



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2026007954

Datum 15 april 2026
Betreft Pakketadvies herbeoordeling sluisgeneesmiddel venetoclax (Venclyxto®) voor chronische lymfatische leukemie (CLL)

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
Mw. A.van der Waal
vragen@zinl.nl

Onze referentie
2026007954

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de uitkomst van de herbeoordeling van het farmaco-economisch dossier van venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met obinutuzumab voor een niet eerder behandelde groep patiënten met een subtype van chronische lymfatische leukemie (CLL). Dit advies volgt op het eerdere pakketadvies voor drie subgroepen met CLL, dat negatief was voor het subtype van deze herbeoordeling, d.d. 14 juli 2025¹. Het Zorginstituut adviseert u nu, na herbeoordeling van het aangepaste farmaco-economische dossier, om venetoclax in combinatie met obinutuzumab voor de indicatie fitte, therapienaïeve CLL patiënten met ongemuteerde IGHV-status, zonder 17p-depletie (del(17p)) en/ of TP53-mutatie niet op te nemen in het basispakket, tenzij de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 51% kan worden gereduceerd.

Ziektebeeld

Chronische lymfatische leukemie (CLL) is een vorm van kanker van een van de witte bloedcellen, de B-cellen. Deze cellen blijven zich delen, gaan niet meer dood en functioneren niet goed. Uiteindelijk hopen ze zich op in het bloed, de lymfeklieren, het beenmerg, de milt of lever en verdringen ze de gezonde cellen. CLL kan worden veroorzaakt door verschillende veranderingen in het genetisch materiaal van de cel, wat leidt tot verschillende varianten van CLL. In 2023 kregen 937 patiënten in Nederland de diagnose CLL. Het is de meest voorkomende vorm van leukemie en komt vooral voor boven de 60 jaar. Gemiddeld leeft driekwart van de patiënten nog na 10 jaar. CLL ontwikkelt zich langzaam. Het wordt pas behandeld als zich symptomen voordoen; denk aan infecties, vermoeidheid door bloedarmoede, spontane bloedingen of zwellingen. Venetoclax remt de overleving van de ontspoorde B-cellen. Afhankelijk van de fitheid van de patiënt en de variant van de ziekte worden niet eerder behandelde patiënten behandeld met chemo-immunotherapie, acalabrutinib, ibrutinib of zanabrutinib, en/of venetoclax. We onderscheiden daarom verschillende patiëntengroepen.

¹ [Advies - vergoed venetoclax \(Venclyxto®\) met obinutuzumab voor bepaalde patiënten met niet eerder behandelde leukemie | Zorginstituut Nederland](#)

Geregistreerde indicatie

Venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met obinutuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met eerder onbehandelde chronische lymfatische leukemie (CLL).

Venetoclax is voor nog meer CLL en acute myeloïde leukemie (AML) gerelateerde aandoeningen geregistreerd en vergoed. Deze herbeoordeling betreft enkel een subgroep van de bovengenoemde indicatie.

Claim registratiehouder

Venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met obinutuzumab voor fitte, therapienaïeve CLL patiënten met ongemuteerde IGHV-mutatie, zonder del(17p) en/of TP53-mutatie heeft een meerwaarde ten opzichte van chemo-immunotherapie.

Pakketadvies

In juli 2025 adviseerde het Zorginstituut om venetoclax in combinatie met obinutuzumab voor de genoemde indicatie niet op te nemen in het basispakket. Het Zorginstituut concludeerde dat venetoclax-obinutuzumab wel voldeed aan de stand van wetenschap en praktijk; er was sprake van een meerwaarde ten opzichte van chemo-immunotherapie. De kosteneffectiviteitsanalyse was echter van onvoldoende kwaliteit waardoor een valide en betrouwbare uitspraak over de kosteneffectiviteit van venetoclax-obinutuzumab voor deze subgroep van patiënten niet mogelijk was. Als zodanig kon het Zorginstituut geen betrouwbaar advies uitbrengen ten behoeve van een eventuele prijsonderhandeling.

Het Zorginstituut adviseert u nu, na herbeoordeling van het aangepaste farmacoeconomische dossier, om venetoclax in combinatie met obinutuzumab voor de indicatie fitte, therapienaïeve CLL patiënten met ongemuteerde IGHV-status, zonder 17p-depletie (del(17p)) en/ of TP53-mutatie niet op te nemen in het basispakket, tenzij de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met minstens 51% kan worden gereduceerd. De kosteneffectiviteit is op basis van de beschikbare data namelijk ongunstig.

Wij lichten de totstandkoming van dit aangepaste pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
15 april 2026

Onze referentie
2026007954

² Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl. 3 Rapport kosteneffectiviteit van zorg (2024) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit

Het Zorginstituut heeft de effectiviteit voor de hierboven genoemde subgroep in juli 2025 beoordeeld op basis van een vooraf gespecificeerde subgroep analyse van een fase III studie¹. In deze gerandomiseerde, open label fase III studie (RCT) GAIA-CLL13 is venetoclax-obinutuzumab vergeleken met chemo-immunotherapie bij patiënten zonder del (17p) en/ of TP53 mutatie. Kwaliteit van leven data waren niet beschikbaar. Op basis van een mogelijk klinisch relevante verbetering op overleving en geen klinisch relevante verschillen op de ongunstige effecten en het risico op staken concludeerde het Zorginstituut, daarbij geadviseerd door de WAR, dat venetoclax-obinutuzumab voor genoemde subgroep voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. De overleving is beoordeeld middels de surrogaat uitkomstmaat progressie vrije overleving. Venetoclax-obinutuzumab heeft een meerwaarde ten opzichte van chemo-immunotherapie.

Datum

15 april 2026

Onze referentie

2026007954

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut concludeert dat de aangepaste farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en de uitkomsten gebruikt kunnen worden bij besluitvorming. Wel is het Zorginstituut van mening dat de kosteneffectiviteitsanalyse zoals de registratiehouder deze heeft ingediend te optimistisch is ingeschat. Het Zorginstituut is, na advisering door de WAR, van mening dat de analyse bruikbaar is na twee noodzakelijke aanpassingen, te weten het niet meenemen van de tweedelijnsbehandelingen en een aanpassing omtrent de duur van de overlevingswinst van venetoclax-obinutuzumab. Op basis van deze cruciale aanpassingen bedraagt de ICER €108.975 per gewonnen de QALY. Bij een referentiewaarde van €50.000 is venetoclax-obinutuzumab daarmee niet kosteneffectief. De prijs van venetoclax zou tenminste met 51% moeten dalen om onder de referentiewaarde te vallen. Hierbij wordt aangenomen dat de prijs van obinutuzumab gelijk blijft.

Budgetimpactanalyse

Bij de initiële beoordeling van venetoclax-obintuzumab in juli 2025 heeft het Zorginstituut deze subgroep van CLL patiënten al meegenomen in de budgetimpactanalyse¹. Het Zorginstituut is van mening dat deze nog van toepassing is.

De totale kosten per patiënt voor fitte therapienaïeve CLL patiënten met een ongemuteerde IGHV-status en zonder 17p-deletie en/of TP53-mutatie komen uit op € 72.455. Er vindt substitutie plaats van chemo-immunotherapie. Het gaat daarbij om de behandelcombinaties fludarabine-cyclofosfamide-rituximab en bendamustine-rituximab, waarvan de kosten per patiënt respectievelijk €14.911 en €15.131 bedragen. Het Zorginstituut schat in dat 46 niet-eerder behandelde patiënten per jaar met venetoclax-obinutuzumab voor genoemde indicatie worden

⁵ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. Het macrokostenbeslag bedraagt € 1,7 miljoen. Dit resulteert in een budgetimpact van € 1,3 miljoen. Er bestaat echter onzekerheid over het aantal patiënten dat een eerstelijnsbehandeling krijgt, de marktpenetratie en de verdeling over fludarabine-cyclofosfamide-rituximab en bendamustine-rituximab. Daarnaast wordt er uitgegaan van lijstprijzen, terwijl de prijzen van de vergelijkende behandeling wellicht lager zijn.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen:

- Farmaco-economisch herbeoordelingsrapport
- Budgetimpactanalyse

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
15 april 2026

Onze referentie
2026007954



Farmaco-economisch rapport voor venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met obinutuzumab voor fitte patiënten met ongemuteerde IGHV-status en zonder del(17p) en/of TP53-mutatie met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie

Herbeoordeling specialistisch geneesmiddel

Definitief | 27 maart 2026

Colofon

Zaaknummer	2024019285
Contactpersoon	A.van der Waal
Contactgegevens	vragen@zinl.nl 020-7978227
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Registratiehouder	Abbvie

1 Inleiding

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met obinutuzumab in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit van de nieuwe behandeling. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt het Zorginstituut een farmaco-economisch rapport vast.

Het bepalen van de kosteneffectiviteit van een behandeling houdt in dat het Zorginstituut zowel de kosten als de effecten van twee behandelingen met elkaar vergelijkt. Doel ervan is dat duidelijk wordt hoeveel het verschil in effect (de meerwaarde) ons als samenleving nu eigenlijk extra kost. Er zijn voorschriften over welke kosten en effecten wel of niet worden meegenomen in deze berekening. Uitgangspunt daarbij is om altijd het perspectief vanuit de maatschappij te bezien. Aan de kostenkant gaat het bijvoorbeeld om aanschafkosten van het geneesmiddel, kosten van ziekenhuisopname, kosten van zorg bij complicaties, maar ook om financiële winst bijvoorbeeld in de vorm van minder arbeidsverzuim. Aan de effectenkant wordt zowel het effect op de overleving als het effect op de kwaliteit van leven meegenomen. Dit drukt men uit in de zogenaamde QALY (*quality-adjusted life year*): een levensjaar gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven. De totale extra kosten worden vervolgens gedeeld door het aantal extra QALY's, met de kosten per gewonnen QALY als resultaat. Dit noemen we de *incremental cost effectiveness ratio* (ICER).

1.1 Geregistreerde indicatie

Venetoclax is geregistreerd voor verschillende indicaties, namelijk:

- Venetoclax in combinatie met obinutuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met eerder onbehandelde chronische lymfatische leukemie (CLL).
- Venetoclax in combinatie met rituximab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad.
- Venetoclax monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van CLL:
 - o in de aanwezigheid van een 17p-deletie of TP53-mutatie bij volwassen patiënten die ongeschikt zijn voor of bij wie een B-celreceptorremmer heeft gefaald, of
 - o in afwezigheid van een 17p-deletie of TP53-mutatie bij volwassen patiënten bij wie zowel chemo-immunotherapie als een B-celreceptorremmer heeft gefaald.
- Venetoclax in combinatie met een hypomethylerend middel is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (AML) die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie.^[1]

1.2 Te beoordelen indicatie

Het Zorginstituut heeft in juli 2025 een pakketadvies uitgebracht over venetoclax in combinatie obinutuzumab voor de volgende sub-indicaties:^[2]

1. Fitte, therapienaïeve patiënten met CLL met een IGHV-mutatie, zonder del(17p) en/ of TP53-mutatie. Het Zorginstituut concludeerde dat venetoclax in combinatie met obinutuzumab bij deze subgroep een gelijke waarde heeft ten opzichte van chemo-immunotherapie (CIT). Voor deze groep is geadviseerd dat de nettoprijs na prijsonderhandelingen niet hoger mag zijn dan de nettoprijs van chemo-immunotherapie.
2. Therapienaïeve CLL patiënten met del(17p) en/of TP53-mutatie. Het Zorginstituut concludeerde dat venetoclax in combinatie met obinutuzumab niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet voor deze subgroep. Voor deze subgroep zal de behandeling dus niet worden vergoed.
3. Fitte, therapienaïeve patiënten met CLL en een ongemuteerde IGHV-status, zonder 17p-depletie of TP53-mutatie. Het Zorginstituut concludeerde dat venetoclax in combinatie met obinutuzumab bij deze subgroep aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet en er sprake is van een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling CIT. Echter, de FE-analyse was van onvoldoende kwaliteit waardoor er geen betrouwbare schatting van de kosteneffectiviteit mogelijk was.^[2]

In het voorliggende rapport wordt de herbeoordeling van het FE-dossier besproken van venetoclax (Venclyxto®) met obinutuzumab voor de behandeling van fitte, therapie-naïeve patiënten met CLL en een ongemuteerde IGHV-status, zonder 17p-depletie of TP53-mutatie. Voor deze subgroep is in juli 2025 SWP met meerwaarde ten opzichte van chemo-immunotherapie geconcludeerd.

1.3 Vergelijkende behandeling

Op basis van de richtlijn van de HOVON wordt venetoclax-obinutuzumab bij deze subgroep vergeleken met chemo-immunotherapie (CIT):

- Patiënten van 65 jaar of jonger krijgen fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR);
- Patiënten ouder dan 65 jaar krijgen bendamustine-rituximab (BR90).

1.4 Herbeoordeling

De registratiehouder is verzocht om alleen wijzigingen in het dossier door te voeren n.a.v. de kritiepunten van het Zorginstituut die zijn vermeld in het FE-rapport van juli 2025. Wel zijn op ons advies de systemische review en de lijstprijzen, indien van toepassing, geactualiseerd. In dit FE-rapport wordt beoordeeld of de registratiehouder de openstaande kritiepunten voldoende verwerkt heeft in de FE-analyse. Voor een uitgebreide beschrijving van de FE-analyse wordt verwezen naar het beoordelingsrapport van juli 2025.^[2]

1.5 Base case analyses

Wegens de zeer immature OS-data op basis waarvan er geen goede toekomstige OS-schattingen van beide behandelarmen afzonderlijk zijn te maken, heeft het Zorginstituut de registratiehouder verzocht om de OS op twee verschillende manieren te modelleren. Dit heeft geresulteerd in twee 'base case analyses' in het FE-dossier van de registratiehouder:

- **Base case 1:** in deze analyse heeft de registratiehouder de OS-gegevens van de CIT-arm geëxtrapoleerd en vervolgens op basis van gegevens uit een *surrogacy* meta-analyse van Simon et al.^[3] een HR daarop toegepast om zo de OS van de venetoclax-obinutuzumab te modelleren.
- **Base case 2:** in deze analyse is de OS van beide behandelarmen gelijk aan elkaar.

Aangezien het Zorginstituut van mening is dat base case 2 niet aansluit op de conclusie van het farmacotherapeutisch (FT) rapport, worden de resultaten hiervan slechts beknopt besproken in dit rapport.

2 Wijzigingen in farmaco-economische analyse

In dit hoofdstuk wordt per paragraaf beschreven welke aanpassingen of toevoegingen de registratiehouder heeft gedaan ten opzichte van de initiële indiening en of er nog eventuele discussiepunten openstaan.

2.1 Progression-free survival (PFS)

In eerste instantie koos de registratiehouder ervoor om de PFS-gegevens met de Weibull distributie te extrapoleren. Het Zorginstituut vond de onderbouwing hiervoor echter niet passend en verzocht de registratiehouder de Gompertz distributie toe te passen. De registratiehouder heeft in het herziene model dan ook de Gompertz distributie toegepast.

2.2 Overall survival (OS)

Voor het Zorginstituut was niet geheel duidelijk hoe de OS in beide base cases gemodelleerd was. De registratiehouder werd daarom verzocht dit te verhelderen. In onderstaande tekst is de toegevoegde informatie van de registratiehouder uitgewerkt.

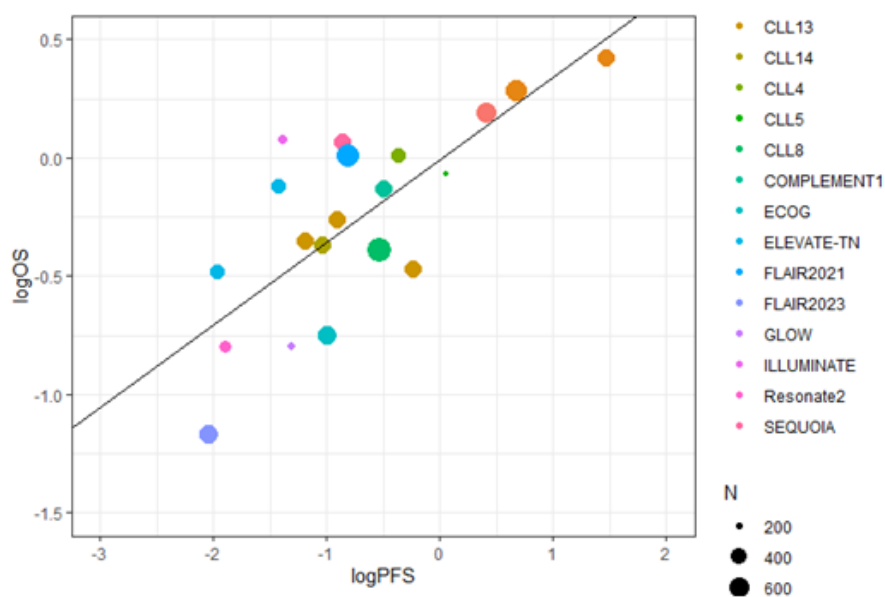
2.2.1 Base case 1

Op basis van een regressieanalyse voor de relatie tussen PFS en OS is de OS geschaald. In deze regressieanalyse is gebruik gemaakt van de gegevens uit tabel 12 van de *supplementary appendix* van de *surrogacy* meta-analyse van Simon et al.^[3] De tabel bevat gegevens van twintig behandelarmen uit veertien studies.^[3] Het doel van deze regressieanalyse was het voorspellen van de OS HR op basis van de PFS HR. De registratiehouder geeft aan dat 'er gebruik is gemaakt van een gewogen kleinste-kwadraten regressiemodel op de log-getransformeerde gegevens, waarbij het aantal patiënten in elke behandelarm is gebruikt om de gewingen te bepalen.' De R^2 van het model bedroeg 57%.

De regressievergelijking is als volgt:

$$\log(\text{OS HR}) = -0,004456 + 0,349247 * \log(\text{PFS HR})$$

Uitgaande van een PFS HR van 0,45 uit de CLL13-studie, resulteert dit in een OS HR van 0,75 met een standaardfout van 0,05. Ter validatie heeft de registratiehouder onderstaande figuur toegevoegd waarbij de registratiehouder aangeeft dat deze goed overeenkomt met de plot uit de studie van Simon et al.^[3]



Figuur 1: Regressieplot met modelfit

De OS HR is toegepast op de hazards van de CIT-arm over de gehele tijdshorizon. De hazards van de CIT-arm zijn gebaseerd op de afhankelijk gefitte Gompertz distributie (zie beschrijving hieronder).

Het Zorginstituut merkt op dat in de studieperiode van de CLL13-studie de OS curves lange tijd vrijwel over elkaar lopen en pas na 48 maanden uit elkaar gaan. Het Zorginstituut heeft daarom de registratiehouder verzocht de HR pas na 48 maanden toe te passen in het model. De registratiehouder heeft dit toegepast.

Verder merkte het Zorginstituut op dat de follow-up van de geïncludeerde studies uit de *surrogacy* meta-analyse beperkt is en dat het daardoor onzeker is of de correlatie gedurende de hele tijdshorizon van het model standhoudt. Het Zorginstituut heeft daarom de registratiehouder verzocht een conservatievere aanpak te hanteren. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder daarom verschillende scenario's toegevoegd waarin de HR van 0,75 oploopt naar een HR van 1,0 (*treatment effect waning*):

1. In een eerste scenario wordt nog geen treatment effect waning toegepast. Hierin wordt na 48 maanden een HR van 0,75 toegepast, die gedurende de hele tijdshorizon 0,75 blijft.
2. Op het tijdstip dat 95% van de venetoclax-obinutuzumab arm progressie heeft vertoond, is de HR gelijk aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten progressie heeft vertoond, is de HR 0,75.
3. Vanaf het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm progressie heeft vertoond begint de HR op te lopen, waarbij 20 jaar na het startpunt van de *waning* de HR gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten progressie heeft vertoond, is de HR 0,75.
4. Vanaf het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm progressie heeft vertoond begint de HR op te lopen, waarbij 5 jaar na de start van de *waning* de HR gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten progressie heeft vertoond, is de HR 0,75.
5. Op het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm met een vervolgbehandeling is gestart is de HR gelijk aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten met een vervolgbehandeling is gestart, is de HR 0,75.
6. Vanaf het tijdstip 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm met een vervolgbehandeling is gestart begint de HR op te lopen, waarbij 20 jaar na de start van de *waning* HR gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten met een vervolgbehandeling is gestart, is de HR 0,75.
7. Vanaf het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm met een vervolgbehandeling is gestart begint de HR op te lopen, waarbij 5 jaar na de start van de *waning* de HR gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten met een vervolgbehandeling is gestart, is de HR 0,75.

