



WAR CG notulen acalabrutinib (Calquence®)

acalabrutinib (Calquence®), eerste bespreking

30 augustus 2021

FT-rapport (Niet eerder behandelde patiënten)

Het gaat om de behandeling van volwassen niet fitte patiënten met niet eerder behandelde chronische lymfatische leukemie zonder del(17p) of TP53 mutatie en van niet fitte patiënten die niet in aanmerking komen voor anti-CD20 therapie.

Op basis van de resultaten van de NMA over de progressievrije overleving is

acalabrutinib bij patiënten met niet eerder behandelde CLL mogelijk inferieur aan ibrutinib. Voor de cruciale uitkomstmaten van algehele overleving en tijd tot de volgende behandeling zijn geen uitspraken te doen op basis van deze NMA en ook niet op basis van een matching adjusted indirect comparison.

Om te beoordelen of het effect van acalabrutinib ten minste gelijkwaardig is aan ibrutinib bij verschillende subpopulaties is er ook gekeken naar de resultaten bij niet fitte patiënten zonder del (17p) of TP53-mutatie en met een gemuteerde IGHV-status en dezelfde patiënten met een ongemuteerde IGHV-status en daarnaast ook patiënten met een del(17p) of TP53-mutatie. Het effect van acalabrutinib ten opzichte van ibrutinib is bij elk van deze subpopulaties zeer onzeker. In de populatie van niet fitte patiënten zonder del(17p) of TP53-mutatie lijkt het effect op de PFS groter te zijn bij patiënten met ongemuteerde IGHV dan bij patiënten met het gemuteerde IGHV. De NMA laat zien dat acalabrutinib mogelijk niet inferieur is aan ibrutinib. Daarnaast lijken de percentages van de 2-jaars PFS gelijk aan ibrutinib. Op basis van deze argumenten en de wetenschap dat dit het hoogst haalbare bewijs is, concludeert ZIN dat acalabrutinib niet inferieur is aan ibrutinib bij de niet fitte patiënten zonder del (17p) of TP53-mutatie, maar met een ongemuteerde IGHV-status. Er is onvoldoende bewijs voor patiënten zonder del(17p) of TP53-mutatie met gemuteerde IGHV-status gezien het percentage patiënten na de progressievrije overleving mogelijk lager ligt met de behandeling met acalabrutinib ten opzichte van ibrutinib. Bij de patiënten met del(17p) of TP53-mutatie lijken de percentages voor de PFS in het voordeel van acalabrutinib. ZIN concludeert bij deze patiëntengroep daarom dat acalabrutinib niet inferieur is aan ibrutinib.

Referenten

- Pagina 23: de ELEVATE-TN studie zou gerandomiseerd zijn met ibrutinib. Maar dit lijkt niet het geval omdat er geen directe vergelijking is.
- Er zijn vraagtekens bij de vraag of dit het best haalbare bewijs is. Bij de start van de studie was ibrutinib niet overal beschikbaar. Inmiddels is het voor alle CLL-patiënten beschikbaar en bewezen effectief. Het lijkt niet de verwachting dat acalabrutinib een meerwaarde heeft, het gaat om een me-too-preparaat. Het minimaal wenselijke bewijs zou moeten komen uit een head to head non inferiority study. Als die niet beschikbaar is en er moet

worden gewerkt met het huidige bewijs, is de onderbouwing bij ibrutinib sterker dan bij het nieuwe middel.

