Upper
Disutility: Pneumonia	Beta	0.010	0.008	0.012	€ 50,504	€ 50,503
Disutility: Anaemia	Beta	0.006	0.005	0.007	€ 50,504	€ 50,503
Disutility: Infusion related reaction	Beta	0.002	0.002	0.002	€ 50,504	€ 50,504
Disutility: Anaemia (Autoimmune haemolytic)	Beta	0.006	0.005	0.007	€ 50,504	€ 50,504

In figuur 6 staat de tornado diagram van de multi-way gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de fabrikant.

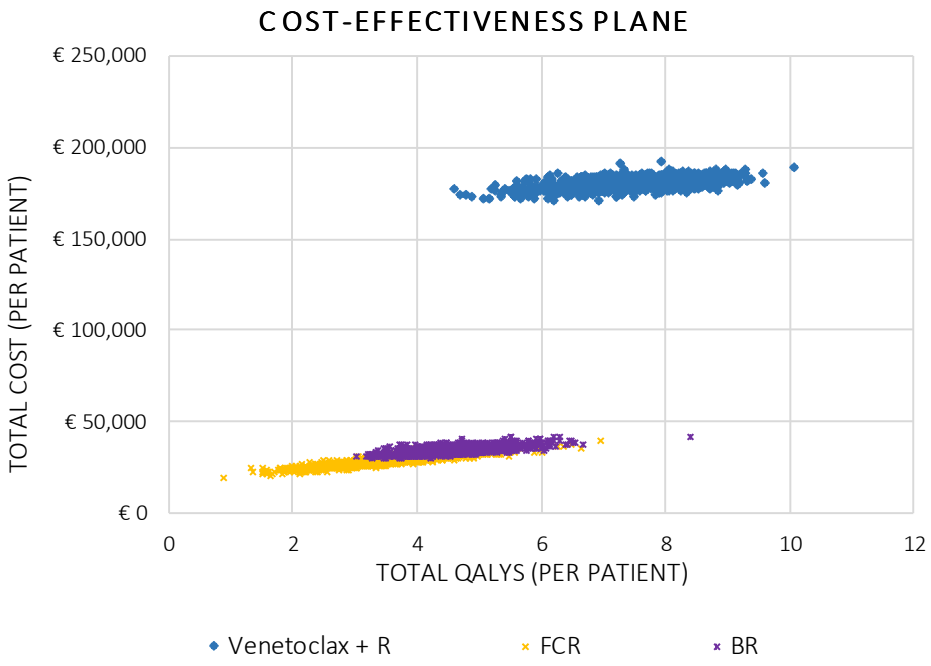
Figuur 6: Tornado diagram from the univariate sensitivity analyses – ICER versus BR



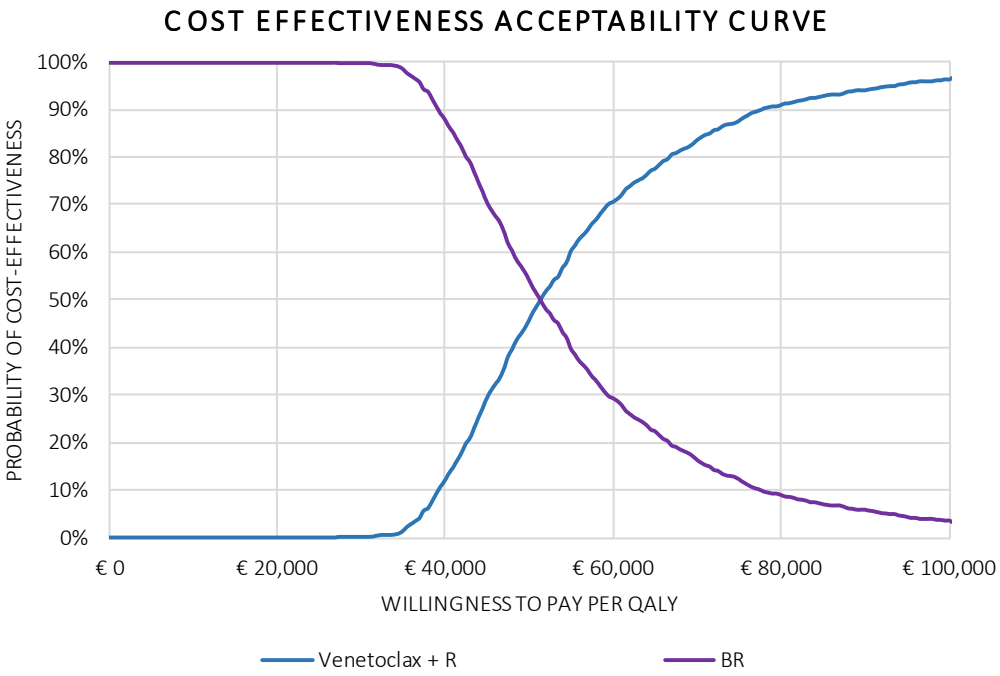
Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De gemiddelde PSA uitkomsten van de fabrikant resulteren in 7,44 QALYs voor patiënten behandeld met VEN+R en totale kosten van €180.333. Patiënten die behandeld werden met B+R hadden 4,63 QALYs en kosten €34,876. De probabilistische ICER is dan €51,846 per QALY voor VEN+R versus B+R. De grootste invloed op de resultaten is de onzekerheid rondom de PFS en OS survival schattingen.

