

Passage uit de notulen van de WAR CG d.d. 27 februari 2017 (Imbruvica®) 1^e bespreking.

Ibrutinib (Imbruvica®)

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Ibrutinib is door de EMA geregistreerd "als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder zijn behandeld." Een subpopulatie hiervan (patiënten met een chromosoom 17pdeletie/

TP53-mutatie) was al eerder geregistreerd en ingestroomd in het verzekerde pakket.

Dit geldt ook voor al eerder behandelde patiënten met CLL. De nu voorliggende beoordeling heeft daarom geen betrekking op deze groepen. Bij de behandeling van CLL wordt onderscheid gemaakt tussen fitte en niet-fitte patiënten. 'Fit' wordt door de Nederlandse beroepsgroep gedefinieerd als patiënten zonder comorbiditeit, doorgaans jonger dan 65-70 jaar. Minder en niet fit zijn patiënten met enige of ernstige (niet door ziekteactiviteit veroorzaakte) comorbiditeit.

De Nederlandse beroepsgroep HOVON heeft in de CLL-richtlijn opgenomen op dit moment geen plaatsbepaling te kunnen maken voor ibrutinib in vergelijking met de standaardbehandeling (chloorambucil+anti-CD20 bij niet-fitte patiënten). Wanneer patiënten een contra-indicatie hebben voor een monoklonale anti-CD20, of de voordelen hiervan wegen niet redelijkerwijs op tegen de nadelen, dan kan er behandeld worden met chloorambucil monotherapie. Alleen voor deze patiëntgroep ziet de beroepsgroep nu een aanvullende plaats voor ibrutinib.

In het FT-rapport constateert het Zorginstituut dat er geen studies gevonden zijn waarbij ibrutinib is onderzocht bij fitte patiënten. Bij niet-fitte patiënten zijn er geen direct vergelijkende studies gevonden met ibrutinib en de in Nederland geldende standaardbehandeling (chloorambucil+anti-CD20), maar alleen één RCT waarin ibrutinib is vergeleken met chloorambucil monotherapie. In vergelijking met chloorambucil monotherapie laat ibrutinib een zeer groot effect op PFS zien.

In het FT-rapport beschrijft het Zorginstituut een indirecte vergelijking van de RCT met ibrutinib, met RCT's die chloorambucil+anti-CD20 hebben vergeleken met chloorambucil monotherapie. De uitkomsten van deze indirecte vergelijking zijn echter slechts zeer beperkt interpreteerbaar omdat de effecten in de controlearm van ibrutinib (de common comparator) aanzienlijk verschillen met die van de andere studies. De conceptconclusie is daarom dat een indirecte vergelijking niet valide is en de effectiviteit van ibrutinib in vergelijking met de standaardbehandeling onvoldoende is onderbouwd. Dat heeft tot gevolg dat de conceptconclusie luidt dat ibrutinib een therapeutische minderwaarde heeft in vergelijking met chloorambucil+anti-CD20 vanwege onvoldoende bewijs.

De HOVON ziet een plek voor ibrutinib voor patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 (en die dus in aanmerking zouden komen voor chloorambucil monotherapie). Dit zou een zeer beperkt aantal patiënten per jaar zijn (tussen de 27 en 79 in 2019). Strikt genomen is het echter niet duidelijk in hoeverre er patiënten in de studie zijn geïnccludeerd die niet met anti-CD20 behandeld hadden kunnen worden. De vraag is daarom of de gevonden effecten redelijkerwijs geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten met een behandelindicatie voor chloorambucil, maar die niet in aanmerking komen voor anti-CD20. Het is aannemelijk dat er een positief effect is bij patiënten die volgens de HOVON zijn geïndiceerd. Het belangrijkste argument hiervoor is het grote effect van ibrutinib ten opzichte van chloorambucil monotherapie, en tevens de consistentie van dit effect binnen de geanalyseerde subgroepen (waaronder prognostisch slechte patiënten).

FT

Discussie

De eerste referent is het ermee eens dat de indirecte vergelijking tussen ibrutinib en chloorambucil+anti-CD20 niet mogelijk is en dat er daarom onvoldoende bewijs is voor een conclusie over de therapeutische waarde van ibrutinib bij deze vergelijking.

De eerste referent is het met het Zorginstituut eens dat er voldoende evidentie is om een positieve conclusie te rechtvaardigen ten aanzien van de subgroep patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 (maar wel een behandelindicatie hebben voor chloorambucil), maar hierbij de kanttekening dat de evidence hiervoor wel zwak is.

