



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2026014207

Datum 14 juli 2026  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel acalabrutinib (Calquence®) voor mantelcellymfoom

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)

T +31 (0)20-7978227

**Contactpersoon**  
A. van der Waal  
[vrAGEN@zinl.nl](mailto:vrAGEN@zinl.nl)

**Onze referentie**  
2026014207

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van acalabrutinib (Calquence®) voor de behandeling van recidiverend of refractair mantelcellymfoom. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van acalabrutinib in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om acalabrutinib alleen onder voorwaarden op te nemen in het basispakket. Wij lichten hieronder de totstandkoming van dit advies nader toe.

#### Aandoening

Mantelcellymfoom (MCL) is een zeldzame vorm van lymfeklierkanker en behoort tot de groep van de non-Hodgkin lymfomen. De ziekte komt vaak voor bij patiënten die ouder zijn dan 65 en vaker bij mannen dan bij vrouwen. Er worden zo'n 200 mensen per jaar met deze ziekte gediagnosticeerd. Patiënten met MCL hebben kwaadaardige cellen in de lymfeklier. De ziekte kan zich verspreiden via het lymfestelsel en het bloed naar andere lymfeklieren of weefsels. De ziekte heeft een variabel beloop met een hoge kans op het terugkeren van de ziekte. Dat heet een recidief. Wanneer de ziekte niet reageert op de behandeling dan spreekt men van refractair.

De overleving van patiënten is de afgelopen jaren toegenomen. Bij patiënten jonger dan 65 jaar is na 5 jaar nog 90% in leven. Van de patiënten ouder dan 65 jaar gaat dit richting 50-60%. Er zijn verschillende behandelingen voor mantelcellymfoom. Afhankelijk van het stadium van de ziekte wordt gekozen voor een potentieel genezende of palliatieve behandeling. Bij terugkeer van de ziekte (recidief) na chemo-immunotherapie is de eerste keus behandeling met de Bruton's tyrosinekinaseremmer remmer ibrutinib.

Acalabrutinib heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme en is reeds geregistreerd voor vergelijkbare indicaties als ibrutinib. De beroepsgroep ziet voor acalabrutinib een vergelijkbare plaats als voor ibrutinib in de behandeling van MCL.

### Geregistreerde indicatie

Acalabrutinib (Calquence®) is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom die niet eerder met een Bruton's tyrosinekinaseremmer zijn behandeld.

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

### **Datum**

14 juli 2026

### **Onze referentie**

2026014207

Daarnaast is acalabrutinib ook geïndiceerd voor bepaalde patiënten met mantelcellymfoom in combinatie met bendamustine en rituximab en voor Chronische Lymfatische Leukemie (CLL) en in combinatie met andere geneesmiddelen. Deze indicaties vallen buiten deze beoordeling. Voor bepaalde indicaties wordt acalabrutinib reeds vergoed binnen een financieel arrangement.

### Claim registratiehouder

Acalabrutinib (Calquence®), als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom die niet eerder met een Bruton's tyrosinekinaseremmer zijn behandeld, heeft een gelijke waarde ten opzichte van ibrutinib.

### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om acalabrutinib (Calquence®), als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom die niet eerder met een Bruton's tyrosinekinaseremmer zijn behandeld, pas op te nemen in het basispakket, als de netto prijs per behandeling van acalabrutinib niet hoger is dan de nettoprijs per behandeling met ibrutinib. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat acalabrutinib bij voorliggende indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van ibrutinib. Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

### Algemeen

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

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid<sup>4</sup> en uitvoerbaarheid<sup>5</sup>. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

### Integrale weging pakketcriteria

#### *Effectiviteit*

#### *Stand van de wetenschap en praktijk*

Acalabrutinib is onderzocht in een enkelarmige fase 2 studie met MCL-patiënten. Ibrutinib, voor de behandeling van MCL, is onderzocht in 1 gerandomiseerde

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>3</sup> [Rapport kosteneffectiviteit van zorg \(2024\)](#) Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

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

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

klinische studie (RCT) en een aantal enkelarmige studies. Gezien er geen direct vergelijkende studie voor handen was, is een indirecte vergelijking gemaakt. Hierbij zijn ook twee gepubliceerde matching-adjusted indirect comparisons (MAIC's) gebruikt.

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

**Datum**  
14 juli 2026

**Onze referentie**  
2026014207

Op basis hiervan kan geconcludeerd worden dat behandeling met acalabrutinib, op de uitkomsten overleving, uitstel van ziekte en tumor respons, waarschijnlijk ten minste vergelijkbare resultaten geeft als ibrutinib. Daarbij lijken er geen klinisch relevant verschillen in de incidentie van ernstige ongunstige effecten en stakers te zijn.

Ondanks de methode die in de MAIC's wordt gebruikt is er bij indirecte vergelijkingen altijd sprake van onzekerheid ten gevolge van onbekende variabelen. In dit geval is er onzekerheid over de vergelijkbaarheid van de populaties. In de ibrutinib studies zijn meer patiënten met een hoog risico geïnccludeerd. Dit kan bias introduceren in het voordeel van acalabrutinib. In de MAIC's is gecorrigeerd op dit verschil tussen de populaties, wat resulteert in een vergelijkbaar effect op overleving.

Ook heeft het Zorginstituut al eerder ibrutinib en acalabrutinib vergeleken bij andere indicaties en daar eveneens een gelijke waarde geconcludeerd.

Op basis van de uitkomsten van de MAIC's en het vergelijkbare werkingsmechanisme concludeert het Zorginstituut dat het voldoende aannemelijk is dat acalabrutinib bij voorliggende indicatie tenminste een gelijke waarde heeft met ibrutinib en voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk.

#### *Kosteneffectiviteit*

Vanwege de gelijke waarde heeft het Zorginstituut de kosteneffectiviteit niet beoordeeld.

#### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat dat 192 patiënten per jaar met acalabrutinib voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De kosten per patiënt per jaar komen uit op € 55.037. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van € 7.4 miljoen in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van ibrutinib leidt opname in het pakket van acalabrutinib mogelijk tot een kostenbesparing van € 3.8 miljoen. Deze besparing is echter berekend op basis van de lijstprijs van ibrutinib en acalabrutinib, het is onbekend of acalabrutinib daadwerkelijk kostenbesparend is.

Er bestaat onzekerheid over de werkelijke behandelduur van zowel acalabrutinib als ibrutinib. Dit heeft onder andere te maken met een groot verschil in follow-up duur tussen de registratiestudies van acalabrutinib (38,2 maanden) en ibrutinib (16 maanden). In de basisanalyse kiest het Zorginstituut voor een gemiddelde behandelduur van 25,3 maanden voor zowel acalabrutinib als ibrutinib. De beroepsgroep geeft hierover aan dat de behandelduur van acalabrutinib en ibrutinib niet significant zal verschillen in de Nederlandse praktijk en kan zich vinden in de aannames van het Zorginstituut rondom behandelduur alsook de marktpenetratie van acalabrutinib.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

Bijlagen:

- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse

**Zorginstituut Nederland**  
Onderzoek, Ontwikkeling en  
Geneesmiddelen  
Team Geneesmiddelen

**Datum**  
14 juli 2026

**Onze referentie**  
2026014207



Zorginstituut Nederland

# Farmacotherapeutisch rapport acalabrutinib (Calquence®) bij de behandeling van recidiverend of refractair mantelcellymfoom

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Definitief | 25 juni 2026

# Colofon

|                 |                                                                   |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------|
| Zaaknummer      | 2025015947                                                        |
| Contactpersoon  | A.van der Waal<br>Manager Geneesmiddelen                          |
| Contactgegevens | <a href="mailto:vrAGEN@zinl.nl">vrAGEN@zinl.nl</a><br>020-7978227 |
| Directie        | Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen<br>Team Geneesmiddelen  |

# Inhoudsopgave

|          |                                                                         |           |
|----------|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
|          | <b>Colofon</b>                                                          | <b>2</b>  |
|          | <b>Afkortingen</b>                                                      | <b>5</b>  |
|          | <b>Samenvatting</b>                                                     | <b>6</b>  |
| <b>1</b> | <b>Inleiding</b>                                                        | <b>7</b>  |
| 1.1      | Aanleiding                                                              | 7         |
| 1.2      | Achtergronden                                                           | 8         |
| 1.2.1    | Aandoening                                                              | 8         |
| 1.2.2    | Symptomen en ernst                                                      | 8         |
| 1.2.3    | Prevalentie en incidentie                                               | 8         |
| 1.2.4    | Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling                       | 8         |
| <b>2</b> | <b>Methode systematisch literatuuronderzoek</b>                         | <b>10</b> |
| 2.1      | Vraagstelling                                                           | 10        |
| 2.1.1    | PICO                                                                    | 10        |
| 2.1.2    | Studieopzet en passend onderzoek                                        | 10        |
| 2.1.3    | Uitkomstmaten                                                           | 10        |
| 2.2      | Zoekstrategie                                                           | 11        |
| 2.3      | Selectiecriteria                                                        | 11        |
| <b>3</b> | <b>Resultaten</b>                                                       | <b>12</b> |
| 3.1      | Resultaten literatuursearch                                             | 12        |
| 3.2      | Kenmerken geïnccludeerde studies                                        | 12        |
| 3.3      | Gunstige effecten interventie                                           | 13        |
| 3.3.1    | Overige overwegingen                                                    | 14        |
| 3.4      | Ongunstige effecten                                                     | 15        |
| 3.4.1    | Overige overwegingen                                                    | 16        |
| 3.5      | Ervaring                                                                | 16        |
| 3.6      | Toepasbaarheid                                                          | 16        |
| 3.7      | Gebruiksgemak                                                           | 16        |
| <b>4</b> | <b>Eindbeoordeling</b>                                                  | <b>18</b> |
| 4.1      | Bespreking relevante aspecten                                           | 18        |
| 4.1.1    | Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder | 18        |
| 4.1.2    | Werkingsmechanisme                                                      | 18        |
| 4.1.3    | Passend onderzoek argumenten                                            | 18        |
| 4.1.4    | Medische argumenten                                                     | 18        |
| 4.1.5    | Effectiviteitsargumenten                                                | 19        |
| 4.1.6    | Afweging relevante aspecten                                             | 19        |
| 4.2      | Eindconclusie                                                           | 20        |
| <b>5</b> | <b>Farmacotherapeutisch Kompas</b>                                      | <b>21</b> |
| 5.1      | Oud advies                                                              | 21        |
| 5.2      | Nieuw advies                                                            | 21        |
|          | <b>Bijlage 1: Zoekstrategie</b>                                         | <b>22</b> |
|          | <b>Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies</b>                      | <b>23</b> |
|          | <b>Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies</b>                       | <b>24</b> |

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden</b> | <b>25</b> |
| <b>Bijlage 5: Baseline tabel MAICs</b>                           | <b>26</b> |
| <b>Bijlage 6: Beoordeling risico op bias</b>                     | <b>28</b> |
| <b>Literatuur</b>                                                | <b>30</b> |



# Afkortingen

| Afkorting | Omschrijving                                                                           |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| BI        | Betrouwbaarheidsinterval                                                               |
| CHMP      | <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>                                  |
| EMA       | <i>European Medicine Agency</i>                                                        |
| EPAR      | <i>European public assessment reports</i>                                              |
| FU        | Follow up                                                                              |
| HR        | Hazard ratio                                                                           |
| MCID      | Minimaal klinisch relevant verschil ( <i>minimal clinically important difference</i> ) |
| RCT       | Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek                                                  |
| RR        | Relatieve risico ( <i>risk ratio</i> )                                                 |
| BTK       | Bruton's Tyrosine Kinase                                                               |
| BCL-2     | B-Cell Lymphoma 2                                                                      |
| CLL       | Chronische lymfatysche leukemie                                                        |
| sMIPI     | simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index                         |
|           |                                                                                        |

# Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van acalabrutinib (Calquence®) bij de behandeling van recidiverend of refractair mantelcellymfoom. acalabrutinib is daarbij 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).

