



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2026018913

Datum 22 september 2026  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel zanubrutinib (Brukinsa®) voor marginale zone lymfoom

**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**  
2026018913

Geachte mevrouw Hermans,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van zanubrutinib voor de behandeling van marginale zone lymfoom. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van zanubrutinib in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om zanubrutinib voor patiënten met recidiverend of refractair marginale zone lymfoom die minimaal twee behandellijnen met anti-CD20 gebaseerde therapieën hebben gekregen en niet geschikt zijn voor chemotherapie niet op te nemen in het basispakket, tenzij de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met ten minste 63% kan worden gereduceerd.

#### Achtergrond aandoening

Marginale zone lymfoom is een zeldzame, meestal langzaam groeiende vorm van lymfeklierkanker (non-Hodgkin lymfoom). Naar schatting krijgen jaarlijks ruim 300 patiënten in Nederland deze diagnose. Gemiddeld zijn patiënten ongeveer 60 jaar wanneer zij de diagnose marginale zone lymfoom krijgen. Er wordt geschat dat 5 jaar na de diagnose ongeveer 78% van de patiënten nog in leven is, alhoewel data hierover beperkt zijn. Ondanks dat de gemiddelde overleving van deze patiënten relatief goed is, is er een klein deel van deze patiënten die niet goed reageert op de bestaande behandelingen en daardoor snel progressie krijgt. De levensverwachting van deze groep is daardoor beperkter. De behandeling van patiënten met marginale zone lymfoom is onder andere afhankelijk van het subtype en het stadium van de ziekte, de symptomen en de fitheid van een patiënt. De behandeling kan bestaan uit een afwachtend beleid, radiotherapie of systemische behandeling met rituximab-bevattende combinaties. Veel van deze systemische behandelingen worden *off-label* ingezet bij marginale zone lymfoom.

Voor patiënten met recidiverend of refractair marginale zone lymfoom die ten minste twee eerdere anti-CD20 gebaseerde therapieën hebben gehad, niet geschikt zijn voor behandeling met chemotherapie en progressie hebben na een behandeling met rituximab al dan niet in combinatie met lenalidomide, zijn geen geschikte behandelopties meer.

#### Geregistreerde indicatie

Zanubrutinib (Brukinsa®) is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met marginale zone lymfoom die ten minste één eerdere

anti-CD20-gebaseerde behandeling hebben gehad.

Daarnaast is zanubrutinib geregistreerd voor macroglobulinemie van Waldenström, chronische lymfatische leukemie en folliculair lymfoom. Voor macroglobulinemie van Waldenström en chronische lymfatische leukemie wordt zanubrutinib al vergoed. Er is reeds onderhandeld over de prijs van zanubrutinib bij andere indicaties, zowel door Zorgverzekeraars Nederland als door het ministerie van VWS. Op dit moment worden geen andere indicatieuitbreidingen verwacht op basis van de Horizonscan geneesmiddelen.

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

**Datum**  
22 september 2026

**Onze referentie**  
2026018913

#### Claim registratiehouder

Zanubrutinib heeft een meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling bij patiënten met recidiverend of refractair marginale zone lymfoom die minimaal twee behandellijnen met anti-CD20 gebaseerde therapieën hebben gekregen en niet geschikt zijn voor chemotherapie.

De claim is smaller dan de geregistreerde indicatie en gedurende de beoordeling op basis van input van de beroepsgroep ingeperkt.

#### **Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om zanubrutinib voor patiënten met recidiverend of refractair marginale zone lymfoom die minimaal twee behandellijnen met anti-CD20 gebaseerde therapieën hebben gekregen, niet geschikt zijn voor chemotherapie en progressie hebben na een behandeling met rituximab al dan niet in combinatie met lenalidomide, niet op te nemen in het basispakket, tenzij de prijs na succesvolle prijsonderhandelingen met ten minste 63% kan worden gereduceerd. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat zanubrutinib bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een meerwaarde ten opzichte van best ondersteunende zorg. De kosteneffectiviteit is op basis van de beschikbare data echter ongunstig.

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

---

<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).

beoordeling. Belanghebbende partijen worden tijdens het proces geconsulteerd.

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

#### Integrale weging pakketcriteria

##### *Effectiviteit*

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

Zanubrutinib is onderzocht in twee enkelarmige fase 2 studies (BGB-3111-AU-003 en MAGNOLIA) bij patiënten met marginale zone lymfoom die minstens één eerdere anti-CD20 bevattende behandeling hebben gekregen. Vanwege de zeldzaamheid van de aandoening is het uitvoeren van een gerandomiseerde, direct vergelijkende studie niet haalbaar. Gezien het enkelarmige studiedesign is een indirecte vergelijking noodzakelijk. De vergelijkende behandeling is best ondersteunende zorg, aangezien zanubrutinib zal worden ingezet bij patiënten die twee eerdere anti-CD20 bevattende behandelingen hebben gehad, niet geschikt zijn voor chemotherapie en progressie hebben na een behandeling met rituximab al dan niet in combinatie met lenalidomide, en dus geen geschikte behandelopties meer hebben, conform de plaatsbepaling van de beroepsgroep. De beroepsgroep ziet een plek voor zanubrutinib bij deze kleine groep patiënten. Er zijn echter geen bruikbare gegevens voor specifiek deze populatie beschikbaar. In de beoordeling is daarom gebruik gemaakt van een gepubliceerde indirecte vergelijking met rituximab monotherapie, als proxy voor een vergelijking met best ondersteunende zorg. Rituximab monotherapie is namelijk een behandeling die zeer beperkte effecten laat zien, met name bij patiënten die refractair zijn op rituximab. Bij deze aanpak zijn veel kanttekeningen te plaatsen, maar het Zorginstituut is van mening dat dit momenteel de enige mogelijke aanpak is om een uitspraak te doen over de waarde van zanubrutinib bij de genoemde patiëntpopulatie. Gezien de zeldzaamheid van de indicatie en de beperkte gegevens die beschikbaar zijn over deze groep patiënten die geen geschikte behandelopties meer hebben, acht het Zorginstituut deze aanpak in deze specifieke situatie acceptabel.

##### **Datum**

22 september 2026

##### **Onze referentie**

2026018913

Uit de indirecte vergelijking blijkt dat zanubrutinib een groot effect heeft op progressievrije overleving (*hazard ratio*: 0,29; 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,13 - 0,65) ten opzichte van rituximab en dat dit zich mogelijk vertaalt in een overlevingswinst, alhoewel deze resultaten zeer onzeker zijn. Bij deze kleine groep patiënten die snel progressie hebben gekregen op eerdere behandelingen en daardoor een beperkte levensverwachting hebben, is deze mate van onzekerheid acceptabel. Verder lijkt zanubrutinib te zorgen voor een verbetering in de kwaliteit van leven, ondanks dat er ook ernstige bijwerkingen kunnen optreden. Daarnaast is het aantal patiënten wat de behandeling staakt zeer laag, wat suggereert dat de bijwerkingen acceptabel zijn voor patiënten.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat zanubrutinib bij genoemde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarbij een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg.

##### *Kosteneffectiviteit*

De kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder is van voldoende kwaliteit en kan gebruikt worden voor besluitvorming. De kosteneffectiviteitsschatting ligt boven de voor deze aandoening relevant geachte referentiewaarde en zanubrutinib is daarom geen kosteneffectieve interventie. De ICER bedraagt €132.254 per QALY. Bij een referentiewaarde van €50.000 zou de prijs van

zanubrutinib met ten minste 63% moeten zakken om kosteneffectief te zijn.

De onzekerheden die zijn gesignaleerd in de farmacotherapeutische beoordeling, zijn ook van toepassing op de kosteneffectiviteitsanalyse. De beperkte data die beschikbaar zijn, maakt het lastig om een betrouwbare schatting van de kosteneffectiviteit te maken. Daarom zijn er conservatieve aannames gedaan in de analyse, wat recht doet aan het zeer onzekere bewijs.

#### *Uitvoerbaarheid*

##### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat 61 patiënten met zanubrutinib voor genoemde indicatie zullen worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De kosten per patiënt per jaar zijn €57.997 en de kosten per patiënt per behandeling zijn €91.829 bij een gemiddelde behandelduur van 19,0 maanden op basis van de lijstprijs. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van €2,9 miljoen in het derde jaar. Omdat er geen sprake is van substitutie, is de budgetimpact gelijk aan het macrokostenbeslag.

Er is met name sprake van onzekerheid over het werkelijk aantal te behandelen patiënten en de behandelduur van zanubrutinib. Het is namelijk onbekend of de gemiddelde behandelduur in de praktijk zal afwijken van de studiedata, aangezien zanubrutinib bij een selecte groep patiënten ingezet zal worden in de praktijk. De budgetimpact zal, ongeacht de genoemde onzekerheden, zeer beperkt zijn indien minimaal het voorgestelde kortingspercentage wordt gehaald bij de prijsonderhandelingen.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen

*Voorzitter Raad van Bestuur*

#### Bijlagen:

- Farmacotherapeutisch rapport
- Budgetimpactanalyse
- Farmaco-economisch rapport

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

**Datum**  
22 september 2026

**Onze referentie**  
2026018913



Zorginstituut Nederland

# Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van marginale zone lymfoom

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Definitief | 22 september 2026

# Colofon

|                 |                                                                   |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------|
| Zaaknummer      | 2023046460                                                        |
| 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                                                                   | 9         |
| 1.2.3    | Prevalentie en incidentie                                                            | 9         |
| 1.2.4    | Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling                                    | 10        |
| <b>2</b> | <b>Methode systematisch literatuuronderzoek</b>                                      | <b>13</b> |
| 2.1      | Vraagstelling                                                                        | 13        |
| 2.1.1    | PICO                                                                                 | 13        |
| 2.1.2    | Studieopzet en passend onderzoek                                                     | 13        |
| 2.1.3    | Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen                                            | 14        |
| 2.2      | Zoekstrategie                                                                        | 15        |
| 2.3      | Selectiecriteria                                                                     | 15        |
| <b>3</b> | <b>Resultaten</b>                                                                    | <b>16</b> |
| 3.1      | Resultaten literatuursearch                                                          | 16        |
| 3.2      | Kenmerken geïnccludeerde studies                                                     | 16        |
| 3.2.1    | Vergelijking zanubrutinib met best ondersteunende zorg (proxy rituximab) bij R/R MZL | 19        |
| 3.3      | Gunstige effecten interventie                                                        | 19        |
| 3.3.1    | Overleving                                                                           | 20        |
| 3.3.2    | Kwaliteit van leven                                                                  | 23        |
| 3.3.3    | Overige overwegingen                                                                 | 24        |
| 3.4      | Ongunstige effecten                                                                  | 27        |
| 3.5      | Ervaring                                                                             | 28        |
| 3.6      | Toepasbaarheid                                                                       | 28        |
| 3.7      | Gebruiksgemak                                                                        | 29        |
| <b>4</b> | <b>Eindbeoordeling</b>                                                               | <b>30</b> |
| 4.1      | Bespreking relevante aspecten                                                        | 30        |
| 4.1.1    | Geregistreerde indicatie, plaatsbepaling en claim van registratiehouder              | 30        |
| 4.1.2    | Medische argumenten                                                                  | 30        |
| 4.1.3    | Passend onderzoek argumenten                                                         | 30        |
| 4.1.4    | Effectiviteitsargumenten                                                             | 30        |
| 4.1.5    | Afweging relevante aspecten                                                          | 31        |
| 4.2      | Eindconclusie                                                                        | 32        |
| <b>5</b> | <b>Farmacotherapeutisch Kompas</b>                                                   | <b>33</b> |
| 5.1      | Oud advies                                                                           | 33        |
| 5.2      | Nieuw advies                                                                         | 33        |
|          | <b>Bijlage 1: Zoekstrategie</b>                                                      | <b>34</b> |
|          | <b>Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies</b>                                   | <b>35</b> |

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Bijlage 3: Overzicht literatuur search</b>                    | <b>36</b> |
| <b>Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden</b> | <b>40</b> |
| <b>Bijlage 5: Baseline tabel</b>                                 | <b>41</b> |
| <b>Bijlage 6: Beoordeling risico op bias</b>                     | <b>44</b> |
| <b>Bijlage 7: GRADE evidence profiel</b>                         | <b>45</b> |
| <b>Literatuur</b>                                                | <b>47</b> |

# Afkortingen

| Afkorting | Omschrijving                                                                           |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| BI        | Betrouwbaarheidsinterval                                                               |
| CHMP      | <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>                                  |
| CLL       | chronische lymfatische leukemie                                                        |
| EMA       | <i>European Medicine Agency</i>                                                        |
| eMZL      | extranodaal marginale zone lymfoom                                                     |
| EPAR      | <i>European public assessment reports</i>                                              |
| FL        | folliculair lymfoom                                                                    |
| FU        | <i>Follow up</i>                                                                       |
| GRADE     | <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>               |
| HOVON     | Stichting Hemato-Oncologie Volwassenen Nederland                                       |
| HR        | <i>Hazard Ratio</i>                                                                    |
| MALT      | <i>mucosal-associated lymphoid tissue</i>                                              |
| MCID      | Minimaal klinisch relevant verschil ( <i>minimal clinically important difference</i> ) |
| MZL       | marginale zone lymfoom                                                                 |
| NHL       | non-Hodgkin lymfoom                                                                    |
| nMZL      | nodaal marginale zone lymfoom                                                          |
| R/R MZL   | recidiverend/refractair MZL                                                            |
| RCT       | Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek                                                  |
| RR        | Relatieve risico ( <i>risk ratio</i> )                                                 |
| SMD       | Gestandaardiseerde gemiddelde verschil ( <i>standardized mean difference</i> )         |
| SmPC      | Samenvatting van de productkenmerken                                                   |
| sMZL      | splenisch marginale zone lymfoom                                                       |
| WM        | macroglobulinemie van Waldenström                                                      |

# Samenvatting

Zanubrutinib is beoordeeld voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair marginaal zone lymfoom (R/R MZL) die al minimaal twee eerdere behandelingen met anti-CD20-therapie hebben gehad, niet geschikt zijn voor chemotherapie en ziekteprogressie hebben doorgemaakt na behandeling met rituximab, al dan niet in combinatie met lenalidomide. De beroepsgroep positioneert zanubrutinib bewust na de rituximab +/- lenalidomide, omdat de voorkeur uitgaat naar behandelingen met een beperkte behandelduur boven een continue behandeling zonder vastgestelde maximale behandelduur. Voor deze groep patiënten zijn er in de praktijk vrijwel geen effectieve behandelopties meer beschikbaar. Vaak resteert alleen best ondersteunende zorg of deelname aan een klinische studie. Daarom is er sprake van een duidelijke on vervulde medische behoefte. Het Zorginstituut heeft deze positionering in de laatste lijn als uitgangspunt gebruikt voor de beoordeling van zanubrutinib.

MZL is een zeldzame aandoening waardoor het uitvoeren van een RCT niet haalbaar is. Daarnaast is er geen data beschikbaar van patiënten die behandeld zijn met best ondersteunende zorg. De effectiviteit en veiligheid van zanubrutinib is onderzocht in twee enkelarmige fase II-studies, waarin in totaal 88 patiënten werden behandeld. Omdat er geen data beschikbaar zijn van de behandelingen die patiënten momenteel ondergaan na twee eerdere behandelingen met anti-CD20 bevattende behandelingen wordt in deze beoordeling rituximab als proxy voor 'best ondersteunende zorg'. Rituximab is namelijk een behandeling die zeer beperkte effecten laat zien, met name bij patiënten die refractair zijn op rituximab.

De vergelijking tussen zanubrutinib en rituximab is gebaseerd op indirect bewijs bestaande uit een indirecte vergelijking waarin is gecorrigeerd voor verschillen tussen de patiënten populaties. Daarnaast zijn ook naïeve indirecte vergelijkingen uitgevoerd. Deze analyses laten zien dat patiënten die behandeld worden met zanubrutinib waarschijnlijk een stuk langer zonder ziekteprogressie leven en mogelijk ook langer overleven dan na behandeling met rituximab. Hierbij werd een groot voordeel gezien op progressievrije overleving. Tegelijkertijd zijn er ook veel onzekerheden over de grootte van dit effect. Enerzijds door verschillen met de Nederlandse praktijk waarin patiënten vaak meer eerdere behandelingen hebben ondergaan, anderzijds door de methodologische beperkingen van de geanalyseerde indirecte vergelijking. Daarnaast is het aannemelijk dat het relatieve effect van zanubrutinib t.o.v. best ondersteunende zorg groter is, aangezien best ondersteunende zorg waarschijnlijk minder of geen effect heeft op overleving t.o.v. rituximab.

Ondanks deze onzekerheden wijzen zowel de gecorrigeerde indirecte vergelijking als de naïeve indirecte vergelijkingen in dezelfde richting: zanubrutinib lijkt een groot positief effect te hebben op progressievrije overleving en daarmee waarschijnlijk ook een positief effect op algehele overleving t.o.v. best ondersteunende zorg. In de studies zorgde zanubrutinib voor een verbetering van de kwaliteit van leven en bij best ondersteunende zorg is het waarschijnlijk dat de kwaliteit van leven waarschijnlijk niet verbetert. Het Zorginstituut acht het aannemelijk dat de behandeling leidt tot een verbetering van de overleving ten opzichte van best ondersteunende zorg. De behandeling met zanubrutinib gaat wel gepaard met ernstige ongunstige effecten. Het Zorginstituut beschouwt deze als acceptabel aangezien het aantal stakers beperkt is, het gaat om een levensverlengende behandeling en er geen andere behandel mogelijkheden zijn.

Hoewel het beschikbare bewijs beperkt is en er onzekerheid bestaat over de precieze omvang van de overlevingswinst, is het aannemelijk dat zanubrutinib patiënten een relevante klinische meerwaarde biedt bij deze indicatie waarin nauwelijks nog effectieve behandelopties bestaan. Alles afwegende concludeert het Zorginstituut dat zanubrutinib een meerwaarde heeft ten opzichte van 'best ondersteunende zorg' bij patiënten met R/R MZL die ten minste twee eerdere anti-CD20 gebaseerde therapie hebben gehad en niet geschikt zijn voor behandeling met chemotherapie en progressie hebben na een behandeling met rituximab +/- lenalidomide. Zanubrutinib voldoet dus aan de stand van wetenschap en praktijk voor deze patiëntengroep.

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van zanubrutinib bij patiënten met recidiverend of refractair marginale zone lymfoom (R/R MZL) die minimaal twee anti-CD20-gebaseerde therapieën hebben gekregen en niet geschikt zijn voor behandeling met chemotherapie en progressie hebben na een behandeling met rituximab +/- lenalidomide t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

### **zanubrutinib (Brukinsa®)**

*Type toedieningsvorm:*  
oraal

---

*Geregistreerde indicaties:*

BRUKINSA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met marginale zone lymfoom (MZL) die ten minste één eerdere anti-CD20-gebaseerde behandeling hebben gehad.

BRUKINSA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie.

BRUKINSA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL).

BRUKINSA in combinatie met obinutuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met refractair of gerecidiveerd folliculair lymfoom (FL) die ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen.

---

*Claim van de registratiehouder:*

Zanubrutinib heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van rituximab monotherapie bij de behandeling van patiënten met recidiverend of refractair MZL die minimaal twee behandellijnen met anti-CD20 gebaseerde therapieën hebben gekregen en niet geschikt zijn voor chemotherapie. De registratiehouder beschouwt rituximab hier als proxy voor best ondersteunende zorg.

---

*Doseringsadvies:*

De aanbevolen totale dagelijkse dosis zanubrutinib is 320 mg. De dagelijkse dosis kan eenmaal per dag (vier capsules van 80 mg) of tweemaal per dag verdeeld over twee doses van 160 mg (twee capsules van 80 mg) worden ingenomen. De behandeling met zanubrutinib moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

---

*Samenstelling:*

Elke harde capsule bevat 80 mg zanubrutinib.

---

*Werkingsmechanisme:*

Zanubrutinib is een kleine moleculaire remmer van Bruton-tyrosinekinase (BTK), die een irreversibele covalente binding vormt met Cys481 in de adenosinetrifosfaat-bindingsplaats van het BTK-eiwit. BTK komt tot expressie in B-cellen en in innate immuun cellen. In B-cellen is BTK een cruciaal onderdeel van de signalering downstream van de B-cel-receptor. Remming van BTK leidt tot remming van proliferatie en uiteindelijk celdood van de maligne B-cellen.<sup>1</sup>

---

*Bijzonderheden:*

---

Op 13 december 2021 heeft de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport zanubrutinib in de 'sluis' geplaatst.<sup>2</sup>

- Per 1 juli 2022 is de zanubrutinib voor onbepaalde tijd in het basispakket opgenomen voor de behandeling van volwassen patiënten met WM die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad en als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met WM voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is.<sup>3</sup>
- Per 30 november 2023 is zanubrutinib als monotherapie in het basispakket opgenomen voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met CLL in aanwezigheid van 17p-deletie of TP53-mutatie voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is en voor de tweedelijnsbehandeling van CLL.<sup>4</sup>
- Per januari 2025 tot en met 31 december 2026 is zanubrutinib tijdelijk opgenomen in het basispakket voor de behandeling van fitte volwassen patiënten met CLL die geen mutatie hebben op del17p of TP53, met ongemuteerd IGHV-status en die niet eerder zijn behandeld en, voor de behandeling van niet-fitte patiënten met CLL die geen mutatie hebben op del17p of TP53 ongeacht IGHV-status en die niet eerder zijn behandeld.<sup>5</sup>
- Zanubrutinib wordt (nog) niet vergoed voor de behandeling van patiënten met MZL die ten minste één eerdere anti-CD20-gebaseerde behandeling hebben gehad en wordt (nog) niet vergoed voor de behandeling van patiënten met refractair of gerecidiveerd FL.

In 2022 is de MAHOGANY studie (NCT05100862) gestart: een gerandomiseerde, open-label multicenter fase 3-studie van zanubrutinib plus anti-CD20 versus rituximab + lenalidomide bij patiënten met R/R FL of R/R MZL. De inschatting is dat de eerste analyse zal worden uitgevoerd in 2028 en de verwachte finale analyse in 2030.<sup>6</sup>

---

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Marginale zone lymfoom (MZL) behoort tot de indolente (langzaam groeiende) non-Hodgkinlymfomen (NHL). NHL ontstaat meestal in B-lymfocyten (B-cellen), maar soms ook in T-lymfocyten (T-cellen). De meest voorkomende vorm van indolent NHL is folliculair lymfoom (FL), andere vormen zijn onder andere mantel cel lymfoom (MCL), chronisch lymfatische leukemie (CLL), macroglobulinemie van Waldenström (WM), huidlymfoom en MZL.

MZL is een zeldzame vorm van NHL dat ontstaat uit B-cellen (B-lymfocyten) die normaal gesproken aanwezig zijn in de marginale zone van de milt, lymfeklieren en in mucosale lymfoïde weefsels (*mucosal-associated lymphoid tissue*, MALT).<sup>7</sup> De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 60 jaar, en het MZL wordt iets meer bij vrouwen dan bij mannen gevonden.<sup>8</sup> Gezonde marginale zone B-cellen vormen een belangrijk onderdeel van het niet-adaptieve immuunsysteem en produceren IgM antilichamen als reactie op pathogenen in het bloed.

MZL wordt gecategoriseerd in 3 verschillende subtypes:

1. Extranodaal marginale zone lymfoom van mucosa-geassocieerd lymfoïde weefsel (eMZL of MALT-lymfoom). eMZL is het meest voorkomende subtype (50% tot 70% van MZL). Bij patiënten met eMZL wordt meestal lokale ziekte gezien buiten de lymfeklieren (extranodaal). De ontwikkeling van eMZL wordt geassocieerd met een immuunreactie op verschillende infectieuze, auto-immuun of andere ontstekingsreacties. De meest voorkomende extranodale locaties zijn de maag (30%), het oog (12%), huid (10%), longen (9%) en speekselklieren (7%).
2. Splenisch marginale zone lymfoom (sMZL). Patiënten met sMZL presenteren zich met een vergrote milt en afwijkingen in het beenmerg. Dit subtype beslaat ongeveer 20% van alle MZL. Bij een deel van de patiënten met sMZL is de ontwikkeling geassocieerd met een

infectie met het hepatitis C virus. Bloedarmoede en een tekort aan bloedplaatjes (trombocytopenie) kunnen bij sMZL voorkomen.

3. Nodaal MZL (nMZL). Bij patiënten met nMZL wordt meestal een verspreide ziekte in de lymfeklieren (nodaal) gezien zonder bewijs van betrokkenheid van de milt. Deze vorm is het minst voorkomende subtype van MZL, ongeveer 10%.<sup>8</sup>

### 1.2.2 Symptomen en ernst

De symptomen van MZL zijn variabel vanwege verschillen in betrokkenheid van verschillende extranodale organen. De meeste patiënten presenteren zich met gelokaliseerde ziekte (stadium I-II), een geringe tumorlast en een uitstekende performance status.<sup>9</sup> Als progressie van de ziekte optreedt dan ervaren patiënten B-cel symptomen in combinatie met symptomen die veroorzaakt worden door de exacte plaats van de terugkerende ziekte. B-cel symptomen zijn systemische symptomen veroorzaakt door de circulerende abnormale B cellen (lymfocytomen) en bestaan uit nachtzweeten, koorts en gewichtsverlies. Als MZL in de milt aanwezig is kan dit leiden tot pijn of neutropenie, terwijl ziekte in het beenmerg wordt gekenmerkt door verstoorde hematopoëse. De symptomen hebben een significante impact op de kwaliteit van leven van de patiënt.

Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) heeft in opdracht van de registratiehouder een analyse uitgevoerd naar overleving van patiënten met MZL in Nederland. Op basis van gegevens van alle patiënten met MZL tussen 2014 en 2019 werd een 5-jaarsoverleving van 78% berekend. Deze analyse is niet gepubliceerd. Het volledige rapport is door de registratiehouder aangeleverd bij het Zorginstituut. In de analyse ontbreken gegevens over de behandeling die deze patiënten hebben ondergaan en dus kunnen er geen conclusies getrokken worden over de overleving van patiënten met R/R MZL. Net als andere langzaam groeiende NHL-subtypes wordt MZL in een vergevorderd stadium als ongeneeslijk beschouwd, waarbij de meeste patiënten een aanhoudend patroon van terugval en remissie ervaren. Bij patiënten die snel progressie vertonen na de eerste behandeling is de overleving sterk verlaagd. Patiënten met progressie binnen 2 jaar na start van de eerste behandeling is de mediane algehele overleving 3 tot 5 jaar.<sup>7</sup> MZL wordt gestadieerd volgens de gereviseerde Lugano criteria voor primair nodale lymfomen in stadia I-IV (zie Tabel 1). Voor eMZL wordt een aangepaste stadiering gebruikt.

**Tabel 1.** Gerevisieerd stadiëringssysteem voor primair nodale lymfomen (Lugano criteria).

| Stadium         | Definitie                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I (IE)</b>   | Eén lymfeklier of groep aangrenzende lymfeklieren<br>IE: één extranodale lokalisatie zonder lymfeklier betrokkenheid                                                                                                |
| <b>II (IIE)</b> | Twee of meer lymfeklierstations aan dezelfde zijde van het diafragma<br>IIE: stadium I of II door lymfeklier uitbreiding met beperkte dichtbijgelegen extranodale betrokkenheid                                     |
| <b>III</b>      | Twee of meer lymfeklieren aan beide zijden van het diafragma met eventueel een gelokaliseerde extralymfatische lokalisatie of ingroei in omliggende weefsel vanuit deze lymfeklierstations, miltaantasting of beide |
| <b>IV</b>       | Bijkomende niet aansluitende extranodale betrokkenheid                                                                                                                                                              |

### 1.2.3 Prevalentie en incidentie

Marginale zone lymfoom is een zeldzame vorm van NHL. De 5- en 10 jaars prevalentie van MZL was respectievelijk 1.476 en 2.469 in 2022 volgens cijfers van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Dit zijn het aantal personen dat nog in leven is, waarbij in de voorgaande 5 of 10 jaar MZL is vastgesteld. In 2022 werden in Nederland 344 patiënten gediagnosticeerd met MZL. Hoeveel patiënten hiervan R/R MZL hebben en in aanmerking komen voor zanubrutinib, staat beschreven in de budgetimpactanalyse.

