



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2021047762

Datum 17 januari 2022
Betreft Pakketadvies acalabrutinib (Calquence®)

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
mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Onze referentie
2021047762

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over acalabrutinib (Calquence®) bij de behandeling in de eerste en tweede lijn van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL; een vorm van bloedkanker). Aanleiding voor dit advies is de plaatsing van acalabrutinib (bij deze indicatie) in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat acalabrutinib bij de genoemde indicatie voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Hierbij heeft het Zorginstituut vastgesteld dat de therapeutische waarde van dit middel gelijk is aan de waarde van het al vergoede middel ibrutinib. Beide behandelopties hebben een klinisch relevant effect op progressievrije overleving. Toepassing van acalabrutinib gaat echter gepaard met meerkosten. De hoogte van deze meerkosten is voor het Zorginstituut niet te bepalen omdat de daadwerkelijke prijs van ibrutinib niet bekend is. Wij adviseren u acalabrutinib in het basispakket op te nemen, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de nettoprijs van ibrutinib. 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.

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 acalabrutinib beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing

¹ Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

² Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

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

van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit, en de Adviescommissie Pakket voor de maatschappelijke afweging. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
17 januari 2022

Onze referentie
2021047762

Integrale weging pakketcriteria

Stand van wetenschap en praktijk

Vergoeding wordt aangevraagd voor:

- volwassen patiënten die niet eerder zijn behandeld voor CLL met een deletie op chromosoom 17p (del17p) of een mutatie in het tumorsuppressorgen TP53 en niet-fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 behandeling;
- volwassen patiënten met CLL die ten minste één eerdere behandeling voor CLL hebben gehad.

De effectiviteit van acalabrutinib ten opzichte van obinutuzumab + chloorambucil bij patiënten met niet eerder behandelde CLL is onderzocht in de ELEVATE-TN-studie. De resultaten laten zien dat acalabrutinib klinisch relevant effectief en veilig is. Op basis van de resultaten van een netwerk meta-analyse (NMA) over de progressievrije overleving is acalabrutinib bij patiënten met niet eerder behandelde CLL mogelijk non-inferieur aan ibrutinib (HR 0,35; 95%-credible interval 0,18-0,66).

Op basis van de resultaten van een directe vergelijking tussen acalabrutinib en ibrutinib is acalabrutinib bij patiënten die ten minste één andere behandeling voor CLL hebben gehad mogelijk non-inferieur aan ibrutinib op drie uitkomstmaten: PFS (HR 1,00; 95% BI 0,79-1,27), tijd tot de volgende behandeling, en algehele overleving (HR 0,82; 95% BI 0,59-1,15). In deze directe vergelijking zijn alleen patiënten meegenomen met del(17p) en/of del(11q). Aangezien de resultaten van de direct vergelijkende studie voor deze groep patiënten waarschijnlijk vergelijkbaar zijn met de resultaten voor de hele groep patiënten die al een eerdere behandeling hebben gehad, kunnen de resultaten van de direct vergelijkende studie geëxtrapoleerd worden naar de gehele populatie.

Op basis van de gerapporteerde interventie gerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is geen voorkeur uit te spreken voor ibrutinib of acalabrutinib. Bij beide behandelingen lijken de ongunstige effecten acceptabel in relatie tot het effect dat met de behandeling wordt bereikt. Mogelijk kan acalabrutinib een voordeel bieden bij patiënten met (een geschiedenis van) een cardiovasculaire ziekte of patiënten die behandeling met ibrutinib moeten staken wegens cardiovasculaire bijwerkingen.

Het Zorginstituut komt tot de eindconclusie dat acalabrutinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van de groepen patiënten met CLL die hierboven zijn genoemd.

Budgetimpact

Het Zorginstituut schat in dat er na 3 jaar in de eerste lijn 121 patiënten behandeld zullen worden met acalabrutinib en in de tweede lijn 146 patiënten. De kosten voor een heel jaar behandelen met acalabrutinib zijn € 62.761 per patiënt. Er wordt aangenomen dat de behandeling langer duurt dan 3 jaar.

De totale kosten voor behandeling met acalabrutinib in de eerste lijn worden geschat op € 6,2 miljoen en voor behandeling van refractaire of recidive patiënten in de tweede lijn op € 7,4 miljoen in het derde jaar na marktintroductie. De meerkosten zijn nihil wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van de huidige standaardbehandeling (ibrutinib), gerekend met de brutoprijs.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
17 januari 2022

Onze referentie
2021047762

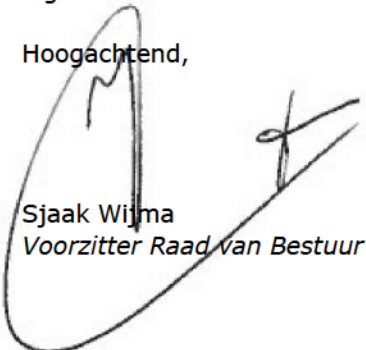
Kosteneffectiviteit

Vanwege de overeenkomsten in effectiviteit (gelijke therapeutische waarde) van acalabrutinib en ibrutinib heeft het Zorginstituut geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd.

Eindconclusie

Het Zorginstituut adviseert u Calquence® op te nemen in het verzekerde pakket mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de nettoprijs van de bestaande behandeling met ibrutinib. Doordat er sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van het al vergoede ibrutinib en er geen aanwijzingen zijn dat het ene geneesmiddel te prefereren is boven het andere, adviseren wij u bij de prijsonderhandeling rekening te houden met de nettoprijs van ibrutinib. Hierbij willen wij aangeven dat de Adviescommissie Pakket heeft geadviseerd dat de prijs voor een behandeling lager zou moeten worden wanneer er meer middelen beschikbaar zijn.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport acalabrutinib
(Calquence®) bij de behandeling van
volwassen patiënten met chronische
lymfatische leukemie (CLL)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 14 december 2021
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020048559
Volgnummer	2021022483
	AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. J. Scheffers mevr. dr. M. Nederlof
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 17

2.1 Vraagstelling 17

2.2 Zoekstrategie 20

2.3 Selectiecriteria 20

3 Resultaten 21

3.1 Resultaten literatuursearch 21

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 23

3.3 Gunstige effecten interventie 27

3.4 Ongunstige effecten 34

3.5 Ervaring 40

3.6 Toepasbaarheid 40

3.7 Gebruiksgemak 41

4 Eindbeoordeling 43

4.1 Bespreking relevante aspecten 43

4.2 Eindconclusie 44

Bijlage 1: Zoekstrategie 45

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 47

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 49

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 51

Bijlage 5: Baseline tabel 53

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 59

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 61

Literatuur 67

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BTK	Bruton tyrosine kinase
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIRS score	Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics score
CLL	Chronische lymfatische leukemie
Del(17p)	Deletie op chromosoom 17p
Del(11q)	Deletie op chromosoom 11q
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
IGHV	Immuunglobuline generschikking
IRC	Independent review committee
ITT	Intention to treat
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SLL	Kleincellig lymfocytair lymfoom
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van acalabrutinib (Calquence®) bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL). Vergoeding wordt aangevraagd voor:

- Volwassen patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie (CLL) met een deletie op chromosoom 17p (del17p) of een mutatie in het tumorsuppressorgen TP53 en niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 behandeling.
- Volwassen patiënten met CLL die tenminste één eerdere behandeling voor deze aandoening hebben gehad.

Acalabrutinib is in dit rapport vergeleken met ibrutinib op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Patiënten met niet eerder behandeld CLL

Uit de ELEVATE-TN studie blijkt dat acalabrutinib (als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab) ten opzichte van obinutuzumab + chloorambucil een klinisch relevante verbetering geeft van de progressievrije overleving (PFS) als eerstelijns behandeling voor CLL. Omdat CLL een langzaam beloop kent, beschouwen we progressievrije overleving bij deze beoordeling als een patiëntrelevante en cruciale uitkomstmaat.

Ibrutinib heeft ook een meerwaarde ten opzichte van chemo-immunotherapie bij patiënten die nog niet eerder voor CLL zijn behandeld. Een direct vergelijkende studie zou in tegenstelling tot indirecte vergelijkingen bewijs van hoog niveau kunnen leveren, maar deze is wegens de korte tijd dat ibrutinib op de markt is en het langzame verloop van CLL niet opgezet.

Op basis van de resultaten van een netwerk meta-analyse (NMA) over de progressievrije overleving is acalabrutinib bij patiënten met niet eerder behandeld CLL mogelijk non-inferieur aan ibrutinib (HR 0,35; 95%-credible interval 0,18-0,66). Ondanks het feit dat de NMA wordt gezien als lage kwaliteit van bewijs en de matching adjusted indirect comparison als zeer lage kwaliteit van bewijs zijn er geen aanwijzingen dat acalabrutinib inferieur zou zijn aan ibrutinib. Acalabrutinib en ibrutinib zijn beiden BTK-remmers en hebben daardoor een vergelijkbaar werkingsmechanisme.

Patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad

Op basis van de resultaten van een directe vergelijking tussen acalabrutinib en ibrutinib is acalabrutinib bij patiënten die ten minste één andere behandeling voor CLL hebben gehad op PFS (HR 1,00; 95% BI 0,79-1,27), tijd tot de volgende behandeling, en algehele overleving (HR 0,82; 95% BI 0,59-1,15) mogelijk non-inferieur aan ibrutinib. In deze directe vergelijking worden alleen patiënten meegenomen met del(17p) en/of del(11q).

Aangezien de resultaten van de direct vergelijkende studie voor de groep patiënten met del(17p) en/of del(11q) waarschijnlijk vergelijkbaar zijn met de gehele groep patiënten die al een eerdere behandeling hebben gehad, kunnen de resultaten van de direct vergelijkende studie geëxtrapoleerd worden naar de gehele populatie.

Op basis van de gerapporteerde interventiegerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is geen voorkeur uit te spreken voor ibrutinib of acalabrutinib. Bij beide behandelingen lijken de ongunstige effecten acceptabel in relatie tot het effect dat met de behandeling wordt bereikt. Dit geldt voor zowel patiënten met niet eerder behandeld CLL als patiënten die al eerder behandeld zijn.

De beroepsgroep plaatst acalabrutinib en ibrutinib op dezelfde plek in de behandelrichtlijn. Mogelijk kan acalabrutinib een voordeel bieden bij patiënten met (een geschiedenis van) cardiovasculaire ziekte of patiënten die behandeling met ibrutinib moesten staken wegens cardiovasculaire bijwerkingen, of bij patiënten die om een andere reden ibrutinib niet kunnen gebruiken.

Het Zorginstituut komt tot de eindconclusie dat acalabrutinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van:

- Volwassen patiënten met niet eerder behandeld CLL met een del(17p) of TP53 mutatie en niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 behandeling.
- Volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die tenminste één eerdere behandeling voor CLL hebben gehad.

Daarmee is acalabrutinib voor deze indicaties een te verzekeren prestatie.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 14 december 2021.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van acalabrutinib t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling bij:

- Volwassen patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie (CLL) met een deletie op chromosoom 17p (del(17p)) of een mutatie in het tumorsuppressorgen TP53 en niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 behandeling.
- Volwassen patiënten met CLL die tenminste één eerdere behandeling voor deze aandoening hebben gehad.

<i>Acalabrutinib (Calquence®); 100 mg oraal in capsulevorm</i>
<i>Geregistreerde indicaties^[1]:</i> Acalabrutinib als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie (CLL). Acalabrutinib als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die ten minste één andere therapie hebben gehad.
<i>Claim van de fabrikant:</i> Patiënten met niet eerder behandeld CLL De registratiehouder claimt een gelijke waarde ten opzichte van ibrutinib voor de behandeling van volwassen patiënten met een niet eerder behandeld CLL met een del(17p) of TP53 mutatie en niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 behandeling. Patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad De registratiehouder claimt een gelijke waarde ten opzichte van ibrutinib voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die tenminste 1 eerdere behandeling voor CLL hebben gehad.
<i>Doseringsadvies:</i> De aanbevolen dosering is 100 mg acalabrutinib tweemaal daags (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 200 mg). Het dosisinterval is ongeveer 12 uur. De behandeling met acalabrutinib moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.
<i>Samenstelling:</i> Harde capsule, 100 mg
<i>Werkingsmechanisme^[1]:</i> Acalabrutinib is een selectieve remmer van Bruton's tyrosinekinase (BTK). BTK is een signaleringsmolecuul van de B-cel-antigeenreceptor- (BCR) en cytokinereceptorroutes. In B-cellen resulteert BTK-signalering in overleving en proliferatie van B-cellen en is het nodig voor cellulaire adhesie, transport en chemotaxis. Acalabrutinib en zijn actieve metaboliet, ACP-5862, vormen een covalente verbinding met een cysteïne residu in de BTK-actieve plek, wat tot onherstelbare inactivering van BTK leidt met minimale 'off-target' interacties.
<i>Bijzonderheden:</i> Acalabrutinib wordt door het Zorginstituut beoordeeld op verzoek van de minister van VWS vanwege plaatsing in de 'pakketsluis' voor intramurale geneesmiddelen. De beroepsgroep heeft aangegeven acalabrutinib alleen als monotherapie toe te willen passen bij de behandeling van CLL. Om deze reden worden acalabrutinib in combinatie met obinutuzumab niet in dit rapport beoordeeld.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Leukemie is een type kanker waarbij in het bloed vaak grote aantallen kwaadaardige witte bloedcellen (leukocyten) aanwezig zijn. Bij chronische lymfatische leukemie (CLL) is er sprake van een sterke toename van de B-lymfocyten. 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, de milt en de lever.^[2]

CLL is verwant aan kleincellig lymfocytair lymfoom (SLL). Beide ziekten ontstaan uit hetzelfde type witte bloedcel, maar bij SLL zitten de kankercellen voornamelijk in de lymfeklieren en is er geen toename van B-lymfocyten in het bloed.^[2]

Immunofenotypering is een methode voor de analyse van bloedcellen waarmee de celmembraanstructuren 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, CD23-positief) en moet het aantal circulerende monoklonale B-cellen $> 5 \times 10^9$ zijn.^[3]

Het is niet geheel bekend waardoor CLL ontstaat. Erfelijkheid speelt mogelijk een rol, aangezien CLL voornamelijk bij Kaukasiërs voorkomt, maar zelden bij Oost-Aziaten, zelfs als ze in de Westerse wereld wonen. Ook komt CLL binnen bepaalde families voor, waarbij de ziekte bij opeenvolgende generaties op steeds jongere leeftijd tot uiting komt.^[2]

Ongeveer 50% van de CLL patiënten heeft bij presentatie een ongemuteerde immuunglobuline genherschikking (IGHV status)^[3]. 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 predictief zijn voor de effectiviteit van behandelingen.^[2]

1.2.2 Symptomen en ernst

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.^[2]

Het klinisch stadium volgens Rai en Binet wordt gebruikt om de stadiëring van patiënten te bepalen (Tabel 1). 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).^[3]

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.^[3] Patiënten met een del13q deletie hebben over het algemeen een gunstige prognose. Trisomie van chromosoom 12 of een deletie op chromosoom 11q is geassocieerd met een slechtere prognose.^[2]

Tabel 1: Gereviseerde stadiëring volgens Rai en Binet^[3]

Stadium	Definitie
<u>Rai</u>	
<i>Laag risico</i>	
Rai 0	Lymfocytose >5 x 10 ⁹ /L
<i>Intermediair risico</i>	
Rai I	Lymfocytose en lymfadenopathie
Rai II	Lymfocytose en hepato/splenomegalie met/zonder lymfadenopathie
<i>Hoog risico</i>	
Rai III	Lymfocytose en Hb <6,9 mmol/L* met/zonder lymfadenopathie/organomegalie
Rai IV	Lymfocytose en trombocytopenie <100 x 10 ⁹ /L* met/zonder lymfadenopathie/organomegalie
<u>Binet</u>	
Binet A	Hb ≥6,2 mmol/L, trombocyten ≥100 x 10 ⁹ /L, <3 lymfeklierstations
Binet B	Hb ≥6,2 mmol/L, trombocyten ≥100 x 10 ⁹ /L, ≥3 lymfeklierstations
Binet C	Hb ≤6,2 mmol/L, trombocyten <100 x 10 ⁹ /L

* indien anemie en trombocytopenie niet veroorzaakt wordt door autoantistoffen

De CLL-IPI risico score combineert genetische, biochemische en klinische parameters in een prognostisch model, waardoor 4 prognostische groepen kunnen worden onderscheiden. Deze risico-score maakt gebruik van moderne prognostische factoren en is ook getest bij patiënten die behandeld worden met de nieuwere doelgerichte therapieën, zoals ibrutinib en venetoclax (Tabel 2).^[3]

Tabel 2: Stadiëring volgens CLL-IPI risico score^[3]

Variabele	Punten
TP53-mutatie en/of 17p deletie	4
IGHV ongemuteerde status	2
Beta2-microglobuline >3,5 mg/L	2
Binet B/C of Rai stadium I-IV	1
Leeftijd >65 jaar	1
Prognostische score	5-jrs OS, %
Laag, 0-1	93,2
Intermediair, 2-3	79,4
Hoog, 4-6	63,6
Zeer hoog, 7-9	23,3

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 (Tabel 3).

Tabel 3: Indeling fitheid op klinische gronden^[3]

Fit	Patiënten zonder comorbiditeit (doorgaans jonger dan 65-70 jaar)
Minder fit	Patiënten met enige comorbiditeit; 'WHO performance status' 0-2*
Niet fit	Patiënten met ernstige comorbiditeit; 'WHO performance status' 3-4*

* Indien niet veroorzaakt door ziekte activiteit (cytopenie, lymfadenopathie, B-symptomen)

1.2.3

Prevalentie en incidentie

CLL is de meest voorkomende vorm van leukemie in Nederland^[3]. In 2018 werden in Nederland 918 patiënten gediagnosticeerd met CLL. De diagnose werd vaker gesteld bij mannen (63%) dan bij vrouwen. CLL kan op alle leeftijden voorkomen, maar vooral bij mensen boven de 60 jaar.^[5] In 2018 was de vijfjaarsprevalentie van CLL en kleincellig B-cellymfoom 5286 patiënten^[6].

1.2.4

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Patiënten met niet eerder behandeld CLL

HOVON heeft eerstelijnsbehandeling van CLL in de conceptrichtlijn van Chronische Lymfatische Leukemie van april 2021 (autorisatiedatum juni 2021) beschreven^[3]. 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:

Niet fitte patiënten zonder del(17p) of TP53 mutatie met een gemuteerde IGHV-status:

1^e keus: chloorambucil-obinutuzumab

2^e keus: chloorambucil-rituximab

3^e keus: acalabrutinib òf ibrutinib òf venetoclax-obinutuzumab

Niet fitte patiënten zonder del(17p) of TP53 mutatie met een ongemuteerde IGHV-status:

1^e keus: acalabrutinib òf chloorambucil-obinutuzumab òf ibrutinib òf venetoclax-obinutuzumab

2^e keus: chloorambucil-rituximab

Patiënten met een del(17p) of TP53 mutatie

1^e keus: ibrutinib

2^e keus: acalabrutinib òf venetoclax continue òf venetoclax-obinutuzumab

3^e keus: idelalisib-rituximab

In de eerste lijn wordt acalabrutinib volgens de HOVON richtlijn bij ontbreken van del(17p) of TP53-mutatie alleen toegepast bij niet-fitte patiënten.

Vergelijkende behandeling

In de richtlijn chronische lymfatische leukemie wordt acalabrutinib bij de behandeling van niet fitte patiënten op een gelijke plaats weergegeven als ibrutinib en om deze reden zal acalabrutinib met ibrutinib worden vergeleken.

Ibrutinib is vanaf 1 september 2021 opgenomen in het verzekerde pakket voor de behandeling van niet fitte patiënten zonder del17p of TP53 mutatie. Voor patiënten met een del17p of TP53 mutatie was ibrutinib al opgenomen in het verzekerde pakket.

