



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023026657

Datum 21 juli 2023
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel zanubrutinib (Brukinsa®) bij de
behandeling van chronische lymfatische leukemie

Zorginstituut Nederland

Zorg
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

E. de Groot
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2023026657

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL; een vorm van bloedkanker). Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van zanubrutinib voor onder andere deze indicatie in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

Zanubrutinib is, na ibrutinib en acalabrutinib, de derde Bruton's tyrosinekinase (BTK)-remmer die voor CLL door het Zorginstituut wordt beoordeeld.

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat zanubrutinib als monotherapie voor volwassen patiënten met CLL voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Hierbij heeft het Zorginstituut vastgesteld dat zanubrutinib een gelijke waarde heeft ten opzichte van ibrutinib voor deze indicatie.

Het Zorginstituut adviseert u om zanubrutinib voor de genoemde indicatie op te nemen in het pakket mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de laagste nettoprijs van een van de volgende bestaande behandelingen; ibrutinib of acalabrutinib. Hierbij willen wij aangeven dat de Adviescommissie Pakket heeft geadviseerd dat de prijs voor een behandeling lager zou moeten worden als er meer middelen voor dezelfde indicatie beschikbaar zijn.

Wij lichten hieronder onze bevindingen en eindconclusie nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak, en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie.

Het Zorginstituut heeft zanubrutinib beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
21 juli 2023

Onze referentie
2023026657

Integrale weging pakketcriteria

Zanubrutinib is onderzocht als 2^e lijns behandeling bij volwassen patiënten met relapsed refractory CLL (R/R CLL) in de ALPINE-studie. In deze gerandomiseerde studie werd de behandeling met zanubrutinib direct vergeleken met ibrutinib. In deze studie waren bij de laatste analyse, 48 van de 327 patiënten in de zanubrutinib-arm en 60 van de 325 patiënten in de ibrutinib-arm overleden. Bij een mediane follow-upduur van 29,6 maanden was de hazard ratio (HR) voor de algehele overleving (*overall survival*, OS) 0,76 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) [0,51; 1,11]). Mediane OS was in beide groepen nog niet bereikt. De door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving (PFS) was significant hoger bij zanubrutinib dan bij ibrutinib. In de zanubrutinib-arm hadden 87 van de 327 patiënten ziekteprogressie, tegenover 118 van de 325 patiënten in de ibrutinib-arm. Dit geeft een HR van 0,65 (95% BI [0,49; 0,86]). Mediane PFS werd niet bereikt in de zanubrutinib-arm en was 34,2 maanden (95% BI [33,3; niet te schatten[NS]]) in de ibrutinib-arm.

Zanubrutinib als monotherapie is niet direct vergeleken met ibrutinib in studie verband bij volwassen patiënten die nog niet eerder behandeld waren voor CLL. Daarom is bij de beoordeling gebruik gemaakt van een indirecte vergelijking. Er is een naïeve indirecte vergelijking gemaakt op basis van de SEQUOIA- en de ALLIANCE-studies. In de SEQUOIA studie werd zanubrutinib direct vergeleken met bendamustine-rituximab (BR). In de ALLIANCE studie werd ibrutinib ook direct vergeleken met BR. In beide studies werd geen statistisch significant verschil in OS gevonden ten opzichte van BR. Bij behandeling met zanubrutinib werd een statistisch significante verbetering op PFS gezien ten opzichte van behandeling met BR. Bij de vergelijking van ibrutinib en BR werd een statistisch significant en mogelijk ook een klinisch relevant verschil gezien in PFS, in het voordeel van ibrutinib.

Uit de ALPINE studie bij patiënten met R/R CLL volgt dat behandeling met ibrutinib een statistisch significante hogere incidentie van zowel ernstige ongunstige effecten als stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van zanubrutinib resulteert. Gekeken naar de interventiegerelateerde graad ≥ 3 ongunstig effecten lijken de twee behandelingen ten minste non-inferieur te zijn.

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

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

Bij volwassen patiënten met nog niet eerder behandeld CLL, resulteert behandeling met zanubrutinib in een statistisch significante verbetering ten opzichte van BR van zowel de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten als het aantal stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten. Ibrutinib geeft een numerieke verbetering op de incidentie van graad ≥ 3 ongunstige effecten vergeleken met BR, deze resultaten zijn echter niet statistisch significant.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
21 juli 2023

Onze referentie
2023026657

Conclusie

Gekeken naar de resultaten van de directe vergelijking tussen zanubrutinib en ibrutinib bij patiënten met R/R CLL kan geconcludeerd worden dat zanubrutinib op de gunstige en ongunstige effecten ten minste non-inferieur is aan ibrutinib. Aangezien het Zorginstituut eerder heeft geconcludeerd dat ibrutinib voldoet aan stand wetenschap en praktijk voor zowel R/R CLL als voor de eerstelijnsbehandeling van CLL, en therapienaïeve patiënten over het algemeen een betere prognose hebben dan patiënten met R/R CLL, is het volgens het Zorginstituut gerechtvaardigd om het bewijs van zanubrutinib bij R/R CLL te extrapoleren naar de eerste lijn. De resultaten van de naïeve indirecte vergelijking tussen zanubrutinib en ibrutinib bij therapienaïeve patiënten ondersteunen deze extrapolatie.

Stand van de wetenschap en praktijk

Het Zorginstituut concludeert dat op basis van het huidige wetenschappelijke bewijs en aanvullende argumenten, zanubrutinib bij CLL voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en dat sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van de standaardbehandeling in dit geval ibrutinib.

Budgetimpactanalyse

Opname in het basispakket van het sluisgeneesmiddel zanubrutinib (Brukinsa®) voor de behandeling van volwassen patiënten met behandelingsnaïeve en recidief/refractaire chronische lymfatische leukemie (CLL) zal naar verwachting niet leiden tot substantiële meerkosten in de uitgaven aan geneesmiddelen. Hierbij bestaat enige onzekerheid over het werkelijke aantal volwassen patiënten met behandelingsnaïeve en recidief/refractaire CLL in de Nederlandse praktijk die in aanmerking komen voor behandeling met zanubrutinib. Daarnaast geven de registratiehouder en andere geconsulteerde partijen aan dat de gehanteerde marktpenetratiepercentages leiden tot een overschatting van de absolute kosten van zanubrutinib. Echter, een inschatting van de werkelijke marktpenetratie van zanubrutinib kon nog niet gemaakt worden door de beroepsgroep. Het Zorginstituut heeft een aantal scenario analyses doorgerekend met lagere marktpenetratiepercentages om de invloed hiervan te onderzoeken.

Kosten effectiviteit

Vanwege de overeenkomsten in effectiviteit (gelijke waarde) van zanubrutinib ten opzichte van de reeds vergoede behandeling met ibrutinib bij deze indicatie, is een kosteneffectiviteitsanalyse niet aan de orde.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om zanubrutinib voor de genoemde indicatie op te nemen in het pakket mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de laagste nettoprijs van een van de volgende bestaande behandelingen; ibrutinib of acalabrutinib. Hierbij willen wij


aangeven dat de Adviescommissie Pakket in het algemeen aan het Zorginstituut heeft geadviseerd dat de prijs voor een behandeling lager zou moeten worden wanneer er meer middelen voor dezelfde indicatie beschikbaar zijn.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Hoogachtend,

Datum
21 juli 2023

Onze referentie
2023026657



Peter Siebers
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van chronische lymfatische leukemie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 11 april 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2023004585
Volgnummer	2023015157
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) warcg@zinl.nl
Auteur(s)	Mw. drs. J.W.T. Scheffers Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Aanleiding—5
- 1.2 Achtergrond—5
- 1.3 Aandoening—5
- 1.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling—6
 - 1.4.1 Eerstelijnsbehandeling—6
 - 1.4.2 Behandeling van recidief/refractair CLL—7
- 1.5 Plaats in de behandeling—8
- 1.6 PICO—8