## 1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

### 1.2.4.1 Richtlijnen

In Nederland wordt bij de behandeling van MZL gebruik gemaakt van de richtlijn Marginale Zone Lymfoom die is opgesteld door de HOVON (Stichting Hemato-Oncologie Volwassenen Nederland) en is gepubliceerd in 2021.<sup>8</sup> Behandeling in de eerste lijn afhankelijk van het subtype, de locatie van de maligniteit en de conditie van de patiënt. Lokale ziekte kan behandeld worden met radiotherapie. Voor MZL die is geassocieerd met een infectie (o.a. *Helicobacter pylori* bij eMZL in de maag en HCV bij sMZL) start de behandeling met antibiotica of antivirale middelen. Voor patiënten met symptomatische MZL die niet behandeld kunnen worden met radiotherapie of antibiotica of patiënten die progressie vertonen na deze behandelingen zijn de behandelopties een combinatie van rituximab met chemotherapie of rituximab monotherapie. Na afloop van de behandeling in de eerste lijn wordt de respons beoordeeld met een CT-scan conform de Lugano criteria 2014.<sup>8</sup>

Als patiënten geen partiele of complete response hebben bereikt op een rituximab-bevattend schema van tenminste 4 kuren, of een recidief/progressie krijgen tijdens of binnen 6 maanden na rituximab-bevattende inductie- of onderhoudsbehandeling dan worden zij beschouwd als rituximab-refractair. Als de ziekte terugkeert na 6 maanden na het afronden van de eerstelijnsbehandeling dan wordt dit recidiverende ziekte genoemd. Op het moment dat patiënten symptomen van de ziekte ervaren wordt een nieuwe behandeling gestart, alleen progressie gekenmerkt door verhoogde bloedwaarden is geen reden om een behandeling te starten. Voor de behandeling van recidiverend/refractair MZL (R/R MZL) is geen richtlijn gepubliceerd door de HOVON, maar wordt er verwezen naar de behandeling van R/R folliculair lymfoom.<sup>8</sup> De HOVON werkt momenteel aan een herziening van de richtlijn die eind 2025 wordt gepubliceerd. De conceptrichtlijn 'targeted therapie R/R MZL' is gedeeld met het Zorginstituut. Hierin wordt de behandeling met BTK-remmers beoordeeld waaronder ibrutinib, acalabrutinib en zanubrutinib. Vanwege een gunstig bijwerkingenprofiel en een langdurige PFS gaat de voorkeur van de werkgroep uit naar een behandeling met zanubrutinib. De effectiviteit van de BTK-remmers wordt niet vergeleken met de huidige standaardbehandelingen.

Momenteel volgen behandelaren in Nederland bij R/R MZL de richtlijn voor de behandeling van R/R folliculair lymfoom waarin verschillende behandelopties worden genoemd. De behandeling kan bestaan uit combinaties van rituximab met chemotherapie, radiotherapie, rituximab monotherapie of rituximab + lenalidomide. Bij lokale ziekte kan ook radiotherapie overwogen worden. De specifieke combinaties van chemo-immunotherapie staan vermeld in tabel 2. De keuze van de behandeling hangt af van de eerder gegeven behandelingen en van de duur van de respons op deze behandelingen. Bij een lange response duur (>12-24 maanden) kan de chemo-immunotherapie opnieuw gegeven worden. Bij een kortere responsduur wordt aangeraden om een chemo-immunotherapie te geven met andere chemotherapie componenten dan de eerdere behandeling.<sup>10</sup>

**Tabel 2.** Behandelopties voor symptomatisch recidiverend folliculair lymfoom<sup>10</sup>

| behandelopties       | Specifieke behandeling         | Componenten                                                       |
|----------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Chemo-immunotherapie | R-bendamustine<br>6x à 4 weken | Rituximab en bendamustine                                         |
|                      | R-CHOP<br>6x à 3 weken         | Rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison |
|                      | R-FC<br>6x à 4 weken           | Rituximab, Fludarabine en cyclofosfamide                          |
|                      | R-CVP<br>8x à 3 weken          | Rituximab, cyclofosfamide en vincristine, prednison               |

|                     | R-chloorambucil                        | Rituximab en chloorambucil                                                                                                                                   |
|---------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Radiotherapie       | 4 Gy                                   |                                                                                                                                                              |
| R-mono <sup>a</sup> | Rituximab monotherapie<br>8x à 4 weken | Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. (of 1400 mg s.c.)<br>d1, 8,15,22<br>óf Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. (of 1400 mg<br>s.c.) d1 (8 cycli à 4 weken) |
| R-lena <sup>a</sup> | R-lenalidomide<br>12x à 4 weken        | Lenalidomide 1 dd 20 mg p.o. d1-21 (10 mg<br>bij kreatinineklaring 30-59 mL/min)<br>Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> kuur 1 d1,8,15,22 en<br>kuur 2-5 d1      |

<sup>a</sup> De behandeling met rituximab en de behandeling met rituximab + lenalidomide is door de EMA wel goedgekeurd voor R/R FL maar niet voor R/R MZL.

Als patiënten refractair zijn na een behandeling met rituximab dan wordt het niet zinvol geacht om opnieuw een combinatie met rituximab te geven. De volgende behandelingen worden aangeraden: obinutuzumab (anti-CD20) in combinatie met chemotherapie (obinutuzumab-bendamustine), chemotherapie (bendamustine) of een behandeling met een PI3K remmer (idelalisib).<sup>10</sup> De behandeling met obinutuzumab en de behandeling met idelalisib zijn door de EMA wel goedgekeurd voor FL maar niet voor MZL.<sup>11</sup>

Omdat er geen specifieke richtlijn voor R/R MZL in Nederland is gepubliceerd is er voor dit rapport ook gekeken of er internationale richtlijnen zijn. De Europese beroepsgroep ESMO (European Society for Medical Oncology) heeft in augustus 2025 een nieuwe richtlijn gepubliceerd voor de diagnose, behandeling en follow-up van lymfomen.<sup>12</sup> In deze richtlijn worden de volgende behandelopties voor R/R MZL genoemd: rituximab + lenalidomide, chemo-immunotherapie en de BTK-remmers ibrutinib en zanubrutinib. Daarnaast kan radiotherapie worden overwogen bij gelokaliseerde recidiverende ziekte. In de ESMO-richtlijn ontbreekt een onderbouwing waarom deze specifieke geneesmiddelen worden aangeraden bij de behandeling van R/R MZL. Het is belangrijk op te merken dat de behandeling met rituximab + lenalidomide en de behandeling met ibrutinib niet zijn goedgekeurd door de EMA.<sup>12</sup> Voor de beoordeling van rituximab + lenalidomide bij R/R MZL heeft de EMA zich gebaseerd op een subgroep-analyse van de AUGMENT studie.<sup>13</sup> In deze studie werden 63 patiënten met R/R MZL en 295 patiënten met R/R FL gerandomiseerd tussen rituximab en rituximab + lenalidomide. In de totale populatie werd een statistisch significant effect gezien op PFS in het voordeel van rituximab + lenalidomide (HR: 0,46; 95% BI: 0,34-0,62). In de subgroep-analyse van R/R MZL patiënten werd er geen verschil op PFS gevonden tussen beide behandelingen (HR: 1,00; 95% BI: 0,47-2,13), maar deze analyse wordt bemoeilijkt doordat bij R/R MZL een aantal prognostische factoren onevenredig zijn verdeeld over de behandelarmen en het een kleine subgroep betreft.<sup>14</sup>

De beroepsgroep heeft aangegeven dat voor patiënten met recidiverend of refractair MZL de gebruikelijke behandeling rituximab + lenalidomide is. Sommige patiënten met contra-indicaties voor lenalidomide (zwangerschap of hypersensitiviteit voor 1 van de bestanddelen<sup>15</sup>) worden behandeld met rituximab monotherapie.

#### 1.2.4.2 Plaatsbepaling zanubrutinib

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor patiënten met R/R MZL die ten minste twee eerdere anti-CD20 gebaseerde therapieën hebben gehad en niet geschikt zijn voor behandeling met chemotherapie. De plaatsbepaling in de claim is smaller dan de geregistreerde indicatie waarin zanubrutinib is geregistreerd na één eerdere behandeling met CD-20 gebaseerde therapie en waarin geschiktheid voor chemotherapie niet wordt genoemd. De HOVON adviseert in hun concept richtlijn ook om zanubrutinib specifiek in te zetten bij patiënten die unfit zijn voor de combinatiebehandeling chemotherapie + rituximab. De beroepsgroep heeft verder aan het Zorginstituut laten weten dat er momenteel geen geschikte behandeling beschikbaar is voor patiënten die niet meer reageren op rituximab-gebaseerde therapieën. De meeste patiënten

worden, na een behandeling met rituximab- gebaseerde chemotherapie, behandeld met rituximab + lenalidomide. Patiënten hebben daarna geen goede behandelopties meer, dus bij die patiënten is sprake van een grote unmet medical need. Patiënten met meerdere recidieven worden daarom vaak behandeld in klinische studies. De beroepsgroep geeft de voorkeur aan een behandeling met een vaste termijn boven behandelingen met onbepaalde duur. Om deze redenen ziet de beroepsgroep zanubrutinib als de laatste behandeloptie nadat alle andere behandelingen zijn gefaald.

Het Zorginstituut concludeert uit bovenstaande informatie dat er sprake is van een onervulde behandelbehoefte bij patiënten met R/R MZL die ten minste twee eerdere anti-CD20 gebaseerde therapieën hebben gehad en niet geschikt zijn voor behandeling met chemotherapie. De meeste patiënten hebben in de tweede lijn rituximab + lenalidomide gekregen. Omdat er na falen op rituximab + lenalidomide geen behandelopties meer zijn, ziet het Zorginstituut 'best ondersteunende zorg' als de vergelijkende behandeling die past bij de plaatsbepaling van zanubrutinib.

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet zanubrutinib (Brukinsa®) bij patiënten met recidiverend/refractair marginaal zone lymfoom (R/R MZL) die ten minste twee eerdere anti-CD20-gebaseerde therapieën hebben gekregen en niet geschikt zijn voor behandeling met chemotherapie en progressie hebben na een behandeling met rituximab +/- lenalidomide aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

**Tabel 3. PICO**

| PICO                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patiëntenpopulatie</b>       | Patiënten met recidiverend/refractair marginaal zone lymfoom (R/R MZL) die ten minste twee eerdere anti-CD20 gebaseerde therapieën hebben gehad en niet geschikt zijn voor behandeling met chemotherapie en progressie hebben na een behandeling met rituximab +/- lenalidomide |
| <b>Interventie</b>              | Zanubrutinib, 320 mg/dag                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Controle-interventie</b>     | Best ondersteunende zorg                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Cruciale uitkomsten</b>      | <u>Gunstige effecten</u><br>- Overleving<br>- Kwaliteit van leven<br><br><u>Ongunstige effecten</u><br>- Ernstige ongunstige effecten<br>- Stakers wegens ongunstige effecten                                                                                                   |
| <b>Relevante follow-up duur</b> | Minimaal 5 jaar*                                                                                                                                                                                                                                                                |

\*er is weinig data beschikbaar over de mediane overleving van R/R MZL. In de AUGMENT studie was na 3 jaar de overleving in de groep behandeld met rituximab ongeveer 80%.<sup>14</sup> Om adequaat de overleving te beoordelen lijkt op basis hiervan een follow-up van minstens 5 jaar noodzakelijk. Het is echter mogelijk dat de benodigde follow-up korter is bij de groep patiënten die al minimaal 2 eerdere anti-CD20 gebaseerde therapieën heeft gehad. Data over de overleving bij deze groep ontbreken echter.

#### 2.1.2 Studieopzet en passend onderzoek

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat de optimale studieopzet voor het beoordelen van de cruciale uitkomsten in dit standpunt een randomized controlled trial is (RCT). De haalbaarheid van een RCT wordt bemoeilijkt doordat het een klein indicatiegebied betreft, met name de populatie die al minimaal twee eerdere anti-CD20 therapieën heeft ontvangen is zeer beperkt. De EMA concludeert dat voor R/R MZL een ongecontroleerde, niet-gerandomiseerde studie voldoende is voor markttoelating vanwege de kleine patiëntenpopulatie. Wel wordt gemeld dat door het ontbreken van een RCT er onzekerheden zijn over de klinische effectiviteit. Om de veelbelovende responsdata uit de fase II studie van zanubrutinib te bevestigen heeft de EMA om aanvullend bewijs gevraagd in de vorm van finale resultaten van de MAHOGANY studie, een fase 3 RCT met een heterogene patiëntenpopulatie bestaande uit patiënten met R/R MZL en R/R FL die behandeld worden met zanubrutinib plus anti-CD20 versus lenalidomide plus anti-CD20.<sup>16</sup> Het Zorginstituut beschouwt een vergelijking van een enkel-armig studiedesign met een extern controlecohort aanvaardbaar.

Voor patiënten die ten minste twee lijnen van een rituximab-bevattende combinatietherapie hebben ondergaan, zijn de resterende opties zeer beperkt. Deze patiënten nemen nu deel aan onderzoeken of aan programma's voor gebruik op basis van *compassionate care*, of krijgen suboptimale behandelingen.

### 2.1.3 *Uitkomsten en klinische relevantiegrenzen*

#### Overleving

Een cruciale uitkomst voor effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van de algehele overleving (OS). Gezien de lange overleving bij R/R MZL is een follow-up duur van meerdere jaren nodig voor het bepalen van een eventuele overlevingswinst. Indien de gegevens over algehele overleving (nog) niet beschikbaar zijn of onvoldoende betrouwbaar, kan aanvullend gekeken worden naar progressievrije overleving (PFS) en totaal responspercentage (*overall response rate*, ORR) als (mogelijke) surrogaatuitkomstmaten. Bij de uitkomsten PFS en ORR is het mogelijk om al eerder effecten van een behandeling te beoordelen. PFS wordt gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak. Het overall responspercentage (ORR) is het percentage patiënten met een complete respons (CR) of gedeeltelijke respons (PR) als beste respons. In de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs wordt rekening gehouden met in hoeverre de samenhang (correlatie) tussen de surrogaatuitkomstmaat en de cruciale uitkomstmaat is aangetoond.<sup>17</sup> Er zijn geen publicaties beschikbaar die een correlatie tussen PFS en OS of tussen ORR en OS hebben geanalyseerd bij de behandeling van MZL.

*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>18</sup> De grens voor een klinisch relevant verschil is:

- Bij een mediane OS in de controlegroep  $\leq 12$  maanden geldt een winst in OS  $> 12$  weken en HR  $< 0,70$
- Bij een mediane OS in de controlegroep  $> 12$  maanden geldt een winst in OS  $> 16$  weken en HR  $< 0,70$ . Indien de PFS wordt meegenomen geldt hiervoor een winst van  $> 16$  weken en HR  $< 0,70$ .

#### Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is een cruciale uitkomst. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals bijvoorbeeld de EuroQoL 5D-5L (EQ-5D-5L). Voor kanker specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de *European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30* (EORTC-QLQ-C30). Er is geen gevalideerd ziekte specifiek instrument voor het meten van de kwaliteit van leven bij MZL.

*Klinische relevantiegrens:* Elk meetinstrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. Zo kent de EQ-5D een *minimal important difference* (MID) van 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores en de EORTC-QLQ-C30 een MID van 10 punten voor verschillen tussen behandelgroepen.<sup>19-21</sup> Voor verschillen binnen behandelgroepen (pre-, post- behandeling) zijn bij de EORTC-QLQ-C30 verschillen van 5-10 klinisch relevant.<sup>20</sup>

#### Ernstige ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn ook een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseert het Zorginstituut de incidentie van ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de interventie en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

*Klinische relevantiegrens:* niet gedefinieerd.

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 **juni 2026** een literatuursearch gedaan in meerdere stappen. Allereerst is gezocht naar publicaties over **zanubrutinib**. Vervolgens is gezocht naar studies waarin **best ondersteunende zorg** is onderzocht. Uit deze search volgde geen passende publicaties. Vervolgens is onderzocht welke studies als proxy gebruikt kunnen worden voor best ondersteunende zorg. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

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

## 2.3 Selectiecriteria

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

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerd onderzoek
- Netwerk meta-analyses
- Systematische review

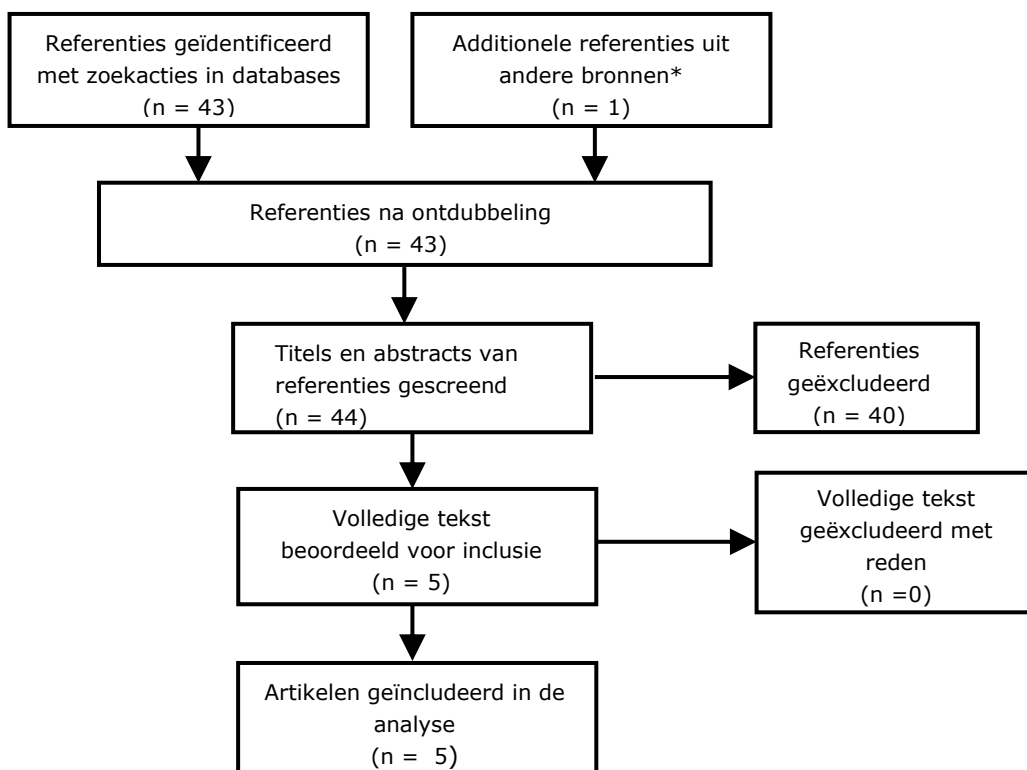
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Niet-systematische reviews
- Beschouwende artikelen

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in **43 referenties**, waarvan **4 gepubliceerde studies** voldeden aan de inclusiecriteria. De hiernavolgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



\*Na het lezen van de gepubliceerde MAIC van Thieblemont et al. is de onderliggende studie (CHRONOS-3) ook geïnccludeerd in de literatuursearch.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De uitkomst van de literatuursearch is weergegeven in bijlage 3. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

### 3.2 Kenmerken geïnccludeerde studies

Er is geen RCT beschikbaar waarin zanubrutinib wordt onderzocht bij MZL. Wel zijn er twee fase II enkelarmige studies beschikbaar waarin de effectiviteit van zanubrutinib bij R/R MZL is onderzocht: de BGB-3111-AU-003 studie en de MAGNOLIA studie.<sup>22, 23</sup> De vergelijkende behandeling voor zanubrutinib is best ondersteunende zorg. Om een uitspraak te doen over de relatieve effectiviteit van zanubrutinib t.o.v. best ondersteunende zorg is het noodzakelijk een vergelijking te maken met een extern controlecohort. In de literatuursearch werden geen studiedata gevonden waarin de overleving van patiënten met R/R MZL zoals gedefinieerd in de PICO (ten minste twee eerdere anti-CD20 gebaseerde therapieën hebben gehad en niet geschikt zijn voor behandeling met chemotherapie en progressie hebben na een behandeling met rituximab +/- lenalidomide) is geanalyseerd. Wel is een gepubliceerde MAIC beschikbaar waarin de relatieve effectiviteit van zanubrutinib t.o.v. rituximab is onderzocht. Van rituximab is bekend dat het een suboptimale behandeling is die meestal wordt ingezet als patiënten andere behandelingen niet meer kunnen verdragen. Het Zorginstituut beschouwt, bij gebrek aan betere data, de behandeling met rituximab als een redelijke 'proxy' voor een behandeling met best ondersteunende zorg. Daarnaast is ook gekeken naar de primaire data van R/R MZL behandeld

met rituximab. Er zijn twee RCTs waarin de effectiviteit van rituximab bij R/R MZL is onderzocht: de AUGMENT studie met patiënten met recidiverend en refractair<sup>1</sup> MZL en de CHRONOS-3 studie waarin alleen patiënten met recidiverend MZL zijn geïnccludeerd. Zie ook Tabel 4 voor een overzicht van de belangrijkste kenmerken van de geïnccludeerde studies.

*Studies met zanubrutinib: BGB-3111-AU-003 en MAGNOLIA*

In de BGB-3111-AU-003 (NCT02343120) en de MAGNOLIA (BGB-3111-214; NCT03846427) studies zijn beide enkel-armige, open-label studies (geen randomisatie of blinding) waarin patiënten werden behandeld met zanubrutinib 160 mg tweemaal daags tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De BGB-3111-AU-003 studie was een fase I/II studie waarbij in fase II 20 patiënten met R/R MZL en 33 patiënten met R/R FL werden behandeld. In de MAGNOLIA-studie werden alleen patiënten met R/R MZL geïnccludeerd (n=68). De inclusiecriteria en exclusiecriteria waren vergelijkbaar voor beide studies (zie tabel 4). In de BGB3111-AU-003 studie werden patiënten geïnccludeerd tussen augustus 2015 en februari 2018 in de MAGNOLIA trial tussen februari 2019 en januari 2020. In de BGB-3111-AU-003 was het primaire eindpunt het aantal deelnemers met ongunstige effecten en bij de MAGNOLIA studie was het primaire eindpunt de overall response rate (ORR) bepaald door een onafhankelijke review commissie aan de hand van de Lugano criteria. Secundaire uitkomstmaten in beide studies waren o.a. PFS, OS en duur van de response. PFS was gedefinieerd als de gemeten tijd na start van de behandeling tot documentatie van progressie of overlijden. In de MAGNOLIA studie is ook kwaliteit van leven gemeten met EORTC-QLQ-C30.<sup>22</sup>

*Studies met rituximab: CHRONOS-3 en AUGMENT*

Er zijn twee dubbelblinde, fase III studies uitgevoerd die een behandelgroep bevatten met rituximab monotherapie: AUGMENT en CHRONOS-3. Voor allebei de studies geldt dat patiënten met MZL een kleine subgroep zijn waarop niet is gepowerd. Tussen de studies zijn verschillen in inclusie- en exclusiecriteria en ze zijn op verschillende momenten uitgevoerd.

In de **CHRONOS-3** studie (NCT02367040) zijn tussen augustus 2015 en december 2019 patiënten geïnccludeerd met recidiverende indolente lymfomen, waaronder folliculair lymfoom, marginale zone lymfoom, klein lymfocytair lymfoom en macroglubinemie van Waldenström. De deelnemers werden 2:1 gerandomiseerd tussen een behandeling met rituximab in combinatie met copanlisib of rituximab in combinatie met placebo. In totaal kregen 151 patiënten een behandeling met alleen rituximab waaronder 29 (19%) patiënten met recidiverend MZL. De inclusie- en exclusiecriteria waren grotendeels vergelijkbaar met de MAGNOLIA studie, maar er waren een paar verschillen namelijk; de levensverwachting moest minstens 3 maanden zijn (t.o.v. 6 maanden in de MAGNOLIA studie) en patiënten die refractaire ziekte hadden konden niet meedoen.<sup>24, 25</sup> Op basis van deze studie heeft de registratiehouder initieel een aanvraag voor markt autorisatie voor copanlisib + rituximab ingediend bij de EMA, maar die gedurende de beoordeling teruggetrokken.

In de **AUGMENT** studie (NCT01938001) zijn tussen februari 2014 en januari 2017 patiënten geïnccludeerd met R/R FL en R/R MZL. Na randomisatie kregen 178 deelnemers een behandeling met rituximab + lenalidomide waaronder 31 (17%) deelnemers met MZL en 180 deelnemers een behandeling met rituximab + placebo, waaronder 32 (18%) deelnemers met MZL. In de AUGMENT studie waren in tegenstelling tot de MAGNOLIA studie geen patiënten geïnccludeerd die refractair waren na een rituximab-bevattende behandeling. De overige inclusie- en exclusiecriteria zijn vergelijkbaar met MAGNOLIA.<sup>14, 26</sup>

<sup>1</sup> Refractair MZL was gedefinieerd als een gedocumenteerde terugval, refractaire ziekte of progressieve ziekte na behandeling met systemische therapie en was niet refractair voor rituximab. Deze definitie is dus anders dan de refractair MZL zoals die in dit rapport in de PICO staat, waarmee wel rituximab-refractair bedoeld wordt.

**Tabel 4.** Overzicht van kenmerken die verschillen tussen de geïncludeerde studies

| Kenmerken                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BGB-3111-AU-003 &amp; MAGNOLIA</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Studiepopulatie</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• MZL: recidiverend en refractair</li> </ul>                                                                                                                                                                                               |
| <b>Belangrijkste inclusiecriteria</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minstens 1 eerdere anti-CD20 bevattende behandeling voor MZL</li> <li>• ECOG score 0, 1, 2</li> <li>• Levensverwachting <math>\geq</math> 6 maanden</li> </ul>                                                                           |
| <b>Belangrijkste exclusiecriteria</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch significante cardiovasculaire ziekte</li> </ul>                                                                                                                                                                                 |
| <b>Behandeling</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zanubrutinib</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Primaire uitkomstmaat</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• BGB-3111-AU-003: ongunstige effecten</li> <li>• MAGNOLIA: ORR</li> </ul>                                                                                                                                                                 |
| <b>CHRONOS-3</b>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Studiepopulatie</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• FL, MZL, SLL of WM: recidiverend</li> </ul>                                                                                                                                                                                              |
| <b>Belangrijkste inclusiecriteria</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressie na anti-CD20 bevattende behandeling</li> <li>• ECOG 0, 1, 2</li> <li>• Levensverwachting <math>\geq</math> 3 maanden</li> </ul>                                                                                               |
| <b>Belangrijkste exclusiecriteria</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressievrij interval van minder dan 12 maanden na laatste antiCD20-bevattende behandeling of ongeschikt voor chemotherapie en progressievrije periode van minder dan 6 maanden na laatste rituximab-bevattende behandeling</li> </ul> |
| <b>Behandeling</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Copanlisib + rituximab</li> <li>• Placebo + rituximab</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
| <b>Primaire uitkomstmaat</b>          | PFS, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot aan progressie of overlijden                                                                                                                                                                                                   |
| <b>AUGMENT</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Studiepopulatie</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• MZL of FL: recidiverend of refractair: geen rituximab refractair geïncludeerd</li> </ul>                                                                                                                                                 |
| <b>Belangrijkste inclusiecriteria</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minstens 1 eerdere behandeling met chemotherapie of immunotherapie of chemo-immunotherapie</li> <li>• Minstens 2 doses rituximab</li> <li>• ECOG 0, 1, 2</li> <li>• Levensverwachting <math>\geq</math> 6 maanden</li> </ul>             |
| <b>Belangrijkste exclusiecriteria</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische therapie binnen 28 dagen of gebruik van antilichaam therapie binnen 8 weken, gebruik van radio-immunotherapie binnen 6 maanden</li> </ul>                                                                                    |
| <b>Behandeling</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab + lenalidomide</li> <li>• Rituximab + placebo</li> </ul>                                                                                                                                                                       |
| <b>Primaire uitkomstmaat</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot aan progressie of overlijden</li> </ul>                                                                                                                                               |

### 3.2.1 Vergelijking zanubrutinib met best ondersteunende zorg (proxy rituximab) bij R/R MZL

Er zijn dus twee fase III studies waarin de effectiviteit van rituximab is onderzocht bij patiënten met recidiverend MZL de AUGMENT studie en de CHRONOS-3 studie. In beide RCTs waren patiënten met MZL een subgroep en waren ook patiënten met andere indolente non-hodgkin lymfomen geïnccludeerd.<sup>14, 25</sup> Uit het literatuuronderzoek blijkt dat *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) gepubliceerd door Thieblemont et al. in 2023 van zanubrutinib op basis van de BGB-3111-AU-003 en de MAGNOLIA studies vergeleken met de rituximab arm van de CHRONOS-3 studie de enig beschikbare gepubliceerde indirecte vergelijking is.<sup>28</sup> Het Zorginstituut accepteert voor farmacotherapeutische beoordelingen alleen data uit peer-reviewed publicaties in wetenschappelijke tijdschriften en data gepubliceerd in de EPAR door de EMA. Deze data wordt als hoofdbewijs beoordeeld met de GRADE methodologie. Daarnaast kan het Zorginstituut data uit een volledige CSR meenemen als ondersteunend bewijs. Om deze redenen gebruikt het Zorginstituut de gepubliceerde indirecte vergelijking als hoofdbewijs in de beoordeling. Hieronder wordt ingegaan op deze gepubliceerde indirecte vergelijking.