In **bijlage I** van dit rapport zijn de OS-curves en bijbehorende curves van de HR over de tijd van alle scenario's weergegeven.

Het Zorginstituut heeft hierbij de registratiehouder gevraagd om beargumenteerd een van de scenario's als base case 1 te hanteren. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om optie 7 als base case te hanteren. De onderbouwing hiervoor is dat het realistisch is de *time to next treatment* (TTNT) als uitgangspunt te nemen voor het starten van de *treatment effect waning*: 'Hierbij is er immers de noodzaak geïdentificeerd om een nieuwe behandeling te starten welke niet noodzakelijkerwijs gepaard zal gaan met een (relatieve) verbetering in OS t.o.v. CIT'. De gekozen optie hanteert een conservatieve aanname over de periode van de *treatment effect waning*, namelijk dat de HR binnen 5 jaar oploopt naar 1,0. Het Zorginstituut is echter van mening dat het passender is om de *treatment effect waning* te koppelen aan het tijdstip waarop nagenoeg alle patiënten uit de venetoclax-obinutuzumab arm progressie hebben vertoond. Hierin zit er ook voor bijna alle patiënten al een vertraging tussen het moment van progressie en de start van de *treatment effect waning*, waardoor dit kan worden gezien als het moment waarop een nieuwe behandeling wordt gestart. Daarnaast is het zo dat de PFS-gegevens meer matuur zijn dan de TTNT-gegevens en daardoor minder onzekerheid meebrengen. Het Zorginstituut is dus van mening dat het startpunt van de *treatment effect*

waning aan de PFS gekoppeld dient te zijn, zoals bij scenario 2, 3 en 4 het geval is. In **paragraaf 2.10** staat beschreven welk scenario het Zorginstituut het meest passend vindt.

2.2.2 Base case 2

In deze analyse is de OS van CIT gelijk gesteld aan de OS van venetoclax-obinutuzumab. Er is dus gebruik gemaakt van de OS-data van de venetoclax-obinutuzumab arm, die zijn geëxtrapoléerd. De extrapolatie staat hieronder beschreven.

2.2.3 Extrapolatie OS-data

In het extrapoleren van de zeer immature OS-data neemt de registratiehouder aan dat de PH-assumptie standhoudt. De AIC- en BIC-scores van de gefitte distributies zijn weergegeven in **tabel 1**. Wegens het zeer lage aantal OS-events convergeerden een aantal distributies niet.

Tabel 1: AIC- en BIC-scores voor de fit van de extrapolaties van OS

Verdeling	AIC	BIC
Exponentieel	Model convergeerde niet	
Gompertz	453,7	464,3
Gamma	455,7	466,4
Generalized Gamma	457,2	471,4
Log-logistic	Modellen convergeerden niet	
Log-normal	Modellen convergeerden niet	
Weibull	Modellen convergeerden niet	

De Gompertz distributie geeft de beste statistische fit en gaf volgens de beroepsgroep de meest plausibele schatting van de OS. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder dan ook voor de Gompertz distributie gekozen. In **tabel 2** zijn de landmarkschattingen van de verschillende distributies weergegeven, na toepassing van de HR uit de regressievergelijking op de CIT-arm. Hierin is nog geen *treatment effect waning* toegepast.

In **tabel 3** zijn de landmarkschattingen weergegeven van de verschillende distributies van venetoclax-obinutuzumab waarvan de Gompertz distributie is gebruikt in base case 2.

De registratiehouder heeft ook de achtergrondsterfte aan de tabellen toegevoegd. In de initiële beoordeling klopte deze achtergrondsterfte niet. In de huidige tabellen zijn deze gegevens door de registratiehouder gecorrigeerd.

Tabel 2. Landmarkschattingen extrapolaties - base case 1

Verdeling	1 jaar (leeftijd 63)	2 jaar (leeftijd 64)	5 jaar (leeftijd 67)	10 jaar (leeftijd 72)	20 jaar (leeftijd 82)	30 jaar (leeftijd 92)
Achtergrondsterfte ^a	99,3%	98,6%	96,0%	89,94%	66,4%	23,0%
CIT						
Gamma	98,1%	95,6%	86,6%	71,4%	45,8%	15,9%
Generalized gamma	98,2%	95,7%	86,2%	66,3%	21,1%	0,5%

Gompertz	98,4%	96,3%	85,6%	42,7%	0,0%	0,0%
Venetoclax-obinutuzumab						
Gamma	98,6%	96,6%	89,8%	77,6%	54,2%	18,7%
Generalized gamma	98,6%	96,7%	89,4%	73,3%	31,0%	1,8%
Gompertz	98,8%	97,22%	88,9%	52,6%	0%	0%

a. Achtergrondsterfte voor een patiënt met (start)leeftijd 62

Tabel 3. Landmarkschattingen extrapolaties venetoclax-obinutuzumab, base case 2

Verdeling	1 jaar (leeftijd 63)	2 jaar (leeftijd 64)	5 jaar (leeftijd 67)	10 jaar (leeftijd 72)	20 jaar (leeftijd 82)	30 jaar (leeftijd 92)
Achtergrondsterfte ^a	99,3%	98,6%	96,0%	89,9%	66,4%	23,0%
Gamma	99,0%	97,6%	92,6%	83,3%	60,8%	21,2%
Generalized gamma	99,0%	97,7%	92,6%	82,0%	55,9%	19,3%
Gompertz	99,1%	98,1%	92,2%	64,1%	0,01%	0,0%

a. Achtergrondsterfte voor een patiënt met (start)leeftijd 62.

De registratiehouder heeft de parameters van de gefitte distributie en de HR van de OS opgenomen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse.

2.3 Extrapolatie TTNT

De vervolgbehandelingen hebben een grote invloed op de ICER, wat voornamelijk wordt veroorzaakt door de TTNT-curves. Bij de initiële beoordeling was het Zorginstituut van mening dat er een te groot incrementeel verschil werd gemodelleerd in TTNT, wat niet in verhouding stond tot het incrementele verschil in PFS. Gezien de zeer immature TTNT- en OS-curve van venetoclax-obinutuzumab, is het Zorginstituut van mening dat conservatieve aannames hier meer op zijn plaats zijn zo lang er geen data beschikbaar zijn om het zeer grote gemodelleerde effect op TTNT over de gehele levensloop te onderbouwen. De registratiehouder had de TTNT-curves geëxtrapoleerd met de gamma distributie maar de Gompertz distributie had de beste statistische fit en liet conservatievere uitkomsten zien.

De registratiehouder heeft in het herziene model alsnog de Gompertz distributie toegepast. Ook geeft de registratiehouder aan dat (n.a.v. een verzoek van het Zorginstituut) in beide armen evenveel patiënten een vervolgbehandeling krijgen. Daarbij wordt aangenomen dat patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm de vervolgbehandeling gemiddeld later starten dan patiënten in de CIT-arm. Op basis van de beschikbare data uit de CLL13-studie, is het Zorginstituut van mening dat deze aanname acceptabel is. Echter, doordat de OS-curves korter zijn geworden dan in de vorige versie van het model door toepassing van de Gompertz distributie, en daarmee de tweedelijnsbehandeling in de venetoclax-obinutuzumab afkapt, is de behandelduur van de tweedelijnsbehandeling aanzienlijk korter in de venetoclax-obinutuzumab arm dan in de CIT-arm. Hier is echter geen empirisch bewijs voor. Het Zorginstituut is dan ook van mening dat een gelijke duur van de tweedelijnsbehandeling gemodelleerd had moeten worden.

De registratiehouder heeft een additioneel scenario toegevoegd waarin voor elk tijdstip na de geobserveerde periode voor TTNT een HR is gedefinieerd op basis van de CIT (de hazard op tijd $T=X$ is hierbij gedeeld door de hazard op tijd $T=X-1$ modelcyclus). De resulterende TTNT-curve is weergegeven in bijlage II.

2.4 Verhouding FCR en BR90

In de CLL13-studie was de verdeling van de vergelijkende behandelingen FCR en BR90 65,5%:34,5%. Op basis van expertraadpleging is aangenomen dat deze verdeling ook voor de Nederlandse pakrijk geldt. Deze aanname is echter onzeker (zie paragraaf 2.1 van de initiële beoordeling). In de initiële beoordeling was deze onzekerheid onvoldoende in kaart gebracht; deze verdeling kon niet aangepast worden in het model.

De registratiehouder heeft op basis van individuele *time-to-event* data de PFS, TTNT en OS-curves voor beide subgroepen afzonderlijk gemodelleerd. Vervolgens zijn er scenarioanalyses uitgevoerd met daarin de volgende verdelingen van de vergelijkende behandelingen:

- 50% FCR, 50% BR90
- 80% FCR, 20% BR90
- 20% FCR, 80% BR90
- 95% FCR, 5% BR90

In de base case analyse is de verdeling 65,5% FCR en 34,5% BR90, wat in lijn is met de CLL13-studie. Deze verdeling is echter niet opgenomen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse omdat dit technisch niet mogelijk was volgens de registratiehouder. De keuzes in het extrapoleren van de *time-to-event* data bij deze subgroepen worden hieronder besproken. De subgroep '65 jaar en jonger' krijgt FCR; de subgroep 'ouder dan 65 jaar krijgt BR90'.

2.4.1 PFS

De registratiehouder geeft aan dat bij beide subgroepen de *proportional hazards* assumptie niet verworpen kon worden en dat daarom afhankelijke modellen zijn gefit op de PFS-gegevens. Voor de subgroep '65 jaar en jonger' is gebruik gemaakt van de Gompertz distributie aangezien deze de beste statistische fit had, een goede visuele fit had en klinisch plausibel leek. Voor de subgroep 'ouder dan 65 jaar' had ook de Gompertz distributie de beste statistische fit maar de mediane PFS daarvan week volgens de registratiehouder te veel af van de geobserveerde mediane PFS. De Weibull distributie had een mediane PFS die dichter bij de geobserveerde mediaan lag en had ook een goede statistische fit. De registratiehouder heeft daarom bij deze subgroep voor de Weibull distributie gekozen. Het Zorginstituut gaat akkoord met de keuzes van de registratiehouder.

2.4.2 OS

Het Zorginstituut heeft de registratiehouder verzocht om de OS bij deze subgroepen op dezelfde manier te modelleren als in base case 1 (aan de hand van de relatie tussen PFS en OS, inclusief te gekozen optie van *treatment effect waning*). In de subgroep '65 jaar en jonger' had de gamma distributie de beste statistische fit, die ook is toegepast door de registratiehouder. In de subgroep 'ouder dan 65 jaar' had de Gompertz distributie de beste statistische fit maar deze verdeling resulteerde in een extreem lange overleving. Om deze reden is de Weibull distributie gekozen, die ook een relatief goede statistische fit op de data had.

2.4.3 TTNT

Ondanks dat de *log cumulative hazard* plots elkaar kruisen, bij zowel de subgroep '65 jaar en jonger' als de subgroep 'ouder dan 65 jaar', heeft de registratiehouder ervoor gekozen om de TTNT van beide behandelingen afhankelijk te extrapoleren. Dit lijkt bij de subgroep '65 jaar en jonger' niet voor een groot verschil te zorgen t.o.v. onafhankelijk fitten. Bij de subgroep 'ouder dan 65 jaar' zijn er zeer weinig events in de venetoclax-arm, wat het lastig maakt om hier goed een distributie op te fitten. Het Zorginstituut gaat ermee akkoord dat ook bij deze subgroep aan de PH-assumptie wordt vastgehouden omdat er hiermee als het ware meer data beschikbaar zijn om de extrapolatie van de venetoclax-arm te informeren. Bij de subgroep '65 jaar en jonger' heeft de registratiehouder de Gompertz distributie gekozen en bij de subgroep 'ouder dan 65 jaar' de Weibull distributie.

2.5 Kwaliteit-van-leven-gegevens

In de CLL13 studie is gebruik gemaakt van de EORTC-QLQ-C30 vragenlijst voor het meten van de kwaliteit van leven bij de patiënten. Om EQ-5D utiliteiten te verkrijgen is er gebruik gemaakt

van *mapping* met behulp van een gepubliceerd *mapping* algoritme.^[5] Deze analyse is uitgevoerd op de ongemuteerde IGHV populatie en voor een gepoolde populatie van patiënten die werden behandeld met venetoclax-obinutuzumab en CIT. De Nederlandse EQ-5D-5L *value set* is gebruikt en de utiliteiten zijn berekend voor de progressievrije en post-progressie gezondheidstoestanden m.b.v. *linear mixed modelling*. De registratiehouder heeft vragenlijsten met missings geëxcludeerd uit de analyse.

Er waren 1612 compleet ingevulde vragenlijsten beschikbaar voor de progressievrije gezondheidstoestand, van 238 patiënten (wat 91% van de patiënten in de studie is). Er waren 110 patiënten in de post-progressie gezondheidstoestand waarvan er maar 36 de EORTC-vragenlijsten hebben ingevuld. Deze patiënten hebben in totaal 60 complete EORTC-vragenlijsten tijdens de post-progressie gezondheidstoestand ingevuld.

De resulterende utiliteit van de progressievrije gezondheidstoestand is relatief laag: 0,617. De utiliteit van de post-progressie gezondheidstoestand ligt iets hoger, en komt uit op: 0,629. De registratiehouder geeft aan dat de resultaten niet in lijn met de literatuur zijn; daarin zijn de utiliteiten voor de progressievrije gezondheidstoestand doorgaans hoger en is het verschil tussen de utiliteiten van de twee gezondheidstoestanden groter. Het is onduidelijk wat de verklaring hiervoor is. Wel is op te merken dat er maar weinig vragenlijst zijn ingevuld tijdens de post-progressie gezondheidstoestand. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om deze resultaten niet in de base case te hanteren maar in een scenarioanalyse. Het Zorginstituut gaat akkoord met deze keuze.

2.6 Verschil utiliteiten progressievrij en post-progressie

In de initiële beoordeling hanteerde de registratiehouder een relatief groot verschil in de utiliteiten tussen de progressievrije en post-progressie gezondheidstoestanden (PFS: 0,823, PP: 0,671). De registratiehouder baseerde de utiliteiten op de het pakketadvies voor ibrutinib (fitte en niet-fitte patiënten),^[6] waarbij de utiliteit van de progressievrije gezondheidstoestand is begrensd op basis van de waarde van de algehele Nederlandse bevolking (0,823).^[7] Het Zorginstituut vond het opmerkelijk dat de registratiehouder de utiliteit voor patiënten in de laatste lijn/*best supportive care* uit het rapport van ibrutinib gebruikte voor de post-progressie gezondheidstoestand. Het rapport bevat namelijk ook een utiliteit voor tweedelijnsbehandelingen. Aangezien de registratiehouder er zelf nadrukkelijk voor heeft gekozen om geen derde lijn te modelleren, vond het Zorginstituut het niet acceptabel dat een utiliteit voor de derde lijn gebruikt wordt gedurende de hele periode van post-progressie. Daarbij merkte het Zorginstituut ook op dat de aanpak niet strookte met dat er in het model een flinke periode tussen het optreden van progressie en het starten van een vervolgbehandeling zit. Het Zorginstituut vindt het niet aannemelijk dat patiënten gedurende die tijd al zo'n achteruitgang in kwaliteit van leven hebben want dan zou een vervolgbehandeling waarschijnlijk niet uitgesteld worden.

Het Zorginstituut is van mening dat het niet onwaarschijnlijk is dat de kwaliteit van leven tijdens een tweedelijnsbehandeling vergelijkbaar is met de kwaliteit van leven tijdens een eerstelijnsbehandeling. Het is wel aannemelijk dat tegen het einde van het leven, wanneer de ziekte vergevorderd is, de kwaliteit van leven flink daalt. De registratiehouder heeft er echter voor gekozen om een simpel model te hanteren met maar drie gezondheidstoestanden waardoor onderscheid in deze meerdere fasen van de ziekte – en daarmee de kwaliteit van leven – niet in het model opgenomen zijn. Daarnaast heeft de registratiehouder ervoor gekozen om geen derde behandellijn in het model op te nemen. Om toch een aannemelijk groter verschil tussen de progressievrije en post-progressie utiliteiten te hanteren – en daarmee indirect aan te nemen dat over de gehele levensloop de kwaliteit van leven lager wordt – heeft het Zorginstituut de registratiehouder verzocht om in de progressievrije gezondheidstoestand een utiliteit van 0,871 aan te nemen en in de post-progressie gezondheidstoestand een utiliteit van 0,819. Hierbij wordt geen begrenzing voor de utiliteit van de algehele bevolking toegepast, want het Zorginstituut vindt het methodologisch niet juist om bij de ene gezondheidstoestand een begrenzing toe te passen, terwijl bij de andere gezondheidstoestand geen correctie wordt gedaan. De registratiehouder heeft dit uitgevoerd. Additioneel zijn er nog een aantal scenarioanalyses uitgevoerd, waarvan een overzicht in **tabel 4** is weergegeven.

Tabel 4: Overzicht van de gebruikte utiliteiten in het herziene model

	Progressievrij	Post-progressie	Vershil tussen progressievrij en post-progressie	Bron
Base case analyse initiële beoordeling ^[2]	0,823	0,671	0,152	Pakketadvies ibrutinib ^[6] , Blommestein et al. ^[8] met een begrenzing op de PFS utiliteit op basis van Versteegh et al. ^[7]
Base case analyse huidige beoordeling	0,871	0,819	0,052	Pakketadvies ibrutinib ^[6]
Scenarioanalyse 1	0,710	0,671	0,039	Pakketadvies ibrutinib ^[6] Blommestein et al. ^[8]
Scenarioanalyse 2	0,617	0,629	-0,012	Mapping van data uit de CLL13 studie (zie paragraaf 2.3)

2.7 Mantelzorgkosten

In de initiële beoordeling was het Zorginstituut van mening dat het aantal uren mantelzorg (40 uur per cyclus) in de post-progressie gezondheidstoestand te hoog was. Patiënten krijgen immers nog een tweede- en derdelijnsbehandeling indien ze nog in leven zijn, waardoor ze dus na progressie op een eerstelijnsbehandeling niet de rest van hun leven progressieve ziekte hebben. De registratiehouder heeft op verzoek van het Zorginstituut het aantal uren mantelzorg bijgesteld naar 20 uur per cyclus in de post-progressie gezondheidstoestand.

2.8 Vervolgbehandelingen

In het model wordt aangenomen dat patiënten nog een vervolgbehandeling krijgen na venetoclax-obinutuzumab of CIT. De registratiehouder neemt hierbij in de kosten een verdeling van meerdere vervolgbehandelingen aan. Op eerder verzoek van het Zorginstituut is aangenomen dat in beide armen dezelfde vervolgbehandelingen worden gegeven.

De duur van de vervolgbehandelingen blijkt echter aanzienlijk te verschillen waardoor de (input en output)kosten van vervolgbehandelingen niet meer gelijk zijn in beide armen. In de venetoclax-obinutuzumab arm wordt nu een totaal van €97.668 per vervolgbehandeling als input toegepast, en in de CIT-arm €171.128 (in base case 1). Aangezien dit verschil empirisch niet is onderbouwd en een zeer grote impact heeft op de ICER, gaat het Zorginstituut hier niet mee akkoord. Het Zorginstituut is van mening dat dezelfde kosten – en dus dezelfde behandelduur – in het model toegepast moeten worden.