- Er is geen duidelijke non inferioriteit zichtbaar in de uitkomsten progressievrije overleving, tijd tot volgende behandeling en algehele overleving. Ofwel het bewijs is van zeer lage kwaliteit ofwel de uitkomsten zijn onbekend. Om deze reden wordt naar de subgroepen gekeken. Dit zou op zich een reden moeten zijn om de uitkomsten met een punt af te waarderen. Het gaat hier om een post-hoc analyse en kan dus niet hetzelfde gewicht hebben als een van tevoren aangekondigde analyse.
- Er worden drie groepen benoemd waarvan bij alle drie wordt gezegd dat de uitkomsten van zeer lage kwaliteit zijn dan wel onbekend. In een subanalyse uit de ELEVATE-TN studie, lijkt het dat de groep patiënten met een ongemuteerde IGHV het net iets beter doet. Dit is een mager bewijs om over te gaan tot vergoeding.
- De HOVON heeft in april een richtlijn geformuleerd. Het is aannemelijk dat de richtlijn naar dezelfde evidence heeft gekeken als hier in het rapport is opgenomen. Toch komt de HOVON tot andere conclusies. Er is een ruimer indicatiegebied dan nu wordt voorgesteld, namelijk ook de gemuteerde IGHV-status. Daarnaast wordt een voorkeur gegeven aan ibrutinib boven acalabrutinib bij patiënten met die deletie. Het is interessant te achterhalen waarom HOVON tot een andere afweging komt dan in het rapport wordt geschetst.
- Vanuit epidemiologisch perspectief is er veel onzekerheid. Subgroepen zijn stratificatiesubgroepen maar niet gedefinieerde subgroepen in de analyse. Het gaat dus om post-hoc subgroepen die niet worden geëxtrapoleerd.
- In de NMA wordt aangegeven dat het gaat om waardevolle inzichten maar dat head to head RCT's nodig zijn om een uitspraak te kunnen doen.
- Doelgroep van de fabrikant is een patiëntengroep die ibrutinib iets minder goed verdraagt, waarbij wordt gehoopt dat het bij deze groep net zo goed werkt. Er wordt dus gekeken naar de niet fitte patiënten en patiënten met een del(17p) of TP53-mutatie. Acalabrutinib wordt voor tweemaal per dag gedoseerd waardoor er met een lagere piek en een hogere dalwaarde sprake is van meer effectiviteit en minder toxiciteit.
- Het gaat mis in de eerstelijnsstudies waar wordt gemikt op de niet fitte patiënten en wordt vergeleken op armen die tegenwoordig niet meer als relevant voor die patiënten worden beschouwd. Er wordt dan goede vergelijkende data gemist. Een goede vergelijking is ook lastig uit andere studies te halen. Daardoor worden gegevens van fitte patiënten in de eerste lijn gemist of gegevens over subgroepen die pas achteraf gezien belangrijk werden.
- Eerder heeft de beroepsgroep zich uitgesproken voor een vergelijkbare positie, zoals deze nu ook is toegekend voor ibrutinib in de eerste lijn. Daarbij zijn wel sterkere data voor ibrutinib in de eerste lijn voor de IGHV ongemuteerde patiënten maar ook voor de fitte patiënten. Het ontbreekt aan harde vergelijkende of

indirect vergelijkende data. Het is wenselijk een markteffect te creëren. Als er vergelijkbare middelen zijn die voor een vergelijkbare patiëntencategorie kunnen worden ingezet en er wordt genoeg genomen met circumstantial evidence uit de tweedelijnsdata en meta-analyses in de eerste lijn, kan een veld worden gecreëerd met betere prijsbeheersing en meerdere opties voor patiënten in geval van toxiciteit. Een keuze moet worden gemaakt voor BV Nederland en de prijs of voor harde data.

- Er is in zijn geheel een gebrek aan evidence voor het in aanmerking komen van patiënten die niet fit zijn voor CD-20 omvattende therapie.

De commissie concludeert dat er onvoldoende bewijsvoering is. De opsteller past het advies aan fabrikant aan op basis van de geleverde input. De conclusie wordt daarin opgenomen dat het niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de gehele eerste lijn.

FT-rapport (eerder behandelde patiënten)

