



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

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)20 797 85 55

**Contactpersoon**

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

2022013397

Datum 27 april 2022  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel zanubrutinib (Brukinsa®)

**Onze referentie**  
2022013397

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of als eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van zanubrutinib in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat zanubrutinib bij volwassen patiënten met WM die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of als eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie, voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Hierbij heeft het Zorginstituut vastgesteld dat de therapeutische waarde van dit geneesmiddel vergelijkbaar is met de waarde van het al vergoede middel ibrutinib (Imbruvica®).

Het Zorginstituut adviseert u om zanubrutinib in het basispakket op te nemen, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger is dan de nettoprijs van de bestaande behandeling met ibrutinib. Hierbij willen wij aangeven dat de Adviescommissie Pakket heeft geadviseerd dat de prijs voor een behandeling lager zou moeten worden als er meer middelen voor dezelfde indicatie beschikbaar zijn. Daarnaast willen we wijzen op het patentverloop van ibrutinib (verwacht in december 2026).

Wij lichten hieronder onze bevindingen en eindconclusie nader toe.

### **Algemeen**

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

zanubrutinib beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit, en de Adviescommissie Pakket voor de maatschappelijke afweging. Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland  
Zorg

**Datum**  
27 april 2022

**Onze referentie**  
2022013397

### **Integrale weging pakketcriteria**

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

De effectiviteit van zanubrutinib bij WM is onderzocht in een gerandomiseerde, open-label, direct vergelijkende fase III-studie (ASPEN) met ibrutinib. De geschatte algehele overleving en PFS waren na 18 maanden bij beide armen hoog en vergelijkbaar. Zanubrutinib is op basis van deze algehele overleving en PFS non-inferieur aan ibrutinib.

Vergeleken met baseline en gemeten aan de hand van de EuroQol 5-Dimension Questionnaire (EQ-5D) en European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) verbeterde de kwaliteit van leven in vergelijkbare mate in beide behandelarmen. Het veiligheidsprofiel van zowel zanubrutinib als ibrutinib is acceptabel in relatie tot het effect dat met de behandeling wordt bereikt. .

Zanubrutinib voldoet bij de behandeling van volwassen patiënten met WM die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of als eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie, aan de stand van de wetenschap en praktijk en heeft een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van ibrutinib.

#### *Budgetimpact*

Het Zorginstituut gaat ervan uit dat 45 patiënten per jaar met zanubrutinib voor deze indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. Dit resulteert in een kostenbeslag van €2,1 miljoen voor zanubrutinib. Toepassing van zanubrutinib bij de behandeling van volwassen patiënten met WM die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of als eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie zal naar verwachting niet gepaard gaan met meerkosten of besparingen.

Ibrutinib wordt al enkele jaren ingezet. De zorgverzekeraars hebben gezamenlijke afspraken gemaakt over de prijs van ibrutinib voor WM. Het Zorginstituut heeft geen inzicht in deze afspraken. Alleen wanneer wordt uitgegaan van de gelijke prijs (vanwege de gelijke apotheekinkoopprijs) voor beide behandelingen verwacht het Zorginstituut geen meerkosten, zanubrutinib zal bij de huidige prijs dus wél tot meerkosten leiden gezien de prijsafspraken voor ibrutinib. Na het patentverloop van ibrutinib (verwacht in december 2026) zal zanubrutinib zeker tot hogere kosten leiden.

---

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>2</sup> Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)

*Kosteneffectiviteit*

Vanwege de overeenkomsten in effectiviteit (gelijke therapeutische waarde) van zanubrutinib ten opzichte van het al vergoede middel ibrutinib is een kosteneffectiviteitsanalyse niet aan de orde.

**Pakketadvies**

Het Zorginstituut adviseert u om zanubrutinib voor de genoemde indicatie op te nemen in het pakket mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger is dan de nettoprijs van de bestaande behandeling met ibrutinib. Doordat sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van het reeds vergoede ibrutinib en er geen aanwijzingen zijn dat het ene geneesmiddel te prefereren is boven het andere, adviseren wij u bij de prijsonderhandelingen rekening te houden met de nettoprijs en het verwachte patentverloop in december 2026 van ibrutinib. Hierbij willen wij aangeven dat de Adviescommissie Pakket in het algemeen aan het Zorginstituut heeft geadviseerd dat de prijs voor een behandeling lager zou moeten worden wanneer er meer middelen voor dezelfde indicatie beschikbaar zijn.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
27 april 2022

**Onze referentie**  
2022013397



Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van 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

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 14 maart 2022  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021031970
Volgnummer	2022005951
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	A.H. Huisman, J.W.T. Scheffers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022

## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15**

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

#### **3 Resultaten 19**

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studie 19

3.3 Gunstige effecten interventie 21

3.4 Ongunstige effecten 24

3.5 Ervaring 26

3.6 Toepasbaarheid 26

3.7 Gebruiksgemak 27

#### **4 Eindbeoordeling 29**

4.1 Bespreking relevante aspecten 29

4.2 Eindconclusie 29

#### **5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 31**

5.1 Oud advies 31

5.2 Nieuw advies 31

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 33**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35**

### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 37**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39**

### **Bijlage 5: Baselinetabel 41**

### **Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 43**

### **Bijlage 7: GRADE evidence profiel 45**

### **Literatuur 49**

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022



## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
ANC	absoluut neutrofielaantal
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BTK	Bruton's tyrosinekinase
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Volledige respons
CXCR4	C-X-C-chemokinereceptor type 4
DFS	Ziektevrije overleving
DOR	Duur van respons
DRC	Dexamethason-rituximab-cyclofosfamide
EMA	European Medicine Agency
EORTC-QLQ C30	European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPAR	European public assessment reports
EQ-5D	EuroQol 5-Dimension questionnaire
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
IgM	Immunoglobuline M
IPSS WM	International Prognostic Scoring System for Waldenström's macroglobulinaemia
IRC	Onafhankelijke beoordelingscommissie
ITT	Intention to treat
IWWM	International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia
LPL	Lymfoplasmacytair lymfoom
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MGUS	Monoklonale gammopathie van onbepaald belang
MR	Geringe respons
MRR	Major response rate
MUT	Mutatie
MYD88	Myeloïde Differentiatie primaire respons 88
NGS	Next-generation sequencing
PD	Progressieve ziekte
PFS	Progressievrije overleving
R	Rituximab
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SD	Stabiele ziekte
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TTNT	Time to next treatment
VGPR	Zeer goede gedeeltelijke respons
WHIM	Wratten, hypogammaglobulinemie, infecties, myelokathexis

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022

WM	Macroglobulinemie van Waldenström
WT	Wildtype

## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie. Zanubrutinib is daarbij vergeleken met ibrutinib op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit van zanubrutinib bij WM is onderzocht in een gerandomiseerde, open-label, direct vergelijkende fase III-studie (ASPEN) met ibrutinib. De mediane algehele overleving en progressievrije overleving (PFS) werden in geen van beide behandelarmen bereikt, maar de geschatte algehele overleving en PFS waren na 18 maanden bij beide armen hoog en vergelijkbaar. Zanubrutinib is op basis van algehele overleving en PFS waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) non-inferieur aan ibrutinib. De kwaliteit van bewijs is middelmatig wegens een schatting op basis van een Kaplan-Meiercurve en het ontbreken van een 95% betrouwbaarheidsinterval (BI).

