



# WAR CG notulen ibrutinib (Imbruvica®)

## Ibrutinib (Imbruvica®) eerste bespreking

Datum: 24 februari 2020

### FT-rapport

De beoordelaar leidt het onderwerp in. Het betreft ibrutinib voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) zonder del17p of TP53 mutatie die niet eerder zijn behandeld. Het middel is in 2017 beoordeeld en destijds alleen goedgekeurd voor een kleine subgroep van niet fitte patiënten die een contra-indicatie hadden voor anti-CD20. Ibrutinib is in deze nieuwe beoordeling vergeleken met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab (FCR) voor fitte patiënten jonger dan 65-70 jaar, met bendamustine en rituximab (BR) voor fitte patiënten ouder dan 65 jaar of patiënten met een contra-indicatie voor FCR, en voor niet-fitte patiënten met chloorambucil en obinutuzumab (CO). Het was een complexe beoordeling. Op basis van een indirecte vergelijking was er onvoldoende bewijs voor ibrutinib monotherapie. Bij fitte patiënten jonger dan 65-70 jaar en niet-fitte patiënten zonder del17p of TP53-mutatie is er op dit moment onvoldoende bewijs om te kunnen concluderen dat ibrutinib als monotherapie aan de stand van de wetenschap en de praktijk voldoet. Bij fitte oudere patiënten voldoet ibrutinib monotherapie aan de stand van de wetenschap en praktijk. Bij niet fitte patiënten voldoet ibrutinib wel in combinatie met obinutuzumab aan de stand van de wetenschap en praktijk en ibrutinib is ook geregistreerd in combinatie met obinutuzumab.

### *Discussie*

- Een WAR-lid merkt op dat het rapport afwijkt van de conceptrichtlijn van HOVON en stelt voor om meer een lans te maken naar de richtlijn. De studie van Shanafelt maakt een directe vergelijking tussen ibrutinib in combinatie met rituximab en het FCR-schema. Het is inderdaad een probleem dat hier ibrutinib in combinatie met rituximab wordt gebruikt, maar het WAR-lid vindt dat de studie toch wat gemakkelijk terzijde wordt geschoven, omdat deze niet over ibrutinib-monotherapie gaat. Het WAR lid vindt dit niet terecht en geeft aan dat in drie andere studies, waaronder de Woyach studie, de effectiviteit van ibrutinib-rituximab over de effectiviteit van ibrutinib heen ligt en er geen verschil was. De positieve resultaten in de Shanafelt-studie worden alleen gedreven door de patiënten met ongemuteerde IGHV-receptorstatus, waar ook in het rapport op in wordt gegaan. De patiënten met gemuteerde IGHV-receptorstatus blijken baat te hebben bij chemo-immunotherapie zoals FCR en BR. Het WAR lid geeft aan dat de Shanafelt-studie argumenten geeft voor toepassing van ibrutinib-monotherapie als eerstelijns therapie voor zowel fitte als niet-fitte patiënten met een ongemuteerde IGHV-receptorstatus.
- Als tweede punt geeft het WAR-lid aan dat er te weinig bewijs is voor ibrutinib in combinatie met anti-CD20. Bij die oudere groep is dat lastiger. Het WAR lid wil graag in combinatie met input van de werkgroep CLL gaan voor ibrutinib monotherapie bij niet fitte patiënten. Mogelijk kan indirect bewijs van de monotherapie arm uit de RESONATE studie hiervoor worden meegenomen. Bij alle patiënten wil het WAR lid geen combinatie van ibrutinib met anti-CD20 toepassen.
- De WAR verzoekt het Zorginstituut om overal de studienamen toe te voegen en afkortingen zoals CO te vermijden. Ook wordt geadviseerd om de bevindingen van de werkgroep zwart-op-wit te zetten.
- Een tweede WAR-lid vindt het ook een behoorlijk complexe beoordeling. Het

rapport is logisch opgebouwd en doet een uitspraak over wat onderzocht is. Als de werkgroep andere aanvullende argumenten heeft om monotherapie te verkiezen, neemt het WAR-lid daar graag kennis van. De beoordelaar geeft aan dat er al aan de beroepsgroep is nagevraagd waarom zij de voorkeur geven aan ibrutinib monotherapie en de studies die zij daarvoor hebben aangedragen zijn reeds opgenomen in het rapport, onder andere studie over minimal residual disease bij niet fitte patiënten en bij fitte patiënten de RESONATE studie.