Het Zorginstituut merkt hierbij tevens op dat de verdeling van ibrutinib en acalabrutinib in de praktijk waarschijnlijk niet 50%:50% is. Uit cijfers van de GIPdatabank blijkt namelijk dat acalabrutinib maar door relatief weinig patiënten gebruikt wordt. Echter, doordat de kosten van acalabrutinib en ibrutinib vergelijkbaar zijn, heeft deze verdeling uiteindelijk beperkt impact op de ICER. Dit hoeft daarom nu niet herzien of gevalideerd hoeft te worden.

2.8.1 Derdelijnsbehandelingen

Door de technische implementatie van de kosten, wordt impliciet alleen de tweede lijn gemodelleerd en geen eventuele derde lijn. Het is echter mogelijk dat patiënten ook nog een derdelijnsbehandeling krijgen maar gezien het huidige type model (*partitioned survival* model) is het niet mogelijk om de derde lijn te modelleren. Daarnaast geeft de registratiehouder aan dat er geen data met betrekking tot de derde lijn beschikbaar zijn die gebruikt zouden kunnen worden. De registratiehouder heeft daarom naar eigen zeggen de tweede en derde lijn samengevoegd waarbij de samenstelling van de vervolgbehandelingen (de verdeling tussen de verschillende middelen en de behandelduur) zowel de tweede lijn als de derde lijn zou

representeren. Deze samenstelling is dus aangepast ten opzichte van de initiële indiening (zie **tabel 5**). De reden hiervoor is dat het met deze wijziging beter de tweede én derde lijn zou reflecteren. Het Zorginstituut kan zich echter niet geheel vinden in deze argumentatie en is van mening dat door de technische implementatie alleen de tweede lijn gemodelleerd wordt.

De registratiehouder heeft desondanks twee scenarioanalyses toegevoegd waarin geprobeerd is om de invloed van het separaat modelleren van een derde lijn te analyseren. In tabel zijn de aannames van deze scenarioanalyses weergegeven. Het Zorginstituut gaat akkoord met deze oplossing.

Tabel 5: verdelingen van vervolghandelingen per arm

Behandelarm	Ibrutinib	VEN+R	Acalabrutinib
Initiële indiening			
VEN+OBI	50%	0%	50%
CIT	50%	0%	50%
Herindiening			
VEN+OBI	40%	20%	40%
CIT	40%	20%	40%
Scenarioanalyse 1 (inclusie derde lijn)			
Patiëntenproporties – 2e lijn (VEN+OBI en CIT)	50%	0%	50%
Patientenproporties – 3e lijn (VEN+OBI en CIT)	0%	100%	0%
Gemiddelde tijd op behandeling – 2e lijn (maanden)	39	n.v.t.	39
Gemiddelde tijd op behandeling – 3e lijn (maanden)	n.v.t.	20	n.v.t.
Scenarioanalyse 2 (inclusie derde lijn)			
Patiëntenproporties – 2e lijn (VEN+OBI en CIT)	40%	20%	40%
Patiëntenproporties – 3e lijn (VEN+OBI en CIT)	5%	90%	5%
Gemiddelde tijd op behandeling – 2e lijn (maanden)	39	24,40	39
Gemiddelde tijd op behandeling – 3e lijn (maanden)	31,2	20	31,2

2.9 Probabilistische analyse

Het Zorginstituut merkte in de initiële beoordeling op dat de variabelen omtrent de extrapolaties niet in de PSA waren opgenomen. De registratiehouder geeft aan dit bij de herziene analyse alsnog toegepast te hebben.

De parameter waarmee de verdeling van de vergelijkende behandelingen (FCR:BR90) gevarieerd kan worden, is niet in de PSA opgenomen. De registratiehouder geeft aan dat dit technisch niet mogelijk was. Het Zorginstituut gaat hier voor nu mee akkoord.

2.10 Aanpassingen van het Zorginstituut

Zoals beschreven in voorgaande paragrafen, heeft het Zorginstituut met name kritiek op hoe de vervolghandelingen gemodelleerd zijn:

- In het model van de registratiehouder is de duur van de tweedelijnsbehandelingen in de venetoclax-obinutuzumab arm korter dan in de CIT-arm. Dit wordt veroorzaakt doordat de OS-curve dicht op de TTNT-curve ligt in de venetoclax-obinutuzumab arm, waardoor de duur van de tweedelijnsbehandeling als het ware wordt afgekapt. Dit heeft zeer veel impact op de ICER. Aangezien dit een consequentie is van de gekozen OS- en TTNT-curves en niet op basis van beschikbare data is aangetoond, is het Zorginstituut van mening dat hier conservatief mee om moet worden gegaan.
- Ook de hoogte van de kosten van de tweede lijn heeft zeer veel impact op de ICER. Aangezien er in de praktijk lagere prijzen voor deze middelen worden betaald, het onzeker is of de aangenomen verdeling van de tweedelijnsbehandelingen de klinische praktijk reflecteert, de effecten van de tweede lijn niet expliciet gemodelleerd worden, en de daadwerkelijke behandelduur in die lijn onzeker is, vindt het Zorginstituut ook hier conservatieve aannames noodzakelijk.
- Tevens lijkt er een fout in het model te zitten in de tweedelijnsbehandelingen. Wanneer de type en duur van de tweedelijnsbehandelingen gelijk aan elkaar worden gezet en de discontering op 0%, dan is er nog steeds een incrementeel verschil in de kosten van de tweedelijnsbehandelingen. Het Zorginstituut vermoedde voorheen dat dit werd veroorzaakt doordat in het model in de CIT-arm meer patiënten een vervolghandeling krijgen dan in de venetoclax-obinutuzumab arm. De registratiehouder geeft echter aan dat dit niet het geval is en dat in beide armen evenveel patiënten een vervolghandeling krijgen in het model. Wanneer in base case 1 de inputkosten van deze behandelingen gelijk worden gezet (behandelduur in CIT-arm wordt gelijk gesteld aan wat het model voor de venetoclax-obinutuzumab arm aanneemt) en de discontering gelijk aan 0%, dan is het incrementele verschil in de kosten -€21.663, in het voordeel van de registratiehouder. Dit had echter €0 moeten zijn.

Gezien de genoemde onzekerheden omtrent de aannames van de tweedelijnsbehandelingen, de vermoedelijke fout in het model, en de grote impact op de kosteneffectiviteit, heeft het Zorginstituut besloten om in een aangepaste base case analyse de tweedelijnsbehandelingen uit het model te halen. Het Zorginstituut heeft namelijk onvoldoende vertrouwen dat het model een correcte schatting van de kosteneffectiviteit geeft wanneer dit onderdeel in het model zit. Het Zorginstituut kiest daarom voor deze conservatieve aanpak.

Het Zorginstituut heeft ook kritiek op de keuzes omtrent het modelleren van *treatment effect waning* (zie **paragraaf 2.2.1**). Het is onzeker over welke tijdsperiode de *treatment effect waning* toegepast moet worden. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om dit te koppelen aan de TTNT met als onderbouwing dat het starten van een nieuwe behandeling gepaard zal gaan met een verbetering van de algehele overleving. Het Zorginstituut begrijpt deze onderbouwing maar benadrukt hierbij ook dat de TTNT en het startpunt van de *treatment effect waning* niet per patiënt gekoppeld zijn in de analyse maar het startpunt is bepaald aan de hand van het moment waarop alle patiënten met een vervolghandeling zijn gestart. Aangezien dit betekent dat er voor een groot deel van de patiënten een vertraging zit tussen het starten van een vervolghandeling en de *treatment effect waning*, is het Zorginstituut van mening dat een eerder startpunt voor de *treatment effect waning* plausibeler zou zijn. Daarnaast is het zo dat de PFS-gegevens meer matuur zijn dan de TTNT-gegevens en daardoor minder onzekerheid

meebrengen. Het Zorginstituut is dus van mening dat het startpunt van de treatment effect waning aan de PFS gekoppeld dient te zijn. Vervolgbehandelingen zouden de OS-winst in de praktijk mogelijk kunnen verkleinen vanaf het moment dat deze gegeven worden. In de CIT-arm wordt eerder een tweedelijnsbehandeling gestart dan in de venetoclax-obinutuzumab arm. Het is echter onduidelijk hoe lang een effect van venetoclax-obinutuzumab op de OS zal aanhouden. Het Zorginstituut kiest hier voor een relatief lange periode van 20 jaar omdat met betrekking tot de kosten van vervolgbehandelingen conservatieve aannames zijn gedaan.

3 Resultaten

Zoals aangegeven in **paragraaf 1.5** van dit rapport, worden de resultaten van base case 2 niet uitvoerig besproken in dit rapport. In dit rapport wordt gefocust op de resultaten van base case 1 van de registratiehouder en de aangepaste base case van het Zorginstituut. Voor een beschrijving en onderbouwing van de aangepaste base case van het Zorginstituut wordt verwezen naar **paragraaf 2.10**.

3.1 Ziektelast

Met behulp van de *proportional shortfall* methode is een berekening gemaakt van de ziektelast (**tabel 6**) voor de huidige patiëntengroep. Omdat de ziektelast tussen de 0,10 en 0,40 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY relevant bij de beoordeling van specifiek deze subgroep. Dit is ook van toepassing op de aangepaste base case van het Zorginstituut.

Tabel 6: Berekening ziektelast

	Base case 1
Resterende QALY's met standaardbehandeling	7,29
QALY's zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	18,61
Absoluut QALY-verlies (fair innings)	11,32
Proportional shortfall	0,61

3.2 Effecten en kosten

De totale effecten en kosten van base case 1 zijn weergegeven in **tabel 7**. Venetoclax-obinutuzumab resulteert in een winst van 0,48 QALY's ten opzichte van CIT. De incrementele kosten worden met name gedreven door de geneesmiddelkosten: venetoclax-obinutuzumab heeft hogere eerstelijnskosten dan CIT maar de kosten van vervolgbehandelingen zijn lager. Hiermee komt de registratiehouder in totaal uit op een kostenbesparing.

Tabel 7: Resultaten van de base case 1 (1,5% discontering voor effecten en 4% voor kosten)

	VEN+OBI	CIT	incrementeel
Effecten			
QALYs	7,31	6,82	0,48
Progressievrij	4,28	3,16	1,12
Post-progressie	3,03	3,67	-0,64
Bijwerkingen	-0,003	-0,002	-0,001
Kosten			
Behandeling 1L	€ 72.649	€ 16.926	€ 55.723
Vervolgbehandelingen	€ 48.775	€ 125.011	-€ 76.236
Kosten monitoren van behandeling	€ 23.284	€ 46.801	-€ 1.655
Overige zorgkosten	€ 5.402	€ 4.928	€ 474
Productiviteitsverliezen	€ 17.610	€ 17.722	€ 474
Mantelzorgkosten	€15.264	€ 18.881	-€ 3.878
Reiskosten	€ 2.592	€ 2.741	-€ 149

Totaal	€ 185.577	€211.149	-€ 25.573
---------------	-----------	----------	-----------

VEN+OBI= venetoclax-obinutuzumab, CIT= chemo-immunotherapie, QALY= quality-adjusted life year

De totale effecten en kosten van base case 2 zijn weergegeven in **tabel 8**. Venetoclax-obinutuzumab resulteert hierbij in een winst van 0,066 QALY's ten opzichte van CIT. Doordat er nagenoeg geen winst in overleving is gemodelleerd in dit scenario, is de winst aan QALY's volledig toe te schrijven aan het verschil in de kwaliteit van leven en in tijd die de patiënt per gezondheidstoestand doorbrengt. De incrementele kosten worden met name gedreven door de geneesmiddelkosten, op dezelfde manier als in base case 1.

Tabel 8: Resultaten van de base case 2 (1,5% discontering voor effecten en 4% voor kosten)

	VEN+OBI	CIT	incrementeel
Totale QALYs	8,18	8,12	0,066
Totale kosten	€282.493	€282.241	€252

VEN+OBI= venetoclax-obinutuzumab, CIT= chemo-immunotherapie, QALY= quality-adjusted life year

De totale effecten en kosten van de aangepaste base case van het Zorginstituut zijn weergegeven in **tabel 9**. Inzet van venetoclax-obinutuzumab resulteert in 0,46 extra QALY's en €50.461 aan extra maatschappelijke kosten.

Tabel 9: Resultaten van de aangepaste base case van het Zorginstituut (1,5% discontering voor effecten en 4% voor kosten)

	VEN+OBI	CIT	incrementeel
Effecten			
QALYs	7,29	6,82	0,46
Progressievrij	4,28	3,16	1,12
Post-progressie	3,01	3,67	-0,66
Bijwerkingen	-0,003	-0,002	-0,001
Kosten			
Behandeling 1L	€72.649	€16.926	€55.723
Vervolgbehandelingen	€0	€0	€0
Kosten monitoren van behandeling	€23.186	€24.940	-€1.753
Overige zorgkosten	€5.406	€4.928	€478
Productiviteitsverliezen	€17.610	€17.722	-€112
Mantelzorgkosten	€15.167	€18.881	-€3.715
Reiskosten	€2.582	€2.741	-€159
Totaal	€136.600	€86.138	€50.461

VEN+OBI= venetoclax-obinutuzumab, CIT= chemo-immunotherapie, QALY= quality-adjusted life year

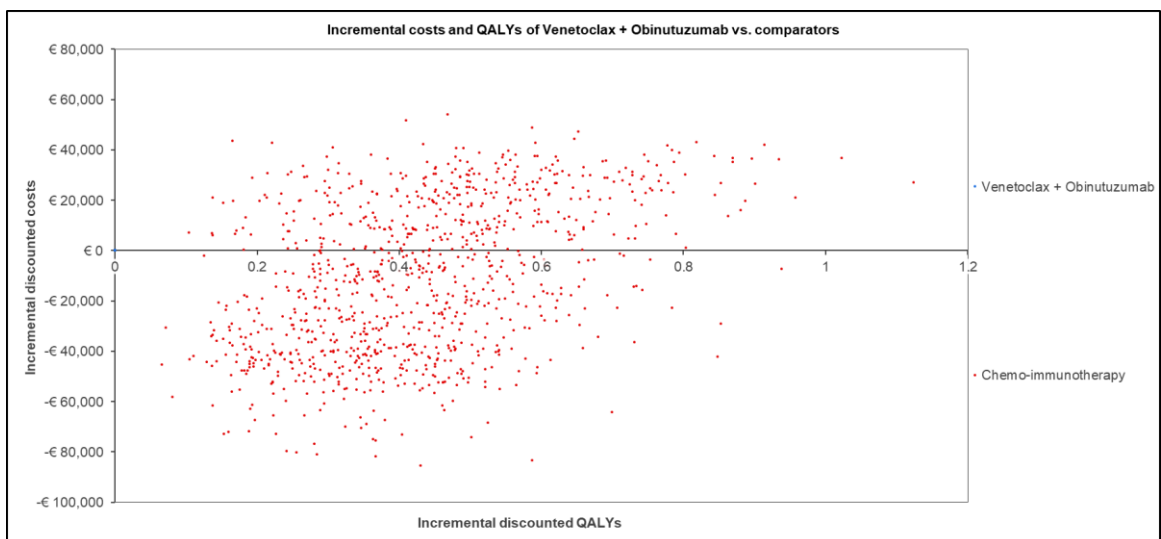
3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER)

Op basis van base case 1 is venetoclax-obinutuzumab dominant ten opzichte van CIT. Dit wordt veroorzaakt doordat venetoclax-obinutuzumab in dit scenario zorgt voor een gemiddelde kostenbesparing. Het Zorginstituut is van mening dat dit niet plausibel is. De kans dat

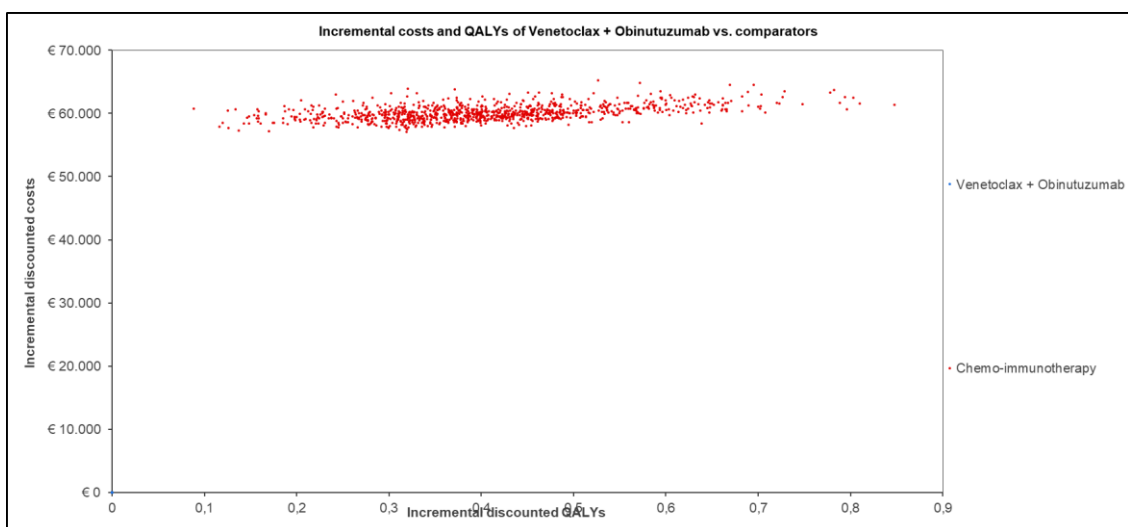
venetoclax-obinutuzumab kosteneffectief is in vergelijking met CIT tegen een referentiewaarde van €50.000 is hierbij ongeveer 87%. De *cost-effectiveness plane* in **figuur 4** laat zien dat er een grote spreiding (en dus veel onzekerheid) is in de gezondheidswinst maar dat bij geen van de iteraties er sprake is van gezondheidsverlies.

De deterministische ICER van base case 2 bedraagt **€26.747** per gewonnen QALY.

Voor de aangepaste base case van het Zorginstituut geldt het volgende: de deterministische ICER van venetoclax-obinutuzumab in vergelijking met CIT bedraagt **€108.975** per gewonnen QALY. De probabilistische ICER bedraagt **€145.556** per gewonnen QALY (incrementele kosten: €60.085, incrementele QALY's: 0,413). De kans dat venetoclax-obinutuzumab kosteneffectief is ten opzichte van CIT is hierbij 0%. Het Zorginstituut merkt op dat de deterministische ICER en probabilistische resultaten erg ver uit elkaar liggen. Dit is mogelijk ontstaan doordat de verzochte wijzigingen niet correct in de probabilistische analyse zijn opgenomen. In de initiële beoordeling van het model in juli 2025 deed dit probleem zich namelijk niet voor. Gezien dit dossier met goedkeuring van het Zorginstituut nog aan de hand van de richtlijn voor economische evaluaties uit 2016 is opgesteld, en daarmee de deterministische resultaten de basis vormen voor de besluitvorming, is dit geen cruciaal kritiekpunt.