De mediane duur van VGPR of CR en *major response* werd niet bereikt in beide behandelarmen bij patiënten met een vastgestelde respons, maar ook hier waren de eventvrije percentages vergelijkbaar of hoger voor zanubrutinib. Zanubrutinib is op basis van duur van respons (DOR) waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) non-inferieur aan ibrutinib. De kwaliteit van bewijs is middelmatig wegens een verschil in follow-upduur tussen de armen.

Vergeleken met baseline en gemeten aan de hand van de EuroQol 5-Dimension Questionnaire (EQ-5D) en European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) verbeterde de kwaliteit van leven in vergelijkbare mate in beide behandelarmen. Verbeteringen in kwaliteit van leven waren vooral gerelateerd aan eetlust, dyspneu, vermoeidheid, fysiek functioneren, en rolgebonden functioneren. Zanubrutinib zou een behandelingsoptie kunnen zijn voor patiënten zonder Myeloïde Differentiatie primaire respons 88 (MYD88)-mutatie bij wie ibrutinib onvoldoende effectief is. Het veiligheidsprofiel van zanubrutinib is acceptabel. De incidentie interventiegerelateerde graad  $\geq 3$  bijwerkingen was geen uitkomstmaat in de ASPEN-studie, en op basis van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is geen voorkeur uit te spreken voor zanubrutinib of ibrutinib. Bij beide behandelingen lijken de ongunstige effecten acceptabel in relatie tot het effect dat met de behandeling wordt bereikt.

Het Zorginstituut komt tot de eindconclusie dat zanubrutinib bij de behandeling van volwassen patiënten met WM die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarmee is zanubrutinib voor deze indicatie een te verzekeren prestatie.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 14 maart 2022.*

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van zanubrutinib bij de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam zanubrutinib (Brukinsa®); 80 mg oraal in capsulevorm</i>
<i>Geregistreerde indicatie<sup>[1]</sup></i> : 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
<i>Claim van de registratiehouder</i> : De registratiehouder claimt een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van ibrutinib voor bovenstaande indicatie.
<i>Doseringsadvies<sup>[1]</sup></i> : 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.
<i>Samenstelling<sup>[1]</sup></i> : Harde capsule, 80 mg
<i>Werkingsmechanisme<sup>[1]</sup></i> : Zanubrutinib remt Bruton-tyrosinekinase (BTK). Zanubrutinib vormt een covalente binding met een cysteïneresidu op de actieve plaats van BTK, waardoor de BTK-activiteit wordt geremd. BTK is een signaalmolecuul in de routes van de B-cel-antigeenreceptor (BCR) en de cytokinereceptor. In B-cellen leidt BTK-signalering tot activatie van routes die noodzakelijk zijn voor de proliferatie, circulatie, chemotaxis en adhesie van B-cellen
<i>Bijzonderheden</i> : Zanubrutinib wordt door het Zorginstituut beoordeeld op verzoek van de minister van VWS vanwege plaatsing in de 'pakketsluis' voor intramurale geneesmiddelen.

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

De ziekte van Waldenström (WM) is een zeldzame, heterogene vorm van lymfoplasmacytair lymfoom (LPL) die wordt gekenmerkt door overproductie en beenmerginfiltratie van monoklonaal immunoglobuline M (IgM)-afscheidende lymfoplasmacytaire cellen <sup>[2, 3]</sup>.

De oorzaak van WM is nog niet volledig bekend. LPL is een neoplasma van kleine B-lymfocyten, plasmacytoïde lymfocyten en plasmacellen. Vermoedelijk zijn de tumorcellen bij WM afkomstig van een B-geheugencel die een somatische hypermutatie heeft ondergaan. Deze blijft derhalve IgM produceren <sup>[4]</sup>. Deze WM-cellen differentiëren zich tot lymfoplasmacytaire cellen en plasmacellen in het beenmerg.

Ongeveer 20% van de patiënten heeft ten minste één eerstegraads familielid met WM of een andere B-celaandoening <sup>[5-7]</sup>. De meeste gevallen van WM treden echter geïsoleerd op. Een persoonlijke en familiale voorgeschiedenis van auto-immun- en



chronische-ontstekingsaandoeningen speelt ook een rol in de pathogenese van WM, hoewel er vooralsnog niet één aandoening is vastgesteld die specifiek samenhangt met een verhoogd risico op het ontwikkelen van WM/LPL.

WM wordt vaak voorafgegaan door de premaligne aandoening MGUS (monoklonale gammopathie van onbepaald belang), die wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van monoklonaal IgM, maar zonder beenmerginfiltratie van LPL. Ongeveer 10% van de patiënten met MGUS ontwikkelt binnen een periode van vijf jaar WM [8].

### 1.2.2

#### *Symptomen en ernst*

Bij WM wordt een verscheidenheid aan symptomen gezien, die optreden als gevolg van tumorinfiltratie in het beenmerg, een verhoogde concentratie IgM-paraproteïnen in het serum en extramedullaire betrokkenheid [9, 10, 2]. Een van de kenmerken van de ziekte is dat bijna alle orgaansystemen aangetast kunnen worden.

Ten tijde van de diagnose vertoont ongeveer 60% van de WM-patiënten klinische symptomen en is behandeling nodig [11, 12]. De meest voorkomende symptomen die leiden tot initiatie van een behandeling zijn anemie en andere vormen van cytopenie (neutropenie, trombocytopenie), constitutionele B-symptomen, zoals koorts, vermoeidheid, nachtzweeten en gewichtsverlies, en complicaties als gevolg van IgM-paraproteïne [13].

Bij WM kan de concentratie circulerende IgM-paraproteïnecomplexen stijgen tot boven de 6,0 g/dl, met het hyperviscositeitssyndroom als gevolg. Bij het hyperviscositeitssyndroom treden bloedingen van de huid en slijmvliezen en neurologische symptomen op (bijv. hoofdpijn, diplopie, vertigo, ataxie, tinnitus, verwardheid en bloedneus). Er dient onmiddellijk te worden behandeld met plasmaferese [2, 9, 12].

De hoge concentratie IgM veroorzaakt verschillende complicaties, zoals progressieve symmetrische perifere sensomotorische neuropathie, coagulatieaandoeningen, cryoglobulinemie, het syndroom van Raynaud, vasculitis en hemolytische anemie op basis van koude-agglutinenen. Afzettingen van IgM-paraproteïne (amyloïdose) leiden tot permanente orgaanschade, bijv. nierfalen [14].