- Een WAR-lid geeft aan dat de uitspraak "nog niet aangetoond" niet nuttig is, het is gewoon niet aangetoond.
- De voorzitter vraagt of er voldoende basis is op basis van dit rapport met indirecte vergelijkingen en subgroepen om een uitspraak te kunnen doen. Een WAR-lid vond de verschillen zo groot, dat hij de indirecte vergelijkingen wel acceptabel vond.
- Het Zorginstituut geeft aan het nog wel een uitdaging te vinden om de indirecte vergelijking door te trekken. Er wordt door de WAR aangegeven dat het rapport in de huidige versie aan de beroepsgroep kan worden gestuurd en op basis van deze versie aanvullende argumenten van de werkgroep CLL van HOVON kunnen worden opgevraagd tijdens de consultatieronde.
- Bij de ongunstige effecten mist een WAR lid als enige een opmerking over antistolling, omdat ibrutinib tot trombocytopenie kan leiden en bloedsneiging; dit is in oudere populaties vaak een probleem.
- Pagina 32, regel 6 moet zijn: een klinische relevante *verlenging* van de PFS.

#### BIA

De kosten bedragen ongeveer € 70.000 per patiënt. In het derde jaar na marktintroductie zullen er naar schatting 448 patiënten zijn die een eerstelijnsbehandeling met ibrutinib krijgen, waarmee de meerkosten neerkomen op € 22,3 miljoen.

Er zijn geen opmerkingen vanuit de WAR.

#### FE

Er is al in een vroeg stadium besloten om de beoordeling van de kosteneffectiviteit te beperken tot de twee grootste patiëntengroepen, namelijk de fitte (jonge) patiënten en de niet-fitte patiënten. Beide modellen gaan uit van monotherapie. Bij het model voor fitte (jonge) patiënten komt men uit op een ICER-range tussen ongeveer € 60.000 en € 190.000 per QALY, omdat er weinig data zijn over de overall survival. Het model voor niet-fitte patiënten is onvoldoende. De patiënten in de studie waren fitter dan in de Nederlandse praktijk en er werd methodologisch niet uitgegaan van de pivotal trial. Ook is er onzekerheid over de berekening van de ziektelast.

In de voorlegger is een aantal vragen geformuleerd voor de commissie. De vraag over monotherapie (FE vraag 2) wordt voorlopig geparkeerd.

#### *Discussie*

De WAR kan zich vinden in de in het rapport beschreven kritiekpunten, met een paar aanvullende opmerkingen:

- Op pagina 24 van 72 staat dat figuur 5 toont dat de OS voor de FRC-behandelarm in de CLL8-studie een stuk lager ligt dan wordt geschat in het huidige model, waarvoor de registratiehouder een verklaring zal moeten geven. De WAR doet de suggestie om daar voor zover relevant ook de patiëntkarakteristieken en de in- en exclusiecriteria van de trial bij te betrekken.