Acalabrutinib is een irreversibele Bruton's tyrosine kinaseremmer (BTK-remmer) welke de overleving en proliferatie van B-cellen remt. Acalabrutinib als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom die niet eerder met een BTK-remmer zijn behandeld. De registratiehouder claimt een gelijke waarde van Acalabrutinib ten opzichte van ibrutinib bij de behandeling van volwassen patiënten met r/r MCL die niet eerder met een BTK-remmer zijn behandeld.

In afwezigheid van een directe vergelijking is voor de beoordeling van effectiviteit van acalabrutinib in vergelijking met ibrutinib een naïeve indirecte vergelijking gedaan. Dit brengt onzekerheden met zich mee als gevolg van mogelijke onbekende variabelen (confounding factors) tussen beide patiëntengroepen. Er is daarom tevens gebruik gemaakt van twee gepubliceerde matching-adjusted indirect comparisons, waarin gecorrigeerd wordt voor verschillen in basissenmerken van de patiënten.

Acalabrutinib heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme en is reeds geregistreerd en vergoed voor vergelijkbare indicaties als ibrutinib. De beschikbaarheid van alternatieve keuzes voor de behandeling van mantelcellymfoom wordt wenselijk geacht. Hoewel een directe vergelijking mogelijk en wenselijk was, verwacht het Zorginstituut niet dat deze nog beschikbaar komt. Omdat geen passender bewijs wordt verwacht neemt het Zorginstituut het beschikbare bewijs in overweging. Uit de naïeve indirecte vergelijking van effectiviteit blijkt dat de gunstige en ongunstige effecten van acalabrutinib ten minste vergelijkbaar zijn ten opzichte van ibrutinib. Het bijwerkingenprofiel van acalabrutinib is vergelijkbaar met dat van ibrutinib en er zijn slechts beperkte verschillen in de toepasbaarheid. Een naïeve indirecte vergelijking geeft onzekerheid over de gevonden resultaten. Een MAIC kan de onzekerheid over de resultaten verminderen omdat er balanceren van basissenmerken van de te vergelijken patiëntengroepen plaats vindt. Uit de MAIC's blijkt tevens dat de gunstige en ongunstige effecten van acalabrutinib ten minste vergelijkbaar zijn ten opzichte van ibrutinib. De combinatie van de naïeve indirecte vergelijking en de twee MAIC's met aanvullende studieopzet en verschillende looptijden voor data-analyse geven consistente uitkomsten. Het Zorginstituut heeft daarom vertrouwen in de resultaten van deze vergelijkingen. Ondanks onzekerheden die voortkomen uit de indirecte vergelijking en het gebruik van MAIC's voor de beoordeling van effectiviteit en veiligheid, concludeert het Zorginstituut dat er geen aanwijzingen zijn dat acalabrutinib minder effectief is dan ibrutinib en dat er tevens geen aanwijzingen zijn dat acalabrutinib minder veilig is dan ibrutinib. Het Zorginstituut concludeert op basis van deze argumenten dat er sprake is van een gelijke waarde van acalabrutinib ten opzichte van ibrutinib.

Het Zorginstituut concludeert op basis van de beschikbare data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van ibrutinib. Acalabrutinib voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij recidiverend of refractair mantelcellymfoom.

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

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

### **Acalabrutinib (Calquence®)<sup>[1]</sup>**

*Type toedieningsvorm:*

Capsule voor orale toediening.

*Geregistreerde indicatie:*

Acalabrutinib (Calquence®) is geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (r/r MCL) die niet eerder met een Bruton's tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer) zijn behandeld\*.

*Claim van de registratiehouder:*

Acalabrutinib heeft bij de behandeling van volwassen patiënten met r/r MCL die niet eerder met een BTK-remmer zijn behandeld een gelijke waarde ten opzichte van ibrutinib.

*Doseringsadvies:*

De aanbevolen dosering van acalabrutinib als monotherapie is 100 mg acalabrutinib tweemaal daags (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 200 mg). Het dosisinterval van acalabrutinib is ongeveer 12 uur. De behandeling met acalabrutinib als monotherapie moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit.

*Samenstelling:*

Elke harde capsule bevat 100 mg acalabrutinib.

*Werkingsmechanisme:*

Acalabrutinib is een selectieve remmer van Bruton's tyrosinekinase (BTK-remmer). 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 remt BTK en daarmee de overleving en proliferatie van (zieke) B-cellen.

*Bijzonderheden:*

Acalabrutinib is geregistreerd voor verschillende indicaties in chronische lymfatische leukemie (CLL) en voor mantelcellymfoom (MCL). Op 28 augustus 2020 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport acalabrutinib in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst. Consequentie van de toepassing van de sluis is dat de verstrekking van acalabrutinib ook voor eventuele toekomstige indicaties niet zonder meer deel kan uitmaken van het basispakket. Daarom wordt de verstrekking van acalabrutinib in het kader van de behandeling van kanker uitgesloten van het basispakket<sup>[2]</sup>. Op 2 mei 2025 heeft de Europese Commissie een handelsvergunning afgegeven voor acalabrutinib bij de behandeling van patiënten met r/r MCL die niet eerder met een BTK-remmer zijn behandeld.

\* Acalabrutinib is geregistreerd voor meerdere indicaties. Zie de Budgetimpactanalyse voor de overige geregistreerde indicaties.

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Mantelcellymfoom (MCL) is een vorm van lymfeklierkanker en behoort tot de groep van de non-Hodgkin lymfomen. Non-Hodgkin lymfomen bestaan uit een heterogene groep van hematologische tumoren die vooral ontstaan in B-cellen (en in mindere mate in T cellen en natural killer-cellen). MCL ontstaat wanneer B-cellen in de buitenste rand van het lymfeklierfollikel (de mantelzone) maligne transformeren. De getransformeerde B-cellen groeien door in een ongecontroleerde manier, resulterend in een accumulatie van lymfoomcellen. Deze MCL-cellen kunnen zich vervolgens verspreiden via het lymfestelsel en het bloed naar andere lymfeklieren of weefsels, zoals het beenmerg, de milt en het gastro-intestinale stelsel<sup>[3-5]</sup>.

### 1.2.2 Symptomen en ernst

MCL presenteert zich meestal als een nodale ziekte (vergrootte lymfeklieren) met splenomegalie (vergrootte milt) en beenmergbetrokkenheid. Daarnaast kan er sprake zijn van extranodale betrokkenheid, bijvoorbeeld in het gastro-intestinale stelsel. Een klein deel van de patiënten heeft geen nodale ziekte, maar alleen splenomegalie met beenmerg- en bloedbetrokkenheid. Ook kan er sprake zijn van een indolent verlopend MCL<sup>[4]</sup>. Concrete symptomen van MCL zijn bloedingen (tandvlees, neus) koorts, nachtzweeten, afvallen en opgezette lymfeklieren (bultjes in de hals, nek, lies, oksel etc.)<sup>[4]</sup>.

De prognose van MCL is variabel, met een hoge kans op het ontwikkelen van een recidief<sup>[5]</sup>. De 5-jaarsoverleving van patiënten met mantelcellymfoom is de afgelopen jaren toegenomen. Bij patiënten onder 65 jaar is deze ongeveer 90% terwijl deze voor patiënten van 65 tot en met 74 jaar op ongeveer 65% ligt. Voor patiënten van 75 jaar en ouder ligt de 5-jaarsoverleving op ongeveer 48%. De overleving neemt dus af bij patiënten met een hogere leeftijd bij diagnose<sup>[3]</sup>.

Bij mensen met mantelcellymfoom die geen autologe stamceltransplantatie hebben gekregen, maar wel de onderhoudsbehandeling met rituximab, is de ziekte na 5 jaar bij ongeveer 50 procent nog niet teruggekomen. Van hen is nog ongeveer 70 procent in leven<sup>[4]</sup>.

### 1.2.3 Prevalentie en incidentie

MCL is een zeldzame vorm van kanker en vormt ongeveer 5-7% van alle Non-Hodgkin lymfomen<sup>[5]</sup>. In 2024 werden er 222 nieuwe patiënten gediagnosticeerd. Dit getal is gebaseerd op basis van voorlopige cijfers van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR)<sup>[3]</sup>. MCL komt vaker voor bij mannen (74%) dan bij vrouwen (26%). Bijna 70% van de patiënten met MCL is ouder dan 65 jaar bij diagnose. De mediane leeftijd bij diagnose is 71 jaar. Belangrijk om hierbij te noemen is dat deze data gaan over MCL in het algemeen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het aantal patiënten die recidiverende ziekte of refractaire MCL hebben maar zoals beschreven in [1.2.2 Symptomen en ernst] is de kans op het ontwikkelen van een recidief hoog.

### 1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Deze beoordeling vindt plaats binnen de Nederlandse context. Voor de beschrijving van de huidige standaardbehandeling in de Nederlandse dagelijkse praktijk wordt daarom in eerste instantie gekeken naar de richtlijnen, standaarden en standpunten die door de Nederlandse beroepsgroep worden gedragen. In sommige gevallen verwijst de Nederlandse beroepsgroep naar en handelt (ook) conform de Europese of internationale richtlijnen en standaarden. Deze informatie wordt dan tevens beschreven en meegewogen voor het in kaart brengen van de behandelpraktijk.

De behandeling van recidiverend en refractair MCL (r/r MCL) wordt beschreven in de Nederlandse richtlijn 'Mantelcellymfoom' van Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) en dateert uit 2017<sup>[6]</sup>. Bij recidive kan een andere vorm van chemo-immunotherapie worden gegeven, eventueel bij een respons gevolgd door allogene stamceltransplantatie voor fitte patiënten (allo-SCT). Bij patiënten die refractair zijn op chemo-immunotherapie kan behandeling met ibrutinib ingezet worden. Voor de derde lijn en later wordt

er geen specifiek behandeladvies gegeven in de richtlijn. Mogelijke behandelopties die in de richtlijn worden genoemd zijn: R-CHOP (indien niet eerder gegeven), cytarabine (bijvoorbeeld R-DHAP), lenalidomide, bortezomib (off-label), temsirolimus of chloorambucil (voor zwakke patiënten; off-label). In de praktijk zal de arts per patiënt een keuze maken op basis van fitheid, respons op eerdere therapieën en contra-indicaties. Ook in de *ESMO Clinical Practice Guideline: Lymphoma* wordt behandeling met een BTK-remmer aanbevolen als standaard na behandeling met chemo-immunotherapie in de eerste lijn<sup>[7]</sup>.

#### *Plaatsbepaling van de behandeling*

Acalabrutinib is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met r/r MCL die niet eerder met een BTK-remmer zijn behandeld. Volgens de beroepsgroep is bij recidief na eerstelijnsbehandeling met chemo-immunotherapie de behandeling met covalente BTK-remmers (tot progressie of intolerantie) de eerste keus. Dit wordt ondersteund door de Europese richtlijn voor lymfomen<sup>[7]</sup>, waarin onder andere ibrutinib en acalabrutinib worden aanbevolen zonder voorkeur. In Nederland wordt op dit moment ibrutinib ingezet en zal daarom de vergelijkende behandeling zijn in deze beoordeling<sup>[6, 7]</sup>.