Figuur 7 en Figuur 8 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) van VEN+R ten opzichte van B+R weer. Bij een drempelwaarde van € 80.000 per QALY is de kans dat VEN+R kosteneffectief is circa 91%.



Figuur 7: Cost-effectiveness plane absolute values – Patients without 17p deletion or TP53 mutation and a late relapse on first-line chemoimmunotherapy



Figuur 8: Cost-effectiveness acceptability curve for VenR versus BR – Patients without 17p deletion or TP53 mutation and a late relapse on first-line chemoimmunotherapy Mutation patients

Scenario-analyses

Uit de scenario analyses blijkt dat de volgende aannames de grootste impact hebben op de resultaten;
- de keuze voor de Weibull joint functie voor OS: als er andere parametrische functies worden gekozen wordt de ICER lager omdat er meer overlevingswinst wordt gesuggereerd bij de andere functies. De invloed van toepassing van de Gompertz functie (minste overlevingswinst met VEN+R) laat een veel hogere ICER zien.
- de behandelduur van maximaal 2 jaar met VEN+R: als deze wordt aangepast naar behandeling tot aan ziekteprogressie, stijgen de geneesmiddelkosten (van VEN+R) en dus ook de ICER. Dit leidt tot een ongunstiger kosteneffectiviteit van VEN+R. Patiënten in VEN+R zonder del17 bevonden zich 6,31 jaren in PFS. Dit betekent dat ze 4,3 jaar langer behandeld zouden worden dan de aangenomen 2 jaar. De fabrikant geeft aan dat behandelen tot aan progressie niet representatief is voor de klinische praktijk, omdat een VEN+R fase Ib trial liet zien dat patiënten die stabiel bleven gedurende 2 jaar, waarschijnlijk ook progressievrij blijven na discontinuering van de behandeling.[36] De beroepsgroep bevestigt dit.
- het toepassen van een afnemend behandeleffect na stoppen met VEN+R behandeling zorgt voor minder gezondheidswinst en een ongunstiger ICER.
- het meenemen van medische kosten in gewonnen levensjaren zorgt voor een hogere ICER en ongunstiger kosteneffectiviteit.

Tabel 22: Outcomes scenario analyses – Patients without 17p deletion or TP53 mutation and a late relapse on first-line chemoimmunotherapy

Parameter	Incremental results for VEN+R versus B+R		
	Costs	QALYs	ICER
Base case- original	**€ 145,921**	**2.889**	**€ 50,504**
Base case revised: Inclusion of patient and family costs	€ 140,666	2.889	€ 48,685
Discounting 0% for costs and effects	€ 155,754	3.411	€ 45,666
Discounting 6% for costs and effects	€ 141,985	1.860	€ 76,321
Time horizon 10 years	€ 141,835	1.390	€ 102,014
Time horizon 15 years	€ 144,020	2.150	€ 66,984
Time horizon 20 years	€ 145,370	2.657	€54,715
Time horizon 25 years	€ 145,852	2.857	€ 51,044
Age according to MURANO trial (64.18 years old)	€ 146,111	3.241	€ 45,079
Age and gender distribution according to MURANO trial	€ 146,097	3.235	€ 45,163
PFS and OS parameterisation of VEN+R: Gompertz joint*	€ 135.300	1.363	€ 99,264*
PFS and OS parameterisation of VEN+R: Gamma joint	€ 146,332	3.056	€ 47,883
PFS and OS parameterisation of VEN+R: Log-logistic joint	€ 147,017	2.953	€ 49,784
PFS and OS parameterisation of VEN+R: Log-normal joint	€ 145,998	3.163	€ 46,157
Individual survival curves for comparators, instead of a HR versus VEN+R	€ 147,424	3.384	€ 43,569