- In figuur 5 wordt de ibrutinib-survival gelijkgesteld aan de overleving van de algemene bevolking. Is het niet realistischer om de survival uit de CLL8-studie te nemen als uitgangspunt? Dat doet waarschijnlijk meer recht aan de plotselinge daling in de CLL8-studie. De WAR adviseert om de fabrikant te vragen om een dergelijk scenario aan te leveren.
- Bij de niet-fitte patiënten wordt voor de ibrutinib-arm het Weibull-model geselecteerd voor de PFS curves (figuur 6) en voor de chloorambucil-arm het log-logistische model (figuur 7). Dit is niet in lijn met de DSU guidelines van NICE die ook worden onderschreven door ZIN, want ze behoren niet tot dezelfde familie. De WAR adviseert om voor de PFS curve van de chloorambucil-arm ook een Weibull te selecteren.
- Op pagina 30 van 72, regel 6 staat dat de data van EQ-5D-5L naar EQ-5D-3L zijn omgezet en vervolgens aangepast naar de Nederlandse tarieven. Er bestaat echter een prima Nederlands tarief voor de EQ-5D-5L. De WAR adviseert om dat tarief te gebruiken.

#### *Conclusie*

De WAR vindt dat de belangrijkste discussiepunten in de samenvatting worden genoemd en is het eens met de keuze om een range te presenteren waarin de ICER voor het fitte model zich zal bevinden. Bij het niet-fitte model heeft de WAR behoefte aan meer informatie en aan een alternatief op basis van de CLL8-studie. De WAR adviseert het Zorginstituut om de gegevens die nodig zijn voor het berekenen van de ziektelast na te vragen bij de beroepsgroep. Vragen om een min-20%-scenario en een verhoogd-PFS-scenario vindt de WAR terecht.

## **Ibrutinib (Imbruvica®) tweede bespreking**

*Datum: 20 april 2020*

### FT rapport

WAR leden zijn het ermee eens met dat er met de cross-trial comparison voldoende informatie is om te kunnen concluderen dat ibrutinib als monotherapie een klinisch relevante verlenging van de PFS geeft bij fitte patiënten ≤65-70 jaar zonder del17p of TP53 mutatie met een ongemuteerd IGHV.

Een WAR lid geeft aan dat er met de cross-trial comparison onvoldoende informatie is voor ibrutinib monotherapie bij niet fitte patiënten. Het WAR lid staat nog wel open voor discussie op dit punt. Twee andere WAR leden geven aan wel voldoende argumentatie voor ibrutinib monotherapie bij niet fitte patiënten te zien. Een WAR lid geeft daarbij aan dat de meerwaarde van CD20 monoklonale antistof zoals rituximab, als toevoeging aan ibrutinib in meerdere studies niet is aangetoond. WAR leden stemmen ermee in de conclusie voor deze patiëntengroep ongewijzigd te laten.

WAR leden geven aan zich erin te kunnen vinden dat ibrutinib tevens tot de stand van de wetenschap en praktijk voldoet bij fitte patiënten >65-70 jaar met een gemuteerd IGHV. Een WAR lid twijfelt hierover en geeft aan dat er in een supplement van de ALLIANCE studie wordt aangegeven dat er een groter effect is bij patiënten met een ongemuteerde IGHV status. Daarnaast moet bendamustine + rituximab na 6 maanden worden gestopt en ibrutinib tot progressie worden doorgegeven. De positieve uitkomst in de studie van Shanafelt et al. werd gedreven door de groep met een ongemuteerde IGHV status. Het WAR lid zou liever vasthouden aan het standpunt van de CLL werkgroep van HOVON. Een WAR lid geeft aan dat er in de ALLIANCE studie van Woyach een groot effect was op de progressievrije overleving (PFS) van ibrutinib versus bendamustine +rituximab, waarbij er geen interactie was met de IGHV status met het behandel-effect. Het WAR lid geeft aan dat het de beroepsgroep uiteraard vrij staat een andere behandeling te kiezen voor degenen met een gemuteerd IGHV. WAR leden stemmen ermee in om patiënten met een gemuteerd IGHV niet uit te sluiten voor vergoeding.

Een WAR lid stelt een aanpassing voor voor de brief aan HOVON op pagina 2/4 om aan te geven dat we het eens zijn met het feit dat de toegevoegde waarde van rituximab aan ibrutinib niet is aangetoond.