Daarnaast worden ook venetoclax-obinutuzumab en (bij patiënten met een ongemuteerd IGHV) chloorambucil-obinutuzumab op een gelijke plaats benoemd als acalabrutinib bij niet fitte patiënten. Aangezien vergoeding wordt aangevraagd voor

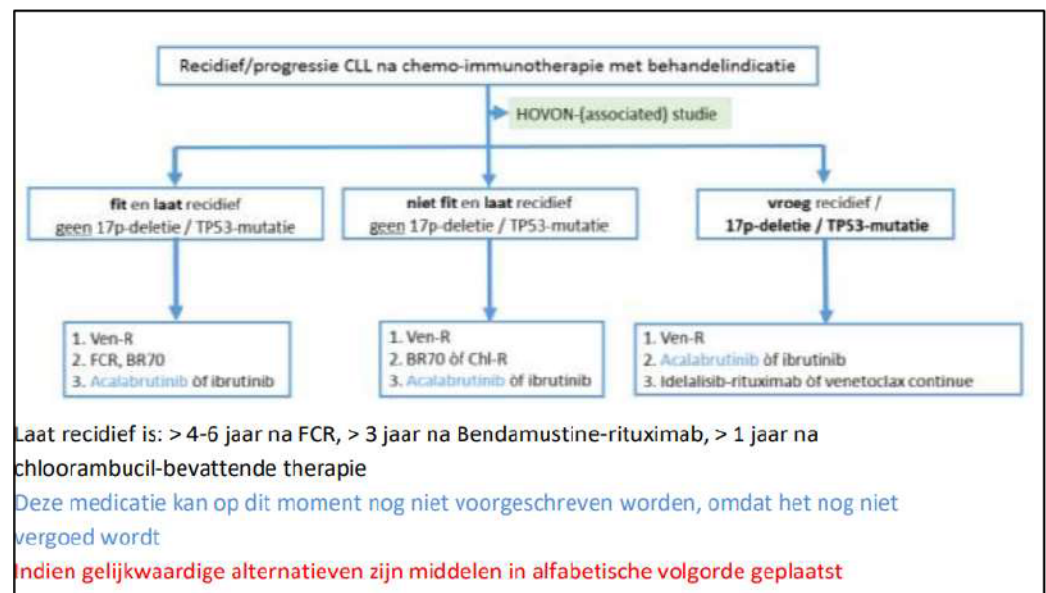
patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 behandeling, zal deze vergelijking niet worden gemaakt.

Bij patiënten met een del(17p) of TP53 mutatie wordt niet alleen vergoeding aangevraagd voor patiënten die niet in aanmerking komen voor ibrutinib, maar voor alle patiënten met een del(17p) of TP53 mutatie. Aangezien de beroepsgroep ibrutinib de eerste keus van behandeling vindt bij deze patiënten, zal acalabrutinib met ibrutinib worden vergeleken.

Patiënten die ten minste één andere therapie hebben gehad

Nederlandse richtlijn CLL (2021)^[3]

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 1).



Figuur 1: Weergave patiëntencategorieën in relatie tot het behandelingschema van recidief/progressief CLL na chemo-immunotherapie^[3]

Aanbevelingen voor de behandeling bij patiënten met een laat recidief zonder 17p-deletie of TP53-mutatie.

Fitte patiënten, ≤65-70 jaar, met behandelindicatie ten minste 4-6 jaar na fludarabine + cyclofosfamide + rituximab (FCR):

- 1^e keus: Venetoclax + rituximab (Ven-R)
- 2^e keus: Chemo-immunotherapie (FCR, bendamustine + rituximab)
- 3^e keus: Acalabrutinib óf ibrutinib

Niet-fitte patiënten, met behandelindicatie ten minste 3 jaar na bendamustine-rituximab of ten minste 12 maanden na chloorambucil bevattende therapie:

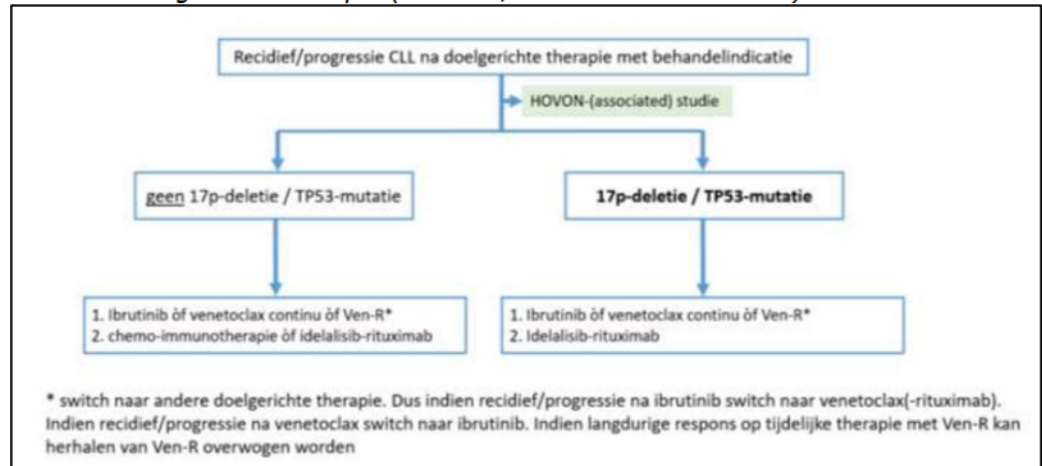
- 1^e keus: Venetoclax + rituximab (Ven-R)
- 2^e keus: Bendamustine + rituximab (BR70), chloorambucil + rituximab (Chl-R)
- 3^e keus: Acalabrutinib óf ibrutinib

Aanbevelingen voor de behandeling bij patiënten met een vroeg recidief, refractaire ziekte of del(17p), TP53-mutatie.

- 1^e keus: Venetoclax + rituximab (Ven-R)
- 2^e keus: Acalabrutinib óf ibrutinib

3^e keus: Idelalisib + rituximab
Overweeg allogene stamceltransplantatie

Aanbevelingen voor de behandeling bij patiënten met een recidief of refractaire ziekte na doelgerichte therapie (ibrutinib, venetoclax of idelalisib)



Figuur 2: Weergave patiëntencategorieën in relatie tot het behandelingschema van recidief/progressief CLL na doelgerichte therapie^[3]

1^e keus: Ibrutinib óf venetoclax continu óf venetoclax + rituximab (Ven-R)
2^e keus: Chemo-immunotherapie (geen 17p-deletie of TP53-mutatie) óf idelalisib + rituximab
Overweeg allogene stamceltransplantatie

Onderbouwing recidiefbehandeling

Net als bij eerstelijnsbehandeling dient de recidiefbehandeling pas te starten in symptomatische patiënten. Bij patiënten met een laat-recidief is het zowel mogelijk te starten met nieuwe doelgerichte therapie als de chemo-immunotherapie te herhalen. Bij de keuze tussen deze behandelingen dienen verschillende aspecten overwogen te worden, waaronder behandelduur (6 maanden bij chemo-immunotherapie, 24 maanden bij Ven-R of tot aan progressie bij ibrutinib), behandelzwaarte, therapietrouw, comorbiditeiten en bijwerkingen (bloedingsrisico en cardiovasculaire comorbiditeit bij ibrutinib, verminderde nierfunctie bij venetoclax) en de respons op en bijwerkingen van eerdere therapie. Opnieuw behandelen met FCR geeft een verhoogd risico op toxiciteit waaronder met name secundaire MDS en acute leukemie. Bij een vroeg recidief na chemo-immunotherapie of een 17p-deletie en/of TP53-mutatie is chemo-immunotherapie geen optie. In het geval van een recidief of progressie na ibrutinib moet overgestapt worden op venetoclax. Een overstap op idelalisib is ook een optie, maar dit geeft mindere responspercentages dan venetoclax.

Expert opinion werkgroep ten aanzien van keus tussen verschillende middelen.

De werkgroep is van mening dat de eerste keus in geval van recidief venetoclax + rituximab (Ven-R) is, omdat Ven-R bij recidief een betere progressievrije overleving en overleving heeft laten zien ten opzichte van bendamustine + rituximab. Daarnaast is een voordeel van Ven-R dat het een tijdelijke behandeling van 2 jaar is. Het herhalen van chemo-immunotherapie dient alleen overwogen te worden indien er een zeer langdurige respons was op voorgaande chemo-immunotherapie (>4-6 jaar na FCR, >3 jaar na BR70 en >1 jaar na chloorambucilbevattende therapie) en indien eerdere chemo-immunotherapie goed getolereerd werd.

Expert opinion werkgroep in geval van recidief na venetoclax-rituximab.

De vervolgbehandeling hangt af van de duur van respons op Ven-R. Opnieuw behandelen kan overwogen worden bij een langdurige respons. Ibrutinib na venetoclax is ook effectief.

Expert opinion werkgroep voor chemo-immunotherapie na nieuwe doelgerichte therapie.

Indien er een recidief is na 2 lijnen van nieuwe doelgerichte therapie (venetoclax en ibrutinib) en er geen sprake is van een 17p-deletie en/of TP53-mutatie kan chemo-immunotherapie overwogen worden. Bij een eerste recidief na ibrutinib heeft de switch naar venetoclax de voorkeur en bij een recidief na venetoclax heeft de switch naar ibrutinib de voorkeur boven de switch naar chemo-immunotherapie. De effectiviteit van chemo-immunotherapie na nieuwe doelgerichte therapie is niet bekend.

Vergelijkende behandeling

Op basis van de richtlijn van HOVON zal acalabrutinib voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL die ten minste één eerdere behandeling voor deze aandoening hebben gehad vergeleken worden met ibrutinib.

1.2.4.1

Historie ibrutinib (Imbruvica®)

Ibrutinib (net als acalabrutinib een BTK-remmer) is in 2014 toegelaten tot de Europese markt voor de indicatie behandeling van volwassen patiënten met chronische CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad of voor de patiënten die niet eerder zijn behandeld bij wie een del(17p) of TP53 mutatie aanwezig is en niet in aanmerking komen voor chemo-immunotherapie. In 2016 werd de indicatie uitgebreid naar alle CLL patiënten die niet eerder behandeld zijn.

Ibrutinib is voor de patiënten **met** del(17p) of TP53 mutatie via de open instroom opgenomen in het verzekerde pakket en daarmee niet beoordeeld door het Zorginstituut.

Het Zorginstituut heeft ibrutinib (Imbruvica®) bij de indicatie eerstelijnsbehandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) bij patiënten **zonder** del(17p) of TP53-mutatie, beoordeeld in 2017. Er is toen stand van de wetenschap en praktijk bepaald bij de subgroep van oudere, niet fitte patiënten met CLL zonder del(17p) of TP53-mutatie bij wie toepassing van anti-CD20 gecontra-indiceerd is of meer nadelen biedt dan voordelen voor de patiënt.

In 2020 is de beoordeling van ibrutinib (Imbruvica®) bij de indicatie: als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL), die niet eerder zijn behandeld door het Zorginstituut afgerond. Ibrutinib voldoet momenteel aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de gehele groep van volwassen patiënten met CLL **zonder** del17p of TP53 mutatie, die niet eerder behandeld zijn:

- fitte patiënten ≤ 65-70 jaar en een ongemuteerd IGHV
- fitte patiënten > 65-70 jaar
- niet fitte patiënten.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet acalabrutinib (Calquence®) bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie aan de stand van de wetenschap en praktijk?

PICO Patiënten met niet eerder behandeld CLL

Tabel 4 PICO Patiënten met niet eerder behandeld CLL

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie met een deletie op chromosoom 17p of een mutatie in het tumorsuppressorgen TP53 en niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 behandeling
Interventie	Acalabrutinib
Controle-interventie	Ibrutinib
Cruciale uitkomsten	Algehele overleving Tijd tot de volgende behandeling Progressievrije overleving Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	De mediane overleving van patiënten met CLL varieert sterk. Bij patiënten zonder risicofactoren is de 5-jaarsoverleving 93,2%. Bij patiënten met een ongemuteerde IGHV status is de 5-jaarsoverleving 79,4%. Bij patiënten met een TP53-mutatie en/of 17p-deletie is de 5-jaarsoverleving 63,6% ^[3] . Gezien de relatief lange overleving, is een follow-up duur van meer dan 5 jaar nodig voor het bepalen van de overleving.
Studiedesign	Gerandomiseerd onderzoek ten opzichte van een controlebehandeling. Blindering is niet vereist vanwege de lange benodigde follow-up duur voor algehele overleving, waarbij patiënten vaak een tweedelijnsbehandeling nodig hebben. De controlebehandeling ibrutinib is sinds 2014 toegelaten tot de Europese markt voor de patiënten die niet eerder zijn behandeld bij wie een del(17p) of TP53 mutatie aanwezig is en niet in aanmerking komen voor chemo-immunotherapie en sinds voor alle CLL patiënten die niet eerder behandeld zijn. Randomisatie ten opzichte van de controle interventie was mogelijk nog niet haalbaar ten tijde van de opzet van het onderzoek, omdat ibrutinib mogelijk nog niet beschikbaar was en vergoed werd voor patiënten met CLL. Wanneer direct vergelijkend onderzoek niet voor handen is zal om bovenstaande reden ook worden gekeken naar (netwerk)meta-analyses en studies waaruit mogelijk een indirecte vergelijking te maken is.

PICO Patiënten die ten minste één andere therapie hebben gehad

Tabel 5 PICO Patiënten die ten minste één andere therapie hebben gehad

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die tenminste één eerdere behandeling voor deze aandoening hebben gehad
Interventie	Acalabrutinib
Controle-interventie	Ibrutinib
Cruciale uitkomsten	Algehele overleving Tijd tot de volgende behandeling Progressievrije overleving Ernstige ongunstige effecten Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	De 5-jaars relatieve overleving van patiënten die al eerder behandeld zijn voor CLL in de periode 2011-2018 was 87% ^[5] . Gezien de relatief lange overleving, is een follow-up duur van meer dan 5 jaar nodig voor het bepalen van de overleving.
Studiedesign	Gerandomiseerd onderzoek ten opzichte van een controlebehandeling is passend/mogelijk en wordt geadviseerd om de effectiviteit van acalabrutinib aan te tonen. Blindering is niet vereist vanwege de lange benodigde follow-up duur voor algehele overleving, waarbij patiënten vaak een vervolgbehandeling nodig hebben.

2.1.1

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Algehele overleving

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van algehele overleving (OS).

Bij therapienaïeve patiënten kan een mogelijk voordeel van acalabrutinib met betrekking tot de algehele overleving bij langere follow-up duur niet goed gemeten worden, omdat patiënten in de tussentijd overgaan naar een tweedelijnsbehandeling. Om deze reden gaf de beroepsgroep in het beoordelingsrapport van ibrutinib (Imbruvica®) aan meer waarde te hechten aan de uitkomstmaten progressievrije overleving of tijd tot de volgende behandeling^[2]. Deze uitkomstmaten worden daarom naast algehele overleving ook als cruciaal gezien voor deze beoordeling. Vanwege de gemiddeld relatief lange overlevingsduur en mogelijke cross-over in studies worden voor patiënten die tenminste één eerdere behandeling voor CLL hebben gehad naast algehele overleving ook progressievrije overleving en tijd tot de volgende behandeling als cruciale uitkomstmaten gezien.

Klinische relevantiegrens:

Tijdens de beoordeling van ibrutinib (Imbruvica®) gaf de beroepsgroep aan dat een verschil in overleving van 6 maanden als klinisch relevant wordt gezien^[2]. Om gelijke waarde te kunnen concluderen wordt er echter gekeken naar non-inferioriteit. In de literatuur wordt geen percentage genoemd voor een non-inferioriteitsmarge voor de algehele overleving bij CLL.

Tijd tot de volgende behandeling

Tijd tot de volgende behandeling (time to next treatment, TTNT) is gedefinieerd als een cruciale uitkomstmaat. De beroepsgroep (HOVON) gaf tijdens de beoordeling van ibrutinib (Imbruvica®) aan een voorkeur te hebben voor deze uitkomstmaat

boven progressievrije overleving, aangezien progressie bij CLL meestal niet impliceert dat er weer een behandelindicatie is^[2]. Er start dan een periode van wait and see waarin de kwaliteit van leven naar verwachting beter is dan met therapie. Behandelvrije periode is dus van klinisch grote waarde voor een patiënt.

Klinische relevantiegrens: De beroepsgroep (HOVON) geeft aan dat een verschil van 6 maanden als klinisch relevant wordt gezien. Om gelijke waarde te kunnen concluderen wordt er echter gekeken naar non-inferioriteit. In de literatuur wordt geen percentage genoemd voor een non-inferioriteitsmarge voor de tijd tot de volgende behandeling bij CLL.

Progressievrije overleving

Progressievrije overleving wordt gezien als cruciale uitkomstmaat. Het wordt gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak.

Klinische relevantiegrens: De beroepsgroep (HOVON) geeft aan dat een verschil van 6 maanden als klinisch relevant wordt gezien.

Om non-inferioriteit te kunnen claimen wordt in het studieprotocol van een gerandomiseerde studie voor recidief/refractair CLL een non-inferioriteitsmarge van 30% aangehouden met betrekking tot de mediane PFS^[7]. Wanneer de mediane PFS voor de ibrutinib arm 22 maanden was en de time-to-event data exponentieel verdeeld, zou een 30% vermindering in mediane PFS 15,4 maanden bedragen (22 maanden x (100%-30%)). Als de bovengrens van de hazard ratio beneden de 1,429 lag (na tenminste 250 events) voor acalabrutinib versus ibrutinib, werd acalabrutinib gedefinieerd als non-inferieur.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is een belangrijke uitkomstmaat. Het Zorginstituut zal deze uitkomstmaat alleen betrekken in de beoordeling als een oordeel op basis van enkel de cruciale uitkomstmaten niet mogelijk is. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals bijvoorbeeld de EQ-5D. Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ C30) en de Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G). Voor CLL zijn specifieke kwaliteit van leven vragenlijsten beschikbaar zoals de FACT-Leu en de QLQ-CLL16.

Klinische relevantiegrens: Het minimale klinisch relevante verschil voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores. Voor de EORTC QLQ-C30 wordt een verschil van 5-10 punten gezien door patiënten als "een kleine verandering", 10-20 punten als "een middelmatige verandering" en >20 punten als "grote verandering" in perceptie van patiënten op lichamelijke, emotioneel en sociaal functioneren.

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten beschouwen we als cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van graad ≥ 3 ongunstige effecten. Daarnaast geven we een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij acalabrutinib en de vergelijkende behandelingen.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten nemen we mee als cruciale uitkomstmaat in de Grade beoordeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juli 2021 een literatuursearch gedaan naar publicaties over acalabrutinib en ibrutinib bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

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

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Gerandomiseerd onderzoek met de controlebehandeling heeft de voorkeur, wanneer deze niet voor handen zijn zal ook worden gekeken naar (netwerk)meta-analyses en studies waaruit mogelijk een indirecte vergelijking te maken is.
2. Engelstalige artikelen

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

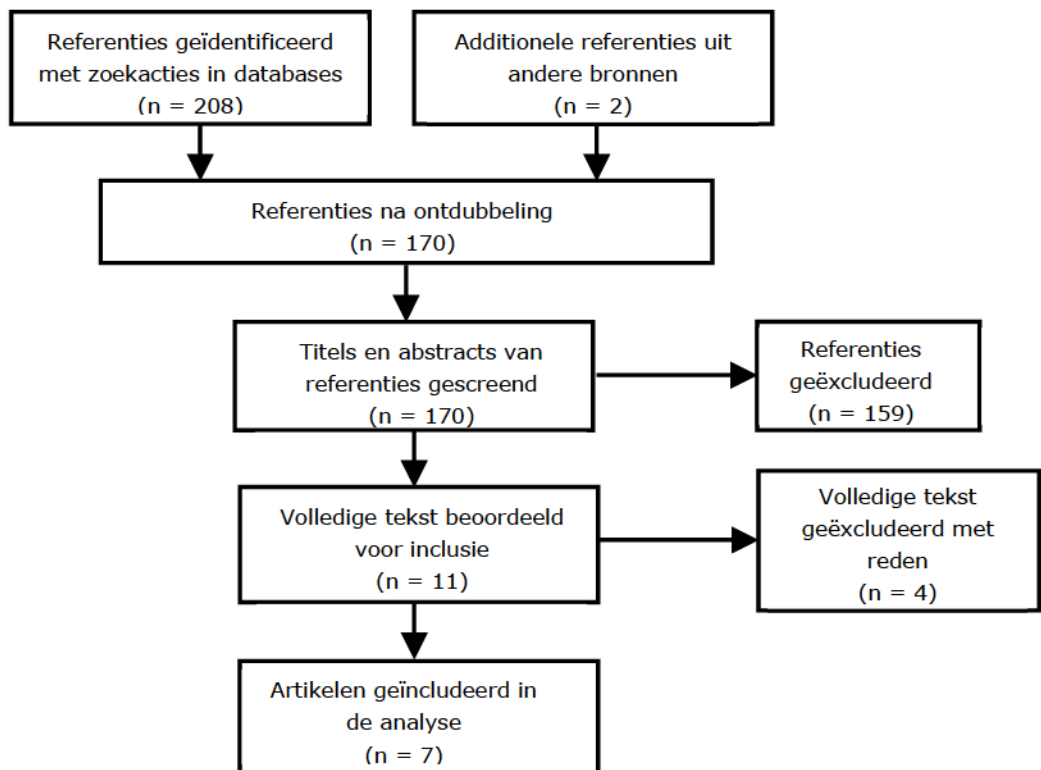
1. Congresbijdragen
2. Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

Patiënten met niet eerder behandeld CLL

De zoekstrategie resulteert in 208 referenties, waarvan 11 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