2 Resultaten—9

- 2.1 Gunstige effecten—9
 - 2.1.1 Behandeling van recidief/refractair CLL (directe vergelijking)—9
 - 2.1.2 Eerstelijnsbehandeling CLL (naïeve indirecte vergelijking)—9
- 2.2 Ongunstige effecten—10
 - 2.2.1 Behandeling van recidief/refractair CLL (directe vergelijking)—10
 - 2.2.2 Eerstelijnsbehandeling CLL (naïeve indirecte vergelijking)—10
- 2.3 Overige overwegingen—11
 - 2.3.1 Directe vergelijking bij R/R CLL—11
 - 2.3.2 Indirecte vergelijking bij eerstelijnsbehandeling CLL—11

3 Eindbeoordeling—13

- 3.1 Bespreking relevante aspecten—13
- 3.2 Eindconclusie—13

Literatuur—15

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van zanubrutinib (Brukinsa®) bij chronische lymfatische leukemie (CLL) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

1.2 Achtergrond

Zanubrutinib is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van:

- volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie;
- volwassen patiënten met marginale-zonelymfoom (MZL) die ten minste één eerdere anti-CD20-gebaseerde behandeling hebben gehad; en
- volwassen patiënten met CLL.

Per 14 december 2021 is zanubrutinib voor de behandeling van kanker in de sluis geplaatst. Vanaf 1 juli 2022 wordt zanubrutinib voor patiënten met WM vergoed uit het basispakket van de zorgverzekering. Zanubrutinib is, na ibrutinib en acalabrutinib, de derde remmer van Bruton's tyrosinekinase (BTK) waarvoor vergoeding voor CLL wordt aangevraagd. Daarnaast claimt de registratiehouder van zanubrutinib een gelijke waarde ten opzichte van ibrutinib. Om deze redenen wordt zanubrutinib als monotherapie bij volwassenen patiënten met CLL in een verkort rapport beoordeeld.

1.3 Aandoening

Leukemie is een type kanker waarbij in het bloed vaak grote aantallen kwaadaardige witte bloedcellen (leukocyten) aanwezig zijn. Bij CLL is er door verstoorde apoptose sprake van een sterke toename van de B-lymfocyten. De cellen hopen zich niet alleen op in het bloed, maar ook in het beenmerg, de lymfeklieren, de milt, en de lever.^[1]

CLL is de meest voorkomende vorm van leukemie in Nederland^[2]. In 2020 werden in Nederland 1043 patiënten gediagnosticeerd met CLL. De diagnose werd vaker gesteld bij mannen (65%) dan bij vrouwen. CLL kan op alle leeftijden voorkomen, maar vooral bij mensen boven de 60 jaar. In 2020 was de vijfjaarsprevalentie van CLL 4844 patiënten.^[3]

Immunofenotypering is een methode voor de analyse van bloedcellen waarmee de celmembranestructuren in kaart gebracht kunnen worden. Met CD-markers kan gekeken worden welke type cellen aanwezig zijn. Om de diagnose CLL te stellen moet de immunofenotypering passen bij CLL (o.a. CD19-positief, CD-5 positief, en CD23-positief) en moet het aantal circulerende monoklonale B-cellen $>5 \times 10^9$ zijn.^[2]

Ongeveer 50% van de CLL-patiënten heeft bij presentatie een ongemuteerde immuunglobuline generschikking (IGHV status)^[2]. Daarnaast zijn er bij CLL bij maligne B-cellen genetische afwijkingen gevonden. Meest frequent zijn een deletie op chromosoom 13q ($\pm 50-60\%$ van de patiënten), een deletie op chromosoom 11q of het ataxia telangiectasia mutatie (ATM) gen ($\pm 20\%$ van de patiënten), trisomie van chromosoom 12 ($\pm 15\%$ van de patiënten), NOTCH1 gen ($\pm 10\%$), en een

deletie op chromosoom 17p (del(17p)) (<10% van de patiënten). Bij ongeveer 80% van de patiënten met een del(17p) mutatie is er ook sprake van een TP53-mutatie. Ongeveer 5% van de onbehandelde patiënten heeft een TP53-mutatie zonder del(17p)^[4]. Een complex karyotype wordt in de literatuur gedefinieerd als de aanwezigheid van op zijn minst drie ongerelateerde cytogenetische afwijkingen. De aan- of afwezigheid van deze afwijkingen zijn prognostisch voor overleving en kunnen voorspellend zijn voor de effectiviteit van behandelingen.^[1]

CLL kan een zeer uiteenlopend beloop hebben. Bij 40% van de patiënten bij wie de ziekte gediagnosticeerd wordt is deze asymptomatisch. Naarmate de ziekte zich ontwikkelt en de normale bloedaanmaak in het beenmerg steeds meer verstoord raakt, kunnen de volgende symptomen ontstaan: vergroting van de lymfeklieren, milt en/of lever, vermoeidheid, anemie, trombocytopenie en een verhoogd risico op infecties.^[1]

Om het klinisch stadium van de patiënt te bepalen wordt de stadiëring van Rai en Binet gebruikt. Patiënten worden ingedeeld op basis van aanwezige symptomen zoals een verhoogd aantal lymfocyten (lymfocytose), opgezette lymfeklieren (lymfadenopathie), vergroting van de lever of de milt (hepato/splenomegalie), vergroting van een orgaan (organomegalie), of een tekort aan bloedplaatjes (trombocytopenie).^[2]

Naast stadiëring volgens Rai en Binet zijn er aanvullende markers die de prognose voorspellen. Patiënten met een del(17p) of TP53-mutatie hebben een slechtere prognose. Patiënten met een ongemuteerd IGHV zijn genetisch instabieler met een hoger risico om ongunstige genetische mutaties te verwerven. Overlevingsduur en responsduur op chemo-immunotherapie zijn significant korter in deze groep.^[2] Patiënten met een 13q-deletie hebben over het algemeen een gunstige prognose. Trisomie van chromosoom 12 of een deletie op chromosoom 11q is geassocieerd met een slechtere prognose.^[1]

De internationale prognostische index voor CLL (CLL-IPI) risicoscore combineert genetische, biochemische, en klinische parameters in een prognostisch model, waardoor 4 prognostische groepen kunnen worden onderscheiden. Deze risicoscore maakt gebruik van moderne prognostische factoren en is ook getest bij patiënten die behandeld worden met de nieuwere doelgerichte therapieën, zoals ibrutinib en venetoclax.^[2]

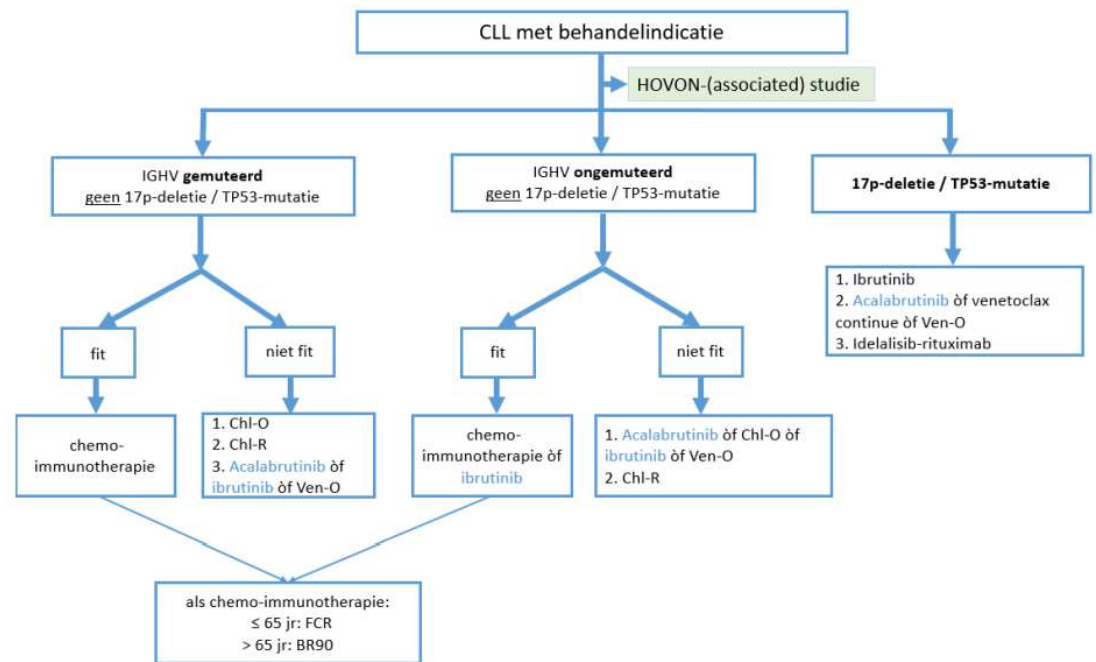
Naast het bepalen van cytogenetica en moleculaire markers voor het voorspellen van de mediane overleving en respons op therapie, is het ook van belang om een inschatting te maken over de fitheid van de patiënt en de kans op toxiciteit van behandeling versus verbeterde overleving met intensieve therapie.