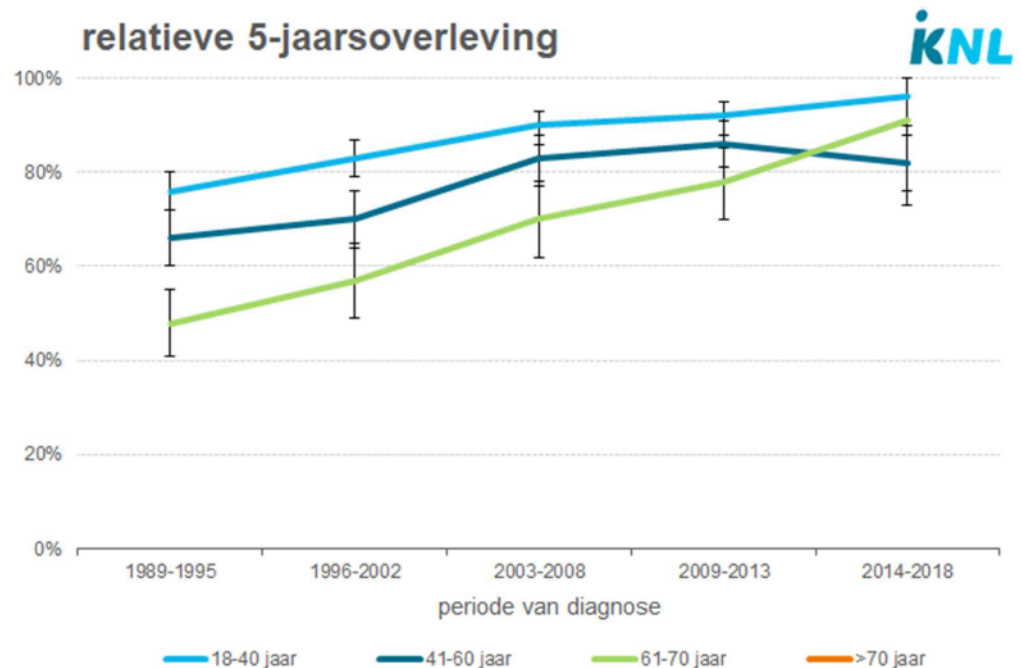
WM heeft gewoonlijk een chronisch indolent verloop en is tot op heden ongeneeslijk. De ziekte treft voornamelijk oudere patiënten, met een mediane leeftijd bij diagnose van 70 jaar [15]. WM heeft een langzamere progressie dan acute vormen van leukemie.

De algehele vijfjaarsoverleving is momenteel naar schatting hoger dan 80% [11] en de mediane algehele overleving is waarschijnlijk langer dan 10 jaar [9]. Er dient echter te worden opgemerkt dat WM een maligne aandoening is die zonder behandeling leidt tot overlijden. Omdat er steeds meer en betere therapeutische opties beschikbaar zijn gekomen, is het algehele overlevingspercentage van WM-patiënten in Nederland in de afgelopen twee decennia continu toegenomen [11, 16] (zie ook **Figuur 1** hieronder). Vandaag de dag overlijden veel patiënten niet meer als gevolg van WM [16].

Bij symptomatische WM kunnen er ernstige en beperkende klinische symptomen aanwezig zijn die de algemene kwaliteit van leven van WM-patiënten verlagen. Klinische symptomen als vermoeidheid en spierzwakte beperken WM-patiënten in hun lichamelijke activiteiten, waardoor een aanzienlijk deel van hen afhankelijk wordt van hulp voor de dagelijkse bezigheden [17-19]. Psychosociale problemen als

gevolg van WM hebben invloed op de mentale gezondheid van WM-patiënten [20, 21]. De prognose bij WM is afhankelijk van de leeftijd van de patiënt (zie **Figuur 1**), de tumorlast en de mutatiestatus van de tumor [22].

**Figuur 1. Vijfjaarsoverleving van WM patiënten in relatie tot de leeftijd bij diagnose** [22]



### 1.2.3 Prevalentie en incidentie

WM is zeldzaam en vormt ongeveer 3% van alle gediagnosticeerde hematologische maligniteiten van Nederland. [15] De incidentie en prevalentie van WM/LPL in Nederland zijn verkregen van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL).

In 2018 werd WM/LPL vastgesteld bij 348 nieuwe patiënten. Uit voorlopige gegevens blijkt dat er in 2019 en 2020 naar schatting respectievelijk 337 en 310 nieuwe patiënten zijn gediagnosticeerd. Het aantal gediagnosticeerde patiënten (incidentie) lijkt dus ongeveer gelijk te blijven. [23][23] In de afgelopen jaren werden ongeveer 150 patiënten per jaar voor WM behandeld met ibrutinib. Verdere informatie over de prevalentie, incidentie en het aantal patiënten waarvan verwacht wordt dat zanubrutinib zullen gaan gebruiken zijn weergegeven in de budgetimpactanalyse.

### 1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

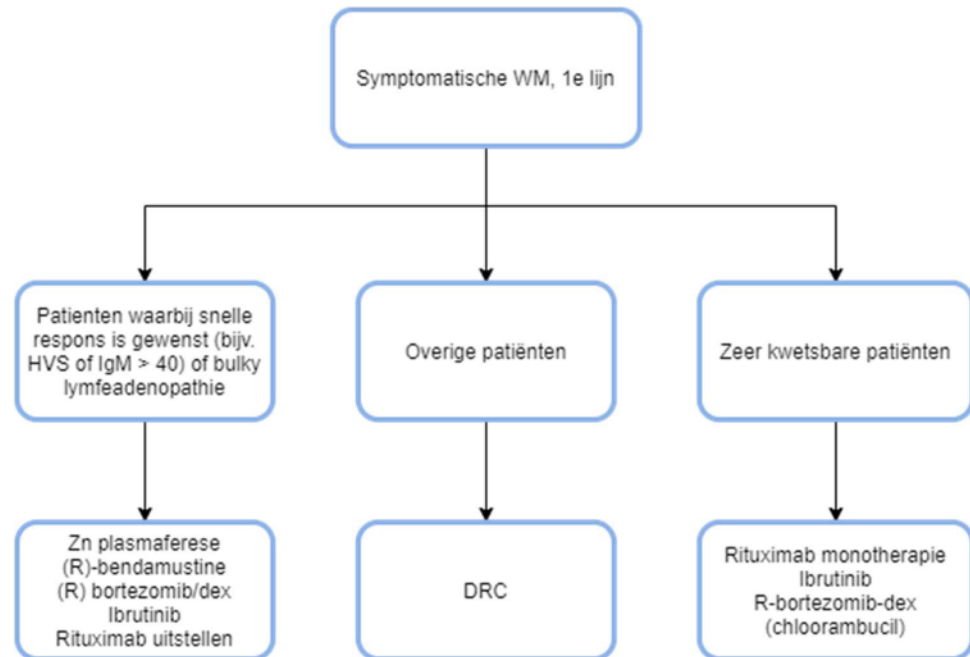
#### Eerstelijnsbehandeling

Er zijn verschillende opties voor eerstelijnsbehandeling, waarbij de keuze afhangt van de patiënt- en ziektekenmerken. Bij het afwegen van de opties moet worden gekeken naar de toxiciteit en werkzaamheid en deze moeten worden besproken met de patiënt [12].

