Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Eekholt 4
1112 XH 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)20 797 85 23

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2017023606

Onze referentie
2017023606

Datum 8 juni 2017
Betreft Pakketadvies ibrutinib (Imbruvica®)

Geachte mevrouw Schippers,

Zorginstituut Nederland heeft de beoordeling van ibrutinib (Imbruvica®) bij de indicatie eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die geen del(17p) of *TP53*-mutatie hebben, afgerond. Het Zorginstituut heeft ibrutinib beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria[1]: effectiviteit[2], kosteneffectiviteit[3], noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de integrale weging van deze pakketcriteria.

Pakketadvies (conclusie)

Ibrutinib voldoet binnen de nu voorliggende indicatie alleen aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de subgroep van oudere, niet fitte patiënten met CLL zonder del(17p) of *TP53*-mutatie bij wie toepassing van anti-CD20 gecontra-indiceerd is of meer nadelen biedt dan voordelen voor de patiënt.
De kosten van behandeling met ibrutinib per patiënt per jaar bedragen € 69.839. Uitgaande van de kleine groep patiënten (min. 27 en max. 79 patiënten) waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld, bedraagt de geschatte budget impact in het derde jaar waarschijnlijk tussen de €1,9 en €5,5 miljoen.

De komende jaren worden de resultaten van diverse nieuwe klinische studies met ibrutinib verwacht. Dit zou ertoe kunnen leiden dat er meer bewijs komt voor toepassing van ibrutinib bij fitte en minder fitte CLL patiënten zonder del(17p) of *TP53*-mutatie. Dit kan ervoor zorgen dat de totale budget impact in 2019 voor de gehele CLL indicatie oploopt tot ongeveer €41,9 miljoen.
Daarnaast worden er diverse indicatie-uitbreidingen verwacht. Deze nieuwe indicaties zouden samen kunnen zorgen voor een budget impact van ongeveer €59,8 miljoen. Tezamen genomen kan de geschatte budget impact van ibrutinib daarmee oplopen tot €101,7 miljoen in 2019.

[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

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
8 juni 2017

Onze referentie
2017023606

Het Zorginstituut heeft voor deze beoordeling vrijstelling verleend voor een kosteneffectiviteitsanalyse op basis van de beperkte groep patiënten waarvoor ibrutinib bij de voorliggende indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Een kosteneffectiviteitsanalyse voor de overige, nog komende indicaties is namelijk nu nog niet mogelijk.

Gezien het bovenstaande adviseer ik u om ibrutinib alleen op te nemen in het verzekerde pakket voor de subgroep van patiënten waarvoor sprake is van de 'stand van de wetenschap en praktijk': de subgroep van oudere, niet fitte patiënten met CLL zonder del(17p) of *TP53*-mutatie bij wie toepassing van anti-CD20 gecontra-indiceerd is of meer nadelen biedt dan voordelen voor de patiënt. Om de toegankelijkheid en betaalbaarheid van het pakket te waarborgen adviseren wij u daarnaast gezien de potentieel grote budget impact opnieuw advies aan het Zorginstituut te vragen:

- indien nieuwe gegevens beschikbaar komen voor toepassing bij een bredere groep patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) zonder del(17p) of *TP53*-mutatie waarvoor nu nog een therapeutische minderwaarde is vastgesteld.

  dan wel bij indicatie-uitbreiding van ibrutinib.

Hieronder volgt de toelichting bij dit advies.

Achtergrond

Op 11 augustus 2016 heeft u het Zorginstituut gevraagd om het geneesmiddel ibrutinib (Imbruvica®) voor zover verstrekt in het kader van de eerstelijnsbehandeling van chronisch lymfatische leukemie (CLL), met uitzondering van eerstelijnsbehandeling van CLL in aanwezigheid van 17p-deletie of TP53-mutatie bij patiënten voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is. De motivering voor uw verzoek is te vinden in de kamerbrief van 7 april 2016, getiteld "Vergoeding intramurale geneesmiddelen en voornemen tot sluis".[4] In het kort komt het er op neer, dat u voor intramurale geneesmiddelen met een voorzienbaar groot kostenbeslag, bij wijze van uitzondering, kan bepalen dat een product niet automatisch instroomt in het verzekerde pakket, maar in een "sluis" wordt geplaatst. De "sluis" houdt in dat het geneesmiddel eerst expliciet wordt uitgesloten van vergoeding. Instroom kan pas volgen na een positieve beoordeling door het Zorginstituut, succesvolle prijsonderhandelingen en gepast gebruik afspraken.

Korte beschrijving van het beoordelingsproces

Bij een beoordeling kijkt het Zorginstituut eerst of het geneesmiddel voldoet aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' (ofwel de effectiviteit). Als een interventie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', toetst het Zorginstituut vervolgens of het geneesmiddel voldoet aan de overige pakketcriteria. Het Zorginstituut is bij dit dossier geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR - voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en de budget impact). Tevens zijn belanghebbende partijen voorafgaand en tijdens het proces geconsulteerd.

Staatscourant 25 mei 2016 nr. 27900

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
8 juni 2017

Onze referentie
2017023606

Bevindingen (zie bijlage voor toelichting)

Effectiviteit
Voor het vaststellen van de therapeutische waarde van ibrutinib bij de 1e lijns behandeling van patiënten met CLL die geen del(17p) of *TP53*-mutatie hebben is vergeleken met de standaardbehandeling. Bij de behandeling van CLL wordt onderscheid gemaakt tussen fitte (zonder comorbiditeit, doorgaans jonger dan 65-70 jaar) en minder/niet-fitte patiënten (met enige/ernstige comorbiditeit). Studies ontbreken 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). Een valide indirecte vergelijking ten opzichte van de standaardbehandeling kan met de nu beschikbare evidentie bij deze patiëntengroep eveneens niet worden gemaakt. Op basis hiervan is geconcludeerd dat ibrutinib een therapeutische minderwaarde heeft vanwege onvoldoende bewijs:

- in vergelijking met fludarabine/cyclofosfamide/rituximab bij fitte patiënten
- in vergelijking met chloorambucil+anti-CD20 bij minder/niet fitte patiënten

Ibrutinib heeft uitsluitend een therapeutische meerwaarde, in vergelijking met chloorambucil monotherapie, bij de subgroep van 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.

Noodzakelijkheid
Chronische lymfatische leukemie betreft een niet-curatieve en uiteindelijk dodelijke ziekte. De prognose varieert afhankelijk van de afwijkende cytogenetica en stadiëring. Patiënten met een del(17p)/gemuteerd *TP53* hebben met een mediane overleving van 2-5 jaar een slechte prognose. Patiënten met een del(13q) hebben de beste prognose met een mediane overleving van 11 jaar.

De kosten van de behandeling zijn dermate hoog dat deze niet voor eigen rekening kunnen komen.

Kosteneffectiviteit
Hiervoor is door het Zorginstituut vrijstelling verleend op basis van de beperkte groep patiënten waarvoor ibrutinib bij de voorliggende indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Een kosteneffectiviteitsanalyse voor de overige indicaties is nu nog niet mogelijk.

Uitvoerbaarheid
Bij toelating van ibrutinib in het pakket voor de subgroep van patiënten waarbij sprake is van stand van de wetenschap en praktijk zijn de meerkosten relatief beperkt:
Bij toepassing in de eerste lijn bij oudere, niet fitte patiënten met CLL zonder del(17p) of *TP53*-mutatie die niet in aanmerking komen voor behandeling met een monoklonale anti-CD20, en anders met chloorambucil monotherapie behandeld zouden worden is de geschatte budget impact in het derde jaar waarschijnlijk tussen de €1,9 en €5,5 miljoen.

De komende jaren worden echter de resultaten van diverse nieuwe klinische studies met ibrutinib verwacht. Deze leiden er mogelijk toe dat er ook meer bewijs komt voor toepassing van ibrutinib in de 1e lijn bij fitte en minder fitte CLL patiënten zonder del(17p) of *TP53*-mutatie. Dit kan ervoor zorgen dat de totale budget impact in 2019 voor de gehele CLL indicatie oploopt tot ongeveer €41,9 miljoen.
Daarnaast kunnen de indicatie-uitbreidingen die op basis van nieuwe studies worden verwacht tot een nog veel grotere budget impact leiden van in totaal ongeveer €59,8 miljoen. Tezamen genomen kan de geschatte budget impact van ibrutinib bij toepassing van al deze indicaties oplopen tot €101,7 miljoen in 2019.

De schattingen met betrekking tot de budget impact van toekomstige indicatie-uitbreidingen zijn erg onzeker en vooral bedoeld om een globaal beeld te schetsen. Zo wordt er vanuit gegaan dat alle klinische studies tot positieve resultaten leiden, en dat alle patiënten die in aanmerking komen voor ibrutinib dit middel ook daadwerkelijk gaan gebruiken. Dit laatste is erg onzeker omdat er ook veel andere middelen voor deze patiëntgroepen ontwikkeld worden. Ook worden er diverse aanvullende aannames gedaan om berekeningen te maken van de patiëntaantallen.

Overwegingen

Door verschillende partijen zijn zorgen geuit over de toegankelijkheid van nieuwe, dure (oncolytische) geneesmiddelen.[5,6,7] Omdat de verwachte meerkosten bij verdere indicatie-uitbreiding van ibrutinib potentieel zeer hoog kunnen zijn, vraagt het Zorginstituut nadrukkelijk aandacht voor de verwachte budgetimpact van ibrutinib, omdat deze een significante impact kunnen hebben op het zorgbudget.

Voor de toepassing van ibrutinib bij fitte en minder fitte CLL patiënten zonder del(17p) of *TP53*-mutatie is pas sprake van verzekerde zorg indien op basis van nieuwe klinische gegevens sprake is van de stand van de wetenschap en praktijk. Om de toegankelijkheid en betaalbaarheid van het pakket te waarborgen adviseren wij u gezien de potentieel grote budget impact opnieuw advies aan het Zorginstituut te vragen bij uitbreiding naar de brede indicatie bij CLL, maar ook bij een eventuele indicatie-uitbreiding.

Gepast gebruik

Zorginstituut Nederland heeft tijdens het beoordelingsproces met vertegenwoordigers van de patiëntenvereniging, beroepsgroep, zorgverzekeraars en de fabrikant van ibrutinib gesproken over 'gepast gebruik-afspraken' rondom de inzet van ibrutinib.
Daaruit is gebleken dat in de richtlijn van de HOVON de plaats van ibrutinib bij de nu voorliggende indicatie eveneens beperkt is tot de patiëntengroep waar na advisering door de WAR een therapeutische meerwaarde is geconcludeerd.
We zien de inzet van partijen op het gebied van gepast gebruik als een belangrijke bijdrage om de kosteneffectiviteit te verbeteren en zullen dit meenemen bij onze evaluatie, zoals we die hieronder beschrijven.

---

[5] http://www.kwf.nl/SiteCollectionDocuments/Advies-KWF-werkgroep-Dure-Kankergeneesmiddelen-2015.pdf

[6] http://www.nvz-ziekenhuizen.nl/_library/25550

[7] http://www.nza.nl/1048076/1048181/Onderzoeksrapport__Toegankelijkheid_en_betaalbaarheid_van_geneesmiddelen_in_de_medisch_specialistis.pdf

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Oncologie

Datum
8 juni 2017

Onze referentie
2017023606

Evaluatie

Indien ibrutinib in het verzekerde pakket zal instromen voor de subgroep van patiënten waarbij sprake is van de stand van wetenschap en praktijk, zal het Zorginstituut het gebruik van ibrutinib actief gaan volgen. Wij zullen u in 2020 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;
- Duur van de behandeling en 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 ibrutinib binnen het indicatiegebied CLL te beoordelen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport ibrutinib (Imbruvica®) bij de eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie bij patiënten die geen del(17p) of *TP53*-mutatie hebben

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 25 april 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2016050878
Volgnummer	2017002154

Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts, secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	R. Dupree
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7
1.1 Achtergrond 7
1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13
2.1 Zoekstrategie 13
2.2 Databases & websites 13
2.3 Selectiecriteria 13

3 Resultaten 15
3.1 Resultaten literatuursearch 15
3.2 Gunstige effecten 15
3.3 Ongunstige effecten 18
3.4 Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak 25
3.5 Eindconclusie therapeutische waarde 26

4 Stand van de wetenschap en praktijk 29

5 Literatuur 31

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Bijlage 4: PRISMA-flowchart

Bijlage 5: Baselinekarakteristieken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van ibrutinib bij de eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten die geen del(17p) of *TP53*-mutatie hebben. Ibrutinib is daarbij vergeleken met chloorambucil+anti-CD20 op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

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/niet fit zijn patiënten met enige of ernstige (niet door ziekteactiviteit veroorzaakte) comorbiditeit. Er zijn geen studies gevonden 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). Een valide indirecte vergelijking kan met de nu beschikbare evidentie niet worden gemaakt, waardoor er geen conclusie mogelijk is over de effectiviteit van ibrutinib in vergelijking met chloorambucil+anti-CD20 bij de eerstelijnsbehandeling van niet-fitte patiënten zonder del(17p) of *TP53*-mutatie.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie bij patiënten zonder del(17p) of *TP53*-mutatie, ibrutinib een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van chloorambucil+anti-CD20 bij minder/niet fitte patiënten en in vergelijking met fludarabine/cyclofosfamide/rituximab bij fitte patiënten 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.