Figuur 4: CE-plane van de probabilistische analyse van base case 1



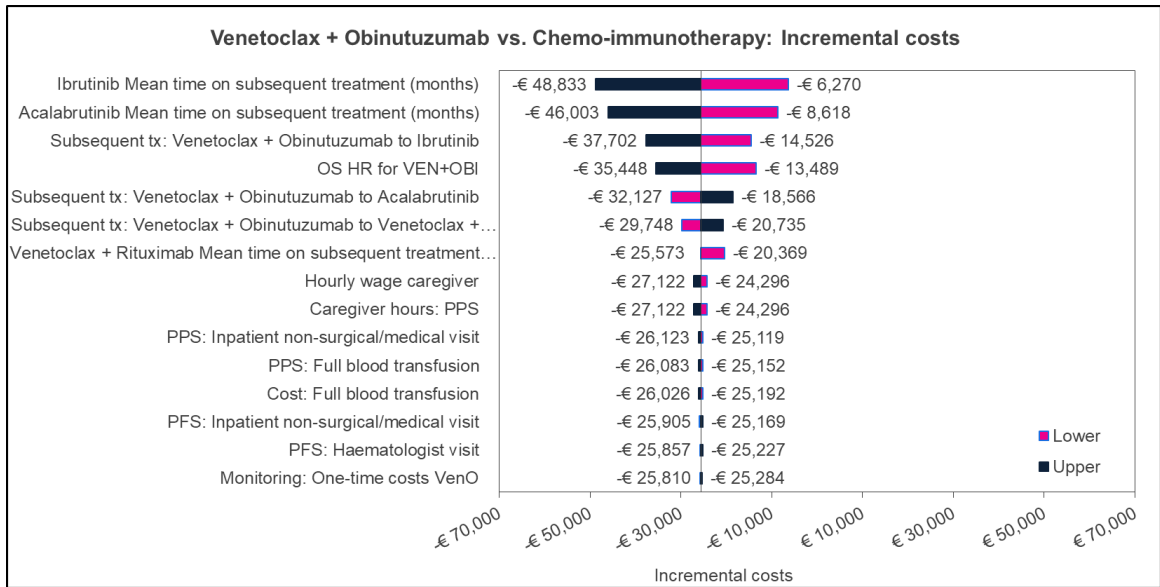
Figuur 5: CE-plane van de probabilistische analyse van de aangepaste base case van het Zorginstituut

3.4 Deterministische gevoeligheidsanalyses

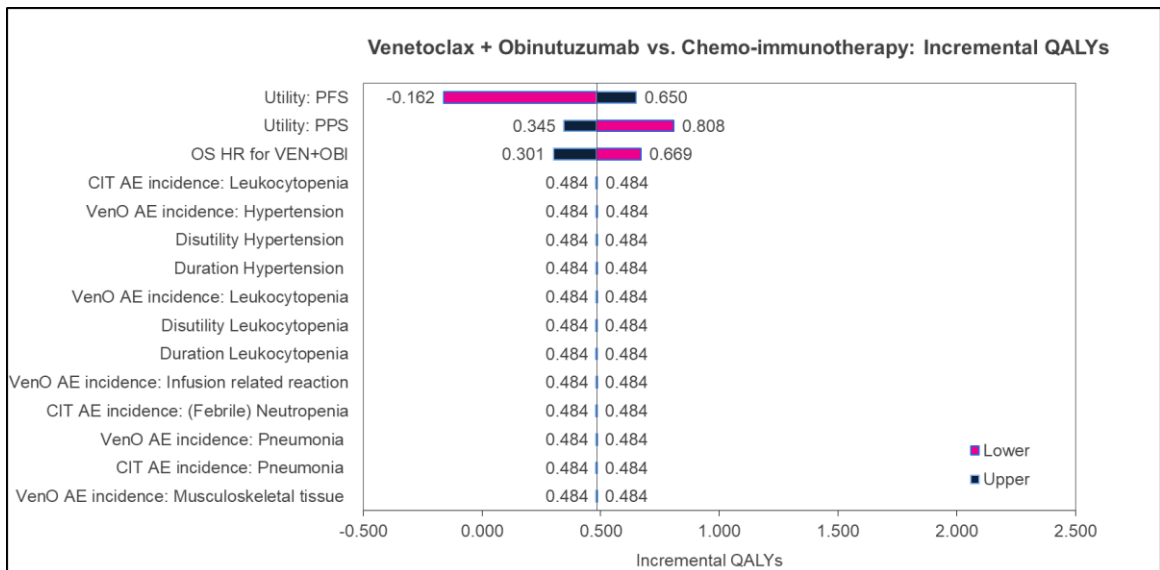
In deze paragraaf worden de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyses van base case 1 weergegeven.

3.4.1 Deterministische gevoeligheidsanalyses – base case 1

In **figuur 6 en 7** zijn de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyses behorende bij base case 1 weergegeven. **Figuur 6** laat de impact op de incrementele kosten zien en **figuur 7** de impact op de incrementele QALY's. Bij deze herindiening komen andere variabelen naar voren die veel impact hebben op de ICER dan bij de initiële beoordeling. Dit wordt veroorzaakt door de wijzigingen die de registratiehouder heeft doorgevoerd. Parameters omtrent de vervolgbehandelingen als wel de OS HR hebben de meeste impact op de incrementele kosten. Uiteraard hebben de utiliteiten en de OS HR de meeste impact op de incrementele QALY's.



Figuur 6: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyses bij base case 1 – incrementele kosten



Figuur 7: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyses bij base case 1 – incrementele QALY's

3.5 Scenarioanalyses – base case 1

In deze paragraaf worden de scenarioanalyses besproken die zijn toegevoegd/herzien n.a.v. de initiële beoordeling van juli 2025 of die relevant zijn op basis van openstaande discussiepunten. Hierbij worden alleen de scenarioanalyses waarbij base case 1 de basis vormt besproken. De uitkomsten van alle scenario's zijn weergegeven in **bijlage II** van dit rapport.

3.5.1 Extrapolatie OS

In **tabel 10** is de impact van verschillende distributies voor het extrapoleren van de OS weergegeven. In beide scenario's is de ICER hoger dan in de base case.

Tabel 10: Resultaten van scenarioanalyses met toepassing van andere distributies in het extrapoleren van de OS

Scenario	Incrementele kosten	Incrementele QALY's	ICER
Base case (OS: Gompertz distributie)	- €25.573	0,48	dominant
OS: Generalized gamma distributie	€26.076	0,65	€39.899
OS: gamma distributie	€28.996	0,71	€40.964

3.5.2 Treatment effect waning op OS

In **tabel 11** zijn de uitkomsten van de scenario's met verschillende treatment effect waning aannames weergegeven. In base case 1 heeft de registratiehouder al aannames omtrent *treatment effect waning* toegepast (scenario 7 zoals beschreven in **paragraaf 2.1** van dit rapport). In **tabel 11** is te zien dat de verschillende aannames omtrent *treatment effect waning* een vergelijkbare impact op de ICER hebben. Scenario 2 heeft daarentegen wel veel impact op de resultaten.

Tabel 11: resultaten van scenarioanalyses met treatment effect waning aannames

	Incrementele kosten	Incrementele QALY's	ICER
Base case: vanaf het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm <u>met een vervolgbehandeling is gestart</u> begint te HR op de lopen, waarbij 5 jaar na de start van de waning de HR gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten met een vervolgbehandeling is gestart, is de HR van 0,75.	-€25.573	0,484	ICER: dominant
Scenario 1: er wordt na 48 maanden een HR van 0,75 toegepast. Er vindt daarna geen <i>treatment effect waning</i> plaats.	-€25.489	0,492	ICER: dominant
Scenario 2: op het tijdstip dat 95% van de VEN+OBI arm progressie heeft vertoond, is de HR gelijkgesteld aan 1. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten progressie heeft vertoond, is de HR van 0,75 toegepast.	-€37.480	0,288	ICER: dominant
Scenario 3: vanaf het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm <u>progressie</u> heeft vertoond begint de HR op te lopen, waarbij 20 jaar na het startpunt van de waning de HR	-€25.885	0,463	ICER: dominant

gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten progressie heeft vertoond, is de HR 0,75.

Scenario 4: vanaf het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm <u>progressie</u> heeft vertoond begint te HR op de lopen, waarbij 5 jaar na de start van de waning de HR gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten progressie heeft vertoond, is de HR 0,75.	-€31.324	0,392	ICER: dominant
Scenario 5: op het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm met een vervolgbehandeling is gestart is de HR gelijk aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten met een vervolgbehandeling is gestart, is de HR 0,75.	-€25.831	0,460	ICER: dominant
Scenario 6: vanaf het tijdstip 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm <u>met een vervolgbehandeling is gestart</u> begint te HR op de lopen, waarbij 20 jaar na de start van de waning HR gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten met een vervolgbehandeling is gestart, is de HR 0,75.	-€25.512	0,490	ICER: dominant

3.5.3 Verdeling FCR en BR90

Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder scenarioanalyses toegevoegd waarin de verdeling van FCR en BR90 is aangepast (zie **paragraaf 2.2** van dit rapport). In **tabel 12** zijn de resultaten van deze scenario's weergegeven. In de base case analyse is de verdeling 65,5% FCR en 34,5% BR90. Voor de interpretatie van de resultaten is het belangrijk te vermelden dat voor er andere distributies voor de OS-extrapolatie in de scenario's zijn gebruikt dan in de base case, waardoor de resultaten aanzienlijk verschillen en lastig met elkaar te vergelijken zijn.

Tabel 12: Resultaten scenario's met andere verdelingen van de vergelijkende behandeling

Scenario	Incrementele kosten	Incrementele QALY's	ICER
50% FCR, 50% BR90	€18.814	0,961	€19.578
80% FCR, 20% BR90	€30.906	0,863	€35.829
20% FCR, 80% BR90	€6.722	1,059	€6.345
95% FCR, 5% BR90	€36.952	0,813	€45.429

3.5.4 Utiliteiten

In **tabel 13** zijn de resultaten weergegeven van de verschillende scenario's met aanpassingen in de utiliteiten. Het scenario waarbij de utiliteiten op de CLL13 studie zijn gebaseerd resulteert in een flink lagere QALY-winst. De utiliteiten in dat scenario zijn echter niet plausibel dus dit scenario kan niet gebruikt worden in de besluitvorming.

Tabel 13: Resultaten van de scenario's met andere utiliteiten

	Utiliteiten	Incrementele effecten	ICER
Base case analyse		0,484	dominant
Progressievrij	0,871		
Post-progressie	0,819		
Scenarioanalyse 1: gebaseerd op pakketadvies ibrutinib ^[6] en Blommestein et al. ^[8]		0,392	dominant
Progressievrij	0,710		
Post-progressie	0,671		
Scenarioanalyse 2: gebaseerd op CLL13 studie		0,305	dominant
Progressievrij	0,617		
Post-progressie	0,629		

3.5.5 Mantelzorguren

In **tabel 14** is weergegeven dat het verlagen van de uren mantelzorg in de post-progressie gezondheidstoestand resulteert in hogere incrementele kosten (en andersom).

Tabel 14: Resultaten van de scenario's waarin de mantelzorguren zijn aangepast

	Incrementele kosten	ICER
Base case analyse: 20 uren mantelzorg per week in de post-progressie gezondheidstoestand	-€25.573	dominant
Scenario 1: 40 uren mantelzorguren per week in de post-progressie gezondheidstoestand	-€29.190	dominant
Scenario 2: 10 mantelzorguren per week in de post-progressie gezondheidstoestand	€23.764	dominant

3.5.6 Verdeling vervolgbehandelingen (tweede lijn)

In **tabel 15** zijn de uitkomsten van de scenarioanalyses van de registratiehouder met aanpassingen in de verdeling van de vervolgbehandelingen weergegeven. De scenario's laten zien dat de wijzigingen weinig impact hebben op de ICER. In de deterministische gevoeligheidsanalyses (zie **figuur 6**) was echter te zien dat deze kosten wél veel impact op de ICER hebben. Het verschil tussen de deterministische gevoeligheidsanalyses en de scenarioanalyses wordt volgens het Zorginstituut veroorzaakt doordat in de scenario's de wijzigingen in beide armen tegelijkertijd worden gedaan, wat in de deterministische gevoeligheidsanalyses niet het geval is. Hoe de verdelingen precies in de deterministische gevoeligheidsanalyses zijn opgenomen is op dit moment nog onduidelijk maar acht het Zorginstituut minder van belang. Het Zorginstituut is namelijk van mening dat er geen verschillen in kosten van vervolgbehandelingen gemodelleerd mogen worden als de effecten van die verschillende vervolgbehandelingen ook niet expliciet gemodelleerd worden. Ter informatie heeft het Zorginstituut nog een scenarioanalyse toegevoegd waarin de kosten van vervolgbehandelingen in beide armen verschillend zijn. Dat scenario laat zien dat dit veel impact heeft op de kosteneffectiviteit. Dit geeft dus aan dat voorzichtigheid is geboden omtrent het modelleren van de tweedelijnsbehandelingen.

Tabel 15: Resultaten van de scenario's waarin de kosten van tweedelijsbehandelingen zijn aangepast

	Incrementele Kosten	ICER
Base case analyse: 40% ibrutinib, 20% VEN+R, 40% acalabrutinib	-€25.573	dominant
Verdeling vervolgbehandelingen: 45% ibrutinib, 10% VEN+R, 45% acalabrutinib	-€30.358	dominant
Verdeling vervolgbehandelingen: 35% ibrutinib, 30% VEN+R, 35% acalabrutinib	-€20.787	dominant
Verdeling vervolgbehandelingen in venetoclax-obinutuzumab arm: 50% ibrutinib, 0% VEN+R, 50% acalabrutinib Verdeling vervolgbehandelingen in venetoclax-obinutuzumab arm: 0% ibrutinib, 100% VEN+R, 0% acalabrutinib	€1.528	€3.158

*Het Zorginstituut heeft deze analyse uitgevoerd.

3.5.7 *Derdelijsbehandelingen toegevoegd*

In **tabel 16** zijn de resultaten weergegeven van de twee scenario's waarin de registratiehouder op een pragmatische manier kosten van een derde behandellijn heeft toegevoegd. De scenario's laten zien dat dit een flinke impact op de incrementele kosten heeft. Het Zorginstituut vindt het echter lastig om de resultaten te beoordelen wegens de eerdere kritiekpunten omtrent de aannames van tweedelijsbehandelingen, die ook doorwerken in de derde lijn. De derde lijn is niet opgenomen in de base case, wat op basis van onderstaande resultaten een conservatieve aanpak is. Het Zorginstituut gaat hiermee akkoord.

Tabel 16: Resultaten van de scenario's waarin er kosten van vervolgbehandelingen (derde lijn) op een pragmatische manier zijn toegevoegd

	Incrementele Kosten	ICER
Base case: geen derde lijn	-€25.573	dominant
Vervolgbehandelingen scenario 1	-€65.661	dominant
Vervolgbehandelingen scenario 2	-€104.793	dominant

Zie voor een beschrijving van de scenario's tabel 5.

3.5.8 *Aangepaste extrapolatie TTNT*

Wanneer de TTNT wordt gemodelleerd op basis van een hazardpatroon over de tijd van CIT, nemen de incrementele kosten toe tot €12.073 en de ICER wordt dan €25.043. Dit laat dus zien dat de TTNT veel impact heeft op de ICER.

3.6 Scenarioanalyses – aangepaste base case van het Zorginstituut

In deze paragraaf worden aanvullend een aantal scenarioanalyses besproken die het Zorginstituut heeft uitgevoerd op de aangepaste base case analyse. Dit zijn alleen scenarioanalyses die het Zorginstituut relevant vindt.

3.6.1 *Treatment effect waning op OS*

Het Zorginstituut heeft de verschillende opties van *treatment effect waning* ook toegepast op de aangepaste base case analyse (zie **tabel 17**). Deze base case en scenario 1, 5, 6 en 7 laten

vergelijkbare ICER's zien. Het scenario waarin de HR gelijk is aan 1,0 vanaf het moment dat 95% van de patiënten progressie heeft vertoond, laat de hoogste ICER zien (scenario 2). Het Zorginstituut is echter van mening dat dit scenario te conservatief is dus het heeft geen gevolgen voor de besluitvorming.

Het Zorginstituut is van mening dat scenario 4, waarbij de HR binnen 5 jaar oploopt naar 1,0 wel plausibel kan zijn. Dit zal echter afhangen van de effectiviteit van de verschillende vervolghandelingen. Aangezien de vervolghandelingen uit het model zijn gehaald, heeft het Zorginstituut ervoor gekozen om in de base case de HR over een periode van 20 jaar op te laten lopen.

Tabel 17: resultaten van scenarioanalyses met *treatment effect waning* aannames

	Incrementele kosten	Incrementele QALY's	ICER
Base case: vanaf het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm <u>progressie</u> heeft vertoond begint de HR op te lopen, waarbij 20 jaar na het startpunt van de waning de HR gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten progressie heeft vertoond, is de HR 0,75. (dit is scenario 3)	€50.461	0,463	€108.975
Scenario 1: er wordt na 48 maanden een HR van 0,75 toegepast. Er vindt daarna geen <i>treatment effect waning</i> plaats.	€50.742	0,493	€103.046
Scenario 2: op het tijdstip dat 95% van de VEN+OBI arm progressie heeft vertoond, is de HR gelijkgesteld aan 1. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten progressie heeft vertoond, is de HR van 0,75 toegepast.	€48.750	0,288	€169.450
Scenario 4: vanaf het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm <u>progressie</u> heeft vertoond begint te HR op de lopen, waarbij 5 jaar na de start van de waning de HR gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten progressie heeft vertoond, is de HR 0,75.	€49.781	0,392	€126.915
Scenario 5: op het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm met een vervolghandeling is gestart is de HR gelijk aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten met een vervolghandeling is gestart, is de HR 0,75.	€50.438	0,460	€109.682
Scenario 6: vanaf het tijdstip 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm <u>met een vervolghandeling is gestart</u> begint te HR op de lopen, waarbij 20 jaar na de start van de waning HR gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten met een vervolghandeling is gestart, is de HR 0,75.	€50.720	0,490	€103.492

Scenario 7: vanaf het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm met een vervolgbehandeling is gestart begint te HR op de lopen, waarbij 5 jaar na de start van de waning de HR gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten met een vervolgbehandeling is gestart, is de HR van 0,75.

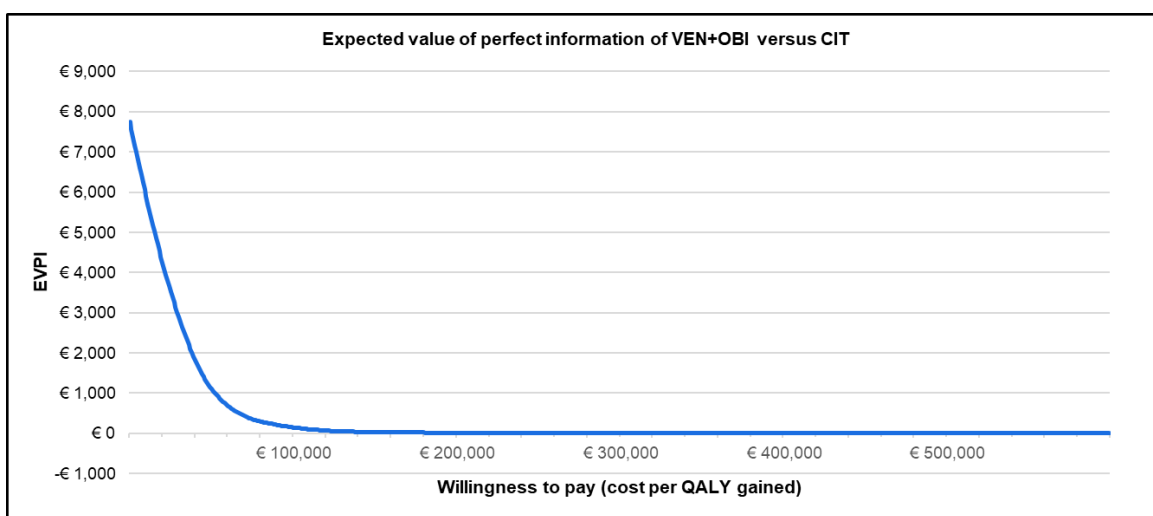
€50.663

0,48

€104.694

3.7 Value of Information (VOI) analyse – base case 1

De registratiehouder heeft de EVPI per patiënt berekend. De EVPI per patiënt bedraagt €1.153 bij de huidige vraagprijs en een drempelwaarde van €50.000. **Figuur 8** geeft de EVPI per patiënt weer, berekend voor een reeks aan drempelwaardes.