#### *Indirecte vergelijking tussen zanubrutinib en best ondersteunende zorg (proxy rituximab) bij recidiverend MZL: MAIC*

In de *unanchored* MAIC werd een propensity score-model gebruikt om wegen te genereren die overeenkwamen met de (herwogen) gemiddelde baseline-kenmerken van de gepoolde zanubrutinib-populatie uit MAGNOLIA en BGB-3111-AU-003 met die van de patiënten met recidiverend MZL behandeld met rituximab in CHRONOS-3. Een hiërarchische lijst van covariaten voor het propensity score-model werd samengesteld op basis van de meningen van klinische experts en een beoordeling van alle baseline kenmerken van de MZL patiënten in de studies die gepubliceerd zijn. Hierna werd een weging uitgevoerd van de patiënten van de MAGNOLIA en BGB-3111-AU-003 studies. Prognostische variabelen waarvoor werd gecorrigeerd waren het aantal lijnen van eerdere therapieën, het subtype MZL, recidiverend versus refractair en leeftijd. Na het toekennen van de weging was de grootte van de studiepopulatie gereduceerd met 55% resulterend in een *effective sample size* (ESS) van 39 patiënten. In deze analyse zijn dus alleen patiënten meegenomen met recidiverend MZL. (Zie tabel 5) In hoeverre de MAIC een goede indicator is voor de waarde van zanubrutinib t.o.v. best ondersteunende zorg in de Nederlandse populatie wordt besproken in de overige overwegingen.

**Tabel 5.** Vergelijking van de baselinekenmerken voor en na matching naar de patiënten behandeld met rituximab

| Baselinekenmerken                 | Zanubrutinib<br>Ongewogen<br>N = 86 | Zanubrutinib<br>Gewogen<br>ESS, N = 39 | Rituximab<br>(CHRONOS-3)<br>N = 29 |
|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|
| Aantal eerdere behandelingslijnen |                                     |                                        |                                    |
| 2 eerdere behandelingslijnen      | 30.2%                               | 20.7%                                  | 20.7%                              |
| ≥3 eerdere behandelingslijnen     | 25.6%                               | 13.8%                                  | 13.8%                              |
| Subtype MZL                       |                                     |                                        |                                    |
| Nodaal                            | 36.6%                               | 41.4%                                  | 41.4%                              |
| Splenisch                         | 22.0%                               | 20.7%                                  | 20.7%                              |
| Terugval na laatste therapie      | 69.9%                               | 100%                                   | 100%                               |
| Mediane leeftijd                  | 68                                  | 63                                     | 63                                 |

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van alle geïnccludeerde studies.

## 3.3 Gunstige effecten interventie

De beoordeling van de effectiviteit van zanubrutinib t.o.v. best ondersteunende zorg (proxy rituximab) bij R/R MZL is gebaseerd op de gepubliceerde MAIC door Thieblemont et al. waarin

het effect van zanubrutinib vergeleken met rituximab in recidiverend MZL.<sup>28</sup> In de MAIC is alleen het effect van de behandeling op overleving, gemeten met ORR, PFS en OS, geanalyseerd. Wegens gebrek aan beter bewijs is het effect van zanubrutinib t.o.v. rituximab op de andere cruciale uitkomstmaten (kwaliteit van leven, ernstige ongunstige effecten en stakers vanwege ongunstige effecten) beoordeeld door een naïeve indirecte vergelijking te maken tussen de MAGNOLIA studie en de controle-arm van de CHRONOS-3 studie.

Het risico op bias van de indirecte vergelijking is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksofzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Newcastle-Ottawa Scale. De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

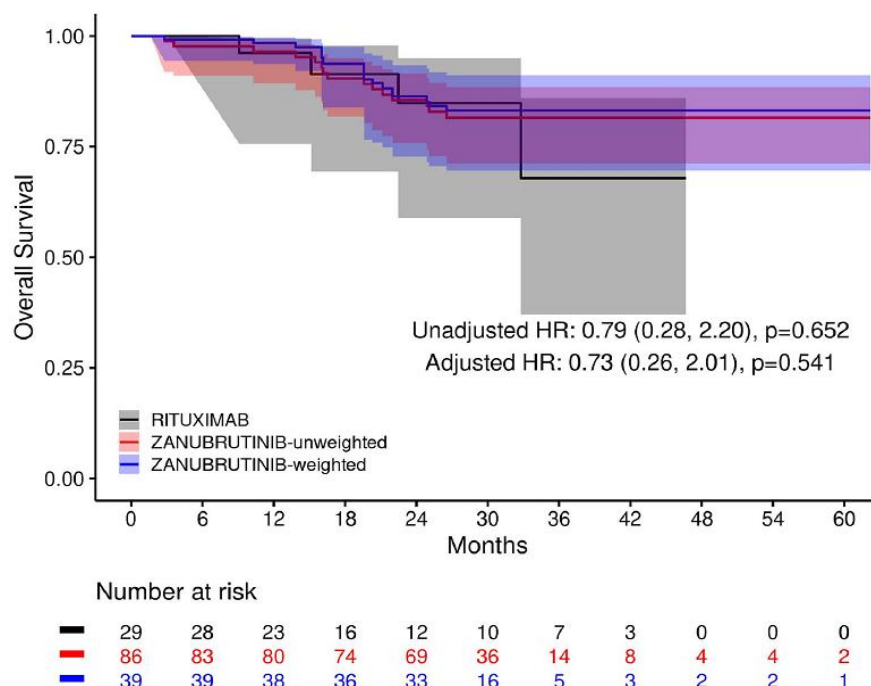
### 3.3.1 Overleving

De MAIC tussen zanubrutinib en rituximab is uitgevoerd met geaggregeerde data uit de MAGNOLIA, de BGB-3111-AU-003 en de CHRONOS-3 studie.<sup>25, 29, 22</sup> Gepubliceerde overlevingsdata na behandeling met zanubrutinib in de MAGNOLIA en BGB-3111-AU-003 studies zijn immatuur. In de MAGNOLIA studie was na een mediane follow-up van 28,0 maanden de mediane OS nog niet bereikt en in de BGB-3111-AU-003 studie was na een mediane follow-up van 35,2 maanden de mediane OS ook nog niet bereikt.<sup>22, 23</sup>

#### OS als uitkomstmaat voor overleving

De resultaten uit de MAIC suggereren dat zanubrutinib een hogere kans op overleving zou kunnen geven dan best ondersteunende zorg (proxy rituximab). De HR voor OS in het aangepaste model was in het voordeel van zanubrutinib, hoewel niet statistisch significant (HR: 0,73, 95% CI: 0,26, 2,01;  $p=0,541$ ) (zie figuur 1). Hierover bestaat er zeer veel onzekerheid, omdat het immature data betreft waarbij nog maar weinig patiënten zijn overleden. De HOVON beroepsgroep heeft in antwoord op vragen van het Zorginstituut aangegeven dat de volgende prognostische factoren bekend zijn bij R/R MZL: uitgebreid ziektestadium met ook nodale betrokkenheid, snel recidief of refractaire ziekte na rituximab-bevattende therapie, performance status en co-morbiditeit. In de MAIC is alleen gecorrigeerd voor het aantal lijnen van eerdere therapieën, het subtype MZL, recidiverend versus refractair en de leeftijd. Hieruit blijkt dat een aantal prognostische factoren niet zijn meegenomen in de MAIC, waardoor er een risico op bias is. In het aangeleverde dossier stelt de registratiehouder dat het vanwege het ontbreken van gegevens over baselinekenmerken in de MZL subgroep in de CHRONOS-3 studie het niet mogelijk was om voor meer prognostische factoren te corrigeren. Het Zorginstituut heeft na een analyse van beschikbare data additionele gegevens gevonden van baselinekenmerken van de MZL subgroep in de EPAR van copanlisib. Hierbij is gevonden dat er wel data beschikbaar is van het stadium van de ziekte en van de ECOG score (zie Bijlage 5b). Uit deze gegevens blijkt dat de patiënten behandeld met zanubrutinib gemiddeld een hogere ECOG score en een hoger stadium van de ziekte hebben dan de patiënten behandeld met rituximab in de CHRONOS-3 studie. Hieruit concludeert het Zorginstituut dat de zanubrutinib groep iets meer ongunstige prognostische factoren heeft en er mogelijk een onderschatting is van het relatieve effect van zanubrutinib t.o.v. best ondersteunende zorg (proxy rituximab). Ondanks dat niet alle belangrijke prognostische factoren zijn meegenomen, concludeert het Zorginstituut dat de MAIC redelijk is uitgevoerd voor recidiverend MZL, voor refractair MZL zijn geen gegevens beschikbaar. Daarnaast is er sprake van indirect bewijs doordat de studiepopulatie afwijkt van de Nederlandse populatie: patiënten in de geïnccludeerde studies hadden minimaal één behandeling met CD-20 bevattende therapie ondergaan terwijl de patiëntenpopulatie die in aanmerking zou komen voor zanubrutinib in de Nederlandse praktijk minimaal twee CD-20 bevattende therapieën heeft gehad. Hoewel de vergelijking met rituximab een pragmatische aanpak is voor de beoordeling van zanubrutinib, heeft de pakketvraag betrekking op de waarde

van zanubrutinib t.o.v. best ondersteunende zorg. Het Zorginstituut schat in dat het relatieve effect op overleving van zanubrutinib gebaseerd op de indirecte vergelijking met rituximab mogelijk een onderschatting zou kunnen zijn en dat het werkelijke relatieve effect t.o.v. een behandeling met best ondersteunende zorg in ieder geval niet kleiner is. Ondanks dat rituximab een suboptimale behandeling is, zou rituximab mogelijk toch iets meer effect dan best ondersteunende zorg kunnen bewerkstelligen. Daarnaast zijn er ook patiënten geïncordeerd die in aanmerking voor chemotherapie, terwijl zanubrutinib in de Nederlandse praktijk juist zal worden ingezet bij patiënten die niet in aanmerking komen voor chemotherapie. Verder zijn er in de MAIC geen patiënten geïncordeerd met refractaire ziekte. Dit zou kunnen leiden tot een overschatting van het effect, aangezien patiënten die intensiever zijn voorbehandeld, niet (meer) in aanmerking komen voor chemotherapie of refractair zijn, er waarschijnlijk slechter aan toe zullen zijn en daardoor minder effect zullen ervaren van de behandeling (zie ook paragraaf 3.3.3.). Tot slot is er sprake van onnauwkeurigheid doordat het 95% betrouwbaarheidsinterval de klinische relevantiegrens 2x overschrijdt. Op basis van het betrouwbaarheidsinterval kan niet worden uitgesloten dat zanubrutinib een betere of zelfs een slechtere OS zal geven dan best ondersteunende zorg (proxy rituximab). De kwaliteit van bewijs voor OS is dus zeer laag.



**Figuur 1. Effect van zanubrutinib en rituximab op de OS in de MAIC.**

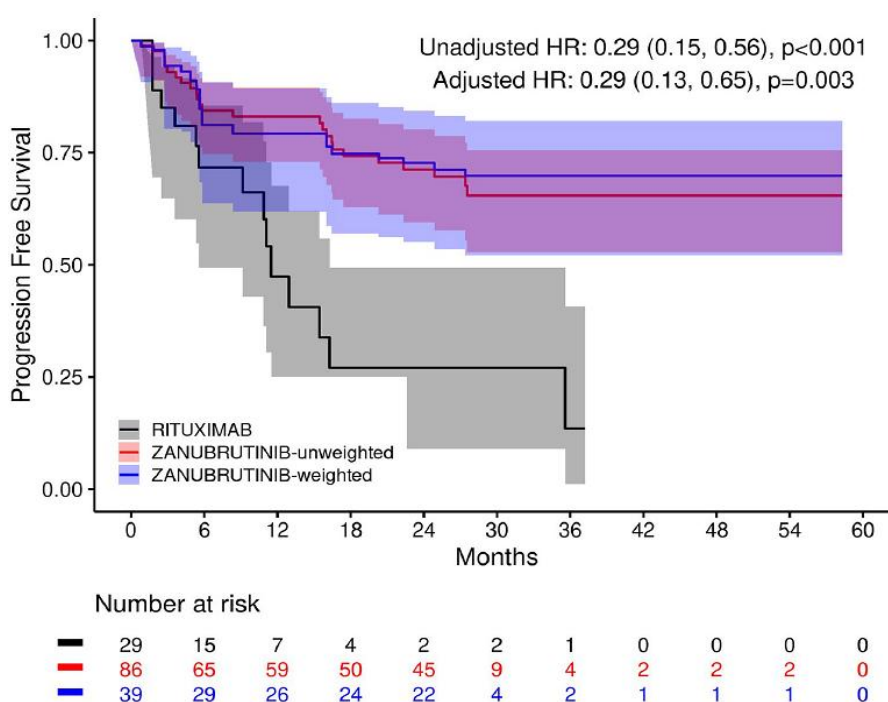
Voor de MAIC zijn uit de BGB-3111-AU-03 studie PFS data gebruikt met een mediane follow-up van 35,2 maanden zoals gepubliceerd door Phillips et al. in 2022 en OS data gebaseerd op een later tijdstip met een follow-up van 40.2 maanden. Uit de MAGNOLIA studie zijn de data gebruikt uit de meest recente publicatie van Opat et al. in 2023 met een mediane follow-up van 28,0 maanden.<sup>28</sup> Uit de CHRONOS-3 studie zijn PFS en OS data gebruikt die gebaseerd zijn op een mediane follow-up van 18 maanden.

#### PFS als surrogaatuitkomstmaat voor overleving

Omdat er veel onzekerheid is over het effect op OS, heeft het Zorginstituut ook gekeken naar het effect op PFS als mogelijke voorspeller van het effect op algehele overleving. Om te kunnen oordelen of PFS een valide surrogaat is voor overleving bij de behandeling van R/R MZL behandeld met BTK-remmers heeft het Zorginstituut een literatuuronderzoek uitgevoerd, maar daarbij zijn geen publicaties gevonden waarbij de correlatie tussen PFS en OS is geanalyseerd. De EMA stelt dat er geen data beschikbaar zijn waaruit blijkt dat PFS een solide surrogaat is bij de behandeling van R/R MZL met BTK remmers.<sup>16</sup> Voor andere indolente lymfomen is wel data beschikbaar van de correlatie tussen PFS en OS. In een meta-analyse van 20 klinische studies uitgevoerd bij folliculair lymfoom werd een zwakke correlatie tussen PFS en OS aangetoond ( $R=0,383$ ).<sup>30</sup> De onzekerheid of PFS een goede voorspeller is voor OS bij de behandeling van

recidiverend MZL is meegenomen in de GRADE beoordeling. Er is vanwege het gebruik van een onzekere surrogaatuitkomstmaat sprake van indirect bewijs (zie bijlage 7).

De HR voor PFS in de gecorrigeerde analyse is in het voordeel van zanubrutinib. De puntschatter van de HR is 0,29 (95% BI 0,13 tot 0,65) en ligt onder de klinische relevantiegrens van  $HR < 0,70$  (zie figuur 2). Het absolute verschil in PFS is niet gerapporteerd. Een visuele inspectie van de grafiek (figuur 2) laat zien dat de mediane PFS wordt bereikt na ongeveer 12 maanden, maar voor de behandeling met zanubrutinib wordt de mediane PFS nog niet bereikt na 54 maanden. Hiermee lijkt het aannemelijk dat het absolute verschil in PFS groter is dan 16 weken. Het verschil in PFS tussen zanubrutinib en best ondersteunende zorg (proxy rituximab) zou dan voldoen aan de gehanteerde klinische relevantiegrens ( $HR < 0,70$  en  $> 16$  weken winst in PFS). Zie ook tabel 6 voor een overzicht van de resultaten van de cruciale uitkomsten in de vergelijking van zanubrutinib met best ondersteunende zorg (proxy rituximab). Ook bij de beoordeling van PFS is er sprake van indirect bewijs, vanwege het afwijken van de studiepopulatie en het gebruik van rituximab als proxy voor best ondersteunende zorg zoals besproken in de paragraaf over OS.



**Figuur 2. Effect van zanubrutinib en rituximab op de PFS in de MAIC.**

Voor de MAIC zijn uit de BGB-3111-AU-03 studie PFS data gebruikt met een mediane follow-up van 35,2 maanden zoals gepubliceerd door Phillips et al. in 2022 en OS data gebaseerd op een later tijdstip met een follow-up van 40.2 maanden. Uit de MAGNOLIA studie zijn de data gebruikt uit de meest recente publicatie van Opat et al. in 2023 met een mediane follow-up van 28,0 maanden.<sup>28</sup>

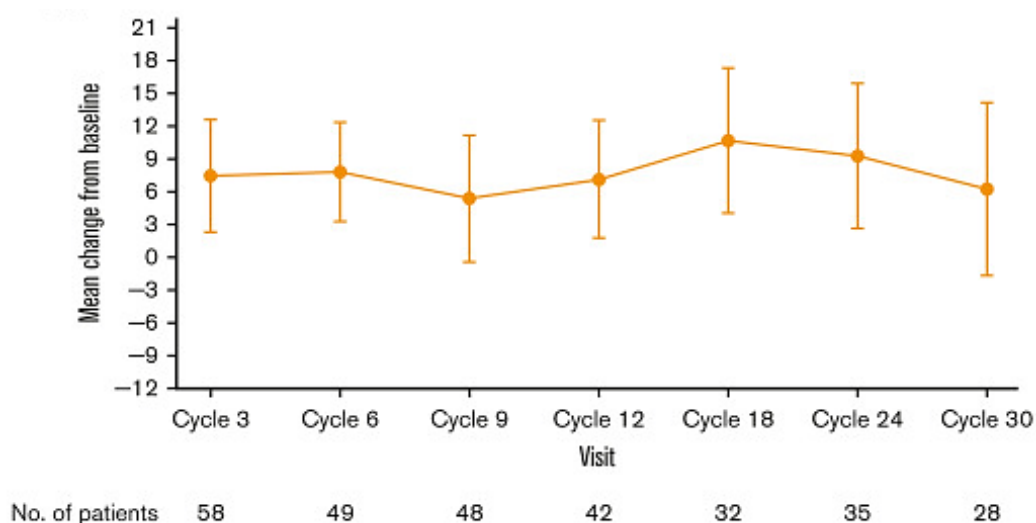
#### GRADE-conclusie overleving:

Het effect van zanubrutinib ten opzichte van best ondersteunende zorg (proxy rituximab) op de kans op sterfte is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) bij patiënten met R/R MZL die ten minste twee eerdere anti-CD20 gebaseerde therapieën hebben gehad en niet geschikt zijn voor behandeling met chemotherapie en progressie hebben na een behandeling met rituximab +/- lenalidomide.

### 3.3.2 Kwaliteit van leven

In de MAGNOLIA studie was de kwaliteit van leven gemeten met de EQ-5D-5L en de EORTC QLQ-C30 vragenlijsten een vooraf gespecificeerde uitkomstmaat.<sup>32</sup> Deze door de patiënt gerapporteerde vragenlijsten werden ingevuld vóór de eerste dosis zanubrutinib, aan het einde van behandelcyclus 3, vervolgens elke 12 weken gedurende de daaropvolgende 12 maanden, en daarna elke 24 weken. Een cyclus omvat 28 dagen behandeling met zanubrutinib. De totale EORTC-QLQ-C30 scores in de totale studiepopulatie zijn gepubliceerd, maar de totale EQ-5D-5L scores niet.<sup>22</sup> Er zijn geen kwaliteit van leven data gepubliceerd voor alleen de patiënten met recidiverend MZL. In de CHRONOS-3 studie en in de AUGMENT studie is kwaliteit van leven niet gemeten. Hierdoor is het niet mogelijk om een vergelijking te maken tussen zanubrutinib en best ondersteunende zorg (proxy rituximab).

Tijdens de behandeling met zanubrutinib gaven de globale EORTC QLQ-C30 scores een verbetering ten opzichte van de uitgangswaarde aan in de kwaliteit van leven van de patiënt. Deze verbetering werd waargenomen in de derde behandelcyclus en bleef gedurende de studie grotendeels behouden (figuur 3). De grootste verbeteringen in de patiënt gerapporteerde vragenlijsten vonden plaats tijdens cycli 18 tot en met 24 (18-24 maanden), waarin de gemiddelde (standaarddeviatie) EORTC QLQ-C30-scores 10,7 (18,5) en 9,3 (19,3) punten boven de uitgangswaarde lagen in de cycli 18 en 24.<sup>29</sup> Uit de grafiek blijkt dat de EORTC-QLQ-C30 score t.o.v. baseline varieert van ~5,4 punten (cyclus 9) tot ~10,7 (cyclus 18) met een gemiddelde verbetering t.o.v. baseline van ~7,7 punten.<sup>2</sup> Deze verbetering is klinisch relevant op basis van een MID op basis van verschillen binnen de behandelgroep (klinische relevantiegrens 5-10 punten). Het percentage patiënten dat op elke moment de vragenlijst heeft ingevuld is niet gerapporteerd wat mogelijk een risico op bias geeft. Het effect van best ondersteunende zorg (proxy rituximab) op de kwaliteit van leven is onbekend, waardoor het relatieve verschil onbekend is.



**Figuur 3. Kwaliteit van leven gemeten met EORTC-QLQ-C30 in de MAGNOLIA studie.**

De gemiddelde verandering van de totaalscore t.o.v. baseline. Een cyclus omvat 28 dagen behandeling met zanubrutinib.<sup>29</sup>

#### GRADE-conclusie:

Het is niet mogelijk om een GRADE conclusie te formuleren over het relatieve effect van zanubrutinib ten opzichte van best ondersteunende zorg op de kwaliteit van leven wegens een gebrek aan data voor kwaliteit van leven bij patiënten behandeld met best ondersteunende zorg.

<sup>2</sup> EORTC-QLQ-C30 scores zijn door het Zorginstituut afgelezen uit de grafiek met behulp van plotdigitizer.com. Cyclus 3 ~7,4; cyclus 6 ~7,8; cyclus 9 ~5,4; cyclus 12 ~7,1; cyclus 18 ~10,7; cyclus 24 ~9,2; cyclus 30 ~6,2

**Tabel 6.** Overzicht resultaten gunstige effecten zanubrutinib versus best ondersteunende zorg

| Cruciale uitkomst                                                                           | Effect                                                  |                                                    |                                               | GRADE score                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                             | Absoluut                                                | Relatief (95% BI)                                  | Klinische relevantiegrensen                   |                             |
| Overleving gemeten met OS<br>(follow-up: 35,2 en 27,4 maanden vs. 18 maanden) <sup>a</sup>  | Niet gerapporteerd                                      | Gecorrigeerd:<br><b>HR 0,73</b><br>(0,26 tot 2,01) | winst > 16 weken en HR < 0,70 of winst ≥ 10%* | <b>Ze<sup>e</sup>r laag</b> |
| Overleving gemeten met PFS<br>(follow-up: 35,2 en 27,4 maanden vs. 18 maanden) <sup>a</sup> | Niet gerapporteerd                                      | Gecorrigeerd:<br><b>HR 0,29</b><br>(0,13 tot 0,65) | winst > 16 weken en HR < 0,70                 | <b>Ze<sup>e</sup>r laag</b> |
| Kwaliteit van leven gemeten met EORTC QLQ-C30                                               | ~7,7 punten verbetering t.o.v. baseline versus onbekend | Niet te berekenen                                  | MID: 10 punten                                | <b>Niet te analyseren</b>   |

<sup>a</sup> gebaseerd op de MAIC gepubliceerd door Thieblemont et al. 2024.

3.3.3 Overige overwegingen

ORR als surrogaatuitkomstmaat voor algehele overleving

Er is veel onzekerheid over het effect van zanubrutinib op OS en er is geen data beschikbaar over de correlatie van PFS met OS bij R/R MZL. Om deze reden heeft het Zorginstituut aanvullend gekeken naar het effect op ORR als surrogaatuitkomstmaat voor algehele overleving. Daarbij is in de literatuur onderzocht of er publicaties zijn waarbij de correlatie tussen ORR en OS in deze setting (R/R MZL behandeld met een BTK-remmer) zijn. Daarbij zijn geen geschikte publicaties gevonden, wel is er een publicatie die het verband tussen ORR en PFS heeft onderzocht. Op basis van 8 klinische studies van indolente B-cel lymfomen werd geconcludeerd dat er een sterke correlatie is ( $R=0,826$ ) tussen ORR en PFS.<sup>33</sup> De correlatie tussen ORR en OS werd niet geanalyseerd. Hieruit concludeert het Zorginstituut dat er veel onzekerheid is in de correlatie tussen ORR en OS. Het is daarom onbekend in hoeverre ORR een voorspellende waarde heeft voor overleving en daarom is ORR niet meegewogen in de beoordeling van zanubrutinib bij R/R MZL.

Keuze controle cohort als proxy voor best ondersteunende zorg

Voor een betrouwbare indirecte vergelijking van zanubrutinib met best ondersteunende zorg is het van belang dat het controlecohort wat gekozen is goed aansluit bij de populatie van de MAGNOLIA studie. Er is geen data beschikbaar van het effect van best ondersteunende zorg, daarom heeft het Zorginstituut een behandeling met rituximab gebruikt als proxy voor best ondersteunende zorg. In een uitgebreide literatuursearch werden, zoals eerder genoemd, twee RCTs geïdentificeerd waarin patiënten met R/R MZL behandeld werden met rituximab: de AUGMENT studie en de CHRONOS-3 studie. In de AUGMENT studie zijn patiënten gerandomiseerd tussen rituximab en rituximab + lenalidomide en in de CHRONOS-3 studie tussen rituximab + copanlisib of rituximab + placebo.<sup>14, 25</sup>

De registratiehouder stelt dat de data van de AUGMENT studie te beperkt waren om een MAIC mee uit te voeren. Ook wordt gesteld dat CHRONOS-3 een beter cohort is om mee te vergelijken

omdat de studie op een later tijdstip is gestart en de eerdere behandelopties beter overeenkomen met de MAGNOLIA studie. Ook hebben in de CHRONOS-3 studie alle patiënten een eerdere behandeling met anti-CD20 ondergaan, terwijl in de AUGMENT studie dat gold voor slechts 81%. Het Zorginstituut ziet om deze reden ook dat de CHRONOS studie het beste aansluit op de MAGNOLIA studie.

Wel zijn er een paar belangrijke verschillen tussen de CHRONOS-3 studie en de MAGNOLIA studie. De CHRONOS-3 studie heeft specifiek patiënten geselecteerd met een langzaam groeiend lymfoom door een PFS-vrije periode van minimaal 6-12 maanden na behandeling met een anti-CD20 bevattende behandeling als inclusiecriterium op te stellen.<sup>25</sup> De baseline kenmerken van de CHRONOS-3 en AUGMENT studie laten kleine verschillen zien tussen de patiëntenpopulatie waaronder verschillen in leeftijd, percentage patiënten met ECOG score 0, voorbehandeling met rituximab en percentage stadium IV (zie tabel 7). Naast deze verschillen worden er ook aanzienlijke verschillen in mediane PFS waargenomen (zie tabel 8). (Zie ook bijlage 5B) De mediane PFS is langer in de AUGMENT studie dan in de CHRONOS-3 studie: respectievelijk 22,1 maanden (95% BI: 8,7 tot niet bereikt) en 11,5 maanden (95% BI: 5,6 tot 16,3)<sup>13, 25</sup> Door de korte follow-up en verschillen in baselinekenmerken blijft er wel onzekerheid bestaan over het absolute effect van rituximab op overleving bij patiënten met recidiverend MZL. Het is onbekend wat de mediane PFS is van patiënten in Nederland die zijn behandeld met rituximab.

Het Zorginstituut concludeert op basis van het beschikbare bewijs dat de selectie van de controlegroep uit de CHRONOS-3 studie de beste optie is die voorhanden is maar dat er veel onzekerheid blijft bestaan over het relatieve effect van zanubrutinib t.o.v. best ondersteunende zorg.