Ibrutinib, bij de eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie bij patiënten die geen del(17p) of *TP53*-mutatie hebben, voldoet alleen aan de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten bij wie toepassing van anti-CD20 gecontra-indiceerd is of meer nadelen biedt dan voordelen voor de patiënt.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 24 april 2017.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Leukemie is een maligniteit die ontstaat uit witte bloedcellen (leukocyten). Chronische lymfatische (of lymfocytaire) leukemie (CLL) is de meest voorkomende leukemie in de westerse wereld.[1] De ziekte wordt gekarakteriseerd door de accumulatie van monoklonale mature B-lymfocyten (B-CLL) in het bloed, beenmerg en secundaire lymfeorganen. De aandoening komt voornamelijk bij ouderen voor: de mediane leeftijd bij diagnose is 72 jaar en 10% van de patiënten is jonger dan 50 jaar.[2] De diagnose wordt gesteld wanneer er sprake is van $\geq 5{,}0 \cdot 10^9$/L monoklonale B-cellen in het bloed, passende immunofenotypering (minimaal CD19+ CD5+ CD23+ CD20 (zwakke expressie) CD79b- en een afwijkende verhouding tussen kappa en lambda elementen van antilichamen) en een passend morfologisch beeld. Er wordt gesproken van kleincellig lymfocytair lymfoom (SLL) bij een concentratie $<5{,}0 \cdot 10^9$/L monoklonale B-cellen in het bloed in aanwezigheid van lymfadenopathie en/of splenomegalie en met dezelfde immunofenotypering en dezelfde morfologische kenmerken als CLL. SLL wordt vaak op dezelfde manier behandeld als CLL. [1,3,4]

De ontstaanswijze van CLL is niet geheel bekend, maar er lijkt een genetische factor bij betrokken te zijn. Zo komt de ziekte vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en het risico op CLL is groter wanneer eerstegraads familieleden CLL hebben ontwikkeld. Mensen met een Aziatisch ras hebben een kleinere kans op het ontwikkelen van CLL dan andere rassen, onafhankelijk van levensstijl.[5]

Bij CLL zijn er bij maligne B-cellen genetische afwijkingen gevonden. Meest frequent zijn een deletie op chromosoom 13q, trisomie 12, een deletie op chromosoom 11q (del11q23) en een deletie op chromosoom 17p (del17p13). De deleties op chromosoom 17 en 11 zijn direct of indirect geassocieerd met een *loss of function* van het tumorsuppressorgen *TP53* of inactivatie van het eiwitproduct hiervan (p53).[5] De aan- of afwezigheid van deze afwijkingen zijn prognostisch voor overleving en kunnen predictief zijn voor de effectiviteit van behandelingen.

1.1.2 Symptomen

CLL kan een zeer uiteenlopend beloop hebben. Bij 40% van de patiënten bij wie de ziekte gediagnosticeerd wordt is deze asymptomatisch. In verdergevorderde stadia kan vergroting van de lymfeklieren, lever of milt optreden. Ook kan er sprake zijn van vermoeidheid, gewichtsverlies of koorts. Door verdringing van andere cellen in het beenmerg, of door vorming van autoantistoffen, door B-cellen kunnen ook anemie, trombocytopenie en infecties optreden.[1]

1.1.3 Incidentie / Prevalentie

De incidentie van CLL in Nederland is ongeveer 600-800 patiënten per jaar, het aantal nieuwe patiënten SLL is ongeveer 200 per jaar.[6] 55% van de patiënten heeft een del(13q) mutatie, 18% trisomie 12, 16% del(11q) en 7% del(17p).

1.1.4 Ernst

De ernst en prognose zijn afhankelijk van het stadium van CLL, de lymfocytenverdubbelingstijd, en de genetische status van de ziekte. Er zijn twee veelgebruikte stadiëringsindelingen, volgens Rai en Binet (tabel 1 resp. 2).

Tabel 1: Raistadiëring[1-3]

Rai stadium	**Definitie**	**Risico**	**% patiënten**	**Mediane overleving**
0	Lymfocytose*	Laag risico	30	> 10 jaar
I	Lymfocytose en lymfadenopathie	Gemiddeld	60	> 8 jaar

II	Lymfocytose en hepato- of splenomegalie met/zonder lymfadenopathie	risico		
III	Lymfocytose en Hb < 6,9 mmol/L** met/zonder lymfadenopathie/organomegalie	Hoog risico	10	6,5 jaar
IV	Lymfocytose en trombocytopenie <100 x 10^9/L** met/zonder lymfadenopathie / organomegalie			

* >15,0·10^9/L
** indien anemie en trombocytopenie niet veroorzaakt wordt door autoantistoffen

Tabel 2: Binetstadiëring[2,3]

Binet stadium	**Definitie**	**Mediane overleving**
A	Hb ≥ 6,2 mmol/L, trombocyten ≥ 100 x 10^9/L, <3 lymfklierstations	> 10 jaar
B	Hb ≥ 6,2 mmol/L, trombocyten ≥ 100 x 10^9/L, ≥ 3 lymfklierstations	> 8 jaar
C	Hb < 6,2 mmol/L, trombocyten < 100 x 10^9/l	6,5 jaar

Patiënten met een del(17p)/gemuteerd *TP53* hebben met een mediane overleving van 2-5 jaar een slechte prognose. Del(11q) is geassocieerd met slechte uitkomst, maar deze is verbeterd met de komst van nieuwe therapieën.[2,7] Patiënten met een del(13q) hebben de beste prognose met een mediane overleving van 11 jaar. Ongeveer 50% van de patiënten heeft een ongemuteerd *IGHV*-gen. Deze patiënten hebben een grotere genetische instabiliteit wat geassocieerd is met een slechtere prognose.[3,8]

Gezien de vaak oudere leeftijd van patiënten spelen comorbiditeiten vaak een rol bij het kunnen verdragen van een behandeling. De cumulative illness rating scale (CIRS) is een veelgebruikte gevalideerde maat voor comorbiditeit die in studies wordt gebruikt. De uitkomsten op een schaal van 0-56, waarbij een hogere score overeenkomt met meer en ernstigere comorbiditeiten, hoewel de hoogste scores in de praktijk niet voorkomen. Een score vanaf 6 komt overeen met 'klinisch relevante' comorbiditeit.[4,9]

1.1.5 Behandeling

Bij patiënten met Rai 0/Binet A kan een afwachtend beleid worden gekozen. Bij Rai III/IV of Binet C is er sprake van een behandelindicatie, bij Rai I/II of Binet B alleen bij kenmerken voor actieve ziekte. De te kiezen behandeling is afhankelijk van de fitheid van de patiënt.[2-4] 'Fit' wordt door de Nederlandse beroepsgroep gedefinieerd als patiënten zonder comorbiditeit, doorgaans jonger dan 65-70 jaar. Minder fit zijn patiënten met enige (niet door ziekteactiviteit veroorzaakte) comorbiditeit (WHO 0-1) en niet fit zijn patiënten met ernstige comorbiditeit (WHO 3-4).[3] Voor patiënten met SLL en een behandelindicatie geldt dezelfde therapiekeuze als bij CLL.

In afwezigheid van een *TP53*-mutatie/del(17p) komt bij fitte patiënten met een behandelindicatie een eerstelijnsbehandeling met chemo-immunotherapie (fludarabine, cyclofosfamide, rituximab; FCR) in aanmerking. Voor deze behandeling is overlevingswinst aangetoond. Bij hogere leeftijd of bij een contra-indicatie voor

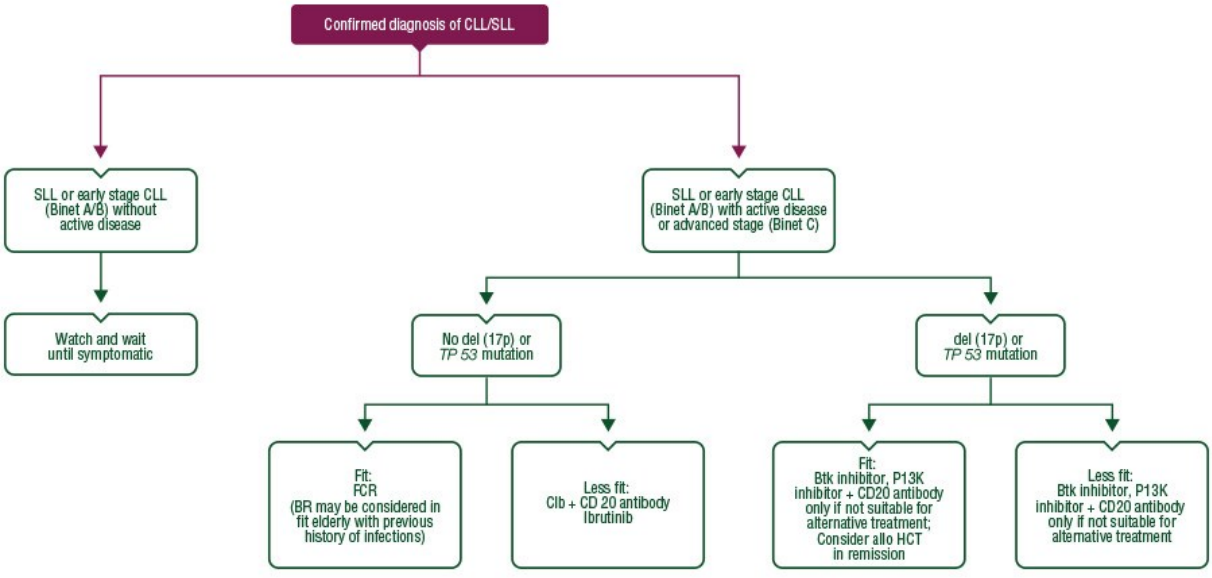
FCR is de combinatie bendamustine met rituximab (anti-CD20) een alternatief voor FCR.[2,3,10]

Bij niet of minder fitte patiënten is, in afwezigheid van een *TP53*-mutatie/del(17p), de standaard eerstelijnsbehandeling chloorambucil in combinatie met anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab).[2,3,10] Rituximab is voor de eerstelijnsbehandeling van CLL geregistreerd 'in combinatie met chemotherapie', maar is voor markttoelating alleen onderzocht in combinatie met fludarabine/cyclofosfamide en niet als toevoeging aan chloorambucil. Evidentie voor de effectiviteit van rituximab+chloorambucil komt onder andere uit een enkelarmige fase 2-studie.[11] De richtlijn geeft geen aanbeveling over welk anti-CD20-product gebruikt dient te worden, maar dat een individuele afweging gemaakt kan worden waarbij het nastreven van een zo groot mogelijk behandeleffect wordt afgezet tegen de verwachte toxiciteit. Wanneer beperking van toxiciteit de grootste prioriteit heeft, kan ook afgezien worden van toevoeging van anti-CD20 aan chloorambucil.

In de Nederlandse richtlijn geeft de werkgroep middels een *expert opinion* aan dat er op dit moment nog geen plaatsbepaling mogelijk is van ibrutinib in deze behandelsetting. Bij patiënten ouder dan 65 jaar kan op basis van een individuele afweging bekeken worden of ibrutinib een mogelijkheid is[3], d.w.z. bij patiënten bij wie toepassing van anti-CD20 gecontra-indiceerd is of meer nadelen biedt dan voordelen voor de patiënt.

Ibrutinib is volgens de Nederlandse richtlijn eerste keus als eerstelijnsbehandeling in aanwezigheid van van een del(17p) of *TP53*-mutatie (ongeacht fitheid van de patiënt). Bij een contra-indicatie voor ibrutinib is een alternatief hiervoor idelalisib in combinatie met rituximab.[3]

De Europese beroepsgroep European Society for Medical Oncology (ESMO) geeft aan dat ibrutinib een alternatief kan zijn voor een behandeling met chloorambucil in combinatie met een anti-CD20 monoklonale antistof (figuur 1).[2,10]



Figuur 1: Schema eerstelijnsbehandeling CLL (ESMO)[10]

1.1.6 Ibrutinib (Imbruvica®) harde capsules

1.1.6.1 Geregistreerde indicaties[12]

- Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair mantelcellymfoom (MCL).
- Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder zijn behandeld.
- Als monotherapie of in combinatie met bendamustine en rituximab voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad.
- Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met Waldenströms macroglobulinemie (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of als eerstelijnsbehandeling bij patiënten voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is.

De indicatie 'monotherapie bij niet eerder behandelde patiënten met CLL' is een uitbreiding van een eerder geregistreerde indicatie, namelijk monotherapie als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met CLL met del(17p) of *TP53*-mutatie.

1.1.6.2 Dosering

Oraal: 420 mg 1dd. De behandeling dient te worden voortgezet tot de ziekte progressief wordt of tot de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen.[12]

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Ibrutinib is een remmer van Bruton's tyrosinekinase (BTK). Ibrutinib vormt een covalente binding met een cysteïneresidu (Cys-481) op de actieve plaats van BTK, hetgeen leidt tot aanhoudende remming van de enzymactiviteit van BTK. BTK behoort tot de Tec-kinase-familie en is een belangrijk signaalmolecuul in de routes van de B-cel-antigeenreceptor (BCR) en de cytokinereceptor. De BCR-route speelt een rol bij de pathogenese van diverse soorten B-cel-maligniteiten. De cruciale rol van BTK bij signalering via de oppervlaktereceptoren op de B-cellen leidt tot activatie van routes die noodzakelijk zijn voor de circulatie, chemotaxis en adhesie van de B-cellen. Preklinische studies hebben aangetoond dat ibrutinib zowel *in vivo* de proliferatie en overleving van maligne B-cellen als *in vitro* de celmigratie en adhesie van substraten effectief remt.[12]

1.1.6.4 Bijzonderheden

Ibrutinib wordt door het Zorginstituut beoordeeld op verzoek van de minister van VWS vanwege plaatsing in de 'pakketsluis' voor intramurale geneesmiddelen. In de sluis is alleen de eerstelijnsindicatie voor CLL geplaatst, uitgezonderd patiënten met del(17p) of TP53-mutatie. Voor patiënten met deze mutatie was ibrutinib al in het pakket ingestroomd.