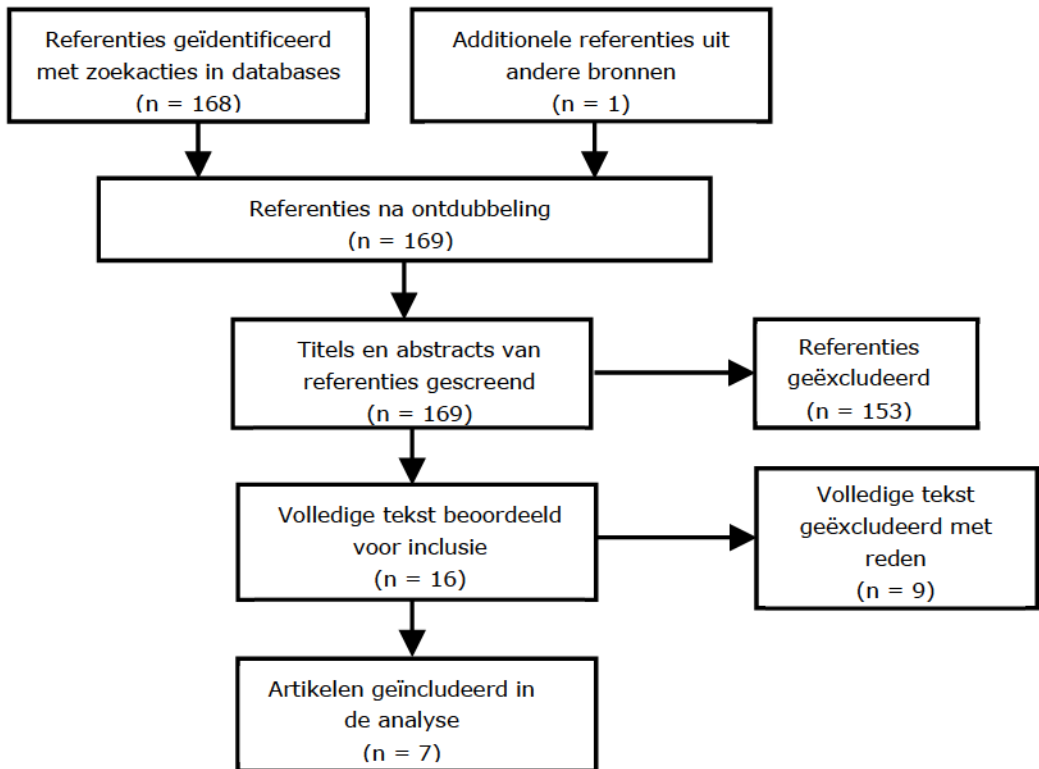
Er zijn 7 studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch die voldoen aan de PICO:

- Een publicatie van de ELEVATE-TN studie, een gerandomiseerde, multicenter, open-label fase III studie waarin acalabrutinib met of zonder obinutuzumab wordt vergeleken met obinutuzumab met orale chloorambucil bij therapienaïeve patiënten met CLL^[8].
- Een netwerk meta-analyse waarin de relatieve effectiviteit van acalabrutinib (monotherapie en in combinatie met obinutuzumab) werd vergeleken met standaard eerstelijns behandelingen voor therapienaïeve patiënten met CLL niet in aanmerking komen voor fludarabine^[9].
- Een matching adjusted indirect comparison waarin data van acalabrutinib uit de ELEVATE-TN studie werd vergeleken met data van relevante vergelijkende behandelingen voor therapienaïeve patiënten met CLL^[10].
- 4 publicaties van de RESONATE-2 studie, een gerandomiseerde, multicenter, open-label fase 3 studie waarin de effectiviteit van ibrutinib vs. chloorambucil werd geëvalueerd bij therapienaïeve patiënten met CLL of SLL van 65 jaar of ouder^[11-14].

Tevens is de EPAR van acalabrutinib geraadpleegd.

Patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad

De zoekstrategie resulteerde in 168 referenties, waarvan er 7 voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er zijn 7 studies geïncludeerd op basis van de literatuursearch die voldoen aan de PICO:

- Een publicatie van Byrd et al over de NCT02477696-studie, ook bekend als de ELEVATE-RR studie, een gerandomiseerde open-label fase III non-inferioriteitsstudie waarin acalabrutinib wordt vergeleken met ibrutinib bij patiënten met eerder behandelde CLL^[7].
- Een publicatie van Ghia et al over de NCT02970318 studie, ook bekend als ASCEND studie^[19]. De ASCEND studie is een gerandomiseerde open-label fase III studie waarin acalabrutinib wordt vergeleken met idelalisib + rituximab of bendamustine + rituximab bij patiënten die eerder behandeld zijn voor CLL.
- 5 publicaties (van Byrd et al, Barrientos et al, Brown et al, Byrd et al, en Munir et al) over de NCT01578707 studie^[20-24]. Deze studie, die bekend staat als de RESONATE studie, is een gerandomiseerde open-label fase III studie waarin ibrutinib wordt vergeleken met ofatumumab bij patiënten die eerder behandeld zijn voor CLL.

Tevens is de EPAR van acalabrutinib geraadpleegd^[25].

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in Bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in Bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Patiënten met niet eerder behandeld CLL

ELEVATE-TN studie (Sharman et al. (2020))

In een gerandomiseerde, multicenter, open-label fase 3 studie werd de effectiviteit van acalabrutinib met of zonder obinutuzumab vergeleken met obinutuzumab met oraal chloorambucil bij therapienaïeve patiënten met CLL. Patiënten waren 65 jaar of ouder of jonger dan 65 jaar met een creatinineklaring van 30-69 mL/min of hadden een Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics score groter dan 6. Andere inclusiecriteria waren een ECOG score ≤ 2 en een adequate hematologische, lever- en nierfunctie. Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen werden geëxcludeerd en gelijktijdig gebruik van warfarine of vitamine K antagonisten was niet toegestaan. Patiënten werden gerandomiseerd naar acalabrutinib + obinutuzumab, acalabrutinib monotherapie of chloorambucil + obinutuzumab. Patiënten werden gestratificeerd op basis van de aanwezigheid van del17p mutaties, de ECOG score (0-1 vs 2) en geografische regio. De dosering van acalabrutinib was 2x daags 100mg oraal tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. In de arm met chloorambucil + obinutuzumab werd chloorambucil gedoseerd als 0,5mg/kg oraal op dag 1 en 15 van elke 28 daagse cyclus en obinutuzumab werd intraveneus gegeven op dag 1 (100mg), 2 (900mg), 8 (1000mg) en 15 (1000mg) van cyclus 1 en op dag 1 (1000mg) van cycli 2 t/m 6. Het primaire eindpunt was PFS bepaald door een independent review committee tussen acalabrutinib + obinutuzumab ten opzichte van chloorambucil + obinutuzumab en de vergelijking tussen acalabrutinib monotherapie ten opzichte van chloorambucil + obinutuzumab werd meegenomen als secundair eindpunt. De mediane follow-up duur was 28,3 maanden (interkwartielrange 25,6-33,1) ten tijde van de publicatie. Data over de effectiviteit werden gepresenteerd op basis van geplande interim-analyse na 24 maanden (intention to treat analyse).

We schatten het risico op bias van deze interim-analyse als gering: er hadden 107 PFS events van de 167 vooraf beraamde PFS events plaatsgevonden (informatiefractie 64%). Om te corrigeren voor een type I error bij een significantie niveau van 0,05 werd de alfa gecorrigeerd op basis van de Lan-DeMets alpha spending function gebaseerd op de O'Brien-Fleming stopgrenzen.

De analyse met betrekking tot de acalabrutinib monotherapie arm was in de ELEVATE-TN studie een secundair eindpunt, maar aangezien dit een vooraf gedefinieerde analyse was, is hier niet voor afgewaardeerd bij risk of bias.

Netwerk meta-analyse (Davids et al. (2020))

In deze netwerk meta-analyse werd de effectiviteit van acalabrutinib (monotherapie en in combinatie met obinutuzumab) vergeleken met standaard eerstelijns behandelingen voor therapienaïeve patiënten met chronische lymfatische leukemie niet in aanmerking komen voor fludarabine. De effectiviteitsdata van acalabrutinib uit de ELEVATE-TN studie werd hierbij vergeleken met bendamustine + rituximab, chloorambucil-gebaseerde behandelingen, alemtuzumab, ibrutinib mono/combinatiebehandelingen en venetoclax + obinutuzumab. Acht gerandomiseerde studies werden geïncludeerd in de netwerk meta-analyse. Twee netwerken werden samengesteld: een waarin enkel RCT's waren geïncludeerd (netwerk A) en een waarin ook een cross-trial comparison van de RESONATE-2 studie vs. de iLLUMINATE studie was geïncludeerd (netwerk B). Bayesiaanse netwerk meta-analyses werden uitgevoerd voor progressievrije overleving en algehele overleving. Resultaten werden weergegeven als hazard ratio's met bijbehorende 95% credible intervals.

Matching-adjusted indirect comparison (Davids et al. (2021))

In deze studie is data van acalabrutinib uit de ELEVATE-TN studie vergeleken met data van relevante vergelijkende behandelingen voor therapie-naïeve patiënten met CLL. In totaal werden de RESONATE-2 studie (ibrutinib vs chloorambucil), de ILLUMINATE studie (ibrutinib + obinutuzumab vs chloorambucil + obinutuzumab), de CLL-14 studie (venetoclax + obinutuzumab vs obinutuzumab), de ALLIANCE studie (ibrutinib vs ibrutinib + rituximab vs bendamustine + rituximab) en de CLL-11 studie geïdentificeerd als relevante trials voor comparator data. De ALLIANCE trial werd vervolgens geëxcludeerd, aangezien deze een follow-up van 38 maanden had, wat langer was dan gerapporteerd voor andere trials (range, 28,1-31,3 maanden). Data op individueel patiëntniveau werd geëxtraheerd uit de ELEVATE-TN studie en aangepast om te matchen met de gemiddelde baseline karakteristieken voor elke vergelijkende behandeling. Vergelijkende analyses werden gedaan voor de PFS (beoordeeld door een independent review committee) en ongunstige effecten vóór en na het matchen.

RESONATE-2 studie (Burger et al. (2015), Coutre et al. (2018), Barr et al. (2018), Burger et al. (2020))

In een gerandomiseerde, multicenter, open-label fase 3 studie werd de effectiviteit van ibrutinib vs. chloorambucil geëvalueerd bij therapie-naïeve patiënten met CLL of SLL van 65 jaar of ouder (N=269). Patiënten tussen de 65 en 70 jaar moesten minstens één co-morbiditeit hebben die het gebruik van eerstelijns-chemo-immunotherapie met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab uitsloot. Andere inclusiecriteria waren een ECOG-PS score ≤ 2 , *absolute neutrophil count* ≥ 1000 cellen/mm³, *platelet count* ≥ 50.000 cellen/mm³ en adequate lever- en nierfunctie. Patiënten met een chromosoom 17p13.1 deletie werden uitgesloten van deelname. Patiënten kregen ibrutinib 420 mg/dag tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit (n=136), of chloorambucil met een startdosis van 0,5 mg/kg op de dagen 1 en 15 van elke cyclus van 28 dagen, met een maximum van 12 cycli, waarbij de dosis bij eenzelfde patiënt mocht worden verhoogd tot maximaal 0,8 mg/kg, afhankelijk van de verdraagbaarheid (n=133). Na bevestigde ziekteprogressie konden patiënten die behandeld werden met chloorambucil overstappen op ibrutinib. De primaire uitkomstmaat is progressievrije overleving zoals bepaald door een independent review committee overeenkomstig de criteria van de *International Workshop on CLL (IWCLL)* en met modificatie voor behandelingsgerelateerde lymfocytose, zodat een geïsoleerde behandelingsgerelateerde lymfocytose (in de afwezigheid van ander klinisch, tomografisch of laboratoriumbewijs voor ziekteprogressie) niet indicatief was voor progressieve ziekte. De mediane follow-up duur was 18 maanden ten tijden van de eerste publicatie en 60 maanden ten tijden van de laatste publicatie. Data over de effectiviteit werd gepresenteerd op basis van een intention to treat analyse.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies. De belangrijkste verschillen in baselinekenmerken t.o.v. de ELEVATE-TN studie zijn dat in de RESONATE-2 studie geen patiënten zijn geïnccludeerd met een del(17p) mutatie of met een leeftijd <65 jaar. Daarentegen zijn patiënten met SLL wel geïnccludeerd.

Patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad

ELEVATE-RR-studie (Byrd et al. 2021)

In de studie van Byrd et al. wordt een directe vergelijking gemaakt tussen acalabrutinib en ibrutinib. De ELEVATE-RR studie NCT02477696 is een gerandomiseerde open-label fase III non-inferioriteitsstudie met een mediane follow-upduur van 40,9 maanden. Patiënten ≥ 18 jaar met 17p- of 11q-deletie die al eerder behandeld werden voor CLL werden gerandomiseerd over acalabrutinib (n=268) of ibrutinib (n=265).

Patiënten werden gestratificeerd naar aanwezigheid van 17p-deletie, ECOG performance status score, en hoeveelheid vorige behandelingen. Patiënten ontvingen 100 mg acalabrutinib oraal tweemaal daags of 420 mg ibrutinib oraal eenmaal daags. In het geval van ongunstige effecten mocht de dosering aangepast worden, maar het was niet toegestaan over te stappen naar de andere behandelarm. De primaire uitkomstmaat was independent review committee (IRC) beoordeelde PFS. Secundaire uitkomstmaten waren algehele overleving en incidentie van atriale fibrillatie, infecties (\geq graad 3), en transformatie van Richter. Effectiviteitsanalyses werden uitgevoerd voor de intention-to-treatpopulatie.

ASCEND-studie (Ghia et al. 2020)

In een gerandomiseerde, multicenter, open-label fase III-studie werden de effectiviteit en veiligheid van acalabrutinib vergeleken met de keuze van de onderzoeker (idelalisib + rituximab [I-R] of bendamustine + rituximab [B-R]) bij patiënten ≥ 18 jaar met CLL die ten minste één eerdere systemische behandeling ontvingen (N=310). Inclusiecriteria waren een ECOG performance status score van ≤ 2 en adequate lever-, nier- en hematologische functie. De mediane follow-upduur was 16,1 maanden.

Patiënten werden gerandomiseerd over acalabrutinib 100 mg oraal tweemaal daags (N=155) of keuze van de onderzoeker (I-R, N=119; B-R, N=36). In de laatste groep kregen patiënten tweemaal daags 150 mg idelalisib oraal in combinatie met rituximab (375 mg/m² IV op dag 1 van de eerste cyclus, gevolgd door 500 mg/m² IV elke 2 weken voor 4 doses en daarna elke 4 weken voor 3 doses voor een totaal van 8 infusies) of bendamustine 70 mg/m² IV op dag 1 en 2 van elke cyclus van 28 dagen in combinatie met rituximab (375 mg/m² IV op dag 1 van de eerste cyclus, gevolgd door 500 mg/m² IV op dag 1 van cyclus 2 t/m 6). Patiënten werden gestratificeerd naar aanwezigheid van 17p-deletie, ECOG performance status score, en hoeveelheid vorige behandelingen. In de groep die gerandomiseerd was naar I-R of B-R mochten patiënten na bevestigde ziekteprogressie overstappen naar de acalabrutinib-arm. Doseringen mochten aangepast worden in het geval van ongunstige effecten. De primaire uitkomstmaat was IRC-beoordeelde PFS, secundaire eindpunten waren IRC-beoordeelde overall response rate (ORR), algehele overleving, en duur van respons; onderzoeker-beoordeelde PFS, ORR, en duur van respons; en tijd tot de volgende behandeling. Effectiviteitsanalyses voor alle uitkomstmaten behalve algehele overleving werden uitgevoerd voor de intention-to-treatpopulatie en includeerden data van voor de start van een nieuwe therapie. Algehele overleving werd geanalyseerd met data van tijdens de follow-upduur van de studie.

RESONATE-studie (Byrd et al. 2014, Barrientos et al. 2018, Brown et al. 2018, Byrd et al. 2019, en Munir et al. 2019)

In de gerandomiseerde open-label multicenter fase III RESONATE-studie werd ibrutinib vergeleken met ofatumumab in patiënten met recidief/refractaire CLL of SLL die ten minste één eerder behandeling hadden gehad (N=391). Patiënten moesten ongeschikt zijn voor therapie met een purine-analoog wegens een korte

progressievrije interval na chemo-immunotherapie, een andere aandoening, een leeftijd van ≥ 70 jaar, of een 17p-deletie. Andere inclusiecriteria waren een ECOG performance status score van <2 , een absoluut neutrofielaantal van ≥ 750 cellen/mL, een bloedplaatjesaantal van ≥ 30.000 cellen/mL, en een adequate lever- en nierfunctie. De mediane follow-upduur was 9,4 maanden. Patiënten werden gerandomiseerd over acalabrutinib oraal 420 mg eenmaal daags (N=195) of ofatumumab IV beginnend met 300 mg in week 1, gevolgd door een dosis van 2000 mg per week gedurende 7 weken en daarna elke 4 weken gedurende 16 weken (N=196). Patiënten werden gestratificeerd naar resistentie voor purine-analogen en aanwezigheid van 17p-deletie. Patiënten in de ofatumumab-arm met ziekteprogressie mochten overstappen op ibrutinib. De primaire uitkomstmaat was IRC-beoordeelde PFS, secundaire uitkomstmaten waren algehele overleving en ORR.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (Bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

Bij een netwerk meta-analyse wordt in het bijzonder nog gekeken naar incoherentie (verschillen tussen directe en indirecte schattingen van het effect; valt onder 'inconsistentie') en intransitiviteit (verschillen in studiekarakteristieken tussen de directe vergelijkingen die de schatting van het indirecte effect kunnen vertekenen; valt onder 'indirect bewijs'). Het laagste vertrouwen in de pairwise vergelijkingen vormt het vertrouwen in de indirecte vergelijking.

3.3.1 *Patiënten met niet eerder behandeld CLL*

In de gerandomiseerde, multicenter, open-label fase 3 ELEVATE-TN-studie werd de effectiviteit van acalabrutinib met of zonder obinutuzumab vergeleken met obinutuzumab met oraal chloorambucil bij therapienaïeve patiënten met CLL.

In de netwerk meta-analyse van Davids *et al* 2020 werd de effectiviteit van acalabrutinib (monotherapie en in combinatie met obinutuzumab) vergeleken met standaard eerstelijns behandelingen voor therapienaïeve patiënten met chronische lymfatische leukemie niet in aanmerking komen voor fludarabine. De effectiviteitsdata van acalabrutinib uit de ELEVATE-TN studie werd hierbij vergeleken met bendamustine + rituximab, chloorambucil-gebaseerde behandelingen, alemtuzumab, ibrutinib mono/combinatiebehandelingen en venetoclax + obinutuzumab. In de MAIC van Davids *et al.* is data van acalabrutinib uit de ELEVATE-TN studie vergeleken met data van relevante vergelijkende behandelingen voor therapienaïeve patiënten met CLL.

Progressievrije overleving

Studie met acalabrutinib

In de ELEVATE-TN studie was de geschatte progressievrije overleving na 24 maanden 87% (95%-BI: 81-92%) bij patiënten die behandeld werden met acalabrutinib en 47% (95% BI: 39-55%) bij behandeling met obinutuzumab-chloorambucil. Deze resultaten zijn significant en klinisch relevant.

Ibrutinib liet in de RESONATE-2 studie vergelijkbare resultaten zien (progressievrije overleving na 24 maanden was 89% bij patiënten die behandeld werden met ibrutinib en 34% bij behandeling met chloorambucil).

Indirecte vergelijking met ibrutinib

De netwerk meta-analyse van Davids *et al.* rapporteert een hazard ratio voor de progressievrije overleving in het voordeel van acalabrutinib ten opzichte van ibrutinib (HR 0,35; 95%-credible interval 0,18 - 0,66) op basis van het netwerk waarin alleen gerandomiseerde studies zijn opgenomen (netwerk A). Indien ook een

cross-trial vergelijking werd meegenomen, werd er geen significant verschil in de hazard ratio voor de progressievrije overleving gevonden (netwerk B; HR 0,61; 95%-credible interval 0,32 - 1,15). Aangezien studies zijn geïnccludeerd waarbij patiënten niet in aanmerking komen voor fludarabine, is af te leiden dat het gaat om niet fitte patiënten.

In de MAIC van Davids et al. is een niet significant verschil gevonden tussen beide behandelarmen (hazard ratio 0,92; 95%-BI 0,44 – 1,95%) voor de progressievrije overleving bij behandeling met acalabrutinib vs ibrutinib. Om de resultaten van acalabrutinib ten opzichte van ibrutinib te vergelijken zijn in deze MAIC de patiëntkarakteristieken van patiënten uit de ELEVATE-TN studie gematcht aan de patiëntkenmerken uit de RESONATE-2 studie waarin patiënten behandeld werden met ibrutinib.