Parameter	Incremental results for VEN+R versus B+R		
	Costs	QALYs	ICER
Treatment waning in PFS and OS VEN+R 3%/year*	€ 136,881	2.329	€58,761*
Treatment waning in PFS and OS VEN+R 4%/year*	€ 135,918	2.191	€ 62,038*
Treatment waning in PFS and OS VEN+R 5%/year*	€ 135,052	2.067	€ 65.332*
Wastage excluded	€ 146,208	2.889	€ 50,603
VEN+R treatment duration based on time on treatment in MURANO trial	€ 140,670	2.889	€ 48,686
VEN+R treatment duration based on moment of progression	€ 440,954	2.889	€ 152,616
Frequency of disease man. activities halved	€ 142,029	2.889	€ 49,157
Frequency of disease man. activities doubled	€ 153,705	2.889	€ 53,198
Dutch PFS health state utility	€ 145,921	3.325	€ 43,883
Inclusion of indirect medical costs	€ 184,843	2.889	€ 63,975

* From an societal perspective, inclusion patient and family costs as performed by the manufacturer, see base-case revised

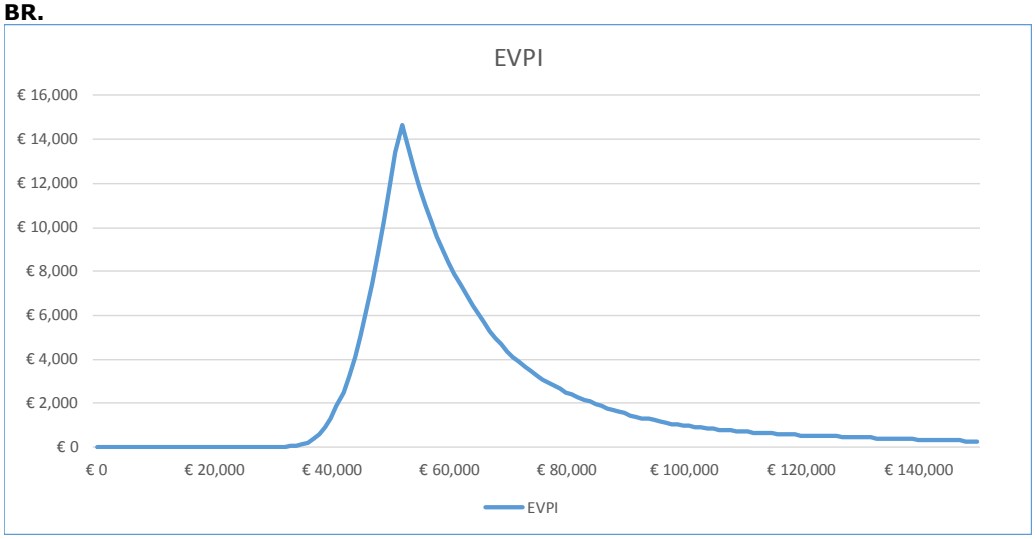
Value Of Information (VOI) analyse

De kans dat VEN+R bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY kosteneffectief is, is 91% (gebaseerd op de PSA en de base case ICER van de fabrikant). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor VEN+R bedraagt de EVPI per patiënt €14,676 (Figuur 29).

Er zijn echter een aantal belangrijke onzekerheden niet in de EVPI verdisconteerd:

- keuze extrapolatiemodel (joint (met proportionaliteit OS en PFS) of niet, keuze distributie)
- duur behandeleffect na discontinueren behandeling
- wel/niet doorbehandelen tot progressie.

Figure 1: Value of information analysis – Patients without 17p deletion or TP53 mutation and a late relapse on first-line chemoimmunotherapy. Comparison versus BR.