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van ibrutinib (Imbruvica®) als eerstelijnsbehandeling bij chronische lymfatische leukemie vergeleken met chloorambucil (+anti-CD20) bij niet fitte of minder fitte patiënten, en vergeleken met fludarabine/cyclofosfamide/rituximab bij fitte patiënten?

1.2.2 Patiëntenpopulatie

Volwassen patiënten met CLL die nog niet eerder zijn behandeld en die geen del(17p) of *TP53*-mutatie hebben.

1.2.3 Interventie

Ibrutinib monotherapie

1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

Fitte patiënten: combinatiebehandeling met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab.

Niet fitte of minder fitte patiënten: chloorambucil in combinatie met anti-CD20. De richtlijn geeft geen voorkeur voor een specifiek anti-CD20 middel. Bij patiënten bij

wie beperking van toxiciteit de grootste prioriteit heeft en die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 kan ook afgezien worden van toevoeging van anti-CD20 aan chloorambucil en is chloorambucil monotherapie de vergelijkende behandeling.

1.2.5 Relevante uitkomstmaten

Cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. Hiervoor kan algehele overleving (OS) worden gemeten. Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak, beschouwen we als een surrogaatuitkomstmaat voor overleving. Indien er gegevens over OS beschikbaar zijn, zal rapportage van PFS slechts descriptief zijn en niet middels GRADE beoordeeld. Tevens zijn ernstige ongunstige effecten een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van graad 3-5 ongunstige effecten en aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Er is sprake van ziekteprogressie, volgens een internationale CLL werkgroep (iwCLL), indien er sprake is van:[4]

- Het ontstaan van nieuwe lesies (>1,5 cm) of vergroting van bestaande lesies met minimaal 50%, of
- hepatomegalie of splenomegalie, of een 50% toename van eerder geconstateerde vergroting van deze organen, of
- toename van het aantal lymfocyten in het bloed van minimaal 50%, of
- overgang naar een agressiever histologisch beeld.

Kwaliteit van leven beschouwen we als cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie).

1.2.6 Relevante follow-up duur

Gezien de lange responsetijden op gebruikelijke therapieën en de relatief lange mediane overleving, is een follow-up van ten minste een jaar nodig voor het bepalen van PFS en meerdere jaren voor het bepalen van overleving.

1.2.7 Vereiste methodologische studiekenmerken

Voor deze interventie vereisen we de beschikbaarheid van RCT's. Er zijn geen redenen waarom RCT's in deze setting niet haalbaar of niet ethisch zouden zijn.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Er is een literatuursearch verricht met de zoekstring: "ibrutinib OR ((obinutuzumab OR ofatumumab OR rituximab) AND chlorambucil) AND ((chronic AND (lymphocytic OR lymphoid) AND (leukaemia OR leukemia)) OR CLL)", met de filters "Humans, Randomized Controlled Trial, English" op 17 januari 2017.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline zonder limiet voor publicatiedatum.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor CLL: EMA, oncoline, HOVON, ESMO.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Publicaties over RCT's met ibrutinib, rituximab, ofatumumab of obinutuzumab zijn geïncludeerd.

Voor de beoordeling is gebruik gemaakt van de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) systematiek.[13]

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch leverde 16 hits op. Er zijn artikelen geïncludeerd op basis van 1 studie met ibrutinib (‘**RESONATE-2’**), 1 studie met obinutuzumab en rituximab (‘**CLL11**’) en 1 studie met ofatumumab (‘**COMPLEMENT 1**’). Tevens zijn van ibrutinib, obinutuzumab en ofatumumab de beoordelingsrapporten (EPAR’s) van de European Medicines Agency (EMA) voor deze indicatie geïncludeerd.[14-16] De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde referenties zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3. De PRISMA-flowchart is opgenomen in bijlage 4.

3.2 Gunstige effecten

Er zijn geen studies waarbij ibrutinib is vergeleken met de combinatie fludarabine/cyclofosfamide/rituximab bij fitte patiënten.

De enige RCT met ibrutinib bij niet eerder behandelde CLL-patiënten (zonder del(17p) of *TP53*-mutatie) betreft een vergelijking met chloorambucil (de ‘RESONATE-2’-trial). Chloorambucil + obinutuzumab en chloorambucil + rituximab zijn vergeleken met chloorambucil monotherapie als eerstelijnsbehandeling voor CLL in een RCT met drie armen (de ‘CLL11’-trial), bij patiënten die niet fit genoeg waren voor een behandeling met fludarabine-bevattende therapie. In een andere RCT is de combinatie ofatumumab+chloorambucil vergeleken met chloorambucil (‘COMPLEMENT 1’). Er is dus alleen een indirecte vergelijking mogelijk tussen ibrutinib en chloorambucil+obinutuzumab, chloorambucil+rituximab of chloorambucil+ofatumumab.

Ibrutinib vs chloorambucil: RESONATE-2[14,17]

RESONATE-2 was een gerandomiseerde open label, fase 3 studie waarin patiënten van 65 jaar of ouder (ECOG 0-1) met niet eerder behandelde CLL of SLL zonder chromosoom 17p deletie zijn geïncludeerd. Randomisatie naar beide armen geschiedde in een 1:1-verhouding. Ibrutinib werd gegeven tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit, chloorambucil werd gedurende maximaal 12 cycli van 28 dagen gegeven in een dosis van 0,5 mg/kg op dag 1 en 15, evt op te hogen tot maximaal 0,8 mg/kg. Belangrijkste uitkomstmaten waren PFS (gemeten volgens iwCLL-criteria[4]), OS, respons en toxiciteit. Crossover na progressie was mogelijk door inclusie na progressie in een extensiestudie.

Er waren 269 patiënten gerandomiseerd. 93% van deze patiënten had CLL en 7% SLL. De mediane leeftijd was 73 jaar, waarbij ruim 2/3 van de patiënten ouder was dan 70 jaar. 45% van de patiënten had Rai stadium III of IV, en 20% had een del(11q). 1/3 van de patiënten had CIRS score > 6. 42% van de patiënten had ECOG performance score 0, 49% ECOG 1 en 9% ECOG 2. Omdat de mediane leeftijd hoog is, er sprake is van enige comorbiditeit (gezien aandeel patiënten met CIRS score > 6), en 91% van de patiënten ECOG performance score 0-1 heeft, lijken deze patiënten vooral ‘minder fit’ te zijn, maar lijken ‘niet fitte’ patiënten (ECOG 3-4) ondervertegenwoordigd in de studie.

Obinutuzumab+chloorambucil versus rituximab+chloorambucil versus chloorambucil, en ofatumumab+chloorambucil versus chloorambucil: CLL11[15,18,19] en COMPLEMENT 1[16,20]

CLL11 en COMPLEMENT 1 waren open label, fase 3 RCT’s waarin patiënten met niet eerder behandelde CLL werden geïncludeerd die een behandelindicatie hadden. In CLL11 werden patiënten gerandomiseerd naar een arm voor behandeling met chloorambucil, chloorambucil+rituximab of chloorambucil+obinutuzumab. In

COMPLEMENT 1 was het contrast ofatumumab + chloorambucil versus chloorambucil. Belangrijkste uitkomstmaten waren PFS en OS.

Een overzicht van de baselinepatiëntkarakteristieken is opgenomen in bijlage 5. Er zijn enkele verschillen in de inclusie en baselinekarakteristieken van de drie studies. Meest opvallend is dat in RESONATE-2 (ibrutinib) het aantal en ernst van de comorbiditeiten, uitgedrukt met de CIRS-score, lager is dan in CLL11 (obinutuzumab) en COMPLEMENT 1 (ofatumumab). Ongeveer 30% had een CIRS-score van > 6 in RESONATE 2, vergeleken met 75% in CLL11. In COMPLEMENT 1 had 50% van de patiënten CIRS > 9. Het dosisregime van chloorambucil was verschillend in de drie studies. De streefdosering van chloorambucil in de ibrutinib-studie was (equivalent van) 70 mg per cyclus, maar kon worden opgehoogd tot 112 mg wanneer het goed werd verdragen (max. 12 cycli). 40% van de patiënten voltooiden 12 cycli. De streefdosering was 70 mg per cyclus in CLL11 (obinutuzumab en rituximab) gedurende een maximum van 6 cycli. In COMPLEMENT 1 (ofatumumab) was de dosering 129 mg per cyclus (max. 12 cycli).[A] De mediane cumulatieve dosis chloorambucil was 370 mg, 400 mg en 385 mg bij respectievelijk behandeling met obinutuzumab+chloorambucil, rituximab+chloorambucil en chloorambucil in CLL11. In COMPLEMENT 1 was de mediane cumulatieve dosis chloorambucil 763 mg en 728 mg in de chloorambucil+ofatumumab resp. chloorambucil-arm. In RESONATE-2 was de mediane cumulatieve dosis chloorambucil, volgens de fabrikant, 700 mg.

De verdeling van de patiënten over de prognostische groepen lijkt vergelijkbaar tussen de studies, maar is niet in alle studies met dezelfde stadiëringsmethoden gerapporteerd. In CLL11 en COMPLEMENT 1, maar niet in RESONATE-2 zijn patiënten met een del(17p) geïncludeerd. Het aandeel patiënten met deze deletie is niet groot, waardoor het niet waarschijnlijk is dat dit een belangrijke verklaring is voor het verschil in effect.

Indirecte vergelijking ibrutinib versus chloorambucil + anti CD20 (tabel 3)
Er was een groot verschil in mediane PFS van de controlearmen (chloorambucil als *common comparator*) tussen de drie studies: 18,1, 11,2 en 13,1 maanden in RESONATE-2, CLL11 resp. COMPLEMENT 1 op basis van de onafhankelijke, centrale beoordeling. Voor algehele overleving overlapten de betrouwbaarheidsintervallen grotendeels van de hazard ratio's van de vier vergelijkingen (ibrutinib, obinutuzumab + chloorambucil, ofatumumab + chloorambucil en rituximab + chloorambucil, allen vergeleken met chloorambucil monotherapie), hoewel de puntschattingen wel uiteenlopen. De mediane overleving was echter in geen van de studies en voor geen van de behandelingen nog bereikt. Daarbij komt dat in zowel CLL11 als RESONATE-2, maar niet in COMPLEMENT 1 crossover was toegestaan. Na een mediane follow-up van 18,4 maanden werd 24% van de patiënten al behandeld met ibrutinib (na complete behandeling met 12 cycli chloorambucil), na mediaan 29 maanden was dit 41%. Behalve crossover is vertekening van de algehele overleving ook mogelijk doordat patiënten mogelijk een reguliere tweedelijnsbehandeling met ibrutinib hebben kunnen krijgen. De effectschatting op overleving zijn bovendien, gezien het beperkte aantal patiënten dat was overleden, nog immatuur.

Bij een indirecte vergelijking wordt (bij een *common comparator*) de controlearm van de losse studies gebruikt om het behandeleffect van de twee andere armen ten opzichte van elkaar in te schatten. Een dergelijke vergelijking is altijd slechts beperkt valide en dan alleen indien de verschillende studies sterk overeenkomen qua design, follow-up en inclusie, omdat de resultaten van die vergelijking anders

[A] Uitgaande van 70 kg lichaamsgewicht of 170 cm lengte

vertekend kunnen zijn. Een verschil in (absolute) uitkomsten op primaire uitkomstmaten, of in incidenties ongunstige effecten, in de controlearmen tussen de studies wijst erop dat er cruciale verschillen zijn tussen de studies. Daarvan is hier nu sprake. We concluderen daarom dat een vergelijking tussen ibrutinib en chloorambucil+anti-CD20 niet valide is. Een verdere beoordeling van de kwaliteit van het bewijs en de uitkomsten van de vergelijking (middels GRADE) van ibrutinib versus chloorambucil+anti-CD20 is daarom niet aan de orde.

Ibrutinib versus chloorambucil monotherapie (bij patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20; tabel 4)
In RESONATE-2 is ibrutinib direct vergeleken met chloorambucil monotherapie. De mediane follow-up was 18,4 maanden. Op basis van de onafhankelijke beoordeling was de mediane PFS bij patiënten behandeld met ibrutinib nog niet bereikt. Patiënten behandeld met chloorambucil hadden een mediane PFS van 18,9 maanden (95% BI: 14,1-22,0). De hazard ratio voor het relatieve verschil tussen beide armen was 0,16 (95% BI: 0,09-0,28). Mediane OS was in beide armen nog niet bereikt. Bij de huidige follow-up waren er 3 (2,2%) sterfgevallen bij behandeling met ibrutinib en 17 (12,8%) met chloorambucil met een HR voor OS van 0,16 (0,05-0,56). In tabel 4 is de beoordeling van de kwaliteit van bewijs voor deze vergelijking opgenomen.

Discussie
Omdat er geen studies zijn waarbij ibrutinib is vergeleken bij *fitte* CLL-patiënten met de combinatie fludarabine/cyclofosfamide/rituximab, is er onvoldoende bewijs om een conclusie te kunnen trekken over de therapeutische waarde van ibrutinib bij deze patiënten.

Ten aanzien van *niet fitte* patiënten is een indirecte vergelijking tussen ibrutinib en chloorambucil+anti-CD20 niet valide vanwege het grote verschil in uitkomsten op PFS tussen de controlearmen van de verschillende studies.