Er zijn geen data gepubliceerd over subgroepanalyses in patiënten zonder del(17p) of TP53 mutatie of patiënten met een gemuteerd of ongemuteerd IGHV in de netwerk meta-analyse of MAIC.

Gradeconclusie op basis van NMA: Acalabrutinib is op basis van de progressievrije overleving mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) non-inferieur aan ibrutinib. Lage kwaliteit van bewijs vanwege risico op bias en indirect bewijs (intransitiviteit). De redenen voor afwaardering van de kwaliteit van het bewijs zijn terug te vinden in de GRADE-tabellen in Bijlage 7.

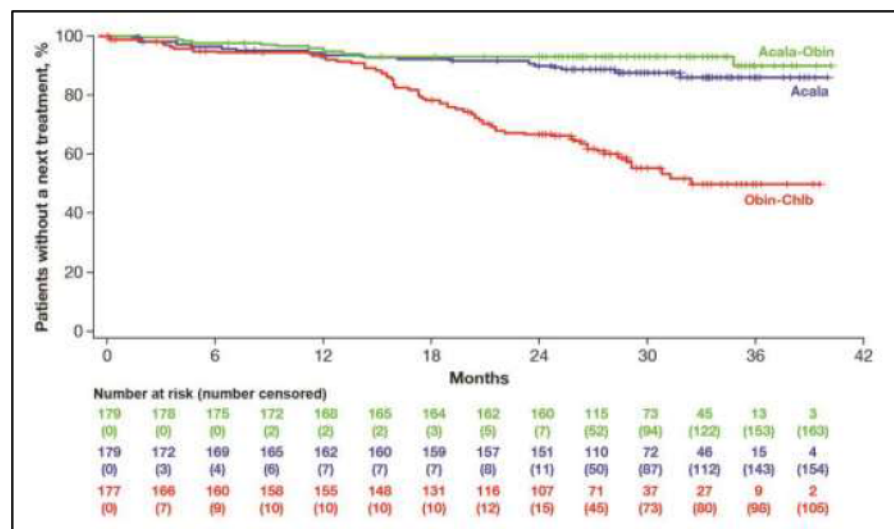
Tijd tot de volgende behandeling

Van acalabrutinib en ibrutinib zijn geen resultaten gerapporteerd over de tijd tot de volgende behandeling in de netwerk meta-analyse of MAIC.

In de ELEVATE-TN studie zijn hier wel resultaten over gepubliceerd. Na een mediane follow-up duur van 28,4 maanden waren 11 van de 179 patiënten die behandeld werden met acalabrutinib (6%) gestart met een opeenvolgende behandeling. De mediane tijd tot de volgende behandeling was nog niet bereikt (Figuur 3).

Resultaten over de tijd tot de volgende behandeling zijn onbekend voor patiënten die behandeld worden met ibrutinib.

Gradeconclusie: Niet van toepassing. Het effect van acalabrutinib op de tijd tot de volgende behandeling ten opzichte van ibrutinib is onbekend.



Figuur 3: Tijd tot de volgende behandeling bij behandeling met acalabrutinib (acala = acalabrutinib, blauwe lijn)

Algehele overleving

De netwerk meta-analyse van Davids *et al.* rapporteert een niet significant verschil in algehele overleving bij behandeling met acalabrutinib ten opzichte van ibrutinib (HR 0,44; 95%-credible interval 0,16 - 1,27) op basis van het netwerk waarin alleen gerandomiseerde studies zijn opgenomen (netwerk A). Indien ook de cross-trial vergelijking werd meegenomen, werd er evenmin een significant verschil in de hazard ratio voor de algehele overleving gevonden (netwerk B; HR 0,66; 95%-credible interval 0,25-1,75).

In de MAIC werden geen resultaten gerapporteerd over de algehele overleving.

Gradeconclusie op basis van NMA: Het effect van acalabrutinib op de algehele overleving ten opzichte van ibrutinib is zeer onzeker op basis van de NMA (bewijs van zeer lage kwaliteit). Zeer lage kwaliteit van bewijs vanwege een zeer ernstig risico op bias, indirect bewijs en onnauwkeurigheid.

Overige overwegingen

Uit de geplande interim-analyse na 24 maanden van de ELEVATE-TN studie blijkt dat acalabrutinib (als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab) ten opzichte van obinutuzumab + chloorambucil klinisch relevant effectief is in het verlengen van de progressievrije overleving als eerstelijns behandeling voor CLL.

Omdat CLL een langzaam beloopt kent, beschouwen we progressievrije overleving bij deze beoordeling als een patiëntrelevante en cruciale uitkomstmaat. We achten het in dit geval niet haalbaar om mature algehele overlevingsdata te eisen. Bovendien is een algehele overlevingswinst lastig aan te tonen vanwege de eventuele vervolgbehandelingen.

De studiepopulatie kan, ondanks het inclusie criterium ECOG 0-2, als niet fit worden beschouwd omdat met name oudere patiënten met comorbiditeiten werden geïnccludeerd.

Indirecte vergelijking met ibrutinib

Acalabrutinib heeft evenals ibrutinib een meerwaarde ten opzichte van chemo-immunotherapie bij patiënten die nog niet eerder voor CLL zijn behandeld.

Op basis van de passend onderzoeksvragenlijst was een gerandomiseerd onderzoek ten opzichte van ibrutinib bij niet eerder behandelde patiënten met CLL wenselijk geweest. Een direct vergelijkende studie zou in tegenstelling tot de indirecte vergelijkingen bewijs van hoog niveau kunnen leveren. Dit is echter niet haalbaar gebleken omdat:

- ibrutinib relatief kort op de markt is en daarmee de ervaring met BTK-remmers in vergelijking met chemo-immunotherapie beperkt is,
- het gezien het langzame beloop van CLL lang duurt voordat het benodigde aantal events voor PFS is bereikt in een RCT.

Om acalabrutinib indirect te vergelijken met ibrutinib zijn er een netwerk meta-analyse en een MAIC gepubliceerd bij therapienaïeve patiënten met CLL. Op basis van de resultaten over de progressievrije overleving is acalabrutinib mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) non-inferieur aan ibrutinib (HR 0,35; 95%-credible interval 0,18-0,66). Voor de cruciale uitkomstmaten algehele overleving en tijd tot de volgende behandeling zijn geen uitspraken te doen op basis van de NMA en MAIC. Omdat PFS gezien het indolente beloop als cruciaal kan worden beschouwd baseren we ons oordeel over de relatieve effectiviteit van acalabrutinib ten opzichte van ibrutinib met name op de progressievrije overlevingsdata.

Samenvattend:

- Uit de ELEVATE-TN studie blijkt dat acalabrutinib (als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab) ten opzichte van obinutuzumab + chloorambucil klinisch relevant effectief is als eerstelijns behandeling voor CLL.
- Ibrutinib heeft ook een meerwaarde ten opzichte van chemo-immunotherapie bij patiënten die nog niet eerder voor CLL zijn behandeld.
- Op basis van het gerapporteerde effect op PFS lijkt acalabrutinib een vergelijkbaar effect op PFS te hebben ten opzichte van chemo-immunotherapie als ibrutinib.
- De indirecte vergelijking tussen acalabrutinib en ibrutinib wijst op non-inferioriteit tussen deze twee behandelingen, maar de kwaliteit van dit bewijs is laag.
- Een direct vergelijkende studie zou wel bewijs van hoog niveau kunnen leveren, maar deze is wegens de korte tijd dat ibrutinib op de markt is en het langzame verloop van CLL niet opgezet.
- Acalabrutinib en ibrutinib zijn beiden BTK-remmers en hebben daardoor een vergelijkbaar werkingsmechanisme.

Concluderend voldoet de behandeling met acalabrutinib van volwassen patiënten met niet eerder behandeld CLL met een del(17p) of TP53-mutatie en niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 behandeling aan de stand van wetenschap en praktijk.

3.3.2

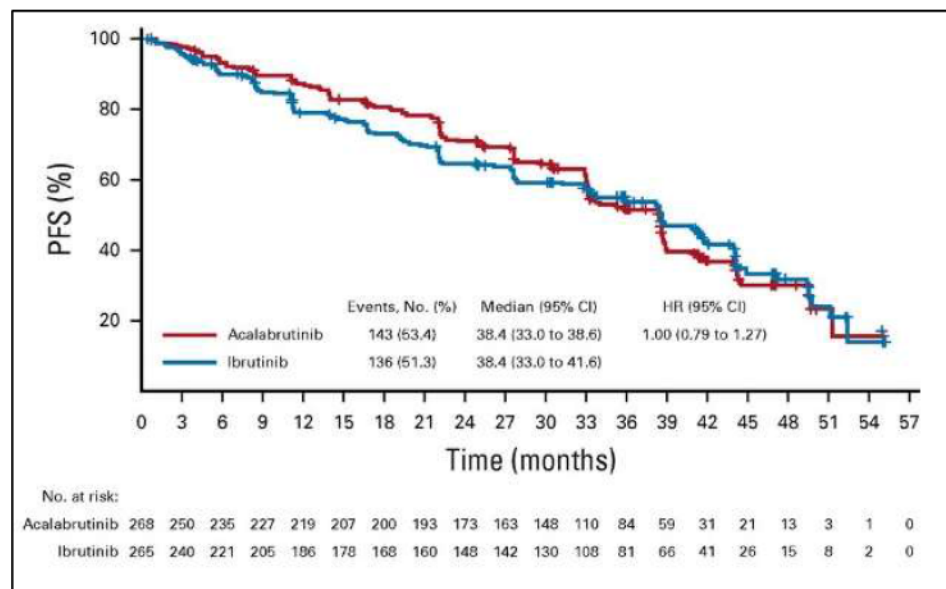
Patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad

In de ELEVATE-RR-studie (Byrd et al. 2021) is acalabrutinib direct vergeleken met ibrutinib bij patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad in de aanwezigheid van een 17p- of 11q-deletie. Er geen direct vergelijkend onderzoek uitgevoerd waarin patiënten *zonder* 17p- of 11q-deleties zijn geïnccludeerd.

Progressievrije overleving

De progressievrije overleving in de ELEVATE-RR studie in de acalabrutinib-arm is non-inferieur ten opzichte van die van de ibrutinib-arm (HR 1,00; 95% BI 0,79-1,27). De mediane PFS is in beide armen 38,4 maanden (95% BI acalabrutinib: 33,0-38,6 maanden en voor ibrutinib 33,0-41,6 maanden). Het verschil in de IRC-beoordeelde PFS tussen acalabrutinib en ibrutinib was over het algemeen vergelijkbaar ongeacht de hoeveelheid vorige therapieën.

Gradeconclusie: Acalabrutinib is waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) non-inferieur aan ibrutinib op progressievrije overleving. Hoewel er alleen patiënten met del(17p) en/of del(11q) waren geïnccludeerd in de studie, zijn de resultaten waarschijnlijk representatief voor alle patiënten die eerder voor CLL zijn behandeld.

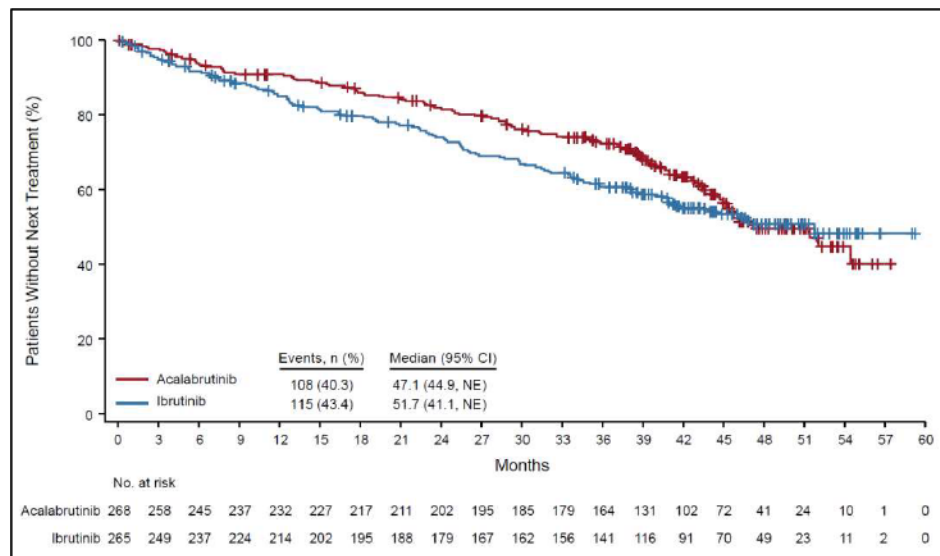


Figuur 4: IRC-beoordeelde progressievrije overleving acalabrutinib ten opzichte van ibrutinib^[7]

Tijd tot volgende behandeling

De data voor algehele overleving (HR 0,82; 95% BI 0,59-1,15; mediaan nog niet bereikt) en tijd tot volgende behandeling is nog niet matuur genoeg om een conclusie te trekken over noninferioriteit, maar bij een follow-upduur van 36 maanden was 72,2% (95% BI 66,2-77,4) van de patiënten in de acalabrutinib-arm ten opzichte van 60,7% (95% BI 54,3-66,4) van de patiënten in de ibrutinib-arm nog geen volgende antikankertherapie begonnen.

Gradeconclusie: Acalabrutinib is mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) non-inferieur aan ibrutinib op tijd tot de volgende behandeling. Lage kwaliteit vanwege risico op bias en inclusiecriteria aanwezigheid del(17p) en/of del(11q).

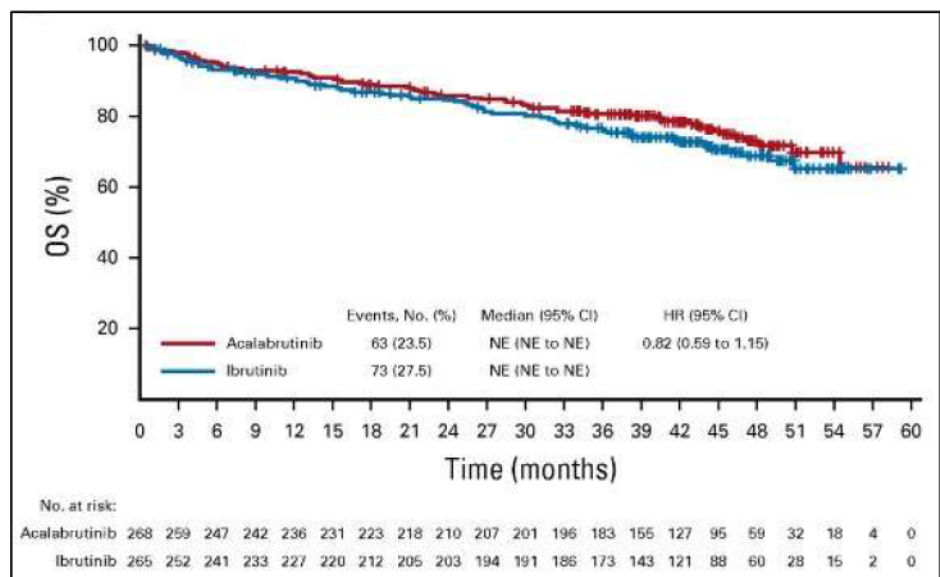


Figuur 5. Onderzoeker-beoordeelde tijd tot de volgende behandeling bij acalabrutinib ten opzichte van ibrutinib^[7]

Algehele overleving

In beide behandelarmen was de mediane algehele overleving dus nog niet bereikt. In de arm met acalabrutinib waren 63 patiënten (23,5%) overleden en in de ibrutinib arm 73 patiënten (27,5%). Het verschil in algehele overleving was bij behandeling met acalabrutinib niet inferieur aan ibrutinib (HR 0,82; 95% BI 0,59-1,15) (Figuur 6).

Gradeconclusie: Acalabrutinib is waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) non-inferieur aan ibrutinib op algehele overleving. Middelmatige kwaliteit vanwege indirecte bewijs door het inclusie criterium aanwezigheid del(17p) en/of del(11q).



Figuur 6: Algehele overleving acalabrutinib ten opzichte van ibrutinib^[7]

Overige overwegingen

De resultaten in deze studie zijn consistent binnen de subgroep del(17p) (HR 1,00; 95% BI: 0,73-1,38) en del(11q) (HR 1,08; 95% BI: 0,80-1,47) voor acalabrutinib vs ibrutinib. Mogelijk is de mediane PFS, bij zowel acalabrutinib als ibrutinib, voor del(11q) langer dan die voor del(17p), zie tabel.

Subgroep	PFS mediaan, mnd (95% BI)	HR acalabrutinib vs ibrutinib (95% BI)
Acalabrutinib, del(17p)	32,9 (25,2-38,4)	1,00 (0,73-1,38)
Ibrutinib, del(17p)	27,6 (21,8-38,5)	
Acalabrutinib, del(11q)	38,4 (33,0-44,0)	1,08 (0,80-1,47)
Ibrutinib, del(11q)	41,6 (38,0-44,8)	

Voor de introductie van BTK-remmers werden patiënten met del(17p) of del(11q), maar ook IGHV en TP53 gezien als hoogrisico wegens verminderde respons op chemotherapie [26]. Patiënten met IGHV-mutatie of del(11q) lijken echter bij therapie met een ibrutinib niet bij de groep met een verhoogd risico te horen. Zo werd in een gepoolde analyse, o.a. van de registratiestudie RESONATE, van 1238 patiënten met CLL die behandeld werden met ibrutinib gerapporteerd dat cytogenetische risicofactoren niet geassocieerd waren met een kortere PFS of algehele overleving. In dezelfde analyse werd zelfs een hogere PFS gerapporteerd bij patiënten met del(11q) dan bij patiënten zonder deze deletie[27]. Del(17p) blijft een risicofactor bij therapie met ibrutinib[26]. Dit is consistent met de bevinding uit de ELEVATE-RR-studie, waarin binnen de subgroep patiënten met del(11q) mogelijk een langere mediane PFS is gevonden dan bij del(17p).

Bovenstaand wijst erop dat de aan- of afwezigheid van 17p- en 11q-deleties minder relevant is bij toepassing van BTK-remmers dan in het verleden bij voorgaande therapieën het geval was. Ook voor acalabrutinib lijkt dit het geval te zijn. In de registratiestudie ASCEND¹ werd in de subgroep met en zonder del(17p) geen relevante verschillen gevonden op PFS. Hoewel het om een ongeplande analyse ging en er relatief weinig patiënten met del(17p) waren geïnccludeerd, wijst dit op een vergelijkbare bevinding als bij ibrutinib.

Geconstateerd kan worden dat acalabrutinib en ibrutinib non-inferieur zijn in aanwezigheid van del(17p) en del(11q) op basis van ELEVATE-RR; er geen evidente verschillen zijn in de werkzaamheid van acalabrutinib in de aan- dan wel afwezigheid van del(17p) en del(11q) op basis van ASCEND; en dit hetzelfde patroon volgt als gezien bij ibrutinib in de RESONATE-studie; en acalabrutinib en ibrutinib hetzelfde mechanistische aangrijpingspunt hebben. Daarom is het niet aannemelijk dat acalabrutinib bij patiënten zonder del(17p) of del(11q) minder effectief is dan ibrutinib en kunnen de uitkomsten uit de ELEVATE-RR studie bij patiënten met del(17p) en del(11q) worden geëxtrapoleerd naar de hele R/R populatie.

¹ ASCEND is een gerandomiseerde fase 3 studie waarin patiënten met R/R CLL zijn geïnccludeerd ongeacht 17p- en 11q-deleties. Acalabrutinib is er vergeleken met chemo-immunotherapie (idelalisib+rituximab of bendamustine+rituximab ('investigator's choice')).

3.4 Ongunstige effecten

3.4.1 *Algemene veiligheidsprofielen acalabrutinib en ibrutinib (SmPC)* *Acalabrutinib*

In de SmPC van acalabrutinib wordt vermeld dat het algehele veiligheidsprofiel van acalabrutinib gebaseerd is op de gepoolde gegevens van 1040 patiënten behandeld met acalabrutinib monotherapie. De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren infectie, hoofdpijn, diarree, blauwe plek, skeletspierstelselpijn, misselijkheid, vermoeidheid, hoest, en uitslag. De meest gerapporteerde ($\geq 5\%$) graad ≥ 3 bijwerkingen waren infectie, leukopenie, neutropenie, en anemie.^[1]

Ibrutinib

Het veiligheidsprofiel van ibrutinib is gebaseerd op de gepoolde gegevens van 1552 patiënten die behandeld zijn met ibrutinib in 3 fase II studies, 7 gerandomiseerde fase III studies, en post-marketingervaring. De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren diarree, neutropenie, skeletspierstelselpijn, uitslag, hemorragie (bijv. blauwe plek), trombocytopenie, nausea, pyrexie, artralgie en bovensteluchtweginfectie. De vaakst voorkomende graad ≥ 3 bijwerkingen ($\geq 5\%$) waren neutropenie, lymfocytose, trombocytopenie, pneumonie en hypertensie.^[1]

De meest frequent optredende ongunstige effecten bij patiënten met niet eerder behandeld CLL en bij patiënten die ten minste één eerdere behandeling voor CLL hebben gehad zijn gepresenteerd in Tabel 6.