Figuur 8: EVPI per patiënt bij een reeks drempelwaardes – base case 1

4 Discussie

Het Zorginstituut heeft beoordeeld of de wijzigingen van de registratiehouder in de FE-analyse in lijn zijn met de verzoeken van het Zorginstituut, en of de analyse daarmee methodologisch van voldoende kwaliteit is voor besluitvorming. Het Zorginstituut heeft onderstaande major kritiekpunten met betrekking tot de aangeleverde analyse van de registratiehouder:

- Het Zorginstituut is van mening dat de tweedelijsbehandelingen erg veel impact hebben op de ICER en dat de aannames omtrent deze tweedelijsbehandelingen onzeker zijn door immature TTNT- en OS- data. Tevens lijkt er een fout in het model te zitten met betrekking tot de tweedelijsbehandelingen. Om deze reden is het Zorginstituut van mening dat er conservatief om moet worden gegaan met dit aspect in het model en dat de tweedelijsbehandelingen daarom uit het model worden gehaald.
- Het Zorginstituut heeft ook kritiek op de keuzes omtrent het modelleren van *treatment effect waning*. De registratiehouder heeft ervoor gekozen om dit te koppelen aan de TTNT met als onderbouwing dat het starten van een nieuwe behandeling gepaard zal gaan met een verbetering van de algehele overleving. Het Zorginstituut begrijpt deze onderbouwing maar benadrukt hierbij ook dat de TTNT en het startpunt van de *treatment effect waning* niet per patiënt gekoppeld zijn in de analyse maar het startpunt is bepaald aan de hand van het moment waarop alle patiënten met een vervolgbehandeling zijn gestart. Aangezien dit betekent dat er voor een groot deel van de patiënten een vertraging zit tussen het starten van een vervolgbehandeling en de *treatment effect waning*, is het Zorginstituut van mening dat een eerder startpunt voor de *treatment effect waning* plausibeler zou zijn. Daarnaast is het zo dat de PFS-gegevens meer matuur zijn dan de TTNT-gegevens en daardoor minder onzekerheid meebrengen. Het Zorginstituut is dus van mening dat het startpunt van de treatment effect waning aan de PFS gekoppeld dient te zijn.

Conclusie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming, na twee noodzakelijke aanpassingen. De registratiehouder heeft twee base cases doorgerekend waarvan de ene laat zien dat venetoclax-obinutuzumab dominant is ten opzichte van chemo-immunotherapie (base case 1) en de andere een ICER van €26.747 laat zien (base case 2). Het Zorginstituut heeft besloten om base case 2 niet mee te nemen in de besluitvorming omdat deze niet aansluit op de conclusie van het farmacotherapeutisch rapport. Base case 1 vindt het Zorginstituut onjuist en een te gunstige kosteneffectiviteit weergeven. Om deze reden heeft het Zorginstituut een aangepaste base case toegevoegd aan het rapport, waarin bovenstaande kritiekpunten zijn verwerkt (in base case 1). Deze aangepaste base case laat een ICER van **€108.975** zien. Bij een referentiewaarde van €50.000 is venetoclax-obinutuzumab daarmee niet kosteneffectief.

Wanneer wordt uitgegaan van een ICER van €108.975 dan zou de prijs van venetoclax in ieder geval met ongeveer 51% moeten dalen om onder de referentiewaarde te vallen. Hierbij wordt aangenomen dat de prijs van obinutuzumab gelijk blijft.

Referenties

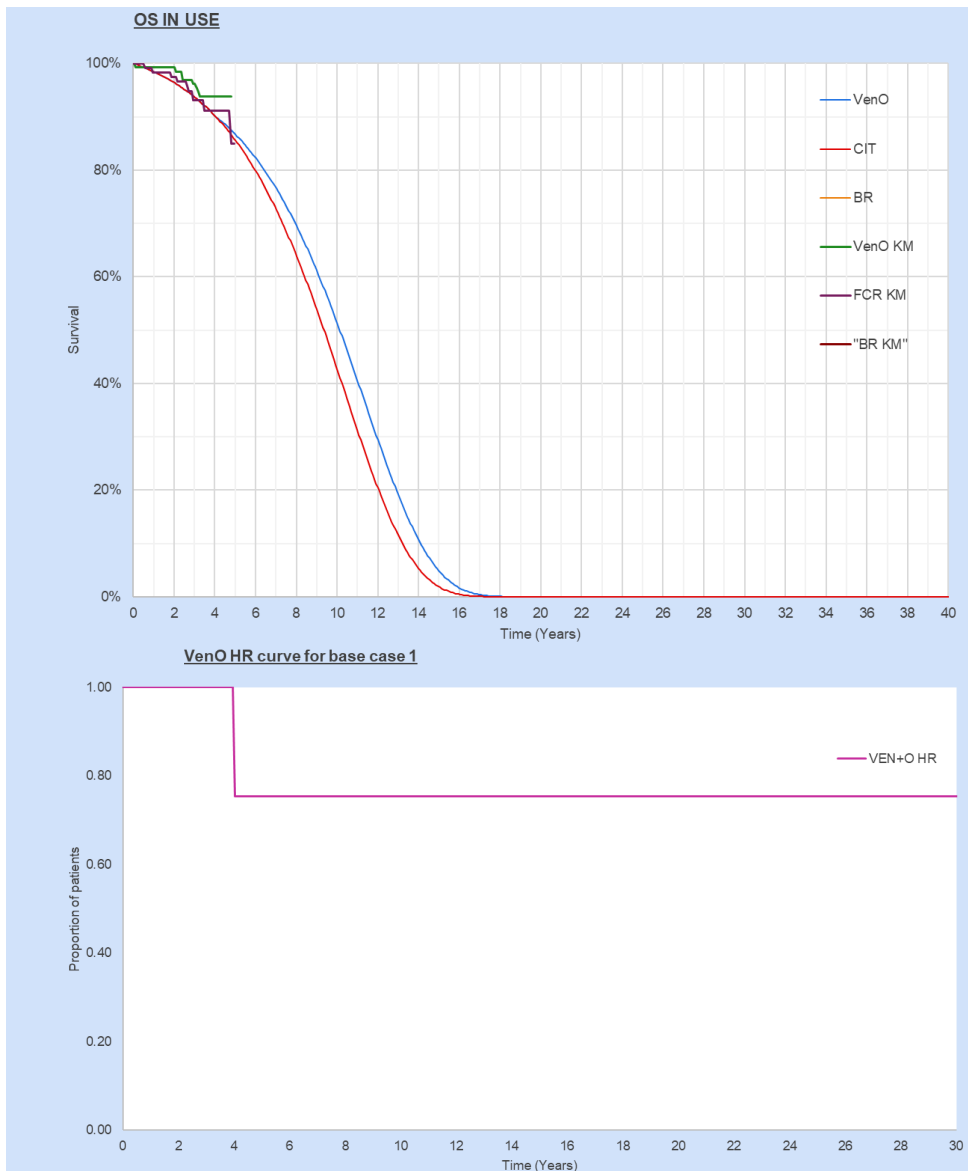
1. EMA. SmPC Venclyxto 2025.
2. Zorginstituut Nederland (2025). Pakketadvies sluisgeneesmiddel venetoclax (Venclyxto) voor chronische lymfatische leukemie (CLL). Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/07/14/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-venetoclax-venclyxto-met-obinutuzumab-voor-leukemie>.
3. Simon F, Ligtvoet R, Robrecht S, et al. End Point Surrogacy in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2025; 43: 381-91. via 10.1200/JCO.24.01192.
4. Zorginstituut Nederland (2020). Pakketadvies venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met obinutuzumab bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL). Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2020/11/16/pakketadvies-venetoclax-venclyxto>.
5. Meunier A, Soare A, Chevrou-Severac H, et al. Indirect and Direct Mapping of the Cancer-Specific EORTC QLQ-C30 onto EQ-5D-5L Utility Scores. *Appl Health Econ Health Policy* 2022; 20: 119-31. via 10.1007/s40258-021-00682-0.
6. Zorginstituut Nederland (2020). Pakketadvies sluisgeneesmiddel ibrutinib (Imbruvica®) voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder zijn behandeld. Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2020/07/03/pakketadvies-ibrutinib-imbruvica>.
7. Versteegh M, Vermeulen K, Evers S, et al. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. *Value Health* 2016; 19: 343-52. via 10.1016/j.jval.2016.01.003.
8. Blommestein HM, de Groot S, Aarts MJ, et al. Cost-effectiveness of obinutuzumab for chronic lymphocytic leukaemia in The Netherlands. *Leuk Res* 2016; 50: 37-45. via 10.1016/j.leukres.2016.09.005.

Bijlage I

Scenario 1: er wordt na 48 maanden een HR van 0,75 toegepast. Er vindt daarna geen *treatment effect waning* plaats.

Resultaten bij dit scenario, berekend door het Zorginstituut:

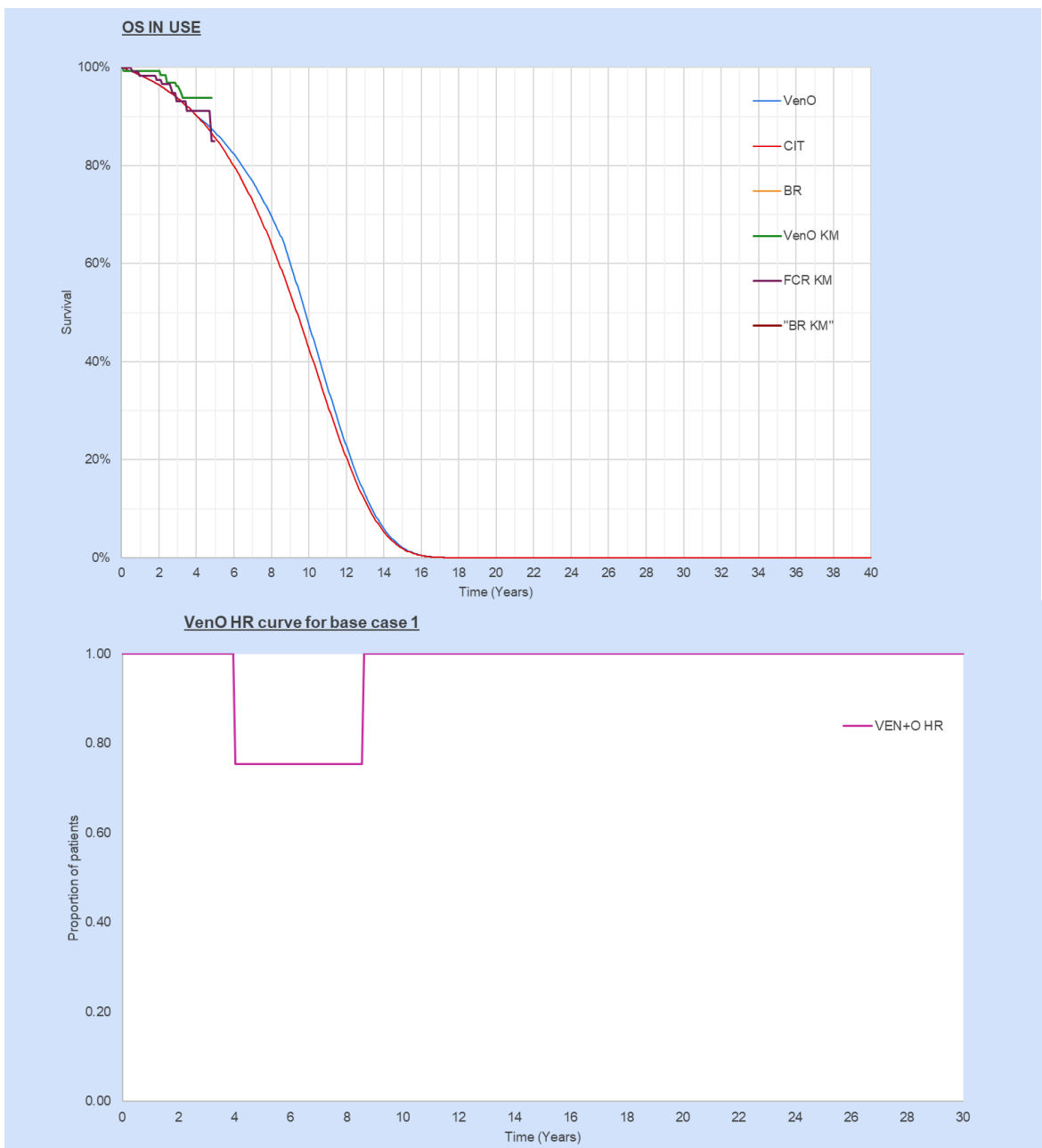
	VEN+O	CIT	Incrementeel
Zoals gerapporteerd door registratiehouder	QALY's: 7,32 Kosten: €185.561	QALY's: 6,82 Kosten: €211.149	Incr. QALY's: 0,492 Incr. kosten: - €25.489 ICER: dominant
Aanpassing: met gelijke inputkosten vervolghandelingen (€171.128)	QALY's: 7,32 Kosten: €222.262	QALY's: 6,82 Kosten: €211.149	Incr. QALY's: 0,492 Incr. kosten: €11.112 ICER: €22.567
Aanpassing: vervolghandelingen verwijderd	QALY's: 7,32 Kosten: €136.880	QALY's: 6,82 Kosten: €86.138	Incr. QALY's: 0,492 Incr. kosten: €50.742 ICER: €103.046



Scenario 2: op het tijdstip dat 95% van de VEN+OBI arm progressie heeft vertoond, is de HR gelijkgesteld aan 1. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten progressie heeft vertoond, is de HR van 0,75 toegepast.

Resultaten bij dit scenario, berekend door het Zorginstituut:

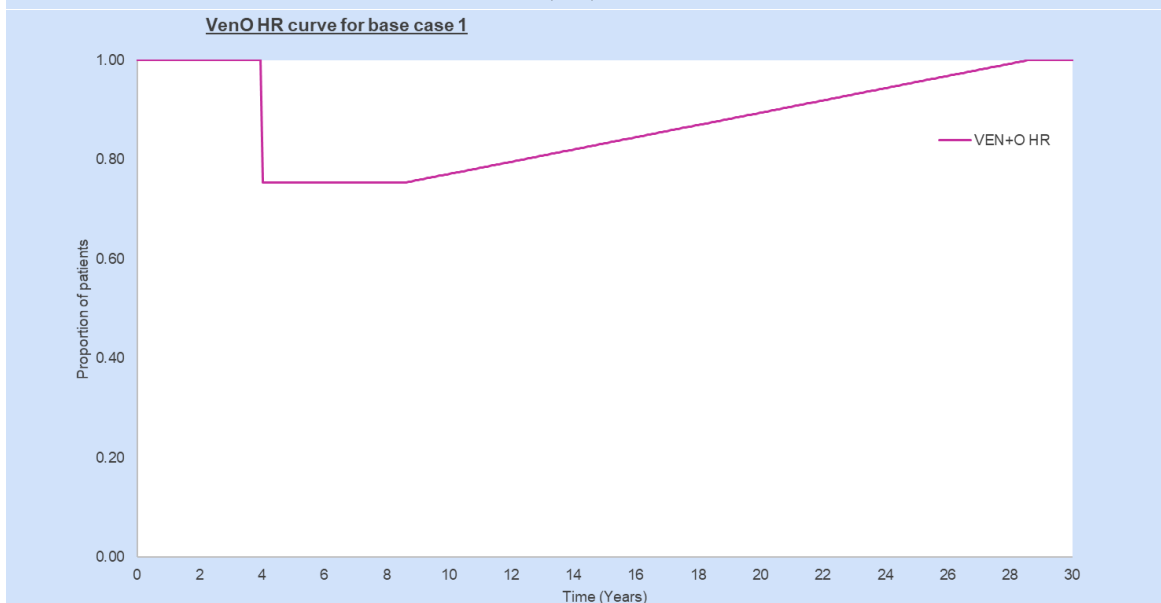
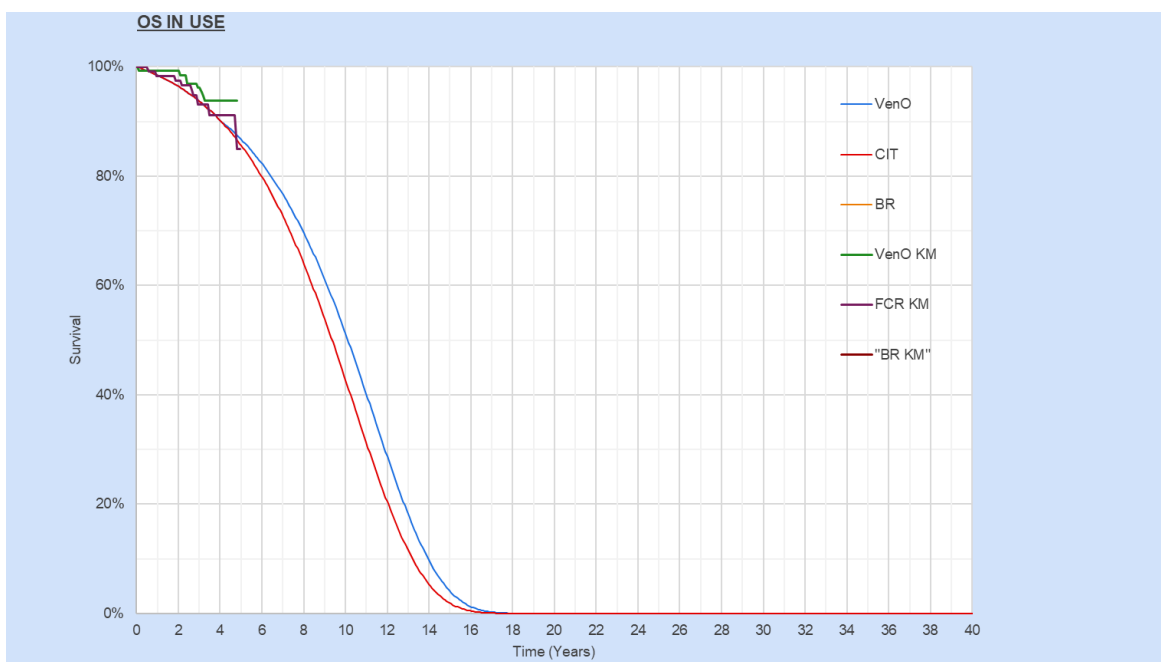
	VEN+O	CIT	Incrementeel
Zoals gerapporteerd door registratiehouder	QALY's: 7,11 Kosten: €173.669	QALY's: 6,82 Kosten: €211.149	Incr. QALY's: 0,288 Incr. kosten: -€37.480 ICER: dominant
Aanpassing: met gelijke inputkosten vervolgbehandelingen (€171.128)	QALY's: 7,11 Kosten: €218.023	QALY's: 6,82 Kosten: €211.149	Incr. QALY's: 0,288 Incr. kosten: €6.874 ICER: €23.893
Aanpassing: vervolgbehandelingen verwijderd	QALY's: 7,11 Kosten: €134.889	QALY's: 6,82 Kosten: €86.138	Incr. QALY's: 0,288 Incr. kosten: €48.750 ICER: €169.450



Scenario 3: vanaf het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm progressie heeft vertoond begint de HR op te lopen, waarbij 20 jaar na het startpunt van de waning de HR gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten progressie heeft vertoond, is de HR 0,75.