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voltoet acalabrutinib (Calquence®) bij recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

| PICO                     |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patiëntenpopulatie       | Patiënten met recidiverend of refractair (r/r) mantelcellymfoom (MCL) die niet eerder met een BTK-remmer zijn behandeld.                                                                                                                                                      |
| Interventie              | acalabrutinib                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Controle-interventie     | ibrutinib                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Cruciale uitkomsten      | <u>Gunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Overleving</li><li>- Kwaliteit van leven</li></ul><br><u>Ongunstige effecten</u> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ernstige ongunstige effecten</li><li>- Stakers wegens ongunstige effecten</li></ul> |
| Relevante follow-up duur | De 24-maanden algehele overleving bij patiënten met r/r MCL die werden behandeld met ibrutinib in de PCYC-1104-CA studie was 47%. Het Zorginstituut gaat daarom uit van een minimale gewenste follow-up duur van 2 jaar.                                                      |

#### 2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, gecontroleerde, geblindeerde studieopzet wenselijk en haalbaar is. De registratiehouder heeft een dergelijke studieopzet echter nagelaten. Het Zorginstituut heeft eerder een gelijke waarde geconcludeerd voor acalabrutinib en ibrutinib op basis van (o.a.) een directe gerandomiseerde en gecontroleerde klinische studie in CLL<sup>[8]</sup>. Op basis van het werkingsmechanisme verwacht het Zorginstituut geen verschil in effectiviteit tussen beide geneesmiddelen. Voor de indicatie MCL wordt geen beter passend bewijs meer verwacht. Het Zorginstituut accepteert daarom het huidige beschikbare bewijs als onderbouwing voor gelijke waarde in MCL.

#### 2.1.3 Uitkomstmaten

##### Overleving

Een cruciale uitkomstmaat voor effectiviteit van acalabrutinib is de overleving. Hiervoor kan algehele overleving (OS) worden gemeten.

Klinische relevantiegrens:

Consistent met eerdere beoordelingen van het Zorginstituut in de hemato-oncologie is gekozen om PASKWIL-criteria voor de palliatieve behandeling solide tumoren te hanteren als klinische relevantiegrens<sup>[9, 10]</sup>. De uiteindelijk gehanteerde klinische relevantiegrens hangt af van de mediane OS in de controlegroep. In de PICO tabel staat beschreven dat de mediane overleving in de betreffende patiënten meer dan 12 maanden betreft, daarom wordt de volgende klinische relevantiegrens aangehouden: Voor de winst op OS geldt een absoluut effect van meer dan 16

weken en een relatief effect van een HR lager dan 0,7, of een toename van 3 jaar OS-winst van  $\geq 10\%$  (mits  $>20\%$  van de patiënten in de interventiegroep na 3 jaar nog in leven is).

#### Kwaliteit van leven

Het Zorginstituut beschouwt kwaliteit van leven als een cruciale uitkomst. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf domeinen (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). 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).

Klinische relevantiegrens: Elk instrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. De minimally clinically important difference (MCID) voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores en 0,07 voor EQ-5D(-5L) VAS scores ( $\geq 7$  punten).<sup>[11]</sup> De MCID voor de EORTC QLQ-C30 bedraagt een verschil van  $\geq 10$  punten.<sup>[12]</sup> Een langere instandhouding van kwaliteit van leven kan tevens als klinisch relevant worden beschouwd.

#### Ongunstige effecten

Voor de weging van de ongunstige effecten worden de incidentie van ernstige ongunstige effecten (*serious adverse events*) en het percentage stakers wegens ongunstige effecten beschouwd als cruciale uitkomstmaten. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de meest frequent voorkomende (ernstige) ongunstige effecten die kunnen optreden bij acalabrutinib en de vergelijkende behandeling.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

## 2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in januari 2026 een literatuursearch gedaan naar publicaties over acalabrutinib en ibrutinib bij recidiverend of refractair mantelcellymfoom. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) 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.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek
- Meta-analyses en systemische reviews
- Observatieonderzoek
- Engelstalige artikelen

De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Beschouwende artikelen (expert opinies, niet-systematische reviews)

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 213 referenties, waarvan 4 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria.

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

De werkzaamheid en veiligheid van acalabrutinib is onderzocht in de enkelarmige fase 2 studie ACE-LY-004 (n=124) bij volwassenen met MCL die relapse ondervonden na 1 of meer (maar niet meer dan 5) eerdere behandelingen. Het primaire eindpunt van de studie was objectieve respons ratio (ORR), welke werd geanalyseerd na inclusie en behandeling van alle 124 patiënten met een mediane opvolgtijd van 15,2 maanden<sup>[13]</sup>. Een long-term follow-up van 26 maanden en een afsluitende analyse na een follow-up van 38 maanden zijn vervolgens apart gepubliceerd<sup>[14, 15]</sup>. Andere relevante uitkomsten die zijn geanalyseerd waren OS, PFS en ongunstige effecten.

De werkzaamheid en veiligheid van ibrutinib onderzocht in de gerandomiseerde, open label fase 3 studie MCL3001 RAY (n(ibrutinib)=139)<sup>[16]</sup>, en in de enkelarmige fase 2 studies PCYC-1104 (n=111)<sup>[17]</sup> en MCL2001 SPARK (n=120)<sup>[18]</sup> bij volwassenen met r/r MCL. De primaire eindpunten van de studies waren PFS voor RAY en ORR voor PCYC-1104 en SPARK. Andere relevante uitkomsten die zijn geanalyseerd waren OS en ongunstige effecten. Er zijn verschillende, gepoolde analyses (n=370) van deze studies uitgevoerd en gepubliceerd waarvan de meest recente in 2022, met een follow-up tot 9,7 jaar<sup>[19-21]</sup>.

Er is geen direct vergelijkende studie van behandeling met acalabrutinib in vergelijking met ibrutinib uitgevoerd. Om de claim van gelijke waarde van acalabrutinib met ibrutinib te beoordelen is in dit rapport een naïeve indirecte vergelijking uitgevoerd van acalabrutinib en ibrutinib. Voor deze indirecte vergelijking kan slechts gebruik worden gemaakt van de losse armen uit de studies, een zogenaamde ongeankerde indirecte vergelijking, omdat acalabrutinib niet in een RCT is onderzocht. Dit brengt een risico op introductie van verschillen in bekende en onbekende variabelen waardoor onzekerheid kan zijn over de uitkomsten. Een opvallend verschil in basiskkenmerken is dat patiënten die zijn behandeld met acalabrutinib minder vaak een hoog risicoprofiel hebben (17%) in vergelijking met de patiënten die zijn behandeld met ibrutinib (32%) op basis van simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (sMIPI) risicobeoordeling. In de literatuur zijn twee MAIC's gevonden waarin is gecorrigeerd voor een aantal van de bekende variabelen zoals de sMIPI. Deze MAIC's verschillen van elkaar met betrekking tot opvolgtijd, variabelen voor matching, effectieve steekproefomvang (ESS), en uitkomsten.

De eerste MAIC had een opvolgtijd van ongeveer 2 jaar<sup>[22]</sup> (acalabrutinib 26 maanden<sup>[14]</sup>, ibrutinib gepoold 24 maanden). De individuele patiëntengegevens uit de studie voor acalabrutinib werd gematcht aan de gepoolde data van de genoemde studies voor ibrutinib aan de hand van de patiënt-karakteristieke basiskkenmerken leeftijd, geslacht, etniciteit, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, sMIPI, tumormassa, Ann Arbor staging, refractaire ziekte, lactaat dehydrogenase (LDH) concentratie, extranodale ziekte, beenmergbetrokkenheid, en het aantal voorgaande behandelingen. Na matching van deze kenmerken bleven er van de 123 beschikbare patiënten 45 over (37%) om mee te nemen in de vergelijking. Voor ibrutinib waren in de drie studies in totaal 370 patiënten beschikbaar. Relevante uitkomsten die zijn geanalyseerd zijn ORR, PFS en OS. Kwaliteit van leven is in deze studies niet vergeleken omdat deze gegevens niet zijn onderzocht in alle individuele studies. Deze MAIC corrigeert voor een breed scala aan basiskkenmerken waardoor er sprake is van een goede vergelijking van de effecten van acalabrutinib en ibrutinib. Het aantal patiënten



behandeld met acalabrutinib is door de correctie beperkt. Hierdoor worden de resultaten van een kleine groep uitvergroot en daarmee de onzekerheid van de resultaten. Het Zorginstituut oordeelt dat deze MAIC bruikbaar is voor deze beoordeling.

De tweede MAIC had een opvolgtijd van ruim 3 jaar<sup>[23]</sup> (acalabrutinib 38 maanden, ibrutinib gepoold 41 maanden<sup>[20]</sup>). Om de omvang van het aantal patiënten in de vergelijking te behouden is enkel gematcht op de meeste relevante, prognostische variabelen op basis van literatuur, klinisch oordeel of statistische associatie met PFS op basis van univariate en multivariate regressieanalyse van de studiedata. De individuele patiëntendata voor acalabrutinib werd gematcht aan de patiëntkarakteristieken sMIPI, tumormassa, lactaat dehydrogenase (LDH) concentratie, het aantal voorgaande behandelingen, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status en de blastoid histologie (deze was in de eerdere MAIC niet beschikbaar). Na matching van deze kenmerken bleven er van de 122 beschikbare patiënten 73 over (60%) om mee te nemen in de vergelijking. Voor ibrutinib waren in de drie studies in totaal 370 patiënten beschikbaar. Relevante uitkomsten die zijn geanalyseerd zijn PFS en OS. Kwaliteit van leven is in deze studies niet vergeleken omdat deze gegevens niet zijn onderzocht in alle individuele studies. Omdat is gecorrigeerd voor een beperkter aantal basiskkenmerken van de patiëntengroepen is het aantal patiënten behandeld met acalabrutinib in deze MAIC groter. Dit komt ten goede aan het statistisch onderscheidingsvermogen (power). De onderbouwde keuze voor de te corrigeren basiskkenmerken op basis van klinisch oordeel en statistische associatie met PFS geeft vertrouwen in deze vergelijking. Het Zorginstituut oordeelt dat ook deze MAIC bruikbaar is voor deze beoordeling.

### 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.

#### Overleving

Uit de finale analyse van de klinische studie voor acalabrutinib bleek na een mediane follow-up van 38,1 maanden een mediane OS van 59,2 maanden (95% BI van 36,5 tot NB). In de klinische studies PCYC-1104, SPARK en RAY was na een mediane follow-up van 15,5 maanden, 14,9 maanden en 20 maanden de mediane OS bij behandeling met ibrutinib 22,5 maanden, 25,4 maanden, en nog niet bereikt<sup>[21]</sup>. Uit de meest recente gepoolde analyse voor ibrutinib bleek na mediane follow-up van 9,7 jaar een mediane OS van 26,7 maanden (95% BI van 22,5 tot 38,4). Er is sprake van een verschil in mediane OS van +32,5 maanden voor acalabrutinib in vergelijking met ibrutinib, maar de betrouwbaarheidsintervallen overlappen elkaar. Dit verschil dient met veel voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden gezien de verschillen in o.a. fitheid van de patiënten.

In de MAIC met een opvolgtijd van ~2 jaar blijkt ná matching een HR van 0,76 (95% BI van 0,47 tot 1,23) voor behandeling met acalabrutinib in vergelijking met ibrutinib. In de MAIC met een opvolgtijd van ruim 3 jaar was vóór matching de HR voor OS 0,67 (95% BI van 0,49 tot 0,90). Na matching werd de HR voor OS berekend op 0,87 (95% BI van 0,64 tot 1,17). De kans op overleving was hoger na behandeling met acalabrutinib in vergelijking met ibrutinib. De mediane OS voor acalabrutinib was 36,5 maanden in vergelijking met 27,9 maanden voor ibrutinib. Een verschil van +8,6 maanden voor behandeling met acalabrutinib. De uitkomsten van de naïeve indirecte vergelijking (+32,5 maanden) en de MAIC (+8,6 maanden) verschillen aanzienlijk van elkaar.

Ondanks deze verschillen in uitkomsten acht het Zorginstituut op basis van deze gegevens met voldoende zekerheid te kunnen concluderen dat behandeling met acalabrutinib niet resulteert in een lagere kans op overleving en tevens niet resulteert in een verminderde mediane overleving in vergelijking met ibrutinib. Het Zorginstituut concludeert op basis van deze studies dat het effect van acalabrutinib en ibrutinib op overleving ten minste vergelijkbaar is.

### Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven is niet gemeten in alle onderliggende klinische studies waardoor deze niet kan worden meegenomen in de vergelijkingen voor deze beoordeling.

#### *3.3.1 Overige overwegingen*

##### Ziekteprogressie

Ziekteprogressie gemeten met PFS was een primair eindpunt voor de fase III RAY klinische studie voor ibrutinib en was een secundaire uitkomstmaat in de overige studies. Het Zorginstituut beschouwt PFS enkel als een mogelijke surrogaat uitkomstmaat voor overleving maar niet als een zelfstandige uitkomstmaat. Omdat er voldoende vertrouwen is in de overlevingsuitkomsten, is PFS niet in overweging genomen als surrogaat uitkomstmaat voor overleving. De beroepsgroep heeft aangegeven dat zij PFS wel een belangrijke uitkomstmaat vindt bij mantelcellymfoom vanwege de slechte prognose van patiënten bij ziekteprogressie. Daarom hebben we voor deze beoordeling PFS meegewogen als overige overweging.

Uit de finale analyse van de klinische studie voor acalabrutinib bleek na een mediane follow-up van 38,1 maanden een mediane PFS van 22,0 maanden (95% BI van 16,6 tot 33,3). In de klinische studies PCYC-1104, SPARK en RAY voor ibrutinib was na een mediane follow-up van 15,5 maanden, 14,9 maanden en 20 maanden de mediane PFS bij behandeling met ibrutinib 13,9 maanden, 10,5 maanden, en 14,6 maanden<sup>[21]</sup>. Uit de meest recente gepoolde analyse voor ibrutinib bleek een mediane PFS van 12,5 maanden (95% BI van 9,8 tot 16,6). De naïeve indirecte vergelijking suggereert een verbetering van progressievrije overleving van +9,5 maanden door behandeling met acalabrutinib in vergelijking met ibrutinib.

In de MAIC met een opvolgtijd van ~2 jaar blijkt ná matching een HR van 0,84 (95% BI van 0,61 tot 1,15) voor behandeling met acalabrutinib in vergelijking met ibrutinib. De mediane PFS voor acalabrutinib was in deze vergelijking 19,5 maanden in vergelijking met 12,8 maanden voor ibrutinib. De MAIC rapporteert een toename van de PFS van +6,7 maanden na behandeling met acalabrutinib. In deze vergelijking was de mediane progressievrije overleving niet slechter na behandeling met acalabrutinib in vergelijking met ibrutinib.

In de MAIC met een opvolgtijd van ruim 3 jaar was na matching de HR voor PFS berekend op 0,92 (95% BI van 0,74 tot 1,15). Ook uit deze MAIC blijkt geen verschil in progressievrije overleving tussen behandeling met acalabrutinib en met ibrutinib. De mediane PFS voor acalabrutinib was 17,8 maanden in vergelijking met 12,8 maanden voor ibrutinib. De MAIC rapporteert een toename van de PFS van +5 maanden na behandeling met acalabrutinib.

Uit de naïeve indirecte vergelijking en de MAIC's blijkt dat behandeling met acalabrutinib niet resulteert in een lagere kans op progressievrije overleving en tevens niet resulteert in een verminderde mediane progressievrije overleving in vergelijking met ibrutinib. Het Zorginstituut concludeert op basis van deze studies dat het effect van acalabrutinib en ibrutinib op progressievrije overleving ten minste vergelijkbaar is.

##### Tumor respons

De objectieve respons ratio (ORR, som van de complete respons (CR) en de partiële respons (PR)) was een (gedeelde) primair eindpunt voor de meeste studies (behalve voor RAY) waarin de effectiviteit en veiligheid van zowel acalabrutinib als van ibrutinib werden onderzocht. De objectieve respons ratio is in de MAIC met een follow-up van ~2 jaar ook gekozen als relevante uitkomstmaat voor analyse. In onderstaande tabel is de ORR naïef vergeleken en ook vergeleken in de MAIC met follow-up van ~2 jaar.

|                               |     | acalabrutinib    | ibrutinib        |
|-------------------------------|-----|------------------|------------------|
| Naïeve indirecte vergelijking | ORR | 101/124<br>81,5% | 258/370<br>69,7% |

|                       |     |                 |                  |
|-----------------------|-----|-----------------|------------------|
| MAIC<br>voor matching | ORR | 92/123<br>74,8% | 239/370<br>64,6% |
| MAIC<br>na matching   | ORR | 33/45<br>73,7%  | 239/370<br>64,6% |

Op basis van naïeve indirecte vergelijking lijkt de ORR zowel voor als na matching van de patiëntgegevens hoger te liggen bij de behandeling met acalabrutinib in vergelijking met ibrutinib. Het Zorginstituut concludeert daarom dat het effect van acalabrutinib en ibrutinib op tumorrespons op basis van deze studies ten minste vergelijkbaar is.

### 3.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van beide geneesmiddelen zijn vrijwel vergelijkbaar. De voornaamste bijwerkingen van acalabrutinib en ibrutinib zijn in onderstaande tabel weergegeven.

Meest voorkomende bijwerkingen ( $\geq 20\%$ ) volgens de SMPCs:

| ibrutinib                         | acalabrutinib         |
|-----------------------------------|-----------------------|
| bovenste luchtweginfectie         | infectie              |
|                                   |                       |
| diarree                           | diarree               |
|                                   | hoofdpijn             |
| neutropenie                       |                       |
| musculoskeletale pijn             | musculoskeletale pijn |
| bloedingen (zoals blauwe plekken) | blauwe plekken        |
|                                   | hoest                 |
| huiduitslag                       | huiduitslag           |
| misselijkheid                     | misselijkheid         |
| trombocytopenie                   |                       |
| gewrichtspijn                     | gewrichtspijn         |
|                                   | vermoeidheid          |

De incidentie van ernstige ongunstige effecten en van stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten zijn gepubliceerd in de finale analyse van acalabrutinib<sup>[15]</sup> en in de meest recente, gepoolde analyse van de drie onderliggende studies PCYC-1104, RAY en SPARK voor ibrutinib<sup>[20]</sup>. De naïeve indirecte vergelijking suggereert dat behandeling met acalabrutinib niet resulteert in meer ernstige ongunstige effecten en ook niet resulteert in meer stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. Hierbij moet opgemerkt worden dat de mediane opvolgtijd van acalabrutinib 38,1 maanden was terwijl de mediane opvolgtijd van ibrutinib langer was. In de voorlaatste, gepoolde analyse van ibrutinib was de mediane opvolgtijd al 41,4 maanden<sup>[20]</sup> met een maximale opvolgtijd van 6,5 jaar terwijl in de meest recente, gepoolde analyse van ibrutinib de maximale opvolgtijd was opgelopen tot 9,7 jaar. De mediane opvolgtijd was echter niet gegeven. De langere opvolgtijd kan het beeld van ongunstige effecten vertekenen.

|                                            | acalabrutinib     | ibrutinib          |
|--------------------------------------------|-------------------|--------------------|
| ernstige ongunstige effecten               | 50%<br>(62/124)   | 65,1%<br>(241/370) |
| stakers als gevolg van ongunstige effecten | 12,1%<br>(15/124) | 10,3%<br>(38/370)  |

### 3.4.1 Overige overwegingen

Uit de MAIC na ruim 3 jaar follow-up blijkt dat incidentie van geselecteerde graad  $\geq 3$  ongunstige effecten (neutropenie, trombocytopenie, pneumonie, anemie, atriumfibrilleren en hypertensie) lager was na behandeling met acalabrutinib in vergelijking met ibrutinib. Dit verschil was statistisch significant voor trombocytopenie en voor atriumfibrilleren.

Het Zorginstituut heeft in een eerdere beoordeling voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) tevens een gelijke waarde voor acalabrutinib en ibrutinib geconcludeerd. Uit deze beoordeling kwam tevens naar voren dat acalabrutinib statistisch significant minder bijwerkingen heeft dan ibrutinib, m.n. minder atriumfibrillatie, hypertensie en bloedingsneiging<sup>[8]</sup>. Er zijn geen redenen om aan te nemen dat het bijwerkingen profiel bij MCL anders is dan bij CLL.

## 3.5 Ervaring

De ervaring met acalabrutinib is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Ervaring met acalabrutinib vergeleken met ibrutinib

|                                                                                                                                             | acalabrutinib | ibrutinib |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------|
| <i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt;100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i> |               |           |
| <i>voldoende: <math>\geq 3</math> jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>                                   | X (2020)      | X (2014)  |
| <i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>                                                                                                       |               |           |

## 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC<sup>[1]</sup>. Acalabrutinib is wat breder toepasbaar dan ibrutinib. Er zijn relevante verschillen in contra-indicaties en het gebruik bij specifieke patiëntpopulaties. Voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie is de aanbevolen dosering van ibrutinib 280 mg per dag. Voor patiënten met een matig ernstige leverinsufficiëntie is de aanbevolen dosis ibrutinib 140 mg per dag. 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.

## 3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van acalabrutinib is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Gebruiksgemak van acalabrutinib vergeleken met ibrutinib

|                       | acalabrutinib              | ibrutinib                        |
|-----------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Toedieningswijze      | oraal                      | oraal                            |
| Toedieningsfrequentie | 2x daags 100 mg (1 tablet) | 1x daags 560 mg (1-4 tabletten*) |

\*SMPC stelt dat de dosering 4x tabletten van 140 mg is. Er zijn volgens de Geneesmiddeleninformatiebank ook tabletten beschikbaar van 280 mg, 420 mg en 560 mg ibrutinib.

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

#### 4.1.1 *Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder*

Acalabrutinib als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom die niet eerder met een BTK-remmer zijn behandeld.

Het gebruik van acalabrutinib wordt voorzien zoals het gebruik van ibrutinib, de vergelijkende behandeling van acalabrutinib in dit rapport. Deze geneesmiddelen kunnen gebruikt worden bij behandeling van r/r mantelcellymfoom in de 2<sup>e</sup> lijn.

De registratiehouder claimt een gelijke waarde van acalabrutinib ten opzichte van ibrutinib bij de behandeling van volwassen patiënten met r/r MCL die niet eerder met een BTK-remmer zijn behandeld.

#### 4.1.2 *Werkingsmechanisme*

Zowel acalabrutinib als ibrutinib zijn irreversibele Bruton's tyrosinekinase (BTK)-remmers en hebben dus een vergelijkbaar werkingsmechanisme. In andere indicaties is reeds een gelijke waarde geconcludeerd van beide middelen. Er is geen aanleiding om te vermoeden dat de werking van deze geneesmiddelen verschilt in bepaalde patiëntenpopulaties.

#### 4.1.3 *Passend onderzoek argumenten*

Een directe vergelijking van acalabrutinib en ibrutinib wordt haalbaar en wenselijk geacht. Omdat geen passender bewijs wordt verwacht neemt het Zorginstituut het beschikbare bewijs in overweging. In afwezigheid van een directe vergelijking is een ongeankerde naïeve indirecte vergelijking uitgevoerd. Deze vergelijking brengt onzekerheid met zich mee als gevolg van mogelijke verschillen in bekende onbekende variabelen (confounding factors) tussen de vergeleken patiëntengroepen.

Om te corrigeren voor een aantal verschillen in deze mogelijk verstorende variabelen, zijn twee matching-adjusted indirect comparisons (MAIC's) van individuele patiëntengegevens uitgevoerd waarbij een aantal bekende basiskkenmerken van de vergeleken patiëntengroepen zijn uitgebalanceerd. Omdat er geen uitspraak gedaan kan worden over eventuele verschillen in onbekende variabelen, zal er altijd enige onzekerheid blijven over de vergelijking van de resultaten.