De relatief lange progressievrije overleving in de controlearm in RESONATE-2 in vergelijking met de andere geïncludeerde studies kan door een aantal factoren verklaard worden. Mogelijk waren de patiënten in RESONATE-2 fitter: er was een verschil in aantal en ernst van comorbiditeiten uitgedrukt in CIRS-score (lager in de ibrutinib-studie). Er zijn weliswaar niet dezelfde prognostische stadiëringsmethoden gebruikt, maar er lijken wat dat betreft geen grote verschillen te zijn tussen de studies. De dosering van chloorambucil verschilde enigszins tussen de studies in termen van aantal geplande cycli en dosering. Aangetoond is dat langer dan 6 cycli chloorambucil geen betere uitkomsten had dan bij behandeling langer dan 6 cycli.[18] In de HOVON-richtlijn wordt een streven van 6 cycli chloorambucil aangeraden, maar is de dosering (equivalent van) 129 mg per cyclus.[3] Mogelijk is daardoor, ten opzichte van het Nederlandse voorkeursschema, chloorambucil in CLL11 iets ondergedoseerd maar in RESONATE-2 en COMPLEMENT 1 enigszins overgedoseerd. Het is niet duidelijk in hoeverre de verschillen in doseringsintensiteit of verschillen in toedieningsschema's de effecten hebben beïnvloed. In enkelarmige fase 2-studies liep de effectiviteit behaald met rituximab+chloorambucil sterk uiteen (PFS tussen de 15 en 35 maanden), mogelijk door een verschil in chloorambucilschema's.[11,18,21]

In CLL11 en COMPLEMENT 1, maar niet RESONATE-2 zijn patiënten geïncludeerd met een 17p-deletie (waarvan de prognose slechter is), maar dit was maar een beperkt deel van de studiepopulatie. De invloed hiervan lijkt dus ook beperkt. Wanneer PFS door de onderzoekers is gemeten, in plaats van door de onafhankelijke, geblindeerde commissie, is de mediane PFS in de chloorambucilarm in RESONATE-2 wel iets korter (15,2 maanden na 28 maanden follow-up). Het

verschil, met name in vergelijking met obinutuzumab in CLL11, blijft echter erg groot (in CLL11 waren er nauwelijks verschillen tussen de investigator en de onafhankelijke bepaling van PFS). Ook overlappen de betrouwbaarheidsintervallen rondom de mediane PFS van de chloorambucilarmen van RESONATE-2 en COMPLEMENT 1 nauwelijks, wat een relevant verschil impliceert. Concluderend is een valide (indirecte) vergelijking nodig om de therapeutische waarde van ibrutinib in vergelijking met chloorambucil+anti-CD20 te kunnen bepalen.

Een vergelijking tussen ibrutinib en chloorambucil monotherapie is, volgens de HOVON-richtlijn, aan de orde bij patiënten waarbij beperken van toxiciteit de grootste prioriteit heeft en dus toevoeging van anti-CD20 meer nadelen dan voordelen voor de patiënt heeft. Met betrekking tot de geïncludeerde patiënten in RESONATE-2 lijkt de studiepopulatie niet goed aan te sluiten op die patiëntengroep, omdat deze patiënten vooral 'minder fit' (d.w.z. WHO 0-1) waren. De vraag is of de uitkomsten extrapoleerbaar zijn naar patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20. Mede vanwege de onzekerheid daarover is de kwaliteit van het bewijs voor een klinisch relevant effect voor ibrutinib in vergelijking met chloorambucil monotherapie, bij die patiëntengroep, laag (tabel 3).

Wel is er een niet-geprespecificeerde subgroepanalyse beschikbaar, op basis van een niet gepubliceerd clinical study report, over de patiënten in RESONATE-2 die een CIRS-score > 6 òf een creatinineklaring van <60 mL/min hebben, bij een follow-up van 18 maanden (n=90 in beide armen). Mogelijk zijn dit iets minder fitte patiënten (meer comorbiditeit) in vergelijking met de ITT-populatie. Mediane PFS op basis van onafhankelijke, centrale beoordeling was niet bereikt in de ibrutinib-arm en was 18,9 maanden in de chloorambucil-arm (95% BI: 11,9-22,1; HR: 0,16; 95% BI: 0,08-0,31). Deze verschilt dus niet veel van PFS zoals gevonden in de ITT-populatie. Overigens lijkt ook in alle andere onderzochte subgroepen het effect van ibrutinib versus chloorambucil vergelijkbaar met de ITT-populatie. 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.

Gezien de relatief grote effecten van ibrutinib vergeleken met chloorambucil, de consistentie van die effecten in de subgroepen inclusief hoogrisicogroepen (zoals ongemuteerd IGHV of een 11q-deletie) is er, ondanks de lage kwaliteit van bewijs, een plek voor ibrutinib in de behandeling bij patiënten die niet voor behandeling met anti-CD20 in aanmerking komen op basis van contra-indicaties of bij patiënten waarbij toevoeging van anti-CD20 aan chloorambucil meer nadelen dan voordelen biedt.

Ongunstige effecten

De meest voorkomende en ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan een behandeling met ibrutinib, obinutuzumab+chloorambucil en ofatumumab+chloorambucil zijn opgenomen in tabel 5.

In RESONATE-2 staakten meer patiënten de behandeling met chloorambucil als gevolg van ongunstige effecten (23%) dan in CLL11 (15%) en COMPLEMENT 1 (14%). Ibrutinib werd gestaakt bij 10% van de patiënten als gevolg van ongunstige effecten, bij obinutuzumab+chloorambucil staakte 20% van de patiënten ten minste één van deze behandelingen, vergeleken met 14% bij rituximab+chloorambucil en 13% bij ofatumumab+chloorambucil.

De incidentie ongunstige effecten graad 3 of hoger was 66% en 52% voor ibrutinib resp. chloorambucil;[14] 69%, 53% en 47% voor chloorambucil+obinutuzumab,

chloorambucil+rituximab resp. chloorambucil en 60% en 45% voor chloorambucil+ofatumumab resp. chloorambucil.

Discussie
Zowel bij ibrutinib, obinutuzumab+chloorambucil, rituximab+chloorambucil als ofatumumab+chloorambucil is frequent sprake van beenmergsuppressie. Ook komen infecties vaak voor. Toepassing van een anti-CD20-anitlichaam kan tot infusiegerelateerde reacties leiden, wat niet optreedt bij behandeling met ibrutinib. Behandeling met chloorambucil leidt tot verhoogde kans op benigne en maligne neoplasmata.[22] De beschikbare gegevens wijzen op een vergelijkbare incidentie graad 3 of hogere ongunstige effecten bij ibrutinib vergeleken met chloorambucil+anti-CD20, maar mogelijk staakten iets minder patiënten de behandeling met ibrutinib vergeleken met een behandeling met chloorambucil+anti-CD20. Een vergelijking tussen ibrutinib en de chloorambucil+anti-CD20-combinaties is echter niet goed mogelijk vanwege gebrek aan gerandomiseerde studiegegevens. Een evident voordeel van ibrutinib in vergelijking met anti-CD20 is dat infusiegerelateerde reacties niet optreden. Lange termijn gegevens over de veiligheid van ibrutinib ontbreken vooralsnog.

In vergelijking met chloorambucil monotherapie leidt ibrutinib vaker tot graad 3-5 ongunstige effecten, maar staken minder patiënten de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. Het is onzeker of het vaker optreden van graad 3-5 ongunstige effecten bij ibrutinib in vergelijking met chloorambucil monotherapie klinisch relevant is, omdat het betrouwbaarheidsinterval breed is (tabel 3). Samengenomen met de bevinding dat minder patiënten de behandeling staken met ibrutinib dan met chloorambucil wijst dit erop dat de ongunstige effecten van ibrutinib in de praktijk hanteerbaar zijn. Daarbij moet worden opgemerkt dat de onderzochte patiëntenpopulatie fitter is dan die waarvoor in de praktijk een plaats is voor chloorambucil monotherapie (patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20). Het is daarom onduidelijk in hoeverre de gevonden effecten representatief zijn voor een niet fitte populatie.

Tabel 3: Indirecte vergelijking gunstige effecten van ibrutinib vergeleken met chloorambucil+obinutuzumab, chloorambucil+rituximab en chloorambucil+ofatumumab bij niet-fitte patiënten met chronische lymfatische leukemie

	Burger et al. (2015): RESONATE-2[14,17] *Follow-up: 18,4 maanden mediaan*		*Goede et al. (2014): CLL11*[15,18,19] *Follow-up: 22,8 maanden mediaan*			*Hillmen et al. (2015): COMPLEMENT 1*[16,20] *Follow-up: 28,9 maanden mediaan*	
	ibrutinib *(n = 136)*	*chloorambucil* *(n = 133)*	*chloorambucil + obinutuzumab* *(n = 238)*	*chloorambucil + rituximab* *(n = 233)*	*chloorambucil* *(n = 118)*	*chloorambucil + ofatumumab* *(n = 221)*	*chloorambucil* *(n = 226)*
Progressievrije overleving							
HR (95% BI) p-waarde	0,16 (0,09-0,28) <0,001		vs chloorambucil: 0,19 (0,14-0,27) <0,0001	vs chloorambucil: 0,46 (0,35-0,61) <0,0001		0,57 (0,45-0,72) < 0,0001	
Mediaan, mnd (95% BI)*	niet bereikt	18,9 (14,1-22,0)[#]	27,2 (niet bekend)	16,1 (niet bekend)	11,2 (niet bekend)	22,4 (19,0-25,2)	13,1 (10,6-13,8)
Algehele overleving							
HR (95% BI) p-waarde	0,16 (0,05-0,56) [##] <0,001		vs chloorambucil: 0,47 (0,29-0,76)** 0,0014	vs chloorambucil: 0,60 (0,38-0,94)** 0,024		0,91 (0,57-1,43) 0,666	
n/N (%)	3/136 (2%)	17/133 (13%)	37/238 (16%)	44/233 (19%)	34/118 (29%)	34/221 (15%)	40/226 (18%)
mediaan, mnd	niet bereikt	niet bereikt	niet bereikt	niet bereikt	niet bereikt	niet bereikt	niet bereikt

Afkortingen: mnd: maanden; HR: hazard ratio; BI: betrouwbaarheidsinterval

* Onafhankelijke, geblindeerde assessment

** Op basis van geüpdate analyse met 11 maanden langere follow-up t.o.v. analyse oorspronkelijke publicatie. Crossover was toegestaan.

[#] Wanneer gemeten door onderzoekers: mediane PFS 15,2 maanden (95% BI: 11,4-21,9) na 28 maanden follow-up

[##] Na 28 maanden follow-up (ongepubliceerde gegevens) waren 11 patiënten (8,1%) uit de ibrutinibarm en 21 patiënten (15,8%) uit de chloorambucilarm overleden (HR: 0,46; 95% BI: 0,22-0,95; p=0,04). Crossover was toegestaan.

Tabel 4: GRADE evidence profile ibrutinib versus chloorambucil monotherapie bij patienten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 (uitgangsvraag)

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	**Studieopzet**	**Risk of bias**	**Inconsistentie**	**Indirect bewijs**	**Onnauw-keurigheid**	**Andere factoren**	**ibrutinib (n=135)**	**chloorambucil (n=132)**	**Relatief (95% CI)**	**Absoluut (95% CI)**		
Progressievrije overleving (follow up: mediaan 18,4 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig [a,b]	niet ernstig	niet gevonden	Mediane PFS maanden (95% BI): nb (nb-nb)	Mediane PFS maanden (95% BI): 18,9 (14,1-22,0)	**HR 0.16** (0.09 tot 0.28)	Verschil mediaan: niet bereikt	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL
Incidentie patienten met graad 3-5 treatment-emerged adverse event												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [b]	ernstig [c]	niet gevonden	89/135 (65.9%)	68/132 (51.5%)	**RR 1.28** (1.04 tot 1.57)	**144 meer per 1.000** (van 21 meer tot 294 meer)	⊕⊕◯◯ LAAG	CRUCIAAL
Incidentie patiënten die de behandeling staken als gevolg van ongunstige effecten												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig [d]	niet gevonden	14/135 (10.4%)	30/132 (22.7%)	**RR 0.45** (0.25 tot 0.82)	**125 minder per 1.000** (van 41 minder tot 170 minder)	⊕⊕⊕◯ REDELIJK	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio; **nb:** niet bereikt

a. PFS is een surrogaatuitkomstmaat

b. De patiëntenpopulatie omvat voor het grootste deel 'minder fitte' patienten, terwijl in de richtlijn de plaats voor chloorambucil monotherapie beperkt is tot niet-fitte patienten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20

c. Het betrouwbaarheidsinterval omvat zowel een niet klinisch relevant verschil als een klinisch relevant verschil in graad 3-5 ongunstige effecten

d. Het betrouwbaarheidsinterval is breed en omvat mogelijk een niet klinisch relevant verschil

Tabel 5: Ongunstige effecten van ibrutinib vergeleken met obinutuzumab+chloorambucil, rituximab+chloorambucil, ofatumumab+chloorambucil en chloorambucil monotherapie bij patiënten met chronische lymfatische leukemie[12,18,23-25]

	ibrutinib	*chloorambucil+obinutuzumab*	*chloorambucil + rituximab*[18]	*chloorambucil+ofatumumab*	*chloorambucil*[18,22]
meest frequent (incidentie>10%)	Pneumonie, bovenste luchtweginfectie, sinusitis, huidinfectie. Neutropenie, trombocytopenie. Hoofdpijn. Hemorragie, blauwe plek. Diarree, braken, stomatitis, nausea, constipatie. Rash. Artralgie, spierspasmen, skeletspierstelselpijn. Pyrexie, perifeer oedeem.	Bovensteluchtweginfectie, sinusitis. Neutropenie, trombocytopenie, anemie. Hoesten. Diarree, obstipatie. Atralgie. Pyrexie, asthenie. Infusiegerelateerde reacties.	Infusiegerelateerde reacties. Neutropenie, anemie. Misselijkheid. Infecties.	Infectie van de lagere luchtwegen, waaronder pneumonie, infectie van de bovenste luchtwegen. Neutropenie, anemie. Misselijkheid. Rash. Pyrexie. Infusiegerelateerde reacties.	Leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, pancytopenie of beenmergremming.
ernstig (incidentie >1% en ≥ graad 3)	Sepsis, infecties. Neutropenie, trombocytopenie, febriele neutropenie. Hyperurikemie. Atriumfibrilleren. Hypertensie. Diarree. Rash. Skeletspierstelselpijn. Pyrexie.	Infecties. Plaveiselcelcarcinoma van de huid. Neutropenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie. Tumorlysissyndroom. Hypertensie. Diarree.	Infusiegerelateerde reacties. Neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie. Infecties.	Infusiegerelateerde reacties. Infecties, sepsis. Neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie. Rash. Hypertensie. Respiratoire insufficiëntie.	Benigne of maligne neoplasmata. Neutropenie. Infecties.