**Tabel 7.** Belangrijke baselinekenmerken van de patiënten met MZL in de MAGNOLIA, CHRONOS-3 en AUGMENT studies, van de patiënten met MZL voor de vergelijking zanubrutinib versus rituximab. Het totale overzicht van beschikbare baselinekenmerken staat in bijlage 5b.

| Kenmerk                  | MAGNOLIA<br>Zanubrutinib<br>n=68 | CHRONOS-3<br>Rituximab +<br>placebo<br>n=29 | AUGMENT<br>rituximab +<br>placebo<br>n=32 |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Man, %</b>            | 53%                              | 41%                                         | 53%                                       |
| <b>Leeftijd, mediaan</b> | 70                               | 63                                          | 66                                        |
| <b>≥65 jaar, %</b>       |                                  | 41%                                         | 59%                                       |
| <b>MZL subtype</b>       |                                  |                                             |                                           |
| └ <b>Extranodaal</b>     | 38%                              | 38%                                         |                                           |
| └ <b>Nodaal</b>          | 38%                              | 41%                                         |                                           |
| └ <b>Splenisch</b>       | 18%                              | 21%                                         |                                           |
| <b>Bulky disease, %</b>  | 37%                              | 17%                                         |                                           |
| <b>Stadium IV</b>        | 74%                              | 72%                                         | 41%                                       |
| <b>ECOG PS, %</b>        |                                  |                                             |                                           |
| <b>0</b>                 | 57%                              | 59%                                         | 72%                                       |
| <b>1-2</b>               | 42%                              | 41%                                         | 28%                                       |

**Tabel 8.** Naïeve vergelijking effect zanubrutinib t.o.v. rituximab op basis van data uit de MAGNOLIA, CHRONOS en AUGMENT studies

|                                             | MAGNOLIA<br>zanubrutinib<br><br>N=66          | CHRONOS-3<br>Rituximab +<br>placebo<br><br>n=29 | AUGMENT<br>rituximab +<br>placebo<br><br>n=32                    |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                             | MZL:<br>Recidiverend n=46<br>refractair n= 22 | MLZ subgroep<br>recidiverend                    | MZL subgroep:<br>Recidiverend n=31<br>en chemo-refractair<br>n=1 |
| <b>Mediane FU,</b><br>maanden               | 28,0                                          | 18,0                                            | 28,3                                                             |
| <b>ORR</b>                                  | 68,2%<br>(55,6 tot 79,1)                      | 41,4%<br>(niet gerapporteerd)                   | 43,8%<br>(26,4 tot 62,3)                                         |
| <b>Complete<br/>response, %</b><br>(95% BI) | 25,8%<br>(niet gerapporteerd)                 | 10,3%<br>(niet gerapporteerd)                   | 15,6%<br>(5,3 tot 32,8)                                          |
| <b>PFS, % na 1 jaar</b><br>(95% BI)         | 82,7%<br>(71,0 tot 90,0)                      | Niet gerapporteerd                              | 68,3%<br>(49,0 tot 81,5)                                         |
| <b>Mediane PFS,</b><br>maanden<br>(95% BI)  | 27,4<br>(0,0 tot 28,7)                        | 11,5<br>(5,6 tot 16,3)                          | 22,1<br>(8,7 tot n.b.)                                           |

#### Vergelijking met Nederlandse praktijk

Voor een betrouwbare indirecte vergelijking van zanubrutinib met best ondersteunende zorg (proxy rituximab) is het van belang dat de studiepopulatie een goede representatie is van de Nederlands praktijk.

Om te beoordelen of de baselinekenmerken van de MAIC (o.b.v MAGNOLIA en CHRONOS-3) vergelijkbaar zijn met Nederlandse patiënten is gebruik gemaakt van de analyse uitgevoerd door het iKNL van alle MZL patiënten in Nederland tussen 2014 en 2019. Voor de populatie van MZL patiënten die in de MAIC is gebuikt, zijn weinig baselinekenmerken bekend en kan alleen de leeftijd vergeleken worden. In de Nederlandse populatie was de mediane leeftijd duidelijk hoger dan in het externe controlecohort: 68 versus 63 jaar. De grootste verschillen tussen de studiepopulatie en de Nederlandse praktijk zijn het aantal eerdere behandelingen en het subtype van MZL (recidiverend of refractair). In de MAIC zijn patiënten met refractair MZL niet meegenomen en hadden alle patiënten slechts 1 eerdere behandeling met CD-20 bevattende therapie gehad. De registratiehouder heeft een CSR met subgroep analyse van de MAGNOLIA studie aangeleverd. Hieruit lijkt dat de ORR lager is bij patiënten met refractair MZL dan bij recidiverend MZL: 47,6% (25,71 tot 70,22) versus 62,8% (95% BI 46,73 tot 77,02). En dat de ORR lager is bij patiënten die 3 of meer eerdere behandelingen hebben gehad: 50,0% (95%BI 26,02 tot 73,98) versus 58,3 (43,21 tot 72,39). Of deze verschillen daadwerkelijk leiden tot verschillen in PFS en OS is onbekend. De KM curves van OS en PFS laten geen verschillen zien tussen de totale populatie behandeld met zanubrutinib en de selectie van patiënten met alleen recidiverend MZL. De PFS en OS curves van de refractaire subgroep zijn niet beschikbaar. Hieruit concludeert het Zorginstituut dat er geen aanwijzingen zijn dat de refractaire patiënten een minder goede OS hebben dan de recidiverende patiënten na behandeling met zanubrutinib. Op basis van deze gegevens blijkt dat er onzekerheid is of de studiepopulatie waarop de indirecte vergelijking tussen zanubrutinib en rituximab is gebaseerd goed vergelijkbaar is met de Nederlandse patiënten. Het Zorginstituut concludeert dat ondanks deze onzekerheden zanubrutinib waarschijnlijk een klinisch relevant effect heeft op overleving t.o.v. best ondersteunende zorg bij patiënten met R/R MZL.

### 3.4 Ongunstige effecten

De bijwerkingenprofielen van de behandelingen zijn niet vergelijkbaar. Voor best ondersteunende zorg neemt het Zorginstituut aan dat de ongunstige effecten verwaarloosbaar zijn. De behandeling met zanubrutinib gaat wel gepaard met bijwerkingen. De voornaamste bijwerkingen die gerapporteerd zijn bij  $\geq 10\%$  van de patiënten behandeld met zanubrutinib in de BGB-3111-AU-003 en MAGNOLIA studies zijn onder meer diarree (25,0%), kneuzingen (23,9%), infectie van de bovenste luchtwegen en koorts (elk 15,9%), constipatie (14,8%), misselijkheid (12,5%), neutropenie en vermoeidheid (elk 11,4%) en huiduitslag, rugpijn en buikpijn (elk 10,2%).<sup>16</sup>

#### Incidentie ernstige ongunstige effecten

In de MAGNOLIA studie werden na een mediane behandelduur van 24,2 maanden ernstige ongunstige effecten gerapporteerd bij 30 van de 68 (44,1%) patiënten en graad 3-5 ongunstige effecten bij 33 van de 68 (48,5%) patiënten. De meest voorkomende ( $>5\%$ ) graad 3-5 ongunstige effecten waren infecties (22,1%) en neutropenie (11,8%). Vijf (7,4%) patiënten zijn overleden tijdens de behandeling met zanubrutinib, twee aan de gevolgen van COVID-19 longontsteking en een aan de gevolgen van een hartinfarct en drie aan de gevolgen van een secundaire primaire maligniteit. Deze overlijdens werden door de onderzoekers als niet gerelateerd aan de interventie beoordeeld.<sup>29, 22</sup>

De incidentie graad 3-5 ongunstig effecten bij een behandeling met zanubrutinib is 44,1%. Omdat de incidentie van ongunstige effecten bij best ondersteunende zorg onbekend is kan het relatieve effect niet berekend worden.

#### GRADE-conclusie:

Het is niet mogelijk om een GRADE conclusie te formuleren over het relatieve effect van zanubrutinib ten opzichte van best ondersteunende zorg op de incidentie van ernstige ongunstige effecten vanwege het ontbreken van data voor de behandeling met best ondersteunende zorg.

**Tabel 9.** Overzicht resultaten ongunstige effecten zanubrutinib versus rituximab bij recidiverend MZL

| Cruciale uitkomst                   | Effect               |                   |                             | GRADE score               |
|-------------------------------------|----------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------|
|                                     | Absoluut             | Relatief (95% BI) | Klinische relevantiegrenzen |                           |
| Graad 3-5 ongunstige effecten       | 30 van de 68 (44,1%) | Niet te berekenen | RR 0,75 of 1,25             | <b>Niet te analyseren</b> |
| Stakers vanwege ongunstige effecten | 5/68 (7,4%)          | Niet te berekenen | RR 0,75 of 1,25             | <b>Niet te analyseren</b> |

#### Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het aantal stakers vanwege ongunstige effecten na behandeling met zanubrutinib was 5 van de 68 (7,4%) in de MAGNOLIA studie.<sup>29</sup> Omdat de incidentie van stakers bij best ondersteunende zorg onbekend is kan het relatieve effect niet berekend worden.

#### GRADE-conclusie:

Het is niet mogelijk om een GRADE conclusie te formuleren over het relatieve effect van zanubrutinib ten opzichte van best ondersteunende zorg op het percentage stakers vanwege ongunstige effecten door het ontbreken van data voor de behandeling met best ondersteunende zorg.

### 3.5 Ervaring

De ervaring met zanubrutinib is weergegeven in tabel 10.

**Tabel 10:** Ervaring met zanubrutinib

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

### 3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC.

Zanubrutinib geeft een verhoogde kans op infecties, op het optreden van het tumorlysis-syndroom en op neutropenie.

Daarnaast zijn de volgende waarschuwingen opgenomen in de SmPC:

#### Hemorragie

Ernstige en fatale bloedingsvoorvallen zijn opgetreden bij patiënten die werden behandeld met zanubrutinib. Bloedingsvoorvallen van graad 3 of hoger, waaronder intracraniele en gastro-intestinale bloedingen, hematurie en hemothorax, zijn bij patiënten gemeld.

Bloedingen van elke graad, inclusief purpura en petechiën, zijn opgetreden bij patiënten met hematologische maligniteiten. Warfarine en andere vitamine-K-antagonisten mogen niet gelijktijdig met zanubrutinib worden toegediend. Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van bloeding en het volledige bloedbeeld moet regelmatig worden bepaald.

#### Tweede primaire maligniteit

Een tweede primaire maligniteit, waaronder niet-huidkanker, is vastgesteld bij patiënten behandeld met zanubrutinib. De vaakst voorkomende tweede primaire maligniteit was huidkanker.

#### Boezemfibrilleren en -flutter

Boezemfibrilleren en -flutter zijn vastgesteld bij patiënten behandeld met zanubrutinib, hoofdzakelijk bij patiënten met risicofactoren voor een hartziekte, hoge bloeddruk, acute infecties en bij ouderen (≥ 65 jaar).

#### Interacties met andere geneesmiddelen

Zanubrutinib wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzym 3A (CYP3A). Om deze reden kan gelijktijdig gebruik met krachtige of matige CYP3A-remmers de blootstelling aan zanubrutinib verhogen.

Voor rituximab zijn de volgende specifieke waarschuwingen opgenomen in de SmPC.

#### Infusiegerelateerde reacties

Rituximab wordt in verband gebracht met infusie-gerelateerde reacties, die gerelateerd kunnen zijn aan het vrijkomen van cytokines en/of andere chemische mediators. Het "cytokine release syndrome" kan klinisch niet te onderscheiden zijn van acute overgevoelighedsreacties.

### Immunisatie

Artsen moeten de vaccinatiestatus van de patiënt bekijken en patiënten moeten, indien mogelijk, alle immunisaties krijgen die ze volgens de geldende immunisatierichtlijnen moeten krijgen, voordat gestart wordt met de rituximab-behandeling. Vaccinaties moeten ten minste 4 weken voor de start van de eerste toediening van rituximab zijn afgerond.

## 3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van zanubrutinib is weergegeven in tabel 11. Voor zanubrutinib is geen maximale behandelduur bekend, in de MAGNOLIA studie was de mediane behandelduur 24 maanden.

**Tabel 11:** Gebruiksgemak van zanubrutinib

| <i>zanubrutinib</i>   |                             |
|-----------------------|-----------------------------|
| Toedieningswijze      | Oraal                       |
| Toedieningsfrequentie | Eenmaal of tweemaal per dag |

## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

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

Zanubrutinib is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met marginaal zone lymfoom (MZL) die minimaal één eerdere anti-CD20-gebaseerde behandeling hebben gehad. De HOVON beroepsgroep ziet een plek in de behandeling voor patiënten met R/R MZL die ten minste twee eerdere anti-CD20-gebaseerde therapieën hebben gekregen en niet geschikt zijn voor behandeling met chemotherapie en progressie hebben na een behandeling met rituximab +/- lenalidomide. De beroepsgroep positioneert zanubrutinib bewust na de rituximab +/- lenalidomide, omdat de voorkeur uitgaat naar behandelingen met een beperkte behandelduur boven een continue behandeling zonder vastgestelde maximale behandelduur. Voor patiënten in deze behandel fase zijn momenteel geen reguliere behandelopties beschikbaar; zij krijgen best ondersteunende zorg of nemen deel aan klinische studies. Het Zorginstituut heeft deze positionering in de laatste lijn als uitgangspunt gebruikt voor de beoordeling van zanubrutinib.

#### 4.1.2 *Medische argumenten*

MZL is een zeldzame aandoening. Voor patiënten die niet geschikt zijn voor combinatiebehandeling van rituximab met chemotherapie zijn alleen nog rituximab monotherapie en rituximab + lenalidomide beschikbaar. Deze behandelingen zijn niet geregistreerd voor R/R MZL en worden off-label toegepast. Er zijn in de afgelopen 10 jaar geen fase III RCTs uitgevoerd met patiënten MZL die hebben geleid tot goedkeuring van nieuwe medicijnen voor de behandeling van R/R MZL. Voor patiënten die niet meer reageren op een behandeling met rituximab + lenalidomide zijn er geen andere behandelopties meer. Bij deze patiënten is dus sprake van een unmet medical need.

#### 4.1.3 *Passend onderzoek argumenten*

Door de zeer kleine patiëntpopulatie acht het Zorginstituut het uitvoeren van een RCT niet haalbaar. De vergelijkende behandeling is best ondersteunende zorg, aangezien er voor deze patiënten geen behandelopties meer beschikbaar zijn. Omdat er geen data beschikbaar zijn van de behandelingen die patiënten momenteel ondergaan na twee eerdere behandelingen met anti-CD20 bevattende behandelingen wordt in deze beoordeling rituximab als proxy voor 'best ondersteunende zorg'. Rituximab is namelijk een behandeling die zeer beperkte effecten laat zien, met name bij patiënten die refractair zijn op rituximab. Het Zorginstituut erkent dat er veel kanttekeningen zijn te plaatsen bij deze aanpak, maar ziet momenteel geen andere opties. De gewenste follow-up om een effect op de overleving aan te tonen is 5 jaar.

De behandeling van R/R MZL met zanubrutinib is onderzocht in twee enkel-armige fase II studies: de **BGB-3111-AU-003** waarin 20 patiënten zijn onderzocht met een mediane follow-up van 35 maanden en de **MAGNOLIA** studie met 68 patiënten een mediane follow-up van 28 maanden. Voor de vergelijking van zanubrutinib met rituximab zijn de volgende studies beschikbaar: de **AUGMENT** waarin patiënten met recidiverend MZL zijn geïnccludeerd en de **CHRONOS-3 studie** waarin patiënten met recidiverend MZL en patiënten met refractair MZL werden behandeld met rituximab.

#### 4.1.4 *Effectiviteitsargumenten*

De beoordeling van de effectiviteit van zanubrutinib t.o.v. best ondersteunende zorg bij R/R MZL na twee eerdere behandelingen met anti-CD20 bevattende therapieën is gebaseerd op een indirecte vergelijking. Er is een MAIC gepubliceerd waarin de OS en PFS data uit de twee studies van zanubrutinib zijn gematched met een extern controle cohort van patiënten die zijn behandeld met rituximab. Dit controlecohort was een subgroep van de CHRONOS-3 studie van 29 patiënten met recidiverend MZL. De studiepopulatie wijkt af van de Nederlandse patiënten

omdat de meeste patiënten in de studie slechts één CD-20 bevattende behandeling hadden gehad en er alleen patiënten met recidiverend MZL geïnccludeerd. Daarnaast is rituxumab hier dus als proxy voor best ondersteunende zorg beschouwd.

De resultaten uit de MAIC suggereren dat zanubrutinib een hogere kans geeft op overleving dan rituximab. Het relatieve effect van zanubrutinib op de OS ten opzichte van de standaardzorg is zeer onzeker. Er is aanvullend naar PFS als surrogaat voor overleving gekeken door de onzekerheid rondom het relatieve effect op OS. De HR voor PFS in de MAIC is 0,29 en suggereert een aanzienlijk klinisch relevant voordeel voor zanubrutinib ten opzichte van rituximab aangezien het gehele 95% betrouwbaarheidsinterval onder de klinische relevantiegrens ligt. Het vertrouwen in dit effect is echter zeer onzeker door het risico op bias, de indirectheid en het gebruik van een surrogaatuitkomst. Voor het Zorginstituut is het vertrouwen dat dit effect van PFS gemeten in een patiëntenpopulatie die afwijkt van de Nederlandse situatie zich ook daadwerkelijk vertaalt in een klinisch relevante OS winst onzeker. Vanwege de onzekerheid omtrent de MAIC is ook een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen de MAGNOLIA studie en de studies uitgevoerd met rituximab. De mediane PFS van patiënten in de AUGMENT studie lag dan ook hoger dan van patiënten in de CHRONOS-3 studie (22,1 versus 11,5 maanden). Echter, de mediane PFS van patiënten in de MAGNOLIA studie was alsnog hoger (27,4 maanden). In de totale studiepogulatie van de MAGNOLIA studie waren ook patiënten geïnccludeerd met refractair MZL en uit de subgroep-analyse blijkt dat ook bij deze groep zanubrutinib een goede response geeft.

Hoewel de vergelijking met rituximab een pragmatische aanpak is voor de beoordeling van zanubrutinib, blijft de pakketvraag wat de waarde van zanubrutinib t.o.v. best ondersteunende zorg is. Ook is het beschikbare bewijs een vergelijking van zanubrutinib t.o.v. rituximab in een eerdere lijn dan de voorgestelde plaats. Dit geeft onzekerheden over het relatieve effect op overleving van zanubrutinib gebaseerd op de indirecte vergelijking met rituximab. Enerzijds is er waarschijnlijk een onderschatting van het effect omdat best ondersteunende zorg waarschijnlijk minder of geen effect heeft op overleving t.o.v. rituximab. Anderzijds is er mogelijk een overschatting van het effect omdat patiënten in de Nederlandse praktijk meer eerdere behandelingen hebben gekregen dan in de studies. De subgroep-analyses op ORR geven geen duidelijke indicatie of het aantal voorbehandelingen een klinisch relevant effect heeft op de effectiviteit van zanubrutinib. De beroepsgroep geeft aan dat ze verwachten dat het positieve effect van zanubrutinib op overleving ook bij patiënten die meerdere anti-CD20 bevattende behandelingen hebben gehad zal optreden. Het Zorginstituut concludeert op basis van het grote absolute verschil in mediane PFS dat zanubrutinib waarschijnlijk toch leidt tot een klinisch relevante overlevingswinst t.o.v. best ondersteunende zorg.

Voor kwaliteit van leven zijn geen data beschikbaar van patiënten met R/R MZL behandeld met best ondersteunende zorg, waardoor het relatieve effect onbekend is. Zanubrutinib lijkt te zorgen voor een verbetering in de kwaliteit van leven. Het Zorginstituut doet de aanname dat de kwaliteit van leven waarschijnlijk niet verbetert met best ondersteunende zorg. Dit betekent dat zanubrutinib waarschijnlijk een klinisch relevant effect heeft op de kwaliteit van leven van zanubrutinib ten opzichte van de standaardzorg.

De ongunstige effecten van best ondersteunende zorg zijn niet bekend, maar verwacht wordt dat de incidentie laag of zelfs afwezig zal zijn. De behandeling met zanubrutinib gaat gepaard met ernstige bijwerkingen bij een groot deel van de patiënten. Het aantal stakers is laag, wat suggereert dat de ernstige bijwerkingen toch acceptabel zijn voor patiënten.

#### 4.1.5 *Afweging relevante aspecten*

De beroepsgroep ziet een plaats voor zanubrutinib bij R/R MZL patiënten die al eerder twee lijnen met rituximab-bevattende therapie hebben gehad en ongeschikt zijn voor chemotherapie. Bij deze patiënten is er duidelijk sprake van een onvervulde behandelbehoefte, aangezien er voor deze patiënten geen geschikte behandelopties meer zijn. De beoordeling van de relatieve effectiviteit van zanubrutinib t.o.v. de standaardbehandeling voor R/R MZL is niet te maken doordat er twee enkel-armige studies zijn uitgevoerd met zanubrutinib waarvan de follow-up relatief kort is en er geen data beschikbaar zijn voor de standaardbehandeling in deze

patiëntpopulatie. Op basis van het schaarse bewijs dat voorhanden is, heeft de registratiehouder een MAIC uitgevoerd tussen zanubrutinib en rituximab bij recidiverend MZL. De effecten op PFS en OS op rituximab worden beschouwd als proxy voor de standaardbehandeling met best ondersteunende zorg. Daarnaast heeft het Zorginstituut de effectiviteit van zanubrutinib op overleving naïef vergeleken met rituximab. In beide analyses wordt een groot effect van zanubrutinib gezien op PFS t.o.v. best ondersteunende zorg (proxy rituximab). Het Zorginstituut concludeert dat zanubrutinib waarschijnlijk een positief effect heeft op overleving t.o.v. best ondersteunende zorg bij patiënten met R/R MZL. Over de grootte van het effect bestaat wel veel onzekerheid. Samenvattend kan worden gesteld dat zanubrutinib uitgebreider is onderzocht dan de gebruikelijke behandelingen bij patiënten met R/R MZL en dat het, ondanks alle onzekerheden, aannemelijk is dat zanubrutinib een positief effect heeft op overleving bij patiënten die op dit moment geen behandelopties meer hebben.

De behandeling met zanubrutinib gaat wel gepaard met ernstige ongunstige effecten. Het Zorginstituut beschouwt deze als acceptabel aangezien het aantal stakers beperkt is, het gaat om een levensverlengende behandeling en er geen andere behandelmogelijkheden zijn.

Op basis van het beperkte bewijs van de gunstige en ongunstige effecten van zanubrutinib concludeert het Zorginstituut dat zanubrutinib een meerwaarde heeft ten opzichte van 'best ondersteunende zorg' bij R/R MZL.

## 4.2 Eindconclusie

Zanubrutinib voldoet wel aan de stand van wetenschap en praktijk bij patiënten met R/R MZL die ten minste twee eerdere anti-CD20 gebaseerde therapie hebben gehad en niet geschikt zijn voor behandeling met chemotherapie en progressie hebben na een behandeling met rituximab - /+ lenalidomide. Het Zorginstituut concludeert dat zanubrutinib een meerwaarde heeft ten opzichte van 'best ondersteunende zorg'.

## 5 Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

Bij de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie voldoet zanubrutinib aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Zie voor de behandeling van macroglobulinemie van Waldenström, marginale zone lymfoom en chronische lymfatische leukemie de geldende behandelrichtlijnen op [hovon.nl](http://hovon.nl).

### 5.2 Nieuw advies

Zanubrutinib kan worden toegepast bij volwassenen met macroglobulinemie van Waldenström die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, bij de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met CLL die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie, of bij de behandeling van volwassenen met recidiverend/refractair marginaal zone lymfoom na minstens twee anti-CD20 bevattende behandelingen en niet geschikt zijn voor chemotherapie. Zanubrutinib voldoet voor deze indicaties aan de stand van wetenschap en praktijk.

Zie voor de behandeling van macroglobulinemie van Waldenström, marginale zone lymfoom en chronische lymfatische leukemie de geldende behandelrichtlijnen op [hovon.nl](http://hovon.nl).

# Bijlage 1: Zoekstrategie

## **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library op **24 juni 2026** met de volgende zoektermen:

Om publicaties te vinden van de gunstige en ongunstige effecten van zanubrutinib en van best ondersteunende zorg bij R/R MZL is een algemene search uitgevoerd naar klinische studies waarin patiënten zijn geïncludeerd met R/R MZL.

marginal zone lymphoma [title/abstract] AND (relapsed [title/abstract] OR refractory [title/abstract]) AND survival [title/abstract]

Filters applied: Clinical Study, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial.

Deze search leverde 43 hits waarvan er 4 voldeden aan de selectiecriteria

## Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

| Eerste auteur, jaar van publicatie | Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur           | Aantal patiënten | Patiëntkenmerken                                        | Interventie en vergelijkende behandeling             | Relevante uitkomstmaten                | Commentaar, risk of bias                                                        |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Thieblemont, 2024                  | MAIC                                                   | ESS = 39         | recidiverend MZL na min 1 lijn CD20 bevattende therapie | Zanubrutinib versus Rituximab                        | ORR, PFS, OS                           | RoB beoordeeld in bijlage 6                                                     |
| MAGNOLIA, Opat 2023                | fase I/II studie – enkelarmig, mediane FU 28,0 maanden | 68               | R/R MZL na min 1 lijn CD20 bevattende therapie          | zanubrutinib                                         | ORR, PFS, OS, EQ5D, EORTC-QLQ-C30, AEs |                                                                                 |
| BGB-3111-AU-003, Phillips 2022     | fase I/II studie – enkelarmig                          | 20               | R/R MZL na min 1 lijn CD20 bevattende therapie          | zanubrutinib                                         | ORR, PFS, OS                           |                                                                                 |
| CHRONOS-3, Matasar 2021            | Fase III RCT<br>Mediane FU 19,2 maanden                | 458              | R/R FL, R/R MZL, R/R SLL en R/R WM                      | Copanlisib + rituximab versus<br>Placebo + rituximab | PFS, DoR, AEs                          | R/R MZL behandeld met rituximab n=29                                            |
| MAGNOLIA, Opat 2021                | fase I/II studie – enkelarmig, mediane FU 15,7 maanden | 68               | R/R MZL na min 1 lijn CD20 bevattende therapie          | zanubrutinib                                         | ORR, DoR, PFS, OS, AEs                 |                                                                                 |
| AUGMENT, Leonard 2019              | Fase III RCT<br>Mediane FU 28,3 maanden                | 358              | R/R FL, R/R MZL                                         | Rituximab + lenalidomide versus rituximab + placebo  | ORR, PFS, OS, AEs                      | R/R MZL behandeld met rituximab + placebo n=32<br>rituximab + lenalidomide n=30 |