Resultaten bij dit scenario, berekend door het Zorginstituut:

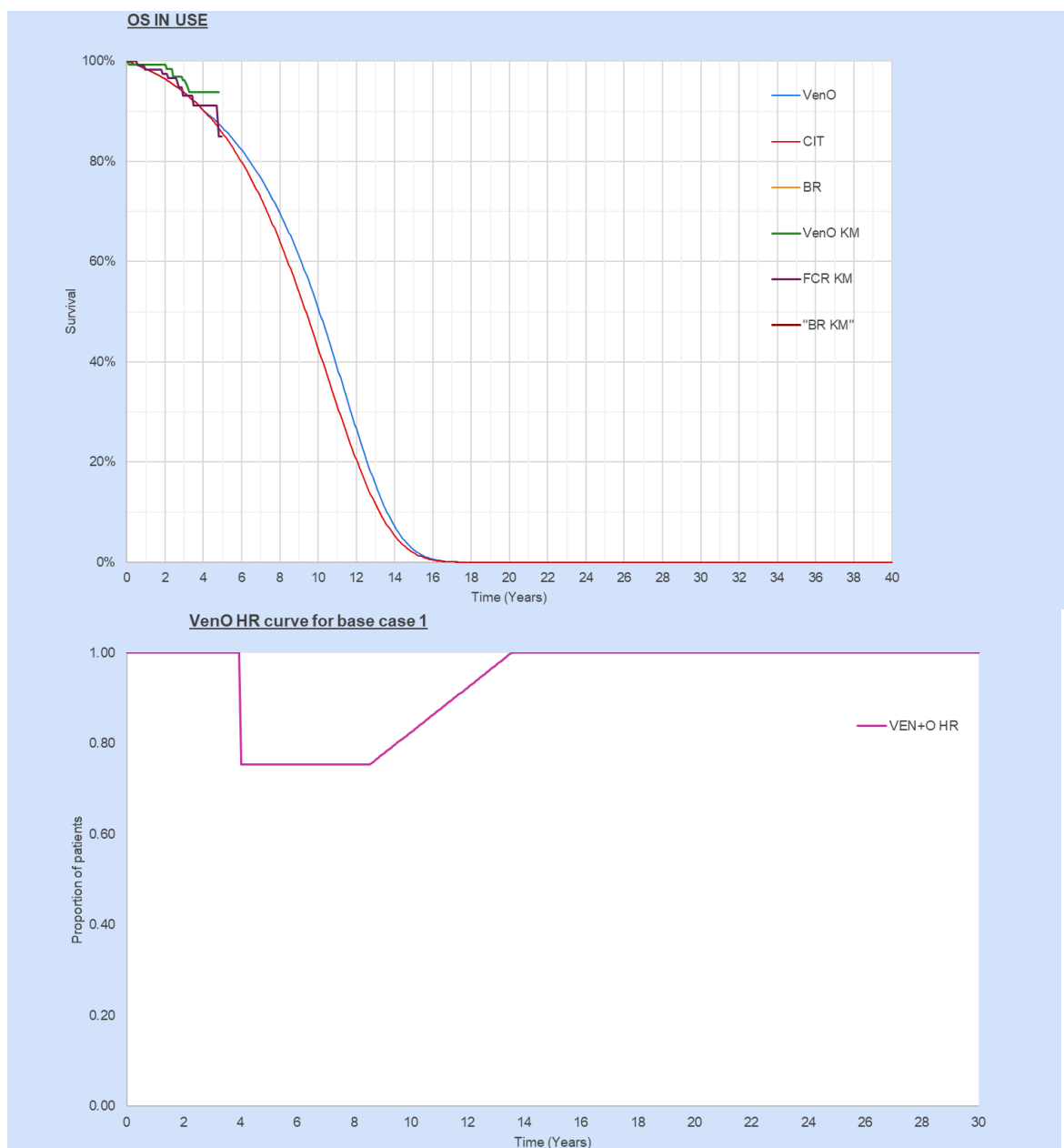
	VEN+O	CIT	Incrementeel
Zoals gerapporteerd door registratiehouder	QALY's: 7,29 Kosten: €185.264	QALY's: 6,82 Kosten: €211.149	Incr. QALY's: 0,463 Incr. kosten: -€25.885 ICER: dominant
Aanpassing: met gelijke inputkosten vervolgbehandelingen (€171.128)	QALY's: 7,29 Kosten: €221.779	QALY's: 6,82 Kosten: €211.149	Incr. QALY's: 0,463 Incr. kosten: €10.629 ICER: €22.955
Aanpassing: vervolgbehandelingen verwijderd	QALY's: 7,29 Kosten: €136.600	QALY's: 6,82 Kosten: €86.138	Incr. QALY's: 0,463 Incr. kosten: €50.461 ICER: €108.975



Scenario 4: vanaf het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm progressie heeft vertoond begint te HR op de lopen, waarbij 5 jaar na de start van de waning de HR gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten progressie heeft vertoond, is de HR 0,75.

Resultaten bij dit scenario, berekend door het Zorginstituut:

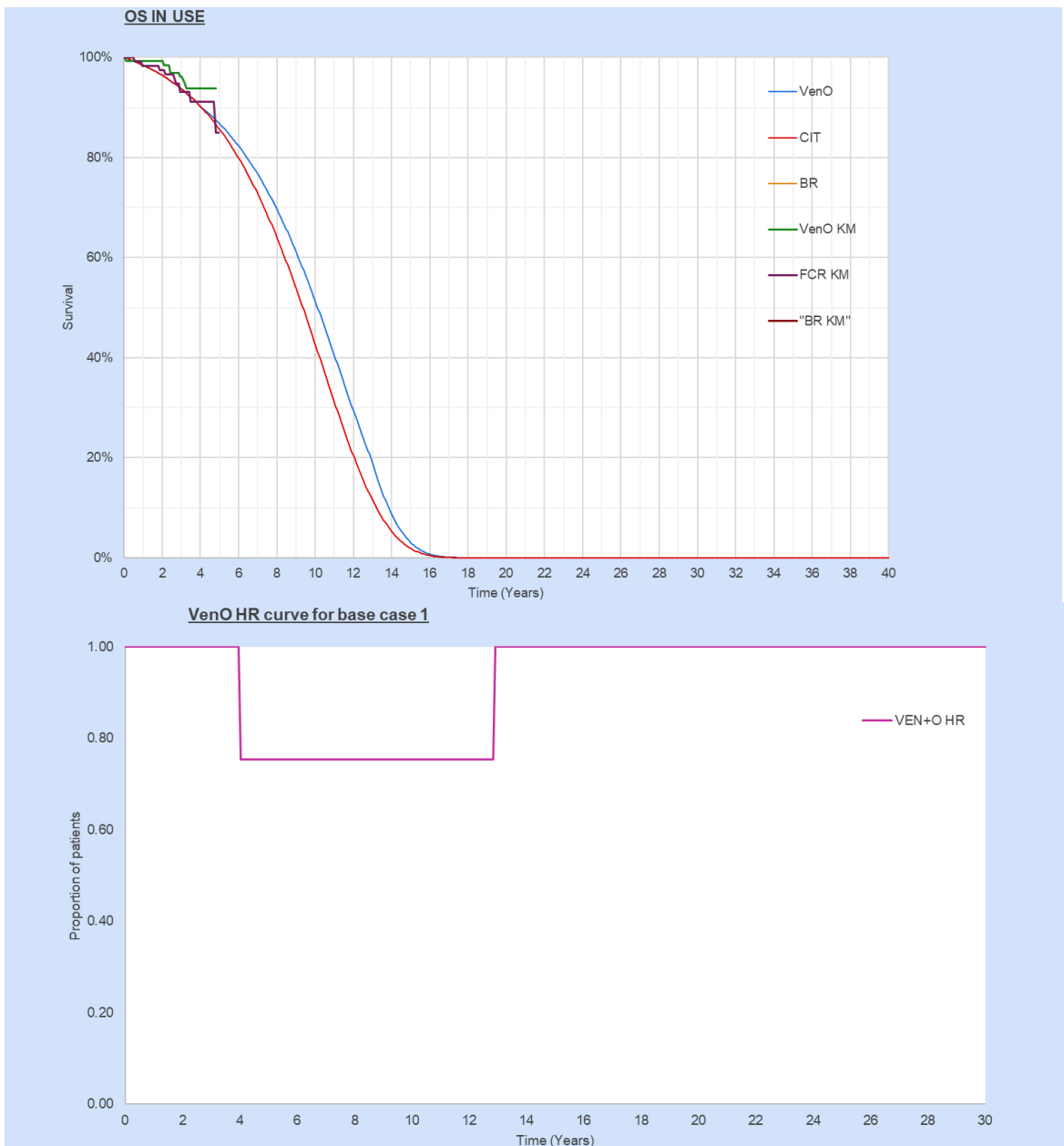
	VEN+O	CIT	Incrementeel
Zoals gerapporteerd door registratiehouder	QALY's: 7,22 Kosten: €179.826	QALY's: 6,82 Kosten: €211.149	Incr. QALY's: 0,392 Incr. kosten: -€31.324 ICER: dominant
Aanpassing: met gelijke inputkosten vervolgbehandelingen (€171.128)	QALY's: 7,22 Kosten: €220.533	QALY's: 6,82 Kosten: €211.149	Incr. QALY's: 0,392 Incr. kosten: €9.384 ICER: €23.924
Aanpassing: vervolgbehandelingen verwijderd	QALY's: 7,22 Kosten: €135.920	QALY's: 6,82 Kosten: €86.138	Incr. QALY's: 0,392 Incr. kosten: €49.781 ICER: €126.915



Scenario 5: op het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm met een vervolgbehandeling is gestart is de HR gelijk aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten met een vervolgbehandeling is gestart, is de HR 0,75.

Resultaten bij dit scenario, berekend door het Zorginstituut:

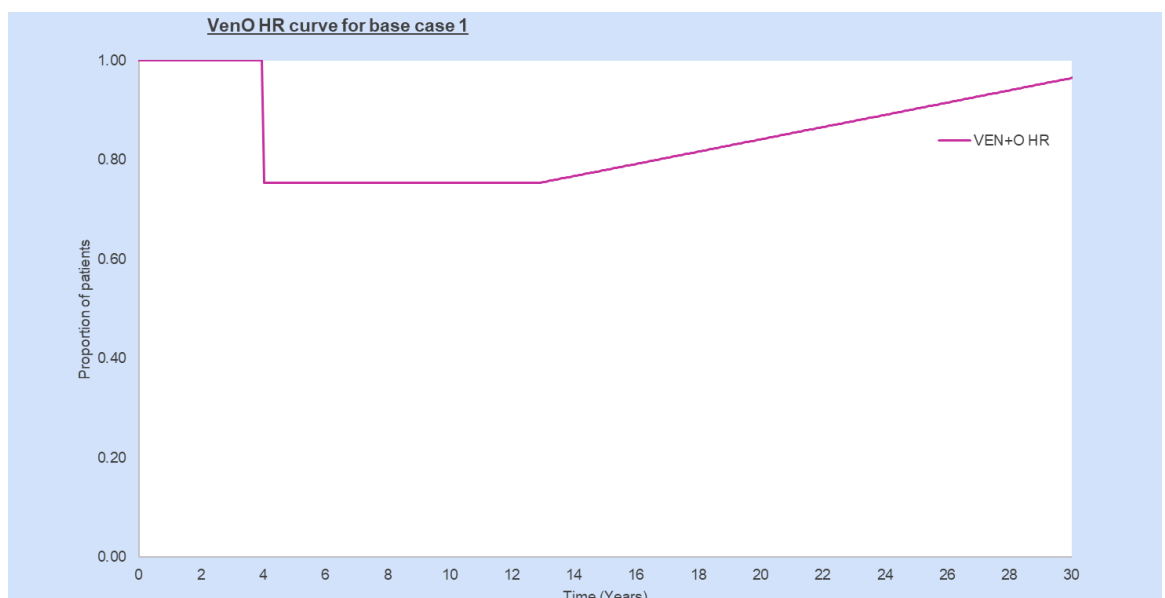
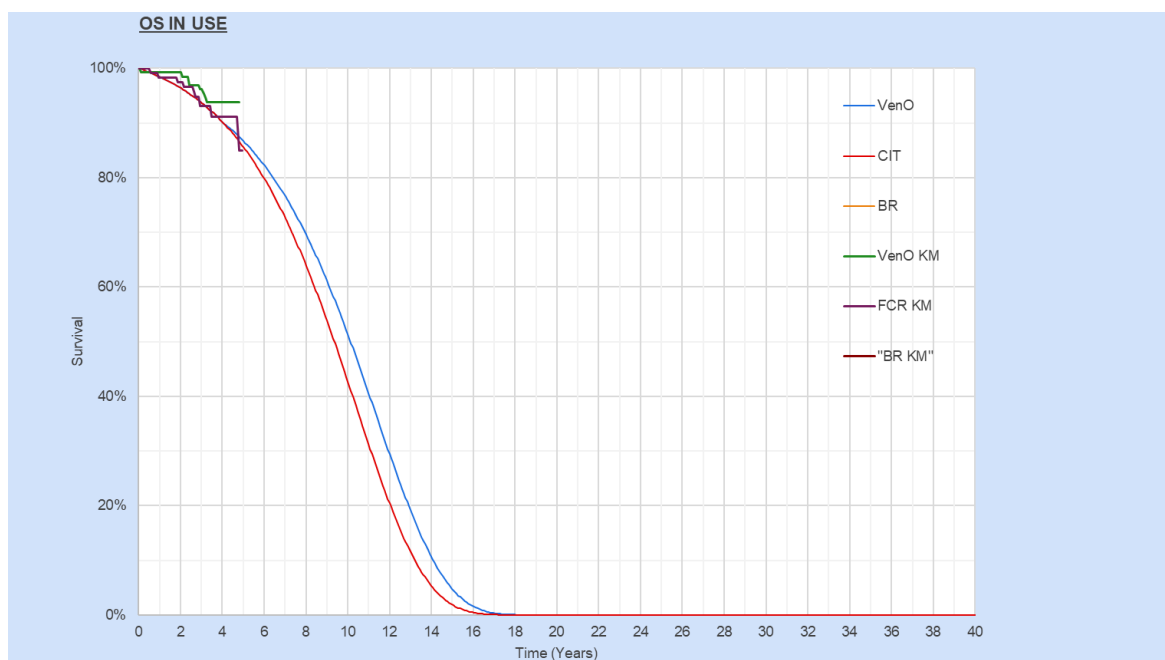
	VEN+O	CIT	Incrementeel
Zoals gerapporteerd door registratiehouder	QALY's: 7,28 Kosten: €185.318	QALY's: 6,82 Kosten: €211.149	Incr. QALY's: 0,460 Incr. kosten: -€25.831 ICER: dominant
Aanpassing: met gelijke inputkosten vervolgbehandelingen (€171.128)	QALY's: 7,28 Kosten: €221.891	QALY's: 6,82 Kosten: €211.149	Incr. QALY's: 0,460 Incr. kosten: €10.741 ICER: €23.358
Aanpassing: vervolgbehandelingen verwijderd	QALY's: 7,28 Kosten: €136.576	QALY's: 6,82 Kosten: €86.138	Incr. QALY's: 0,460 Incr. kosten: €50.438 ICER: €109.682



Scenario 6: vanaf het tijdstip 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm met een vervolgbehandeling is gestart begint te HR op de lopen, waarbij 20 jaar na de start van de waning HR gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten met een vervolgbehandeling is gestart, is de HR 0,75.

Resultaten bij dit scenario, berekend door het Zorginstituut:

	VEN+O	CIT	Incrementeel
Zoals gerapporteerd door registratiehouder	QALY's: 7,32 Kosten: €185.638	QALY's: 6,82 Kosten: €211.149	Incr. QALY's: 0,490 Incr. kosten: -€25.512 ICER: dominant
Aanpassing: met gelijke inputkosten vervolgbehandelingen (€171.128)	QALY's: 7,32 Kosten: €222.238	QALY's: 6,82 Kosten: €211.149	Incr. QALY's: 0,490 Incr. kosten: €11.089 ICER: €22.626
Aanpassing: vervolgbehandelingen verwijderd	QALY's: 7,32 Kosten: €136.859	QALY's: 6,82 Kosten: €86.138	Incr. QALY's: 0,490 Incr. kosten: €50.720 ICER: €103.492

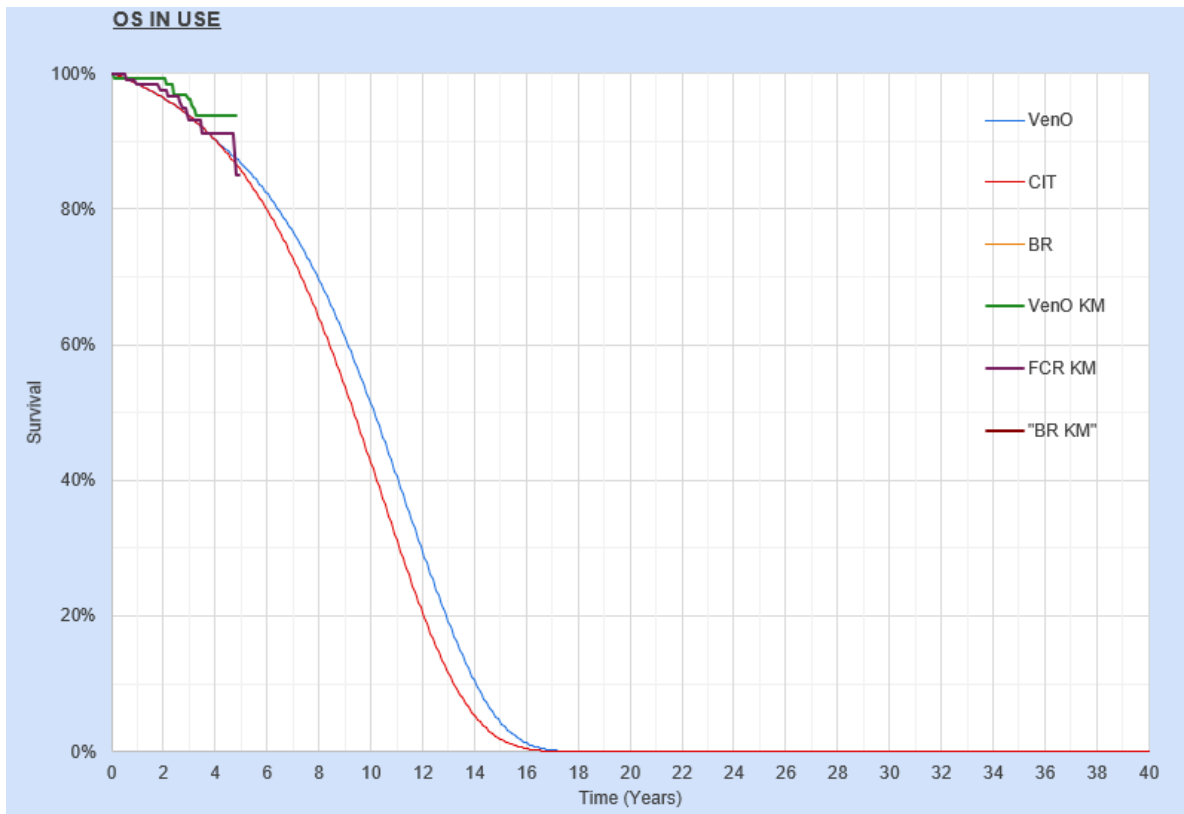


Scenario 7: vanaf het tijdstip dat 95% van de patiënten in de venetoclax-obinutuzumab arm met een vervolgbehandeling is gestart begint te HR op de lopen, waarbij 5 jaar na de start van de waning de HR gelijk is aan 1,0. Gedurende de periode tussen 48 maanden en het moment waarop 95% van de patiënten met een vervolgbehandeling is gestart, is de HR van 0,75.