1.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

In de Nederlandse CLL-richtlijn uit 2021 wordt een onderscheid gemaakt tussen eerstelijnsbehandeling en behandeling van recidief/refractaire (R/R) CLL^[2].

1.4.1 Eerstelijnsbehandeling

Indien volgens de richtlijn behandeling geïndiceerd is, dan is de therapiekeuze in de eerstelijnsbehandeling afhankelijk van de fitheid van de patiënt, de leeftijd van de patiënt en het type mutatie (Figuur 1).

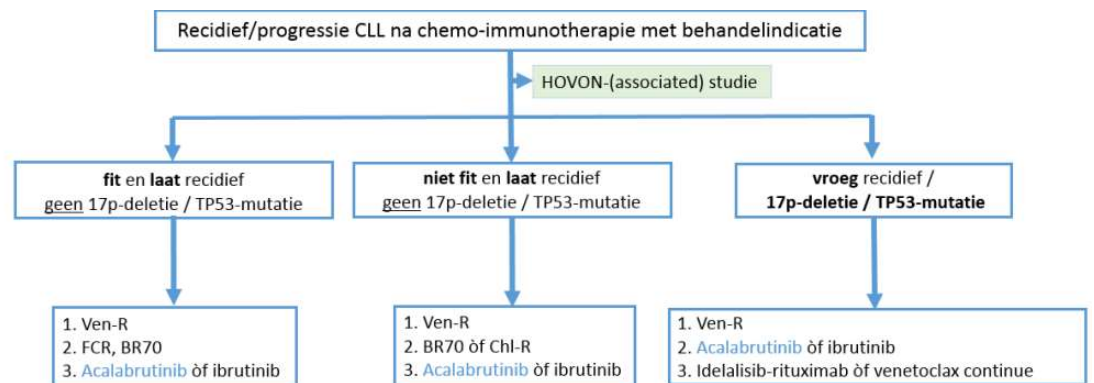


Figuur 1. Eerstelijnsbehandeling van CLL volgens de Nederlandse richtlijn^[2]

1.4.2

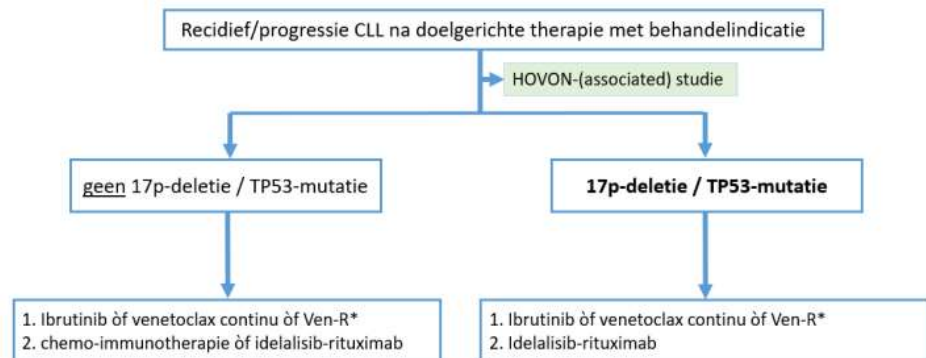
Behandeling van recidief/refractair CLL

Bij recidiefbehandeling wordt er onderscheid gemaakt tussen de fitheid van de patiënt, wanneer het recidief plaatsvindt, en de aanwezigheid van een 17p-deletie of TP53-mutatie (Figuur 2 en 3).



Laat recidief is: > 4-6 jaar na FCR, > 3 jaar na Bendamustine-rituximab, > 1 jaar na chloorambucil-bevattende therapie

Figuur 2. Behandeling van recidief/refractair CLL na chemo-immunotherapie volgens de Nederlandse richtlijn^[2]



* switch naar andere doelgerichte therapie. Dus indien recidief/progressie na ibrutinib switch naar venetoclax(-rituximab). Indien recidief/progressie na venetoclax switch naar ibrutinib. Indien langdurige respons op tijdelijke therapie met Ven-R kan herhalen van Ven-R overwogen worden

Figuur 3. Behandeling van recidief/refractair CLL na doelgerichte therapie volgens de Nederlandse richtlijn^[2]

1.5

Plaats in de behandeling

Zanubrutinib is net als ibrutinib en acalabrutinib een BTK-remmer. Zowel ibrutinib als acalabrutinib zijn, net als zanubrutinib, als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL als eerstelijns- of vervolgbehandeling en worden hiervoor vergoed^[5, 6]. Ibrutinib kan daarnaast ook in combinatie met rituximab, obinutuzumab, venetoclax, of BR ingezet worden, acalabrutinib in combinatie met obinutuzumab.

Alhoewel de indicatie van zanubrutinib smaller is dan die van ibrutinib en acalabrutinib, is de plaats van zanubrutinib wel dezelfde als die van de andere twee BTK's. Aangezien acalabrutinib en zanubrutinib tegelijkertijd zijn ontwikkeld, beide een vergelijkbaar werkingsmechanisme hebben en acalabrutinib een gelijke waarde heeft aan ibrutinib, ziet het Zorginstituut het als voldoende om een vergelijking te maken met ibrutinib.

1.6

PICO

Tabel 1. PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met therapienaïeve of eerder behandelde CLL
Interventie	zanubrutinib
Controle-interventie	ibrutinib
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algehele overleving • Tijd tot de volgende behandeling • Progressievrije overleving <p>Ongunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten • Stakers als gevolg van ongunstige effecten

2 Resultaten

2.1 **Gunstige effecten**

Voor het bepalen van de gunstige effecten van zanubrutinib is gebruik gemaakt van een directe vergelijking met ibrutinib bij patiënten met R/R CLL, de fase III ALPINE-studie^[7-9]. In de eerste lijn is zanubrutinib niet direct vergeleken met ibrutinib. Patiënten met niet eerder behandelde CLL kregen in de SEQUOIA-studie zanubrutinib of bendamustine-rituximab (BR)^[10]. In cohort 1 van SEQUOIA werd zanubrutinib vergeleken met BR bij therapienaïeve CLL-patiënten zonder del(17p), cohort 2 bevatte patiënten met del(17p) die alleen zanubrutinib kregen. Om toch een vergelijking te kunnen maken met ibrutinib bij therapienaïeve CLL-patiënten is er een netwerkmeta-analyse (NMA) bij patiënten zonder del(17p) en een matching-adjusted indirect comparison (MAIC) bij de gepoolde populatie van patiënten met en zonder del(17p) uitgevoerd. Deze NMA en MAIC zijn echter niet gepubliceerd. Om deze reden is in dit rapport de ALLIANCE-studie meegenomen, waarin een directe vergelijking wordt gemaakt tussen ibrutinib en BR^[11]. Deze studie is ook geïncludeerd in de beoordeling van ibrutinib bij de eerstelijnsbehandeling van CLL uit 2020^[1]. Op deze manier kan er een naïeve indirecte vergelijking gemaakt worden tussen zanubrutinib en ibrutinib.