# Bijlage 3: Overzicht literatuur search

| Eerste auteur        | Journal/Book                  | Jaar        | Titel                                                                                                                                                                                                                   | inclusie<br>ja/nee | reden                                                           |
|----------------------|-------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Sun M                | Clin Lymphoma<br>Myeloma Leuk | 2026        | Phase 1 Trial of BCL-2 Inhibitor Lisoatocax (APG-2575) in Chinese Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma and Other Non-Hodgkin Lymphomas                             | nee                | studie sluit niet aan op PICO                                   |
| Patel K              | Blood Adv                     | 2026        | Pirtobrutinib, a highly selective, noncovalent (reversible) BTKi in R/R marginal zone lymphoma: phase 1/2 BRUIN study                                                                                                   | nee                | studie sluit niet aan op PICO                                   |
| Herbaux C            | Br J Haematol                 | 2025        | Atezolizumab, obinutuzumab and venetoclax for the treatment of patients with relapsed/refractory B non-Hodgkin lymphoma: Final analysis of a phase II trial from the LYSA group                                         | nee                | studie sluit niet aan op PICO                                   |
| <b>Thieblemont C</b> | <b>Leuk Lymphoma</b>          | <b>2025</b> | <b>Matching-adjusted indirect comparisons of zanubrutinib (MAGNOLIA, BGB-3111-AU-003) versus ibrutinib (PCYC-1121) and rituximab (CHRONOS-3) in relapsed/refractory marginal zone lymphoma</b>                          | <b>ja</b>          | <b>MAIC zanubrutinib versus rituximab</b>                       |
| Mehta A              | Blood Adv                     | 2024        | Magrolimab plus rituximab in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma: 3-year follow-up of a phase 1/2 trial                                                                                                   | nee                | geen subgroep data MZL                                          |
| Phillips TJ          | Blood Adv                     | 2024        | A phase 2 study of the PI3Kδ inhibitor piasclisib in relapsed and refractory marginal zone lymphoma (CITADEL-204)                                                                                                       | nee                | studie sluit niet aan op PICO                                   |
| Nastoupil LJ         | Blood Adv                     | 2023        | Phase 3 SELENE study: ibrutinib plus BR/R-CHOP in previously treated patients with follicular or marginal zone lymphoma                                                                                                 | nee                | studie sluit niet aan op PICO                                   |
| <b>Opat S</b>        | <b>Blood Adv</b>              | <b>2023</b> | <b>Safety and efficacy of zanubrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: final analysis of the MAGNOLIA study</b>                                                                                          | <b>ja</b>          | <b>MAGNOLIA trial fase II studie zanubrutinib</b>               |
| Deng L               | Am J Hematol                  | 2023        | Orelabrutinib for the treatment of relapsed or refractory marginal zone lymphoma: A phase 2, multicenter, open-label study                                                                                              | nee                | studie sluit niet aan op PICO                                   |
| Goto H               | Int J Hematol                 | 2022        | Zandelisib (ME-401) in Japanese patients with relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma: an open-label, multicenter, dose-escalation phase 1 study                                                         | nee                | studie sluit niet aan op PICO                                   |
| Strati P             | Br J Haematol                 | 2022        | A phase 2, multicentre, open-label trial (ACE-LY-003) of acalabrutinib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma                                                                                   | nee                | studie sluit niet aan op PICO                                   |
| <b>Phillips T</b>    | <b>Blood Adv</b>              | <b>2022</b> | <b>Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma</b>                                                                                                                                    | <b>ja</b>          | <b>BGB-3111-AU-003 trial: fase I/II studie met zanubrutinib</b> |
| Grunenberg A         | BMC Cancer                    | 2021        | A phase II study of the PI3K inhibitor copanlisib in combination with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab for patients with marginal zone lymphoma: treatment rationale and protocol design of the COUP-1 trial | nee                | onbehandelde of recidiverende patienten                         |

|                    |                      |             |                                                                                                                                                                                                   |           |                                                                                 |
|--------------------|----------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------|
| MacManus MP        | Eur J Cancer         | 2021        | Prospective Phase II trial of radiation therapy in localised non-gastric marginal zone lymphoma with prospective evaluation of autoimmunity and Helicobacter pylori status: TROG 05.02/ALLG NHL15 | nee       | studie sluit niet aan op PICO                                                   |
| Davids MS          | Clin Cancer Res      | 2021        | Long-term Follow-up of Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Venetoclax in a Phase I, First-in-Human Study                                                       | nee       | studie sluit niet aan op PICO                                                   |
| Wagner-Johnston ND | Leuk Lymphoma        | 2021        | Outcomes of patients with up to 6 years of follow-up from a phase 2 study of idelalisib for relapsed indolent lymphomas                                                                           | nee       | studie sluit niet aan op PICO                                                   |
| Noy A              | Blood Adv            | 2020        | Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis                                                                             | nee       | studie sluit niet aan op PICO                                                   |
| Vannata B          | Hematol Oncol        | 2021        | A phase II trial of bendamustine in combination with ofatumumab in patients with relapsed or refractory marginal zone B-cell lymphomas                                                            | nee       | studie sluit niet aan op PICO                                                   |
| Morigi A           | Hematol Oncol        | 2020        | Bendamustine-rituximab regimen in untreated indolent marginal zone lymphoma: experience on 65 patients                                                                                            | nee       | studie sluit niet aan op PICO                                                   |
| Izutsu K           | Int J Hematol        | 2020        | Analysis of Japanese patients from the AUGMENT phase III study of lenalidomide + rituximab (R(2)) vs. rituximab + placebo in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma                    | nee       | post-hoc analyse                                                                |
| <b>Leonard JP</b>  | <b>J Clin Oncol</b>  | <b>2019</b> | <b>AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma</b>                                                        | <b>ja</b> | <b>AUGMENT trial: fase III studie rituximab versus rituximab + lenalidomide</b> |
| Andorsky DJ        | Br J Haematol        | 2019        | An open-label phase 2 trial of entospletinib in indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma                                                                                            | nee       | studie sluit niet aan op PICO                                                   |
| de Vos S           | Ann Oncol            | 2018        | Venetoclax, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory NHL: a phase Ib dose-finding study                                                                                | nee       | studie sluit niet aan op PICO                                                   |
| Ronceray L         | Pediatr Blood Cancer | 2018        | Children and adolescents with marginal zone lymphoma have an excellent prognosis with limited chemotherapy or a watch-and-wait strategy after complete resection                                  | nee       | observationale studie                                                           |
| Martin P           | Br J Haematol        | 2017        | Long-term outcomes, secondary malignancies and stem cell collection following bendamustine in patients with previously treated non-Hodgkin lymphoma                                               | nee       | observationale studie                                                           |
| Rosenthal A        | Am J Hematol         | 2017        | A phase 2 study of lenalidomide, rituximab, cyclophosphamide, and dexamethasone (LR-CD) for untreated low-grade non-Hodgkin lymphoma requiring therapy                                            | nee       | studie sluit niet aan op PICO                                                   |
| Noy A              | Blood                | 2017        | Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma                                                                                                     | nee       | review                                                                          |
| Mansouri L         | Blood                | 2016        | Frequent NFKBIE deletions are associated with poor outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma                                                                                                 | nee       | observationale studie                                                           |

|                     |                |      |                                                                                                                                                                                                                                          |     |                               |
|---------------------|----------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------|
| Oh SY               | Leuk Lymphoma  | 2016 | A phase II study of oxaliplatin and prednisone for patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma trial                                                                      | nee | studie sluit niet aan op PICO |
| Ferreri AJ          | Ann Oncol      | 2015 | High-dose clarithromycin is an active monotherapy for patients with relapsed/refractory extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): the HD-K phase II trial                                           | nee | studie sluit niet aan op PICO |
| <b>Kirschey S</b>   | Br J Haematol  | 2015 | Rituximab combined with Dexamethasone followed by high dose therapy as salvage therapy in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma: mature results of a phase II multicentre study                                           | nee | studie sluit niet aan op PICO |
| <b>Craig M</b>      | Br J Haematol  | 2014 | Phase II study of bortezomib in combination with rituximab, cyclophosphamide and prednisone with or without doxorubicin followed by rituximab maintenance in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma                    | nee | studie sluit niet aan op PICO |
| <b>Gopal AK</b>     | N Engl J Med   | 2014 | PI3K $\delta$ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma                                                                                                                                                       | nee | studie sluit niet aan op PICO |
| <b>Fanale M</b>     | Br J Haematol  | 2014 | Phase IA/II, multicentre, open-label study of the CD40 antagonistic monoclonal antibody lincatuzumab in adult patients with advanced non-Hodgkin or Hodgkin lymphoma                                                                     | nee | studie sluit niet aan op PICO |
| <b>Coiffier B</b>   | Lancet Oncol   | 2011 | Bortezomib plus rituximab versus rituximab alone in patients with relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase 3 trial                                                                      | nee | studie sluit niet aan op PICO |
| <b>Hohloch K</b>    | Ann Hematol    | 2011 | Tandem high-dose therapy in relapsed and refractory B-cell lymphoma: results of a prospective phase II trial of myeloablative chemotherapy, followed by escalated radioimmunotherapy with (131)I-anti-CD20 antibody and stem cell rescue | nee | studie sluit niet aan op PICO |
| <b>Kirschbaum M</b> | J Clin Oncol   | 2011 | Phase II study of vorinostat for treatment of relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma                                                                                                            | nee | studie sluit niet aan op PICO |
| <b>Leahy MF</b>     | Blood          | 2011 | Radioimmunotherapy of relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma with 131I-rituximab in routine clinical practice: 10-year single-institution experience of 142 consecutive patients                                                         | nee | studie sluit niet aan op PICO |
| <b>Bethge WA</b>    | Blood          | 2010 | Radioimmunotherapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan as part of a reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with advanced non-Hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study | nee | studie sluit niet aan op PICO |
| <b>Leahy MF</b>     | J Clin Oncol   | 2006 | Multicenter phase II clinical study of iodine-131-rituximab radioimmunotherapy in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma                                                                                                 | nee | studie sluit niet aan op PICO |
| <b>Iannitto E</b>   | Eur J Haematol | 2005 | Deoxycoformycin (pentostatin) in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL) with or without villous lymphocytes                                                                                                              | nee | studie sluit niet aan op PICO |
| <b>Rummel MJ</b>    | J Clin Oncol   | 2005 | Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma                                                                                       | nee | studie sluit niet aan op PICO |

|            |           |      |                                                                                                                                                                                                  |     |                               |
|------------|-----------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------|
| Igarashi T | Ann Oncol | 2002 | Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study | nee | studie sluit niet aan op PICO |
|------------|-----------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------|

---

# Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

| Organisatie, ref | Datum                      | Titel                                                                                                                     |
|------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EMA / CBG        | 2021<br>(last update 2025) | Samenvatting van de productkenmerken zanubrutinib                                                                         |
| EMA / CBG        | 2022                       | European Public Assessment Report (EPAR) zanubrutinib: Brukinsa-H-C-004978-II-0002 : EPAR - Assessment report - Variation |
| HOVON            | 2021                       | Richtlijn Marginale Zone Lymfoom                                                                                          |
| HOVON            | 2023                       | Richtlijn Folliculair Lymfoom                                                                                             |

## Bijlage 5: Baseline tabel

|                                                                                  | BGB-311<br>AU-003<br>zanubrutinib | MAGNOLIA<br>zanubrutinib    | CHRONOS-3<br>Rituximab-arm<br>MZL subgroep | CHRONOS-3<br>Rituximab-arm<br>Totale populatie<br>(FL, MZL, SLL en<br>MW) |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| behandeling                                                                      | Zanubrutinib<br>N=20              | Zanubrutinib<br>N=68        | Rituximab<br>N=29                          | Rituximab<br>N=151                                                        |
| <b>Sex</b>                                                                       |                                   |                             |                                            |                                                                           |
| Female                                                                           | 10 (50%)                          | 36 (53%)                    | <i>Not reported</i>                        | 66 (44%)                                                                  |
| Male                                                                             | 10 (50%)                          | 32 (47%)                    | <i>Not reported</i>                        | 85 (56%)                                                                  |
| <b>Median Age (range)</b>                                                        | 70 (52-85)                        | 70 (37-95)                  | 63 (46-76)                                 | 62 (53 - 70)                                                              |
| <b>ECOG</b>                                                                      |                                   |                             |                                            |                                                                           |
| 0                                                                                | 7 (35%)                           | 39 (57%)                    | <i>Not reported</i>                        | 95 (63%)                                                                  |
| 1                                                                                | 11 (55%)                          | 24 (35%)                    | <i>Not reported</i>                        | 55 (36%)                                                                  |
| 2                                                                                | 2 (10%)                           | 5 (7%)                      | <i>Not reported</i>                        | 1 (1%)                                                                    |
| <b>Subtype MZL</b>                                                               |                                   |                             |                                            |                                                                           |
| eMZL                                                                             | 9 (45%)                           | 26 (38,3%)                  | 11 (37,9%)                                 | 11 (7%)                                                                   |
| nMZL                                                                             | 5 (25%)                           | 26 (38,3%)                  | 12 (41,4%)                                 | 12 (8%)                                                                   |
| sMZL                                                                             | 6 (30%)                           | 12 (17,6%)                  | 6 (20,7%)                                  | 6 (4%)                                                                    |
| unknown                                                                          | 0                                 | 4 (5,9%)                    | 0                                          | 0                                                                         |
| <b>Disease stage</b>                                                             |                                   |                             |                                            |                                                                           |
| I                                                                                | 1 (5%)                            | 4 (6%)                      | <i>Not reported</i>                        | 11 (7%)                                                                   |
| II                                                                               | 0                                 | 5 (7%)                      | <i>Not reported</i>                        | 14 (9%)                                                                   |
| III                                                                              | 2 (10%)                           | 7 (10%)                     | <i>Not reported</i>                        | 31 (21%)                                                                  |
| IV                                                                               | 17 (85%)                          | 50 (74%)                    | <i>Not reported</i>                        | 91 (60%)                                                                  |
| unknown                                                                          | 0                                 | 2 (3%)                      | <i>Not reported</i>                        | 4 (3%)                                                                    |
| <b>Bulky disease: diameter &gt;5<br/>cm</b>                                      | 5 (25%)                           | 25 (37%)                    | <i>Not reported</i>                        | <i>Not reported</i>                                                       |
| <b>Bone marrow involvement</b>                                                   | 14 (70%)                          | 29 (43%)                    | <i>Not reported</i>                        | <i>Not reported</i>                                                       |
| <b>Extranodal disease</b>                                                        | 20 (100%)                         | 53 (78%)                    | <i>Not reported</i>                        | <i>Not reported</i>                                                       |
| <b>Refractory disease<sup>#</sup></b>                                            | 4 (20%)                           | 22 (32%)                    | <i>Not reported</i>                        | 0 (0%)                                                                    |
| <b>Median months from end of<br/>last therapy to study entry<br/>(range/IQR)</b> | <i>Not reported</i>               | 20,6 (1-176,6) <sup>a</sup> | <i>Not reported</i>                        | 25,3 (15,3 – 42,8) <sup>b</sup>                                           |
| <b>Median months since initial<br/>diagnosis (range)</b>                         | <i>Not reported</i>               | <i>Not reported</i>         | <i>Not reported</i>                        | 72,4 (35,2 – 110,9) <sup>b</sup>                                          |
| <b>Median number of prior<br/>therapies (range)</b>                              | 2 ( 1 – 5)                        | 2 (1 – 6)                   | <i>Not reported</i>                        | <i>Not reported</i>                                                       |
| <b>Number of prior therapies</b>                                                 |                                   |                             |                                            |                                                                           |
| 1                                                                                | <i>Not reported</i>               | <i>Not reported</i>         | <i>Not reported</i>                        | 71 (47%)                                                                  |
| 2                                                                                | <i>Not reported</i>               | <i>Not reported</i>         | <i>Not reported</i>                        | 40 (26%)                                                                  |

|                                                          |                     |                     |                     |                     |
|----------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| <b>3</b>                                                 | <i>Not reported</i> | <i>Not reported</i> | <i>Not reported</i> | 23 (15%)            |
| <b>≥4</b>                                                | <i>Not reported</i> | <i>Not reported</i> | <i>Not reported</i> | 17 (11%)            |
| <b>Previous therapy</b>                                  |                     |                     |                     |                     |
| <b>Rituximab-based<br/>chemoimmunotherapy</b>            | 19 (95%)            | 60 (88%)            | <i>Not reported</i> | <i>Not reported</i> |
| <b>RCVP</b>                                              | 13 (65%)            | 25 (37%)            | <i>Not reported</i> | <i>Not reported</i> |
| <b>BR</b>                                                | 4 (20%)             | 22 (32%)            | <i>Not reported</i> | <i>Not reported</i> |
| <b>RCHOP</b>                                             | 5 (25%)             | 17 (25%)            | <i>Not reported</i> | <i>Not reported</i> |
| <b>Rituximab monotherapy</b>                             | 4 (20%)             | 15 (22%)            | <i>Not reported</i> | <i>Not reported</i> |
| <b>Rituximab + lenalidomide</b>                          | 0                   | 2 (3%)              | <i>Not reported</i> | <i>Not reported</i> |
| <b>Radiation therapy</b>                                 | 1 (5%)              | 15 (22%)            | <i>Not reported</i> | <i>Not reported</i> |
| <b>splenectomy</b>                                       | 1 (5%)              | 7 (10%)             | <i>Not reported</i> | <i>Not reported</i> |
| <b>Autologous hematopoietic<br/>stem cell transplant</b> | 0                   | 4 (6%)              | <i>Not reported</i> | <i>Not reported</i> |

#Refractory disease is defined as best overall response of stable disease or progressive disease from last prior anticancer treatment regimen.

<sup>a</sup>median (range)

<sup>b</sup>median (IQR)

## Bijlage 5B baselinekenmerken MZL subgroepen

CHRONOS-3 (bron EPAR copanlisib) en AUGMENT (bron publicatie Leonard et al. 2019)

| Characteristic                                          | CHRONOS-3 MZL<br>Placebo + Rituximab (N=29) | AUGMENT MZL<br>Rituximab + lenalidomide n=31 | AUGMENT MZL<br>rituximab + placebo n=32 |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Gender</b>                                           |                                             |                                              |                                         |
| Male, n (%)                                             | 12 (41.4)                                   | 45%                                          | 53%                                     |
| Age (years), median                                     | 63.0                                        | 68                                           | 66                                      |
| Age ≥65 years, n (%)                                    | 12 (41.4)                                   | 68%                                          | 59%                                     |
| Diabetes: Yes, n (%)                                    | 2 (6.9)                                     |                                              |                                         |
| Hypertension: Yes, n (%)                                | 11 (37.9)                                   |                                              |                                         |
| <b>Most recent histology of lymphoma, n (%)</b>         |                                             |                                              |                                         |
| └ Extranodal                                            | 11 (37.9)                                   |                                              |                                         |
| └ Nodal                                                 | 12 (41.4)                                   |                                              |                                         |
| └ Splenic                                               | 6 (20.7)                                    |                                              |                                         |
| SLL                                                     | -                                           |                                              |                                         |
| LPL/WM                                                  | -                                           |                                              |                                         |
| Progression-free ≥12 months post-rituximab, n (%)       | 22 (75.9)                                   |                                              |                                         |
| Unfit/unwilling for chemotherapy, n (%)                 | 7 (24.1)                                    | 48%                                          | 44%                                     |
| Chemoresistent                                          |                                             | 10%                                          | 6%                                      |
| Refractair voor laatste eerdere behandeling             |                                             | 13%                                          | 3%                                      |
| Bulky disease: Yes, n (%)                               | 5 (17.2)                                    |                                              |                                         |
| <b>Ann Arbor stadium bij inclusie, n (%)</b>            |                                             |                                              |                                         |
| Stadium I                                               | 2 (6.9)                                     |                                              |                                         |
| Stadium II                                              | 3 (10.3)                                    |                                              |                                         |
| Stadium III                                             | 3 (10.3)                                    |                                              |                                         |
| Stadium IV                                              | 21 (72.4)                                   | 65%                                          | 41%                                     |
| Missing                                                 | 0                                           |                                              |                                         |
| <b>Tijd van diagnose tot randomisatie (maanden)</b>     |                                             |                                              |                                         |
| n                                                       | 29                                          |                                              |                                         |
| Mediaan                                                 | 72.37                                       |                                              |                                         |
| <b>ECOG PS, n (%)</b>                                   |                                             |                                              |                                         |
| 0                                                       | 17 (58.6)                                   | 55%                                          | 72%                                     |
| 1                                                       | 12 (41.4)                                   |                                              |                                         |
| 2                                                       | 0                                           |                                              |                                         |
| 1-2                                                     |                                             | 45%                                          | 28%                                     |
| <b>Aantal eerdere systemische therapielijnen, n (%)</b> |                                             |                                              |                                         |
| 1                                                       | 19 (65.5)                                   |                                              |                                         |
| 2                                                       | 6 (20.7)                                    |                                              |                                         |
| 3                                                       | 3 (10.3)                                    |                                              |                                         |
| ≥4                                                      | 1 (3.4)                                     |                                              |                                         |

## 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. Beoordeling van de MAIC zanubrutinib versus rituximab bij recidiverend MZL gepubliceerd door Thieblemont et al. 2024.<sup>28</sup>

| Selection                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Rating |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1. Representativeness of the exposed cohort                                 | De verschillen tussen de studiepopulatie en de populatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd worden beoordeeld onder indirectheid in de GRADE tabel.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | *      |
| 2. Selection of the non-exposed cohort                                      | Het betreft een indirecte vergelijking tussen twee verschillende klinische studies, inclusiecriteria zijn op de meeste punten vergelijkbaar, met 1 duidelijk verschil: bij rituximab moesten patiënten ten minste 6 maanden progressie-vrij zijn na de laatste behandeling met rituximab, voor zanubrutinib werden geen eisen gesteld voor de duur van de progressie-vrije periode. De lengte van progressie-vrije periodes is een bekende prognostische factor.                                                                                                                                                                      |        |
| 3. Ascertainment of exposure                                                | Behandeling met zanubrutinib bestond uit het dagelijks innemen van een pil door de patiënt zelf. Behandeling met rituximab werd gegeven middels een infuus in het ziekenhuis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | *      |
| 4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study | Patiëntenpopulatie bestond uit patiënten met recidiverende ziekte.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | *      |
| Comparability                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |        |
| 1. Comparability of cohorts                                                 | In de MAIC is niet gematched op ziektestadium, tijdsduur tussen einde laatste therapie en start van de studie, performance status en co-morbiditeit. <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
| Outcome                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |        |
| 1. Assessment of outcome                                                    | Response werd in beide studies gemeten door een onafhankelijk review committee op basis van de Lugano criteria. Er waren verschillen in de tijdstippen waarop patiënten werden onderzocht. Voor zanubrutinib werd klinische beeldvorming uitgevoerd op de volgende tijdstippen: elke 12 weken in het 1 <sup>e</sup> jaar daarna elke 24 weken. Voor rituximab werd klinische beeldvorming uitgevoerd op de volgende tijdstippen: elke 8 weken in het 1 <sup>e</sup> jaar daarna elke 24 weken. Wat betreft de verschillen in tijdstippen schat het Zorginstituut in dat deze geen groot effect op de uitkomsten zouden kunnen hebben. | *      |
| 2. Was follow-up long enough for outcomes to occur                          | Voor zanubrutinib was de mediane follow-up 35,2 maanden voor de BGB-3111-AU-003 studie en 28,0 maanden voor de MAGNOLIA studie. Voor rituximab was de mediane follow-up 18 maanden in de CHRONOS studie. Deze follow-up is korter dan de gewenste minimale follow-up van 36 maanden zoals gesteld in de PICO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |        |
| 3. Adequacy of follow up of cohorts                                         | Voor zanubrutinib zijn in de MAGNOLIA studie na een mediane follow-up van 15,7 maanden 28/68 patiënten gestopt met de behandeling. Voor de rituximab data is het onbekend hoeveel uitval er is opgetreden. In de CHRONOS studie zijn 44/149 in de rituximab-arm gestopt vanwege bijwerkingen of beslissing van de patiënt. De specifieke uitval van de subgroep met MZL is niet beschreven.                                                                                                                                                                                                                                           |        |
| Total score                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3/9    |

<sup>a</sup> De HOVON beroepsgroep heeft in antwoord op vragen van het Zorginstituut aangegeven dat de volgende prognostische factoren bekend zijn bij R/R MZL: uitgebreid ziektestadium met ook nodale betrokkenheid, snel recidief of refractaire ziekte na rituximab-bevattende therapie, performance status en co-morbiditeit.

# Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking zanubrutinib versus best ondersteunende zorg (BOZ) bij R/R MZL

| Certainty assessment |             |              |                |                 |                      |                 | Aantal patiënten |                          | Effect            |                   | Certainty | Importanti<br>e |
|----------------------|-------------|--------------|----------------|-----------------|----------------------|-----------------|------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|-----------|-----------------|
| Aantal studies       | Studieopzet | Risk of bias | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeuri<br>gheid | Andere factoren | Zanubrutinib     | Best ondersteunende zorg | Relatief (95% CI) | Absoluut (95% CI) |           |                 |

Overleving (follow up: mediaan 35,2 en 28,0 maanden vs. 18 maanden; vastgesteld met mediane algehele overleving (OS); klinische relevantiegrens: winst > 16 weken en HR < 0,70 of winst ≥ 10%)  
MAGNOLIA vs. CHRONOS-3 op basis van de MAIC gepubliceerd door Thieblemont et al.

|   |                        |                      |              |                           |                           |               |      |                           |                                                    |                    |                   |          |
|---|------------------------|----------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|---------------|------|---------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|-------------------|----------|
| 1 | non-randomised studies | ernstig <sup>a</sup> | niet ernstig | Zeer ernstig <sup>b</sup> | zeer ernstig <sup>c</sup> | niet gevonden | N=39 | (proxy rituxumab)<br>N=29 | Gecorrigeerd:<br><b>HR 0,73</b><br>(0,26 tot 2,01) | Niet gerapporteerd | ⊕○○○<br>Zeer laag | CRUCIAAL |
|---|------------------------|----------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|---------------|------|---------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|-------------------|----------|

Overleving (follow up: mediaan 35,2 en 28,0 maanden vs. 18 maanden; vastgesteld met progressie-vrije overleving (PFS); klinische relevantiegrens: winst > 16 weken en HR < 0,70)  
MAGNOLIA vs. CHRONOS-3 op basis van de MAIC gepubliceerd door Thieblemont et al.

|   |                        |                      |              |                            |              |               |      |                           |                                                    |                    |                   |          |
|---|------------------------|----------------------|--------------|----------------------------|--------------|---------------|------|---------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|-------------------|----------|
| 1 | non-randomised studies | ernstig <sup>a</sup> | niet ernstig | zeer ernstig <sup>bd</sup> | niet ernstig | niet gevonden | N=39 | (proxy rituxumab)<br>N=29 | Gecorrigeerd:<br><b>HR 0,29</b><br>(0,13 tot 0,65) | Niet gerapporteerd | ⊕○○○<br>Zeer laag | CRUCIAAL |
|---|------------------------|----------------------|--------------|----------------------------|--------------|---------------|------|---------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|-------------------|----------|

Kwaliteit van leven (vastgesteld met EORTC-QLQ-C30, gemeten na 18 maanden; klinische relevantiegrens: 10 punten)

|   |                        |                                                              |  |  |  |  |         |          |                   |                                                                                 |                    |          |
|---|------------------------|--------------------------------------------------------------|--|--|--|--|---------|----------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------|
| 1 | non-randomised studies | Kwaliteit van leven is onbekend bij best ondersteunende zorg |  |  |  |  | n=28/58 | onbekend | Niet te berekenen | <b>Zanubrutinib:</b><br>~+7,7 punten<br>t.o.v. baseline<br><b>BOZ:</b> onbekend | Niet te analyseren | CRUCIAAL |
|---|------------------------|--------------------------------------------------------------|--|--|--|--|---------|----------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------|

Ernstige ongunstige effecten (mediane duur van de behandeling met zanubrutinib 24,2 maanden; vastgesteld met ernstige ongunstige effecten (SAE) op basis van de data uit de individuele studies; klinische relevantiegrens: RR < 0,75 of RR > 1,25) MAGNOLIA vs CHRONOS-3 op basis van een naïeve indirecte vergelijking

|   |                        |                                                                         |  |  |  |  |                         |          |                                |                   |                    |          |
|---|------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|-------------------------|----------|--------------------------------|-------------------|--------------------|----------|
| 1 | non-randomised studies | Ernstige ongunstige effecten zijn onbekend bij best ondersteunende zorg |  |  |  |  | 30 van de 68<br>(44,1%) | onbekend | Niet te berekenen <sup>f</sup> | Niet te berekenen | Niet te analyseren | CRUCIAAL |
|---|------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|-------------------------|----------|--------------------------------|-------------------|--------------------|----------|

| Certainty assessment |             |              |                |                 |                  |                 | Aantal patiënten |                          | Effect            |                   | Certainty | Importantie |
|----------------------|-------------|--------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|-----------|-------------|
| Aantal studies       | Studieopzet | Risk of bias | Inconsistentie | Indirect bewijs | Onnauwkeurigheid | Andere factoren | Zanubrutinib     | Best ondersteunende zorg | Relatief (95% CI) | Absoluut (95% CI) |           |             |

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten (mediane duur van de behandeling 24,2 maanden; vastgesteld met stakers vanwege ongunstige effecten; klinische relevantiegrens: RR < 0,75 of RR > 1,25)  
MAGNOLIA vs CHRONOS-3 op basis van een naïeve indirecte vergelijking

|   |                        |                                                                                |  |  |  |  |                    |          |                                |                   |                    |          |
|---|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--------------------|----------|--------------------------------|-------------------|--------------------|----------|
| 1 | non-randomised studies | Stakers vanwege ongunstige effecten zijn onbekend bij best ondersteunende zorg |  |  |  |  | 5 van de 89 (7,4%) | Onbekend | Niet te berekenen <sup>f</sup> | Niet te berekenen | Niet te analyseren | CRUCIAAL |
|---|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--------------------|----------|--------------------------------|-------------------|--------------------|----------|

<sup>a</sup> Het betreft een indirecte vergelijking van een enkelarmige, niet-gerandomiseerde studie met een controlegroep uit een RCT. Er bestaat een ernstig risico op bias vanwege het ontbreken van randomisatie (selectiebias), en residual confounding. De Newcastle Ottawa Scale (Bijlage 6) identificeerde daarnaast extra risico's op bias, omdat het niet mogelijk was om te corrigeren voor alle belangrijke prognostische factoren (voor de patiënten met R/R MZL in de CHRONOS-3 studie was niet alle informatie beschikbaar) en omdat een groot aantal patiënten uitviel uit de studie. Daarnaast is de follow-up korter dan de gewenste follow-up.

<sup>b</sup> De studiepopulatie wijkt af van de Nederlandse populatie waarvoor vergoeding aangevraagd wordt. De claim gaat uit van patiënten die minimaal 2 eerdere behandelingen met rituximab bevattende therapie hebben gehad, maar in de MAIC had het merendeel van de patiënten (65,5%) slechts 1 CD-20 bevattende therapie gehad. Verder is in de claim zanubrutinib bedoeld voor patiënten voor wie chemotherapie niet geschikt is, maar dit was geen inclusie criterium voor de MAGNOLIA en CHRONOS studies. Patiënten die niet in aanmerking komen voor chemotherapie zijn meestal minder fit dan patiënten die wel chemotherapie kunnen krijgen. Daarnaast is de vergelijkende van de MAIC rituximab terwijl de pakketvraag de relatieve effectiviteit van zanubrutinib t.o.v. best ondersteunende zorg onderzoekt. Het Zorginstituut schat in dat het relatieve effect op overleving van zanubrutinib gebaseerd op de indirecte vergelijking met rituximab mogelijk een onderschatting zou kunnen zijn en dat het werkelijke relatieve effect t.o.v. een behandeling met best ondersteunende zorg in ieder geval niet kleiner is.