3.4.2 *Patiënten met niet eerder behandeld CLL*

Voor het overzicht van meest frequent optredende ongunstige effecten (Tabel 6) is uitgegaan van de ongunstige effecten die werden gerapporteerd in de ELEVATE-TN studie. Voor ibrutinib zijn de ongunstige effecten gerapporteerd die plaatsvonden in de RESONATE-2 studie na een mediane blootstellingsduur van 28,5 maanden, aangezien de gemiddelde blootstellingsduur hier het meeste overeen kwam met die van patiënten uit de ELEVATE-TN studie. De ernstige ongunstige effecten (incidentie $>1\%$ en graad ≥ 3) zijn voor ibrutinib gerapporteerd na een mediane blootstellingsduur van 17,4 maanden, aangezien deze bij de follow-up duur van 28,5 maanden niet zijn gerapporteerd.

De vaakst voorkomende bijwerkingen bij behandeling met acalabrutinib ($\geq 20\%$) waren hoofdpijn, diarree en misselijkheid. Bij ibrutinib waren de vaakst voorkomende bijwerkingen diarree, vermoeidheid, hoesten, anemie, misselijkheid, perifeer oedeem, gewrichtspijn en koorts.

Van de 179 patiënten die behandeld werden met acalabrutinib overleden er 6 patiënten (3%) als gevolg van de ongunstig effecten. De oorzaak van overlijden was bij deze patiënten gerelateerd aan een bronchopulmonale aspergillose, febriële neutropenie, struma, myositis, Parkinson of septische shock. Van de 135 patiënten die met ibrutinib behandeld werden overleed 1 patiënten (1%) als gevolg van een ongunstig effect. De oorzaak van overlijden was bij deze patiënt gerelateerd aan koorts.

Tabel 6: Ongunstige effecten van acalabrutinib vergeleken met ibrutinib

	Patiënten met niet eerder behandeld CLL		Patiënten met eerder behandeld CLL	
	acalabrutinib	ibrutinib	acalabrutinib	ibrutinib
meest frequent (>10%)	Hoofdpijn (37%), diarree (35%), misselijkheid (22%), vermoeidheid (18%), bovenste luchtweginfectie (18%), gewrichtspijn (16%), kneuzing (15%), rugpijn (14%), anemie (14%), uitslag (14%), duizeligheid (12%), braken (12%), urineweginfectie (12%), neutropenie (11%), obstipatie (11%),	Diarree (45%), vermoeidheid (33%), hoesten (28%), anemie (23%), misselijkheid (23%), perifeer oedeem (21%), gewrichtspijn (20%), koorts (20%), bovenste luchtweginfectie (19%), droge ogen (19%), hypertensie (18%), neutropenie (17%), braken (17%), obstipatie (16%), wazig zien (16%)	Hoofdpijn (35%), diarree (35%), hoest (29%), bovenste luchtweginfectie (27%), koorts (23%), anemie (22%), neutropenie (21%), vermoeidheid (20%), misselijkheid (18%), pneumonie (18%), gewrichtspijn (16%), trombocytopenie (15%), benauwdheid (14%), bronchitis (13%), verstopping (12%), kneuzing (12%), verkoudheid (11%), duizeligheid (11%), braken (11%)	Diarree (46%), bovenste luchtweginfectie (25%), neutropenie (25%), gewrichtspijn (23%), hypertensie (23%), hoest (21%), hoofdpijn (20%), koorts (19%), anemie (19%), misselijkheid (19%), kneuzing (18%), vermoeidheid (17%), pneumonie (16%), atriale fibrillatie (16%), perifeer oedeem (14%), verstopping (14%), braken (14%), urineweginfectie (14%), trombocytopenie (13%), spierspasmen (13%), rugpijn (13%), uitslag (13%), dyspepsie (12%), bloedneus (11%), verkoudheid (10%), spierpijn (10%)
Niet eerder behandelde patiënten: RESONATE-2 studie (>15%) op basis van mediane follow-up duur 28,5 maanden ^[12]				

ernstig (incidentie >1% en graad ≥3)	Neutropenie (10%), anemie (7%), trombocytopenie (3%), pneumonie (2%), urineweginfectie (2%), kortademigheid (2%) hoofdpijn (1%), vermoeidheid (1%), rugpijn (1%),	Neutropenie (10%), anemie (6%), hypertensie (4%), pneumonie (4%), diarree (4%), maculopapuleuze uitslag (3%), verlaagd aantal bloedplaatjes (3%), buikpijn (3%), hyponatriëmie (3%), trombocytopenie (2%), febriële neutropenie (2%), bovenste luchtweginfectie (2%), borstvliesuitstroming (2%), cellulitis (2%), vermoeidheid (1%), flauwvallen (1%)	Pneumonie (9%), anemie (4%), atriale fibrillatie (2%), koorts (2%), trombocytopenie (2%), Pneumocystis jirovecii pneumonie (2%), pseudomonas pneumonie (2%), febriële neutropenie (2%), influenza (1%), sepsis (1%), bovenste luchtweginfectie (1%), neutropenie (1%), angina pectoris (1%), hartfalen (1%), flauwvallen (1%), benauwdheid (1%)	Pneumonie (8%), anemie (4%), sepsis (3%), atriale fibrillatie (3%), febriële neutropenie (2%), hartfalen (2%), urineweginfectie (2%), lage luchtweginfectie (2%), pleuravochtuitstorting (2%), buikpijn (2%), acuut nierfalen (2%), influenza (1%),
Niet-eerder behandelde patiënten: RESONATE-2 op basis van mediane blootstellingduur van 17,4 maanden ^[14]				

Incidentie interventiegerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten

In de ELEVATE-TN studie zijn geen resultaten gerapporteerd over het totaal aantal graad ≥ 3 interventiegerelateerde ongunstige effecten en/of interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten. In totaal trad er bij 89 van de 179 patiënten (50%) die behandeld werden een graad ≥ 3 ongunstig effect op (waarvan onbekend is of deze gerelateerd waren aan de interventie).

In de RESONATE-2 studie zijn geen resultaten gerapporteerd over het totaal aantal interventiegerelateerde aantal graad ≥ 3 interventiegerelateerde ongunstige effecten.

Wel is het totaal aantal graad ≥ 3 ongunstige effecten in de RESONATE-2 studie gerapporteerd na een mediane follow-up duur van 5 jaar. In totaal trad er bij 112 van de 135 patiënten (83%) een graad ≥ 3 ongunstig effect op (waarvan onbekend is of deze gerelateerd waren aan de interventie). Vanwege een verschil in mediane follow-up duur zijn deze data helaas niet goed te vergelijken met die van acalabrutinib.

Gradeconclusie: Er zijn geen gegevens gerapporteerd over het totaal aantal interventiegerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

De mediane duur van blootstelling aan acalabrutinib was 27,7 maanden (range 0,3-40,2 maanden) in de ELEVATE-TN studie, waarvan 81,0% van de patiënten ≥ 2 jaar behandeld werd met acalabrutinib. Er stakten 16 van de 179 patiënten (9%) die behandeld werden met acalabrutinib met de behandeling als gevolg van een ongunstig effect.

Na een mediane blootstelling van 28,5 maanden (range 0,7-35,9 maanden) in de RESONATE-2 studie, stakten 16 van de 136 (12%) patiënten die behandeld werden met ibrutinib als gevolg van een ongunstig effect.

Absoluut betekent dit dat er per 100 patiënten die met acalabrutinib behandeld worden, er 3 patiënten minder staken aan een behandeling gerelateerd ongunstig effect ten opzichte van 100 patiënten die met ibrutinib behandeld worden.

Gradeconclusie: Het effect van acalabrutinib op het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van ibrutinib is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Dit is zeer onzeker, vanwege een risico op bias en onnauwkeurigheid.

3.4.3

Patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad

De meest frequent optredende ongunstige effecten bij patiënten die ten minste één eerdere behandeling voor CLL hebben gehad zijn gepresenteerd in Tabel 6. Voor dit overzicht is uitgegaan van de ongunstige effecten die werden gerapporteerd in de direct vergelijkende studie met acalabrutinib en ibrutinib van Byrd et al^[7].

Ongunstige effecten op basis van de directe vergelijking tussen acalabrutinib en ibrutinib (ELEVATE-RR-studie, Byrd et al.)

Incidentie interventiegerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten

In de direct vergelijkende studie zijn geen resultaten gerapporteerd over het totaal aantal graad ≥ 3 interventiegerelateerde ongunstige effecten en/of interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten. Treatment-emergent ongunstige effecten van graad ≥ 3 of hoger kwamen bij 69% (n=183) van de patiënten voor die behandeld werden met acalabrutinib en bij 75% (n=197) van de patiënten uit de ibrutinib-arm. Van deze ongunstige effecten is niet gedefinieerd of deze gerelateerd zijn aan de behandeling. Absoluut betekent dit dat er per 100 behandelde patiënten met acalabrutinib er bij 6 patiënten minder een graad ≥ 3 ongunstige effect optreedt ten opzichte van 100 met ibrutinib behandelde patiënten. Graad ≥ 3 ongunstige effecten die significant ($P < 0,05$) vaker voorkwamen bij acalabrutinib dan bij ibrutinib waren hoofdpijn (4% bij acalabrutinib vs. 0% bij ibrutinib) en vermoeidheid (3% vs. 0%). Ongunstige effecten van graad 3 of hoger die significant ($P < 0,05$) vaker voorkwamen bij ibrutinib dan bij acalabrutinib waren diarree (5% bij ibrutinib vs. 1% bij acalabrutinib) en hypertensie (9% vs. 4%). Gradeconclusie: Er zijn geen gegevens gerapporteerd over het totaal aantal interventiegerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Ongunstige effecten leidden tot staking van de behandeling in 15% (N=39) van de patiënten in de acalabrutinib-arm en in 21% (N=56) van de patiënten in de ibrutinib-arm.

Absoluut betekent dit dat er per 100 patiënten die met acalabrutinib behandeld worden, er 7 patiënten minder staken wegens een aan de behandeling gerelateerd ongunstig effect ten opzichte van 100 patiënten die met ibrutinib behandeld worden.

Gradeconclusie: Het is waarschijnlijk dat (bewijs van middelmatige kwaliteit) acalabrutinib non-inferieur is aan ibrutinib op het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten Middelmatige kwaliteit wegens indirect bewijs en breed betrouwbaarheidsinterval.

Overige overwegingen

Patiënten met niet eerder behandeld CLL

Het totaal aantal interventiegerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten is niet gerapporteerd voor therapienaïeve patiënten die behandeld worden met acalabrutinib of ibrutinib. Op basis van Tabel 6 lijken graad ≥ 3 ongunstige effecten niet vaker voor te komen bij behandeling met acalabrutinib in vergelijking met ibrutinib. Het effect op het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker. Bij beide behandelingen lijkt het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten acceptabel in relatie met het effect dat met de behandeling wordt bereikt. Er zijn geen resultaten bekend over het aantal graad ≥ 3 ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten bij de verschillende subpopulaties van niet fitte patiënten of patiënten met een del17p en/of TP53 mutatie. Op basis van het aantal interventiegerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is dus geen voorkeur uit te spreken voor ibrutinib of acalabrutinib.

Patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad

In de directe vergelijking tussen acalabrutinib en ibrutinib zijn alleen de treatment-emergent en niet de interventiegerelateerde ongunstige effecten gerapporteerd.

Atriumfibrilleren of atriumflutter kwam statistisch significant minder vaak voor bij acalabrutinib dan bij ibrutinib (N=25 [9,4%] vs. N=42 [16,0%]; $P=0,02$). De

mediane tijd tot atriumfibrillatie of atriumflutter van elke graad (28,8 vs. 16,0 maanden) en graad ≥ 3 (22,3 vs. 4,8 maanden) was langer voor acalabrutinib. Het totale aantal cardiale events was groter bij ibrutinib (N=79; 30,0%) dan bij acalabrutinib (N=64; 24,1%) en hypertensie kwam vaker voor in de ibrutinib-arm (N=25 [9,4%] vs. N=61 [23,2%]).^[7] Het ontwikkelen van atriumfibrilleren is een belangrijke reden voor patiënten met CLL om te stoppen met ibrutinib ^[28].

Het is waarschijnlijk dat acalabrutinib non-inferieur is aan ibrutinib op het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten. Er zijn echter patiënten meegenomen zonder del(17p) en/of del(11q). Op basis van het aantal interventiegerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is geen voorkeur uit te spreken voor ibrutinib of acalabrutinib bij patiënten die eerder zijn behandeld voor CLL. Mogelijk kan acalabrutinib een voordeel bieden bij patiënten met (een geschiedenis van) cardiovasculaire ziekte of patiënten die behandeling met ibrutinib moesten staken wegens cardiovasculaire bijwerkingen.

3.5

Ervaring

De ervaring met Acalabrutinib is weergegeven in tabel 7. De ervaring met acalabrutinib is beperkt (<3 jaar op de markt) en voldoende met ibrutinib (>20.000 patiëntjaren).

Tabel 7: Ervaring met acalabrutinib vergeleken met ibrutinib

	<i>acalabrutinib</i>	<i>ibrutinib</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		X
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Bij acalabrutinib worden geen contra-indicaties vermeld, anders dan overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen. Het gebruik van middelen die sint-janskruid bevatten is gecontra-indiceerd bij patiënten die behandeld worden met ibrutinib.^[1, 29]

Specifieke groepen

Voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie is de aanbevolen dosering van ibrutinib 280 mg per dag (twee capsules). Voor patiënten met een matig ernstige leverinsufficiëntie is de aanbevolen dosis ibrutinib 140 mg per dag (één capsule). De dosering van acalabrutinib hoeft bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie niet aangepast te worden. Het gebruik van zowel acalabrutinib als ibrutinib wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.^[1, 29]

Interacties

De blootstelling aan acalabrutinib en ibrutinib kan verhoogd worden door gebruik van CYP3A4-remmers. Toediening van acalabrutinib of ibrutinib met sterke CYP3A4-remmers moet dus vermeden worden.

De oplosbaarheid van acalabrutinib en ibrutinib is lager bij een hogere pH. Het gebruik van protonpompremmers dient vermeden te worden bij het gebruik van acalabrutinib.

Bij gelijktijdig gebruik van acalabrutinib en CYP1A2-substraten, MATE1-substraten, of CYP3A4-substraten met een nauwe therapeutische breedte moeten patiënten extra gemonitord worden.^[1, 29]

Waarschuwingen en voorzorgen

Bij patiënten behandeld met ibrutinib en acalabrutinib zijn infecties waargenomen, waarvan enkele gepaard gingen met ziekenhuisopname en overlijden. De meeste patiënten die bij behandeling met ibrutinib een fatale infectie kregen hadden ook neutropenie, terwijl deze infecties bij het gebruik van acalabrutinib vooral gepaard gingen met de afwezigheid van graad 3 of 4 neutropenie.^[1, 29]

Bij het gebruik van ibrutinib kan een groot aantal circulerende lymfocyten (>400.000/mL) een verhoogd risico betekenen op leukostase. Overweeg in dit geval tijdelijk de behandeling te stoppen en controleer patiënten nauwlettend. Ondersteunende zorg, inclusief hydratatie en/of cytoreductie, kan geïndiceerd zijn. Er zijn gevallen van miltruftuur gemeld na het stoppen met de behandeling met ibrutinib. Wanneer de behandeling wordt onderbroken of gestopt dient de ziektestatus en de grootte van de milt zorgvuldig worden gecontroleerd. Verder zijn er bij de behandeling met ibrutinib gevallen van interstitiële longziekte, cerebrovasculaire accidenten, tumorlysisyndroom, hypertensie, hepatitis E, en hemofagocytair lymfohistiocytose gemeld. Voor deze bijwerkingen kan monitoring nodig zijn, de specifieke instructies staan vermeld in de SmPC.^[1, 29]

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van acalabrutinib is weergegeven in tabel 8.

Het gebruiksgemak van acalabrutinib is gelijkwaardig aan ibrutinib. Beide behandelingen zijn oraal en dienen te worden doorgezet tot de ziekte progressief wordt of tot de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen. Ibrutinib hoeft maar één keer per dag ingenomen te worden, maar daar staat tegenover dat van acalabrutinib per inname moment maar één capsule ingenomen hoeft te worden.^[1]

Tabel 8: Gebruiksgemak van acalabrutinib vergeleken met ibrutinib^[1, 29]

	<i>acalabrutinib</i>	<i>ibrutinib</i>
Toedieningswijze	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	100 mg (1 capsule) 2x per dag	420 mg (3 capsules) 1x per dag

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Patiënten met niet eerder behandeld CLL

Uit de ELEVATE-TN studie blijkt dat acalabrutinib (als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab) ten opzichte van obinutuzumab + chloorambucil een klinisch relevante verbetering geeft van de progressievrije overleving (PFS) als eerstelijns behandeling voor CLL. Omdat CLL een langzaam beloop kent, beschouwen we progressievrije overleving bij deze beoordeling als een patiëntrelevante en cruciale uitkomstmaat.

Ibrutinib heeft ook een meerwaarde ten opzichte van chemo-immunotherapie bij patiënten die nog niet eerder voor CLL zijn behandeld. Op basis van het gerapporteerde effect op PFS lijkt ibrutinib een vergelijkbaar effect op PFS te hebben als acalabrutinib, ten opzichte van chemo-immunotherapie. Een direct vergelijkende studie zou wel bewijs van hoog niveau kunnen leveren, maar deze is wegens de korte tijd dat ibrutinib op de markt is en het langzame verloop van CLL niet opgezet.

Op basis van de resultaten van een netwerk meta-analyse (NMA) over de progressievrije overleving is acalabrutinib bij patiënten met niet eerder behandeld CLL mogelijk non-inferieur aan ibrutinib (HR 0,35; 95%-credible interval 0,18-0,66). Voor de cruciale uitkomstmaten algehele overleving en tijd tot de volgende behandeling zijn geen uitspraken te doen op basis van de NMA en een matching adjusted indirect comparison. Ondanks het feit dat de NMA wordt gezien als lage kwaliteit van bewijs en de matching adjusted indirect comparison als zeer lage kwaliteit van bewijs zijn er geen aanwijzingen dat acalabrutinib inferieur zou zijn aan ibrutinib. Acalabrutinib en ibrutinib zijn beiden BTK-remmers en hebben daardoor een vergelijkbaar werkingsmechanisme.

Concluderend voldoet de behandeling met acalabrutinib van volwassen patiënten met niet eerder behandeld CLL met een del(17p) of TP53-mutatie en niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 behandeling aan de stand van wetenschap en praktijk.

Patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad

Acalabrutinib, bij de behandeling van volwassen patiënten met CLL die tenminste één eerdere behandeling voor deze aandoening hebben gehad, is in dit rapport vergeleken met ibrutinib .

Voor de vergelijking tussen acalabrutinib en ibrutinib is alleen een direct vergelijkende studie beschikbaar bij patiënten met 17p- en/of 11q-deletie. Voor deze patiënten is acalabrutinib *waarschijnlijk* non-inferieur aan ibrutinib op progressievrije overleving, algehele overleving, en tijd tot de volgende behandeling. Aangezien de resultaten van de direct vergelijkende studie voor de groep patiënten met del(17p) en/of del(11q) waarschijnlijk vergelijkbaar zijn met de gehele groep patiënten die al een eerdere behandeling hebben gehad, kunnen de resultaten van de direct vergelijkende studie geëxtrapoleerd worden naar de gehele populatie patiënten die ten minste één eerdere behandeling voor CLL hebben gehad.

Op basis van deze argumenten en in de wetenschap dat dit het hoogst haalbare bewijs is ten tijde van de opzet van de studie, concluderen we dat acalabrutinib niet

inferieur is aan ibrutinib bij patiënten die ten minste één eerdere behandeling voor CLL hebben gehad.

Ongunstige effecten

Op basis van het aantal interventiegerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is geen voorkeur uit te spreken voor ibrutinib of acalabrutinib. Bij beide behandelingen lijken de ongunstige effecten acceptabel in relatie tot het effect dat met de behandeling wordt bereikt.

De beroepsgroep plaatst acalabrutinib en ibrutinib op dezelfde plek in de behandelrichtlijn. Mogelijk kan acalabrutinib een voordeel bieden bij patiënten met (een geschiedenis van) cardiovasculaire ziekte of patiënten die behandeling met ibrutinib moesten staken wegens cardiovasculaire bijwerkingen, of bij patiënten die om een andere reden ibrutinib niet kunnen gebruiken.