De keuze tussen de beschikbare behandelopties wordt gebaseerd op het

ziektebeeld, de tumorlast, de noodzaak van snelle respons, de conditie van de patiënt en mogelijke te verwachten complicaties (**Figuur 2**).

**Figuur 2. Schematische weergave van de eerstelijnsbehandeling bij WM**



Source: HOVON treatment guidelines <sup>[12]</sup>

De meeste patiënten worden in de eerste lijn behandeld met chemo-immunotherapie op basis van rituximab (R). De combinatie dexamethason-rituximab-cyclofosfamide (DRC) is een effectieve behandeling waarmee veel ervaring is opgedaan en die volgens de HOVON-richtlijn een goed evenwicht biedt tussen toxiciteit en effectiviteit. Er zijn andere chemo-immunotherapie-opties op basis van R die als effectiever worden beschouwd dan DRC, maar een hogere toxiciteit hebben. R-bendamustine is een alternatieve eerstelijns optie wanneer een snelle of diepe respons nodig is, of in het geval van uitgebreide lymfadenopathie, vooral bij sommige fittere patiënten. Als patiënten te kwetsbaar worden beschouwd voor chemo-immunotherapie, kan worden gekozen voor monotherapie met ibrutinib, monotherapie met rituximab of mogelijk chlorambucil.

### **Behandeling van recidiverende of refractaire WM**

Voor de behandeling van recidiverende of refractaire WM wordt ibrutinib of herhaling van op rituximab gebaseerde chemo-immunotherapie (hetzelfde of alternatief regime) aanbevolen. De keuze van de therapie wordt gemaakt op basis van patiëntkenmerken en de resultaten die met de eerstelijns therapie werden behaald. HOVON beveelt aan om bij het kiezen van een behandeling te kijken naar de toxiciteit en effectiviteit van de verschillende behandelopties.

Patiënten bij wie snel na eerstelijnsbehandeling (< 6-12 maanden) een recidief optreedt, moeten worden behandeld met een behandeloptie zonder rituximab, bijvoorbeeld ibrutinib.

Indien de ziekte na 1-3 jaar terugkeert, kan worden gekozen voor een alternatieve chemo-immunotherapie op basis van rituximab of monotherapie met ibrutinib. Indien de ziekte na meer dan 3 jaar terugkeert, worden zowel herhaling van de eerstelijnsbehandeling als monotherapie met ibrutinib aanbevolen als



behandelopties.

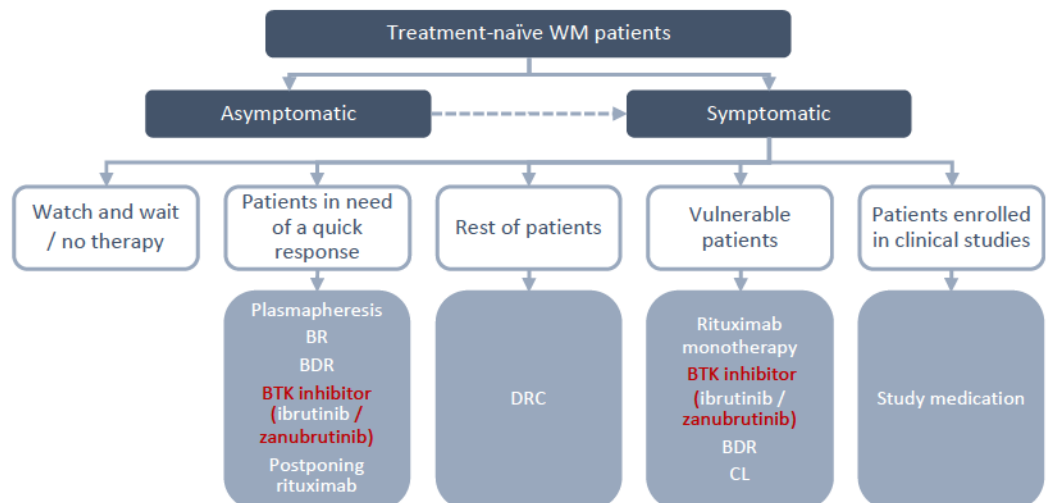
Belangrijk is dat, indien behandeling met ibrutinib wordt overwogen, HOVON aanbeveelt om de Myeloïde Differentiatie primaire respons 88 (*MYD88*)-mutatiestatus te bepalen. HOVON benadrukt dat rekening dient te worden gehouden met een mindere effectiviteit van ibrutinib bij patiënten met een wildtype *MYD88*-tumor. Stamceltransplantatie kan een optie zijn voor jonge patiënten met agressieve ziekte en een vroeg recidief na eerstelijnsbehandeling, maar de toepasbaarheid hiervan is beperkt.

### Plaats ibrutinib in behandelalgoritme

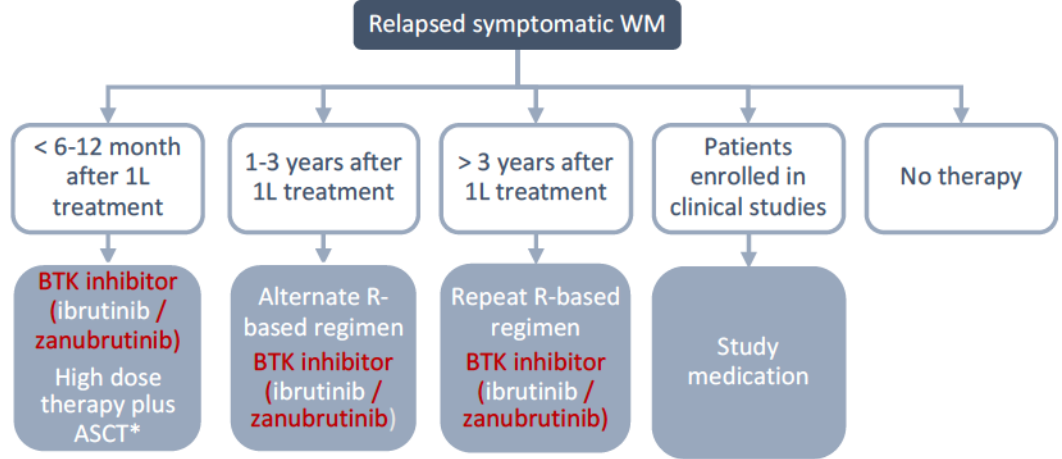
Samengevat is volgens de huidige behandelrichtlijn de te kiezen behandeling afhankelijk van patiënt- en ziektekenmerken. Bij de afweging van de opties moet worden gekeken naar comorbiditeiten van de patiënt, de tumorlast, en de verwachte effectiviteit en toxiciteit van de behandeling [12, 9]. De verschillende opties voor de behandeling van WM zijn weergegeven in **Figuur 3** en **4**. In het rood is zanubrutinib, volgende de claim van de registratiehouder, op gelijke plek als ibrutinib toegevoegd. Aangezien zanubrutinib ten tijde van de publicatie van de richtlijn nog niet geregistreerd was, heeft dit middel nog geen plek in de richtlijn. Op basis van de richtlijn lijkt ibrutinib voor deze beoordeling de meest relevante vergelijkende behandeling.