<sup>c</sup> Het 95% betrouwbaarheidsinterval doorkruist 2x de klinische relevantiegrens.

<sup>d</sup> PFS is een surrogaatuitkomstmaat en de correlatie tussen PFS en algehele overleving in de palliatieve setting bij R/R MZL behandeld met een BTK remmer is aannemelijk, maar (nog) niet voldoende aangetoond.

# Literatuur

1. Wang Y, Zhang Y, Liu J, et al. Next-generation Bruton tyrosine kinase inhibitors and degraders in the treatment of B-cell malignancies: advances and challenges. *Ann Hematol* 2025; 104: 3929-41.
2. Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. Staatscourant 13-12-2021. from <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2021-49586.html>.
3. Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. Staatscourant 17-06-2022. from <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2022-16070.html>.
4. Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. Staatscourant 29-11-2023. from <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2023-33189.html>.
5. Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. Staatscourant 10-01-2025. from <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2025-1814.html>.
6. clinicaltrials.gov (2021). A Study of Zanubrutinib Plus Anti-CD20 Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Participants With Relapsed/Refractory Follicular or Marginal Zone Lymphoma (MAHOGANY). from <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05100862>.
7. Amaador K, Thieblemont C, Trotman J, et al. Recent updates in the indolent lymphomas: Update on marginal zone lymphoma and Waldenstrom's macroglobulinemia. *Hematol Oncol* 2024; 42: e3210.
8. HOVON (2021). Richtlijn Marginale Zone lymfoom. 2025, from <https://publicatie.hematologienederland.nl/richtlijnen/marginale-zone-lymfoom/>.
9. Raderer M, Kiesewetter B and Ferreri AJ. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 153-71.
10. HOVON (2023). Richtlijn Folliculair lymfoom. 2025, from <https://publicatie.hematologienederland.nl/richtlijnen/folliculair-lymfoom/>.
11. EMA. Gazyvaro : EPAR - Product Information 2025.
12. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2025.
13. EMA. Lenalidomide Mylan : EPAR - Product information 2025.
14. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37: 1188-99.
15. EMA. Revlimid: EPAR - Product Information 2025.
16. EMA. Brukinsa-H-C-004978-II-0002 : EPAR - Assessment report - Variation 2022.
17. Zorginstituut (2023). Nederland. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023. 2024, from <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>.
18. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO), commissie BOM;. PASKWIL2023. (2023). 2025, from <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
19. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-76.
20. Musoro JZ, Coens C, Sprangers MAG, et al. Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 change scores over time: A synthesis across 21 clinical trials involving nine different cancer types. *Eur J Cancer* 2023; 188: 171-82.
21. 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.
22. Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2021; 27: 6323-32.
23. Phillips T, Chan H, Tam CS, et al. Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2022; 6: 3472-9.
24. clinicaltrials.gov (2015). Copanlisib and Rituximab in Relapsed Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (iNHL) (CHRONOS-3). from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02367040>.
25. Matasar MJ, Capra M, Ozcan M, et al. Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 678-89.

26. clinicaltrials.gov (2013). Rituximab Plus Lenalidomide for Patients With Relapsed / Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma) (AUGMENT). from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01938001>.
27. clinicaltrials.gov (2013). Lenalidomide Plus Rituximab Followed by Lenalidomide Versus Rituximab Maintenance for Relapsed/Refractory Follicular, Marginal Zone or Mantle Cell Lymphoma. (MAGNIFY). from <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01996865>.
28. Thieblemont C, Wahlin BE, Mohseninejad L, et al. Matching-adjusted indirect comparisons of zanubrutinib (MAGNOLIA, BGB-3111-AU-003) versus ibrutinib (PCYC-1121) and rituximab (CHRONOS-3) in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Leuk Lymphoma 2025; 66: 240-9.
29. Opat S, Tedeschi A, Hu B, et al. Safety and efficacy of zanubrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: final analysis of the MAGNOLIA study. Blood Adv 2023; 7: 6801-11.
30. Milrod CJ, Kim KW, Raker C, et al. Progression-free survival is a weakly predictive surrogate end-point for overall survival in follicular lymphoma: A systematic review and meta-analysis. Br J Haematol 2024; 204: 2237-41.
31. EMA. Revlimid-H-C-717-II-0107 : EPAR - Assessment Report - Variation 2019.
32. clinicaltrials.gov (2019). Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Marginal Zone Lymphoma (MAGNOLIA). from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03846427>.
33. Hirano S, Hanada K and Maeda H. Potential surrogate endpoint for B-cell hematologic malignancy: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2025; 15: 19300.
34. EMA. EPAR Aliqopa (copanlisib) 2021.



Zorginstituut Nederland

# Budgetimpactanalyse van zanubrutinib (Brukinsa<sup>®</sup>) voor indicatie marginale zone lymfoom

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

Definitief

| 31 augustus 2026

# Colofon

|                   |                                                                       |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Volgnummer        | 2023046460                                                            |
| Contactpersoon    | A.van der Waal<br>Manager Geneesmiddelen                              |
| Contactgegevens   | <a href="mailto:vrAGEN@zinl.nl">vrAGEN@zinl.nl</a><br>020 - 797 82 27 |
| Afdeling          | Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen<br>Team Geneesmiddelen      |
| Registratiehouder | BeOne Medicines Netherlands 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                        | 9         |
| <b>3</b> | <b>Budgetimpact</b>             | <b>10</b> |
| <b>4</b> | <b>Conclusie</b>                | <b>11</b> |
| <b>5</b> | <b>Referenties</b>              | <b>12</b> |

# 1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van zanubrutinib (Brukinsa®) 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.

## 1.1 Geregistreerde indicatie

Zanubrutinib (Brukinsa®) is geïndiceerd voor de volgende indicaties<sup>[1]</sup>:

- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met marginale zonelymfoom (MZL) die ten minste één eerdere anti-CD20-gebaseerde behandeling hebben gehad.
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie.
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL).
- in combinatie met obinutuzumab voor de behandeling van volwassen patiënten met refractair of gerecidiveerd folliculair lymfoom (FL) die ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen.

Nog niet alle indicaties worden vergoed in Nederland, voor CLL en WM wordt zanubrutinib al wel vergoed maar voor FL geldt op dit moment nog geen vergoeding.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor patiënten met MZL die recidiverend of refractair MZL die twee behandellijnen met anti-CD20 gebaseerde therapieën hebben gekregen en niet geschikt zijn voor chemotherapie. De indicatie in de vergoedingsaanvraag is smaller dan de geregistreerde indicatie voor MZL.

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

In Nederland wordt bij de behandeling van MZL gebruik gemaakt van de richtlijn Marginale Zone Lymfoom die is opgesteld door de HOVON (Stichting Hemato-Oncologie Volwassenen Nederland) en is gepubliceerd in 2021.<sup>[2]</sup> Behandeling in de eerste lijn is afhankelijk van het subtype MZL (nodaal, extranodaal of splenisch), de locatie van de ziekte en de conditie van de patiënt. De behandelopties zijn onder andere radiotherapie, chemotherapie, een combinatie van rituximab met chemotherapie of immunotherapie (o.a. R-bendamustine, R-CHOP, R-CVP) of rituximab monotherapie.

Als patiënten geen partiele of complete response hebben bereikt op een rituximab-bevattend schema van tenminste 4 kuren, of een recidief/progressie krijgen tijdens of binnen 6 maanden na rituximab-bevattend schema dan worden zij beschouwd als rituximab-refractair. Als de ziekte terugkeert na 6 maanden na het afronden van de eerstelijnsbehandeling dan wordt dit recidiverende ziekte genoemd. Voor de behandeling van recidiverend/refractair MZL (R/R MZL) is geen richtlijn gepubliceerd door de HOVON, maar wordt er verwezen naar de behandeling van R/R folliculair lymfoom.<sup>[3]</sup>

De HOVON werkt momenteel aan een herziening van de richtlijn. De concept richtlijn 'targeted therapie R/R MZL' is gedeeld met het Zorginstituut. Hierin wordt de behandeling met BTK-remmers beoordeeld waaronder ibrutinib, acalabrutinib en zanubrutinib. Vanwege een gunstig bijwerkingenprofiel een langdurige PFS gaat de voorkeur van de werkgroep uit naar een behandeling met zanubrutinib.

Op dit moment wordt dus de FL richtlijn gevolgd voor de behandeling van R/R MZL, waarin verschillende behandelopties worden genoemd. De behandeling kan bestaan uit combinaties van rituximab met chemotherapie, radiotherapie, rituximab monotherapie of rituximab + lenalidomide. Bij lokale ziekte kan ook radiotherapie overwogen worden. De specifieke combinaties van chemo-immunotherapie zijn onder andere R-bendamustine, R-CHOP, R-CVP. De keuze van de behandeling hangt af van de eerder gegeven behandelingen en van de duur van de response op deze behandelingen. Bij een lange response duur (>12-24 maanden) kan de chemo-immunotherapie opnieuw gegeven worden. Bij een kortere response duur wordt aangeraden om een chemo-immunotherapie te geven met andere chemotherapie componenten dan de eerdere behandeling.

De HOVON adviseert in hun concept richtlijn om zanubrutinib specifiek in te zetten bij patiënten die niet fit zijn voor chemotherapie in combinatie met rituximab. Na het gezamenlijk overleg met de HOVON lymfoom werkgroep, vraagt de registratiehouder vergoeding aan voor patiënten met marginaal zone lymfoom (MZL) die recidiverend of refractair MZL die twee behandelronden met anti-CD20 gebaseerde therapieën hebben gekregen en niet geschikt zijn voor chemotherapie. Deze plaatsbepaling is smaller dan de geregistreerde indicatie waarin geschiktheid voor chemo-immunotherapie niet wordt genoemd. Deze patiënten, die niet (meer) reageren op rituximab +/- lenalidomide, zijn in principe uitbehandeld vanwege en gebrek aan behandelopties en worden daarom soms nog geïnccludeerd in klinische studies. De vergelijkende behandeling is daarmee best ondersteunende zorg.

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

De 5- en 10 jaars prevalentie van MZL was respectievelijk 1.476 en 2.469 in 2022 volgens cijfers van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Dit zijn het aantal personen dat nog in leven is, waarbij in de voorgaande 5 of 10 jaar MZL is vastgesteld. In 2022 werden in Nederland 344 nieuwe patiënten gediagnosticeerd met MZL.<sup>[4]</sup>

De patiënten die voor zanubrutinib in aanmerking komen, zijn eerder behandeld met ten minst twee anti-CD20 therapie én niet geschikt zijn voor behandeling chemotherapie.

In de eerste lijn is de behandeling van MZL afhankelijk van de subgroep. Er worden 3 subgroepen onderscheiden: nodale MZL (nMZL), extranodale MZL (eMZL) en splenische MZL (sMZL). Daarnaast is de stadiering van belang (stage I/II en III/IV). Op basis van deze uitsplitsing wordt ingeschat welk deel van deze patiënten een anti-CD20 behandeling heeft gehad.<sup>[5, 4]</sup> Voor de verdeling van de subgroepen en stadiering van de patiënten per subgroep wordt gebruik gemaakt van de IKNL rapportage waarin de epidemiologische aspecten van MZL van Nederlandse patiënten over de periode van 2014-2019 in kaart zijn gebracht.<sup>[4]</sup> Deze bron geeft niet duidelijk aan welke patiënten per subgroep zijn behandeld met een CD20 therapie. Hiervoor wordt daarom de studie van Amaador et al. toegepast.<sup>[5]</sup> Hierin is de trend van de behandeling in Nederland in kaart gebracht op basis van NKR data over de periode van 2001-2018.

In Tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de patiënten die behandeld zijn met een anti-CD20 therapie.

Tabel 1: Patiënten behandeld met anti-CD20 gebaseerde therapie

|                          | %   | waarde    | bron                         |
|--------------------------|-----|-----------|------------------------------|
| Incidentie MZL           |     | 344       | IKNL <sup>[6]</sup>          |
| Subgroep sMZL            | 14% | 48        | IKNL <sup>[4]</sup>          |
| waarvan stage I/II       | 15% | 7         | IKNL <sup>[4]</sup>          |
| waarvan behandeling CD20 | 20% | <b>1</b>  | Amaador et al <sup>[5]</sup> |
| waarvan stage III/IV     | 85% | 41        | IKNL <sup>[4]</sup>          |
| waarvan behandeling CD20 | 38% | <b>16</b> | Amaador et al <sup>[5]</sup> |
| Subgroep eMZL            | 59% | 203       | IKNL <sup>[4]</sup>          |
| waarvan stage I/II       | 66% | 134       | IKNL <sup>[4]</sup>          |
| waarvan behandeling CD20 | 9%  | <b>12</b> | Amaador et al <sup>[5]</sup> |
| waarvan stage III/IV     | 34% | 69        | IKNL <sup>[4]</sup>          |
| waarvan behandeling CD20 | 49% | <b>34</b> | Amaador et al <sup>[5]</sup> |
| Subgroep nMZL            | 27% | 93        | IKNL <sup>[4]</sup>          |
| waarvan stage I/II       | 36% | 33        | IKNL <sup>[4]</sup>          |

|                                            |     |           |                              |
|--------------------------------------------|-----|-----------|------------------------------|
| waarvan behandeling CD20                   | 12% | <b>4</b>  | Amaador et al <sup>[5]</sup> |
| waarvan stage III/IV                       | 64% | 59        | IKNL <sup>[4]</sup>          |
| waarvan behandeling CD20                   | 42% | <b>25</b> | Amaador et al <sup>[5]</sup> |
| <b>Patiënten MZL anti-CD20 behandeling</b> |     | <b>92</b> |                              |

Het Zorginstituut schat daarmee dat 92 MZL patiënten een anti CD20 behandeling krijgen in de eerste behandelijn. Vervolgens is het van belang om te bepalen welk aandeel van deze patiënten een tweedelijs behandeling zal starten (en daarna een derdelijns behandeling), de verdeling recidiverende en refractaire patiënten en welk deel van de recidiverende patiënten niet fit zijn voor chemotherapie.

#### *Start tweedelijsbehandeling*

Het is voor het Zorginstituut niet goed te bepalen hoeveel patiënten een tweedelijsbehandeling starten. De registratiehouder neemt aan dat 90% een tweedelijsbehandeling start, de overige 5% wordt via studies behandeld en 5% volgens een actief volgen beleid.

#### *Onderverdeling recidief/ refractair*

Vervolgens is het noodzakelijk voor de vergelijkende behandeling om een onderverdeling te maken in patiënten die recidief zijn en de patiënten die refractair zijn op voorgaande behandeling. De registratiehouder gebruikt hiervoor een studie gebaseerd op een Duits register (Tumoregister Lymfatische Neoplasma 2009-2019).<sup>[7]</sup> Op basis hiervan neemt de registratiehouder aan dat 15% patiënten refractair zijn (gebaseerd op geen respons op 1L anti-CD20 behandeling). De overige 85% patiënten zijn recidiverend (gebaseerd op een respons en terugval op 1L behandelingen).

#### *Niet fit voor chemotherapie*

De beroepsgroep ziet een plek voor zanubrutinib voor patiënten die niet fit zijn voor behandeling met chemotherapie. Voor de recidiverende patiënten is een deel nog wel fit genoeg voor chemo-immunotherapie. Om te bepalen welke patiënten niet fit zijn voor chemotherapie wordt aangenomen dat dit overeenkomt met het percentage patiënten die bij diagnose  $\geq 70$  jaar zijn. Uit IKNL gegevens neemt de registratiehouder aan dat 45% van de recidiverende patiënten niet fit is voor chemo- en/of immunotherapie.<sup>[4]</sup>

**Tabel 2: Patiënten die in aanmerking komen voor zanubrutinib**

|                                              | %   | waarde    | bron                        |
|----------------------------------------------|-----|-----------|-----------------------------|
| MZL anti-CD20 behandeling                    |     | 92        |                             |
| Start behandeling 2L                         | 90% | 83        | Aanname                     |
| Recidiverende patiënten                      | 85% | 70        | Knauf et al. <sup>[7]</sup> |
| Waarvan niet fit voor chemo/immunotherapie   | 45% | 32        | IKNL <sup>[4]</sup>         |
| Refractaire patiënten                        | 15% | 12        | Knauf et al. <sup>[7]</sup> |
| Patiënten die falen op tweedelijsbehandeling |     | <b>44</b> |                             |

Het Zorginstituut schat daarmee dat er jaarlijks 44 patiënten recidief/refractair zijn na een tweedelijsbehandeling met een anti-CD20 behandeling. Al deze patiënten komen in principe in aanmerking voor behandeling met zanubrutinib. Uiteindelijk zal slechts een deel van deze patiënten ook daadwerkelijk met zanubrutinib behandeld worden.

### Totaal aantal patiënten

Het Zorginstituut berekent dat er maximaal 44 nieuwe MZL patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met zanubrutinib. Daarbovenop zou ook nog een deel van de prevalentie patiënten in aanmerking kunnen komen. Het Zorginstituut schat in dat dit nog maximaal 273 patiënten kunnen zijn. Deze schattingen zijn echter erg onzeker.

De HOVON lymfoom werkgroep verwacht dat er jaarlijks slechts 30 tot 35 MZL patiënten behandeld zullen worden met zanubrutinib. Deze schatting omvat zowel incidentie als prevalentie patiënten. Zanubrutinib zal namelijk echt alleen als laatste behandeloptie worden ingezet voor patiënten die geen andere opties hebben. Ook zullen er nog steeds patiënten worden geïnccludeerd in klinische studies als dat mogelijk is. Het Zorginstituut rekent daarom in deze budgetimpactanalyse met de bovengrens van deze schatting, namelijk 35 patiënten.

### Marktpenetratie

De registratiehouder schat de marktpenetratie voor zanubrutinib in het eerste, tweede en derde jaar op respectievelijk 30%, 60% en 90%. Het Zorginstituut verwacht dat de marktpenetratie sneller op zal lopen tot 100%, omdat zanubrutinib wordt gepositioneerd als laatste behandeloptie. In Tabel 3 wordt een overzicht gegeven.

Tabel 3: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met zanubrutinib (Brukinsa®)

|                                                                         | Jaar_1 | Jaar_2 | Jaar_3 |
|-------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|
| Aantal patiënten dat in aanmerking komt                                 | 35     | 35     | 35     |
| Marktpenetratie                                                         | 50%    | 75%    | 100%   |
| Totale aantal patiënten dat per jaar gebruik zal maken van zanubrutinib | 18     | 26     | 35     |

### Indicatieverbreding en off-label gebruik

Op de website van de horizonscan geneesmiddelen zijn geen gegevens bekend over eventuele indicatieverbredingen en off-label gebruik van zanubrutinib.<sup>[8]</sup> Op dit moment lopen er enkele studies met zanubrutinib binnen deze indicatie. Onder andere een fase 3 studie (Maghony) waarin zanubrutinib gecombineerd met anti-CD20 therapie wordt vergeleken met lenalidomide gecombineerd met rituximab bij patiënten met R/R MZL en folliculair lymfoom (FL). Ook loopt er een enkelarmige studie waarin zanubrutinib in combinatie met rituximab wordt onderzocht als behandeling voor MZL in de eerste lijn.<sup>[9]</sup>

## 2.2 Substitutie

De beroepsgroep geeft aan dat MZL patiënten die ten minste twee eerdere anti-CD20 gebaseerde therapie hebben gehad en niet geschikt zijn voor chemotherapie, in principe uitbehandeld zijn en dat behandelopties zeer gelimiteerd zijn. In de praktijk zullen de meeste van deze patiënten opgenomen zijn in studies en compassionate use programma's, of op een suboptimale behandeling zitten. In deze BIA wordt daarom niet gerekend met substitutie.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

Zanubrutinib wordt gegeven als orale therapie. Voor zanubrutinib is de apotheekinkoopprijs (AIP) €4.779,99 voor een verpakking van 120 capsules á 80mg. Dit komt neer op €39,83 per capsule. De AIP is gebaseerd op de taxen van november 2025.<sup>[10]</sup>

De aanbevolen dosis op basis van de concept richtlijn en SmPC is 320mg per dag, voortgezet tot progressie of onaanvaardbare toxiciteit. Dit komt overeen met 4 capsules á 80mg per dag. De kosten hiervan zijn € 159,32 per dag.

#### *Behandelduur*

Voor de behandelduur van zanubrutinib wordt de gemiddelde behandelduur uit de MAGNOLIA-studie gebruikt. Deze is 19,0 maanden bij de meest recente data cut-off. <sup>[11]</sup> Deze gemiddelde behandelduur is niet geëxtrapoleerd op basis van de *time-on-treatment* gegevens van de MAGNOLIA-studie en kan dus nog veranderen bij een latere data cut-off. De registratiehouder geeft wel inzicht in het percentage patiënten die nog op behandeling zijn 1, 2 en 3 jaar na start behandeling. Deze zijn respectievelijk 82%, 50% en 19%.

#### *Halfjaarscorrectie*

Omdat het Zorginstituut een patiëntschatting van de HOVON lymfoom werkgroep gebruikt waar zowel prevalentie als incidentie patiënten in zitten, wordt er in deze budgetimpactanalyse niet gerekend met halfjaarscorrectie.

#### *Totale kosten zanubrutinib*

Uitgaand van een gemiddelde behandelduur van 19,0 maanden zijn de kosten van 12 maanden behandelen afgerond € 58.152 per patiënt ( $= € 159,32 * 365$ ). De kosten van de overige 7 maanden zijn afgerond € 33.832 per patiënt ( $= € 58.152 / 12 * 7$ ). In totaal zijn de kosten per patiënt per behandeling afgerond € 91.829.

#### *Overig*

Omdat de vergelijkende behandeling best ondersteunende zorg betreft, is er geen sprake van substitutie.

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 zullen uiteindelijk jaarlijks 30 tot 35 patiënten behandeld worden met zanubrutinib. Dit is gebaseerd op een schatting van de HOVON lymfoom werkgroep. Het Zorginstituut rekent in deze budgetimpactanalyse met 35 patiënten per jaar.
- De marktpenetratie bedraagt 50% in jaar 1, 75% in jaar 2 en 100% in jaar 3.
- De behandelduur van zanubrutinib wordt gebaseerd op een gemiddelde behandelduur van 19,0 maanden op basis van de MAGNOLIA-studie.
- Stoppers zullen gemiddeld halverwege het jaar gestopt zijn met de behandeling.
- De behandelduur van rituximab bestaat uit 8 cycli van 4 weken.
- Het lichaamsoppervlakte van patiënten is 1,86 m<sup>2</sup>

### 3 Budgetimpact

In

Tabel 4, **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** en **Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.** staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer zanubrutinib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij patiënten met MZL die ten minste twee eerdere anti-CD20 gebaseerde therapie hebben gehad en niet geschikt zijn voor behandeling met chemotherapie.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van zanubrutinib bedraagt in totaal **€ 1.043.950** in jaar 1, **€ 2.116.898** in jaar 2 en **€ 2.909.527** in jaar 3. Er is geen sprake van substitutie.

Tabel 4: Budgetimpact zanubrutinib voor r/r MZL

| jaar       | aantal patiënten | kosten zanubrutinib | totale kosten per jaar |
|------------|------------------|---------------------|------------------------|
| 1 start    | 18               | € 57.997            | <b>€ 1.043.950</b>     |
| 2 start    | 26               | € 57.997            | € 1.507.928            |
| voortgezet | 18               | € 33.832            | € 608.971              |
| totaal     | 44               | -                   | <b>€ 2.116.898</b>     |
| 3 start    | 35               | € 57.997            | € 2.029.902            |
| voortgezet | 26               | € 33.832            | € 879.624              |
| totaal     | 61               | -                   | <b>€ 2.909.527</b>     |

## 4 Conclusie

Naar verwachting zullen er in totaal **61** patiënten met MZL die ten minste twee eerdere anti-CD20 gebaseerde therapie hebben gehad en niet geschikt zijn voor behandeling met chemotherapie in jaar 3 gebruik gaan maken van zanubrutinib. De kosten per patiënt per jaar zijn € 57.997, en de kosten per patiënt per behandeling, gebaseerd op een gemiddelde behandelduur van 19,0 maanden, bedragen **€ 91.829**. In jaar 3 bedraagt het van macrokostenbeslag van zanubrutinib **€ 2,9 miljoen**. Er is geen sprake van substitutie.

Er bestaat met name veel onzekerheid over het werkelijk aantal te behandelen patiënten. Daarnaast is het onzeker wat de precieze behandelduur van zanubrutinib is

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van mei 2026. Het Zorginstituut heeft de rapporten afgerond in augustus 2026.*

## 5 Referenties

1. European Medicines Agency. SmPC zanubrutinib (Brukinsa®) 2021. Via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_en.pdf).
2. HOVON (2021). Richtlijn Marginale Zone lymfoom. 2025, Via <https://publicatie.hematologienederland.nl/richtlijnen/marginale-zone-lymfoom/>.
3. Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Folliculair Lymfoom. 22-12-2023. Via <https://publicatie.hematologienederland.nl/richtlijnen/folliculair-lymfoom/>.
4. IKNL. Epidemiological aspects of MZL in the Netherlands - a population-based study, 2014-2019. 2022.
5. Karima Amaador MJK, Otto Visser , Eduardus F.M. Posthuma, Monique C. Minnema, and Josephine M.I. Vos SHT, Avinash G. Dinmohamed, . Trends in primary therapy and relative survival in patients with marginal zone lymphoma: a population-based analysis in the Netherlands, 2001-2018. 2022 via
6. IKNL (2025). Incidentie marginale zone lymfoom. Via [https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl\\_NL&viewerId=6da0faa1-842a-4028-8415-f650c6619199](https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/incidentie-per-jaar?language=nl_NL&viewerId=6da0faa1-842a-4028-8415-f650c6619199).
7. Knauf W, Abenhardt W, Koenigsmann M, et al. Rare lymphomas in routine practice–Treatment and outcome in marginal zone lymphoma in the prospective German Tumour Registry Lymphatic Neoplasms. Hematological Oncology 2021; 39: 313-25. via
8. Zorginstituut Nederland (2025). Horizonscan geneesmiddelen: zanubrutinib (Brukinsa®). versie 7 (3 juni 2025). Via <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/c9f99093-a7af-4a0c-8135-3c8169acd272?versie=versie-7&taalCode=nl>.
9. ClinicalTrials.gov (2025). Marginal zone lymphoma. Via <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Marginal%20Zone%20Lymphoma&term=zanubrutinib&page=1>.
10. KNMP. G-standaard: Z-index 2025.
11. Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al. The MAGNOLIA trial: zanubrutinib, a next-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, demonstrates safety and efficacy in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Clinical Cancer Research 2021; 27: 6323-32.
12. Phillips T, Chan H, Tam CS, et al. Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. Blood Advances 2022; 6: 3472-9.



Zorginstituut Nederland

# Farmaco-economisch rapport voor zanubrutinib (Brukinsa<sup>®</sup>) bij de behandeling van marginale zone lymfoom

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Definitief

| 31 augustus 2026

# Colofon

|                   |                                                                                                                                                         |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaaknummer        | 2023046460                                                                                                                                              |
| Contactpersoon    | A.van der Waal<br>Manager Geneesmiddelen                                                                                                                |
| Contactgegevens   | <a href="mailto:vrage@zinl.nl">vrage@zinl.nl</a><br>020 - 797 82 27                                                                                     |
| Afdeling          | Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen<br>Team Geneesmiddelen                                                                               |
| Registratiehouder | BeOne Medicines Netherlands B.V.                                                                                                                        |
| Bijlage(n)        | Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder<br>Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder |

# Inhoudsopgave

|                                                                                          |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Colofon</b>                                                                           | <b>2</b>  |
| <b>Farmaco-economisch rapport</b>                                                        | <b>4</b>  |
| Inleiding                                                                                | 4         |
| <b>Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de<br/>registratiehouder</b> | <b>8</b>  |
| <b>Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de<br/>registratiehouder</b>        | <b>15</b> |
| <b>Referenties</b>                                                                       | <b>21</b> |

# Farmaco-economisch rapport

## Inleiding

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

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

Per september 2025 hebben de farmaco-economische rapporten van het Zorginstituut een andere lay-out dan u van ons gewend bent. Het hoofdrapport omvat nu uitsluitend een samenvatting. Daarnaast zijn er twee bijlages toegevoegd:

- Bijlage A: hierin vindt u een korte samenvatting van de methoden en resultaten van de analyse van de registratiehouder
- Bijlage B: hierin vindt u een opsomming van de discussiepunten ten aanzien van de analyse van de registratiehouder. Deze discussiepunten zijn ingedeeld in verschillende categorieën (bv. PICOTS en modelstructuur) en ook wordt er aangegeven of het een belangrijk (major) of minder belangrijk (minor) discussiepunt betreft.