4.2

Eindconclusie

Het Zorginstituut komt tot de eindconclusie dat acalabrutinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van:

- Volwassen patiënten met niet eerder behandeld CLL met een del(17p) of TP53 mutatie en niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 behandeling.
- Volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die tenminste één eerdere behandeling voor CLL hebben gehad.

Daarmee is acalabrutinib voor deze indicaties een te verzekeren prestatie.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

Zoekstrategie: Patiënten met niet eerder behandeld CLL

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library tot 15 juli 2021 met de volgende zoektermen:

Acalabrutinib

Pubmed

("Acalabrutinib" OR "Calcequence") AND ("Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "CLL")

Filters: Clinical trial, meta-analysis, observational study, systematic reviews, humans, english

Cochrane

"Acalabrutinib" AND "Chronic Lymphocytic"

Publication type: clinical trial

Deze search leverde 17 hits op. Studies werden geïncludeerd inzien ze van toepassing waren bij niet eerder behandelde patiënten met CLL. Twee publicaties voldeden aan de inclusiecriteria.

De publicatie van een Matching adjusted indirect comparison, kwam niet in de search omhoog en is later toegevoegd.

Ibrutinib

Pubmed

("Ibrutinib" OR "Imbruvica") AND ("Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "CLL")

Filters: Clinical trial, meta-analysis, observational study, systematic reviews, humans, english

Cochrane

"Ibrutinib" AND "Chronic Lymphocytic"

Publication type: clinical trial

Deze search leverde 191 hits op.

Zoekstrategie: Patiënten die ten minste één andere therapie hebben gehad

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed in juli 2021 met de volgende zoektermen:

PubMed

(Acalabrutinib OR ibrutinib) AND (Chronic Lymphocytic Leukemia OR CLL)

Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Observational Study, Systematic Review, Humans, English.

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
<i>Patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie</i>					
Sharman <i>et al.</i> , 2020	Gerandomiseerd, multicenter, open-label, fase 3 studie	N = 535	Therapienaïeve patiënten ≥65 jaar of <65 jaar met een creatinineklaring van 30-69 mL/min of Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics score > 6. ECOG PS ≤2	Acalabrutinib-obinutuzumab Acalabrutinib (n=179) Chloorambucil-obinutuzumab (n=177)	PFS, tijd tot de volgende behandeling, OS
Dauids <i>et al.</i> , 2020	Systematische review en bayesiaanse netwerk meta-analyse	Patiënten uit 8 RCT's	Therapienaïeve patiënten die niet in aanmerking komen voor fludarabine-gebaseerde behandeling	Acalabrutinib; acalabrutinib-obinutuzumab; ibrutinib; alemtuzumab, ibrutinib-obinutuzumab; ibrutinib-rituximab; chloorambucil-rituximab; chloorambucil-ofatumumab; chloorambucil-obinutuzumab; bendamustine-rituximab; venetoclax-obinutuzumab	PFS, OS
Dauids <i>et al.</i> , 2021	Matching-adjusted indirect comparison	N=136 (ibrutinib) N=179 (acalabrutinib)	Therapienaïeve patiënten met chronische lymfatische leukemie	Voor matching: Acalabrutinib-obinutuzumab Acalabrutinib (n=136) Ibrutinib (n=136)	PFS

Burger <i>et al.</i> , 2015; Coutre <i>et al.</i> , 2018; Barr <i>et al.</i> 2018, Burger <i>et al.</i> , 2020	Gerandomiseerd, multicenter, <i>open-label</i> , fase 3 studie	N=269	Therapienaïeve patiënten met CLL of SLL ≥65 jaar. Patiënten tussen de 65 en 70 jaar moesten één co-morbiditeit hebben. ECOG PS ≤2	Ibrutinib (n=136) Chloorambucil	PFS, OS
<i>Patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad</i>					
Byrd 2021	Fase III gerandomiseerd <i>open-label</i> non-inferioriteits-onderzoek Mediane follow-upduur: 40,9 maanden	Acalabrutinib: n=268; ibrutinib: n=265	Patiënten ≥18 jaar die al eerder behandeld zijn voor CLL met een ECOG performance status score ≤2 en aanwezigheid van 17p- en/of 11q-deletie	Acalabrutinib vs ibrutinib	PFS, OS
Ghia, 2020 (ASCEND)	Fase III gerandomiseerd <i>open-label</i> multicenter onderzoek Mediane follow-upduur: 16,1 maanden	ITT: acalabrutinib: n=155; idelalisib + rituximab: n=119 ; bendamustine + rituximab: n=36	Patiënten ≥18 jaar met CLL die ten minste één eerdere systemische behandeling voor deze aandoening hebben gehad	Acalabrutinib vs investigator's choice (idelalisib + rituximab of bendamustine + rituximab)	PFS, OS, tijd tot de volgende behandeling
Byrd, 2014; Barrientos, 2018; Brown, 2018; Byrd, 2019; Munir, 2019 (RESONATE)	Fase III gerandomiseerd <i>open-label</i> multicenter onderzoek Mediane follow-upduur: 65,3 maanden	ITT: ibrutinib: n=195; ofatumumab: n=196	Patiënten met actieve recidief/refractaire CLL of SLL die ten minste één eerdere behandeling voor deze aandoening hebben gehad en niet in aanmerking komen voor behandeling met purine-analogen	Ibrutinib vs ofatumumab	PFS, OS

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
<i>Patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie</i>	
	nvt
<i>Patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad</i>	
Huang 2018 ^[30]	Gerandomiseerde open-label multicenter fase III studie uitgevoerd in een overwegend Aziatische bevolking, waardoor deze mogelijk minder representatief is voor de Nederlandse populatie.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1]	2020	Samenvatting van de productkenmerken acalabrutinib
EMA ^[25]	2020	European Public Assessment Report (EPAR) acalabrutinib
HOVON ^[3]	2021	Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie / Kleincellig lymfocytair lymfoom

Bijlage 5: Baseline tabel

Patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie

	<i>ELEVATE-TN studie, Sharman et al. (2020)</i>		<i>RESONATE-2, Burger et al. (2015)</i>
<i>Variabele</i>	<i>Acalabrutinib monotherapie (n=179)</i>	<i>Chloorambucil + obinutuzumab (n=177)</i>	<i>Ibrutinib (n=136)</i>
<i>Mediane leeftijd (range/ interkwartielrange (IQR)) - jaar</i>	70 (IQR 66-75)	71 (IQR 67-76)	73 (65-89)
<i>Man - aantal (%)</i>	111 (62)	106 (60)	88 (65)
<i>Diagnose - %</i> CLL SLL	100	100	90 10
<i>Creatinineklaring</i> <i>Mediaan - schatting (bereik/interkwartielrange (IQR))</i> <i><60 ml/min - %</i>	75 (IQR 58-98) 27%	70 (IQR 55-90) 32%	44%
<i>ECOG performance status score - %</i> 0 0 of 1 1 2	92%	94%	44% 48% 8%
<i>Serum β_2 microglobuline</i> <i>Mediaan - mg/ml (bereik)</i> <i>>3,5 mg/l - %</i> <i>>4 mg/l - %</i> <i>Normaal</i> <i>Verhoogd</i>			5 (2-20) 62%
<i>IGHV-mutatiestatus - % (n)</i> <i>Gemuteerd</i> <i>Ongemuteerd</i> <i>Niet bepaald</i>	67% (119/179)	66% (116/177)	43% (58/136)
<i>17p-deletie - % (n)</i>	9% (16/179)	9% (16/176)	exclusie criterium
<i>TP53-mutatie - % (n)</i>	11% (19/179)	12% (21/177)	
<i>17p-deletie of TP53 mutatie - % (n)</i>	6% (11/179)	7% (13/177)	
<i>17p-deletie en TP53 mutatie - % (n)</i>	7% (12/179)	7% (12/177)	

<i>CLL-IPI risicogroep - %</i>			
<i>Laag</i>	2%	3%	
<i>Gemiddeld</i>	10%	14%	
<i>Hoog</i>	75%	67%	
<i>Zeer hoog</i>	11%	13%	
<i>Rai stadium - %</i>			
<i>Gemiddeld (stadium I en II)</i>	51%	55%	
<i>Hoog (stadium III en IV)</i>	49%	44%	44%

Patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad

Variabele	ELEVATE-RR (Byrd et al. 2021)		ASCEND (Ghia et al. 2020)	RESONATE (Byrd et al. 2014; Barrientos et al. 2018; Brown et al. 2018; Byrd et al. 2019; Munir et al. 2019)
	Acalabrutinib (N=268)	Ibrutinib (N=265)	Acalabrutinib (N=155)	Ibrutinib (N=195)
Mediane leeftijd (range) – jaar	66 (41-89)	65 (28-88)	68 (32-89)	67 (30-86)
Leeftijd ≥75 jaar – aantal (%)	44 (16)	43 (16)	34 (22)	
Man – aantal (%)	185 (69)	194 (73)	108 (70)	129 (66)
Patiënten met SLL – aantal (%)				10 (5)
ECOG performance status score – aantal (%)				
0			58 (37)	79 (41)
1			78 (50)	116 (59)
0-1	247 (92)	243 (92)	136 (87)	195 (100)
2	20 (8)	22 (8)	19 (12)	
CIRS score >6 – aantal (%)				38 (32)
Bulky disease van ≥5 cm – aantal (%)	128 (48)	136 (51)		124 (64)
Bulky disease van ≥10 cm – aantal (%)			22 (14)	
Rai stadium III of IV – aantal (%)	131 (49)	134 (51)	65 (42)	109 (56)
Cytogenetische subgroep – aantal/N (%)				
<i>Chromosoom 17p13.1-deletie</i>	121/268 (45)	120/265 (45)	28/155 (18)	63/195 (32)
<i>Chromosoom 11q22.3-deletie</i>	167/268 (62)	175/265 (66)	39/155 (25)	63/190 (33)
<i>Complex karyotype</i>	124/268 (46) ^a	125/265 (47) ^a	50/154 (32) ^b	39/153 (25) ^b
TP53-mutatiestatus – aantal/N (%)				
<i>Gemuteerd</i>	100/268 (37)	112/265 (42)	39/152 (26)	79/154 (51)
<i>Ongemuteerd</i>	167/268 (62)	153/265 (58)	113/152 (74)	75/154 (49)
IGHV-mutatiestatus – aantal/N (%)				
<i>Gemuteerd</i>	44/268 (16)	28/265 (11)	33/154 (21)	36/134 (27)
<i>Ongemuteerd</i>	220/268 (82)	237/265 (89)	118/154 (77)	98/134 (73)
<i>Niet bepaald</i>			3/154 (2)	
Cytopenieën – aantal (%)				
<i>Anemie (hemoglobine ≤11,0 g/dL)</i>	100 (37)	96 (36)		89 (46)

<i>Trombocytopenie (bloedplaatjes $\leq 100 \times 10^9/L$)</i>	96 (36)	92 (35)		74 (38)
<i>Neutropenie (absoluut neutrofielaantal $\leq 1,5 \times 10^9/L$)</i>	25 (9)	18 (7)		41 (21)
Absoluut lymfocytaantal, $\times 10^9$ cellen/L – mediaan (range)	40,9 (0,8-361,5)	47,2 (1,1-445,8)	48,9 (0,6-461,2)	
Absoluut lymfocytaantal, per mm^3 – mediaan (range)				29.470 (90-467.700)
Absoluut neutrofielaantal, $\times 10^9$ cellen/L – mediaan (range)	4,4 (0,0-111,3)	4,8 (0,3-100,7)	3,8 (0,1-24,5)	
Bloedplaatjes, $\times 10^9$ cellen/L – mediaan (range)	124,0 (14,0-408,0)	120,0 (17,0-419,0)	119,5 (17,0-357,0)	
B ₂ -microglobuline $>3,5$ mg/L – aantal (%)	207 (77)	214 (81)		153 (78)
Aantal vorige therapieën				
<i>Mediaan (range)</i>	2 (1-9)	2 (1-12)	1 (1-8)	3 (1-12)
<i>1-3 – aantal (%)</i>	234 (87)	237 (89)	139 (90)	
<i>≥ 3 – aantal (%)</i>				103 (53)
<i>≥ 4 – aantal (%)</i>	33 (12)	28 (11)	16 (10)	
Meest voorkomende vorige therapieën ^c – aantal (%)				
<i>Alkylerende middelen</i>	242 (90)	240 (91)		
<i>Alkylerende middelen m.u.v. bendamustine</i>			133 (86)	181 (93)
<i>Bendamustine</i>			47 (30)	84 (43)
<i>Anti-CD20 monoklonale antilichamen</i>	227 (85)	229 (86)	130 (84)	183 (94)
<i>Purine-analogen</i>	172 (64)	158 (60)	109 (70)	
<i>Steroïden</i>	62 (23)	62 (23)		
<i>Chemotherapie^d</i>	39 (15)	37 (14)		
<i>Alemtuzumab</i>	16 (6)	11 (4)		40 (21)
<i>Lenalidomide (monotherapie en in combinatie)</i>	5 (2)	13 (5)		
<i>Stamceltransplantatie</i>			1 (1)	3 (2)
<i>Overig^e</i>			9 (6)	
Mediane tijd vanaf laatste therapie – maanden (range)				8 (1-140)
Purine-analoogresistentie – aantal (%)				87 (45)
Creatinineklaring <60 mL/min – aantal (%)			41 (26)	62 (32)

CD, clusters of differentiation; CIRS, Cumulative Illness Rating Scale; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1, programmed death ligand-1; SLL, small lymphocytic lymphoma; TP53, tumor protein P53.

^aPatiënten met ≥ 3 chromosomale abnormaliteiten en ≥ 1 structurele abnormaliteiten.

^bPatiënten met ≥ 3 chromosomale abnormaliteiten

^cEen patiënt werd per categorie maar één keer geteld.

^dWaaronder doxorubicine, bleomycine, vinca-/alkaloïden, etoposide, en platinagebaseerde chemotherapie.

^eanti-CD52-antilichaam (N=6); anti-CD19-antilichaam (N=3); immunomodulerend middel (N=2); anti-PD-L1-antilichaam (N=1); anti-CD23-antilichaam (N=1); autologe dendritische celvaccin (N=1); hydroxocarbamide (N=1)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ELEVATE-TN	+	+	+	+	+	+	●

Blinding of participants and personnel: Patiënten en de onderzoekers waren niet geblindeerd, maar het is onwaarschijnlijk dat de resultaten over de progressievrije overleving, tijd tot de volgende behandeling en algehele overleving hierdoor zijn beïnvloed.

Other bias: De resultaten van de ELEVATE-TN studie zijn gebaseerd op een interim analyse. Interim analyses zijn niet de eindanalyses waarop de powerberekening is gedaan, dit introduceert onzekerheid.

In de netwerk meta-analyse van Davids *et al.* staat genoemd dat het risico op bias laag was in alle geïncludeerde studies, met uitzondering van het potentiële risico op bias vanwege gebrek aan blinding, aangezien de meeste geïncludeerde studies open-label studies waren.

Patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ASCEND	+	+	+	+	+	+	-
Byrd 2021	+	+	+	+	+	+	+
RESONATE	+		+	+	+	+	+

ASCEND: De mediane OS was in beide studiearmen nog niet bereikt, omdat het hier ging om een interim-analyse. Een langere follow-upduur is nodig om een verschil in OS te kunnen detecteren.

RESONATE: Allocation concealment is niet specifiek beschreven in deze studie.

In alle studies waren patiënten en de onderzoekers niet geblindeerd, maar het is onwaarschijnlijk dat de resultaten over de progressievrije overleving, tijd tot de volgende behandeling en algehele overleving hierdoor zijn beïnvloed.

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie

Indirecte vergelijking acalabrutinib versus ibrutinib bij de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie met een deletie op 17p of een mutatie in het tumorsuppressorgen TP53 en niet fitte volwassen patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 behandeling: GRADE evidence profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Acalabrutinib (n=179)	Ibrutinib (RESONATE-2 n=135, ALLIANCE n=182)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Progressievrije overleving (mediane follow-up 28,4 maanden voor de ELEVATE-TN studie)

1	Bayesiaanse netwerk meta-analyse	Ernstig ^a	Niet ernstig	Ernstig ^b	Niet ernstig	Niet gevonden	-	-	Netwerk A: HR 0,35 (95%-credible interval 0,18-0,66)	-	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
1	Matching adjusted indirect comparison	Zeer ernstig ^{c,d}	Niet van toepassing	Niet ernstig ^e	Ernstig ^f	Niet gevonden	-	-	Netwerk B: HR 0,61 (95%-credible interval 0,32-1,15)	HR 0,92 (95%-BI: 0,44-1,95)	⊕○○○ ZEER LAAG	

Tijd tot de volgende behandeling (mediane follow-up 28,4 maanden voor de ELEVATE-TN studie)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Acalabrutinib (n=179)	Ibrutinib (RESONATE-2 n=135, ALLIANCE n=182)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
4	Indirecte vergelijking van behandelarmen uit verschillende studies	-	-	-	-	-	Aantal patiënten met een volgende behandeling: 11 (6%) Mediane tijd tot de volgende behandeling: nog niet bereikt	-	Niet te bepalen, van ibrutinib zijn geen resultaten gerapporteerd over de tijd tot de volgende behandeling	-	CRUCIAAL	

Algehele overleving (mediane follow-up 28,4 maanden voor de ELEVATE-TN studie)

1	Bayesiaanse netwerk meta-analyse	Zeer ernstig ^{a, s, h}	Niet van toepassing	Ernstig ^b	Ernstig ^f	Niet gevonden	-	-	Netwerk A: HR 0,44 (95%-credible interval 0,16-1,27) Netwerk B: HR 0,66 (95%-credible interval 0,25-1,75)	-	 ZEER LAAG	CRUCIAAL
---	----------------------------------	---------------------------------	---------------------	----------------------	----------------------	---------------	---	---	--	---	--	----------


Incidentie interventiegerelateerde graad ≥3 ongunstige effecten

-	-	-	-	-	-	-	Niet gerapporteerd		-	CRUCIAAL
---	---	---	---	---	---	---	--------------------	--	---	----------

Incidentie graad ≥3 ongunstige effecten (mediane follow-up 28,4 maanden voor de ELEVATE-TN studie en 5 jaar voor de RESONATE-2 studie)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Acalabrutinib (n=179)	Ibrutinib (RESONATE-2 n=135, ALLIANCE n=182)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
2	Indirecte vergelijking van twee behandelarmen uit twee verschillende studies	-	-	-	-	-	89/179 (50%)	112/135 (83%)	Niet te bepalen vanwege een groot verschil in mediane follow-up duur		-	-

Incidentie patiënten dat staakt als gevolg van ongunstige effecten (mediane duur van blootstelling 27,7 maanden voor de ELEVATE-TN studie; 28,5 maanden voor de RESONATE-2 studie)

2	Indirecte vergelijking van twee behandelarmen uit twee verschillende studies	Ernstig ⁱ	Niet van toepassing	Niet ernstig ^e	Ernstig ⁱ	Niet gevonden	16/179 (9%)	16/136 (12%)	RR 0,76 (0.39 tot 1.46)	28 minder per 1.000 (van 72 minder tot 54 meer)	 ZEER LAAG	CRUCIAAL
---	--	----------------------	---------------------	---------------------------	----------------------	---------------	-------------	--------------	----------------------------	--	--	----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- De vergelijking van de PFS in netwerk A van acalabrutinib met ibrutinib is onzeker door gebrek aan een zelfde vergelijkende behandeling. In netwerk B kon wel een directe link gemaakt worden via chloorambucil + obinutuzumab op basis van een cross-trial comparison. In netwerk B zijn de resultaten van de investigator assessed PFS meegenomen, wat risico op bias geeft. In netwerk A is dit ook voor enkele geïncludeerde studies het geval. De mediane follow-up duur was niet gelijk voor alle geïncludeerde studies. In beide netwerken is de studie van het TP53-cohort niet meegenomen, aangezien dit een fase 2 studie betrof. Daarnaast verschilde de duur van behandeling met chloorambucil van 6 tot 12 cycli in de verschillende studies. Er is geen informatie weergegeven over de priors bij de rapportage van de hazard ratio. Daarom is het niet geheel duidelijk of de credible intervals als confidence intervals geïnterpreteerd kunnen worden. De data uit de ELEVATE-TN studie zijn gebaseerd op een vooraf geplande interimanalyse, maar we schatten het risico op bias hierdoor in als gering.
- Er is heterogeniteit in de geïncludeerde studies. De ALLIANCE studie includeerde patiënten met del17p deleties en de RESONATE-2 studie niet. Daarnaast hadden meer patiënten in de ELEVATE-TN studie een ongemuteerde IGHV status ten opzichte van patiënten in de RESONATE-2 studie. Baseline CIRS scores ontbraken in de ALLIANCE studie. Hierdoor wordt er niet voldaan aan de assumptie van transiviteit.
- In de vergelijking met ibrutinib zijn slechts 79 van de 179 patiënten (44%) die in de ELEVATE-TN studie met acalabrutinib behandeld werden opgenomen in de MAIC.
- De resultaten van ibrutinib uit de ALLIANCE studie zijn niet meegenomen bij de MAIC, aangezien deze studie een langere follow-up had. De resultaten over de effecten bij behandeling met ibrutinib zijn om deze reden onvolledig. Daarnaast is er sprake van heterogeniteit in de geïncludeerde studies. In de RESONATE-2 studie werden patiënten met een del17p deletie geëxcludeerd.
- Er is niet afgewaardeerd voor indirect bewijs, omdat de implicatie van de indirecte vergelijking op de kwaliteit van het bewijs reeds is verwerkt in het risico op bias domein.
- Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens voor non-inferioriteit (HR > 1,43).
- Een deel van de patiënten ontving een opeenvolgende behandeling of konden overstappen op de controlebehandeling na ziekteprogressie waardoor het effect op de algehele overleving niet alleen gerelateerd is aan de behandeling met acalabrutinib of ibrutinib.
- De hazard ratio voor algehele overleving bij ibrutinib vs chloorambucil + obinutuzumab werd niet gerapporteerd in de cross-trial comparison en daarom werd de HR van acalabrutinib vs chloorambucil + obinutuzumab uit de ELEVATE-TN studie genomen. Dit geeft een ernstig risico op bias bij de vergelijking van ibrutinib vs acalabrutinib.
- In de RESONATE-2 studie werden patiënten met del17p deleties niet geïncludeerd. Meer patiënten in de ELEVATE-TN studie hadden een ongemuteerde IGHV status ten opzichte van patiënten in de RESONATE-2 studie.