Sinds 2015 worden nieuwe intramurale geneesmiddelen die een hoog financieel risico vormen in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst voordat ze worden opgenomen in het basispakket. Aangezien ibrutinib voor WM al in 2014 is toegelaten tot de Europese markt<sup>[24]</sup>, is het middel automatisch ingestroomd in het basispakket zonder beoordeling door het Zorginstituut.

**Figuur 3. Schematische weergave 1<sup>e</sup>-lijnsbehandeling van WM (in het rood zanubrutinib toegevoegd)**



**Figuur 4. Schematische weergave behandeling van WM relapse (in het rood zanubrutinib toegevoegd)**



\* Limited applicability

## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet zanubrutinib (Brukinsa®) bij 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 aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

**Tabel 1. PICO**

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met WM die ten minste één eerdere therapie hebben gehad of die niet in aanmerking komen voor chemo-immunotherapie
Interventie	Zanubrutinib
Controle-interventie	Ibrutinib
Cruciale uitkomsten	Algehele overleving Progressievrije overleving Tijd tot de volgende behandeling Kwaliteit van leven Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	De algehele vijfjaarsoverleving van patiënten met WM is momenteel naar schatting hoger dan 80% en de mediane overleving waarschijnlijk langer dan 10 jaar. Gezien de relatief lange overleving is een follow-up van meer dan 5 jaar nodig voor het bepalen van de algehele overleving.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd onderzoek ten opzichte van een controlebehandeling passend/mogelijk is en geadviseerd wordt om de effectiviteit van zanubrutinib aan te tonen. Blinding is niet vereist vanwege de lange benodigde follow-upduur voor algehele overleving, waarbij patiënten vaak een tweedelijnsbehandeling nodig hebben.

#### 2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### Algehele overleving

Een cruciale uitkomstmaat voor de effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat uit naar het meten van de algehele overleving. Bij zanubrutinib kan een mogelijk voordeel met betrekking tot de algehele overleving bij langere follow-upduur niet goed gemeten worden, omdat patiënten in de tussentijd kunnen overgaan naar een tweedelijnsbehandeling. Om deze reden worden de uitkomstmaten progressievrije overleving (PFS) en tijd tot de volgende behandeling (time to next treatment, TTNT) in deze beoordeling ook als cruciaal gezien.

Klinische relevantiegrens: Om gelijke waarde te kunnen concluderen wordt er gekeken naar non-inferioriteit. In de literatuur wordt geen percentage genoemd voor een non-inferioriteitsmarge voor de algehele overleving bij WM.

#### Progressievrije overleving (PFS)

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

Klinische relevantiegrens: Om gelijke waarde te kunnen concluderen wordt er gekeken naar non-inferioriteit. In de literatuur wordt geen percentage genoemd voor een non-inferioriteitsmarge voor PFS bij WM.

#### Tijd tot de volgende behandeling (TTNT)

TTNT is een cruciale uitkomstmaat in deze beoordeling.

Klinische relevantiegrens: Om gelijke waarde te kunnen concluderen wordt er gekeken naar non-inferioriteit. In de literatuur wordt geen percentage genoemd voor een non-inferioriteitsmarge voor TTNT bij WM.

#### Ziektevrije overleving (DFS)

In de responscriteria opgesteld tijdens de 6<sup>e</sup> International Workshop on WM (IWWM) wordt ziektevrije overleving (disease-free survival, DFS) voor patiënten die een volledige respons op het studiegeneesmiddel hebben gezien als een belangrijke uitkomstmaat<sup>[25]</sup>. Het Zorginstituut zal deze uitkomstmaat alleen betrekken in de beoordeling als een oordeel op basis van enkel de cruciale uitkomstmaten niet mogelijk is.

Klinische relevantiegrens: In de literatuur wordt geen percentage genoemd voor een non-inferioriteitsmarge voor DFS bij WM.

#### Duur van respons (DOR)

Duur van respons (duration of response, DOR) wordt ook in de IWWM-6 genoemd als belangrijke uitkomstmaat<sup>[25]</sup>. Deze uitkomstmaat geldt voor alle patiënten die reageren op het studiegeneesmiddel. Het Zorginstituut zal deze uitkomstmaat alleen betrekken in de beoordeling als een oordeel op basis van enkel de cruciale uitkomstmaten niet mogelijk is.

Klinische relevantiegrens: In de literatuur wordt geen percentage genoemd voor een non-inferioriteitsmarge voor DOR bij WM.

#### Tijd tot respons

Gezien de variabiliteit in kinetiek van monoklonale IgM-reductie bij verschillende behandeling voor WM, wordt het bepalen van de tijd die nodig is om de beste respons te bereiken ook beschouwd als een belangrijke uitkomstmaat in IWWM-6<sup>[25]</sup>. Het Zorginstituut zal deze uitkomstmaat alleen betrekken in de beoordeling als een oordeel op basis van enkel de cruciale uitkomstmaten niet mogelijk is.

Klinische relevantiegrens: In de literatuur wordt geen percentage genoemd voor een non-inferioriteitsmarge voor tijd tot respons bij WM.

#### Kwaliteit van leven

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

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

#### Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat. Hiervoor worden de incidentie van graad  $\geq 3$  interventiegerelateerde ongunstige effecten geanalyseerd. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij acalabrutinib en de vergelijkende behandelingen.

#### Stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten wordt meegenomen als cruciale uitkomstmaat in de GRADE-beoordeling.

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

## **2.2 Zoekstrategie**

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in februari 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over zanubrutinib en ibrutinib bij 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. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

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

## **2.3 Selectiecriteria**

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

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Gerandomiseerd onderzoek heeft de voorkeur
2. Engelstalige artikelen

Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen
2. Beschouwende artikelen