2.1.1 *Behandeling van recidief/refractair CLL (directe vergelijking)*

In de ALPINE-studie werd zanubrutinib direct vergeleken met ibrutinib bij patiënten met R/R CLL. In deze studie waren bij de laatste analyse 48 patiënten in de zanubrutinib-arm en 60 patiënten in de ibrutinib-arm overleden. Bij een mediane follow-upduur van 29,6 maanden was de hazard ratio (HR) voor de algehele overleving (*overall survival*, OS) 0,76 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) [0,51; 1,11]). Mediane OS was in beide groepen nog niet bereikt. De door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving (PFS) na een mediane follow-upduur van 29,6 maanden was significant hoger bij zanubrutinib dan bij ibrutinib. In de zanubrutinib-arm hadden 87 patiënten ziekteprogressie, tegenover 118 patiënten in de ibrutinib-arm. Dit geeft een HR van 0,65 (95% BI [0,49; 0,86]). Mediane PFS werd niet bereikt in de zanubrutinib-arm en was 34,2 maanden (95% BI [33,3; niet te schatten[NS]]) in de ibrutinib-arm. Tijd tot de volgende behandeling was geen uitkomstmaat in ALPINE.^[8]

2.1.2 *Eerstelijnsbehandeling CLL (naïeve indirecte vergelijking)*

Zanubrutinib vergeleken met BR

In cohort 1 van de SEQUOIA-studie waren na een mediane follow-upduur van 26,2 maanden 16 (7%) van de 241 patiënten in de zanubrutinib-arm overleden, tegenover 14 (6%) van de 238 patiënten in de BR-arm. Mediane OS werd niet bereikt in beide groepen (95% BI zanubrutinib-arm [NS; NS], BR-arm [30,6 maanden; NS]). Er was met een HR van 1,07 geen significant verschil in OS tussen de beide groepen (95% BI [0,51-2,22]). PFS was significant verbeterd in de zanubrutinib-arm ten opzichte van de BR-arm, met een HR van 0,42 (95% BI [0,28; 0,63]). De mediane PFS was in beide groepen niet bereikt (95% BI zanubrutinib-arm [NS; NS], BR-arm [28,1 maanden; NS]).^[10]

Ibrutinib vergeleken met BR

In de fase III ALLIANCE-studie kregen patiënten van 65 jaar of ouder met onbehandelde CLL ibrutinib, BR, of ibrutinib met rituximab. De studie had een mediane follow-upduur van 38 maanden. Het geschatte OS-percentages na 2 jaar was bij patiënten die behandeld waren met ibrutinib 90% (95% BI [85; 94]) en bij

patiënten die behandeld waren met BR 95% (95% BI [91; 98]). Er was geen significant verschil in OS tussen de armen. Het geschatte percentage patiënten met PFS na 2 jaar was 87% (95% BI [81; 92]) in de ibrutinib-arm en 74% (95% BI [66; 80]) in de BR-arm. Mediane PFS werd alleen bereikt in de BR-arm. De HR voor ziekteprogressie of dood was 0,39 (95% BI [0,26; 0,58]) voor de vergelijking tussen ibrutinib en BR.^[11]

2.2 Ongunstige effecten

Voor het bepalen van de ongunstige effecten van zanubrutinib in vergelijking met ibrutinib bij patiënten met R/R CLL is gebruik gemaakt van direct bewijs uit de ALPINE-studie en de EPAR^[7-9]. Bij patiënten die niet eerder behandeld zijn is gekeken naar de naïeve indirecte vergelijking tussen de SEQUOIA- en ALLIANCE-studie^[10, 11].

2.2.1 *Behandeling van recidief/refractair CLL (directe vergelijking)*

In de ALPINE-studie hadden 136 patiënten (42,0%) in de zanubrutinib-arm een ernstig ongunstig effect (*serious adverse event*), tegenover 162 patiënten (50,0%) in de ibrutinib-arm. Dit geeft een relatief risico (RR) van 0,84 (95% BI [0,71; 0,99]). In de gepubliceerde studie is niet gerapporteerd welk percentage van de ongunstige effecten interventiegerelateerd was. In het *clinical study report* (CSR), aangeleverd door de registratiehouder, worden deze data wel gerapporteerd. In de zanubrutinib-arm werd bij 104 patiënten (32,1%) een interventiegerelateerd graad ≥ 3 ongunstig effect gemeld, tegenover bij 128 patiënten (39,5%) in de ibrutinib-arm. In de zanubrutinib-arm stakten 50 patiënten (15,4%) de behandeling wegens ongunstige effecten. Bij ibrutinib waren dit 72 patiënten (22,2%), resulterend in een RR van 0,96 (95% BI [0,50; 0,96]).^[8]

2.2.2 *Eerstelijnsbehandeling CLL (naïeve indirecte vergelijking)*

Zanubrutinib vergeleken met BR

De mediane veiligheidsfollow-upduur in cohort 1 van SEQUOIA was 26,4 maanden voor de zanubrutinib-arm en 25,9 maanden voor de BR-arm. Ernstige ongunstige effecten kwamen voor bij 88 (36,7%) van de patiënten in de zanubrutinib-arm en bij 113 (49,8%) van de patiënten in de controle-arm, resulterend in een RR van 0,73 (95% BI [0,59; 0,91]). In het door de registratiehouder aangeleverde CSR wordt gerapporteerd welk percentage van de ongunstige effecten interventiegerelateerd was. Van de patiënten die behandeld werden met zanubrutinib hadden 23 patiënten (9,6%) een interventiegerelateerd ernstig ongunstig effect. In de BR-arm waren dit 66 patiënten (29,1%). Dit geeft een RR van 0,33 (95% BI [0,21; 0,51]). Ongunstige effecten leidden tot het staken van de behandeling bij 20 (8,3%) van de patiënten in de zanubrutinib-arm en bij 31 (13,7%) van de patiënten in de BR-arm. Dit geeft een RR van 0,61 (95% BI [0,36; 1,04]). Bij 7 (2,9%) van de patiënten die behandeld werden met zanubrutinib leidde een interventiegerelateerd ongunstig effect tot het stopzetten van de behandeling, in de controle-arm gebeurde dit bij 26 patiënten (11,5%) (RR 0,25 (95% BI [0,11; 0,58])).^[10]

Ibrutinib vergeleken met BR

In de ALLIANCE-studie zijn het aantal interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten niet gerapporteerd. Bij de met ibrutinib behandelde patiënten trad bij 41% een hematologisch graad ≥ 3 ongunstig effect op, ten opzichte van 58% bij de met BR behandelde patiënten. Niet-hematologische graad ≥ 3 ongunstige effecten kwamen vaker voor bij ibrutinib (65%) dan bij BR (50%). In ALLIANCE werd niet gerapporteerd hoeveel patiënten stakten met de behandeling als gevolg van een ongunstig effect.

2.3 Overige overwegingen

2.3.1 *Directe vergelijking bij R/R CLL*

Het effect van zanubrutinib ten opzichte van ibrutinib in de ALPINE-studie was consistent over alle grote subgroepen: bij hoogrisicopatiënten met del(17p), TP53-mutatie, of beide. Hoewel ALPINE net als de registratiestudies van acalabrutinib en ibrutinib bij CLL een open-labelstudie was, waren de OS en PFS zoals beoordeeld door de onderzoeker en door de onafhankelijke beoordelingscommissie vergelijkbaar^[12, 1].