Voor de vergelijking tussen acalabrutinib en ibrutinib is er alleen een direct vergelijkende studie beschikbaar. Voor deze patiënten is acalabrutinib waarschijnlijk non-inferieur aan ibrutinib op progressievrije overleving, algehele overleving en tijd tot de volgende behandeling. In deze studie zijn enkel patiënten meegenomen met del(17p) en/of del(11q). Dit is een kleine patiëntengroep ten opzichte van de gehele populatie patiënten die eerder een behandeling heeft gehad. De studie is mogelijk niet voldoende representatief voor de gehele populatie. Er is daarom verder gekeken. Een indirecte vergelijking, waarin de hele CLL populatie wordt meegenomen, is beschikbaar tussen twee studies waarin acalabrutinib vergeleken wordt met idelalisib + rituximab of bendamustine + rituximab en ibrutinib met ofatumumab. Het effect van acalabrutinib op progressievrije overleving en algehele overleving, is zeer onzeker in de gehele populatie omdat het een indirecte vergelijking is met twee redelijk verschillende patiëntengroepen. Ook is er sprake van onnauwkeurigheid in beide studies. Het effect van acalabrutinib ten opzichte van ibrutinib tijdens de behandeling is onbekend. Op basis van het aantal ongunstige effecten is er geen voorkeur uit te spreken. Maar voor beide behandelingen geldt dat ongunstige effecten acceptabel zijn ten opzichte van het effect. Uit vergelijkingen blijkt niet dat de fabrikant mikt op toxiciteit. Op basis van deze argumenten en in de wetenschap dat dit het hoogst haalbare bewijs is ten tijde van de opzet van de studie, wordt geconcludeerd dat acalabrutinib niet inferieur is aan ibrutinib bij patiënten die ten minste één eerdere behandeling voor CLL hebben gehad. Er kan slechts een uitspraak worden gedaan over patiënten met del(17p) en/of del(11q) omdat enkel deze groep in de directe vergelijking was geïncludeerd.

Referenten

- Referenten kunnen zich vinden in het standpunt van de ZIN dat er onvoldoende bewijs is voor acalabrutinib bij patiënten zonder 17p- en of 11q-deletie en dat acalabrutinib voor deze patiënten voornamelijk niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet. Resultaten zijn niet extrapoleerbaar naar de gehele groep.

- De studie is gestart toen nog niet bekend was bij welke patiënten er een voordeel zou zijn voor bij deze middelen. De fabrikant heeft er onbewust voor gekozen om een deel patiënten te includeren dat achteraf gezien bij de behandeling van nieuwe middelen ineens geen hoog risicocategorie meer is. Criteria nu zou moeten zijn enkel een patiëntengroep te selecteren met del(17p) en/of del(11q) met het vraagteken of dit hoog risico is.

De opsteller neemt bovenstaande input mee in het rapport.

BIA

ZIN schat in dat er na drie jaar 107 patiënten behandeld zullen worden met acalabrutinib in de eerste lijn. De totale kosten voor behandeling met acalabrutinib worden geschat op € 5,5 miljoen in het derde jaar. Rekening houdend met substitutie wordt de budgetimpact geschat op € 0 in jaar 3. De groep CLL patiënten met ten minste een eerdere behandeling (recidive/ refractaire patiënten) die in aanmerking komen voor de behandeling met acalabrutinib wordt na drie jaar geschat op 118. De totale kosten voor behandeling met acalabrutinib worden geschat op € 5,9 miljoen in het derde jaar. Rekening houdend met substitutie wordt de budgetimpact geschat op € 0 in jaar 3.

Referenten

- De referent kan zich vinden in de aanpak, berekeningen en de concepteindconclusie. Wel hangt het een en ander af van de nog aan te brengen wijzigingen in het FT-rapport.
- Er wordt gesproken over een lage impact maar die is nihil.

De opsteller past (per e-mail gestuurde) tekstuele opmerkingen in het rapport aan.

FT rapport

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 behandelingen en voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die tenminste één eerdere behandeling voor CLL hebben gehad. Het Zorginstituut is tot deze concepteindconclusie gekomen door de input van de diverse belanghebbende partijen in combinatie met ervaringen met recent in de WAR besproken andere dossiers. Daarnaast worden de subgroepen in de eerste lijn niet meer apart besproken, omdat daarvoor in de studie niet gepowered is. Wegens de klinisch relevante effectiviteit van acalabrutinib, het gebrek aan aanwijzingen van inferioriteit ten opzichte van ibrutinib en vergelijkbare effectiviteit in een direct vergelijkende studie bij patiënten met een slechtere prognose, ziet het ZIN voldoende onderbouwing voor de therapeutische waarde bij de therapienaïeve patiënten waarvoor de registratiehouder vergoeding heeft aangevraagd. Bij de patiënten met CLL die al eerder zijn behandeld zijn de resultaten van de direct vergelijkende studie met patiënten met del(17p) en/of del (11q) waarschijnlijk vergelijkbaar met de gehele groep patiënten die al een eerdere behandeling hebben gehad en kunnen deze resultaten geëxtrapoleerd worden naar de gehele populatie. Concluderend is er bij patiënten die eerder behandeld zijn voor CLL voldoende bewijs dat acalabrutinib niet inferieur is aan ibrutinib.