Voor dit dossier geldt de oude richtlijn voor economische evaluaties, vanwege een uitzonderlijke situatie met betrekking tot het beoordelingsproces van dit dossier. Dit betekent dat de resultaten gebaseerd worden op de deterministische analyse. Daarnaast worden ook de oude disconteringsvoeten toegepast.

## Te beoordelen behandeling en bijbehorende indicatie

Zanubrutinib (Brukinsa®) is geïndiceerd:

- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met marginale-zonelymfoom (MZL) die ten minste één eerdere anti-CD20-gebaseerde behandeling hebben gehad.
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie.
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL).
- in combinatie met obinutuzumab voor de behandeling van volwassen patiënten met refractair of gerecidiveerd folliculair lymfoom (FL) die ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen.

Nog niet alle indicaties worden vergoed in Nederland, voor CLL en WM wordt zanubrutinib al wel vergoed maar voor FL geldt op dit moment nog geen vergoeding.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor patiënten met r/r MZL die ten minste twee eerdere anti-CD20 gebaseerde therapie hebben gehad en niet geschikt zijn voor behandeling met chemotherapie.

### Referentiewaarde

Het Zorginstituut gebruikt een referentiewaarde om te bepalen of een geneesmiddel kosteneffectief is. De referentiewaarde bepaalt welke kosten we maximaal accepteren voor een behandeling bij een bepaalde aandoening. Bij patiënten met MZL is een referentiewaarde van €50.000 per gewonnen QALY vastgesteld.

Het Zorginstituut bepaalt de referentiewaarde door te kijken naar hoeveel gezondheid iemand verliest door een ziekte. Dit wordt de ziektelast genoemd. De ziektelast wordt berekend met de *proportional shortfall* methode. Om dit te kunnen berekenen wordt ook de *absolute shortfall* in kaart gebracht. Voor recidiverend MZL bedraagt de proportionall shortfall 0,46 en de absolute shortfall 6,08 QALY's.

### Vergelijkende behandeling

Gezien de plaatsbepaling acht het Zorginstituut best ondersteunende zorg (BOZ) de meest passende vergelijkende behandeling. Vanwege een gebrek aan gegevens omtrent BOZ, wordt in deze beoordeling rituximab monotherapie als proxy gebruikt voor BOZ (zie ook het FT-rapport). De beroepsgroep heeft het gebruik van rituximab monotherapie als proxy voor BOZ bevestigd.

### Kosteneffectiviteitsanalyse

De registratiehouder heeft een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd (zie Bijlage A voor meer informatie over de methode). Daarbij is gebruik gemaakt van een partitioned survival model (PSM) waarbij gebruik is gemaakt van drie gezondheidstoestanden (progressievrije overleving, post-progressie en sterfte). De belangrijkste klinische studies die gelden als input voor het model zijn de gepoolde gegevens van de fase II MAGNOLIA en BGB-3111-AU-003 studies (zanubrutinib; beide enkelarmig). Deze data zijn indirect vergeleken met de fase III CHRONOS-3 studie (RCT waarvan de rituximab arm wordt gebruikt). De klinische resultaten zijn gemeten over een periode van 28, 35 en 18 maanden (respectievelijk: MAGNOLIA, BGB-3111-AU-003 en CHRONOS-3 studie) en geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 30 jaar (levenslange tijdshorizon).

In het model zijn kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt- en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen.

### Resultaten van de kosteneffectiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder

|                | Zanubrutinib | Rituximab | Incrementeel |
|----------------|--------------|-----------|--------------|
| Gewonnen LY    | 10,65        | 8,89      | 1,76         |
| Gewonnen QALYs | 7,83         | 5,79      | 2,03         |
| Totale kosten  | € 368.397    | € 99.726  | € 268.671    |
| ICER per LY    |              |           | € 152.299    |
| ICER per QALY  |              |           | € 132.254    |

De winst in QALYs wordt met name gedreven doordat patiënten zich langer in de progressievrije gezondheidstoestand bevinden en bij deze gezondheidstoestand hoort een hogere utiliteit dan de post-progressie gezondheidstoestand. Ook wordt er een overlevingsvoordeel gemodelleerd van 1,76 levensjaren.

De incrementele kosten worden met name gedreven door de geneesmiddelenkosten van zanubrutinib.

## Discussie

Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteitsanalyse van de registratiehouder zorgvuldig beoordeeld en hierbij verschillende kritiekpunten geïdentificeerd. De belangrijkste discussiepunten zijn hieronder beschreven.

- In de farmacotherapeutische en farmaco-economische analyse wordt zanubrutinib vergeleken met rituximab monotherapie. Rituximab monotherapie wordt gebruikt als proxy voor BOZ, wat het Zorginstituut ziet als de best passende vergelijkende behandeling (zie ook het FT-rapport). Het gebruik van een de proxy is noodzakelijk omdat er geen gegevens beschikbaar zijn over de samenstelling en het effect van BOZ in de Nederlandse praktijk. Hierdoor blijft het werkelijke effect van zanubrutinib versus BOZ onzeker. Het Zorginstituut schat in dat het relatieve effect op overleving van zanubrutinib gebaseerd op de indirecte vergelijking met rituximab mogelijk een onderschatting zou kunnen zijn en dat het werkelijke relatieve effect t.o.v. een behandeling met best ondersteunende zorg in ieder geval niet kleiner is. Ondanks dat rituximab een suboptimale behandeling is, zou rituximab mogelijk toch iets meer effect dan best ondersteunende zorg kunnen bewerkstelligen.
- De patiënten uit de meegenomen studies komen niet goed overeen met de Nederlandse patiëntenpopulatie. In de studies zijn namelijk ook patiënten geïncludeerd die in aanmerking voor chemotherapie, terwijl zanubrutinib in de Nederlandse praktijk juist zal worden ingezet bij patiënten die niet in aanmerking komen voor chemotherapie. Verder zijn er in de indirecte vergelijking geen patiënten geïncludeerd met refractaire ziekte, terwijl deze patiënten wel binnen de geregistreerde indicatie vallen. Patiënten in de geïncludeerde studies hadden tevens minimaal één behandeling met CD-20 bevattende therapie ondergaan terwijl de patiëntenpopulatie die in de Nederlandse praktijk in aanmerking komt voor zanubrutinib minimaal twee CD-20 bevattende therapieën heeft gehad. De in Nederland in aanmerking komende patiëntpopulatie is er daarom slechter aan toe dan de patiëntpopulaties in de klinische studies. Het Zorginstituut schat in de dat de te verwachten klinische effectiviteit van zanubrutinib in de Nederlandse praktijk daardoor overschat wordt in de huidige analyse.
- De patiënten uit de in de indirecte vergelijking meegenomen studies zijn niet goed met elkaar te vergelijken. Er is daarom gecorrigeerd middels een herweging waarbij verschillende effect modifierende variabelen zijn meegenomen. Echter, in deze analyse zijn belangrijke (prognostische) variabelen, zoals geformuleerd door de beroepsgroep, niet meegenomen (o.a. ECOG status en ziektestadium). Dit zorgt voor onzekerheid over het relatieve behandel-effect die niet kan worden weggenomen, maar het Zorginstituut schat in dat dit niet direct in het voordeel is van zanubrutinib.
- Er heerst veel onzekerheid rondom het effect van zanubrutinib op de lange termijn. Zo bevatten de studies van zanubrutinib en rituximab weinig patiënten en is de OS immatuur. Het Zorginstituut is daarom van mening dat de PFS en OS conservatief moeten worden ingeschat. In het huidige model heeft de RH dit gedaan, op verzoek van ZIN. Desondanks blijft onzeker wat er werkelijk gebeurt op de lange termijn.
- Het Zorginstituut is zeer kritisch op de manier waarop de onzekerheid rondom het relatieve behandel-effect wordt meegenomen in het model. De registratiehouder heeft een standaardfout (SE) van 0,2 voor de OS HR toegepast bij een OS HR van 0,73 (dus variatie van OS HR van 0,53 tot 0,93), terwijl er een zeer breed betrouwbaarheidsinterval volgt uit de indirecte vergelijking (BI: 0,26 - 2,01). Een scenario analyse laat zien dat een OS HR van 1,0 (d.w.z. geen effect op overleving t.o.v. BOZ) resulteert in een ICER van € 269.785 per QALY, ruim een verdubbeling van de basecase ICER. Uit het scenario waarin de meest gunstige OS HR onderzocht wordt (ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval; 0,26) blijkt alsnog een ICER van € 84.243 per QALY, wat nog steeds ver boven de relevante referentiewaarde ligt. Het Zorginstituut vindt het niet (klinisch) plausibel dat zanubrutinib een veel gunstigere OS HR dan de puntschatter (0,73) uit de indirecte vergelijking heeft maar het is ook niet aannemelijk dat de OS HR 1,0 of hoger is. Het Zorginstituut heeft immers geconcludeerd dat zanubrutinib voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Een SE van 0,2 is echter niet voldoende onderbouwd en lijkt arbitrair gekozen. Om recht te

doen aan de substantiële onzekerheid rondom de langetermijn overleving, zou de bovengrens ten minste 1,0 moeten zijn (d.w.z. geen overlevingsvoordeel). Het Zorginstituut concludeert dat de onzekerheid rondom de OS HR onvoldoende tot uiting komt in de probabilistische analyse. Vanwege deze substantiële onzekerheid rondom de OS HR en de grote toename van de ICER bij een OS HR van 1,0, heeft het Zorginstituut onderzocht wat de impact is van een hogere OS HR puntschatter op de benodigde prijskorting. Bij een OS HR van 0,73 (basiswaanalyse) is er minimaal 63% korting nodig om te komen tot kosteneffectieve inzet van zanubrutinib. Bij een OS HR van 0,75 en 0,80 zou er respectievelijk minimaal 65% en 67% prijskorting nodig zijn. Daarmee concludeert het Zorginstituut dat de impact van de OS HR op de benodigde prijskorting relatief beperkt is.

### **Weging en oordeel van het Zorginstituut**

Het Zorginstituut concludeert dat de kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende kwaliteit is en dat de uitkomsten van de analyse gebruikt kunnen worden bij de besluitvorming.

Het Zorginstituut is van mening dat de resultaten van de kosteneffectiviteit uiterst onzeker zijn. Zo zijn de groepen die met elkaar worden vergeleken in de indirecte vergelijking hoogstwaarschijnlijk niet vergelijkbaar, zelfs na herweging. Ook blijft er slechts een zeer klein aantal patiënten over na herweging. Bovendien is de onzekerheid rondom het relatieve effect van zanubrutinib slechts in beperkte mate meegenomen in de (probabilistische) analyse. Tot slot is er vanwege gebrek aan gegevens een proxy gebruikt voor 'best ondersteunende zorg', de relevante vergelijkende behandeling. Ondanks deze onzekerheden concludeert het Zorginstituut dat de huidige analyse gebruikt kan worden als basis voor besluitvorming. De uitgevoerde indirecte vergelijking, en het gebruik van rituximab als proxy, is uitvoerig bekritiseerd in het farmacotherapeutisch rapport, maar wordt als voldoende beschouwd om te concluderen dat zanubrutinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De huidige economische analyse hanteert de conservatiefste extrapolaties voor de lange termijn overleving die plausibel geacht worden door de beroepsgroep, wat recht doet aan de onzekerheid van het bewijs. Ondanks het feit dat de onzekerheid rondom de OS HR onvoldoende onderzocht wordt in de (probabilistische) analyse van het model, verandert dit de deterministische puntschatter niet. Deze onzekerheid heeft daarmee geen effect op de model resultaten. Er blijft wel onzekerheid bestaan rondom de OS HR puntschatter zelf vanwege indirectheid en immatuuriteit van bewijs, maar uit de aanvullende analyse van het Zorginstituut blijkt dat een (iets) hogere puntschatter slechts weinig invloed heeft op de benodigde prijskorting om te komen tot kosteneffectieve inzet van zanubrutinib bij r/r MZL.

### **Eindconclusie**

Bij een referentiewaarde van €50.000 is zanubrutinib niet kosteneffectief ten opzichte van best ondersteunende zorg. Wanneer wordt uitgegaan van een (deterministische) ICER van € 132.254/QALY dan zou de prijs in ieder geval met 63% moeten dalen om onder de referentiewaarde te vallen.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van mei 2026. Het Zorginstituut heeft de rapporten afgerond in augustus 2026.*

# Bijlage A: Methodiek en resultaten zoals beschreven door de registratiehouder

## Methodiek

### 1. PICOTS

In Tabel 1 staat de PICOTS beschreven.

De plaatsbepaling in de claim van de registratiehouder is, op basis van input van de beroepsgroep, smaller dan de geregistreerde indicatie waarin geschiktheid voor chemo-immunotherapie niet wordt genoemd. Het gaat om volwassen patiënten met refractair of recidiverende marginaal zone lymfoom (r/r MZL) die ten minste twee eerdere anti-CD20-gebaseerde therapieën hebben gehad en niet geschikt zijn voor chemotherapie. In de Nederlandse praktijk worden deze patiënten behandeld met best ondersteunende zorg (BOZ), omdat deze patiënten in principe uitbehandeld zijn. R/r MZL patiënten die aangewezen zijn op BOZ worden in de praktijk vaak behandeld in studie verband. Daarom zijn er geen goede gegevens beschikbaar over de (kosten-)effectiviteit van zanubrutinib bij deze patiënten. Uit overleg met de beroepsgroep blijkt dat, bij gebrek aan gegevens, rituximab monotherapie als proxy kan dienen voor BOZ. Dit is door de registratiehouder overgenomen in de kosteneffectiviteitsanalyse.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten in het model is 68 jaar.

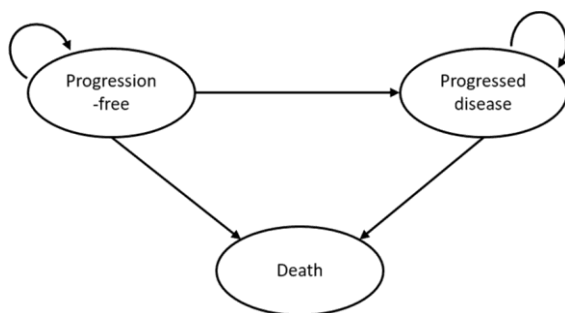
Tabel 1: PICOTS van de farmaco-economische analyse.

|                           |                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patiëntenpopulatie        | Volwassen patiënten met refractair of recidiverende marginaal zone lymfoom (r/r MZL) die ten minste twee eerdere anti-CD20-gebaseerde therapieën hebben gehad en niet geschikt zijn voor chemotherapie |
| Interventie               | Zanubrutinib (Brukinsa®)                                                                                                                                                                               |
| Vergelijkende behandeling | Rituximab monotherapie                                                                                                                                                                                 |
| Uitkomsten                | <ul style="list-style-type: none"><li>• Overleving (OS)</li><li>• Progressievrije overleving (PFS)</li><li>• Kwaliteit van leven</li></ul>                                                             |
| Tijd                      | Levenslang (30 jaar)                                                                                                                                                                                   |
| Setting                   | De behandeling van patiënten met r/r MZL vindt plaats in de tweede lijn (medisch specialistische zorg in het ziekenhuis)                                                                               |

### 2. Modelstructuur

Er is gebruik gemaakt van een partitioned survival model (PSM), bestaande uit de volgende gezondheidstoestanden: pre-progressie, post-progressie en dood.

In Figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.



Figuur 1: Modelstructuur

### 3. Verdeling van de patiënten over gezondheidstoestanden

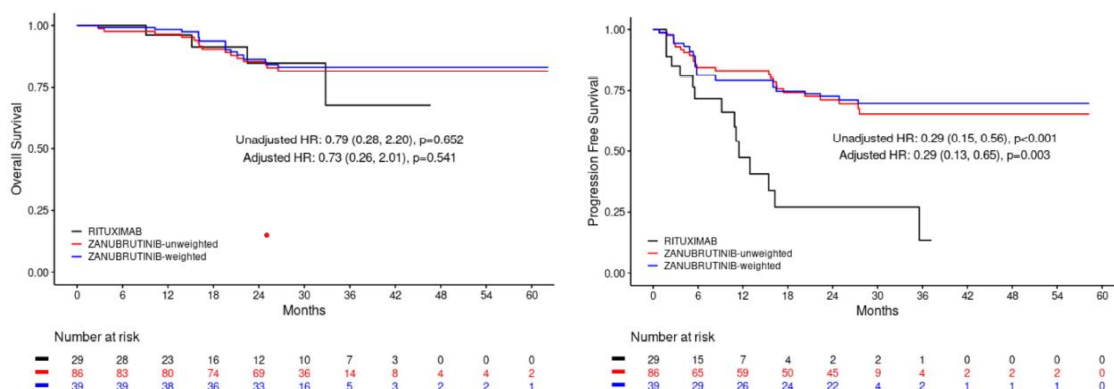
Om de verschuiving van patiënten in het model te bepalen maakt de registratiehouder gebruik van de gegevens van de MAGNOLIA en BGB-3111-AU-003 studies (zanubrutinib) en de CHRONOS-3 studie (rituximab).<sup>[1]</sup>

Voor de gegevens over zanubrutinib heeft de registratiehouder gebruik gemaakt van twee enkelarmige, open-label studies. Dit zijn de BGB-3111-AU-003, fase 1/2 studie (n=20) en de MAGNOLIA fase 2 studie (n=68, 66 efficacy populatie).<sup>[2, 3]</sup> De gegevens van deze twee studies zijn gepoold meegenomen (MANGOLIA-003).

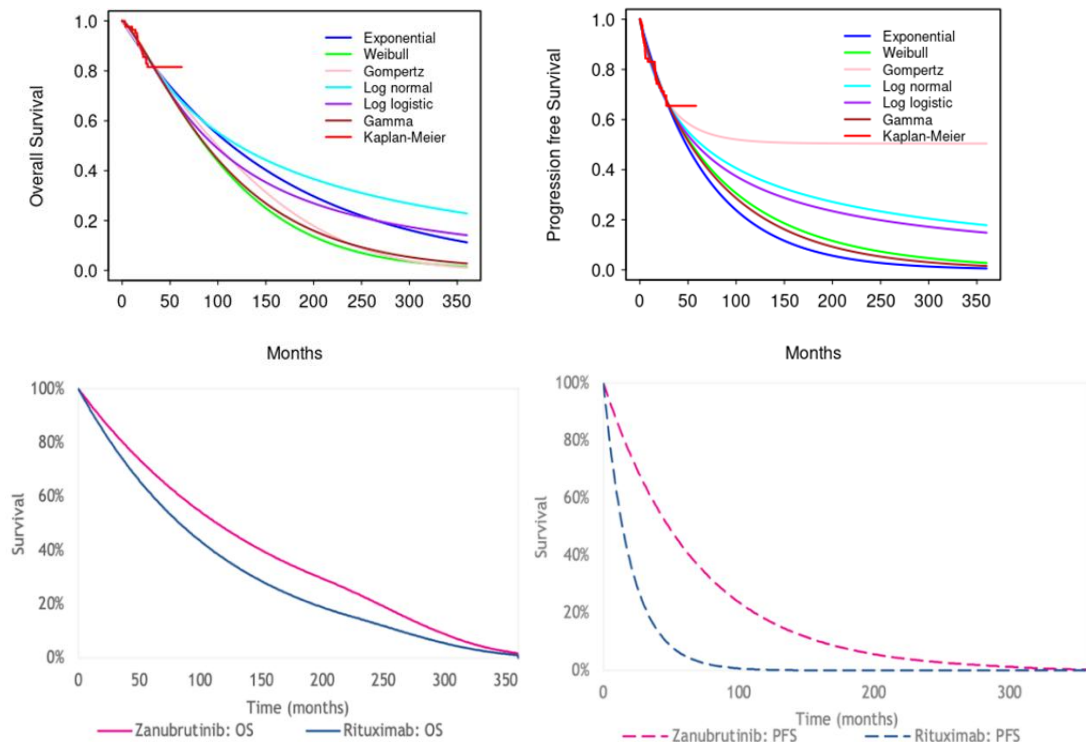
Omdat beide studies enkelarmig zijn heeft de registratiehouder een *matching-adjusted indirect treatment comparison* (MAIC) uitgevoerd.<sup>[4]</sup> Voor de vergelijkende arm is de CHRONOS-3 studie gebruikt. Dit is een fase 3 studie waarin copanlisib + rituximab versus placebo + rituximab is vergeleken voor patiënten met een non-hodgkin lymfoom. Op basis van de rituximab arm (n=29) van deze studie is een indirecte vergelijking gemaakt. Dit zijn patiënten met recidiverend MZL.

Om vervolgens de twee patiëntengroepen te vergelijken dienen ze aan elkaar gelijkgesteld te worden. De prognostische variabelen waarop was gewogen: het aantal lijnen van eerdere therapieën, het subtype MZL, recidiverend versus refractair en leeftijd. De hoeveelheid patiënten die overblijven in de analyse nadat deze matching is uitgevoerd was 39.

In Figuur 2 zijn de Kaplan Meier (KM) curves voor en na weging van PFS en OS inzichtelijk gemaakt. In Figuur 3 worden de geëxtrapoleerde curves getoond voor OS en PFS van zanubrutinib en rituximab.



Figuur 2: KM curves voor- en na weging OS en PFS



Figuur 3: OS- en PFS zanubrutinib en rituximab

#### 4. Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder de MAGNOLIA studie voor progressievrije overleving (begrensd door de utiliteit van de algemene bevolking in het Verenigd Koninkrijk) en een externe bron voor post progressie overleving als uitgangspunt genomen (Tabel 2). In de MAGNOLIA studie is gebruik gemaakt van de EQ-5D-5L vragenlijst. Voor de post progressie overleving heeft de registratiehouder het Canadese vergoedingsdossier van bendamustine voor eerstelijns CLL patiënten (2012) gebruikt. Het Nederlandse tarief is daarmee niet toegepast.

Tabel 2: Overzicht van de in het model gebruikte utiliteiten.

| Utiliteiten                |        |                  |                                |
|----------------------------|--------|------------------|--------------------------------|
| Gezondheidstoestand        | Waarde | Onzekerheid (SE) | Bron                           |
| Progressievrije overleving | 0,77   | 0,024            | MAGNOLIA studie <sup>[3]</sup> |
| Post progressie overleving | 0,62   | 0,056            | CADTH bendamustine CLL (2012)  |
| Disutiliteit               | -0,027 | 0,041            | MAGNOLIA studie <sup>[3]</sup> |

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. Gegevens hierover zijn verkregen uit de MAGNOLIA studie. De incidentie van bijwerkingen is ook gebaseerd op deze studie. De registratiehouder neemt graad  $\geq 3$  bijwerkingen mee en heeft berekend dat deze bijwerkingen een gemiddelde duur hebben van 18,28 dagen.

## 5. Kosten

De kosten zijn berekend conform de richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (oude versie). Voor het model zijn met name relevant: de geneesmiddelenkosten van zanubrutinib.

## 6. Validatie

De registratiehouder geeft aan dat er geen gepubliceerde kosteneffectiviteitsstudies zijn of eerdere beoordelingen rondom modellen en uitkomsten bij r/r MZL. De modelstructuur is gevalideerd met Nederlandse klinische experts. De inputgegevens zijn eveneens uitgevraagd aan Nederlandse klinische experts of gezondheidseconomische experts. Een externe partij heeft gecontroleerd of de berekeningen in het model correct zijn. De modeluitkomsten zijn door de registratiehouder vergeleken met een Duits *real-world* onderzoek. De overlevingskans bij 2, 5 en 10 jaar is hierbij vergeleken met de uitkomsten van het model. De Nederlandse klinische experts hebben hierover aangegeven dat het gebruik van Duitse *real-world* data voor validatie passend is vanwege een gebrek aan Nederlandse gegevens. Vanuit klinisch perspectief zijn de Duitse en Nederlandse MZL-populaties vergelijkbaar.

## 7. Onzekerheidsanalyses

De registratiehouder heeft een deterministische gevoeligheidsanalyse en een probabilistische analyse uitgevoerd. Daarnaast heeft de registratiehouder verschillende scenarioanalyses uitgevoerd. Het Zorginstituut acht de volgende scenarioanalyses die de registratiehouder heeft uitgevoerd relevant:

- Het gebruik van verschillende extrapolaties om de overleving te schatten van patiënten op zanubrutinib. Hierbij zijn gelijke extrapolaties gebruikt voor de meegenomen uitkomstmaten van de analyse: progressievrije overleving, algehele overleving en tijd op behandeling.
- Het gebruik van een alternatieve bron voor de behandelduur van zanubrutinib. In deze analyse wordt de behandelduur gebaseerd op de tijd tot de patiënt progressie vertoont in plaats van de tijd tot een behandeling wordt gestaakt.
- Het weglaten van diverse effect modifierende variabelen op basis van de 'leave one out' methode. In deze scenario's wordt telkens één van de vijf effect modifierende variabelen uit de analyse gehaald, met als gevolg dat het relatieve behandel-effect verandert. Zo kan worden geanalyseerd welke effect modifierende variabele het meest effect heeft op de resultaten van de farmaco-economische analyse.

## Resultaten

### 1. Base case analyse

De totale effecten, kosten en ICER zijn weergegeven in Tabel 3. De deterministische ICER van zanubrutinib in vergelijking met rituximab bedraagt € 132.254 per QALY. De kans dat zanubrutinib kosteneffectief is in vergelijking met rituximab tegen een referentiewaarde van €50.000 is 0%.

Tabel 3: Incrementele effecten en kosten van behandeling met zanubrutinib versus rituximab (1,5% discontering voor effecten en 4%\* voor kosten)

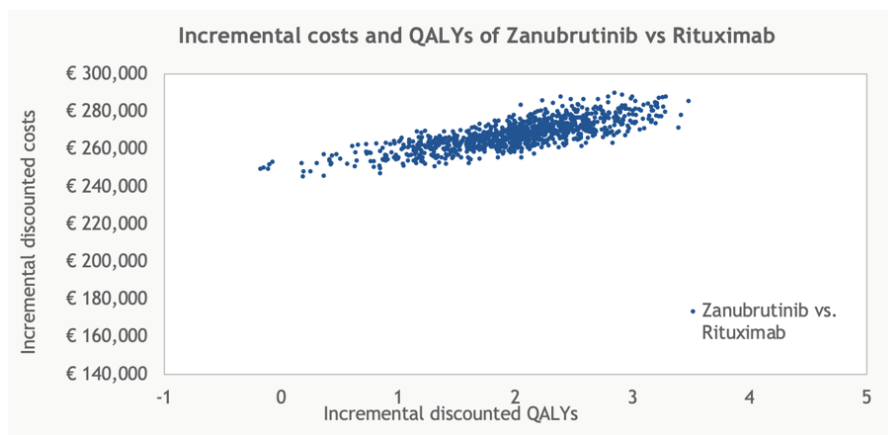
|                            | Zanubrutinib | Rituximab | Incrementeel |
|----------------------------|--------------|-----------|--------------|
| <b>Effecten</b>            |              |           |              |
| QALYs                      | 7,83         | 5,79      | 2,03         |
| Progressievrije overleving | 6,30         | 1,54      | 4,77         |
| Overleving na progressie   | 1,52         | 4,26      | -2,74        |
| LYs                        | 10,65        | 8,89      | 1,76         |

|                                       |                  |                 |                  |
|---------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| Progressievrije overleving            | 8,79             | 2,00            | 6,19             |
| Overleving na progressie              | 2,46             | 6,89            | -4,43            |
| <b>Kosten</b>                         |                  |                 |                  |
| Behandeling**                         | € 269.206        | € 13.270        | € 255.936        |
| Medicatie                             | € 268.344        | € 9.343         | € 259.001        |
| Toediening                            | € 0              | € 2.310         | -€ 2.310         |
| Bijwerkingen                          | € 863            | € 1.618         | -€ 755           |
| Zorgkosten**                          | € 96.046         | € 83.065        | € 12.980         |
| Progressievrije overleving            | € 73.795         | € 20.162        | € 53.633         |
| Overleving na progressie              | € 22.251         | € 62.903        | -€ 40.652        |
| <b>Totaal</b>                         | <b>€ 281.820</b> | <b>€ 25.256</b> | <b>€ 256.564</b> |
| Incrementele kosten per gewonnen QALY |                  |                 | €132.254         |

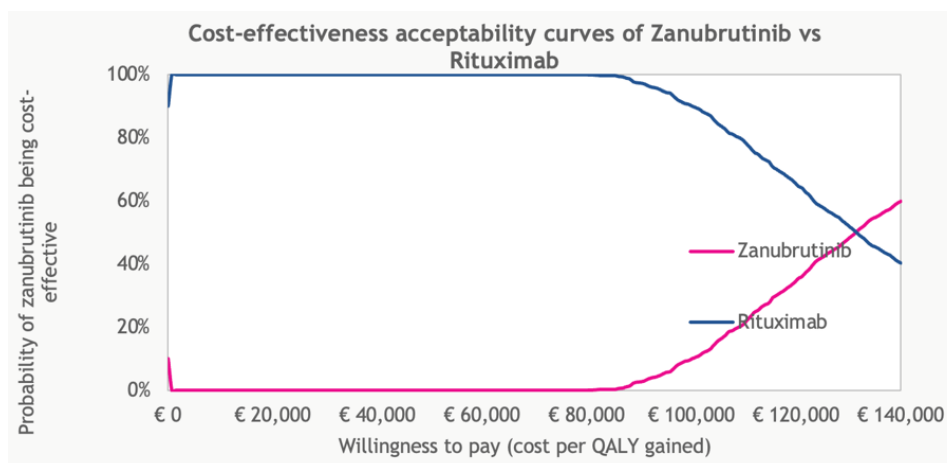
\*4% aangehouden op basis van de oude richtlijn.