De tweede referent is het eens met de concept conclusie, maar heeft naar aanleiding van het FT-rapport de volgende op- aanmerkingen en aanvullingen:

- Bij de inleiding in de alinea over de pathofysiologische aandoening is het voorstel van de referent ook te benoemen dat CD20-expressie zwak is. Dit is relevant omdat bij CLL CD20 monoclonale antistoffen worden gegeven.
- De zin 'Andere verschijningsvormen met een ander ziektebeeld zijn prolymfocytair leukemie (B-PLL), indien het percentage prolymfocyten groter is dan 55%. B-PLL is zeer zeldzaam.' weg te laten omdat B-PLL een andere ziekte is.
- In de paragraaf over de behandeling staat dat de combinatie bendamustine-rituximab alleen geregistreerd is voor SLL. De referent twijfelt of dit klopt. Het Zorginstituut kijkt dit na.
- 'Bij patiënten ouder dan 65 jaar kan op basis van een individuele afweging bekeken worden of ibrutinib een mogelijkheid is. Volgens de HOVON is dit het geval indien patiënten niet behandeld kunnen worden met anti-CD20, dat wil zeggen bij cardiovasculair, pulmonaal of renaal lijden, of met een andere aandoening waardoor ofwel de infusiegerelateerde reacties ofwel andere bezwaren van intraveneus anti-CD20 meer nadelen dan voordelen voor de patiënt biedt.' Het Zorginstituut licht toe dat dit een standpunt van de HOVON is en dat zij dit daarom op deze wijze in het rapport hebben opgenomen. De tweede referent vindt dit te ruim omschreven en doet een voorstel voor aanpassing van de zin. De eerste referent onderschrijft dit.
- De referent stelt voor om toe te voegen bij de gunstige effecten dat de dosis chloorambucil per studie ook verschilt. Dit kan ook een reden zijn voor de verschillen die worden geconstateerd.
- Bij de discussie over de gunstige effecten staat 'Gezien de mogelijkheid van cross-over en het grote aantal patiënten dat na gebruik van chloorambucil is overgegaan op een behandeling met ibrutinib zijn deze uitkomsten niet bruikbaar voor het bepalen van het effect op overleving bij behandeling van ibrutinib vergeleken met chloorambucil monotherapie.'. De referent stelt voor om naast de mogelijkheid van cross-over ook de sequentiële behandeling op te nemen en het feit dat overall survival data 'immature' zijn.
- De referent stelt voor om de onzekerheid over de ongunstige effecten van ibrutinib op de lange termijn te benoemen".

FT-rapport

Advies van de WAR aan ZIN

De conceptconclusie van de WAR luidt dat Ibrutinib bij de eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie bij patiënten die geen del(17p) of TP53-mutatie hebben, in vergelijking met chloorambucil+anti-CD20 bij minder/niet fitte patiënten en in vergelijking met fludarabine/cyclofosfamide/rituximab bij fitte patiënten, een therapeutische minderwaarde heeft vanwege onvoldoende bewijs.

Als behandeling van chronische lymfatische leukemie bij niet fitte patiënten die geen del(17p) of TP53-mutatie hebben en die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 vanwege contra-indicaties of omdat die behandeling meer nadelen dan voordelen heeft voor de patiënt, heeft ibrutinib een therapeutische meerwaarde in vergelijking met chloorambucil monotherapie.

BIA

Inleiding

Op verzoek van de minister is er een zeer uitgebreide BIA opgesteld die ook een inschatting maakt van de budget impact van toekomstige indicaties. Er zijn verschillende scenario's onderzocht:

- 1) De inzet van ibrutinib bij oudere niet fitte patiënten met CLL die niet in aanmerking komen voor behandeling met een monoklonale anti-CD20 zorgt voor een geschatte budget impact tussen de €1,9 en €5,4 miljoen in 2019.
- 2) De inzet van ibrutinib bij alle patiënten met CLL zorgt voor een geschatte budget impact van ongeveer €41,9 miljoen in 2019.
- 3) De inzet van ibrutinib bij diverse toekomstige indicaties zorgt voor een geschatte budget impact van €90 miljoen in 2019. In totaal komt de geschatte budget impact in 2019 op €131,9 miljoen.

Alleen het eerste scenario is op basis van de aangeleverde gegevens van de fabrikant gemaakt. De andere twee scenario's zijn gebaseerd op aannames die ook nog bij de beroepsgroep gecheckt worden.

BIA

Discussie

De eerste referent is het eens met de concept conclusie, maar heeft hierbij nog de volgende opmerkingen:

- In de BIA staat 'In afwezigheid van concrete cijfers, wordt hier de aanname gedaan dat 20% van de patiënten niet in aanmerking komt voor behandeling met een monoklonale anti-CD20.' Vervolgens wordt dit patiëntenaantal aangehouden als maximale schatting. Strikt genomen is dat echter geen maximale schatting, want het percentage zou best wel nog eens hoger kunnen liggen. Het Zorginstituut oppert om de scenario's te hernoemen naar 'lage' en 'hoge' schatting, de WAR-leden stemmen hiermee in.

- Tabel 1. Hierin wordt alleen het maximale scenario uitgewerkt. Het zou beter zijn als in deze tabel beide scenario's worden vermeld zodat deze evenveel nadruk krijgen (dus de lage en hoge schatting).