4 Discussie en Conclusies

De fabrikant claimt dat venetoclax+rituximab een kosteneffectieve behandeling is ten opzichte van bendamustine+rituximab in de behandeling van patiënten met recidief, refractaire chronische lymfatische leukemie. Ze rapporteren een incrementele kosteneffectiviteitsratio van circa €50.000 per QALY.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van VEN+R bij de behandeling van recidief, refractaire chronische lymfatische leukemie van voldoende methodologische kwaliteit is. Volgens het Zorginstituut moet in de base-case analyse wel uitgegaan worden van de volgende aanname:
Er is geen levenslang behandeleffect na stoppen met behandeling van VEN+R maar er moet worden uitgegaan van een afnemend behandeleffect van 5% per jaar. Dit resulteert in een overleving van 10,4% van de patiënten na 20 jaar. Dit is in lijn met de inschatting van de Nederlandse clinici, want zij geven aan dat het meer waarschijnlijk is dat na 20 jaar nog 10% van de met VEN+R behandelde patiënten in leven is, in tegenstelling tot de 22% die de fabrikant aangeeft.
Dit zou resulteren in een kosteneffectiviteitsratio van circa €65.000 per QALY.

De kosteneffectiviteitsresultaten worden sterk beïnvloed door de onzekerheden in de extrapolatie van overlevingsdata en de voorgenomen behandelduur. Nederlandse clinici geven aan dat 2 jaar behandelduur echt maximaal is. Mocht echter blijken in de praktijk dat VEN+R toch vaak tot progressie wordt toegepast dan zal de kosteneffectiviteit veel ongunstiger worden, rond de €152.000 per QALY zoals blijkt uit de scenario-analyse. De overlevingscurve (Weibull functie) zoals nu toegepast vindt het Zorginstituut niet realistisch, echter, dit wordt door het toepassen van afnemend behandeleffect (zie hierboven) al deels gecorrigeerd.

De fabrikant rapporteert een ICER van circa €50.000 per QALY. Door de onzekerheden in de langetermijn effectiviteitsdata verwacht het Zorginstituut dat de kosteneffectiviteit van VEN+R versus B+R zich eerder bevindt rond de €65.000 per QALY. Mocht in de klinische praktijk echter blijken dat er behandeld gaat worden tot aan ziekteprogressie (in plaats van de nu aangenomen maximale 2 jaar) en/of het afnemend behandeleffect na stoppen met VEN+R hoger is dan de nu aangenomen 5%, dan zal de kosteneffectiviteit veel ongunstiger worden.

5 Literatuur

1. Nederlandse vereniging voor hematologie. https://www.hematologienederland.nl/ (geraadpleegd op 29 november 2018).

2. Seymour JF, et al. 2018. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018; 378:1107-1120.

3. Kater AP, et al. 2018. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. J Clin Oncol. 2018 Dec 3:JCO1801580.

4. Byrd JC, et al. 2014. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014 Jul 17;371(3):213-23.

5. Brown JR, et al. 2018. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. Leukemia. 2018 Jan;32(1):83-91.

6. AbbVie. Venetoclax + Rituximab: SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN. (2018).

7. European Medicine Agency. Summary of product characteristics Rituximab. (2008).

8. European Medicine Agency. Summary of product characteristics Venetoclax. (2016).

9. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report Venclyxto (venetoclax). EMA/725631/2016. (2016).

10. HOVON-CLL-werkgroep. Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie/ kleincellig lymfocytair lymfoom. 1-31 (2017).

11. Kersting, S. *et al.* Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in The Netherlands. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* **18**, 52-57 (2018)

12. Michallet AS, et al. 2018. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. Haematologica. 2018 Apr;103(4):698-706.

13. Lamers, L. M., McDonnell, J., Stalmeier, P. F., Krabbe, P. F. & Busschbach, J. J. The Dutch tariff: results and arguments for an effective design for national EQ-5D valuation studies. *Health economics* **15**, 1121-1132, doi:10.1002/hec.1124 (2006).

14. Kipps, T. J. *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia. *Nature Reviews Disease Primers* **3**, 16096, doi:10.1038/nrdp.2016.96 https://www.nature.com/articles/nrdp201696#supplementary-information (2017).

15. Dretzke, J. *et al.* Rituximab for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Health technology assessment (Winchester, England)* **14**, 19-26, doi:10.3310/hta14suppl2/03 (2010).

16. Szende A, J. B., Cabases J,. *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. (Springer Netherlands, 2014).

17. National Institute for Health and Care Excellence. Nintedanib in combination with docetaxel for the treatment of adult patients with locally advanced, metastatic or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC) of adenocarcinoma tumour histology after first-line chemotherapy. (2014).