3.3 Ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak

Ervaring en gebruiksgemak

De ervaring met Ibrutinib is weergegeven in tabel 6, het gebruiksgemak in tabel 7.

Tabel 6: Ervaring met ibrutinib vergeleken met chloorambucil, rituximab, obinutuzumab en ofatumumab

	ibrutinib	*chloorambucil*	*rituximab*	*obinutuzumab*	*ofatumumab*
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (2014)[12]			X (2014)	
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren					X (2010)
ruim: > 10 jaar op de markt		X (1968)	X (2009)		

Tabel 7: Gebruiksgemak van ibrutinib vergeleken met chloorambucil, rituximab, obinutuzumab en ofatumumab

	ibrutinib	*chloorambucil*	*rituximab*	*obinutuzumab*	*ofatumumab*
Toedieningswijze	oraal	oraal	i.v.	i.v.	i.v.
Toedieningsfrequentie	1dd tot aan progressie[3,12]	1dd op dag 1-7 van 28-daagse cyclus gedurende 6 cycli[3]	dag 1 a 4 weken[3]	cyclus 1: dag 1 en 2, daarna dag 8 en 15, cyclus 2-6 a 4 weken[3]	dag 8 a 4 weken (12 cycli)[3]

Toepasbaarheid

Contra-indicaties

Gebruik van middelen die Sint-Janskruid bevatten is gecontra-indiceerd bij gebruik van ibrutinib. Gebruik van chloorambucil in gecontra-indiceerd bij borstvoeding. Rituximab is gecontra-indiceerd bij actieve, ernstige infecties en ernstig immuungecompromiteerde patiënten.

Specifieke groepen

Ibrutinib wordt niet aangeraden voor patiënten met leverinsufficiëntie Child-Pugh klasse C. Dosisaanpassing is nodig bij patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A of B). Ibrutinib mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Vrouwen moeten voorkomen zwanger te worden tot drie maanden na gebruik van ibrutinib.

Dosisaanpassing van chloorambucil dient te worden overwogen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Rituximab, obinutuzumab en ofatumumab zijn mogen niet worden gebruikt bij zwangere vrouwen, en vruchtbare vrouwen moeten tot 12-18 maanden na gebruik anticonceptie gebruiken. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven tot 12-18 maanden na gebruik.

Interacties

Gelijktijdig gebruik van ibrutinib met geneesmiddelen die CYP3A4 sterk of matig

remmen kunnen de blootstelling aan ibrutinib verhogen en dienen te worden vermeden. Oraal toegediende substraten van P-gp of BCRP met een smalle therapeutische range moeten ten minste 6 uur voor of na ibrutinib worden ingenomen.

Bij gebruik van rituximab, obinutuzumab en chloorambucil worden vaccinaties met levende vaccins ontraden. Bij ofatumumab dienen (alle) vaccinaties te worden vermeden.

Waarschuwingen en voorzorgen
Bij ibrutinib zijn er voorvallen van hemorragie geweest (enkele fataal). Warfarine of andere vitamine K-antagonisten dienen niet gelijktijdig met ibrutinib te worden toegediend. Voorzichtigheid is nodig als er een behandeling met anticoagulantia of plaatjesremmende middelen nodig is of is ingesteld. Ibrutinib dient ten minste 3 tot 7 dagen voor en na een operatie te worden onderbroken afhankelijk van het bloedingsrisico. Iedere maand dient een complete bloedtelling te worden uitgevoerd. Monitor patiënten op longklachten die kunnen duiden op interstitiële longziekte. Zorg voor periodieke klinische controle op atriumfibrilleren bij alle patiënten. Patiënten dienen te worden gemonitord op het optreden van niet-melanome huidkanker. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van ibrutinib bij patiënten met een verkort QT-interval.

Bij gebruik van chloorambucil dient het bloedbeeld regelmatig te worden gecontroleerd. Chloorambucil kan beter niet worden gebruikt bij patiënten die recentelijk zijn behandeld met radiotherapie of andere cytotoxische stoffen. Acute secundaire hematologische maligniteiten (in het bijzonder leukemie en myelodysplastisch syndroom) zijn gemeld, met name na langdurige behandeling. Gedurende de behandeling dienen doeltreffende maatregelen te worden genomen ter vermijding van hyperurikemie en het risico van uraatnefropathie.

Bij gebruik van rituximab, obinutuzumab en ofatumumab moeten mitigerende maatregelen worden gevolgd ter voorkoming van infusiegerelateerde reacties. Nauwgezette monitoring bij patiënten met bestaande hart- en longaandoeningen is nodig. Ook is nauwgezette monitoring op tombocytopenie, neutropenie (en eventuele bijkomende infectie) nodig. Er moet rekening worden gehouden met een PML-diagnose bij alle patiënten met nieuwe symptomen van, of veranderingen in pre-existerende neurologische manifestaties.

3.3.1 *Conclusie*
Het gebruiksgemak van ibrutinib is groter dan dat van een combinatie met chloorambucil+anti-CD20, omdat anti-CD20 i.v. wordt toegediend, maar de toedieningsfrequentie van anti-CD20 is, na de eerste cyclus, beperkt (maandelijks). De ervaring met chloorambucil is het grootst. De ervaring met ibrutinib en obinutuzumab is beperkter dan die met ofatumumab en rituximab.
Verschillen in toepasbaarheid zijn onder andere beperkingen ten aanzien van leverfunctiestoornissen bij ibrutinib en infusiegerelateerde reacties en beperkingen bij hart- en longaandoeningen bij gebruik van anti-CD20. Samengenomen heeft ibrutinib een enigszins bredere toepasbaarheid dan behandeling met chloorambucil+anti-CD20.

3.4 Eindconclusie therapeutische waarde

Ibrutinib heeft 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 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.

4 Stand van de wetenschap en praktijk

Ibrutinib, bij de eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie bij patiënten die geen del(17p) of *TP53*-mutatie hebben, voldoet alleen aan de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten bij wie toepassing van anti-CD20 gecontra-indiceerd is of meer nadelen biedt dan voordelen voor de patiënt.

5 Literatuur

1. Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Chronische lymfatische leukemie. 2017. via http://www.hematologienederland.nl/chronisch-lymfatische-leukemie.

2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:v78-v84.

3. HOVON. Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie. 2016. via http://www.hovon.nl/upload/Richtlijn-CLL-HOVON_07sep2016.pdf.

4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-56.

5. Dighiero G, Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukaemia. Lancet 2008;371:1017-29.

6. IKNL. Cijfers over kanker. 2016. via www.cijfersoverkanker.nl.

7. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2010;376:1164-74.

8. Damle RN, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94:1840-7.

9. de G, V, Beckerman H, Lankhorst GJ, et al. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. J Clin Epidemiol 2003;56:221-9.

10. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. appendix 6: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online September 2016 (http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies). Ann Oncol 2016;27:v143-v144.

11. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. J Clin Oncol 2014;32:1236-41.

12. EMA. SPC ibrutinib. 2016. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf.

13. Zorginstituut Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie). 2015. via https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2015/1501-beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk/Beoordeling+stand+van+de+wetenschap+en+praktijk.pdf.

14. EMA. EPAR ibrutinib. 2016. via

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003791/WC500208430.pdf.

15. EMA. EPAR obinutuzumab. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002799/WC500171596.pdf.

16. EMA. EPAR ofatumumab. 2014. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001131/WC500170807.pdf.

17. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2015;373:2425-37.

18. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014;370:1101-10.

19. Goede V, Fischer K, Engelke A, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. Leukemia 2015;29:1602-4.

20. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet 2015;385:1873-83.

21. Foa R, Del G, I, Cuneo A, et al. Chlorambucil plus rituximab with or without maintenance rituximab as first-line treatment for elderly chronic lymphocytic leukemia patients. Am J Hematol 2014;89:480-6.

22. CBG. SPC chloorambucil. 2014. via http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h00256.pdf.

23. EMA. SPC ofatumumab. 2016.

24. EMA. SPC obinutuzumab. 2016. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf.

25. EMA. SPC rituximab. 2016. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf.

26. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol 2016;17:200-11.

27. Else M, Wade R, Oscier D, et al. The long-term outcome of patients in the LRF CLL4 trial: the effect of salvage treatment and biological markers in those surviving 10 years. Br J Haematol 2016;172:228-37.

28. Hallek M, Kay NE, Osterborg A, et al. The HELIOS trial protocol: a phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in

relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Future Oncol 2015;11:51-9.

29. De JJ, Sukbuntherng J, Skee D, et al. The effect of food on the pharmacokinetics of oral ibrutinib in healthy participants and patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer Chemother Pharmacol 2015;75:907-16.

30. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med 2014;371:213-23.

31. Langerbeins P, Bahlo J, Rhein C, et al. The CLL12 trial protocol: a placebo-controlled double-blind Phase III study of ibrutinib in the treatment of early-stage chronic lymphocytic leukemia patients with risk of early disease progression. Future Oncol 2015;11:1895-903.

32. Smith DD, Goldstein L, Cheng M, et al. Modeling absolute lymphocyte counts after treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib. Ann Hematol 2015;94:249-56.

33. Lee HZ, Miller BW, Kwitkowski VE, et al. U.S. Food and drug administration approval: obinutuzumab in combination with chlorambucil for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Clin Cancer Res 2014;20:3902-7.

34. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009;27:4378-84.

35. Gritti G, Reda G, Maura F, et al. Low dose alemtuzumab in patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2012;53:424-9.

36. Marostica E, Sukbuntherng J, Loury D, et al. Population pharmacokinetic model of ibrutinib, a Bruton tyrosine kinase inhibitor, in patients with B cell malignancies. Cancer Chemother Pharmacol 2015;75:111-21.

37. de VR, Smit JW, Hellemans P, et al. Stable isotope-labelled intravenous microdose for absolute bioavailability and effect of grapefruit juice on ibrutinib in healthy adults. Br J Clin Pharmacol 2016;81:235-45.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	**Type onderzoek, follow-up duur**	**Patiëntkenmerken**	**Interventie en vergelijkende behandeling**	**Relevante uitkomstmaten**
Burger, 2015[14,17] 'RESONATE-2'	Multicenter RCT, open label, fase 3 Mediane follow-up: 18,4 maanden	Patiënten met niet eerder behandelde CLL of SLL, zonder del(17p13.1) ≥ 65 jaar, ECOG 0-2 Adequaat lever- en nierfunctioneren Neutrofielen ≥1000/mm^3, bloedplaatjes ≥50000/mm^3,	Ibrutinib (n=136) 420 mg 1dd Vs Chloorambucil (n=133) Max. 12 cycli, 0,5-0,8 mg/kg op dag 1 en 15 van 28-daagse cyclus = 70-112 mg per cyclus* Crossover toegestaan	Primair: PFS, bepaald door onafhankelijke review, volgens iwCLL-werkgroepcriteria Secundair: overall survival, respons, veiligheid

Goede, 2014[18,19] 'CLL11'	Multicenter RCT, open label, fase 3 Mediane follow-up: 22,8 maanden	Volwassen patiënten met niet eerder behandelde CLL die volgens iwCLL in aanmerking komen voor behandeling (bv. Binet C of symptomatische ziekte), bepaald middels centrale screening. CIRS > 6, creatinineklaring 30-69 ml/min. Levensverwachting > 6 maanden.	Stage 1: (1:2:2) Chloorambucil (n=118) Vs Chloorambucil + rituximab (n=233) Vs Chloorambucil + obinutuzumab (n=238) Stage 2: (additionele inclusie) Chloorambucil + rituximab (n=330) Vs Chloorambucil + obinutuzumab (n=333) 6 cycli (van 28 dagen) Chloorambucil: 0,5 mg/kg op dag 1 en 15 (oraal) = 70 mg per cyclus* Obinutuzumab: 1000 mg op dag 1, 8 en 15 (cyclus 1) en dag 1 (cyclus 2-6) Rituximab: 375 mg/m^2 dag 1 (cyclus 1) en 500 mg/m^2 dag 1 (cyclus 2-6) Crossover toegestaan	Primair: PFS, bepaald door lokale onderzoekers Secundair: PFS (onafhankelijke centrale review), respons, overall survival, patiënt-gerapporteerde uitkomsten en veiligheid
Hillmen, 2015[16,20] 'COMPLEMENT 1'	Multicenter RCT, open label, fase 3 Mediane follow-up: 28,9 maanden	Patiënten met niet eerder behandelde CLL met een behandelindicatie maar die niet in aanmerking komen voor behandeling met fludarabine-bevattende therapie. ECOG 0-2.	Ofatumumab + Chloorambucil (n=221) 300 mg (dag 1) en 1000 mg (dag 7) van cyclus 1 en 1000 mg op alleen dag 1 van volgende cycli Vs Chloorambucil (n=226) 10 mg/m^2 oraal (1dd) op dag 1-7 van 28-daagse cyclus = 129 mg per cyclus* Max 12 cycli Crossover niet toegestaan	Primair: PFS Secundair: OS, KvL, veiligheid