Uit bestudering van de basiskkenmerken bleek een belangrijk verschil in het aantal patiënten met een hoge risicobeoordeling op basis van sMIPI tussen beide patiëntengroepen. In beide MAIC's is ook gecorrigeerd voor dit basiskkenmerk, waardoor er minder onzekerheid is over de vergelijking van de resultaten.

Over ibrutinib zijn geen gegevens over de kwaliteit van leven beschikbaar ter vergelijking, waardoor deze uitkomst niet meegewogen kan worden in deze beoordeling.

#### 4.1.4 *Medische argumenten*

Acalabrutinib is reeds geregistreerd voor vergelijkbare indicaties als ibrutinib.

Bij het optreden van bijwerkingen kan het wenselijk zijn als er een alternatieve BTK remmer beschikbaar is om te kunnen wisselen.

Voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie en een matig ernstige leverinsufficiëntie is de aanbevolen dosis ibrutinib verlaagd. 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.

#### 4.1.5 Effectiviteitsargumenten

Op basis van de naïeve indirecte vergelijking en de MAIC's lijkt de behandeling met acalabrutinib niet in een lagere kans op overleving en in een verminderde mediane overleving te resulteren in vergelijking met ibrutinib. De kwaliteit van leven is niet gemeten in alle onderliggende klinische studies waardoor deze niet kan worden meegenomen in de vergelijkingen voor deze beoordeling. Op basis van de naïeve indirecte vergelijking en de MAIC's lijkt de behandeling met acalabrutinib niet in een lagere kans op ziekteprogressie en in een verminderde mediane progressievrije overleving te resulteren in vergelijking met ibrutinib.

Er is sprake van een aanzienlijk verschil in mediane overlevingswinst door acalabrutinib in vergelijking met ibrutinib tussen de naïeve indirecte vergelijking (+32,5 maanden) en de MAIC (+8,6 maanden). Dit verschil in effect kan het gevolg zijn van het lagere aandeel patiënten met een hoge sMPII risicobeoordeling van de patiënten behandeld met acalabrutinib (17%) in vergelijking met de patiënten behandeld met ibrutinib (32%). In de MAIC wordt voor deze onbalans in basiskkenmerken gecorrigeerd waardoor het verschil in overleving tussen acalabrutinib en ibrutinib afneemt. Dit verschil in effect is volgens het Zorginstituut verklaarbaar waardoor dit niet leidt tot meer onzekerheid over de resultaten.

Het bijwerkingenprofiel van acalabrutinib en ibrutinib zijn vrijwel gelijk. De naïeve indirecte vergelijking suggereert dat behandeling met acalabrutinib niet resulteert in meer ernstige ongunstige effecten en ook niet resulteert in meer stakers van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. Op basis van de MAIC na 3 jaar follow-up lijkt de incidentie van geselecteerde graad  $\geq 3$  ongunstige effecten (neutropenie, trombocytopenie, pneumonie, anemie, atriumfibrilleren en hypertensie) lager te zijn na behandeling met acalabrutinib in vergelijking met ibrutinib. Dit verschil was statistisch significant voor trombocytopenie en voor atriumfibrilleren. Het Zorginstituut heeft in een eerdere beoordeling voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL) tevens een gelijke waarde voor acalabrutinib en ibrutinib geconcludeerd. Uit deze beoordeling kwam tevens naar voren dat acalabrutinib statistisch significant minder bijwerkingen heeft dan ibrutinib, m.n. minder atriumfibrillatie, hypertensie en bloedingsneiging<sup>[8]</sup>. Er zijn geen redenen om aan te nemen dat het bijwerkingen profiel bij MCL anders is dan bij CLL.

Het Zorginstituut concludeert op basis van de resultaten dat het effect van acalabrutinib en ibrutinib op gunstige effecten en ongunstige effecten ten minste vergelijkbaar is.

Er zijn volgens het Zorginstituut geen onverklaarbare verschillen in uitkomsten tussen de naïeve indirecte vergelijking en de twee MAIC's waardoor er meer onzekerheid zou kunnen ontstaan over de relatieve effectiviteit. De resultaten in de verschillende vergelijkingen waren consistent.

#### 4.1.6 Afweging relevante aspecten

Acalabrutinib heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme en is reeds geregistreerd en vergoed voor vergelijkbare indicaties als ibrutinib. De beschikbaarheid van alternatieve keuzes voor de behandeling van mantelcellymfoom wordt wenselijk geacht. Hoewel een directe vergelijking mogelijk en wenselijk was, verwacht het Zorginstituut niet dat deze nog beschikbaar komt. Omdat geen passender bewijs wordt verwacht neemt het Zorginstituut het beschikbare bewijs in overweging. Uit de naïeve indirecte vergelijking van effectiviteit blijkt dat de gunstige en ongunstige effecten van acalabrutinib ten minste vergelijkbaar zijn ten opzichte van ibrutinib. Het bijwerkingenprofiel van acalabrutinib is vergelijkbaar met dat van ibrutinib en er zijn slechts beperkte verschillen in de toepasbaarheid. Een naïeve indirecte vergelijking geeft onzekerheid over de gevonden resultaten. Een correct uitgevoerde MAIC kan de onzekerheid over de resultaten verminderen omdat er balanceren van basiskkenmerken van de te vergelijken patiëntengroepen plaats vindt. Uit de beschikbare MAIC's blijkt tevens dat de gunstige en ongunstige effecten van acalabrutinib ten minste vergelijkbaar zijn ten opzichte van ibrutinib. De combinatie van de naïeve indirecte vergelijking en de twee MAIC's met aanvullende studieopzet en verschillende looptijden voor data-analyse geven consistente uitkomsten. Ondanks het feit dat het Zorginstituut een direct vergelijkende studie van acalabrutinib vs. ibrutinib als haalbaar

acht, wordt dit indirecte bewijs als voldoende geacht om een gelijke waarde te kunnen toetsen. Ondanks onzekerheden die voortkomen uit de indirecte vergelijking en het gebruik van MAIC's voor de beoordeling van effectiviteit en veiligheid, concludeert het Zorginstituut dat er geen aanwijzingen zijn dat acalabrutinib minder effectief is dan ibrutinib en dat er tevens geen aanwijzingen zijn dat acalabrutinib minder veilig is dan ibrutinib. Het Zorginstituut concludeert op basis van deze argumenten dat er sprake is van een gelijke waarde van acalabrutinib ten opzichte van ibrutinib.

## 4.2 Eindconclusie

Acalabrutinib voldoet wel aan de stand van de wetenschap en praktijk bij recidiverend of refractair mantelcellymfoom (MCL). Het Zorginstituut concludeert op basis van de beschikbare data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van ibrutinib.



## 5 Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

NVT

### 5.2 Nieuw advies

Acalabrutinib als monotherapie kan worden toegepast bij volwassenen met recidiverend of refractair mantelcellymfoom, die niet eerder zijn behandeld met een BTK (Bruton's tyrosine kinase)-remmer. Acalabrutinib heeft voor deze indicatie een gelijke waarde ten opzichte van ibrutinib monotherapie.

# Bijlage 1: Zoekstrategie

## **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is uitgevoerd in de Cochrane Library en in PubMed in januari 2026 met de volgende zoektermen in de titel van artikelen:

Cochrane Library:

(acalabrutinib):ti,ab,kw AND (ibrutinib):ti,ab,kw

Pubmed:

((acalabrutinib[Title/Abstract]) AND (ibrutinib[Title/Abstract])) AND (mantle-cell lymphoma[Title/Abstract])

Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review

## Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

| Eerste auteur, jaar van publicatie | Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur                                  | Aantal patiënten                                                                                              | Patiëntkenmerken                                                                                             | Interventie en vergelijking de behandeling                               | Relevante uitkomstmaten                 | Commentaar, risk of bias |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------|
| Dreyling, 2022 <sup>[19]</sup>     | Gepoolde data van 1 fase III en 2 fase II. Follow-up tot 9,7 jaar             | N=370 patiënten behandeld met ibrutinib                                                                       | r/r MCL                                                                                                      | Interventie : ibrutinib                                                  | ORR<br>OS<br>PFS<br>veiligheid          |                          |
| Gouill, 2023 <sup>[15]</sup>       | Fase II follow-up 38,1 maanden                                                | N=124 patiënten                                                                                               | r/r MCL met 1 of meer (maar niet meer dan 5) eerdere behandelingen                                           | Interventie : acalabrutinib                                              | ORR<br>OS<br>PFS                        |                          |
| Telford, 2019 <sup>[22]</sup>      | MAIC Follow-up: Acalabrutinib 26,3 maanden, Ibrutinib 24 maanden (gepooled)   | Acalabrutinib: Voor matching n=123, na matching n=45<br><br>Ibrutinib: Voor matching n=370, na matching n=370 | Acalabrutinib: r/r MCL met 1 of meer (maar niet meer dan 5) eerdere behandelingen.<br><br>Ibrutinib: r/r MCL | Interventie : Acalabrutinib<br><br>Vergelijken de behandeling: Ibrutinib | ORR<br>OS<br>PFS<br>Ongunstige effecten |                          |
| Cai, 2024 <sup>[23]</sup>          | MAIC Follow-up: Acalabrutinib 38,1 maanden, Ibrutinib 41,4 maanden (gepooled) | Acalabrutinib: Voor matching n=122, na matching n=73<br><br>Ibrutinib: Voor matching n=370, na matching n=370 | Acalabrutinib: r/r MCL met 1 of meer (maar niet meer dan 5) eerdere behandelingen.<br><br>Ibrutinib: r/r MCL | Interventie : Acalabrutinib<br><br>Vergelijken de behandeling: Ibrutinib | PFS<br>OS<br>Ongunstige effecten        |                          |

# Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

| Eerste auteur,<br>jaar van publicatie | Reden van exclusie |
|---------------------------------------|--------------------|
|                                       | NVT                |

# Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

| Organisatie, ref     | Datum | Titel                                                                   |
|----------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------|
| EMA <sup>[1]</sup>   | 2025  | Samenvatting van de productkenmerken acalabrutinib (Calquence®)         |
| EMA <sup>[5]</sup>   | 2025  | European Public Assessment Report (EPAR) acalabrutinib (Calquence®)     |
| EMA <sup>[24]</sup>  | 2025  | Samenvatting van de productkenmerken ibrutinib (Imbruvica®)             |
| EMA <sup>[25]</sup>  | 2014  | European Public Assessment Report (EPAR) ibrutnib (Imbruvica®)          |
| HOVON <sup>[6]</sup> | 2017  | Richtlijn Mantelcellymfoom                                              |
| ESMO <sup>[7]</sup>  | 2025  | ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up |