18. Beusterien, K. M. *et al.* Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and quality of life outcomes* **8**, 50, doi:10.1186/1477-7525-8-50 (2010).

19. Tolley, K. *et al.* Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care* **14**, 749-759, doi:10.1007/s10198-012-0419-2 (2013).

20. National Institute for Health and Care Excellence. *Alemtuzumab for treating relapsing-remitting multiple sclerosis*, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta312/history> (2014).

21. National Institute for Health and Care Excellence. *Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma*, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta306/history> (2014).

22. Zorginstituut Nederland. Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. (2016).

23. Z-index. Taxebestand juli 2018. (2018).

24. Nederlandse Zorgautoriteit. Zorgproducten. (2018).

25. Centraal Bureau voor de Statistiek. *Consumentenprijzen; prijsindex 2015=100*, <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=83131ned&D1=0&D2=0&D3=142,155,168,181,194,207,220,233,246,259,272,285&HDR=T&STB=G1,G2&VW=T> (2018).

26. Zorginstituut. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (verdiepingsmodules). 120 (2015).

27. National Institute for Health and Care Excellence. Ibrutinib for treating chronic lymphocytic leukaemia - Committee papers. (2016).

28. Holtzer-Goor, K. M. *et al.* Real-world costs of chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands. *Leukemia research* **38**, 84-90, doi:10.1016/j.leukres.2013.10.029 (2014).

29. Nederlandse Zorgautoriteit. *Open data van de Nederlandse Zorgautoriteit*, <http://www.opendisdata.nl/> (2014).

30. Wehler, E., Zhao, Z., Pinar Bilir, S., Munakata, J. & Barber, B. Economic burden of toxicities associated with treating metastatic melanoma in eight countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care* **18**, 49-58, doi:10.1007/s10198-015-0757-y (2017).

31. Bouwmans, C., Janssen, J., Huijgens, P. & Uyl-de Groot, C. Costs of haematological adverse events in chronic myeloid leukaemia patients: a retrospective cost analysis of the treatment of anaemia, neutropenia and thrombocytopenia in patients with chronic myeloid leukaemia. *Journal of medical economics* **12**, 164-169, doi:10.3111/13696990903149479 (2009).

32. Rosello, S., Blasco, I., Garcia Fabregat, L., Cervantes, A. & Jordan, K. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* **28**, iv100-iv118, doi:10.1093/annonc/mdx216 (2017).

33. Zorginstituut Nederland. *Medicijnkosten*, <https://www.medicijnkosten.nl/> (2018).

34. Rozenbaum, M. H., Mangen, M. J., Huijts, S. M., van der Werf, T. S. & Postma, M. J. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: A nationwide retrospective claims database analysis. *Vaccine* **33**, 3193-3199, doi:10.1016/j.vaccine.2015.05.001 (2015).

35. Vemer, P., Corro Ramos, I., van Voorn, G. A., Al, M. J. & Feenstra, T. L. AdViSHE: A Validation-Assessment Tool of Health-Economic Models for Decision Makers and Model Users. *PharmacoEconomics* **34**, 349-361, doi:10.1007/s40273-015-0327-2 (2016).

36. Seymour, J. F. *et al.* Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *The Lancet. Oncology* **18**, 230-240, doi:10.1016/s1470-2045(17)30012-8 (2017).

2019011355

ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over venetoclax (Venclyxto®), in combinatie met rituximab, voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die ten minste één andere therapie hebben gehad.

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

De commissie heeft in haar vergadering van 5 april 2019 gesproken over de vraag of het 'sluisgeneesmiddel' venetoclax bij hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering. Tijdens de vergadering is geen gebruik gemaakt van de mogelijkheid tot inspreken door partijen.