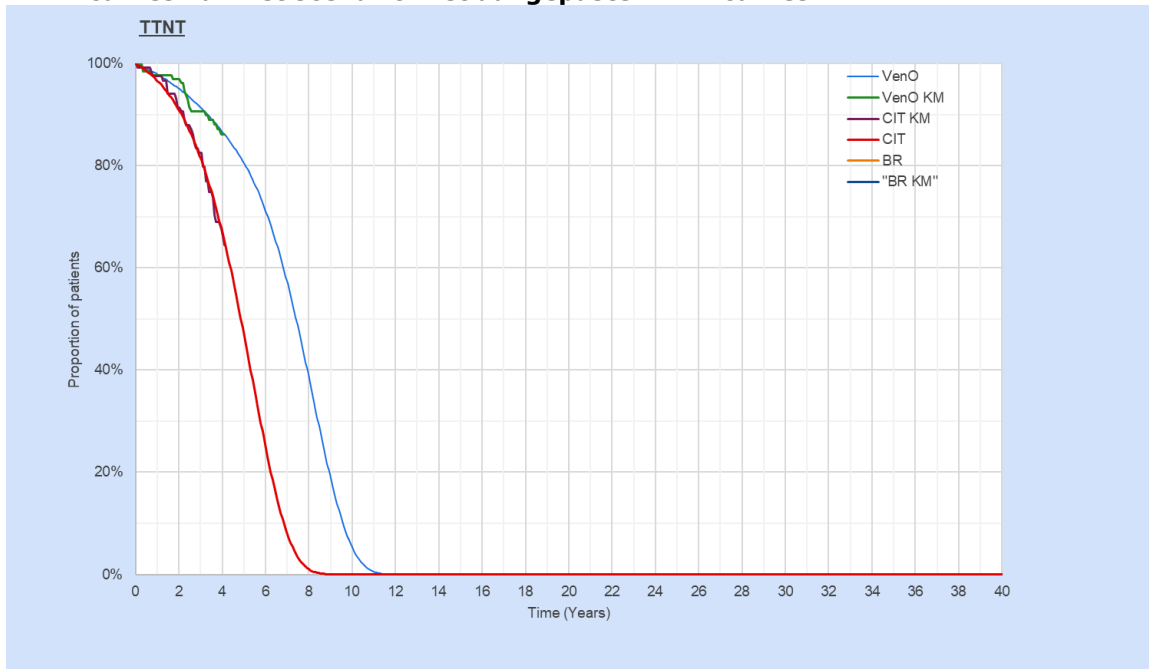
→ Dit is toegepast in base case 1 en dus niet als scenarioanalyse

Resultaten bij dit scenario, berekend door het Zorginstituut:

	VEN+O	CIT	Incrementeel
Zoals gerapporteerd door registratiehouder	QALY's: 7,31 Kosten: €185.577	QALY's: 6,82 Kosten: €211.149	Incr. QALY's: 0,484 Incr. kosten: -€25.573 ICER: dominant
Aanpassing: met gelijke inputkosten vervolgbehandelingen (€171.128)	QALY's: 7,31 Kosten: €222.174	QALY's: 6,82 Kosten: €211.149	Incr. QALY's: 0,484 Incr. kosten: €11.025 ICER: €22.783
Aanpassing: vervolgbehandelingen verwijderd	QALY's: 7,31 Kosten: €136.802	QALY's: 6,82 Kosten: €86.138	Incr. QALY's: 0,484 Incr. kosten: €50.663 ICER: €104.694



TTNT-curves van het scenario met aangepaste TTNT-curves:



Bijlage II

Tabel B1: overzicht van de resultaten van alle scenarioanalyses die horen bij base case 1

Scenario	Incrementele kosten	Incrementele QALY's	ICER
Base case	-€ 25.573	0,484	Dominant
Modelleeftijd gelijk aan 69; de gemiddelde leeftijd zoals gerapporteerd door het IKNL	-€ 25.416	0,479	Dominant
Tijdshorizon van 10 jaar	-€ 54.141	0,235	Dominant
Tijdshorizon van 20 jaar	-€ 25.573	0,484	Dominant
Indirecte niet-medische kosten geïnccludeerd	-€ 16.414	0,484	Dominant
Gezondheidszorgperspectief	-€ 21.694	0,484	Dominant
Utiliteiten gebaseerd op de CLL13 studie	-€ 25.573	0,305	Dominant
PFS utiliteit van 0,710 op basis van gegevens uit Blommesteijn et al.(2016) en PP utiliteit van 0,671 op basis van PPS utiliteit voor niet-fitte patiënten in het pakketadvies voor ibrutinib	-€ 25.573	0,392	Dominant
De duur van bijwerkingen verdubbeld naar gemiddeld 4 weken	-€ 25.573	0,483	Dominant
PFS extrapolatie: afhankelijk exponentieel - met KM data	-€ 32.293	0,535	Dominant
PFS extrapolatie: afhankelijk Weibull - met KM data	-€ 30.444	0,521	Dominant
PFS extrapolatie: afhankelijk gamma - met KM data	-€ 31.453	0,529	Dominant
PFS extrapolatie: afhankelijk generalized gamma - met KM data	-€ 27.190	0,496	Dominant
PFS extrapolatie: afhankelijk log-normal - met KM data	-€ 28.884	0,510	Dominant
PFS extrapolatie: afhankelijk log-logistic - met KM data	-€ 30.220	0,519	Dominant
PFS extrapolatie: afhankelijk exponentieel – geen KM data	-€ 32.293	0,535	Dominant
PFS extrapolatie: afhankelijk Weibull – geen KM data	-€ 30.444	0,521	Dominant
PFS extrapolatie: afhankelijk gamma – geen KM data	-€ 31.453	0,529	Dominant
PFS extrapolatie: afhankelijk generalized gamma – geen KM data	-€ 27.190	0,496	Dominant

PFS extrapolatie: afhankelijk log-normal – geen KM data	-€ 28.884	0,510	Dominant
PFS extrapolatie: afhankelijk log-logistic – geen KM data	-€ 30.220	0,519	Dominant
OS extrapolatie: afhankelijk gamma	€ 28.996	0,708	€ 40.964
OS extrapolatie: afhankelijk generalized gamma	€ 26.076	0,654	€ 39.899
TTNT extrapolatie: onafhankelijk exponentieel	-€ 98.096	0,489	Dominant
TTNT extrapolatie: onafhankelijk gamma	-€ 44.335	0,489	Dominant
TTNT extrapolatie: onafhankelijk Weibull	-€ 95.962	0,489	Dominant
TTNT extrapolatie: onafhankelijk generalized gamma	-€ 64.290	0,489	Dominant
TTNT extrapolatie: onafhankelijk log- normal	-€ 98.061	0,489	Dominant
TTNT extrapolatie: onafhankelijk log-logistic	-€ 98.246	0,489	Dominant
TTNT gemodelleerd m.b.v. hazardpatroon over tijd van CIT	€ 12.073	0,482	€ 25.043
Het verminderen van de tijd op de vervolgbehandelingen met 20%	-€ 17.836	0,484	Dominant
Het verhogen van de tijd op de vervolgbehandelingen met 20%	-€ 30.433	0,484	Dominant
Verdeling vervolgbehandelingen: 45% ibrutinib, 10% VEN+R, 45% acalabrutinib	-€ 30.358	0,484	Dominant
Verdeling vervolgbehandelingen: 35% ibrutinib, 30% VEN+R, 35% acalabrutinib	-€ 20.787	0,484	Dominant
27% korting toegepast op de prijzen voor vervolgbehandeling	-€ 23.635	0,484	Dominant
Vervolgbehandeling per behandellijn (derde lijn)–scenario 1	-€ 65.661	0,484	Dominant
Vervolgbehandeling per behandellijn (derde lijn)–scenario 2	-€ 104.793	0,484	Dominant
FCR versus BR weging: 50% FCR, 50% BR	€ 18.814	0,961	€ 19.578
FCR versus BR weging: 80% FCR, 20% BR	€ 30.906	0,863	€ 35.829
FCR versus BR weging: 20% FCR, 80% BR	€ 6.722	1,059	€ 6.345
FCR versus BR weging: 95% FCR, 5% BR	€ 36.952	0,813	€ 45.429

40 i.p.v. 20 mantelzorguren per week in de post-progressie gezondheidstoestand	-€ 29.190	0,484	Dominant
10 i.p.v. 20 mantelzorguren per week in de post-progressie gezondheidstoestand	-€ 23.764	0,484	Dominant



Budgetimpactanalyse van venetoclax (Venclyxto®) met obinutuzumab bij de behandeling van fitte patiënten zonder del(17p) en/of TP53-mutatie en patiënten met del(17p) en/of TP53-mutatie met niet eerder behandelde CLL

Voor beoordeling in het kader van de initiële beoordeling van
specialistische geneesmiddelen

Definitief

| Juni 2025

30

Colofon

Zaaknummer	2024019285
Contactpersoon	Mevr. dr. P.G.M. Bloemen, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) warcg@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. T.N.G. Last
Directie	Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen
Fabrikant	AbbVie B.V.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	6
2.1	Aantal patiënten	6
2.2	Substitutie	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	7
2.3.1	Venetoclax-obinutuzumab	8
2.3.2	FCR	9
2.3.3	BR90	9
2.3.4	Gemiddelde kosten fitte patiënten ongeacht leeftijd	10
2.4	Aannames	10
3	Budgetimpact	11
4	Conclusie	13
5	Referenties	14

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met obinutuzumab in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroepen waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische gelijke waarde of een meerwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

1.1 Geregistreerde indicatie

Venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met obinutuzumab is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met eerder onbehandelde chronische lymfatische leukemie (CLL)¹.

Venetoclax is sinds 2016 geregistreerd en wordt reeds vergoed voor de volgende indicaties:

- In combinatie met obinutuzumab bij:
 - o Niet-fitte patiënten met niet eerder behandelde CLL en gemuteerde IGHV-status, zonder 17p-deletie of TP53-mutatie.²
 - o Niet-fitte patiënten met niet eerder behandelde CLL en ongemuteerde IGHV-status, zonder 17p-deletie of TP53-mutatie.²
- In combinatie met rituximab voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad.³
- Als monotherapie voor de behandeling van CLL¹:
 - o In de aanwezigheid van een 17p-deletie of TP53-mutatie bij volwassen patiënten die ongeschikt zijn voor of bij wie een B-celreceptorremmer heeft gefaald, of
 - o In afwezigheid van een 17p-deletie of TP53-mutatie bij volwassen patiënten bij wie zowel chemotherapie als een B-celreceptorremmer heeft gefaald.
- In combinatie met een hypomethyleerend middel voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (AML) die niet in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie.⁴

Het Zorginstituut concludeerde in 2020 dat venetoclax-obinutuzumab bij patiënten met niet eerder behandelde CLL en 17p-deletie en/of TP53-mutatie vanwege onvoldoende bewijs vooralsnog niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.²

De groepen waarvoor in de huidige aanvraag vergoeding wordt aangevraagd zijn:

1. Fitte patiënten met gemuteerde immunoglobuline heavy-chain variable region gene (IGHV) status, zonder del(17p) en/of TP53-mutatie
2. Fitte patiënten met ongemuteerde IGHV status, zonder del(17p) en/of TP53-mutatie
3. Patiënten met del(17p) en/of TP53-mutatie

De laatste groep is in deze BIA niet meegenomen aangezien het Zorginstituut concludeert dat venetoclax-obinutuzumab hier niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (zie farmacotherapeutisch rapport).

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Leukemie is een type kanker waarbij in het bloed grote aantallen kwaadaardige witte bloedcellen (leukocyten) aanwezig zijn. Bij CLL is er sprake van een sterke toename van de B-lymfocyten, een bepaald type leukocyten. Samen met de T-lymfocyten vormen B-lymfocyten het specifieke afweer- of immuunsysteem. Lymfocyten ontstaan in het beenmerg en rijpen dan verder uit. Gewoonlijk sterven cellen na verloop van tijd af via een proces dat apoptose heet.

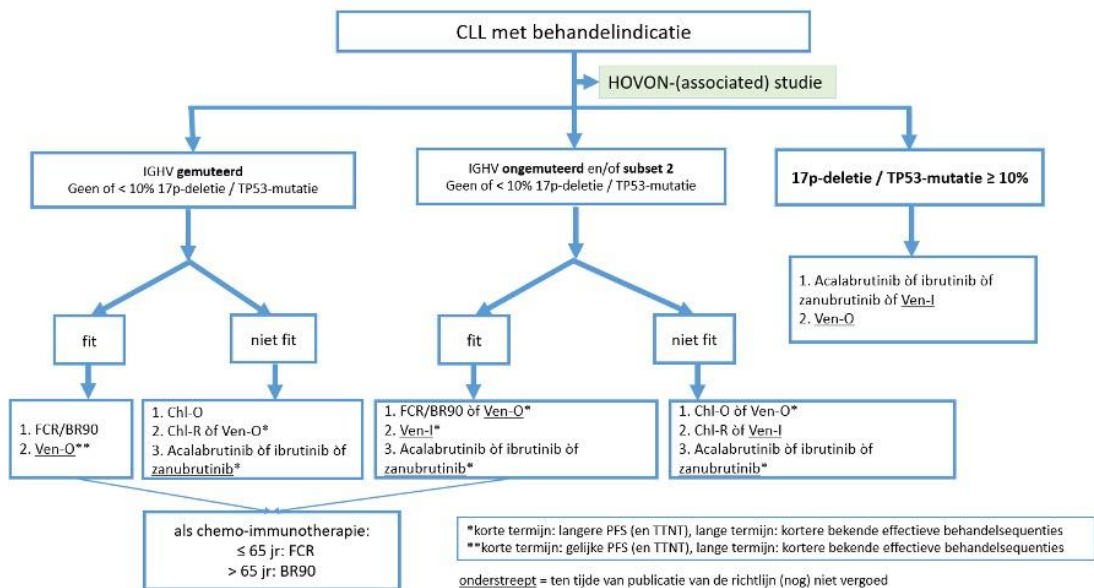
Bij CLL is de apoptose van B-lymfocyten verstoord. De cellen hopen zich niet alleen op in het bloed, maar ook in het beenmerg, de lymfeklieren, milt en lever⁵.

De keuze voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met CLL is afhankelijk van de kenmerken van de patiënt⁶. Hierbij speelt allereerst de aanwezigheid van een del(17p) of TP53-mutatie een rol. Patiënten met deze kenmerken worden op dit moment bij voorkeur behandeld met ibrutinib, zanubrutinib, of acalabrutinib.

Bij afwezigheid van een del(17p) of TP53-mutatie wordt er gekeken naar IGHV mutatiestatus en de fitheid van de patiënt. Op basis van fitheid, kunnen patiënten grofweg in drie categorieën ingedeeld worden:

- Fitte jonge (≤ 65 jaar) patiënten: zij worden bij voorkeur behandeld met fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR).
- Oudere fitte patiënten (> 65 jaar), of fitte patiënten met een contra-indicatie voor FCR: zij worden bij voorkeur behandeld met bendamustine-rituximab (BR90).
- Patiënten met veel co-morbiditeit (niet fitte patiënten). Dit zijn met name oudere patiënten: zij worden bij voorkeur behandeld met chloorambucil + obinutuzumab. De fitheid van de patiënt hangt af van verschillende factoren en is onder andere gebaseerd op co-morbiditeiten.

Zie figuur 1 hieronder voor een overzicht van de eerstelijnsbehandeling per subgroep volgens de richtlijn van de HOVON.⁶



Figuur 1: overzicht eerstelijnsbehandeling volgens CLL-richtlijn van de HOVON⁶

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

In lijn met de gelijke waarde en meerwaarde conclusie in het farmacotherapeutisch rapport, worden in deze BIA schattingen gemaakt voor twee subgroepen van patiënten:

1. Fitte CLL patiënten met gemuteerde IGHV-status, zonder 17p-deletie of TP53 mutatie
2. Fitte CLL patiënten met ongemuteerde IGHV-status, zonder 17p-deletie of TP53 mutatie

Uit data van IKNL blijkt dat er in Nederland in 2022 in totaal 1139 nieuwe patiënten gediagnosticeerd werden met CLL. Voorlopige gegevens van 2022 en 2023 schatten tussen 957 en 1025 nieuw gediagnosticeerde patiënten⁷. Echter, omdat deze gegevens nog niet volledig zijn wordt er in deze BIA uitgegaan van 1139 nieuwe patiënten per jaar⁷. Aangezien de incidentie sinds 2018 schommelt en dus geen duidelijke stijgende of dalende trend laat zien, wordt in deze BIA aangenomen dat de incidentie ieder jaar gelijk blijft.

CLL ontwikkelt zich langzaam en hoeft vaak langere tijd niet behandeld te worden. Na de diagnose blijkt dan ook slechts 22% van de CLL-patiënten een eerstelijnsbehandeling te hebben gekregen gedurende een mediane observatieperiode van 20,1 maanden⁸. Het is echter mogelijk dat patiënten ook na langere termijn nog een eerstelijnsbehandeling starten. De beroepsgroep heeft aangegeven dat dit mogelijk op zal lopen tot 30% van de patiënten. Het Zorginstituut gaat in deze berekeningen daarom ervanuit dat 30% van de patiënten ooit een eerstelijnsbehandeling start. Hiervan heeft naar verwachting 10% een del(17p) of TP53-mutatie (=34,2 patiënten)⁹. De CLL-patiënten die geen del(17p)/TP53 mutatie hebben (90% van de 341,7 = 307,5 patiënten) worden verder ingedeeld naar IGHV-mutatiestatus. Volgens de HOVON CLL-werkgroep heeft ongeveer 50% van de CLL-patiënten een gemuteerd IGHV (=153,8 patiënten met en 153,8 patiënten zonder gemuteerd IGHV)¹⁰. De keuze van de eerstelijnsbehandeling bij CLL is sterk afhankelijk van de co-morbiditeiten en de leeftijd van de patiënt, dus CLL-patiënten worden verder ingedeeld naar hun conditie^{11, 6}. Aangezien er geen gegevens bekend zijn over het aandeel fitte en niet-fitte patiënten met CLL gebruiken we leeftijd als indicator voor conditie. In deze BIA wordt 25% van de patiënten als fit beschouwd, terwijl de meerderheid (75%) als niet fit kan worden beschouwd¹². Deze schatting resulteert in 38,4 fitte patiënten met een gemuteerde IGHV status en evenveel fitte patiënten zonder een gemuteerde IGHV status. Alle twee de groepen bij elkaar opgeteld komen er 76,9 patiënten in aanmerking voor behandeling met venetoclax-obinutuzumab.

De registratiehouder heeft met input van een klinische expert per subgroep een inschatting gemaakt van het percentage patiënten dat mogelijk met venetoclax-obinutuzumab behandeld gaat worden. Op basis hiervan zijn de volgende percentages toegepast in deze BIA:

- Voor de groep fitte patiënten met gemuteerde IGHV status, zonder del(17p) en/of TP53-mutatie wordt ingeschat dat maximaal 20% van de patiënten behandeld zal worden met venetoclax-obinutuzumab. In de behandelrichtlijn van de HOVON wordt venetoclax-obinutuzumab gezien als tweede keus achter de standaardbehandeling (FCR of BR90). Rekening houdend met een geleidelijke marktpenetratie is dit 10% in jaar 1, 15% in jaar 2, en 20% in jaar 3.
- Voor de groep fitte patiënten met ongemuteerde IGHV status, zonder del(17p) en/of TP53-mutatie wordt ingeschat dat maximaal 70% van de patiënten behandeld zal worden met venetoclax-obinutuzumab. In de behandelrichtlijn van HOVON wordt venetoclax-obinutuzumab gezien als eerste keus samen met de huidige standaardbehandeling (FCR of BR90). Rekening houdend met een geleidelijke marktpenetratie is dit 30% in jaar 1, 50% in jaar 2, en 70% in jaar 3.