# Bijlage 5: Baseline tabel MAICs

MAIC met follow-up van ~2 jaar<sup>[22]</sup>:

| Characteristic            | Before Matching       |                   | P       | After Matching  |             |
|---------------------------|-----------------------|-------------------|---------|-----------------|-------------|
|                           | Acalabrutinib No. (%) | Ibrutinib No. (%) |         | Acalabrutinib % | Ibrutinib % |
|                           | (n = 123)             | (n = 370)         |         | (ESS = 45)      | (n = 370)   |
|                           | [A]                   | [B]               |         | [A]             | [B]         |
| Age ≥65 y                 | 79 (64.2)             | 231 (62.4)        | 0.80    | 62.4            | 62.4        |
| Male sex                  | 99 (80.5)             | 289 (78.1)        | 0.67    | 78.1            | 78.1        |
| White                     | 91 (74.0)             | 329 (88.9)        | <0.001* | 88.9            | 88.9        |
| ECOG 0–1                  | 114 (92.7)            | 346 (93.5)        | 0.91    | 93.5            | 93.5        |
| ECOG = 2                  | 8 (6.5)               | 23 (6.2)          | 0.99    | 6.2             | 6.2         |
| ECOG = 3                  | 1 (0.8)               | 1 (0.3)           | 0.44    | 0.3             | 0.3         |
| Low risk (sMIPI)          | 48 (39.0)             | 88 (23.8)         | <0.01*  | 23.8            | 23.8        |
| Intermediate risk (sMIPI) | 54 (43.9)             | 164 (44.3)        | 1.00    | 44.3            | 44.3        |
| High risk (sMIPI)         | 21 (17.1)             | 118 (31.9)        | <0.01*  | 31.9            | 31.9        |
| Tumor bulk <5 cm          | 77 (62.6)             | 189 (51.1)        | <0.05*  | 51.1            | 51.1        |
| High LDH concentration    | 33 (26.8)             | 199 (53.8)        | <0.001* | 53.8            | 53.8        |

|                             |           |            |         |      |      |
|-----------------------------|-----------|------------|---------|------|------|
| Extranodal disease          | 89 (72.4) | 215 (58.1) | <0.01*  | 58.1 | 58.1 |
| Bone marrow involvement     | 62 (50.4) | 169 (45.7) | 0.42    | 45.7 | 45.7 |
| 1 Previous cancer regimen   | 59 (48.0) | 99 (26.8)  | <0.001* | 26.8 | 26.8 |
| 2 Previous cancer regimens  | 37 (30.1) | 109 (29.5) | 0.99    | 29.5 | 29.5 |
| ≥3 Previous cancer regimens | 27 (22.0) | 162 (43.8) | <0.001* | 43.8 | 43.8 |

MAIC met follow-up van ~3 jaar<sup>[23]</sup>:

| Matched Variables       | Acalabrutinib<br>(pre-match)<br><br>N=122, n (%) | Acalabrutinib<br>(post-match)<br><br>ESS=73, % | Ibrutinib<br><br>N=370, % |
|-------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------|
| ECOG PS ≤1              | 113 (92.6)                                       | 94.0                                           | 94                        |
| Low sMIPI               | 48 (39.3)                                        | 24.0                                           | 24                        |
| Bulky disease ≥5 cm     | 46 (37.7)                                        | 49.0                                           | 49                        |
| High LDH <sup>a</sup>   | 32 (26.2)                                        | 55.0                                           | 55                        |
| Prior LoT >1            | 63 (51.6)                                        | 73.0                                           | 73                        |
| Blastoid histology      | 14 (11.5)                                        | 11.9                                           | 12                        |
| Unmatched Variables     | Acalabrutinib<br>(pre-match)                     | Acalabrutinib<br>(post-match)                  | Ibrutinib                 |
| Age <65 y               | 44 (36.1)                                        | 33.3                                           | 38                        |
| Male                    | 98 (80.3)                                        | 81.0                                           | 78                        |
| White race              | 90 (96.8)                                        | 94.5                                           | 89                        |
| Extranodal disease      | 87 (71.3)                                        | 75.7                                           | 58                        |
| Bone marrow involvement | 60 (49.2)                                        | 56.0                                           | 46                        |

## Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Door het Zorginstituut aangepaste versie van de Newcastle-Ottawa Scale voor het beoordelen van indirecte vergelijkingen. Elk genummerd item kan 1 ster krijgen. Bij het onderdeel 'Comparability' kunnen twee sterren toegewezen worden.

| Selection                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Rating |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1. Representativeness of the exposed cohort                                 | Het is goed denkbaar dat er verschillen in kenmerken zijn tussen de studiestudiepopulatie die is behandeld met acalabrutinib en de patiëntenpopulatie in Nederland. Om gelijke waarde vast te kunnen stellen is de gematchte informatie uit de MAIC's goed bruikbaar. Het Zorginstituut verwacht niet dat de relatieve effectiviteit van acalabrutinib en ibrutinib in de (gematchte) studiestudiepopulatie wezenlijk verschilt ten opzichte van de relatieve effectiviteit in de Nederlandse patiëntenpopulatie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | *      |
| 2. Selection of the non-exposed cohort                                      | De controlecohort is over het algemeen goed gebalanceerd met basiskarakteristieken. Wel heeft het cohort dat is behandeld meer laag risicopatiënten in vergelijking met ibrutinib op basis van sMIPI. Omdat er een naïeve indirecte vergelijking van acalabrutinib en ibrutinib is uitgevoerd, is er mogelijk sprake van onzekerheid door verschillen in bekende en onbekende variabelen tussen de interventiecohort en de controlecohort. In de MAIC's is gecorrigeerd voor een aantal bekende (prognostische) factoren zoals sMIPI waardoor de relatieve effectiviteit van acalabrutinib ten opzichte van ibrutinib kan worden beoordeeld.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | *      |
| 3. Ascertainment of exposure                                                | Behandeling met zowel acalabrutinib als met ibrutinib bestond uit het dagelijks innemen van een pil door de patiënt zelf.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | *      |
| 4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study | Patiëntenpopulatie bestond uit patiënten met recidiverende of refractaire ziekte.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | *      |
| Comparability                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |        |
| 1. Comparability of cohorts                                                 | Er is een verschil in risicostratificatie (sMIPI) van patiënten die zijn behandeld met acalabrutinib en met ibrutinib. Bij acalabrutinib zijn 17,1% van de patiënten hoog risico en bij ibrutinib zijn 31,9% hoog risico. Dit kan leiden tot vertroebeling van de uitkomsten in de indirecte vergelijking. In de beide MAIC's is echter gematcht op (onder andere) deze prognostische factoren met de zelfde conclusies van uitkomsten. Het effect lijkt dus beperkt te zijn.<br><br>In de eerste MAIC is niet gematcht op alle bekende prognostische factoren omdat deze niet in alle studies is vastgesteld. In deze MAIC bleef na matching slechts een effectieve steekproefgrootte over van 37% van de patiënten. In de tweede MAIC is een selectie gemaakt van relevante, prognostische factoren om de steekproefgrootte te vergroten. De effectieve steekproefgrootte was nu 60% van de patiënten. Vanwege deze beperkingen is besloten geen ster toe te kennen. |        |
| Outcome                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |        |
| 1. Assessment of outcome                                                    | Response werd in beide studies gemeten door een onafhankelijk review committee op basis van de Lugano criteria. Voor wat betreft de verschillen in tijdstippen schat het Zorginstituut in dat deze geen groot effect op de uitkomsten hebben.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | *      |



|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2. Was follow-up long enough for outcomes to occur | In de PICO is een gewenste follow-up van ten minste 2 jaar vastgesteld. Beide MAIC's voldoen aan deze gewenste follow-up.                                                                                                                                                           | *          |
| 3. Adequacy of follow up of cohorts                | Een hogere censoring rate van patiënten die ibrutinib kregen kan duiden op meer informative censoring door verlies aan follow-up als gevolg van uitkomsten op overleving. Dit kan leiden tot bias van de puntschatter met een mogelijke onderschatting van het effect op ibrutinib. |            |
| <b>Total score</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>6/9</b> |

# Literatuur

1. EMA (2025). SMPC acalabrutinib. Via [https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/calquence-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/calquence-epar-product-information_nl.pdf).
2. Zorg MvM (2020). Regeling van de Minister voor Medische Zorg van 19 augustus 2020, kenmerk 1730669-208904-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de toepassing van de sluis op entrectinib, acalabrutinib en crizanlizumab. Via <https://zoek.officiëlebezoekingen.nl/stcrt-2020-44510.html>.
3. IKNL (2023). Mantelcellymfoom. Via <https://iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie/nkr-cijfers/mcl>.
4. Hematon (2022). Mantelcel lymfoom (MCL). Via <https://www.hematon.nl/ziektebeelden/lymfeklierkanker/mantelcel-lymfoom/>.
5. EMA (2025). EPAR acalabrutinib. Via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/calquence-h-c-005299-ii-0026-epar-assessment-report-extension-indication\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/calquence-h-c-005299-ii-0026-epar-assessment-report-extension-indication_en.pdf).
6. HOVON (2017). Behandeladvies: Lymfoom - MCL richtlijn. Via <https://hovon.nl/nl/behandelrichtlijnen/lymfoom>.
7. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2025; 36: 1263-84. via 10.1016/j.annonc.2025.07.014.
8. Zorginstituut (2022). Pakketadvies acalabrutinib (Calquence®) voor de behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL). Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2022/01/17/pakketadvies-acalabrutinib-calquence-bij-ctl>.
9. Zorginstituut (2023). Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023. Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>.
10. NVMO (2025). Over de adviezen (PASKWIL-criteria). Via <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
11. Pickard AS, Neary MP and Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70. via 10.1186/1477-7525-5-70.
12. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16: 139-44. via 10.1200/JCO.1998.16.1.139.
13. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2018; 391: 659-67. via 10.1016/s0140-6736(17)33108-2.
14. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Durable response with single-agent acalabrutinib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Leukemia 2019; 33: 2762-6. via 10.1038/s41375-019-0575-9.
15. Le Gouill S, Długosz-Danecka M, Rule S, et al. Final results and overall survival data from a phase II study of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors. In: (eds). Final results and overall survival data from a phase II study of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors. Italy: 2024. 109: 343-50 pagina's.
16. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2016; 387: 770-8. via 10.1016/s0140-6736(15)00667-4.
17. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. Blood 2015; 126: 739-45. via 10.1182/blood-2015-03-635326.
18. Wang. Efficacy and Safety of Single-Agent Ibrutinib in Patients with Mantle Cell Lymphoma Who Progressed after Bortezomib Therapy 2014.
19. Dreyling M, Goy A, Hess G, et al. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. Hemasphere 2022; 6: e712. via 10.1097/hs9.0000000000000712.
20. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. Haematologica 2019; 104: e211-e4. via 10.3324/haematol.2018.205229.
21. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies. British journal of haematology 2017; 179: 430-8. via 10.1111/bjh.14870.

22. Telford C, Kabadi SM, Abhyankar S, et al. Matching-adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. Clin Ther 2019; 41: 2357-79.e1. via 10.1016/j.clinthera.2019.09.012.
23. Cai L, Roos J, Miranda PAP, et al. Matching-adjusted indirect comparison of acalabrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. J Med Econ 2024; 27: 1552-7. via 10.1080/13696998.2024.2422227.
24. EMA (2025). SMPC ibrutinib. Via [https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_nl.pdf).
25. EMA (2014). EPAR ibrutinib. Via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf).



Zorginstituut Nederland

# Budgetimpactanalyse van acalabrutinib (Calquence®) bij de behandeling van recidiverend of refractair mantelcellymfoom

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

Definitief

| 29 januari 2026

# Colofon

|                |                                                                                                                                                                        |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaaknummer     | 2025015947                                                                                                                                                             |
| Contactpersoon | Dhr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris<br>Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen<br>(WAR-CG)<br><a href="mailto:warcg@zinl.nl">warcg@zinl.nl</a> |
| Auteur(s)      | P.C.G. Klein                                                                                                                                                           |
| Directie       | Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen<br>Team Geneesmiddelen                                                                                                       |
| Fabrikant      | AstraZeneca B.V.                                                                                                                                                       |

# Inhoudsopgave

|          |                                 |           |
|----------|---------------------------------|-----------|
|          | <b>Colofon</b>                  | <b>2</b>  |
| <b>1</b> | <b>Inleiding</b>                | <b>4</b>  |
| 1.1      | Geregistreerde indicatie        | 4         |
| 1.2      | Plaats in het behandelalgoritme | 4         |
| <b>2</b> | <b>Uitgangspunten</b>           | <b>6</b>  |
| 2.1      | Aantal patiënten                | 6         |
| 2.2      | Substitutie                     | 8         |
| 2.3      | Kosten per patiënt per jaar     | 8         |
| 2.4      | Aannames                        | 10        |
| <b>3</b> | <b>Budgetimpact</b>             | <b>11</b> |
| <b>4</b> | <b>Conclusie</b>                | <b>13</b> |
| <b>5</b> | <b>Referenties</b>              | <b>14</b> |

# 1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname acalabrutinib (Calquence®) Bij volwassen patiënten met recidiverend of refractair mantelcellymfoom (r/r MCL) die nog niet eerder zijn behandeld met een bruton's tyrosinekinaseremmer (BTK-remmer) in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

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

## 1.1 Geregistreerde indicatie

Acalabrutinib is geregistreerd door de European Medicines Agency (EMA) voor chronische lymfatische leukemie (CLL) en mantelcellymfoom (MCL)<sup>[1]</sup>:

- Als monotherapie of in combinatie met obinutuzumab voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandelde CLL.
- In combinatie met venetoclax, met of zonder obinutuzumab, voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandelde CLL.
- Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad.
- In combinatie met bendamustine en rituximab (BR) voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandeld MCL die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT).
- Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met r/r MCL die niet eerder met een BTK-remmer zijn behandeld.