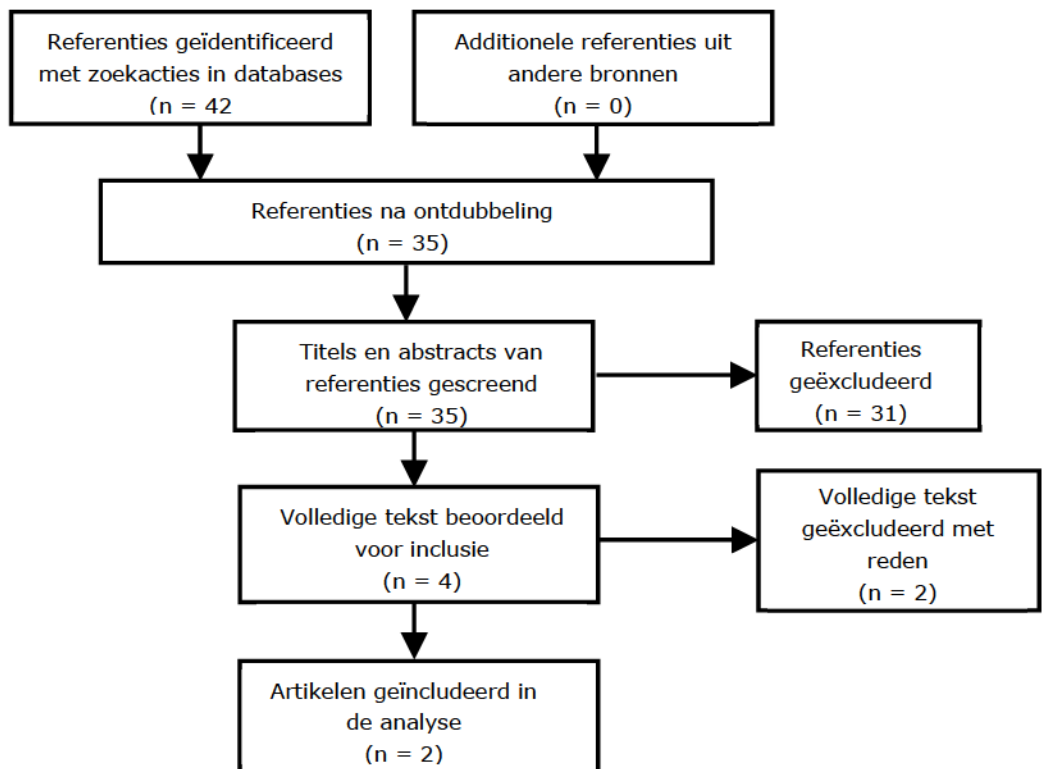


DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 42 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



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

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studie

De twee geïncludeerde publicaties beschrijven de resultaten van de ASPEN-studie.

ASPEN-studie (Tam et al. 2020, Dimopoulos et al. 2020)<sup>[26, 27]</sup>

ASPEN is een nog lopende gerandomiseerde, open-label, multicenter fase III-studie waarin de effectiviteit en veiligheid van zanubrutinib worden vergeleken met die van ibrutinib bij patiënten met WM die behandeld moesten worden volgens de consensuscriteria van de IWWM-7<sup>[28]</sup>. Patiënten waren nog niet eerder behandeld, hadden recidiverende ziekte, of waren refractair voor eerdere therapie. De studiepopulatie werd opgesplitst in twee cohorten gebaseerd op MYD88-mutatiestatus:

- Cohort 1: het hoofdcohort (N=201) van WM-patiënten met de MYD88-mutatie (MYD88<sup>MUT</sup>-patiënten). Deze patiënten werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met zanubrutinib (tweemaal daags 160 mg, N=102) of ibrutinib (eenmaal daags 420 mg, N=99). De

resultaten van dit cohort worden beschreven in Tam et al. 2020;

- Cohort 2: een verkennend cohort (N=28) van WM-patiënten zonder *MYD88*-mutatie (*MYD88*<sup>WT</sup>; N=26) of met een onbepaalde mutatiestatus (N=2) die ongerandomiseerd behandeld werden met zanubrutinib (tweemaal daags 160 mg). 23 patiënten hadden recidiverende ziekte of waren refractair voor eerdere therapie, 5 waren niet eerder behandeld.

De resultaten uit cohort 1 worden in dit rapport besproken, de data uit cohort 2 worden meegenomen als aanvullend bewijs.

Inclusiecriteria waren meetbare ziekte, aanvaardbare orgaanfunctie, en een absoluut aantal neutrofielen en bloedplaatjes van respectievelijk  $0,75 \times 10^9/L$  en  $50 \times 10^9/L$ . Patiënten die nog niet eerder behandeld werden, dienden ongeschikt te zijn voor behandeling met immunochemotherapie wegens gedocumenteerde comorbiditeiten of risicofactoren. Patiënten met ziekteformatie, actief lymfoom van het centrale zenuwstelsel, klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen, die al eerder met een BTK-remmer behandeld werden, of warfarine of een andere vitamine K-antagonist nodig hadden, werden geëxcludeerd. Patiënten in het hoofdcohort werden gestratificeerd naar CXCR4WHIM-mutatiestatus en aantal eerdere therapielijnen

De primaire uitkomstmaat was het gedeelte van de patiënten in het hoofdcohort met een volledige respons (CR) of een zeer goede gedeeltelijke respons (VGPR), zoals beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) gebaseerd op de IWWM-6-responscriteria [Owen 2013]. **Tabel 2** geeft een overzicht van de gedefinieerde criteria voor elke responscategorie. Secundaire eindpunten zijn onder andere IRC-beoordeelde major response rate (MRR; gedefinieerd als het aandeel patiënten dat een CR, VGPR, of gedeeltelijke respons behaalt), duur van respons (DOR; de tijd tussen initiële kwalificerende respons en progressie of overlijden), PFS, onderzoekerbeoordeelde effectiviteituitkomsten, vermindering van beenmerg en extramedullaire tumorbelasting, en veiligheid. OS en veranderingen in kwaliteit van leven waren verkennende eindpunten.

**Tabel 2. Beoordelingscriteria voor de respons**

Responscategorie	Definitie
Volledige respons (CR)	Normale serum-IgM-waarden <ul style="list-style-type: none"><li>• Verdwijnen monoclonaal eiwit door immunofixatie</li><li>• Geen histologisch bewijs van betrokkenheid beenmerg</li><li>• Volledig verdwijnen van lymfadenopathie/splenomegalie (indien aanwezig bij baseline)</li></ul>
Zeer goede gedeeltelijke respons (VGPR)	Monoklonaal IgM-eiwit is detecteerbaar <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 90\%</math> verlaging van de serum-IgM-spiegel ten opzichte van baseline of normaalwaarden serum-IgM</li><li>• Verbetering van lymfadenopathie/splenomegalie indien aanwezig bij baseline</li><li>• Geen nieuwe tekenen of symptomen van actieve ziekte</li></ul>
Gedeeltelijke respons (PR)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 50\%</math> vermindering van serum-IgM ten opzichte van baseline</li><li>• Vermindering lymfadenopathie/splenomegalie indien aanwezig bij baseline</li></ul>
Geringe respons (MR)	Ten minste 25% maar $< 50\%$ vermindering serum-IgM ten opzichte van baseline
Stabiele ziekte (SD)	Voldoet niet aan criteria voor CR, VGPR, PR, MR, of progressieve



	ziekte
Progressieve ziekte (PD)	<p>Ten minste één van de volgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bevestigde toename <math>\geq 25\%</math> van serum-IgM en totale verhoging tijdens behandeling van <math>\geq 500</math> mg/dL ten opzichte van het laagste punt</li> <li>• Nieuwe lymfeklier(en) <math>&gt; 1,5</math> cm, of <math>\geq 50\%</math> toename ten opzichte van het laagste punt van de som van product diameter van <math>&gt; 1</math> knoop, of <math>\geq 50\%</math> toename van de langste diameter van een eerder geïdentificeerde knoop</li> <li>• Nieuwe splenomegalie of <math>\geq 50\%</math> toename van vergroting ten opzichte van het kleinste punt</li> <li>• Nieuwe extranodale ziekte</li> </ul> <p>Nieuwe of terugkerende betrokkenheid van beenmerg Nieuwe symptomatische ziekte</p>

Er zijn twee data-cutoffmomenten beschikbaar voor de ASPEN-studie: de hoofdanalyse van effectiviteit van 31 augustus 2019 en een aanvullende data-cutoff van 31 augustus 2020 met langere follow-updata voor de effectiviteits- en veiligheidsanalyse. De mediane follow-upduur was 19,4 maanden op de data-cutoff van augustus 2019 en 31,2 maanden op die van augustus 2020. De analyse van de eerste data-cutoff is gepubliceerd door Tam et al., de data van de aanvullende data-cutoff zijn ingediend bij de EMA en gepubliceerd in de EPAR.