- In tabel 3 kijkt het Zorginstituut de getallen na die bij de substitutie staan vermeld (dit moet drie keer 29 patiënten zijn).

De tweede referent heeft de volgende opmerkingen:

- Scenario 3 is lastig leesbaar in verband met de vele afkortingen; graag de eerste keer dat ze voorbij komen uitschrijven.

- Bij het tweede en derde scenario wordt met aannames gewerkt. De referent vindt het daarom lastig om op basis van deze aannames een uitspraak te doen. Het Zorginstituut geeft aan dat, voordat de BIA definitief kan worden vastgesteld, het commentaar van de beroepsgroep, aan wie het wordt toegezonden, moet worden afgewacht.

- De fabrikant geeft aan dat 10% van de patiënten uitvalt. De referent vindt dit weinig patiënten gezien de patiëntenpopulatie. Een ander WAR-lid merkt op dat de ernst van de bijwerkingen echter wel meevalt, en dat 10% uitval toch wel realistisch lijkt. Het Zorginstituut geeft aan dat er in de BIA standaard van 100% therapietrouw wordt uitgegaan, maar dat bij beschikbaarheid van relevante data hiervan afgeweken kan worden.

BIA

Advies van de WAR aan ZIN

Er is een budget impact analyse opgesteld die de kosten van toepassing van ibrutinib bij diverse indicaties in kaart brengt. Op dit moment ziet de beroepsgroep slechts ruimte voor een kleine indicatie-uitbreiding. Het gaat daarbij om toepassing van ibrutinib in de eerstelijns bij oudere, niet fitte patiënten met CLL die niet in aanmerking komen voor behandeling met een monoklonale anti-CD20, en anders met chloorambucil monotherapie behandeld zouden worden. De budget impact is voor deze groep in het derde jaar na de indicatie-uitbreiding tussen de €1,9 en €5,4 miljoen. Wanneer rekening gehouden wordt met toekomstige indicaties, kan de budget impact oplopen tot 132 miljoen in 2019.

Passage uit de notulen van de WAR CG van 24 april 2017 Imbruvica® (tweede bespreking)

Agendapunt 5

Ibrutinib (Imbruvica ®), Advies Intramuraal, tweede bespreking

-FT rapport

-BIA

-Conceptbrieven

FT

Inleiding

Bij de eerste bespreking was de conclusie dat er meerwaarde is voor een heel beperkte groep. Na de eerste bespreking is een vergelijking met chloorambucil en rituximab toegevoegd aan het FT-rapport. Dit had geen invloed op de afwegingen in het stuk. Partijen waren het eens met de eindconclusies. Er zijn wel tekstuele veranderingen gedaan op basis van de consultatie, maar de conclusies zijn gelijk gebleven.

In een schriftelijke reactie van de referent wordt opgemerkt dat de zin die gaat over studies die vereist zijn voor een positievere beoordeling niet terugkomt in de samenvatting, en voorgesteld wordt die daar ook toe te voegen. Voorgesteld wordt om op pagina 9 te specificeren dat het gaat om een combinatie van een chloorambucil in combinatie met anti CD20. Op blz. 15, regel 30 moet het woord 'is' weggehaald, de doses dienen te worden toegevoegd op pag. 15 achter chloorambucil en gevraagd wordt

om te concluderen dat het dosisregime met chloorambucil in drie verschillende studies verschilde.

Discussie

In de conceptbrief aan Janssen-Cilag, blz. 1 van 4 wordt gesproken over de bewijslast van een valide indirecte vergelijking, dat moet zijn bewijskracht. De commissie is het eens met de aanpassingen in het FT-rapport en er zijn verder geen opmerkingen over de brieven aan de partijen.

BIA

Inleiding

Ook in de BIA zijn de aanpassingen zeer minimaal. De fabrikant heeft aangedragen dat de kosten per patiënt per jaar voor de indicatie DLBCL lager zullen zijn omdat de patiënt maar 6 à 8 cycli behandeld wordt en niet het gehele jaar, reden waarom de budgetimpact iets naar beneden is bijgesteld.

Het rapport bevat volgens de referent twee rekenfouten:

- op blz. 15 van 19 in de kolom totale kosten van ibrutinib, bij b) hoge schatting dienen de totale kosten nagerekend te worden.
- op diezelfde blz. 15 van 19 is scenario 3 onduidelijk weergegeven, het aantal patiënten is 966, vervolgens staan er 2 kosten per patiënt en daaruit volgt één bedrag aan totale kosten. Voorgesteld wordt het aantal van 966 te splitsen; 16+350 patiënten hebben het hoge bedrag en 600 patiënten het lage bedrag. Datzelfde dient te worden aangepast bij het totaalscenario. Dat maakt het overzicht iets meer inzichtelijk.

Conclusie

De WAR kan zich vinden in de antwoorden op de kritiekpunten van de fabrikant zoals verwoord in de conceptbrief.