De commissie heeft gediscussieerd over de vraag of venetoclax bij deze prijs opgenomen dient te worden in de basisverzekering. Enkel kijkend naar de gegevens over effectiviteit en kosteneffectiviteit zou het advies kunnen luiden dat het zonder prijsonderhandeling opgenomen zou kunnen worden in de basisverzekering. Echter, de commissie acht prijsonderhandeling wel degelijk aangewezen vanwege de volgende redenen:

1. Er is sprake van een aantal onzekerheden bij het berekenen van de kosteneffectiviteit. De commissie is van mening is dat dit zou moeten leiden tot een lagere prijs. Een lagere prijs maakt de kans groter dat een behandeling kosteneffectief is. Er bestaat namelijk onzekerheid over:
    - *de effectiviteit bij patiënten met 17p deletie of TP53 mutatie of zonder deze deletie of mutatie, met een vroeg recidief*. Er is onzekerheid over de toegevoegde waarde van venetoclax (toegevoegd aan rituximab) in vergelijking met de standaardbehandeling ibrutinib bij deze groep patiënten. De behandeling met ibrutinib is namelijk een relatief nieuwe behandeling waardoor het niet mogelijk was om beide middelen in één onderzoek met elkaar te vergelijken. Bij deze patiëntengroep laten beide middelen overtuigende effecten zien. Er kan echter niet geconcludeerd worden welk middel tot een beter resultaat leidt en ook niet bij welke patiënten. De commissie concludeert dat het daarom nog onduidelijk is of het opnemen van venetoclax in de basisverzekering bij deze patiëntengroep leidt tot gezondheidswinst of –verlies ten opzichte van ibrutinib, dat al in de basisverzekering zit.

    - *de ziektelast en daaruit volgend de referentiewaarde*. Omdat er veel onzekerheid is over de lange termijn overleving van de patiëntengroep die behandeld wordt met de standaardbehandeling is het bepalen van de ziektelast lastig. Het Zorginstituut heeft aangegeven dat de ziektelast van deze patiëntengroep zich bevindt tussen 0.67 en 0.76. Binnen deze range ligt het omslagpunt van 0.7. Bij een ziektelast hoger dan 0.7 (voor aandoeningen met de hoogste ziektelast) betekent dat €80.000 per QALY als referentiewaarde van toepassing is en voor een ziektelast lager dan 0.7 geldt een referentiewaarde van €50.000 per QALY. Het Zorginstituut is uitgegaan van de meest ongunstige overlevingscurve en heeft daarom gekozen voor het hanteren van de hoogste referentiewaarde. De commissie is van mening dat tot uitdrukking moet komen dat deze keuze met veel onzekerheid is omgeven. Uitgaande van de kosteneffectiviteit van €65.000 per QALY is er sprake van een behandeling met een voldoende kosteneffectiviteit. Echter, indien gekozen zou zijn voor de referentiewaarde van €50.000 per QALY, zou er sprake zijn van behandeling met een ongunstige kosteneffectiviteit.

- *de behandelduur*. Het is voor de commissie onduidelijk wat de rationale is voor de gekozen behandelduur van twee jaar. De commissie weet niet of deze behandelduur in de praktijk steeds gevolgd zal worden. De commissie houdt er rekening mee dat daardoor de kosten in de praktijk hoger zullen uitvallen.

2. Er is sprake van een aanzienlijke budgetimpact van €51 miljoen, wat op zichzelf al een reden is om te onderhandelen over de prijs. Echter, nu er zoveel onzekerheden zijn die wellicht tot hogere kosten leiden, is de kans nog groter dat er met deze budgetimpact een aanzienlijke verdringing zal plaatsvinden.

3. Venetoclax wordt al vanuit de basisverzekering vergoed bij dezelfde aandoening maar in een andere behandellijn. Er is dus sprake van een indicatie-uitbreiding. De commissie vindt het argument dat een hoge prijs gerechtvaardigd is om de ontwikkelkosten terug te verdienen in dit geval dan ook niet opgaan. Daarnaast neemt het volume toe waardoor de fabrikant de gemaakte kosten sneller terugverdiend. Dit zijn eveneens argumenten om prijsonderhandeling aan te bevelen.

De commissie concludeert daarom dat zij voldoende redenen ziet om prijsonderhandeling te adviseren. Hierbij merkt de commissie op dat zij van mening is dat ook de prijsafspraak die is gemaakt over ibrutinib, indien mogelijk, herzien moet worden. Nu er een concurrerend middel op de markt is gekomen, is dat een reden om via prijsonderhandeling ook tot een lagere prijs voor ibrutinib te komen.

Tot slot benadrukt de commissie wederom het belang van dataverzameling, onder meer over de behandelduur en over de relatieve effectiviteit tussen venetoclax (gecombineerd met rituximab) en ibrutinib, om gepast gebruik in de praktijk te monitoren.