2.3.2 *Indirecte vergelijking bij eerstelijnsbehandeling CLL*

Er is geen directe vergelijking uitgevoerd tussen zanubrutinib en ibrutinib bij patiënten met niet eerder behandelde CLL. De NMA en MAIC met indirecte vergelijkingen tussen zanubrutinib en ibrutinib, uitgevoerd door de registratiehouder van zanubrutinib, zijn niet gepubliceerd. In de NMA was de door de onderzoeker beoordeelde PFS in de indirecte vergelijking tussen zanubrutinib en ibrutinib bij patiënten zonder del(17p) vergelijkbaar, met een HR van 1,07 (95% BI [0,59; 1,94])^[13]. OS was geen uitkomstmaat voor patiënten met therapienaïeve CLL in de NMA. De resultaten van de MAIC bij de gepoolde populatie van patiënten met en zonder del(17p) zijn nog niet gepubliceerd. De door de onderzoeker beoordeelde PFS uit het *statistical analysis report* (versie 1, 12 december 2022) lijkt vergelijkbaar te zijn tussen zanubrutinib en ibrutinib.

Voor de naïeve indirecte vergelijking zijn de SEQUOIA- en ALLIANCE-studies gebruikt. In de SEQUOIA-studie werden in de directe vergelijking tussen zanubrutinib en ibrutinib alleen patiënten uit cohort 1 zonder del(17p) geïncludeerd. In ALLIANCE had 5% van de patiënten in de ibrutinib-arm en 8% van de patiënten in de BR-arm een del(17p). In de ALLIANCE-studie werden alleen patiënten geïncludeerd van 65 jaar of ouder. In SEQUOIA was 19% van de patiënten in zowel de zanubrutinib- als BR-arm onder de 65 jaar.^[10, 11]

3 Eindbeoordeling

3.1 **Bespreking relevante aspecten**

De plaats van zanubrutinib is dezelfde als die van de andere twee BTK's ibrutinib en acalabrutinib. Aangezien acalabrutinib en zanubrutinib tegelijkertijd zijn ontwikkeld, beide een vergelijkbaar werkingsmechanisme hebben en acalabrutinib een gelijke waarde heeft aan ibrutinib, ziet het Zorginstituut het als voldoende om in deze beoordeling een vergelijking te maken met ibrutinib.

Zanubrutinib is bij patiënten met R/R CLL direct vergeleken met ibrutinib. In deze studie werd geen significant verschil gevonden tussen zanubrutinib en ibrutinib op OS. De door de onderzoeker beoordeelde PFS was zelfs significant hoger bij zanubrutinib dan bij ibrutinib. Tijd tot de volgende behandeling was geen uitkomstmaat in de direct vergelijkende studie.

De indirecte vergelijkingen tussen zanubrutinib en ibrutinib bij patiënten die nog niet eerder behandeld waren voor CLL zijn niet gepubliceerd. Om deze reden is in dit rapport een naïeve indirecte vergelijking gemaakt op basis van de SEQUOIA- en ALLIANCE-studies. Er werden geen statistisch significante verschillen in OS gevonden tussen zowel zanubrutinib en BR als ibrutinib en BR. Bij behandeling met zanubrutinib werd een statistisch significante verbetering op PFS gezien ten opzichte van behandeling met BR. Bij de vergelijking van ibrutinib en BR werd een statistisch significant en mogelijk ook een klinisch relevant verschil gezien in PFS, in het voordeel van ibrutinib.

Bij patiënten met R/R CLL is er bij behandeling met ibrutinib een statistisch significante hogere incidentie van zowel ernstige ongunstige effecten als stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van zanubrutinib. Gekeken naar de interventiegerelateerde graad ≥ 3 ongunstig effecten lijken de twee behandelingen ten minste non-inferieur te zijn. Zanubrutinib geeft een statistisch significante verbetering ten opzichte van BR van zowel de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten als het aantal stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten. Ibrutinib lijkt een verbetering te geven op de incidentie van graad ≥ 3 ongunstige effecten vergeleken met BR.

Gekeken naar de resultaten van de directe vergelijking tussen zanubrutinib en ibrutinib bij patiënten met R/R CLL kan geconcludeerd worden dat zanubrutinib op de gunstige en ongunstige effecten ten minste non-inferieur is aan ibrutinib. Aangezien ibrutinib geregistreerd en vergoed is voor zowel R/R CLL als voor de eerstelijnsbehandeling van CLL, en therapienaïeve patiënten over het algemeen een betere prognose hebben dan patiënten met R/R CLL, lijkt het gerechtvaardigd om het bewijs van zanubrutinib bij R/R CLL te extrapoleren naar de eerste lijn. De resultaten van de naïeve indirecte vergelijking tussen zanubrutinib en ibrutinib bij therapienaïeve patiënten ondersteunen deze extrapolatie.

3.2 **Eindconclusie**

Zanubrutinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van volwassen patiënten met CLL. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van ibrutinib.

Literatuur

1. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel ibrutinib (Imbruvica®) voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder zijn behandeld. 2020.
2. HOVON CLL werkgroep. Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie / kleincellig lymfocytair lymfoom. 2021.
3. IKNL. Nederlandse Kankerregistratie (NKR) 2020.
4. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-update on methodological approaches and results interpretation. *Leukemia* 2018; 32: 1070-80.
5. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics ibrutinib. 2020.
6. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics zanubrutinib. 2021.
7. Hillmen P, Eichhorst B, Brown JR, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41: 1035-45.
8. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2023; 388: 319-32.
9. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) zanubrutinib (Brukinsa) 2022.
10. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1031-43.
11. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018; 379: 2517-28.
12. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies acalabrutinib (Calquence®) voor de behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL). 2022.
13. Chanan-Khan A, Yang K, Liu T, et al. Efficacy of first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: A Bayesian network meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 40: e19526-e.



Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van zanubrutinib
Brukinsa® voor de behandeling van
volwassen patiënten met behandelingsnaïeve
en recidief/refractaire chronische lymfatische
leukemie (CLL)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 13 juli 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2023004585
Volgnummer	2023012990
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) Warcg@zinl.nl
Auteur(s)	Dhr. P.C.G. Klein
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	BeiGene Nederland B.V.

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—11
2.3	Kosten per patiënt per jaar—11
2.4	Aannames—12
3	Budgetimpactanalyse—15
3.1	Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten—15
3.2	Budgetimpact: scenario analyses marktpenetratie zanubrutinib—17
4	Conclusie—19
5	Referenties—21

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als zanubrutinib (Brukinsa®) wordt vergoed voor de aangevraagde indicatie. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

1.1 Geregistreeerde indicatie

Zanubrutinib heeft meerdere geregistreeerde indicaties^[1], deze omvatten:

- Zanubrutinib is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie.
- Zanubrutinib is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met marginale-zonelymfoom (MZL) die ten minste één eerdere anti-CD20-gebaseerde behandeling hebben gehad.
- Zanubrutinib is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL).

Middels dit dossier vraagt de registratiehouder uitbreiding van vergoeding aan voor zanubrutinib in Nederland voor de behandeling van 'volwassen patiënten met behandelingsnaïeve en recidief/refractaire CLL'.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De registratiehouder positioneert zanubrutinib als een alternatief voor de eerste generatie Bruton's tyrosine kinase (BTK)-remmer, ibrutinib. De registratiehouder geeft aan dat zanubrutinib een overlappende indicatie met ibrutinib heeft en toepasbaar is in de gehele BTK-remmer doelpopulatie. Volgens de huidige behandelrichtlijnen hangt de keuze van de behandeling af van de kenmerken van de patiënt en de ziekte. Bij het afwegen van deze opties moeten comorbiditeiten van de patiënt, verwachte effectiviteit van de behandeling en toxiciteit in overweging worden genomen.^[2, 3] De registratiehouder onderschrijft dat zanubrutinib bij patiënten met CLL minstens dezelfde werkzaamheid heeft en betere verdraagbaarheid aantoont in de vergelijking met ibrutinib.^[4] Hieruit concludeert de registratiehouder dat zanubrutinib in de praktijk waarschijnlijk de voorkeursbehandeling zal worden voor patiënten die momenteel in aanmerking komen voor behandeling met ibrutinib.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De Nederlandse incidentie en prevalentie voor CLL zijn opgevraagd door de registratiehouder bij het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). In 2019 werden 1133 nieuwe patiënten gediagnosticeerd met CLL. Voorlopige gegevens van 2020 en 2021 schatten tussen 1071 en 1029 nieuw gediagnosticeerde patiënten. Echter, omdat deze gegevens nog niet volledig zijn wordt er in deze budgetimpact analyse uitgegaan van 1133 nieuwe patiënten per jaar.