* Uitgaande van 70 kg lichaamsgewicht of 170 cm lengte

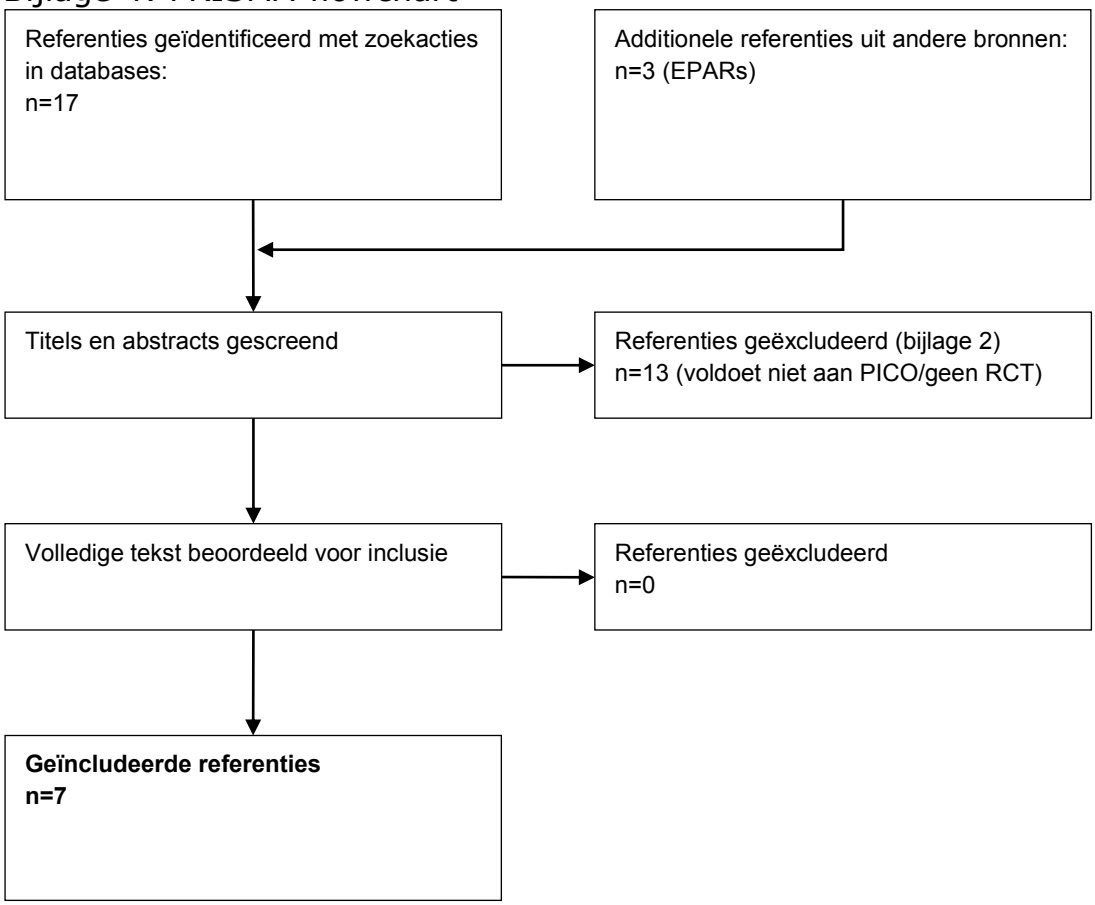
Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	**Reden van exclusie**
Chanan-Khan, 2016[26]	Voldoet niet aan PICO
Else, 2016[27]	Geen RCT
Hallek, 2015[28]	Studieprotocol
De Jong, 2015[29]	Onderzoek in gezonde proefpersonen
Byrd, 2014[30]	Tweedelijnsbehandeling
Langerbeins, 2015[31]	Studieprotocol
Smith, 2015[32]	Geen RCT
Lee, 2014[33]	FDA beoordeling
Foà, 2014[21]	Voldoet niet aan PICO
Knauf, 2012[34]	Voldoet niet aan PICO
Gritti, 2012[35]	Voldoet niet aan PICO
Marostica, 2015[36]	Geen RCT
De Vries, 2016[37]	Geen RCT

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	**Datum**	**Titel**
EMA[12]	2016	Samenvatting van de productkenmerken ibrutinib
EMA[14]	2016	European Public Assessment Report (EPAR) ibrutinib
EMA[25]	2016	Samenvatting van de productkenmerken rituximab
EMA[24]	2016	Samenvatting van de productkenmerken obinutuzumab
EMA[15]	2014	European Public Assessment Report (EPAR) obinutuzumab
EMA[23]	2016	Samenvatting van de productkenmerken ofatumumab
EMA[16]	2014	European Public Assessment Report (EPAR) ofatumumab
CBG[22]	2014	Samenvatting van de productkenmerken chloorambucil
HOVON[3]	2016	Richtlijn chronische lymfatische leukemie
ESMO[2,10]	2015 (update 2016)	Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Bijlage 4: PRISMA-flowchart



Bijlage 5: Baselinekarakteristieken

	RESONATE-2[17]		**CLL11[18]**			**COMPLEMENT 1[20]**	
	Ibr	Chl	Chl+Obi	Chl+Rtx	Chl	Chlr+Ofa	Chl
Leeftijd (mediaan, jaar)	73	72	74	73	72	69	70
ECOG Performance status			Mediaan: 1	Mediaan: 1	Mediaan: 1		
0	44%	41%	?	?	?	39%	38%
1	48%	50%	?	?	?	53%	54%
2	8%	9%	?	?	?	8%	8%
Diagnose							
CLL	90%	95%	100%	100%	100%	100%	100%
SLL	10%	5%	0%	0%	0%	0%	0%
Rai III /IV	44%	47%	?	?	?	?	?
Binet							
A	?	?	23%	21%	20%	35%	31%
B	?	?	41%	43%	42%	53%	54%
C	?	?	36%	36%	37%	32%	31%
Del(11q)	21%	19%	16%	19%	15%	19%	11%
Del(17p)	0%	0%	8%	5%	10%	5%	8%
Del(13q)	?	?	29%	28%	33%	?	?
Ongemuteerd IGHV	43%	45%	61%	62%	59%	57%	56%
CIRS	>6: 31%	>6: 33%	Mediaan: 8 > 6: 75%	Mediaan: 8 > 6: 72%	Mediaan: 8 >6: 78%	Mediaan: 9	Mediaan: 8
Creatinineklaring (ml/min)	<60: 44%	<60: 50%	<70: 25%	<70: 27%	<70: 21%	<70: 45%	<70: 51%
β_2-microglobuline (>3,5 mg/mL)	62%	67%	32%	35%	39%	71%	78%

Afkortingen: Ibr: ibrutinib; Chl: chloorambucil; Obi: obinutuzumab; Rtx: rituximab; Ofa: ofatumumab; CIRS: cumulative illness risk score

Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van ibrutinib (Imbruvica®) bij de behandeling van chronische lymfatische leukemie (patiënten zonder 17p of TP53 mutaties)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 1 mei 2017
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2016127769
Volgnummer	2017004112

Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Janssen

Inhoud

Colofon—1

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

2 Uitgangspunten—7
2.1 Aantal patiënten—7
2.2 Substitutie—11
2.3 Kosten per patiënt per jaar—11
2.4 Aannames—12

3 Budget impact analyse—13

4 Conclusie—17

5 Referenties—19

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor ibrutinib (Imbruvica®) voor de behandeling van 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 in eerste instantie uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft geadviseerd, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Bovendien zal er een schatting worden gemaakt van de budget impact van toekomstige indicatie-uitbreidingen. Getoetst wordt of deze geschatte kosten het kostencriterium van €2,5 miljoen per jaar overschrijden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Ibrutinib (Imbruvica®) is geregistreerd:[1]

- als monotherapie of in combinatie met bendamustine en rituximab (BR) voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad.
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) als eerstelijnsbehandeling in aanwezigheid van een 17p-deletie of TP53-mutatie.
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair mantelcellymfoom (MCL).
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met Waldenströms macroglobulinemie (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of als eerstelijnsbehandeling bij patiënten voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is.

Recentelijk is ibrutinib aanvullend geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder zijn behandeld. Voor deze indicatie is het middel sinds april 2016 in de sluis opgenomen.

Deze budget impact analyse is opgesteld vanuit verschillende doelstellingen:

a) het in kaart brengen van de verwachte budget impact van de meest recente indicatie-uitbreiding: toepassing van ibrutinib bij CLL patiënten in de eerste lijn – hierbij wordt uitgegaan van de beperkte inzet zoals aangegeven door de beroepsgroep (hoofdscenario)
b) het in kaart brengen van de budget impact van toepassing van ibrutinib bij de gehele (nieuw) geregistreerde indicatie (alle patiënten met CLL)
c) Het in kaart brengen van de budget impact van toepassing van ibrutinib bij toekomstige indicaties (periode 2017-2019).

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De beroepsgroep HOVON ziet op dit moment een (extra) plek voor behandeling met ibrutinib bij niet-fitte patiënten met CLL die anders met chloorambucil monotherapie behandeld zouden worden. Dit is slechts een zeer kleine patiëntgroep omdat de voorkeur bij niet-fitte patiënten met CLL uitgaat naar de combinatie chloorambucil plus een monoklonale anti-CD20. Wanneer patiënten een contra-indicatie hebben

voor een monoklonale anti-CD20, of de voordelen hiervan wegen niet redelijkerwijs op tegen de nadelen, dan wordt er behandeld met chloorambucil monotherapie. Alleen voor deze patiëntgroep ziet de beroepsgroep nu een aanvullende plaats voor ibrutinib.

Op dit moment lopen er diverse studies die de effectiviteit en veiligheid van ibrutinib bij fitte & minder fitte CLL patiënten onderzoeken.[2] Ook lopen er studies naar de inzet van ibrutinib bij patiënten met mantelcellymfoom (nu ook in de eerste lijn; MCL), diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL), folliculair lymfoom (FL) en marginaal zone lymfoom geassocieerd lymfoom (MZL). Zie tabel 1 voor een overzicht van de verwachtte tijdslijnen van deze nieuwe indicaties – zoals gerapporteerd door de aanvrager. Hoewel het nog onzeker is wat de uitkomsten zijn van deze klinische studies, heeft de minister het Zorginstituut toch verzocht om een inschatting te maken van de budget impact van deze toekomstige indicaties.

Tabel 1: Tijdslijnen van nieuwe indicaties van ibrutinib, zoals gecommuniceerd door de aanvrager.

Indicatie	Verwachte (EMA) goedkeuring
MCL eerstelijn	Q2 2018
DLBCL (eerstelijn)	Q2 2018
FL & MZL	Q1 2019
CLL uitbreiding eerstelijn	**Q1 2019**

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Zoals in de inleiding al wordt aangegeven zullen er 3 scenario's geschetst worden, waarbij wordt uitgegaan van verschillende patiëntenaantallen – dit als reactie op het verzoek van de minister. Hierbij moet opgemerkt worden dat de aanvrager alleen gegevens heeft aangeleverd voor het eerste scenario. De schattingen voor het tweede en derde scenario zijn door het Zorginstituut zelfstandig opgesteld. Doordat er erg weinig gegevens beschikbaar zijn, worden daarbij veel aannames gedaan. Hieruit volgt dat deze schattingen erg onzeker zijn en vooral dienen om een globaal beeld te geven van de toekomstige budget impact.
Scenario 1: Ibrutinib bij oudere, niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling met een monoklonale anti CD-20 (indicatie-uitbreiding volgens de HOVON).
Op de website www.kanker.nl staat aangegeven dat het aantal patiënten met CLL de laatste jaren is toegenomen. Zo was de incidentie in het jaar 2000 ruim 700 patiënten, en ligt dit aantal in 2013 op iets minder dan 900 patiënten. CLL komt vooral voor in de leeftijd 55-85 jaar. De aanvrager geeft aan dat de beroepsgroep (HOVON) heeft vastgesteld dat ongeveer 1/3 van de patiënten met CLL hier nooit voor behandeld wordt. Ongeveer 600 patiënten worden dus wel behandeld.

De aanvrager geeft aan dat de beroepsgroep de behandelplaats voor ibrutinib bij CLL patiënten in de 1e lijn op dit moment als volgt ziet: voor patiënten met een contra-indicatie voor een monoklonale anti-CD20, of bij wie de voordelen hiervan niet redelijkerwijs opwegen tegen de nadelen. De beroepsgroep geeft vervolgens aan dat het mogelijk gaat om een groep zeer kwetsbare ouderen. Het is belangrijk om hierbij op te merken dat deze specifieke behandelplaats nog niet is vastgelegd in de CLL richtlijn van de HOVON.[3] In de richtlijn staat wel aangegeven: "Bij patiënten ouder dan 65 jaar kan een individuele afweging worden gemaakt of ibrutinib behandeling een goede mogelijkheid is."