- j. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens.

Patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad

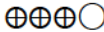
Directe vergelijking acalabrutinib versus ibrutinib bij patiënten die ten minste één eerdere behandeling voor CLL hebben gehad: GRADE evidence profiel

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Acalabrutinib (n=268)	Ibrutinib (n=265)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Progressievrije overleving bij patiënten (follow up: mediaan 40,9 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig *	niet ernstig	niet gevonden	143/268 (53%)	136/265 (51%)	HR 1.00 (0.79 tot 1.27)	0 minder per 1.000 (van 85 minder tot 77 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Algehele overleving bij patiënten (follow up: mediaan 40,9 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig *	niet ernstig	niet gevonden	63/268 (24%)	73/265 (28%)	HR 0.82 (0.59 tot 1.15)	43 minder per 1.000 (van 102 minder tot 34 meer)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
Tijd tot de volgende behandeling (follow up: mediaan 40,9 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^b	niet ernstig	ernstig *	niet ernstig	niet gevonden	108/268 (40%)	115/265 (43%)	RR 0.93 (0.76 tot 1.13)	30 minder per 1.000 (van 104 minder tot 56 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten (follow up: mediaan 40,9 maanden)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Acalabrutinib (n=268)	Ibrutinib (n=265)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials						Niet te bepalen. De incidentie van interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten is niet gerapporteerd.					CRUCIAAL

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: mediaan 40,9 maanden)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig *	niet ernstig	niet gevonden	39/266 (15%)	56/263 (21%)	RR 0.690 (0.475 tot 0.998)	66 minder per 1.000 (van 112 minder tot 0 minder)	 REDELIJK	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	-----------	--------------	---------------	--------------	--------------	-------------------------------	---	---	----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- Alleen patiënten met hoog risico en del17p/11q waren geïncludeerd in de studie. Mogelijk zijn deze resultaten dus niet representatief voor de gehele populatie CLL-patiënten die met ibrutinib behandeld kunnen worden.
- Deze uitkomstmaat is beoordeeld door de lokale onderzoeker, wat een verhoogd risico op bias geeft.

Literatuur

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics acalabrutinib. 2020.
2. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel ibrutinib (Imbruvica®) voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder zijn behandeld. 2020.
3. HOVON CLL werkgroep. Richtlijn Chronische Lymfatische Leukemie / kleincellig lymfocytair lymfoom. 2021.
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. Nederland IK. Overlevingscijfers chronische lymfatische leukemie. 2020.
6. Nederland IK. 5-jaarsprevalentie Chronische Lymfatische Leukemie / Kleincellig B-cellymfoom. 2021.
7. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2021; 0: JCO.21.01210.
8. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395: 1278-91.
9. Davids MS, Waweru C, Le Nouveau P, et al. Comparative Efficacy of Acabrutinib in Frontline Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2020; 42: 1955-74.e15.
10. Davids MS, Telford C, Abhyankar S, et al. Matching-adjusted indirect comparisons of safety and efficacy of acalabrutinib versus other targeted therapies in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2021: 1-16.
11. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020; 34: 787-98.
12. Barr PM, Robak T, Owen C, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica* 2018; 103: 1502-10.
13. Coutre S, Tedeschi A, Robak T, et al. Survival adjusting for crossover: phase 3 study of ibrutinib vs. chlorambucil in older patients with untreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Haematologica* 2018; 103: e249-e51.
14. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 2425-37.
15. 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.
16. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 169-76.
17. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, et al. Depth and durability of response to

- ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood* 2018; 131: 2357-66.
18. Ahn IE, Tian X and Wiestner A. Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia with TP53 Alterations. In: (eds). *Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia with TP53 Alterations*. 2020. 383: 498-500.
 19. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2020; 38: 2849-61.
 20. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 213-23.
 21. Barrientos JC, O'Brien S, Brown JR, et al. Improvement in Parameters of Hematologic and Immunologic Function and Patient Well-being in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18: 803-13.e7.
 22. Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, et al. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. *Leukemia* 2018; 32: 83-91.
 23. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood* 2019; 133: 2031-42.
 24. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019; 94: 1353-63.
 25. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) acalabrutinib (Calquence). 2020.
 26. Patel K and Pagel JM. Current and future treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol* 2021; 14: 69.
 27. Kipps TJ, Fraser G, Coutre SE, et al. Long-Term Studies Assessing Outcomes of Ibrutinib Therapy in Patients With Del(11q) Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; 19: 715-22.e6.
 28. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood* 2016; 128: 2199-205.
 29. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics ibrutinib. 2020.
 30. Huang X, Qiu L, Jin J, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer Med* 2018; 7: 1043-55.



Budgetimpactanalyse van acalabrutinib (Calquence®) voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie (CLL) met een 17p-deletie of een TP53-mutatie en niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 therapie & patiënten die ten minste één eerdere behandeling voor deze aandoening hebben gehad.

Voor beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Datum 25 oktober 2021

Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020048464
Volgnummer	2021022459
	AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. L.M. Huis in 't Veld dhr. A.H. Huisman
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	AstraZeneca B.V.

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—9
2.1	Aantal patiënten—9
2.2	Substitutie—11
2.3	Kosten per patiënt per jaar—11
2.4	Aannames—14
3	Budgetimpactanalyse—15
3.1	Eerstelijns—15
3.2	R/R—16
4	Conclusie—17
5	Referenties—19

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor acalabrutinib (Calquence®) monotherapie voor de behandeling van niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie (CLL) met een 17p-deletie of een TP53-mutatie en niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 therapie **EN** patiënten die ten minste één eerdere behandeling voor deze aandoening hebben gehad.

Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt in principe uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor na advisering door de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) is vastgesteld dat het geneesmiddel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zullen worden.

Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling.

1.1 Geregistreerde indicatie

Acalabrutinib is geïndiceerd voor de volgende indicaties (1):

- Als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie (CLL).
- Als monotherapie voor behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die ten minste één eerdere behandeling voor deze aandoening hebben gehad.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor acalabrutinib monotherapie voor zowel de eerstelijns als tweedelijns. De vergoedingsaanvraag voor de eerstelijns richt zich op patiënten met een 17p-deletie en/of een TP53-mutatie én niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 therapie. Voor de tweedelijns komt de vergoedingsaanvraag overeen met de indicatie zoals hierboven genoemd.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

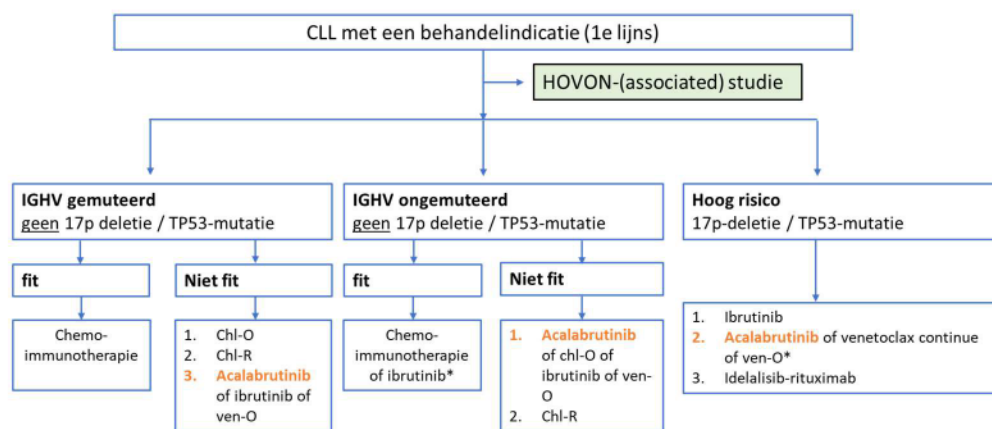
Chronische lymfatische leukemie is een vorm van bloedkanker. Deze vorm van kanker ontstaat in de lymfeklieren (2). In Nederland worden patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) behandeld volgens de HOVON richtlijn chronische lymfatische leukemie 2020 (3). Voor de plaatsbepaling van acalabrutinib in het huidige behandelandschap wordt gebruik gemaakt van de voorlopige HOVON richtlijn CLL 2021 (4). De behandelrichtlijn is gebaseerd op bewijsvoering uit klinische studies en door de EMA goedgekeurde behandelopties.

Acalabrutinib is een vorm van doelgerichte therapie bij CLL. Doelgerichte therapie bestaat uit twee varianten: immunotherapie en eiwitremmers (ook wel signaalremmers of small molecules genoemd). Eiwitremmers zijn medicijnen die ingrijpen op belangrijke signaalpaden in de leukemiecél. Ze blokkeren een eiwit in de leukemiecél, waardoor de cel langzaam sterft. Specifieke signaalremmers voor CLL zijn BTK remmers, hieronder vallen acalabrutinib alsmede ibrutinib. Daarnaast zijn er ook PI3K remmers (bijvoorbeeld idelalisib) en BCL2 remmers (bijvoorbeeld venetoclax) (2).

Omdat deze BIA zowel de eerste- als tweedelijnsbehandeling met acalabrutinib bevat, worden deze hieronder apart behandeld.

Acalabrutinib als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met CLL

In de HOVON richtlijn wordt aangegeven dat de behandelkeuze bij patiënten met een eerstelijns behandelindicatie afhankelijk is van: ongemuteerde immunoglobuline generschikking (IGHV) status, fitheid en leeftijd van de patiënt en de aanwezigheid van een 17p-deletie of TP53 mutatie (4). De verschillende eerstelijnsbehandelingen zoals genoemd in de voorlopige HOVON behandelrichtlijn zijn weergegeven in Figuur 1.



Figuur 1: Eerstelijnsbehandeling CLL (afkomstig uit voorlopige HOVON behandelrichtlijn)

*Afkortingen: Chl-R, chloorambucil-rituximab; Chl-O, chloorambucil- obinutuzumab; Ven-O, venetoclax-obinutuzumab

** Op dit moment wordt Ven-O voor de hoog risico patiënten niet vergoed (niet opgenomen in het basispakket).

Grofweg kunnen patiënten worden ingedeeld in vijf subgroepen. In de voorlopige HOVON behandelrichtlijn wordt een plek gezien voor acalabrutinib in de groepen patiënten die niet fit zijn en de groep patiënten met een hoog risico. De volgende groepen met voorkeursbehandeling kunnen worden onderscheiden:

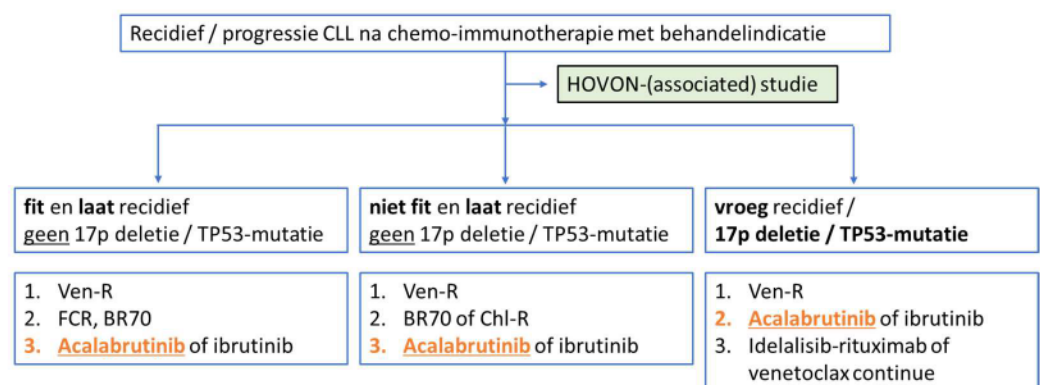
- Niet fitte patiënten met IGHV mutatie. Deze groep wordt bij voorkeur behandeld met chloorambucil + obinutuzumab (Chl-O), wanneer een patiënt een contra-indicatie heeft voor behandeling met anti-CD20 heeft ibrutinib monotherapie de voorkeur.
- Niet fitte patiënten zonder IGHV mutatie. Deze groep heeft meerdere behandelingen die de voorkeur genieten, waaronder: acalabrutinib, chloorambucil – obinutuzumab, ibrutinib of venetoclax – obinutuzumab.
- Patiënten met 17p-deletie/TP53 mutatie. Deze groep wordt bij voorkeur behandeld met ibrutinib.
- Fitte patiënten (gemuteerde of ongemuteerde IGHV status). Deze groepen vallen buiten de scope van deze BIA.

Belangrijk om te vermelden is dat per 1 september ibrutinib als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab voor de behandeling van volwassen patiënten zonder 17p-deletie of TP53 mutatie met niet eerder behandelde CLL is opgenomen in het verzekerde pakket. De groep fitte patiënten <65-70 jaar met gemuteerde IGHV wordt hier van uitgesloten. Voor de groep patiënten met een 17p-deletie of TP53 mutatie maakt de eerstelijnsbehandeling met ibrutinib al deel uit van het verzekerde

pakket.

Acalabrutinib als behandeling voor recidief/refractaire CLL patiënten

In de HOVON richtlijn is de behandeling van patiënten met recidiverend of refractair CLL afhankelijk van: de eerstelijns therapie (chemo-immunotherapie of doelgericht), fitheid en leeftijd van de patiënt, de tijd sinds de vorige behandeling (vroeg of laat recidief) en de aanwezigheid van een 17p-deletie of TP53 mutatie. In de voorlopige HOVON behandelrichtlijn wordt momenteel alleen een plek gezien voor acalabrutinib voor patiënten na chemo-immunotherapie (4). De verschillende behandelkeuzes zoals genoemd in de voorlopige HOVON behandelrichtlijn zijn weergegeven in Figuur 2.



Figuur 2: Recidief behandeling CLL

*afkortingen: FCR, fludarabine-cyclofosfamide-rituximab; BR-70, bendamustine-rituximab; Chl-R, chloorambucil-rituximab; Ven-R, venetoclax-rituximab

Patiënten kunnen grofweg worden ingedeeld in drie subgroepen. In de voorlopige HOVON behandelrichtlijn wordt een plek gezien voor acalabrutinib in alle subgroepen. De volgende drie subgroepen kunnen worden onderscheiden:

- Fit en laat recidief: fitte patiënten van ≤ 65 -70 jaar zonder 17p-deletie en/of TP53-mutatie, met behandelindicatie ten minste 4-6 jaar na fludarabine-cyclofosfamide-rituximab (FCR).
- Niet fit en laat recidief: niet-fitte patiënten zonder 17p-deletie en/of TP53-mutatie, met behandelindicatie ten minste 3 jaar na bendamustine-rituximab (BR) of ten minste 12 maanden na chloorambucil bevattende therapie.
- Vroeg recidief of 17p-deletie/TP53 mutatie: patiënten met een behandelindicatie <4-6 jaar na FCR, <3 jaar na BR of <12 maanden na chloorambucil bevattende therapie of met een 17p-deletie en/of TP53-mutatie.

Alle subgroepen worden bij voorkeur behandeld met venetoclax in combinatie met rituximab. Acalabrutinib wordt geplaatst naast ibrutinib als derde behandeloptie (subgroepen met laat recidief) of als tweede behandeloptie (subgroep 17p-deletie/TP53 mutatie).

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Chronisch lymfatische leukemie (CLL) is de meest voorkomende vorm van leukemie in Nederland. CLL kan op alle leeftijd voorkomen maar wordt het meest gezien bij mensen boven de 60 jaar. Ook wordt de ziekte vaker gezien bij mannen (61%) dan vrouwen (3). Het aantal jaarlijks nieuwe gediagnosticeerde patiënten met CLL is sinds 2010 stabiel. Uit data van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) blijkt dat jaarlijks ongeveer 1.100 patiënten worden gediagnosticeerd met CLL (incidentie) (5).

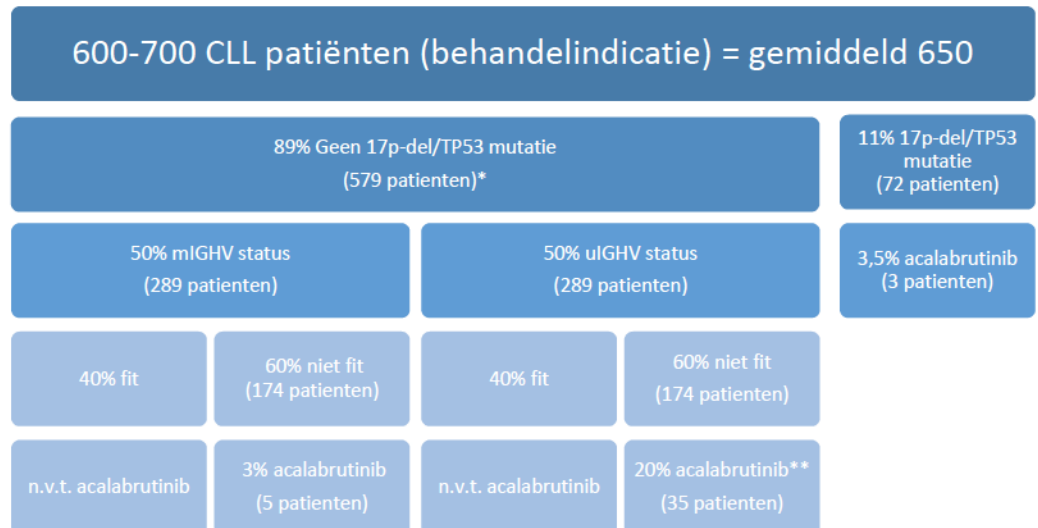
Aantal CLL patiënten met een eerstelijnsbehandeling.

De beroepsgroep (HOVON) heeft vastgesteld dat er ieder jaar ongeveer 600 à 700 patiënten starten met een behandeling (4). Ongeveer 1/3 van de nieuwe patiënten wordt dus nooit behandeld. In deze BIA wordt uitgegaan van een groep van gemiddeld 650 patiënten die jaarlijks met een eerstelijnsbehandeling starten. Deze aantallen komen overeen met eerder opgestelde BIA's voor eerstelijnsbehandelingen met ibrutinib en Ven-O, alsmede de behandeling met Ven-R voor R/R patiënten (6-8).

Deze groep patiënten kan worden ingedeeld in patiënten met en zonder een 17p-deletie of TP53-mutatie. De beroepsgroep schat in dat het aantal patiënten met een 17p deletie of TP53-mutatie ongeveer 11% van de patiënten betreft. In totaal zijn dit $650 \times 11\% = 72$ patiënten met een 17p-deletie of TP53-mutatie. In totaal blijven er afgerond nog $650 \times 89\% = 579$ patiënten over zonder een 17p-deletie of TP53-mutatie.

Deze groep patiënten (zonder 17p-deletie of TP53-mutatie) kunnen vervolgens worden ingedeeld op basis van het IGHV-gen. In de voorlopige behandelrichtlijn staat vermeld dat van al deze patiënten ongeveer 50% een ongemuteerde IGHV (uIGHV) (4). Dit is ongeacht de 'fitheid' van een patiënt. Tot slot kunnen patiënten worden ingedeeld in fitte patiënten (40%) en niet fitte patiënten (60%). De laatstgenoemde percentages zijn gebaseerd op schattingen van de beroepsgroep (zie Figuur 3).