In de huidige Nederlandse klinische richtlijnen worden BTK-remmers aanbevolen voor behandeling van recidief/refractaire patiënten en eerstelijnspatiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie, zoals patiënten met del17p/TP53-mutatie, niet-gemuteerd IGHV of patiënten met gemuteerd IGHV die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie. Op basis van de incidentie van CLL in de Nederlandse bevolking heeft de registratiehouder een schatting gemaakt van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met een BTK-remmer (zie Figuur 1).

De geregistreerde indicatie omvat twee verschillende patiëntdoelgroepen, namelijk 1) behandelingsnaïeve en 2) recidief/refractaire patiënten met CLL. Deze groepen worden hieronder apart toegelicht. Het Zorginstituut gaat hierin mee met de registratiehouder wat betreft gemaakte aannames.

Behandelingsnaïeve CLL patiënten

In Nederland werden in 2019 1133 patiënten nieuw gediagnosticeerd met CLL. Na de diagnose heeft 22% van de Nederlandse CLL-patiënten een eerstelijnsbehandeling gekregen gedurende een mediane observatieperiode van 20,1 maanden.^[5] Naar schatting starten dus jaarlijks in totaal 249 Nederlandse CLL-patiënten met een behandeling waarvan naar verwachting 10% del(17p)/TP53mut (=25 patiënten)^[6] heeft. Volgens de Nederlandse CLL-behandelrichtlijnen moet deze (hoog-risico) subgroep van patiënten worden behandeld met BTK-remmers^[3]. Naar schatting komen dus 25 patiënten (10%*249) in aanmerking voor behandeling met BTK-remmers. De CLL-patiënten die geen del(17p)/TP53mut hebben (90% van de 249 = 224 patiënten) worden verder ingedeeld naar de mutatiestatus van IGHV. Volgens de HOVON CLL-werkgroep heeft ongeveer 50% van de CLL-patiënten een gemuteerd IGHV (=112 patiënten met en 112 patiënten zonder gemuteerd IGHV).^[3] De keuze van de eerstelijnsbehandeling bij CLL is sterk afhankelijk van de comorbiditeiten en de leeftijd van de patiënt, dus CLL-patiënten worden verder ingedeeld naar hun conditie.^[2, 3] Aangezien CLL veelal voorkomt onder oudere patiënten, wordt slechts 25% van de patiënten als fit beschouwd, terwijl de meerderheid (75%) als niet fit kan worden beschouwd.^[7] Deze schatting resulteert in 28 fitte en 84 niet fitte (en dus ongeschikte) patiënten elk in IGHV-gemuteerde en IGHV-on-gemuteerde subgroepen die in aanmerking komen voor behandeling met BTK-remmers.

De CLL-patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor proteïnekinaseremmer therapie wordt verder getrechterd op basis van de voorkeur voor BTK-remmer behandeling in elke patiënten subgroep. De huidige Nederlandse CLL-behandelingsrichtlijnen bevelen BTK-remmer therapie aan in alle subgroepen van behandelingsnaïeve patiënten, met uitzondering van fitte patiënten zonder del(17p)/TP53mut en met gemuteerde IGHV-status.^[3] Daarom is de voorkeur voor BTK-remmer 0% bij fitte patiënten zonder del(17p)/TP53mut en met gemuteerde IGHV-status. Hoewel BTK-remmers worden aanbevolen voor niet fitte patiënten zonder del(17p)/TP53mut en met gemuteerd IGHV, hebben de op chlorambucil gebaseerde regimes (Chl-O en Chl-R) de voorkeur voor deze subgroep. Daarom is de voorkeur van de artsen voor BTK-remmers in deze subgroep slechts 10%. In de IGHV zonder mutatie subgroep hebben BTK-remmers dezelfde plaats in de aanbeveling als andere behandelingsopties (chemo-immunotherapieën FCR en BR). Derhalve is voor deze subgroep uitgegaan van een conservatieve schatting van 50% BTK-remmer-voorkeur. In de niet fitte IGHV niet-gemuteerde subgroep van patiënten zijn BTK-remmers de eerste behandelingskeuze, samen met Chl-O en Ven-O. Voor deze subgroep wordt dus uitgegaan van 50% BTK-remmers-voorkeur.

De voorgaande berekeningen en schattingen staan weergegeven in figuur 1. Daaruit valt af te leiden dat van de 249 behandelingsnaïeve CLL-patiënten per jaar die een behandeling nodig hebben, naar schatting in totaal 86 patiënten met BTK-remmers behandeld zullen worden (zie Figuur 1).

Recidief/refractaire CLL-patiënten

De registratiehouder geeft aan dat er geen openbare gegevens beschikbaar zijn om het aantal recidiverende/refractaire CLL-patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met zanubrutinib te schatten. Daarom gebruikt de registratiehouder ter onderbouwing voor deze schatting internationale literatuur.

Bij de beoordeling van ibrutinib monotherapie bij CLL door HAS in Frankrijk is geschat dat 78% van de eerstelijnspatiënten een behandeling voor recidief/refractaire CLL krijgen.^[8] Op basis van een aantal van 249 behandelingsnaïeve CLL-patiënten die elk jaar een behandeling nodig hebben, wordt geschat dat 194

patiënten per jaar een extra behandelingslijn nodig hebben. Volgens een recente studie over behandelingen bij CLL patiënten in de klinische praktijk in het VK werd het gebruik van ibrutinib monotherapie in de tweede en derde lijn gerapporteerd als respectievelijk 73% en 77,4%.^[9] Daarom is in deze BIA een conservatieve schatting van 70% aangenomen voor het gebruik van BTK-remmers door recidiverende/refractaire CLL-patiënten, wat neerkomt op een schatting van 136 patiënten (194*70%) per jaar. Kortom, van de 194 recidiverende/refractaire CLL-patiënten zullen er jaarlijks 136 behandeld worden met BTK-remmers (zie ook figuur 1).

Totaal aantal patiënten

In totaal komen naar schatting 223 volwassen patiënten (= 4 + 14 + 42 + 22 + 136; zie figuur 1) met CLL per jaar in aanmerking voor behandeling met een van de BTK-remmers. Van deze patiënten zijn er 64 behandelingsnaïeve patiënten (8 + 14 + 42) zonder del(17p)/TP53 mutatie, 22 behandelingsnaïeve patiënten met del(17p)/TP53 mutatie, en 136 recidief/refractaire patiënten.

Behandeling met BTK-remmers wordt aanbevolen tot ziekteprogressie. Bij een ziekte als CLL is het vanzelfsprekend dat een deel van de patiënten progressie zal vertonen binnen de 3 jaar van de BIA berekening. Zodoende, is in deze BIA de behandelingsduur voor alle BTK-remmers berekend op basis van het percentage progressievrije overleving (PFS, beoordeeld door het IRC) in de zanubrutinib-arm uit de klinische studies van zanubrutinib.