In Nederland worden de volgende (add-on) indicaties van acalabrutinib vergoed:

- Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL die ten minste één andere therapie hebben gehad (*indicatiecode: 3050*)
- Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten die niet eerder zijn behandeld voor CLL met een deletie op chromosoom 17p of een mutatie in het tumorsuppressorgen TP53 (*indicatiecode: 3051*)
- Als monotherapie voor de behandeling van fitte, onbehandelde, volwassen patiënten met CLL, zonder del17p of TP53 mutatie, met ongemuteerde IGHV (*indicatiecode: 3322*)
- Als monotherapie voor de behandeling van niet-fitte, onbehandelde, volwassen patiënten met CLL, zonder del17p of TP53 mutatie (*indicatiecode: 3323*)

Op bovenstaande indicaties is een financieel arrangement van toepassing tot en met 31 december 2026.

De registratiehouder vraagt middels het huidige dossier vergoeding aan voor de volgende indicatie:

- Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met r/r MCL die niet eerder met een BTK-remmer zijn behandeld.

Voor deze indicatie is acalabrutinib in de sluis opgenomen.

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De behandeling van MCL wordt beschreven in de MCL richtlijn van de HOVON.<sup>[2]</sup> Patiënten met r/r MCL kunnen behandeld worden met chemo/chemo-immunotherapie, een BTK-remmer of een overige behandeling.<sup>[2]</sup> Ibrutinib is momenteel de enige BTK-remmer die vergoed wordt

voor de behandeling van r/r MCL. Indien vergoed zal acalabrutinib de tweede BTK-remmer worden voor deze indicatie.

Voor een uitgebreide beschrijving van het behandelalgoritme van (r/r) MCL, zie hoofdstuk 1.2.4. in het farmacotherapeutisch rapport.



## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Volgens de gegevens van de Nederlandse kanker registratie (NKR) zijn de incidentiecijfers van MCL sinds 2017 stabiel. Van 2017 t/m 2024 zijn er in Nederland jaarlijks ongeveer 222 nieuw gediagnosticeerde MCL patiënten, met een enkele uitschieter naar 252 patiënten in 2022.<sup>[3]</sup>

Op 17 april 2023 heeft het Zorginstituut haar advies gepubliceerd voor brexucabtagene autoleucel (brexu-cel; Tecartus®) voor de behandeling van patiënten met r/r MCL.<sup>[4]</sup> In de begeleidende BIA schat het Zorginstituut er jaarlijks 210 nieuw gediagnosticeerde MCL patiënten zijn in Nederland. Ook neemt het Zorginstituut aan dat prevalentie patiënten in principe niet in aanmerking komen voor acalabrutinib door het beloop van de ziekte. Destijds schatte het Zorginstituut in dat er 41 en 35 MCL patiënten behandeld worden met een BTK-remmer in respectievelijk de tweede behandellijn (2L) en derde behandellijn (3L).<sup>[4]</sup> In totaal zouden er jaarlijks 76 patiënten behandeld worden met een BTK-remmer (= 41 + 35). In Nederland wordt momenteel de BTK-remmer ibrutinib ingezet bij r/r MCL patiënten (zie Farmacotherapeutisch rapport).

Om tot een realistische(re) schatting te komen van het aantal voor acalabrutinib in aanmerking komende patiënten gebruikt het Zorginstituut een nieuwe analyse van declaratiegegevens. Uit deze analyse blijkt dat er jaarlijks gemiddeld 92 (unieke) r/r MCL patiënten behandeld zijn met ibrutinib in de tijdperiode van 2017 tot en met 2024. Dit getal gebruikt het Zorginstituut in de verdere berekeningen in deze budgetimpactanalyse. Daarmee zijn de patiënt aantallen hoger dan zoals eerder geschat in de budgetimpactanalyse van brexu-cel bij r/r MCL.

Tabel 1: Nieuwe (unieke) MCL patiënten die behandeld zijn met ibrutinib (o.b.v. analyse declaratiegegevens)

|                           | Patiënten |
|---------------------------|-----------|
| 2018                      | 91        |
| 2019                      | 77        |
| 2020                      | 102       |
| 2021                      | 88        |
| 2022                      | 87        |
| 2023                      | 101       |
| 2024                      | 96        |
| <b>Gemiddeld per jaar</b> | <b>92</b> |

#### Marktpenetratie

De registratiehouder beargumenteert dat de marktpenetratie van acalabrutinib hoog kan uitvallen omdat patiënten de behandeling beter verdragen dan ibrutinib vanwege het gunstigere veiligheidsprofiel. Zo heeft de behandeling met acalabrutinib bijvoorbeeld minder vaak cardiale bijwerkingen dan ibrutinib, zoals graad  $\geq 3$  atriumfibrilleren.<sup>[5,6]</sup> Ook de internationale richtlijn van de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) beschrijft de voordelen van acalabrutinib in de tweedelijnsbehandeling van r/r MCL ten opzichte van ibrutinib wat betreft veiligheidsprofiel.<sup>[7]</sup> De Europese richtlijn spreekt geen voorkeur uit (zie farmacotherapeutisch rapport). Dit in acht nemende, schat de registratiehouder dat 70% van de incidentie patiënten behandeld zal worden met acalabrutinib, indien vergoed. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze onderbouwing en hanteert daarom een marktpenetratie

van 70% voor acalabrutinib in deze budgetimpactanalyse. Zodoende zullen er naar schatting jaarlijks 64 patiënten ( $= 92 * 70\%$ ) behandeld worden met acalabrutinib na markttoelating.

#### *Indicatieverbreiding en (risico op) off-label gebruik*

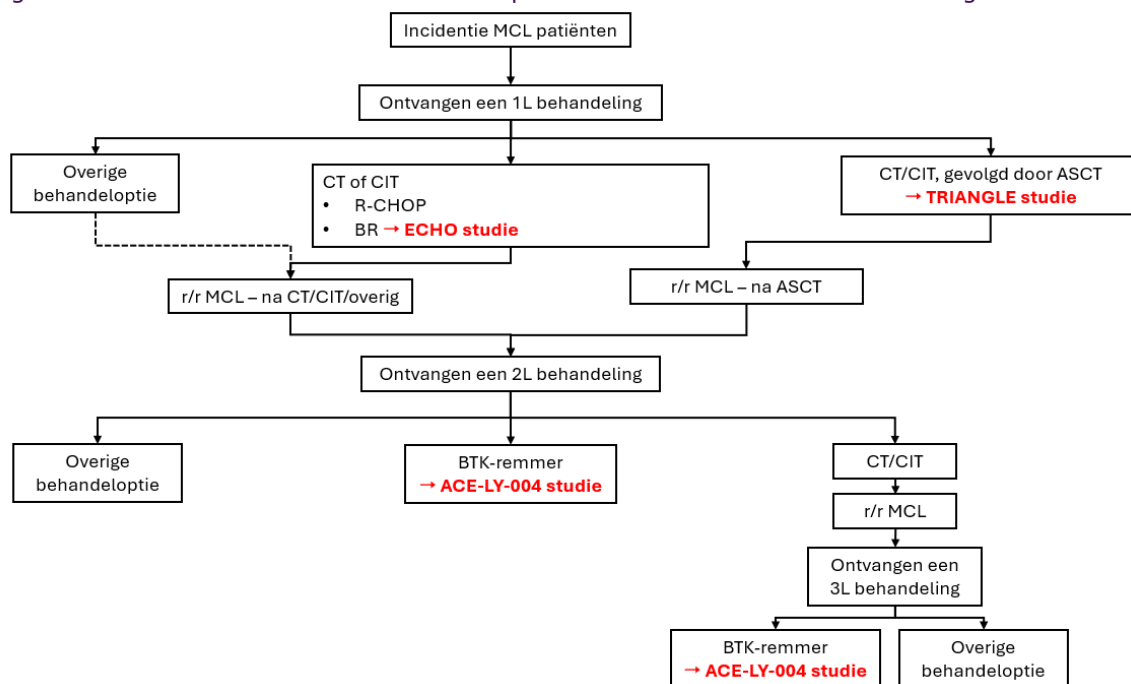
De registratiehouder verwacht geen off-label gebruik van acalabrutinib.

De registratiehouder verwacht wel een aantal indicatie uitbreidingen in de nabije toekomst, voor zowel acalabrutinib als ibrutinib, op basis van de volgende klinische studies:

- ECHO-studie<sup>[8]</sup> (acalabrutinib) voor de indicatie: "...in combinatie met bendamustine en rituximab (BR) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandeld MCL die niet in aanmerking komen voor ASCT". De registratiehouder geeft aan dat deze indicatie reeds opgenomen is in het financieel arrangement van acalabrutinib. Sinds 2 mei 2025 is de indicatie acalabrutinib + BR in de 1L behandeling van MCL goedgekeurd door de EMA.
- TRIANGLE studie<sup>[9]</sup> (ibrutinib) voor de indicatie: "...in combinatie met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednisolon (R-CHOP), afgewisseld met rituximab, dexamethason, cisplatine en cytarabine (R-DHAP) of rituximab, dexamethason, cytarabine en oxaliplatine (R-DHA0x) zonder ibrutinib, gevolgd door ibrutinib als monotherapie, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandeld MCL die in aanmerking zouden komen voor een ASCT". Sinds 10 september 2025 is deze indicatie goedgekeurd door de EMA. Dit betreft een nieuwe sluisindicatie voor ibrutinib die nog niet beoordeeld is.

Onderstaande figuur geeft een overzicht van de nieuwe indicaties uit bovenstaande studies in het huidige behandelarsenaal voor MCL patiënten.

Figuur 1: Overzicht behandelarsenaal MCL patiënten inclusief indicatie uitbreidingen\*.



\* bron: dossier registratiehouder acalabrutinib. De ECHO-studie is een klinische studie naar de inzet van acalabrutinib + BR voor 1L behandeling (niet in aanmerking autologe stamceltransplantatie; ASCT). De TRIANGLE-studie is een klinische studie naar de inzet van ibrutinib + rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednisolon (R-CHOP), afgewisseld met rituximab, dexamethason, cisplatine en cytarabine (R-DHAP) of rituximab, dexamethason, cytarabine en oxaliplatine (R-DHAox) zonder ibrutinib, gevolgd door ibrutinib als monotherapie voor 1L behandeling (wel in aanmerking ASCT). De ACE-LY-004 studie is de registratiestudie van acalabrutinib die de huidige vergoedingsaanvraag voor acalabrutinib in r/r MCL patiënten ondersteund.

## 2.2 Substitutie

Ibrutinib is momenteel de enige BTK-remmer die in Nederland vergoed wordt voor de behandeling van patiënten met r/r MCL. De arts en patiënt maken een weloverwogen keuze voor behandeling met een BTK-remmer of een andere behandeling zoals chemo/chemo-immunotherapie. Daarom zal acalabrutinib in de praktijk enkel ibrutinib substitueren.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

### Acalabrutinib

Acalabrutinib is beschikbaar in verpakkingen met daarin 56 harde capsules, met 100 mg werkzame stof, voor oraal gebruik. De AIP van acalabrutinib is € 4.222,00 (excl. BTW; taxe november 2025) per verpakking. <sup>[10]</sup>

De aanbevolen dosering van acalabrutinib is 100 mg tweemaal daags (in totaal 200 mg per dag).<sup>[1]</sup> Per behandeljaar gebruiken patiënten 730 capsules. Dit komt overeen met 13,04 verpakkingen (= 730 / 56). Daarmee kost een volledig behandeljaar met acalabrutinib € 55.037 (= 13,04 verpakkingen \* € 4.222,00).