WAR:

- Het dossier bevat erg veel informatie en details en dat maakt het een lastig te lezen dossier.
- Niet alle doorgevoerde wijzigingen zijn als zodanig aangemerkt in het nieuwe rapport. Zo wordt op pagina 38 in de tweede alinea vermeld dat een directe vergelijking niet mogelijk was, omdat ibrutinib nog maar kort voldeed aan de stand van wetenschap en praktijk.
- Bij patiënten met niet eerder behandeld CLL wordt vermeld dat een *head-to-head* vergelijking met ibrutinib ondoenlijk was, waarvoor drie argumenten worden aangedragen: de ervaring met BTK-remmers is zeer beperkt, het beloop van CLL duurt vaak lang voordat men tot eindpunten kan komen en ibrutinib voldoet pas relatief recent aan de stand van wetenschap en praktijk. Is dit een valide redenering om te concluderen dat een *head-to-head* vergelijking ontbreekt en desalniettemin wordt overgegaan tot het geven van gelijke waarde? Er is enkel zeer beperkt bewijs over de progressievrije overleving.
- Bovendien is ibrutinib een reeds beschikbaar bewezen goedwerkend middel en is er weinig behoefte aan een nieuw middel.

- Wel heeft acalabrutinib een gunstig cardiovasculair bijwerkingsprofiel en zou acalabrutinib als me-too-geneesmiddel de marktprijs van de gehele groep geregistreerde producten kunnen drukken. Dit laatste argument is echter twijfelachtig.
- De argumentatie is redelijk zwak om te kunnen stellen dat acalabrutinib van gelijke waarde is aan ibrutinib.
- Het argument om de resultaten van patiënten met del(17p) en/of del(11q) te extrapoleren naar de gehele populatie patiënten die al eerder behandeld zijn voor CLL is erg moeilijk te wegen, al neigt men met de verandering mee te gaan.
- Verder is de beredenering van de registratiehouder zwak dat acalabrutinib en ibrutinib hetzelfde pathofysiologisch werkingsmechanisme hebben en daarom zou mogen worden aangenomen dat dit ook voor andere toepassingen binnen dezelfde indicatie geldt.
- Tevens is men het niet eens met de reactie van HOVON dat het conceptrapport op een correcte methodologische manier tot stand is gekomen en dat acalabrutinib als een me-too-geneesmiddel beschouwd zou moeten worden.
- Het argument van Hovon dat acalabrutinib en ibrutinib biosimilars zouden zijn, is niet valide, omdat het geen biosimilars zijn, maar geneesmiddelen uit dezelfde groep (BKA-remmers).

De consistentie van de WAR-CG wordt uitgedaagd: hoe strak moet de commissie vasthouden aan de methodologie en hoeveel ruimte is men bereid toe te staan? Verder draagt de commissie argumenten aan om in de toekomst meer ruimte te geven indien een eindconclusie wordt uitgesteld en er nog aanvullende vragen zijn na een eerste bespreking, waarbij het oordeel wordt opgeschort tot de volgende vergadering. Echter wordt ook gepleit voor een duidelijke stellingname, waardoor de kwaliteit van het eerste rapport mogelijk verbetert en minder aanvullende vragen nodig zijn.

Conclusie: Acalabrutinib voldoet voor alle indicaties, behalve voor de groep patiënten met del(17p) en/of del(11q) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, niet aan de stand van wetenschap en praktijk, wegens een gebrek aan overtuigend bewijs.

BIA

De BIA is met de nieuwe FT in lijn gebracht door de relevante subgroepen toe te voegen, maar dit dient weer teruggebracht te worden naar de BIA met enkel de indicatie voor de groep patiënten met del(17p) en/of del(11q). Er zijn geen verdere opmerkingen.