De klinische studies en data cut offs gebruikt voor PFS voor de drie patiëntgroepen zijn als volgt:

- 1L patiënten zonder del(17p)/TP53mut: SEQUOIA, Cohort 1 (Data cutoff: 07.05.2021)^[10]
- 1L patiënten met del(17p)/TP53mut: SEQUOIA, Cohort 2 (Data cutoff: 07.05.2021)^[4]
- 2L patiënten: ALPINE (Data cutoff: 08.08.2022)

Om het percentage patiënten op behandeling met BTK-remmers voor elk modeljaar te schatten werd voor elk jaar van het model een gemiddelde van de PFS-percentages bij 0, 6 en 12 maanden van het desbetreffende jaar genomen. De gemiddelde PFS-percentages staan in tabel 1.

Tabel 1. Gemiddelde PFS-percentages voor berekening van aantal patiënten op behandeling

Gemiddelde aantal patiënten op behandeling	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Geen del(17p)/ TP53 mutatie	0,973	0,906	0,828
Wel del(17p)/ TP53 mutatie	0,968	0,908	0,862
Recidief/refractair	0,958	0,853	0,703

Marktpenetratie

Aangenomen wordt dat de marktpenetratie van zanubrutinib 100% zal zijn in jaar 3 van de analyse (jaar 1: 30%, jaar 2: 60%, jaar 3: 100%). Ook veronderstelt de registratiehouder dat zanubrutinib gelijke aandelen van de markt voor ibrutinib en acalabrutinib vervangt. Voor het gemak wordt het marktaandeel van ibrutinib en acalabrutinib gedurende de tijdshorizon van de BIA stabiel verondersteld in een verhouding van 1:1, en toegepast voor alle subgroepen.

In de consultatie van de belanghebbende partijen werd aangegeven dat een

marktpenetratie van 100% in het 3^e jaar na opname niet realistisch is. De beroepsgroep heeft aangegeven dat de richtlijn commissie zich in oktober 2023 gaat buigen over de plaatsbepaling van zanubrutinib in de Nederlandse praktijk. Pas dan zal een schatting van de werkelijke marktpenetratie mogelijk zijn. Om toch de invloed van een lager marktpenetratiepercentage te onderzoeken heeft het Zorginstituut scenario's doorgerekend voor verschillende marktaandelen van zanubrutinib. Het Zorginstituut heeft met de volgende marktpenetratiepercentages voor respectievelijk jaar 1, 2 en 3 gerekend:

- 1%, 5%, 10%
- 5%, 10%, 20%
- 10%, 20%, 30%
- 15%, 30%, 45%
- 20%, 40%, 60%

Voor deze scenario's zijn verder dezelfde aannames van toepassing als voor de base case.

2.2 Substitutie

Zanubrutinib zal andere BTK-remmers, ibrutinib en acalabrutinib, (deels) vervangen. De middelen behoren tot dezelfde klasse en hebben dezelfde indicatie voor de behandeling van volwassen CLL-patiënten. Vergoeding van zanubrutinib wordt aangevraagd voor de geïndiceerde populatie waarvoor ibrutinib in Nederland al wordt vergoed. Mogelijk zullen deze geneesmiddelen op dezelfde plaats in het behandeltraject worden gepositioneerd. Aangenomen wordt dat de keuze tussen de BTK-remmers wordt gemaakt op basis van de voorkeur van arts en patiënt, rekening houdend met de kenmerken van de patiënt, verwachte comorbiditeiten en ziektegeschiedenis, het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van beide behandelingen, volgens de klinische richtlijnen. Acalabrutinib wordt sinds 2021 vergoed voor behandelingsnaïeve CLL patiënten als monotherapie of als combinatie therapie met obinutuzumab. Ook is acalabrutinib vergoed als monotherapie voor patiënten met CLL die al minstens 1 andere behandeling gehad hebben.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De registratiehouder berekent de prijs van zanubrutinib uitgaande van gelijke directe behandelingskosten per patiënt per jaar als ibrutinib. Zoals te zien in tabel 3 zijn de therapiekosten per jaar voor acalabrutinib 2 cent duurder in vergelijking met ibrutinib en zanubrutinib. Dit veroorzaakt een verwaarloosbaar verschil in de resultaten van de BIA in het voordeel van zanubrutinib.

Tabel 2. Geneesmiddelkosten.

	Verpakking	AIP
Zanubrutinib	120 capsules van 80mg	€5154,93
Ibrutinib	30 tabletten van 420mg	€5154,93
Acalabrutinib	56 capsules van 100mg	€4811,27

Tabel 3. Kosten per patiënt per jaar.

	Behandelschema	Aantal behandelingen per jaar	Therapiekosten per jaar*
Zanubrutinib	320mg per dag	365	€62.718,32
Ibrutinib	420mg per dag	365	€62.718,32
Acalabrutinib	200mg per dag	365	€62.718,34

* uitgaand van 100% therapietrouw.

Behandeling met BTK-remmers wordt aanbevolen tot ziekteprogressie. In de BIA maakt het Zorginstituut de versimpelde aanname dat patiënten in de eerste 3 jaar geen ziekteprogressie vertonen. Alle patiënten die in het eerste jaar behandeld worden zullen daardoor ook behandeld worden in het tweede en derde jaar in de BIA. In de praktijk zal elk jaar een (klein) deel van de patiënten uitstromen in verband met ziekteprogressie waardoor de absolute kosten ten laste van het farmaciebudget overschat worden.

De registratiehouder heeft in de aangeleverde BIA gebruikgemaakt van PFS data van de klinische studie van zanubrutinib om een schatting te maken van het aantal patiënten dat de behandeling staakt. Het Zorginstituut kiest voor een meer pragmatische oplossing omdat het hier gaat om een gelijke waarde met andere middelen en er dus ook geen meerkosten worden verwacht. Een andere meer complexe aanpak zal waarschijnlijk niets veranderen aan deze conclusie.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De schatting van de in aanmerking komende patiëntenpopulatie is gebaseerd op het aantal nieuw behandelde patiënten vanaf het moment dat zanubrutinib op de markt komt. De reeds bestaande populatie die voorheen met andere BTK-remmers werd behandeld, is niet in deze BIA meegenomen, aangezien het onwaarschijnlijk is dat patiënten die vooruitgang boekten met een BTK-remmer, op een andere BTK-remmer zullen overstappen. De enige uitzondering zouden patiënten kunnen zijn die op een andere BTK-remmer overstappen omdat zij de huidige behandeling met een BTK-remmer niet verdragen. Het Zorginstituut schat in dat het om een zeer gering aantal patiënten zal gaan.
- De incidentie wordt verondersteld stabiel te zijn over de tijdshorizon van 3 jaar en is gebaseerd op iKNL-gegevens voor het jaar 2019 omdat de jaren 2020 en 2021 nog niet volledig waren. Omdat het om incidentie patiënten gaat is half cycle correctie toegepast.
- De aannames in CLL-subgroep berekeningen zijn gebaseerd op referenties uit officiële Nederlandse bronnen, iKNL of HOVON CLL-werkgroep publicaties, wanneer deze beschikbaar zijn. Bij gebrek aan duidelijke gegevens uit Nederlandse bronnen, worden aannames gedaan op basis van internationale referenties.
- Het marktaandeel van de BTK-remmer klasse ten opzichte van andere therapeutische opties werd stabiel verondersteld gedurende de tijdshorizon van de BIA en het %-aandeel in elke subgroep werd geschat op basis van aanbevelingen in de Nederlandse CLL-behandelingsrichtlijnen.^[3]
- Herbehandeling met BTK-remmers is in de BIA niet toegestaan. Het aandeel van met BTK-remmer behandelde recidief-/refractaire (2L) patiënten kan niet groter zijn dan het aandeel van niet met BTK-remmer behandelde patiënten in de 1L.
- Het marktaandeel van ibrutinib versus acalabrutinib wordt verondersteld stabiel te zijn gedurende de tijdshorizon van de BIA in de situatie zonder zanubrutinib in een verhouding: ibrutinib - 50% tot acalabrutinib - 50%, toegepast voor alle subgroepen.
- Op basis van de verwachte plaats in de therapie werd aangenomen dat zanubrutinib gelijke aandelen van de markten voor ibrutinib en acalabrutinib zou vervangen, met een marktpenetratie van 30%, 60%, en 100% over respectievelijk jaar 1, 2 en 3. De registratiehouder geeft aan dat dit voor een overschatting van het marktaandeel van zanubrutinib zorgt.
- Aangenomen werd dat de drie BTK-remmers in alle patiëntsubgroepen even werkzaam waren.