Dit resulteert erin dat er naar verwachting 15 patiënten behandeld zullen worden met venetoclax-obinutuzumab in jaar 1, 25 patiënten in jaar 2, en 35 patiënten in jaar 3. Zie tabel 1 hieronder. Gezien deze schattingen op basis van de input van slechts één klinische expert zijn, is dit erg onzeker.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks behandeld zal worden met venetoclax-obinutuzumab

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Incidentie	1139	1139	1139
Aantal patiënten wat een eerstelijnsbehandeling start (30%)	341,7	341,7	341,7
Fitte patiënten met gemuteerde IGHV status	38,4	38,4	38,4
Marktpenetratie venetoclax-obinutuzumab	10%	15%	20%
Fitte patiënten met gemuteerde IGHV status behandeld met venetoclax-obinutuzumab	4	6	8
Fitte patiënten met ongemuteerde IGHV status	38,4	38,4	38,4
Marktpenetratie venetoclax-obinutuzumab	30%	50%	70%
Fitte patiënten met ongemuteerde IGHV status behandeld met venetoclax-obinutuzumab	11	19	27
Totale aantal nieuwe patiënten dat gebruik zal maken van venetoclax met obinutuzumab	15	25	35

2.2 Substitutie

Op dit moment zijn er al diverse eerstelijnsbehandelingen beschikbaar voor patiënten met CLL. De inzet van venetoclax-obinutuzumab zal daarom resulteren in substitutie.

De beroepsgroep heeft aangegeven dat de verdeling van FCR en BR90 binnen de groep fitte patiënten waarschijnlijk vergelijkbaar zal zijn met de verdeling in de CLL13-studie. In de CLL13-studie kreeg namelijk 64% van de patiënten FCR en 36% BR90.¹³ Deze verdeling wordt dan ook toegepast in deze BIA.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Het Zorginstituut neemt in de berekeningen aan dat alle nieuwe (incidente) patiënten halverwege het eerste jaar zullen instromen. De reden voor deze keuze is dat in een real-life setting patiënten verspreid over het jaar met de behandeling starten, en niet allemaal bij de start van een nieuw jaar. Hiermee wordt voorkomen dat voor alle nieuwe patiënten van dat jaar de behandelkosten voor een volledig jaar worden berekend. Tevens wordt er om pragmatische redenen aangenomen dat 6 cycli van 28 dagen gelijk is aan een half jaar. Daarnaast wordt er in deze BIA uitgegaan van 100% therapietrouw en relatieve dosisintensiteit (RDI). De apotheekinkooprijzen (AIP's) zijn gebaseerd op de taxe van mei 2025 en zijn weergegeven in tabel 2. Een overzicht van de behandelingschema's van alle behandelingen is weergegeven in tabel 4.

Tabel 2: Kosten per verpakking voor de verschillende behandelingen

Behandeling	Prijs (AIP per verpakking)	Prijs per eenheid
Venetoclax (Venclyxto®) 10 mg (14 tabletten)	€66,24	€4,73
Venetoclax (Venclyxto®) 50 mg (7 tabletten)	€165,59	€23,66
Venetoclax (Venclyxto®) 100 mg (112 tabletten)	€5.299,00	€47,31

Obinutuzumab (Gazyvaro®) 1000 mg (1 flacon)	€2.114,37	
Fludarabine (Fludara®) 10 mg (20 tabletten)	€547,28	€27,36
Cyclofosfamide (Endoxan®) 50 mg (50 dragees)	€39,78	€0,80
Bendamustine 25 mg (5 flacons)	€244,72	€48,94
Bendamustine 100 mg (5 flacons)	€1.059,27	€211,85
Rituximab (Ruxience) 100 mg (1 flacon)	€161,58	
Rituximab (Truxima®) 500 mg (1 flacon)	€807,98	
Rituximab (Truxima®) 1400 mg (1 flacon)	€1.654,60	

Bron: taxe mei2025

2.3.1 Venetoclax-obinutuzumab

Behandeling met venetoclax-obinutuzumab wordt aanbevolen tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit, of maximaal 12 cycli van 28 dagen. Gezien het zeer lage aandeel patiënten dat progressie vertoont in het eerste jaar na het starten van de behandeling¹³, wordt er in deze BIA vanuit gegaan dat alle patiënten behandeld worden gedurende 12 cycli van 28 dagen.

Venetoclax is beschikbaar in verschillende doseringen, allen tabletten voor orale inname. Zie tabel 2 voor de AIP per verpakking en tabel 3 voor het behandelingschema voor venetoclax-obinutuzumab. De prijs per mg is hier steeds hetzelfde; afgerond €0,47. Het standaard behandelingschema voor venetoclax (in combinatie met obinutuzumab) is als volgt: vanaf dag 22 dagelijks 20 mg in week 1, 50 mg in week 2, 100 mg in week 3, 200 mg in week 4, en 400 mg in week 5. Daarna nog maximaal 10 cycli van 28 dagen à 400 mg per dag. De behandeling met venetoclax begint dus niet gelijk bij start van de 1e cyclus, maar vangt pas aan in de 4e week.

In deze BIA wordt gerekend met het initiële opbouwschema dat tot en met de 2e cyclus (van 28 dagen) duurt en daarna nog 10 reguliere cycli van 28 dagen. 10 cycli van 28 dagen komt neer op 280 dagen. De totale behandelkosten komen daarmee op:

$$(7 \times 20 \text{ mg} \times €0,47) + (7 \times 50 \text{ mg} \times €0,47) + (7 \times 100 \text{ mg} \times €0,47) + (7 \times 200 \text{ mg} \times €0,47) + (7 \times 400 \text{ mg} \times €0,47) + (280 \times 400 \text{ mg} \times €0,47) = €55.540,14.$$

Behandeling met obinutuzumab is intraveneus en wordt gestart met 100 mg op dag 1 van cyclus 1, gevolgd door 900 mg op dezelfde of de volgende dag. Er wordt in deze BIA vanuit gegaan dat hiervoor dezelfde verpakking gebruikt kan worden en er dus geen verspilling plaatsvindt. Op dag 8 en 15 krijgt de patiënt nogmaals 1000 mg. In de cycli die volgen krijgt de patiënt telkens éénmalig 1000 mg toegediend. Alles bij elkaar genomen, en uitgaande van in totaal 6 behandelcycli, krijgt de patiënt dus 3000 mg (eerste cyclus) + 5 cycli x 1000 mg = 8000 mg toegediend. De totale kosten komen daarmee op 8 x €2.114,37 = €16.914,96.

De totale behandelkosten voor venetoclax-obinutuzumab komen daarmee op: €72.455,10.

Tabel 3: Toedieningsschema venetoclax-obinutuzumab

Cyclus	Dag	Obinutuzumab	Venetoclax
1	1	100 mg	
	1 of 2	900 mg	
	8	1000 mg	
	15	1000 mg	
	22 t/m 28		20 mg

2	1 1 t/m 7 8 t/m 14 15 t/m 21 22 t/m 28	1000 mg	50 mg 100 mg 200 mg 400 mg
3 t/m 6	1 1 t/m 28	1000 mg	400 mg
7 t/m 12	1 t/m 28		400 mg

2.3.2 FCR

Een FCR-behandeling bestaat uit de orale toediening van fludarabine en cyclofosfamide, en intraveneuze toediening van rituximab.

De AIP van fludarabine is €547,28 voor 20 tabletten met 10 mg fludarabine. Per tablet bedraagt de AIP daarmee €27,36. De aanbevolen dagelijkse dosering is 40 mg/m². Om het gemiddelde lichaamsoppervlakte te bepalen maakt het Zorginstituut hier gebruik van een eerdere berekening uit de BIA van ibrutinib¹⁴. Het gemiddelde lichaamsoppervlak werd in die BIA vastgesteld op 1,87m². Dit lichaamsoppervlak komt overeen met het lichaamsoppervlak zoals berekend voor patiënten in een fase 3 studie waarin ibrutinib is onderzocht (1,87m²)¹⁵. Bij een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,87m² komt de dagelijks dosering op 75 mg². Hiervoor zijn 8 tabletten nodig dus de kosten hiervoor bedragen €218,91 (=8*€27,36) per dag. In totaal zal de patiënt 6 cycli x 3 dagen = 18 dagen behandeld worden. De kosten komen daarmee op 18 x €218,91 = €3.940,42.

De AIP van cyclofosfamide is €39,78 voor 50 dragees met 50 mg cyclofosfamide. Per dragee komen de kosten daarmee op €0,80. De aanbevolen dagelijkse dosering is 250 mg/m². Bij een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,87m² komt de gemiddelde dagelijks dosering op 468 mg. Hiervoor zijn 10 dragees nodig dus de kosten hiervoor bedragen €7,96 (=10*€0,796) per dag. In totaal zal de patiënt 6 cycli x 3 dagen = 18 dagen behandeld worden, de kosten komen daarmee op 18 x €7,96 = €143,21

De AIP van rituximab is €161,58 voor 1 flacon met 100 mg rituximab. Een 500 mg flacon kost €807,98 per stuk en een 1000 mg flacon kost €1.654,61 per stuk. De daadwerkelijk betaalde prijzen van rituximab zijn in de praktijk fors lager dan de lijstprijzen door prijsonderhandelingen. Deze onderhandelde prijzen zijn echter niet openbaar. Rituximab wordt alleen op de eerste dag van elke cyclus toegediend. In de eerste cyclus is dit 375 mg/m², in elke volgende cyclus is dit 500 mg/m². Bij een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,87m² komt de allereerste dosering op 701 mg. Hiervoor is één flacon van 500 mg nodig en twee van 100 mg. De kosten hiervoor bedragen €1.131,14. De daaropvolgende doseringen zijn gemiddeld 935 mg. Hiervoor zijn twee flacons van 500 mg nodig; de kosten hiervoor zijn €1.615,96. In totaal kost de behandeling met rituximab: 1 cyclus à € 1.131,14 + 5 cycli à €1.615,96 = €10.826,90

De behandelcombinatie FCR, welke 6 cycli duurt, kost daarmee €14.910,52 per patiënt.

2.3.3 BR90

Een BR90-behandeling bestaat uit de intraveneuze toediening van bendamustine en rituximab.

De AIP van bendamustine is €244,72 voor 5 flacons met 25mg en €1.059,27 voor 5 flacons met 100 mg. De daadwerkelijk betaalde prijzen van bendamustine zijn in de praktijk fors lager dan de lijstprijzen door prijsonderhandelingen. Deze onderhandelde prijzen zijn echter niet openbaar. De aanbevolen dagelijkse dosering is 90 mg/m². Bij een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,87m² komt dit neer op 167 mg. Hiervoor is één flacon van 100 mg nodig, en 3 flacons van 25 mg. De kosten per dag komen daarmee uit op €358,69. Bendamustine wordt op dag 1 en 2 van elke cyclus toegediend. In totaal zijn er voor 6 cycli dus 12 toedieningen, de kosten komen daarmee in totaal op €4.304,23. De kosten voor

rituximab zijn hetzelfde als hierboven reeds is berekend voor de FCR-behandelcombinatie (€10.826,90). In totaal kost de behandelcombinatie BR €15.131,13 per patiënt.

2.3.4 Gemiddelde kosten fitte patiënten ongeacht leeftijd

Aangenomen dat 64% van de fitte patiënten FCR krijgt in de huidige situatie en 36% BR90, zijn de gemiddelde kosten voor fitte patiënten met gemuteerde of ongemuteerde IGHV status €14.989,94 $((0,64 * €14.910,52) + (0,36 * €15.131,13))$.

Tabel 4: Behandelprogramma's

Stofnaam	Schema	Kosten per patiënt per jaar
Fludarabine + cyclofosfamide + rituximab		
Fludarabine	fludarabine 40 mg/m ² per os dag 1-3, a 4 weken	€14.910,52*
Cyclofosfamide	cyclofosfamide 250 mg/m ² per os dag 1-3, a 4 weken	
Rituximab	rituximab: eerste infusie 375 mg/m ² dag 1, daarna 500 mg/m ² dag 1, a 4 weken	
Bendamustine + rituximab		
Bendamustine	bendamustine 90 mg/m ² i.v. dag 1-2, a 4 weken	€15.131,13*
Rituximab	rituximab: eerste infusie 375 mg/m ² dag 1, daarna 500 mg/m ² dag 1, a 4 weken	

*De daadwerkelijk betaalde prijzen liggen fors lager dan de lijstprijzen door prijsonderhandelingen.

Naast de geneesmiddelkosten zijn er ook toedieningskosten die met de (intraveneuze) behandelingen gepaard gaan. Deze kosten worden in deze BIA niet meegenomen.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De incidentie wordt verondersteld stabiel te zijn over de tijdshorizon van 3 jaar.
- 22% van de gediagnosticeerde CLL-patiënten krijgt een eerstelijnsbehandeling.
- 50% van de patiënten heeft een gemuteerde IGHV-status en 50% een ongemuteerde IGHV-status.
- 25% van de patiënten ongeacht IGHV mutatiestatus is fit en 75% is niet fit.
- 64% van de fitte patiënten krijgt in de huidige situatie FCR en 36% krijgt BR90.
- Therapietrouw is 100%.
- Relatieve dosisintensiteit is 100%.
- Patiënten starten gemiddeld halverwege het jaar met de behandeling.
- Een behandeling van 6 cycli van 28 dagen staat gelijk aan een half jaar.
- Patiënten die behandeld worden met venetoclax+obinutuzumab ontvangen 12 cycli van 28 dagen.
- Er wordt uitgegaan van een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,87m² voor alle patiënten.

3 Budgetimpact

In tabel 5, 6, en 7 staat een overzicht van het macrokostenbeslag, de gesubstitueerde kosten, en de totale budgetimpact wanneer venetoclax aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij eerder onbehandelde CLL. In de tabellen zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van venetoclax met obinutuzumab bedraagt €609.917 in jaar 1, €1,5 miljoen in jaar 2 en €2,2 miljoen in jaar 3 (zie tabel 5). Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact €384.936 in jaar 1, €1,1 miljoen in jaar 2 en €1,7 miljoen in jaar 3 (zie tabel 7). Het grootste deel hiervan valt binnen de groep patiënten met een ongemuteerde IGHV-status.

Tabel 5: macrokostenbeslag venetoclax-obinutuzumab per jaar

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Fit met gemuteerde IGHV-status			
start	€121.983 (4*€40.661)	€162.644 (6*€40.661)	€203.306 (8*€40.661)
vervolg	n.v.t.	€95.382 (4* €31.794)	€127.176 (6* €31.794)
Fit met ongemuteerde IGHV-status			
start	€325.289 (11*€40.661)	€569.255 (19*€40.661)	€772.561 (27*€40.661)
vervolg	n.v.t.	€254.352 (11*€31.794)	€445.116 (19*€31.794)
Totaal	€609.917	€1.493.438	€2.217.989

Tabel 6: substitutie van FCR en BR90

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Fit met gemuteerde IGHV-status			
FCR	€29.821 (2*€14.911)	€59.642 (4*€14.911)	€74.553 (5*€14.911)
BR90	€30.262 (2*€15.131)	€30.262 (2*€15.131)	€45.393 (3*€15.131)
Fit met ongemuteerde IGHV-status			
FCR	€104.374 (7*€14.911)	€178.926 (12*€14.911)	€253.479 (17*€14.911)
BR90	€60.525 (4*€15.131)	€105.918 (7*€15.131)	€151.311 (10*€15.131)
Totaal	€224.982	€374.749	€524.736

Tabel 7: budgetimpact van venetoclax-obinutuzumab

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Fit met gemuteerde IGHV-status			
Venetoclax-obinutuzumab	€162.644	€371.143	€516.053
Substitutie FCR en BR90	€60.083	€89.904	€119.946
Budgetimpact	€102.561	€281.238	€396.107
Fit met ongemuteerde IGHV-status			

Venetoclax-obinituzumab	€447.272	€1.122.295	€1.701.936
Substitutie FCR en BR90	€164.898	€284.844	€404.790
Budgetimpact	€282.374	€837.451	€1.297.146
Totale budgetimpact	€384.935	€1.118.689	€1.693.252

4 Conclusie

Fitte, therapienaïeve CLL patiënten met IGHV-mutatie, zonder del(17p) en/of TP53-mutatie:

Naar verwachting zullen er in het derde jaar na introductie 14 niet-eerder behandelde fitte patiënten met CLL met IGHV-mutatie zonder del(17p) en/of TP53-mutatie gebruik gaan maken van venetoclax in combinatie met obinutuzumab. 8 van deze patiënten starten in jaar 3 met een nieuwe behandeling en 6 patiënten worden doorbehandeld na jaar 2. De kosten per patiënt bedragen €72.455. Er vindt substitutie plaats van FCR en BR90, waarvan de kosten per patiënt respectievelijk €14.911 en €15.131 bedragen.

Bij deze subgroep patiënten met IGHV-mutatie zonder del(17p) en/of TP53-mutatie bedraagt het macrokostenbeslag €516.053 in jaar 3. In hetzelfde jaar bedraagt de budgetimpact €396.107

Fitte, therapienaïeve CLL patiënten zonder IGHV-mutatie, zonder del(17p) en/of TP53-mutatie:

Naar verwachting zullen er in het derde jaar 46 niet-eerder behandelde fitte patiënten met CLL zonder IGHV-mutatie zonder del(17p) en/of TP53-mutatie gebruik gaan maken van venetoclax in combinatie met obinutuzumab. 27 van deze patiënten starten in jaar 3 met een nieuwe behandeling en 19 patiënten worden doorbehandeld na jaar 2.

Bij deze subgroep patiënten zonder IGHV-mutatie zonder del(17p) en/of TP53-mutatie is het macrokostenbeslag €1,7 miljoen in jaar 3. In hetzelfde jaar bedraagt de budgetimpact van deze patiënten groep €1,3 miljoen.

De totale budgetimpact van beide subgroepen samen komt in jaar 3 uit op €1,7 miljoen.

Voor beide subgroepen geldt dat er met name onzekerheid bestaat over het aantal patiënten wat een eerstelijnsbehandeling krijgt en de marktpenetratie. Hierdoor zou de budgetimpact in de werkelijkheid mogelijk anders uit kunnen vallen. Daarnaast wordt er uitgegaan van lijstprijzen terwijl de prijzen van de vergelijkende behandelingen in de praktijk waarschijnlijk lager zijn door prijsonderhandelingen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 mei 2025.

5 Referenties

1. EMA. SmPC Venetoclax (Venclyxto®) 2020.
2. Zorginstituut Nederland (2020). Pakketadvies venetoclax (Venclysto®) bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL). from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/11/16/pakketadvies-venetoclax-venclyxto>.
3. Nederland Z. Pakketadvies venetoclax (Venclysto®) in combinatie met rituximab voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) 2019.
4. Zorginstituut Nederland (2021). Pakketadvies venetoclax (Venclyxto®) bij acute myeloïde leukemie (AML). from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/11/10/pakketadvies-venetoclax-venclyxto-bij-acute-myeloide-leukemie-aml>.
5. Hematon. Chronische lymfatische leukemie (CLL). from <https://www.hematon.nl/ziektebeelden/leukemie/chronische-lymfatische-leukemie-ctl>.
6. Hematologie NVv. Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie / kleincellig lymfocytair lymfoom 2024.
7. Nederland IK. NKR Cijfers Chronische Lymfatische Leukemie 2024.
8. Zorginstituut Nederland (2023). Pakketadvies sluisgeneesmiddel zanubrutinib (Brukinsa®) voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL). from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/08/31/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-zanubrutinib-brukinsa-voor-de-behandeling-van-chronische-lymfatische-leukemie-ctl>.
9. Rossi GGaD. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book 2017; . 2017.
10. DGT Raa LvdS, M van Gelder, et al. Diagnosis, treatment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the Dutch HOVON CLL working group. Leukemia & Lymphoma 2022; 63: 2276-89.
11. B Eichhorst TR, E Montserrat, et al. . Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2021 2021; 32: 23-33.
12. FR Mauro AS, MD Caputo, et al. Management of elderly and unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. Expert Review of Hematology 2016; 9: 1165-75.
13. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. New England Journal of Medicine 2023; 388: 1739-54.
14. Zorginstituut Nederland (2020). Pakketadvies sluisgeneesmiddel ibrutinib (Imbruvica®) voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder zijn behandeld. from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/07/03/pakketadvies-ibrutinib-imbruvica>.
15. Pharmacyclics LLC. Clinical Study Report PCYC-1115-CA: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 2015: pagina's. Geraadpleegd op via <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-1-0-4D6013-20190822155443.pdf>.