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

### 3.3

#### **Gunstige effecten interventie**

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

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

#### Algehele overleving

Na een mediane follow-upduur van 18 maanden waren 6 patiënten (3 niet eerder behandeld; 3 recidief/refractair) in de zanubrutinib-arm en 8 patiënten (allemaal recidief/refractair) in de ibrutinib-arm overleden. De geschatte rates voor algehele overleving waren respectievelijk 97% en 93%. De mediane algehele overleving werd in geen van beide behandelarmen bereikt.

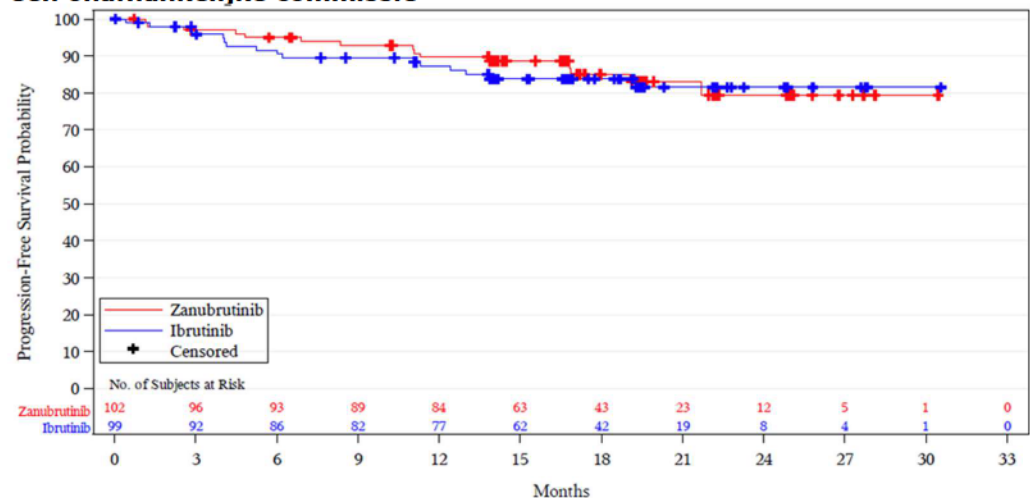
GRADE-conclusie: Zanubrutinib is op basis van algehele overleving waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) non-inferieur aan ibrutinib. Middelmatige kwaliteit van bewijs wegens schatting op basis van Kaplan-Meiercurve en ontbreken 95% betrouwbaarheidsinterval (BI).

#### Progressievrije overleving

De mediane PFS werd in geen van beide behandelarmen bereikt. Na een mediane

follow-upduur van 18 maanden was 85% van de patiënten in de zanubrutinib-arm progressievrij, tegenover 84% in de ibrutinib-arm (respectievelijk 86% en 82% voor recidieve/refractaire patiënten). Na een mediane follow-upduur van 30 maanden was de door de onderzoeker beoordeelde PFS 85% in de zanubrutinib-arm en 78% in de ibrutinib-arm (hazard ratio [HR]: 0.734; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 0,380-1,415). **Figuur 5** geeft een overzicht van de IRC-beoordeelde PFS in cohort 1.

**Figuur 5. Kaplan-Meierplot van progressievrije overleving beoordeeld door een onafhankelijke commissie**



GRADE-conclusie: Zanubrutinib is op basis van PFS waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) non-inferieur aan ibrutinib. Middelmatige kwaliteit van bewijs wegens schatting op basis van Kaplan-Meiercurve en ontbreken 95% BI.

#### Tijd tot de volgende behandeling

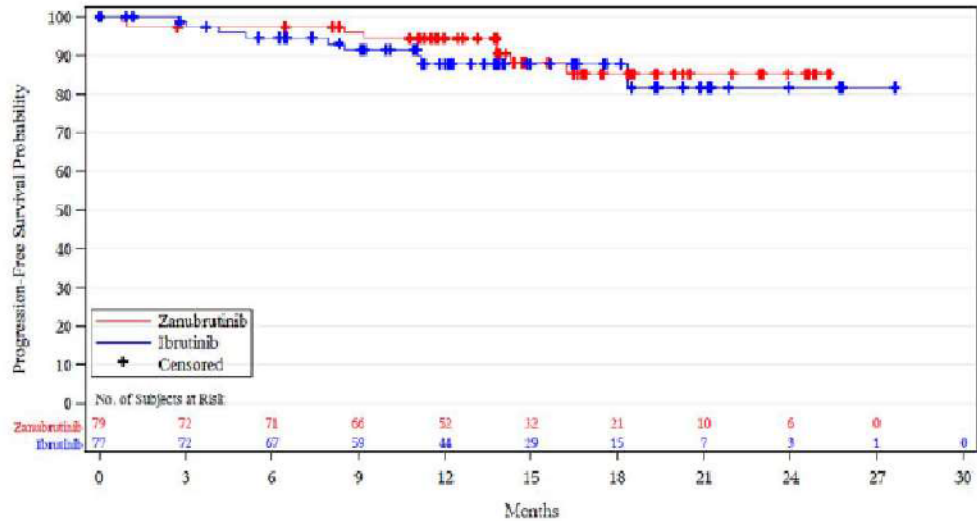
TTNT was geen uitkomstmaat in de ASPEN-studie. Wel is gekeken naar de DOR, de tijd tussen initiële respons op studiegeneesmiddel en progressie of dood.

GRADE-conclusie: niet van toepassing

#### Duur van respons

De mediane duur van VGPR of CR en *major response* werd niet bereikt in beide behandelarmen bij patiënten met een vastgestelde respons. Van de patiënten met VGPR of CR hadden 3 patiënten (15,8%) progressieve ziekte in de ibrutinib-arm, tegenover 1 (3,4%) in de zanubrutinib-arm. Een patiënt (5,3%) overleed tijdens behandeling met ibrutinib, terwijl geen van de patiënten met VGPR of OR overleed in de zanubrutinib-arm. De mediane follow-upduur in de zanubrutinib-arm was langer (13,6 maanden; 95% BI: 9,7-16,6) dan die in de ibrutinib-arm (7,7 maanden; 95% BI: 2,8-12,9). Het eventvrije percentage in de groep patiënten met VGPR of CR werd na 18 maanden geschat op 92,9% voor zanubrutinib (95% BI: 59,1-99,0) en 64,2% voor ibrutinib (95% BI: 28,8-85,4). De eventvrije percentages voor de duur van *major response* waren na 18 maanden 85,2% (95% BI: 71,7-92,6) bij zanubrutinib en 87,9 (95% BI: 77,0-93,8) bij ibrutinib. Data uit de cutoff van augustus 2020 laat voor beide armen een langere DOR zien, hoewel de DOR in de zanubrutinib-arm langer is dan in de ibrutinib-arm (respectievelijk 27,4 maanden versus 13,8 maanden voor therapienaïeve patiënten en 23,0 maanden versus 16,6 maanden voor recidief/refractaire patiënten). **Figuur 6** geeft een overzicht van de duur van *major response* in cohort 1.