- Behandeling met BTK-remmers wordt aanbevolen tot ziekteprogressie. In de BIA gebruikt het Zorginstituut de door de registratiehouder aangeleverde PFS-data uit de zanubrutinib-arm van de klinische studies van zanubrutinib om een schatting te maken van het aantal patiënten die in elk jaar van de budgetimpactanalyse behandeld worden.

3 Budgetimpactanalyse

3.1 **Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten**

Tabel 4 geeft een overzicht van de budgetimpact wanneer zanubrutinib wel/niet aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor de behandeling van volwassen patiënten met behandelingsnaïeve en recidief/refractaire CLL. Het gaat hierbij alleen om patiënten die nieuw gediagnosticeerd worden met CLL. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Op basis van de veronderstellingen in de analyse, waarbij de registratiehouder van zanubrutinib dezelfde kosten per patiënt per jaar hanteert als de alternatieve therapieën, heeft opname van zanubrutinib een (nagenoeg) neutrale budgetimpact. Het kleine verschil komt tot stand door de iets hogere kosten voor acalabrutinib per patiënt per jaar in vergelijking met zanubrutinib en ibrutinib (zie tabel 3).

De registratiehouder geeft aan dat voor zanubrutinib een decentrale prijsafpraak gemaakt is met het Clean-Team van de zorgverzekeraars.

Tabel 4: Totale kosten van de toevoeging van zanubrutinib aan het behandelarsenaal voor behandelingsnaïeve en recidief/refractaire CLL

		Zanubrutinib		Ibrutinib/ Acalabrutinib (Substitutie)		Meerkosten
Jaar	Aantal patiënten	Kosten per patiënt	Totale kosten	Kosten per patiënt	Totale kosten	Verschil
Jaar 1: nieuwe starters	64	€ 31.359,16	€ 2.006.986,08	€31.359,16	€ 2.006.986,50	
Jaar 1: 2e jaar op behandeling	0	€ 62.718,32	€ 0,00	€62.718,33	€ 0,00	
Jaar 1: 3e jaar op behandeling	0	€ 62.718,32	€ 0,00	€62.718,33	€ 0,00	
Totaal jaar 1	64		€ 2.006.986,08		€ 2.006.986,50	€ -0,42
Jaar 2: nieuwe starters	129	€ 31.359,16	€ 4.045.331,32	€31.359,16	€ 4.045.332,16	
Jaar 2: 2e jaar op behandeling	58	€ 62.718,32	€ 3.637.662,27	€62.718,33	€ 3.637.663,03	
Jaar 2: 3e jaar op behandeling	0	€ 62.718,32	€ 0,00	€62.718,33	€ 0,00	
Totaal jaar 2	187		€ 7.682.993,59		€ 7.682.995,18	€ -1,60
Jaar 3: nieuwe starters	215	€ 31.359,16	€ 6.742.218,86	€31.359,16	€ 6.742.220,26	
Jaar 3: 2e jaar op behandeling	117	€ 62.718,32	€ 7.338.042,86	€62.718,33	€ 7.338.044,38	
Jaar 3: 3e jaar op behandeling	51	€ 62.718,32	€ 3.198.634,07	€62.718,33	€ 3.198.634,73	
Totaal jaar 3	383		€ 17.278.895,78		€ 17.278.899,37	€ -3,59

3.2

Budgetimpact: scenario analyses marktpenetratie zanubrutinib

Om de invloed van de gehanteerde marktpenetratiepercentages op de absolute kosten van zanubrutinib inzichtelijk te maken heeft het Zorginstituut een aantal aanvullende scenario's doorgerekend. In tabel 5 staan de absolute kosten van zanubrutinib weergegeven voor de volgende marktpenetratiepercentages voor respectievelijk de jaren 1, 2 en 3:

- 1%, 5%, 10%
- 5%, 10%, 20%
- 10%, 20%, 30%
- 15%, 30%, 45%
- 20%, 40%, 60%

In alle scenario's leidt opname van zanubrutinib, net zoals in de base case, niet tot (meer)kosten ten laste van het farmaciebudget.

Tabel 5. Scenario's kosten zanubrutinib bij verschillende marktpenetratiepercentages.

	Patiënten jaar 1	Kosten zanubrutinib jaar 1	Patiënten jaar 2	Kosten zanubrutinib jaar 2	Patiënten jaar 3	Kosten zanubrutinib jaar 3
Scenario 1: 1%, 5%, 10%	2	€ 62.718,33	13	€ 470.387,46	33	€ 1.411.162,38
Scenario 2: 5%, 10%, 20%	11	€ 344.950,80	31	€ 1.285.725,72	70	€ 3.041.838,91
Scenario 3: 10%, 20%, 30%	21	€ 658.542,44	62	€ 2.540.092,29	120	€ 5.519.212,87
Scenario 4: 15%, 30%, 45%	32	€ 1.003.493,25	93	€ 3.825.818,01	180	€ 8.247.460,14
Scenario 5: 20%, 40%, 60%	43	€ 1.348.444,05	125	€ 5.142.902,90	241	€ 11.069.784,90

4 Conclusie

Rekening houdend met de gemaakte aannames rondom de berekening van het aantal in aanmerking komende patiënten zal opname van het sluisgeneesmiddel zanubrutinib (Brukinsa®) voor de behandeling van volwassen patiënten met behandelingsnaïeve en recidief/refractaire chronische lymfatische leukemie (CLL) naar verwachting niet leiden tot substantiële meerkosten in de uitgaven aan geneesmiddelen.

Hierbij bestaat enige onzekerheid over het werkelijke aantal volwassen patiënten met behandelingsnaïeve en recidief/refractaire CLL in de Nederlandse praktijk die in aanmerking komen voor behandeling met zanubrutinib. Daarnaast geven de registratiehouder en andere geconsulteerde partijen aan dat de gehanteerde marktpenetratiepercentages leiden tot een overschatting van de absolute kosten van zanubrutinib. Echter, een inschatting van de werkelijke marktpenetratie van zanubrutinib kan nog niet gemaakt worden door de beroepsgroep omdat de richtlijn commissie nog moet vergaderen over de plaatsbepaling van zanubrutinib in de Nederlandse praktijk. Het Zorginstituut heeft een aantal scenario analyses doorgerekend met lagere marktpenetratiepercentages om de invloed hiervan te onderzoeken.

Ondanks bovenstaande onzekerheden zal de conclusie van deze budgetimpact analyse ongewijzigd blijven omdat de kosten van de drie BTK-remmers overeenkomen.

5 Referenties

1. Agency EM. Zanubrutinib (Brukinsa). Annex I. Summary of Product Characteristics. 2021. Geraadpleegd via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_en.pdf.
2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021; 32: 23-33.
3. Raa DGT, van der Straten L, van Gelder M, 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.
4. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2023; 388: 319-32.
5. Dinmohamed A. Epidemiological aspects of CLL/SLL in the Netherlands: A population-based study, 2014-2019. 2022.
6. Gaidano G and Rossi D. 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: 329-37.
7. Mauro FR, Salaroli A, Caputo MD, et al. Management of elderly and unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Review of Hematology* 2016; 9: 1165-75.
8. Haute Autorité de Santé CdIT. IMBRUVICA. 2015. Geraadpleegd via https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14012_IMBRUVICA_PIC_INS_Avis3_CT14012.pdf
9. Hillmen P, Xie J, Yong AS, et al. Real-world treatment patterns, adverse events and clinical outcomes in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in the UK. *EJHaem* 2021; 2: 219-27.
10. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2022; 23: 1031-43.