De aanvrager schat in dat het hier gaat om ongeveer 5 à 10 patiënten per jaar. Het Zorginstituut heeft besloten ook een eigen berekening te maken. Deze berekening is onder andere gebaseerd op gegevens uit een document dat is aangeleverd door het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). In dit document staan data uit de PHAROS CLL registratie.[4] In deze registratie zijn Nederlandse CLL patiënten vanaf 18 jaar geïncludeerd in de periode 2004-2010. Het gaat hier niet om een landelijke dekking: alleen de regio's Rotterdam, Amsterdam en Zuid (Noord-Brabant) zijn hierin opgenomen. De registratie bevat data van 1719 nieuw gediagnosticeerde patiënten met CLL in de hierboven genoemde tijdsperiode. In dit document worden de patiënten in 4 leeftijdsgroepen ingedeeld: 18-59 jaar (23%), 60-69 jaar (29%), 70-79 jaar (32%) en ≥ 80 jaar (16%). Per leeftijdsgroep is de mate van fitheid en comorbiditeit aangegeven.

De beroepsgroep lijkt vooral een (aanvullende) plaats te zien voor behandeling met ibrutinib bij oudere patiënten met veel comorbiditeit. De HOVON specificeert geen specifieke leeftijd. Het Zorginstituut heeft besloten om te rekenen met de hierboven genoemde patiëntgroepen vanaf 70 jaar. Vervolgens is er gekeken naar het percentage patiënten met minimaal 2 comorbiditeiten. Dit is in de groep van 70-79 jaar 48% en in de groep van ≥ 80 jaar 53%. Er wordt daarom uitgegaan van ongeveer 50% patiënten met veel comorbiditeit.

Samengenomen: ieder jaar starten ongeveer 600 CLL patiënten met een eerstelijnsbehandeling. Ongeveer 48% van deze patiënten is 70 jaar of ouder. Dit

zijn 288 patiënten. Ongeveer de helft hiervan heeft veel comorbiditeit, dit zijn 144 patiënten. De huidige standaardbehandeling voor deze groep patiënten (niet-fit) is chloorambucil met een monoklonale anti-CD20. Een deel van deze patiënten zal echter niet starten met een monoklonale anti-CD20 om de hierboven genoemde redenen. 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. Deze patiënten komen dus in aanmerking voor ibrutinib. Dit zijn 20% x 144 patiënten = ongeveer 29 patiënten (zie tabel 2) per jaar.

Dit aantal van 29 patiënten ligt een stuk hoger dan de schatting van de aanvrager (maximaal 10), maar zal daarom gezien worden als een hoge schatting. Het maximale aantal patiënten volgens de aanvrager zal gebruikt worden als lage schatting.

Een klein percentage van deze patiënten heeft een 17p-deletie of TP53-mutatie en kwam voorheen ook al in aanmerking voor behandeling met ibrutinib omdat deze indicatie al eerder geregistreerd was.[1] Omdat dit echter zo'n klein percentage betreft (ongeveer 7% van alle patiënten met CLL) is hier geen rekening mee gehouden in de berekening.

Tabel 1: Scenario1: geschatte aantal patiënten met chronische lymfatische leukemie dat volgens de beroepsgroep jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ibrutinib.

	Aantal patiënten
Lage schatting	
Maximale patiëntenaantal volgens aanvrager	**10**
Hoge schatting	
Incidentie CLL volgens www.kanker.nl	900
Waarvan patiënten die starten met een eerstelijnsbehandeling	600
Waarvan patiënten ouder dan 70 jaar (48%)	288
Waarvan patiënten met minimaal 2 comorbiditeiten (50%)	144
Waarvan patiënten met die niet in aanmerking komen voor een monoklonale anti-CD20 (20%) = totaal aantal patiënten	**29**

Scenario 2: Ibrutinib bij alle patiënten met CLL

Momenteel lopen er studies die de toepassing van ibrutinib bij fitte en minder fitte patiënten met CLL onderzoeken. De assumptie wordt hier gedaan dat behandeling met ibrutinib voor al deze patiënten uiteindelijk een meerwaarde krijgt ten opzichte van de standaardbehandeling. Dit betekent dat ibrutinib uiteindelijk mogelijk bij alle patiënten met CLL (fit/minder fit/niet-fit) ingezet kan gaan worden. Zoals hierboven al aangegeven ligt het totale aantal patiënten met CLL dat jaarlijks zal starten met een eerstelijnsbehandeling op ongeveer 600. Er wordt daarom in het tweede scenario dan ook een budget impact schatting gemaakt voor al deze 600 patiënten.

Scenario 3: Ibrutinib bij toekomstige indicatie-uitbreidingen

De komende jaren worden de klinische resultaten verwacht van studies die de effectiviteit van ibrutinib onderzoeken bij patiënten met refractair mantelcellymfoom (MCL; 1e lijn), diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL), folliculair lymfoom (FL) en marginaal zone lymfoom geassocieerd lymfoom (MZL). Ibrutinib wordt hierbij steeds toegevoegd aan de huidige behandeling, en zorgt daarmee dus overal voor meerkosten. Hieronder wordt per indicatie een schatting gemaakt van het aantal patiënten dat per jaar dat in aanmerking komt voor behandeling met ibrutinib.

<u>MCL 1e lijn</u>

In de SHINE studie (fase 3) wordt de effectiviteit en veiligheid van ibrutinib

onderzocht bij nieuw gediagnosticeerde MCL patiënten (vanaf 65 jaar). Ibrutinib plus bendamustine en rituximab (BR) wordt vergeleken met placebo plus BR. Bij patiënten die momenteel behandeld worden met BR zou – bij gebleken effectiviteit - in de toekomst dus ibrutinib toegevoegd kunnen worden.

De incidentie van MCL in Nederland was in 2015 volgens de website van IKNL[5] 187 patiënten waarvan 130 patiënten ouder zijn dan 65 jaar. De standaardbehandeling voor patiënten boven de 65 is immuno-chemotherapie plus rituximab, gevolgd door radio-immunotherapie. Alleen bij patiënten > 65 jaar die niet in aanmerking komen voor chemo-immunotherapie+rituximab beveelt de HOVON toepassing van BR aan.[6] Het is onduidelijk hoe groot dit percentage patiënten is. De enige relevante data die het Zorginstituut kon vinden komt uit een Scandinavische studie uit 2014[8]. Hieruit bleek dat 132 van de 1143 patiënten met MCL geen chemotherapie kregen omdat deze behandeling voor hen waarschijnlijk te intensief zou zijn. Dit is ongeveer 12%. Bij gebrek aan data in de Nederlandse setting, wordt hier van dit percentage uitgegaan. Het geschatte aantal gecompromitteerde patiënten komt daarmee op 12% x 130 = 16 patiënten per jaar.

Het Zorginstituut gaat er vanuit dat er dus ongeveer 16 patiënten met MCL per jaar in aanmerking zullen komen voor behandeling met ibrutinib in de 1e lijn.

DLBCL
In de PHOENIX studie (fase 3) wordt de effectiviteit en veiligheid van ibrutinib onderzocht bij nieuw gediagnosticeerde non-GCB DLBCL patiënten. Ibrutinib plus R-CHOP wordt vergeleken met placebo plus R-CHOP. R-CHOP geldt als standaardbehandeling voor patiënten met DLBCL. Alleen bij zeer kwetsbare patiënten wordt een andere behandeling overwogen. Omdat deze laatste groep in het geval van DLBCL waarschijnlijk zeer weinig patiënten bevat, is gekozen om te rekenen met de totale groep patiënten die in principe in aanmerking komt voor behandeling met ibrutinib + R-CHOP.

De incidentie van DLBCL (en varianten) in Nederland was in 2015 volgens de website van IKNL 1214 patiënten.[5] Er zijn twee hoofdsubtypen DLBCL: het GCB subtype en het non-GCB (ofwel ABC) subtype. Er lijken geen Nederlandse data te zijn omtrent de verdeling van patiënten over de subtypes. In een studie door Mareschal et al.[8] werd gevonden dat 44% van de patiënten het non-GCB subtype had. De aanvrager rapporteert een aandeel van 50 à 60%. In afwezigheid van een doorslaggevende bron, zal hier gerekend worden met 50%. Dit betekent dat er per jaar ongeveer 600 patiënten met DLBCL in aanmerking zouden kunnen komen voor behandeling met ibrutinib.

FL / MZL
In de SELENE studie (fase 3) wordt de effectiviteit en veiligheid van ibrutinib onderzocht bij eerder behandelde indolent non-Hodgkin lymfoom patiënten met de diagnose FL of MZL. Ibrutinib plus BR of R-CHOP wordt vergeleken met placebo plus BR of R-CHOP.

In 2015 kregen in Nederland 436 patiënten de diagnose FL.[5] Behandelopties bij patiënten met FL zijn onder andere radiotherapie en chemotherapie.[9] Hiermee wordt bij ongeveer 50% van de patiënten langdurige ziektevrije overleving bereikt. [9] Soms wordt ook een afwachtend beleid gevoerd. In afwezigheid van meer gedetailleerde gegevens wordt hier uitgegaan van ongeveer 200 patiënten met FL die een tweedelijnsbehandeling zullen starten.

De website van het IKNL rapporteert geen cijfers over de incidentie van MZL. In een

artikel door Joshi et al.[10] wordt genoemd dat de incidentie van MZL ongeveer 5 tot 17% van de totale incidentie van non-hodgkinlymfoom is (2846 patiënten in 2015[5]). Wanneer wordt uitgegaan van 10% komt dit neer op ongeveer 280 patiënten. In een studie door Khalil et al.[11] wordt een incidentie van 18,3 per 1.000.000 persoonsjaren gevonden. Dit zijn ongeveer 310 nieuwe patiënten per jaar. In deze budget impact analyse zal uitgegaan worden van ongeveer 300 nieuwe patiënten per jaar. Dit aantal is overigens veel hoger dan het aantal dat de aanvrager noemt: 1% van het totale aantal patiënten met non-hodgkinlymfoom (er wordt niet aangegeven hoeveel patiënten dit dan zouden zijn). Ook bij patiënten met MZL wordt vooral radiotherapie ingezet. [12] In afwezigheid van nadere gegevens wordt hier ook uitgegaan van 50% van de patiënten die zal starten met een tweedelijnsbehandeling: ongeveer 150 patiënten per jaar.

In een artikel van Willemze et al.[12] staat aangegeven dat de 5-jaarsoverleving bij patiënten met FL en MZL boven de 95% ligt. Er wordt daarom geen correctie uitgevoerd voor patiënten die mogelijk overlijden voordat zij kunnen starten met een tweedelijnsbehandeling.

Tezamen genomen gaat het hier dus om een geschat patiëntenaantal van: 200 (FL) + 150 (MZL) = 350 patiënten per jaar.
Marktpenetratie & patiënten die stoppen met de behandeling
Het eerste scenario betreft: *Ibrutinib bij oudere, niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling met een monoklonale anti-CD20 (indicatie-uitbreiding volgens de HOVON).*
Omdat er voor deze patiënten erg weinig alternatieve behandelmogelijkheden zijn, wordt er niet uitgegaan van een oplopende marktpenetratie, maar gelijk van 100% marktpenetratie in het 1e jaar.

Een deel van de patiënten die starten met de behandeling zullen hier echter vrij snel weer mee stoppen. Dit komt doordat zij bijvoorbeeld progressie vertonen, ernstige bijwerkingen hebben of overlijden. In de klinische studie van Burgers et al.,[13] waarin ibrutinib vs. chloorambucil onderzocht werd, staat aangegeven dat na ongeveer 18 maanden nog 87% van de patiënten ibrutinib gebruikte. In deze budget impact analyse wordt de aanname gedaan dat ieder jaar ongeveer 10% van de patiënten stopt met de behandeling.

Voor de twee andere scenario's: CLL gehele indicatie en toekomstige (niet-CLL) indicaties, wordt in deze budget impact analyse alleen een 1-jaars schatting gegeven. De verwachting is dat deze extra patiënten vanaf ongeveer eind 2018 / begin 2019 ibrutinib kunnen gaan gebruiken. Omdat het Zorginstituut een schatting van de budget impact voor de komende 3 jaar maakt (in dit geval 2017/2018/2019) zullen alleen in dit laatste jaar de kosten van deze aanvullende indicaties (voor 1 jaar) worden meegenomen. Omdat de behandelduur van ibrutinib meestal langer is dan 1 jaar (behalve bij DLBCL), kunnen de patiëntenaantallen in de periode na 2019 mogelijk nog wel oplopen.

Tot slot moet hierbij opgemerkt worden dat er momenteel voor veel van deze patiëntgroepen ook andere geneesmiddelen in de pijplijn zitten die de markt (en daarmee het aantal patiënten dat met ibrutinib behandeld zal worden) sterk zullen beïnvloeden. Kortom, het gaat hier om een uiterst onzekere schatting, opgesteld met de huidige beschikbare informatie.

Tabel 2: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met ibrutinib.