\*\*Onder deze kostencategorieën worden door de registratiehouder ook productiviteitsverliezen, mantelzorgkosten en reiskosten meegenomen.

In Figuur 4 en Figuur 5 zijn de *cost-effectiveness plane* (CE-plane) en de *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) weergegeven.



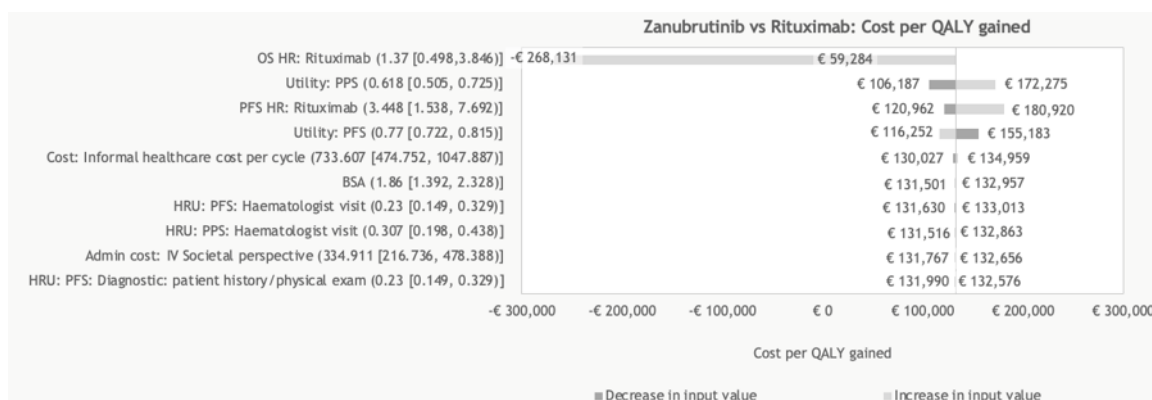
Figuur 4: CE-plane van de probabilistische analyse.



Figuur 5: Cost-effectiveness acceptability curve (CEAC).

## 2. Deterministische onzekerheidsanalyses (DSA)

In Figuur 6 zijn de resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyse weergegeven. De berekende HR van OS en PFS afkomstig uit de MAIC toegepast op de rituximab arm hebben de grootste invloed op de ICER.



Figuur 6: Tornado diagram van de deterministische gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

## 3. Scenarioanalyses

De meest relevante scenario's die de registratiehouder heeft uitgevoerd zijn:

- Het gebruik van verschillende extrapolaties om de overleving te schatten van patiënten op zanubrutinib. Hierbij zijn gelijke modellen gebruikt voor de meegenomen uitkomstmaten van de analyse: progressievrije overleving, algehele overleving en tijd op behandeling. De ICER varieert daarbij tussen de € 109.579 en € 181.198.
- Het gebruik van een alternatieve bron voor de behandelduur van zanubrutinib. In deze analyse wordt de behandelduur gelijk gesteld aan de tijd tot de patiënt progressie vertoont in plaats van de tijd tot een behandeling wordt gestaakt. Hiermee stijgt de ICER naar € 196.367.
- Variatie in de OS HR van zanubrutinib versus rituximab. Er zijn een drietal scenario's uitgevoerd hieromtrent, namelijk 1) een OS HR van 1,0, 2) een OS HR die gelijk staat aan de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval (2,01), en 3) een OS HR die gelijk staat aan de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval (0,26). De ICERs behorend bij deze scenario's zijn respectievelijk € 269.785 per QALY, gedomineerd (d.w.z. minder QALYs voor meer kosten) en € 84.243 per QALY.
- Het weglaten van diverse effect modifierende variabelen op basis van de 'leave one out' methode. Op basis van deze aanvullende scenario's wordt inzichtelijk dat respons op de vorige systemische behandeling (€ 96.514 per QALY) en het aantal eerdere behandelingslijnen (€ 153.121 per QALY) de effect modifierende variabelen zijn met de

meeste impact op de uitkomsten van het model. Als respons op de vorige systemische behandeling weggelaten wordt, wordt de HR gunstiger. Het tegenovergestelde is het geval voor het aantal eerdere behandellijnen.

#### 4. Value Of Information (VOI) analyse

De registratiehouder heeft voor dit specifieke dossier vrijstelling gekregen voor het gebruik van het nieuwe format. In de oude richtlijn was de VOI analyse niet verplicht. De registratiehouder heeft deze daarom niet aangeleverd.

## Bijlage B: Discussiepunten t.a.v. het dossier van de registratiehouder

De 'major' punten wegen het zwaarst mee in de beoordeling. Belangrijke discussiepunten die tijdens de beoordeling voldoende zijn afgehandeld, staan helemaal onderaan onder een apart kopje vermeld.

### 1. PICOTS

#### *Major*

De positionering van zanubrutinib in het behandelalgoritme van r/r MZL is: voor de behandeling van patiënten met r/r MZL die twee of meer anti-CD20 gebaseerde therapie hebben gehad en niet in aanmerking komen voor chemotherapie'. Voor deze patiënten zijn op dit moment geen geschikte behandelopties en is er sprake van een grote '*unmet medical need*'. Uit aanvullend overleg met de beroepsgroep blijkt dat deze patiënten in de praktijk behandeld worden in studieverband, compassionate use of een suboptimale *last resort* behandeling krijgen. Omdat er geen goede gegevens zijn voor dit soort therapieën, geeft de beroepsgroep aan dat rituximab monotherapie als proxy kan dienen voor deze heterogene groep aan behandelingen (in het vervolg best ondersteunende zorg of BOZ genoemd). De registratiehouder heeft CHRONOS-3 studie voorgelegd aan (Nederlandse) klinisch experts. Hieruit blijkt dat de experts de resultaten van de studie als voldoende bestempelen om als proxy te dienen voor de effectiviteit en veiligheid van rituximab in de Nederlandse setting, ondanks dat de studiepopulaties van de studies niet volledig overeenkomen met de beoogde doelgroep. Gezien het gebrek aan beschikbare gegevens, kan het Zorginstituut zich vinden in de onderbouwing voor het gebruik van de CHRONOS-3 studie in het economische model, maar wijst erop dat er substantiële onzekerheid blijft bestaan omtrent de te verwachten effectiviteit ten opzichte van BOZ in de Nederlandse praktijk. Deze onzekerheid kan echter niet weggenomen worden.

#### *Minor*

N.v.t.

### 2. Modelstructuur

#### *Major*

N.v.t.

#### *Minor*

N.v.t.

### 3. Verdeling van patiënten over gezondheidstoestanden

Het valt op dat er in voorliggend dossier grote onzekerheden spelen die mogelijk een groot effect hebben op de uitkomsten van de analyse. Zo sluiten de patiëntenpopulatie van de studies niet aan op de Nederlandse patiënten, zijn de OS gegevens immatuur, is het noodzakelijk om een vergelijking te maken op basis van indirecte vergelijking wat automatisch veel onzekerheden met zich meebrengt en maakt dit de toegepaste HR op PFS en OS onzeker. Daarom heeft het Zorginstituut de registratiehouder geadviseerd om in de basecase analyse uit te gaan van conservatieve uitgangspunten (bijvoorbeeld in de lange termijn schattingen van de progressievrije overleving en algehele overleving). De registratiehouder presenteert een aangepaste basecase waarin verschillende conservatievere aannames doorgerekend zijn. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze aanpassingen.

#### *Major*

De uitgevoerde indirecte vergelijking sluit niet aan op de smallere plaatsbepaling van zanubrutinib in de Nederlandse praktijk. Er blijft aanzienlijke onzekerheid bestaan met betrekking tot de resultaten van de uitgevoerde indirecte vergelijking en in hoeverre deze

aansluit op de Nederlandse praktijk.

Het Zorginstituut merkt op dat het model de overleving op 2 jaar overschat en bij 5 en 10 jaar iets onderschat, als deze naast het Duitse real-world cohort (zie validatie) gelegd wordt. De registratiehouder benadrukt dat dit het geval is voor alle geteste modellen. Voor de basisanalyse is er uiteindelijk gekozen voor de extrapolaties die het meest in de buurt komt van de 2, 5 en 10 jaar overleving uit de registratiestudies, wat het lognormale model was. Het lognormale model werd ook door de Nederlandse klinisch experts als het meest plausibel geacht. Het Zorginstituut benadrukt dat er dus wel degelijk een (klein) verschil blijft bestaan tussen de model resultaten en de Duitse real-world studie (door Nederlandse experts als passende vergelijking beschouwd), ondanks de validatiestappen van de registratiehouder. Het is voor het Zorginstituut niet duidelijk of dit uiteindelijk voor een onder-/ overschatting van het relatieve behandel-effect van zanubrutinib versus rituximab zorgt over de lange termijn extrapolaties van het model.

De registratiehouder heeft een indirecte vergelijking uitgevoerd op basis van de enkelarmige studies (MAGNOLIA en BGB-3111-AU-003) voor zanubrutinib en een arm uit de fase 3 studie van rituximab (CHRONOS-3). Hierdoor kan de effectiviteit en veiligheid van zanubrutinib worden onderzocht. R/r MZL komt niet vaak voor, wat de haalbaarheid van een RCT bemoeilijkt, echter brengt dit onderzoeksdesign veel onzekerheden met zich mee. Zonder controlegroep is het lastig om de grootte van het relatieve effect te bepalen, er kan sprake zijn van selectiebias, en het is lastig om bepaalde effecten te relateren aan de interventie door een gebrek aan een directe controlegroep (confounding). Deze onzekerheden kunnen niet worden weggenomen.

De registratiehouder kiest voor een ongeankerde MAIC omdat alleen van de zanubrutinib studies (MAGNOLIA en BGB-3111-AU-003) *individual patient data* (IPD) beschikbaar zijn. Voor de CHRONOS-3 studie beschikt de registratiehouder alleen over geaggregeerde data. Bij de uitgevoerde MAIC constateert het Zorginstituut de volgende beperkingen die niet (voldoende) geadresseerd zijn door de registratiehouder:

- De registratiehouder geeft aan dat de selectie van de prognostische variabelen van de totale lijst met geïdentificeerde covariaten is gedaan op basis van vijf Franse klinische experts. Op deze variabelen zijn de populaties vervolgens gecorrigeerd: aantal lijnen van eerdere therapieën, het subtype MZL, recidiverend versus refractair en leeftijd. De precieze redenering en overwegingen van deze klinische experts is echter niet toegevoegd aan het dossier. De HOVON lymfoom werkgroep heeft in antwoord op vragen van het Zorginstituut aangegeven dat de volgende prognostische variabelen bekend zijn bij r/r MZL: uitgebreid ziektestadium met ook nodale betrokkenheid, snel recidief of refractaire ziekte na rituximab-bevattende therapie, performance status en co-morbiditeit. Deze punten zijn niet meegenomen in de MAIC, waardoor er een groot risico op bias is. Dit maakt dat de MAIC suboptimaal uitgevoerd. Toch concludeert het Zorginstituut dat de MAIC redelijk is uitgevoerd voor recidiverend MZL. Voor refractair MZL zijn geen gegevens beschikbaar.
- Het Zorginstituut wijst erop dat het bij een ongeankerde MAIC belangrijk is dat alle effect modifiers (EM) en prognostische variabelen (PV) worden meegenomen in de weging. Als bepaalde EMs/PVs niet meegenomen zijn in de weging omdat ze bijvoorbeeld gelijk waren (bv 50% vrouwen in beide studies), kan het zo zijn dat ze na matching niet meer in balans zijn. Als een variabele niet meegenomen kan worden in het wegingsproces dan moet dit adequaat onderbouwd zijn en is het belangrijk om de impact van weging op die distributie van die variabelen te laten zien. Zo werden bijv. ECOG PS status en ziektestadium niet meegenomen. Aanvullende gegevens hieromtrent laten zien dat er meer patiënten in de zanubrutinib studies in een hoger ziektestadium zaten. Ook zou de verdeling van de patiëntenpopulatie binnen de studies over de ECOG status groepen ongunstig zijn voor zanubrutinib. Volgens registratiehouder zou het meenemen van deze variabelen daarom eerder gunstig zijn voor het relatieve behandel-effect van zanubrutinib versus rituximab dan ongunstig. Het Zorginstituut kan zich op zich vinden in deze redenering, maar blijft van mening dat deze variabelen meegenomen hadden moeten worden in de weging om zo definitief uitsluitsel te krijgen over de invloed van deze, en overige, variabelen.

- Het is voor het Zorginstituut nog steeds onduidelijk wat de invloed van het niet meenemen van de ontbrekende variabelen is op de resultaten van de analyse. Nederlandse klinisch experts geven aan dat de ontbrekende variabelen naar verwachting de PFS en OS resultaten zullen beïnvloeden, maar dat de huidige indirecte vergelijking een valide en pragmatische benadering hanteert. Mede hierdoor is het Zorginstituut nog steeds van mening is dat niet alle belangrijke EMs/PVs meegenomen zijn in de indirecte vergelijking. In het farmacotherapeutisch rapport concludeert het Zorginstituut dat de zanubrutinib groep iets meer ongunstige prognostische factoren heeft en er mogelijk een onderschatting is van het relatieve effect van zanubrutinib t.o.v. best ondersteunende zorg (als proxy van rituximab monotherapie).
- De indirecte vergelijking betreft recidiverende MZL patiënten. Voor refractair MZL zijn er geen gegevens beschikbaar, waardoor de effectiviteit in deze patiënten niet meegenomen is in de indirecte vergelijking.

#### *Minor*

De registratiehouder gaat er van uit dat de proportional hazard assumptie niet wordt geschonden, wat maakt dat er wordt uitgegaan van gelijke extrapolaties en een gelijk blijvende relatief effect over de tijd. Voor OS lijken de lijnen in het log-cumulatieve hazard plot elkaar te kruisen, wat impliceert dat deze assumptie wél wordt geschonden. Het Zorginstituut heeft om onderbouwing gevraagd waarom wordt uitgegaan van afhankelijke modellen met de aanname dat de assumptie stand houdt. De registratiehouder geeft aan dat het hanteren van verschillende modellen tot niet-plausibele resultaten leidt omdat curves elkaar kruisen. Het toepassen van verschillende modellen is niet toegevoegd aan de scenarioanalyses, en daarom zijn de resultaten daarvan niet inzichtelijk gemaakt voor het Zorginstituut. Hierdoor blijft de impact van het hanteren van de proportional hazard assumptie onduidelijk.

Het Zorginstituut merkt op dat de TTD- en de PFS-curves elkaar kruisen, met als gevolg dat de behandeling met zanubrutinib na progressie wordt doorgezet. Dit gaat in tegen de eerdere constatering dat er in de klinische praktijk behandeld zal worden tot progressie. Daarnaast weerspreekt dit ook het argument van de registratiehouder dat het kiezen voor gelijke modellen zorgt voor klinisch plausibele resultaten. Dit heeft waarschijnlijk tot gevolg dat de behandelkosten worden overschat in het model.

#### 4. Utiliteiten

##### *Major*

*N.v.t.*

##### *Minor*

Het Zorginstituut concludeert dat de utiliteitswaarden niet representatief zijn voor de Nederlandse populatie, wat voor onzekerheid zorgt. Deze onzekerheid had door de registratiehouder (deels) weggenomen kunnen worden door de utiliteitswaarden te begrenzen voor de Nederlandse bevolking. Daarnaast heeft de registratiehouder zich minimaal ingespannen om de onzekerheid rondom de utiliteitswaarden inzichtelijk te maken door het uitvoeren van verschillende scenarioanalyses. Dit terwijl de utiliteitswaarden voor beide gezondheidstoestanden behoren tot de vier meest invloedrijke model parameters staan op basis van de DSA. De utiliteitswaarden worden door Nederlandse klinische experts plausibel geacht. De experts gaven daarbij aan dat ziekteprogressie bij hematologische maligniteiten gepaard gaat met een afname in kwaliteit van leven. Het Zorginstituut kan zich, met deze onderschrijving van klinisch experts, vinden in de gekozen utiliteitswaarden ondanks dat deze niet begrensd zijn voor de Nederlandse populatie. Het Zorginstituut acht het niet aannemelijk dat begrenzing resulteert in sterk verschillende utiliteitswaarden dan die momenteel toegepast worden in het model.

- In het model is een utiliteitwaarde toegepast in de pre-progressie gezondheidstoestand gebaseerd de EQ5D-5L vragenlijsten die zijn afgenomen als onderdeel van de MAGNOLIA-studie. De utiliteitwaarde is echter berekend op basis van het UK-tarief, terwijl de richtlijn voor economische evaluaties het Nederlandse tarief aanbeveelt. Hoewel het niet te verwachten valt dat de utiliteitwaarde heel anders is voor NL dan voor UK, vindt het Zorginstituut dit een beperking van de

analyse. De utiliteit voor de pre-progressie gezondheidstoestand is de op drie na meest invloedrijke parameter in het model.

- Voor de utiliteiten in de post-progressie toestand wordt een waarde van 0,618 meegenomen uit een Canadees vergoedingsdossier van bendamustine voor chronische lymfatische leukemie patiënten. De utiliteit komt uit een andere studie met een andere indicatie met veel structurele onzekerheid over deze waarde. De registratiehouder heeft geen aanvullende analyses uitgevoerd om de onzekerheid rondom de utiliteitswaarde van de post-progressie gezondheidstoestand inzichtelijk te maken. Uit de resultaten van de DSA valt op dat de utiliteitswaarde voor de post-progressie gezondheidstoestand de op één na meest invloedrijke parameter in het model is.
- Er werd ook gevraagd om scenario analyses aan te leveren waarin de utiliteitswaarden gevarieerd werden. De registratiehouder heeft enkel een scenario aangeleverd waarin onbegrensde utiliteitswaarde uit de MAGNOLIA studie toegepast werd voor de pre-progressie gezondheidstoestand (oude basecase analyse).

#### *Minor*

Voor de disutiliteiten neemt de registratiehouder een disutiliteit aan voor alle meegenomen bijwerkingen. De gemiddelde duur is ook voor alle meegenomen bijwerkingen hetzelfde. Vanwege de lage incidentie van bijwerkingen en de lage patiënt aantallen in de MAGNOLIA en BG-3111-AU-003 studies acht de registratiehouder het passender om de disutiliteit van bijwerkingen in het algemeen te schatten in plaats van specifieke disutiliteiten per bijwerking. Hetzelfde geldt voor de duur van de bijwerkingen. Door de lage patiënt aantallen zouden specifieke disutiliteiten en duur van bijwerkingen kunnen zorgen voor vertekening van de resultaten door uitschieters. Het Zorginstituut kan zich vinden in een dergelijke pragmatische aanpak, maar had graag een scenario gezien waarin specifieke disutiliteiten per bijwerking en de gemeten duur van de bijwerkingen doorgerekend waren. De impact van deze aanname op de model resultaten is momenteel niet transparant, maar het Zorginstituut schat in dat de impact hiervan op de model uitkomsten minimaal is.

### 5. Kosten

#### *Major*

N.v.t.

#### *Minor*

Wat betreft de kosten in de vergelijkende behandelingsarm van het model:

- Voor de vergelijkende behandeling worden nu de kosten van rituximab doorgerekend, op basis van de dosering uit de CHRONOS-3 studie. De klinisch experts hebben echter aangegeven dat de effectiviteit van rituximab monotherapie een proxy kan dienen voor de effectiviteit van BOZ. De kosten in het model zouden daarentegen volgens het Zorginstituut wel gebaseerd moeten zijn op die van BOZ. Omdat de kosten van rituximab in het model erg laag zijn, zeker in vergelijking met de extreem hoge kosten in de zanubrutinib arm, is het aannemelijk dat de kosten van BOZ niet ver van de rituximab kosten af zitten. Er blijft echter onzekerheid bestaan over de werkelijke kosten van BOZ.

### 6. Validatie

#### *Major*

N.v.t.

#### *Minor*

N.v.t.

### 7. Onzekerheidsanalyses

#### *Major*

De uitkomst van de indirecte vergelijking is een niet significante HR van 0,73 met BI van 0,26 – 2,01 op OS. Daarbij komt dat de indirecte vergelijking weinig patiënten bevat en de OS immatuur is. Dit samen geeft veel onzekerheid die moet worden gekwantificeerd. De registratiehouder neemt in de PSA een standaardfout (SE) mee van 0,2 op de HR. Deze SE is echter veel kleiner dan de SE die behoort bij de BI van 0,26 tot 2,01. Hierdoor onderschat de PSA de onzekerheid substantieel. Dit speelt zowel bij de HR van PFS als OS. Deze onderschatting van de onzekerheid uit zich bijvoorbeeld in de incrementele QALY van de PSA puntenwolk, waar alle punten een positieve incrementele QALY laten zien. In tegenstelling tot de PSA, lijkt in de DSA (de tornadoplots) de onzekerheid wel juist te worden weergegeven. Hierin wordt inzichtelijk dat variatie van de HR OS resulteert in negatieve QALYs. De registratiehouder beredeneert dat de uitersten van het BI van HR OS tot klinisch niet plausible resultaten zou leiden. Zo is het niet te verwachten dat zanubrutinib een groot OS voordeel biedt (HR = 0,26) en is het ook niet aannemelijk dat zanubrutinib het risico op overlijden aanzienlijk zou verdubbelen (HR = 2,01). De impact van deze uitersten is onderzocht in scenarioanalyses. Deze scenario's resulteren in ICERs van ~80.000 per QALY voor de lower bound en een gedomineerde ICER (d.w.z. meer kosten en lagere QALY winst) ten opzichte van rituximab monotherapie (en daarmee ten opzichte van BOZ by proxy). Ook stelt de registratiehouder dat het werkingsmechanisme van zanubrutinib ervoor zorgt dat het aannemelijk is dat er in ieder geval een klein overlevingsvoordeel is (dus HR van max. 0,99). Daarom blijft de registratiehouder bij een standaard error van 0,2 in de basisanalyse. Het Zorginstituut is van mening dat een SE van 0,2 arbitrair is en onvoldoende onderbouwd. De registratiehouder had ook, door dezelfde redenatie te volgen, een SE van 0,27 (= max. 1,00) kunnen kiezen. Echter, de impact hiervan op de resultaten van de analyse is naar alle waarschijnlijkheid minimaal omdat de gemiddelde HR hetzelfde blijft. Het heeft met name invloed op de spreiding van de PSA puntenwolk, maar de gemiddelde PSA ICER zal hierdoor minimaal veranderen. Het Zorginstituut kan zich daarom, ondanks de resterende onzekerheid, vinden in de aannames rondom de OS HR in de basisanalyse van de registratiehouder. De impact van een hogere HR voor OS op de ICER en de bijbehorende benodigde prijskorting, heeft het Zorginstituut zelf onderzocht in scenarioanalyses. Bij een OS HR van 0,73 (basisanalyse) is er minimaal 63% korting nodig om te komen tot kosteneffectieve inzet van zanubrutinib. Bij een OS HR van 0,75 en 0,80 zou er respectievelijk minimaal 65% en 67% prijskorting nodig zijn. Daarmee concludeert het Zorginstituut dat de impact van de OS HR op de benodigde prijskorting relatief beperkt is

*Minor*

N.v.t.

## 8. Resultaten kosteneffectiviteitsanalyse en onzekerheidsanalyses

*Major*

N.v.t.

*Minor*

N.v.t.

## Discussiepunten die tijdens het beoordelingsproces zijn afgehandeld

Hieronder staan major discussiepunten die het Zorginstituut eerder had geïdentificeerd, maar die inmiddels door de registratiehouder voldoende zijn geadresseerd en daardoor geen onzekerheid meer vormen in de kosteneffectiviteitsanalyse.

### Onderbouwing van de modelstructuur:

Het Zorginstituut heeft gevraagd de modelstructuur (keuze PSM) te onderbouwen. Dat heeft de registratiehouder gedaan.

### Gemiddelde leeftijd in het model:

Het Zorginstituut had twijfels over de gemiddelde leeftijd in het model (68 jaar) onder andere vanwege een hogere gemiddelde leeftijd in de NICE beoordeling van zanubrutinib (75 jaar). Nederlandse klinisch experts bevestigen dat een gemiddelde leeftijd van 68 jaar aannemelijk is maar dat definitieve Nederlandse gegevens hieromtrent niet beschikbaar zijn. De

registratiehouder heeft de invloed van gemiddelde leeftijd in het model onderzocht in de scenarioanalyses.

Punten m.b.t. de indirecte vergelijking:

De registratiehouder heeft een ongeankerde MAIC uitgevoerd. Bij deze indirecte vergelijking constateerde het Zorginstituut de volgende beperkingen die door de registratiehouder adequaat geadresseerd zijn:

- Het Zorginstituut had onderbouwing gevraagd (zowel in FT als FE) voor de keuze om enkel de CHRONOS-3 studie mee te nemen in de indirecte vergelijking, terwijl de AUGMENT studie ook passend lijkt. De registratiehouder geeft hierover aan dat de CHRONOS-3 studie behandeling met rituximab monotherapie betreft. De AUGMENT studie heeft de combinatie van rituximab en lenalidomide onderzocht. Aanvullend kwamen definities van de ORR-IRC, PFS-IRC eindpunten van de CHRONOS-3 studie overeenkwamen met de definities in de MAGNOLIA en BGB-3111-AU-003 studies. De AUGMENT studie daarentegen gebruikte verouderde IWG classificatiecriteria uit 2007. Daarnaast ontvingen binnen de CHRONOS-3 studie alle patiënten een eerdere anti-CD20-therapie, terwijl dit slechts voor 81% van de patiënten in de AUGMENT studie het geval was. Als laatste beargumenteert de registratiehouder dat de CHRONOS-3 studie een recentere studie betreft (startdatum in 2015 t.o.v. 2013 voor de AUGMENT studie). Gezien het bovenstaande heeft de registratiehouder ervoor gekozen om de CHRONOS-3 studie te gebruiken in de MAIC. De keuze voor de CHRONOS-3 studie werd door twee klinisch experts uit de HOVON lymfoom werkgroep als passend beschouwd. Ook gaven de experts aan dat de toegepaste MAIC-methodologie passend was, en de daaruit volgende verbetering in PFS en OS lijkt klinisch plausibel. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze redenering.
- De effectieve sample size (ESS) daalt van 86 patiënten naar 39 patiënten na het toepassen van de weging. Dit is een reductie van 55% van de patiënten. Het Zorginstituut merkte op dat uit de weging bleek dat er waarschijnlijk een aantal patiënten die er slecht aan toe waren in het wegingsproces afgevallen zijn, waardoor er twijfels waren over de representativiteit van de indirecte vergelijking. Daarom heeft de registratiehouder laten zien dat de PFS en OS HRs van de ongewogen en gewogen patiëntgroep nagenoeg overeenkomen. Dit duidt erop dat de weging weinig impact heeft op de resultaten. Het Zorginstituut kan zich vinden in deze uitleg.

## Referenties

1. Matasar MJ, Capra M, Özcan M, et al. Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22: 678-89. via
2. Phillips T, Chan H, Tam CS, et al. Zanubrutinib monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood Advances* 2022; 6: 3472-9. via
3. Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al. The MAGNOLIA trial: zanubrutinib, a next-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, demonstrates safety and efficacy in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Clinical Cancer Research* 2021; 27: 6323-32. via
4. Thieblemont C, Wahlin BE, Mohseninejad L, et al. Matching-adjusted indirect comparisons of zanubrutinib (MAGNOLIA, BGB-3111-AU-003) versus ibrutinib (PCYC-1121) and rituximab (CHRONOS-3) in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2025; 66: 240-9. via
5. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *Journal of clinical oncology* 2019; 37: 1188-99. via
6. NICE. Zanubrutinib for treating marginal zone lymphoma after anti-CD20-based treatment TA1001. 2024. Via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1001>.