WAR leden kunnen zich vinden in de rapportage over de uitkomsten in de GRADE tabellen en hebben geen verdere opmerkingen over de eindconclusie. Verder worden enkele tekstuele wijzigingen voorgesteld.

**Conclusie:** de WAR kan zich vinden in de antwoordbrieven en conclusies van het FT rapport

### BIA rapport

Een WAR lid geeft aan dat het onduidelijk is hoe het onderscheid fit/jong, fit/ouder en niet fit zich vertaalt naar de ECOG scores. Moet er in de BIA niet beter rekening gehouden worden met de ECOG scores? Het Zorginstituut geeft aan: Patiënten met ECOG status 3-4 worden volgens de NL richtlijn als niet fit gezien. Waar de BIA het heeft over niet fit, wordt dan ook deze groep bedoeld. De beroepsgroep heeft voor specifiek deze groep een inschatting gemaakt van het aantal patiënten. De BIA zou dus correct moeten zijn. Omdat dit echter voor verwarring leidt, zal het Zorginstituut deze informatie nog toevoegen aan de BIA. Een ander aandachtspunt omtrent de BIA betreft de inschattingen van de

beroepsgroep omtrent de patiëntenaantallen. De BIA is op dit punt lastig te volgen. Omdat de percentages die de beroepsgroep noemt alleen in een figuur staan, en niet ook nog in de tekst worden genoemd, is het lastig om de verschillende berekeningen te begrijpen. Het Zorginstituut oppert om de percentages ook nog in de lopende tekst te noemen. De WAR leden kunnen zich daarin vinden.

Conclusie: de WAR kan zich vinden in de conclusie van de BIA.

#### FE rapport

Een WAR lid geeft aan dat het FE model voor niet-fitte patiënten (vanwege andere / slechtere NL patiëntenpopulatie) een overschatting zou kunnen geven van de kosteneffectiviteit. Het is goed dat dit als kritiekpunt wordt geformuleerd in het rapport. Verder bestaan er voor het niet fitte model nog steeds veel bezwaren. Het is goed dat er daarom een ICER range wordt gepresenteerd die de grote onzekerheid reflecteert.

Een WAR lid geeft aan het te betreuren dat het model voor fitte patiënten, dat specifiek gericht is op patiënten met een ongemuteerd IGHV, niet voldoet aan de criteria van ZIN om betrouwbare conclusies uit te trekken. De fabrikant had volgens dit WAR lid meer energie kunnen stoppen in de validatie van dit model. Nu wijzen de analyses er op dat het waarschijnlijk in ICER range niet zo veel uitmaakt (al is dat vreemd omdat de PFS data beter lijken te zijn voor de ongemuteerde IGHV status). Uiteindelijk stemt het WAR lid ermee in om een pragmatische keuze te maken en dus het model (en de door het Zorginstituut gerapporteerde ICER range) te accepteren.

Het Zorginstituut vraagt de WAR leden nog expliciet om hun mening omtrent de ICER range. Alle WAR leden kunnen zich er in vinden dat het Zorginstituut ICER ranges presenteert.

Een WAR lid merkt nog op dat de manier van het rapporteren over de 'gemiddelde ICER van de PSA' onjuist is. De fabrikant berekent het gemiddelde van 1000 ICERs, maar de juiste manier is om de gemiddelde kosten door de gemiddelde effecten te delen. Het WAR lid oppert dat het Zorginstituut zelf deze berekening uitvoert en toevoegt aan het rapport. Daarbij zou dan de term 'probabilistische ICER' gebruikt moeten worden.

Een WAR lid doet nog enkele tekstuele suggesties.

Er zijn geen opmerkingen op de brieven die zullen worden uitgestuurd naar partijen.

Conclusie: de WAR kan zich vinden in de conclusies van het FE rapport.