De HOVON heeft per subgroep een inschatting gemaakt van het percentage patiënten dat mogelijk met acalabrutinib behandeld gaat worden, ook deze staan in Figuur 3 weergegeven. Er wordt op dit moment voornamelijk een plek voor BTK remmers (ibrutinib en acalabrutinib) gezien voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een behandeling met een anti-CD20 therapie. Het wordt aangenomen dat de marktverdeling van acalabrutinib voor de groep niet fit/uIGHV en mIGHV 50%/50% is in de eerste drie jaar na marktintroductie. In de BIA van ibrutinib wordt aangegeven dat de beroepsgroep schat dat 40% van de CLL patiënten die niet fit zijn met een uIGHV in aanmerking komen voor een behandeling (8). Voor de groep niet fit/uIGHV schat de beroepsgroep in dat 20% van de patiënten in aanmerking komt voor behandeling met acalabrutinib. Voor de groep niet fit/mIGHV schat de beroepsgroep in dat ongeveer 3% in aanmerking komt voor acalabrutinib. Voor de groep met een del(17p) of TP53-mutatie schat de HOVON in dat ongeveer 3,5% van deze subgroep in aanmerking komt voor een behandeling met acalabrutinib.



Figuur 3: Patiëntenaantallen zoals afgestemd met de beroepsgroep (HOVON)

*getallen zijn afgerond, hierdoor kan het zijn dat een kleine discrepantie ontstaat

** van de 40% ibrutinib zal dus waarschijnlijk in de toekomst 50% ($40\% \times 50\% = 20\%$) van deze patiënten met acalabrutinib worden behandeld.

Groep mIGHV/niet fit: 579 patiënten (zonder deletie/mutatie) \times 50% (mIGHV) \times 60% (niet fit) \times 3% (komen in aanmerking) = 5 patiënten

Groep uIGHV/niet fit: 579 patiënten (zonder deletie/mutatie) \times 50% (uIGHV) \times 60% (niet fit) \times 20% (komen in aanmerking) = 35 patiënten.

Groep met een 17p-del of TP53-mutatie: 650 patiënten \times 11% (del(17p) of TP53-mutatie) \times 3,5% (komen in aanmerking) = 3 patiënten.

In totaal komen er naar schatting jaarlijks **43** patiënten die niet eerder zijn behandeld in aanmerking voor een behandeling met acalabrutinib.

Aantal CLL patiënten met tenminste een eerdere behandeling.

Allereerst is informatie opgevraagd bij de beroepsgroep over het aantal patiënten die in de tweedelij mogelijk behandeld worden met acalabrutinib. Op dit moment is het voor de beroepsgroep niet mogelijk om hier een goede inschatting over te maken. Om deze reden wordt op een andere manier het aantal patiënten met recidiverend of refractair (R/R) CLL die met een behandeling in de tweedelij beginnen geschat.

Aangezien patiënten vaak gedurende lange tijd behandeld worden (zie kosten per patiënt per jaar) gaat het Zorginstituut uit van historische declaratiedata van 2017-2019. Hieruit blijkt dat er ongeveer 450 patiënten behandeld worden met ibrutinib voor R/R CLL. Hieruit is echter niet direct duidelijk hoe veel nieuwe patiënten per jaar starten omdat patiënten vaak jaren behandeld worden. Het aantal behandelde patiënten steeg de afgelopen jaren (2017-2019) met ongeveer 75 per jaar. Omdat het aantal nieuwe patiënten niet direct bepaald kan worden gebruikt het Zorginstituut een schatting. Het Zorginstituut gaat op basis van data van de tijd tot volgende behandeling in het FT-rapport er vanuit dat patiënten gemiddeld 4 jaar behandeld worden met ibrutinib. Hierdoor is het aantal patiënten dat start met ibrutinib gelijk aan 113 ($450/4$).

De beroepsgroep ziet een gelijke plaats voor acalabrutinib en ibrutinib. Om deze reden wordt aangenomen dat de marktverdeling in de eerste drie jaar na marktintroductie 50% zal zijn voor acalabrutinib en 50% voor ibrutinib. In totaal komen er naar schatting jaarlijks 56 (113/2) patiënten in aanmerking voor een behandeling met acalabrutinib.

Indicatie verbreding/ off-label gebruik

Er worden momenteel indicatie uitbreidingen verwacht voor: 1L mantel cel lymfoom (MCL), 1L CLL in combinatie met venetoclax en obinutuzumab (10) Er lijkt op dit moment geen risico voor off-label gebruik.

2.2 Substitutie

Op dit moment zijn er al diverse behandelingen beschikbaar voor patiënten met R/R CLL .

Eerstelijns patiënten:

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie (CLL) met een 17p-deletie of een TP53-mutatie en niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 therapie. Figuur 1 maakt inzichtelijk welke behandelingen in de eerstelijns nog meer beschikbaar zijn.

Omdat vergoeding wordt aangevraagd voor de niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor behandeling met anti-CD20 therapieën, vallen een aantal behandelingen af. Vormen van anti-CD20 behandelingen zijn bijvoorbeeld obinutuzumab (O) en rituximab (R). De behandeling die vervolgens overblijft is ibrutinib. In de voorlopige HOVON behandelrichtlijn worden acalabrutinib en ibrutinib gelijkwaardig aan elkaar gezien voor de groep niet fitte patiënten met ongemuteerde IGHV status (4).

R/R patiënten:

In de voorlopige HOVON behandelrichtlijn wordt acalabrutinib voor alle subgroepen naast ibrutinib geplaatst. Beide middelen behoren tot dezelfde klasse signaalremmers: BTK remmers. Om deze reden wordt verwacht dat er een keuze gemaakt wordt tussen ibrutinib en acalabrutinib (4).

Samenvattend zal ibrutinib gesubstitueerd kunnen worden door acalabrutinib. Over het algemeen zal er gekozen worden tussen een van de twee BTK remmers en biedt acalabrutinib een extra behandeloptie met een BTK remmer.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

In deze paragraaf zal voor de verschillende behandelingen (acalabrutinib en ibrutinib) een inschatting gemaakt worden van de jaarlijkse kosten.

Het Zorginstituut kiest er voor om alle nieuwe (incidente) patiënten halverwege het eerste jaar te laten instromen. De reden voor deze keuze is dat in een real-life setting patiënten verspreid over het jaar ziek worden, 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.

Behandelduur

Acalabrutinib en ibrutinib dienen tot aan progressie te worden toegediend, het moment van progressie kan verschillen.

Eerstelijns patiënten:

De RESONATE-2 trial en ELEVATE-TN trial, beide gerandomiseerde, multicenter, open-label fase III studies worden gebruikt voor het bepalen van de behandelduur. In deze studies worden respectievelijk ibrutinib en acalabrutinib vergeleken met chemo-immunotherapie. Op dit moment is er nog geen gemiddelde of mediane behandelduur bekend op basis van studies in de eerstelijns (11, 12). Het lijkt erop dat de behandelduur voor beide behandelingen langer is dan de scope van deze BIA.

R/R patiënten:

Voor het vaststellen van de behandelduur voor CLL patiënten die al een eerdere behandeling hebben ontvangen wordt gebruik gemaakt van de ELEVATE-RR studie (13). De ELEVATE-RR is een open-label fase III studie waarin acalabrutinib wordt vergeleken met ibrutinib in eerder behandelde CLL patiënten met een hoog risico (de aanwezigheid van 17p-deletie en/of 11q deletie). De mediane PFS die wordt gevonden na een follow-up van meer dan 40 maanden is zowel 38,4 maanden in de acalabrutinib arm (95% BI, 33,0-38,6) als in de ibrutinib arm (95% BI, 33,0-41,6). Het is niet bekend wat de gemiddelde behandelduur is. De behandelduur van acalabrutinib valt daarmee voor de subgroepen buiten de scope van deze BIA.

Samenvattend is de behandelduur voor alle patiënten (eerstelijns en R/R) langer dan de scope van deze BIA (3 jaar).

Behandelstop

Op basis van verschillende fase III studies kan geconcludeerd worden dat jaarlijks ook patiënten stoppen met de behandeling omdat er bijvoorbeeld progressie heeft opgetreden.

Eerstelijns patiënten:

Gezien de gelijke effectiviteit tussen acalabrutinib en ibrutinib wordt de aanpak gevolgd zoals gezien in de BIA van ibrutinib voor eerstelijns CLL patiënten (8). Hierin wordt er van uitgegaan dat 100% van de patiënten instromen in het eerste jaar. Vervolgens neemt het Zorginstituut aan dat na een half jaar nog 95% van de patiënten de behandeling voortzet (jaar 2 van de BIA), en een jaar later nog 85% (jaar 3 van de BIA). Zie Tabel 1 voor de patiëntenaantallen.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten die jaarlijks in aanmerking komen voor behandeling met acalabrutinib.

	Niet fit, gemuteerde IGHV	niet fit, ongemuteerde IGHV	17p-del of TP53 mutatie	Totaal
Jaar 1				
Startende patiënten 1 ^e jaar	5	35	3	43
Jaar 2				
Startende patiënten 1 ^e jaar	5	35	3	
Voorgezette behandeling 2 ^e jaar	5	33*	3	
				84
Jaar 3				
Startende patiënten 1 ^e jaar	5	35	3	
Voorgezette behandeling 2 ^e jaar	5	33	3	
Voortgezette behandeling 3 ^e jaar	4	30	3	

				121
--	--	--	--	------------

*Rekenvoorbeeld: van de 35 niet fitte patiënten met ongemuteerde IGHV die in jaar 1 met de behandeling starten zetten 95% x 35 = 33 patiënten de behandeling in het tweede jaar voort.

R/R patiënten:

Op basis van de KM curve van progressievrije overleving in de ELEVATE-RR studie wordt bekeken hoeveel patiënten nog progressievrij zijn na 1, 2 en 3 jaar (13). Om de BIA niet overmatig complex te maken zal er voor de drie patiënten groepen een gelijk percentage jaarlijkse stoppers worden aangehouden. Er wordt van uitgegaan dat 100% van de patiënten instromen in het eerste jaar. Vervolgens neemt het Zorginstituut aan dat na een half jaar nog 90% van de patiënten de behandeling voortzet (jaar 2 van de BIA), en een jaar later nog 70% (jaar 3 van de BIA). Zie Tabel 2 voor de patiëntenaantallen.

Tabel 2: Geschatte aantal patiënten die jaarlijks in aanmerking komen voor behandeling met acalabrutinib.

	Gebruikers acalabrutinib	Totaal
Jaar 1		
Startende patiënten 1 ^e jaar	56	56
Jaar 2		
Startende patiënten 1 ^e jaar	56	
voorgezette behandeling 2e jaar	51*	
		107
Jaar 3		
Startende patiënten 1 ^e jaar	56	
voorgezette behandeling 2e jaar	51	
voortgezette behandeling 3e jaar	39	
		146

*Rekenvoorbeeld: van de 56 patiënten die in jaar 1 met de behandeling starten zetten 90% x 56 = 51 patiënten de behandeling in het tweede jaar voort.

Kosten

Acalabrutinib

De apotheekinkoopprijs (AIP) van acalabrutinib is €4.811,27 voor 56 capsules met 100 gram acalabrutinib (14). De aanbevolen dagelijkse dosering is 200mg (2 capsules) waarmee de kosten op €171,83 per dag komen. De kosten voor behandeling met acalabrutinib komen daarmee in het eerste jaar op €31.359 (voor een half jaar). In het tweede en derde jaar wordt de patiënt het hele jaar behandeld, wat neerkomt op €62.718 per jaar.

Ibrutinib

De apotheekinkoopprijs (AIP) van ibrutinib is €5.154,93 voor 90 capsules met 140 gram ibrutinib (14). De aanbevolen dagelijkse dosering is 420mg (3 capsules) waarmee de kosten op €171,83 per dag komen (15). De kosten voor behandeling met ibrutinib komen daarmee in het eerste jaar op €31.359 (voor een half jaar). In het tweede en derde jaar wordt de patiënt het hele jaar behandeld, wat neerkomt op €62.718 per jaar.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er wordt uitgegaan van 650 patiënten die een eerstelijnsbehandeling starten
- 11% van de patiënten heeft een 17p-deletie of TP53 mutatie (zowel in eerstelijns als de tweedelijns).
- 50% van de patiënten heeft een ongemuteerde IGHV en 50% een gemuteerde IGHV.
- 60% van de patiënten is niet fit en 40% is wel fit (zowel in eerstelijns als de tweedelijns).
- Voor de eerstelijns wordt voor de niet fitte/uIGHV een verdeling aangenomen 50%:50% voor acalabrutinib en ibrutinib.
- 3,5% van de patiënten met een 17p-deletie of TP53 mutatie in de eerstelijns komen in aanmerking voor acalabrutinib.
- Patiënten die ibrutinib gebruiken worden gemiddeld 4 jaar behandeld

- In de tweedelijns wordt een verdeling aangenomen van 50%:50% voor acalabrutinib en ibrutinib.
- Nieuwe patiënten stromen gemiddeld halverwege het jaar in.
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.
- De behandelduur van acalabrutinib en ibrutinib is voor alle patiënten langer dan 3 jaar.
- Van de patiënten in de eerstelijns die starten met acalabrutinib zal na een jaar nog 95% onder behandeling zijn, en na twee jaar nog 85%.
- Van de patiënten met R/R CLL die starten met acalabrutinib zal na een jaar nog 90% onder behandeling zijn, en na twee jaar nog 70%.
- In deze BIA wordt geen rekening gehouden met eventuele vervolgbehandelingen.
- Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

3 Budgetimpactanalyse

In het volgende hoofdstuk wordt de budgetimpactanalyse weergegeven. Hierin zal de inzet van acalabrutinib bij CLL patiënten die al eerder zijn behandeld en eerstelijns CLL patiënten worden besproken.

3.1 Eerstelijns

In Tabel 3 staan de geneesmiddelkosten van de behandeling met acalabrutinib, hier is nog geen rekening gehouden met substitutie.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van acalabrutinib aan het behandelarsenaal voor chronische lymfatische leukemie (CLL)

	aantal patiënten acalabrutinib	kosten per patiënt	totaal
Jaar 1			
startende patiënten 1e jaar	43	€ 31.359	€ 1.348.444
jaar 2			
startende patiënten 1e jaar	43	€ 31.359	€ 1.348.444
voortzettende behandeling 2e jaar	41	€ 62.718	€ 2.571.451
			€ 3.919.895
jaar 3			
startende patiënten 1e jaar	43	€ 31.359	€ 1.348.444
voortzettende behandeling 2e jaar	41	€ 62.718	€ 2.571.451
voortzettende behandeling 3e jaar	37	€ 62.718	€ 2.320.578
			€ 6.240.472

Tabel 4: samenvatting budgetimpact toevoeging van acalabrutinib aan het behandelarsenaal voor niet eerder behandelde CLL

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Kosten acalabrutinib	€ 1.348.444	€ 3.919.895	€ 6.240.472
Kosten ibrutinib	€ 1.348.444	€ 3.919.895	€ 6.240.472
Verschil	€ 0	€ 0	€ 0

Samenvattend is de totale impact nihil omdat hetzelfde aantal patiënten een behandeling kreeg met ibrutinib en de kosten van ibrutinib en acalabrutinib gelijk zijn. In Tabel 4 wordt een overzicht gegeven van de kosten van de twee behandelingen.

3.2 R/R

In Tabel 5 staan de geneesmiddelkosten van de behandeling met acalabrutinib, hier is nog geen rekening gehouden met substitutie.

Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van acalabrutinib aan het behandelarsenaal voor chronische lymfatische leukemie (CLL)

	aantal patiënten	kosten per patiënt	totaal
Jaar 1			
startende patiënten 1e jaar	56	€ 31.359	€ 1.756.112,82
jaar 2			
startende patiënten 1e jaar	56	€ 31.359	€ 1.756.112,82
voortzettende behandeling 2e jaar	51	€ 62.718	€ 3.135.915,75
			€ 4.892.028,57
jaar 3			
startende patiënten 1e jaar	56	€ 31.359	€ 1.756.112,82
voortzettende behandeling 2e jaar	51	€ 62.718	€ 3.135.915,75
voortzettende behandeling 3e jaar	39	€ 62.718	€ 2.446.014,29
			€ 7.338.042,86

Tabel 6: samenvatting budgetimpact toevoeging van acalabrutinib aan het behandelarsenaal voor R/R CLL patiënten.

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Kosten acalabrutinib	€ 1.756.112,82	€ 4.892.028,57	€ 7.338.042,86
Kosten ibrutinib	€ 1.756.112,82	€ 4.892.028,57	€ 7.338.042,86
Verschil	€ -	€ -	€ -

Samenvattend is de totale impact nihil omdat hetzelfde aantal patiënten een behandeling kreeg met ibrutinib en de kosten van ibrutinib en acalabrutinib gelijk zijn. In tabel 6 wordt een overzicht gegeven van de kosten van de twee behandelingen.

4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse (BIA) maakt inzichtelijk wat de meerkosten zullen zijn wanneer acalabrutinib beschikbaar komt voor zowel patiënten met niet eerder behandelde CLL als voor patiënten met refractair of recidiverende CLL. Er is daarbij rekening gehouden met de schattingen omtrent de patiëntenaantallen die door de beroepsgroep (HOVON) zijn gemaakt

Niet eerder behandeld CLL (eerstelijns patiënten)

Voor de niet eerder behandelde CLL patiënten worden alle subgroepen meegenomen. Dit zijn de volgende groepen: 'mIGHV/niet fit', 'uIGHV/niet fit' en de groep met een 17p-del of TP53-mutatie

Het Zorginstituut schat in dat er na 3 jaar 121 patiënten behandeld zullen worden met acalabrutinib in de eerste lijn. De kosten voor een heel jaar behandelen met acalabrutinib zijn € 62.761 per patiënt. Het wordt aangenomen dat de behandeling langer duurt dan 3 jaar.

De totale kosten voor behandeling met acalabrutinib worden geschat op €6,2 miljoen in het derde jaar na marktintroductie. De meerkosten zijn nihil wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van de huidige standaard behandeling (ibrutinib).

Er bestaat veel onzekerheid over de precieze aantallen patiënten die zullen starten met de behandeling met acalabrutinib.

Ten minste een eerdere CLL behandeling (refractaire/recidive patiënten)

Voor patiënten met tenminste een eerdere behandeling voor CLL worden alle subgroepen meegenomen. Dit zijn de volgende groepen: 'fit en laat recidief', 'niet fit en laat recidief' en de groep met een 17p-deletie of TP53-mutatie.

Het Zorginstituut schat in dat er na 3 jaar 146 refractaire of recidive patiënten behandeld zullen worden met acalabrutinib. De kosten voor een heel jaar behandelen met acalabrutinib zijn € 62.761 per patiënt. Het wordt aangenomen dat de behandeling langer duurt dan 3 jaar.

De totale kosten voor behandeling met acalabrutinib worden geschat op €7,4 miljoen in het derde jaar na marktintroductie. De meerkosten zijn nihil wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van de huidige behandeling (ibrutinib).

Er bestaat veel onzekerheid over de precieze aantallen patiënten die behandeld zullen worden met acalabrutinib.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 27 oktober 2021.

5 Referenties

1. EMA. Summary of Product Characteristics acalabrutinib (Calquence). 2020.
2. Kanker.nl. Chronische lymfatische leukemie (CLL) 2017 [Available from: <https://www.kanker.nl/kankersoorten/chronische-lymfatische-leukemie/algemeen/chronische-lymfatische-leukemie-cll>].
3. HOVON. Richtlijn chronische lymfatische leukemie/kleincellig lymfocytair lymfoom. 2020.
4. HOVON. Richtlijn chronische lymfatische leukemie/kleincellig lymfocytair lymfoom. 2021.
5. IKNL. NKR cijfers: incidentie CLL 2021 [Available from: <https://iknl.nl/nkr-cijfers>].
6. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met obinutuzumab bij de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL). 2020.
7. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel venetoclax (Venclyxto®) in combinatie met rituximab voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL). 2019.
8. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel ibrutinib (Imbruvica®) voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder zijn behandeld. 2020.
9. IQVIA. Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) Therapy Tracker Summary Report. 2019.
10. Horizonscan Geneesmiddelen. Acalabrutinib (Calquence) 2020 [Available from: <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/acalabrutinib-oncologie-en-hematologie-cll%5B2%5D/versie2?lang=nl>].
11. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787-98.
12. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10232):1278-91.
13. Byrd CJ, Hillmen P, Ghia P, Kater A, Chanan-Khan A, Furman R, et al. Acalabrutinib versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase 3 Trial. 2021.
14. G-standaard van Z-index. Lijstprijzen mei 2021. 2021.
15. EMA. Summary of Product Characteristics ibrutinib (Imbruvica). 2019.