De gemiddelde behandelduur van acalabrutinib is 25,3 maanden bij een follow-up van 38,1 maanden, op basis van de registratiestudie (ACE-LY-004).<sup>[11]</sup> In het kader van deze budgetimpactanalyse, waarin wordt aangenomen dat alleen nieuw gediagnostiseerde patiënten met r/r MCL behandeld worden met acalabrutinib, betekent dit dat patiënten gemiddeld 6 maanden behandeld worden in het eerste behandeljaar (t.b.v. halfjaar correctie), 12 maanden in het tweede behandeljaar, en de resterende 7,3 maanden in het derde behandeljaar. De kosten van 6 maanden behandelen met acalabrutinib zijn € 27.518,39, 12 maanden

behandelen (volledig behandeljaar) kost € 55.036,79, en 7,3 maanden behandelen kost € 33.480,71.

#### *Ibrutinib*

Ibrutinib is beschikbaar in verpakkingen met daarin 30 harde capsules, met 560 mg werkzame stof, voor oraal gebruik. De AIP van ibrutinib is €6.842,47 (excl. BTW; taxe november 2025) per verpakking.<sup>[10]</sup>

De aanbevolen dosering van ibrutinib is 560 mg eens per dag.<sup>[3]</sup> De gemiddelde behandelduur van ibrutinib uit de PCYC-1104-CA studie (registratiestudie ibrutinib) is 11,2 maanden bij een follow-up duur van 15,3 maanden.<sup>[12]</sup> Dit betreft een veel kortere follow-up dan die van acalabrutinib uit ACE-LY-004 studie. De registratiehouder geeft daarom aan dat het niet mogelijk om de gemiddelde behandelduur te vergelijken op basis van deze registratiestudies. De registratiehouder presenteert de resultaten van een aanvullende literatuursearch naar klinische en real-world studies waarin ibrutinib is onderzocht bij r/r MCL patiënten, waarbij de follow-up beter aansluit bij die van de ACE-LY-004 studie. Dit levert één aanvullende studie op, namelijk de RAY-studie.<sup>[13]</sup> In deze fase 3 studie werd ibrutinib vergeleken met temsirolimus bij patiënten met r/r MCL. De mediane behandelduur bedroeg 14,4 maanden bij een mediane follow-up van 38,7 maanden. Deze studie rapporteert echter geen gemiddelde behandelduur van ibrutinib.

Bij gebrek aan bewijs uit de wetenschappelijke literatuur beredeneert de registratiehouder dat de behandelduur van ibrutinib en acalabrutinib in de praktijk niet significant van elkaar zal verschillen. De voornaamste onderbouwing hiervoor zijn de patiëntaantallen uit de NKR-database. In 2024 zijn er namelijk 222 r/r MCL patiënten behandeld met ibrutinib.<sup>[3]</sup> In hoofdstuk 2.2 van deze budgetimpactanalyse berekent het Zorginstituut dat er 92 nieuwe r/r MCL patiënten in aanmerking komen voor behandeling met een BTK-remmer. Bij een langere behandelduur van 25,3 maanden (aanne: gelijk aan acalabrutinib) zou de behandeling van deze 92 patiënten verspreid zijn over meerdere jaren waardoor een jaarlijks patiëntaantal van 222 patiënten mogelijk is, dit zijn namelijk niet allemaal nieuwe patiënten maar ook patiënten die al eerder hun behandeling gestart zijn.

Het Zorginstituut meent echter dat bovenstaande redenering niet strookt met het betere veiligheidsprofiel van acalabrutinib waarmee de registratiehouder een hogere marktpenetratie onderbouwt. Op basis van het betere veiligheidsprofiel, met als gevolg minder cardiale bijwerkingen bij behandeling met acalabrutinib, lijkt het klinisch aannemelijk dat patiënten de behandeling met ibrutinib eerder staken vanwege (ernstige) bijwerkingen. Desgevraagd geeft de beroepsgroep aan dat de progressievrije overleving uit de SYMPATICO studie mogelijk de beste proxy is voor de behandelduur van ibrutinib Nederlandse behandelpraktijk.<sup>[14]</sup> Uit deze studie volgt een progressievrije overleving van 22,1 maanden bij een follow-up van 51,2 maanden. Maar de beroepsgroep geeft ook aan dat zij geen verschil in behandelduur verwachten tussen acalabrutinib en ibrutinib. Daarom zou een behandelduur van 25,3 maanden voor beide geneesmiddelen te verantwoorden zijn.

De kosten van behandeling met ibrutinib zijn € 83.250 per patiënt per jaar. Ten behoeve van de toepassing van halfjaar correctie zijn de kosten per patiënt voor een half jaar behandelen € 41.625. De kosten voor de resterende 7,3 maanden behandelen (= 25,3 maanden – 12 maanden – 6 maanden) € 50.644.

**Tabel 2: Kosten van acalabrutinib en ibrutinib**

|                                             | <i>acalabrutinib</i> | <i>ibrutinib</i> |
|---------------------------------------------|----------------------|------------------|
| Kosten per patiënt per jaar                 |                      |                  |
| ...1 <sup>e</sup> behandeljaar (6 maanden)  | € 27.518             | € 41.625         |
| ...2 <sup>e</sup> behandeljaar (12 maanden) | € 55.037             | € 83.250         |

|                                              |                  |                  |
|----------------------------------------------|------------------|------------------|
| ...3 <sup>e</sup> behandeljaar (7,3 maanden) | € 33.481         | € 50.644         |
| <b>Totale kosten per patient</b>             | <b>€ 116.036</b> | <b>€ 175.519</b> |

Het Zorginstituut gaat uit van 100% therapietrouw.

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er komen geen prevalentie patiënten in aanmerking voor behandeling met acalabrutinib.
- Er zijn jaarlijks 92 nieuwe r/r MCL patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met een ibrutinib.
- De marktpenetratie van acalabrutinib is 70% vanaf vergoeding (jaar 1) op basis van een gunstiger veiligheidsprofiel ten opzichte van ibrutinib.
- De gemiddelde behandelduur van acalabrutinib is 25,3 maanden.
- De gemiddelde behandelduur van ibrutinib is eveneens 25,3 maanden.
- Er wordt gerekend met 100% therapietrouw.

## 3 Budgetimpact

In tabel 3 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer acalabrutinib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie r/r MCL. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van acalabrutinib bedraagt € 1.766.681 in jaar 1, € 5.283.531 in jaar 2 en € 7.426.297 in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact -€ 905.646 in jaar 1, -€ 2.708.474 in jaar 2 en -€ 3.806.910 in jaar 3. Daarmee is acalabrutinib kostenbesparend ten opzichte van behandeling met ibrutinib, op basis van de lijstprijzen.

Tabel 3: Budgetimpact

|                          | Jaar 1    |                         |                     | Jaar 2    |                         |                     | Jaar 3    |                         |                     |
|--------------------------|-----------|-------------------------|---------------------|-----------|-------------------------|---------------------|-----------|-------------------------|---------------------|
|                          | Patiënten | Kosten<br>acalabrutinib | Kosten<br>ibrutinib | Patiënten | Kosten<br>acalabrutinib | Kosten<br>ibrutinib | Patiënten | Kosten<br>acalabrutinib | Kosten<br>ibrutinib |
| Behandeling: 6maanden    | 64        | € 1.766.681             | € 2.672.327         | 64        | € 1.761.177             | € 2.664.002         | 64        | € 1.761.177             | € 2.664.002         |
| Behandeling: 12 maanden  | 0         | -                       | -                   | 64        | € 3.522.354             | € 5.328.003         | 64        | € 3.522.354             | € 5.328.003         |
| Behandeling: 7,2 maanden | 0         | -                       | -                   | 0         | -                       | -                   | 64        | € 2.142.766             | € 3.241.202         |
| Totaal                   | 64        | € 1.766.681             | € 2.672.327         | 128       | € 5.283.531             | € 7.992.005         | 192       | € 7.426.297             | € 11.233.207        |
| Budgetimpact             | -         | -€ 905.646              | -                   | -         | -€ 2.708.474            | -                   | -         | -€ 3.806.910            | -                   |

## 4 Conclusie

Naar verwachting zullen er 192 patiënten met r/r MCL gebruik gaan maken van acalabrutinib. De kosten per patiënt per jaar bedragen € 55.037. Er vindt substitutie plaats van ibrutinib, waarvan de kosten per patiënt per jaar € 83.250 bedragen. In jaar 3 bedraagt het van macrokostenbeslag van acalabrutinib € 7.426.297. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op -€ 3.806.910, waarmee acalabrutinib kostenbesparend is ten opzichte van ibrutinib, op basis van de lijstprijzen. Ibrutinib is echter onderhevig aan confidentiële prijsonderhandelingen waardoor het niet duidelijk is of vergoeding van acalabrutinib daadwerkelijk kostenbesparend is.

Er bestaat onzekerheid over de behandelduur van ibrutinib. Dit heeft onder andere te maken met een groot verschil in follow-up duur tussen de registratiestudies van acalabrutinib (38,2 maanden) en ibrutinib (16 maanden). In de basisanalyse kiest het Zorginstituut voor een gemiddelde behandelduur van 25,3 maanden voor zowel acalabrutinib als ibrutinib. De beroepsgroep geeft hierover aan dat de behandelduur van acalabrutinib en ibrutinib niet significant zal verschillen in de Nederlandse praktijk en kan zich vinden in de aannames van het Zorginstituut rondom behandelduur alsook de marktpenetratie van acalabrutinib.

Het patent van ibrutinib verloopt op 22-10-2029. Er zijn nog geen generieken geregistreerd of in behandeling bij de EMA.



## 5 Referenties

1. European Medicines Agency. SmPC Calquence®. 2025. Via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence>
2. HOVON werkgroep. Behandelrichtlijn mantelcellymfoom. 2017.
3. IKNL. NKR-cijfers: Mantelcellymfoom 2025. Via [www.iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie/nkr-cijfers/mcl](http://www.iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie/nkr-cijfers/mcl)
4. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) voor de behandeling van mantelcellymfoom (MCL). 2023. Via <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2023/04/17/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-brexucabtagene-autoleucel-tecartus-bij-mcl>
5. Cai L, Roos J, Miranda PAP, Liljas B, Rule S, Wang M. Matching-adjusted indirect comparison of acalabrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *J Med Econ.* 2024;27(1):1552-7.
6. Telford C, Kabadi SM, Abhyankar S, Song J, Signorovitch J, Zhao J, Yao Z. Matching-adjusted Indirect Comparisons of the Efficacy and Safety of Acalabrutinib Versus Other Targeted Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Clin Ther.* 2019;41(11):2357-79.e1.
7. National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphomas. 2025.
8. Wang M, Salek D, Belada D, Song Y, Jurczak W, Kahl BS, et al. Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2025;43(20):2276-84.
9. Dreyling M, Doorduijn J, Gine E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet.* 2024;403(10441):2293-306.
10. KNMP. G-standaard: Z-index.
11. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;391(10121):659-67.
12. European Medicines Agency. EPAR Imbruvica®. 2014.
13. Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, Rusconi C, Trneny M, Offner F, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study. *Leukemia.* 2018;32(8):1799-803.
14. Wang, M., Jurczak, W., Trneny, M., Belada, D., Wrobel, T., Ghosh, N., ... & Tam, C. S. (2025). Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 26(2), 200-213.