	2017	2018	2019
Scenario 1: smalle CLL indicatie			
a) lage schatting			
behandeling 1e jaar	10	10	10
voortgezette behandeling 2e jaar		9	9
voortgezette behandeling 3e jaar			8
b) hoge schatting			
behandeling 1e jaar	29	29	29
voortgezette behandeling 2e jaar		26	26
voortgezette behandeling 3e jaar			23
Scenario 2: gehele CLL indicatie			
behandeling 1e jaar			600
Scenario 3: overige indicaties			
behandeling 1e jaar MCL			16
behandeling 1e jaar DLBCL			600
behandeling 1e jaar FL/MZL			350
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor ibrutinib in aanmerking komt	**10 - 29**	**19 - 55**	**1566***

**Dit getal is geen optelsom van de gehele rechterkolom, maar alleen van scenario 2 en 3 omdat scenario 2 al de patiënten uit scenario 1 omvat.*

2.2 Substitutie

Bij het eerste scenario komt de behandeling met ibrutinib in plaats van de behandeling met chloorambucil. Hiervoor kan substitutie berekend worden. Omdat de prijs van chloorambucil echter minder dan 1% van de prijs van ibrutinib is, zal dit weinig besparingen opleveren. Bij alle overige toepassingen van ibrutinib lijkt ibrutinib meestal toegevoegd te worden aan de bestaande behandeling. Een uitzondering hierop betreft een studie waarbij ibrutinib in plaats van chemotherapie gegeven wordt. Het is echter onduidelijk voor welke specifieke groep patiënten dit in de toekomst plaats zal vinden. Het Zorginstituut heeft daarom besloten om bij scenario 2 en 3 niet te rekenen met substitutiekosten.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De aanbevolen dosering van ibrutinib is verschillend per indicatie. Voor de behandeling van CLL is de aanbevolen dosering 3 capsules van 140 mg per dag. Bij de behandeling van alle overige hierboven genoemde indicaties is dit 4 capsules van 140 mg per dag. De prijs van ibrutinib is € 7.653,60 per 120 capsules. De dagelijkse kosten komen daarmee op €191,34 voor behandeling bij CLL en €255,12 voor behandeling bij de overige indicaties.

Bij scenario 1 kan rekening worden gehouden met substitutie van chloorambucil. Chloorambucil kost €1,87 per 2 mg.[14] In de richtlijn van de HOVON[3] wordt een voorkeursschema gepresenteerd voor de behandeling met chloorambucil. Dit (eenmalige) schema bestaat uit 6 cycli van 4 weken. In elke cyclus neemt de patiënt steeds de eerste 7 dagen chloorambucil, gevolgd door 21 dagen zonder chloorambucil. De aanbevolen dosering is 10mg/m^2 lichaamsoppervlak. Het CBS geeft aan dat Nederlanders boven de 75 jaar gemiddeld 1,70m lang zijn en ongeveer 74 kilo wegen .[15] De website van het KNMP berekent hierbij een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,87m^2 (methode van Mosteller).[16] De gemiddelde dosering per patiënt per dag komt daarmee op 1,87 x 10mg/m^2 = 18,70mg. Dit kost (18,70mg / 2mg) x €1,87 = €17,47 per dag. Omdat de patiënt het middel 6 cycli gebruikt, steeds gedurende 7 dagen, komen de totale kosten voor het gehele

voorkeursschema op 6 x 7 x €17,47 = € 733,53. Dit bedrag levert alleen in het eerste jaar substitutie op: alleen het eerste jaar zullen de meerkosten van ibrutinib dus iets lager uitvallen.

Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. Voor alle indicaties, met uitzondering van DLBCL, wordt er 365 dagen per jaar behandeld. Bij DLBCL bestaat de behandeling uit maximaal 8 kuren van 21 dagen. Dit zijn in totaal 8 x 21 dagen = 168 dagen. Tabel 3 bevat een overzicht van de kosten per patiënt per jaar. Er wordt hier geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van ibrutinib en chloorambucil bij CLL, MCL, DLBCL, FL en MZL. Bij de indicatie DLBCL duurt de behandeling 168 dagen, bij alle overige indicaties is dit 365 dagen.

	Ibrutinib bij CLL	**Ibrutinib bij MCL/FL/MZL**	**Ibrutinib bij DLBCL**	**chloorambucil**
Dagelijkse dosering	3 capsules van 140 gram	4 capsules van 140 gram	4 capsules van 140 gram	10mg/m2 lichaamsoppervlak
Inkoopkosten	€ 7.653,60 per 120 capsules	€ 7.653,60 per 120 capsules	€ 7.653,60 per 120 capsules	€1,87 per 2 mg
Totale kosten per dag	€191,34	€255,12	€255,12	€17,47
Totale kosten per jaar	**€69.839**	**€93.119**	**€ 42.860,16**	**€ 734**

***** gebaseerd op de DDD van de WHO

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Stabiele incidentie van CLL, MCL, DLBCL, FL, MZL.
- 2/3 van de patiënten met CLL start met een eerstelijnsbehandeling
- De patiënten in het eerste scenario (smalle CLL indicatie) zijn ouder dan 70 jaar en hebben minimaal 2 comorbiditeiten.
- Ongeveer 20% van de CLL patiënten komt niet in aanmerking voor behandeling met een monoklonale anti-CD20.
- De indicatie-uitbreidingen met betrekking tot CLL, MCL, DLBCL, FL en MZL zullen vanaf ongeveer 2019 in het pakket worden opgenomen.
- Ongeveer 12% van de patiënten met MCL is gecompromitteerd en zal daarom niet starten met chemotherapie.
- Ongeveer 50% van de patiënten met DLBCL heeft het non-GCB subtype.
- Patiënten met DLBCL worden maximaal 168 dagen behandeld.
- De incidentie van MZL zoals gerapporteerd in de hierboven genoemde studies is representatief voor de Nederlandse situatie.
- Ongeveer 50% van de patiënten met FL en MZL zal starten met een tweedelijnsbehandeling.

3 Budget impact analyse

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer ibrutinib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij verschillende indicaties. Hiervoor zijn een drietal scenario's berekend. Scenario 1 bevat een schatting van de budget impact van de smalle CLL indicatie waarvoor de beroepsgroep op dit moment een plaats in de behandeling ziet. Er wordt een lage en een hoge schatting gepresenteerd. Scenario 2 bevat de geschatte budget impact voor de gehele geregistreerde indicatie waarvoor ibrutinib nu in de sluis zit: alle patiënten met CLL. Scenario 3 bevat de schatting wanneer ook rekening wordt gehouden met toekomstige indicatie-uitbreidingen. Tot slot worden scenario's 2 en 3 nog bij elkaar opgeteld om een inschatting te maken van de totale budget impact van alle indicaties tezamen. Scenario 1 wordt hier weggelaten omdat scenario 2 de patiënten in scenario 1 al omvat.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van ibrutinib aan het behandelarsenaal voor chronische lymfatische leukemie. Scenario 1 bevat een schatting van de budget impact van de smalle CLL indicatie waarvoor de beroepsgroep op dit moment een aanvullende plaats in de behandeling ziet (lage en hoge schatting). Scenario 2 bevat de geschatte budget impact voor alle patiënten met CLL. Scenario 3 bevat de schatting wanneer ook rekening wordt gehouden met toekomstige indicatie-uitbreidingen. Er wordt alleen substitutie berekend bij scenario 1. Deze substitutie wordt alleen in het eerste jaar van de behandeling berekend omdat de aanbevolen chloorambucil kuur volgens de richtlijn ongeveer 1/2 jaar duurt.

	ibrutinib			substitutie			totale meerkosten
Jaar	**Aantal patiënten**	**Kosten per patiënt per jaar**	**Totale kosten**	**Aantal patiënten**	**Kosten per patiënt per jaar**	**Totale kosten**	
Scenario 1: smalle CLL indicatie							
a) lage schatting							
2017	10	€ 69.839	€ 698.391	10	€ 734	€ 7.335	€ 691.056
2018	19	€ 69.839	€ 1.326.943	10	€ 734	€ 7.335	€ 1.319.608
2019	27	€ 69.839	€ 1.885.656	10	€ 734	€ 7.335	**€ 1.878.320**
b) hoge schatting							
2017	29	€ 69.839	€ 2.025.334	29	€ 734	€ 21.272	€ 2.004.061
2018	55	€ 69.839	€ 3.841.151	29	€ 734	€ 21.272	€ 3.819.878
2019	79	€ 69.839	€ 5.517.289	29	€ 734	€ 21.272	**€ 5.496.016**
Scenario 2: gehele CLL indicatie							
2019	600	€ 69.839	€ 41.903.460				**€ 41.903.460**
Scenario 3: overige indicaties							
2019 MCL	16	€ 93.119	€ 1.489.901				€ 1.489.901
DLBCL	600	€ 42.860	€ 25.716.096				€ 25.716.096
FL/MZL	350	€ 93.119	€ 32.591.580				€ 32.591.580
Totaal	966	variabel*	€ 59.797.577				**€ 59.797.577**
Totaal scenario 2 + 3 2019	1566	variabel*	€ 101.701.037				**€ 101.701.037**

*Hierboven staan de behandelkosten voor de verschillende patiëntengroepen uitgesplitst.

Conclusie

In deze budget impact analyse is de toepassing van ibrutinib bij diverse indicaties onderzocht. Op dit moment ziet de beroepsgroep slechts ruimte voor een kleine indicatie-uitbreiding. Het gaat daarbij om toepassing van ibrutinib in de eerste lijn 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 geschatte budget impact is voor deze groep in het derde jaar na de indicatie-uitbreiding waarschijnlijk tussen de €1,9 en €5,5 miljoen.

De komende jaren worden de resultaten van diverse nieuwe klinische studies met ibrutinib verwacht. Deze leiden er mogelijk toe dat er diverse indicatie-uitbreidingen komen, en dat er ook meer bewijs komt voor toepassing van ibrutinib bij fitte en minder fitte CLL patiënten. Het gaat daarbij om grote groepen patiënten die mogelijk tot een veel grotere budget impact zullen leiden. Dit kan ervoor zorgen dat de totale budget impact in 2019 voor de gehele CLL indicatie oploopt tot ongeveer €41,9 miljoen. De overige nieuwe indicaties zouden samen kunnen zorgen voor een budget impact van ongeveer €59,8 miljoen. Tezamen genomen kan de geschatte budget impact van ibrutinib bij toepassing van al deze indicaties oplopen tot €101,7 miljoen in 2019.

Het is belangrijk om hierbij op te merken dat de schattingen in bovenstaande alinea erg onzeker zijn. Zo wordt er vanuit gegaan dat alle klinische studies tot positieve resultaten leiden, en dat alle patiënten die in aanmerking komen voor ibrutinib dit middel ook daadwerkelijk gaan gebruiken. Dit laatste is erg onzeker omdat er ook veel andere middelen voor deze patiëntgroepen ontwikkeld worden. Ook worden er in deze budget impact analyse diverse aanvullende aannames gedaan om berekeningen te maken van de patiëntaantallen. Tezamen genomen kan er gesteld worden dat alle schattingen met betrekking tot toekomstige indicatie-uitbreidingen uiterst onzeker zijn, en vooral bedoeld om een globaal beeld te schetsen van de toekomstige budget impact.

Tot slot kan nog opgemerkt worden dat er momenteel klinische studies lopen waarbij de effectiviteit van ibrutinib bij nog meer indicaties onderzocht wordt, bijvoorbeeld bij niet-kleincellige longkanker.[2] Deze studies bevinden zich echter nog voornamelijk in fase I/II. In de toekomst wordt de toepasbaarheid van ibrutinib dus mogelijk nog breder.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 24 april 2017.

4 Referenties

1 Summary of product characteristics (SmPC) ibrutinib.
2 Zie voor een overzicht van de lopende studies met ibrutinib: clinicaltrials.gov
3 HOVON. Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie. 2016. via http://www.hovon.nl/upload/Richtlijn-CLL-HOVON_07sep2016.pdf.
4 Huijgens, P.C. ,Posthuma, E.F.M., Coebergh, J.W. W. et al. (2010) Een 'population based registry' voor hemato-oncologie. Nederlands tijdschrift voor hematologie; 7(8).
5 Integraal Kankercentrum Nederland. Cijfers over kanker. www cijfersoverkanker nl, 2013. Geraadpleegd in September 2013 via www.cijfersoverkanker.nl.
6 Richtlijn Mantelcellymfoom, Versie 18 augustus 2016. HOVON. Via http://www.hovon.nl/upload/File/Werkg_studie_Lymfoom/Richtlijn%20website%20MCL%2018-8-2016.pdf
7 Abrahamsson, A., Albertsson-Lindblad, A., Brown, P. N., et al. (2014). Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. Blood, 124(8), 1288-1295.
8 Mareschal S, Lanic H, Ruminy P, et al. (2011) The proportion of activated B-cell like subtype among de novo diffuse large B-cell lymphoma increases with age. Haematologica. 96(12):1888-1890.
9 NHL (Non-Hodgkin Lymfoom): Folliculair lymfoom. Uit het Handboek Hematologie, Hoofdstuk 29: Non-hodgkinlymfomen. Geraadpleegd via de website van de HOVON: http://www.hovon.nl/patient/medische-informatie/nhl.html#3%20Folliculair%20lymfoom
10 Joshi M, Sheikh H, Abbi K, et al. (2012) Marginal zone lymphoma: old, new, targeted, and epigenetic therapies. Therapeutic Advances in Hematology. 3(5):275-290.
11 Khalil MO, Morton LM, Devesa SS, et al. (2014) Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001–2009 with a focus on primary anatomic site. British journal of haematology. 165(1):67-77.
12 Willemze, R. "Diagnostiek en behandeling van cutane lymfomen." Ned Tijdschr Hematol 5 (2008): 3-11.
13 Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. (2015) Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 373(25):2425-2437.
14 Prestatie- en tarieventabel add-on geneesmiddelen (2016-12) via de website van de NZa.
15 CBS Statline via http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=81565NED&D1=a&D2=a&D3=l&D4=0&D5=0,10,20,30,33-34&HDR=T&STB=G1,G2,G3,G4&VW=T
16 Berekening gedaan op https://www.knmp.nl/rekenmodules/lichaamsoppervlak_html