**Figuur 6. Kaplan-meierplot van duur van *major response***



GRADE-conclusie: Zanubrutinib is op basis van DOR waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) non-inferieur aan ibrutinib. Middelmatige kwaliteit van bewijs wegens verschil in follow-upduur tussen de armen.

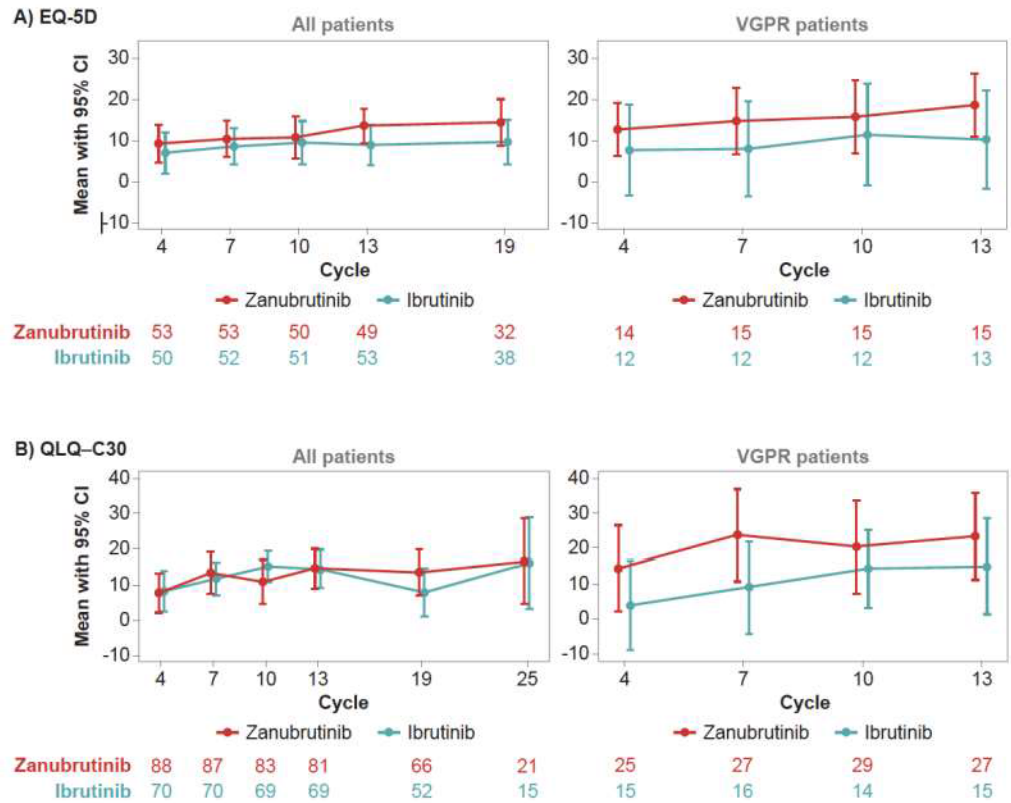
### 3.3.1

#### *Overige overwegingen*

De effectiviteit van zanubrutinib bij WM is onderzocht in een gerandomiseerde, open-label, direct vergelijkende fase III-studie met ibrutinib. De baseline karakteristieken van de beide studie-armen waren vergelijkbaar, hoewel in de zanubrutinib-arm meer patiënten ouder waren dan 75 jaar dan in de ibrutinib-arm (respectievelijk 33% en 22%), en meer patiënten een hemoglobinegehalte  $\leq 110$  g/L hadden (66% versus 54%).

De mediane algehele overleving en PFS werden in geen van beide behandelarmen bereikt, maar de geschatte rates voor algehele overleving en PFS waren na 18 maanden bij beide armen hoog en vergelijkbaar. Aangezien TTNT geen uitkomstmaat was in de ASPEN-studie is in deze beoordeling gekeken naar de DOR. DOR is een minder specifieke uitkomstmaat dan TTNT, aangezien bij DOR lastiger te bepalen is wanneer ziekteprogressie precies plaatsvindt. De mediane duur van VGPR of CR en *major response* werd niet bereikt in beide behandelarmen bij patiënten met een vastgestelde respons, maar ook hier waren de eventvrije percentages vergelijkbaar of hoger voor zanubrutinib. De mediane follow-upduur in de zanubrutinib-arm was langer dan die in de ibrutinib-arm, dit kwam omdat bij ibrutinib de tijd tot respons langer was: de mediane tijd tot VGPR of CR was 4,8 maanden in de zanubrutinib-arm (29 responders) en 7,4 maanden in de ibrutinib-arm (19 responders). Vergeleken met baseline en gemeten aan de hand van de EQ-5D en EORTC QLQ-C30 verbeterde de kwaliteit van leven in beide behandelarmen (**Figuur 7**). Er was geen statistisch significant verschil tussen de twee behandelarmen in QLQ-C30-score, maar vooral bij patiënten die VGPR bereikten leek zanubrutinib voor een grotere verbetering in kwaliteit van leven te zorgen. Verbeteringen in kwaliteit van leven waren vooral gerelateerd aan eetlust, dyspneu, vermoeidheid, fysiek functioneren, en rolgebonden functioneren.

**Figuur 7. Kwaliteit van leven gemeten met de EQ-5D en QLQ-C30 ten opzichte van baseline over de tijd**



EQ-5D, EuroQol 5-Dimension questionnaire; QLQ-C30, European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Ibrutinib lijkt minder effectief te zijn bij patiënten zonder *MYD88*-mutatie<sup>[29]</sup>. De resultaten van de primaire uitkomstmaten van cohort 2 van de ASPEN-studie met WM-patiënten zonder *MYD88*-mutatie of met een onbepaalde mutatiestatus komen overeen met die van cohort 1. Na een mediane follow-upduur van 18 maanden was de geschatte PFS 68% en de geschatte algehele overleving 88%. De mediane algehele overleving, PFS, en DOR werden niet bereikt. Zanubrutinib zou een behandelingsoptie kunnen zijn voor patiënten zonder *MYD88*-mutatie bij wie ibrutinib onvoldoende effectief is<sup>[30]</sup>.

Zoals eerder vermeld is de effectiviteit van ibrutinib bij WM niet beoordeeld door het Zorginstituut. Er zijn geen direct vergelijkende fase III-studies uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van ibrutinib ten opzichte van de standaardbehandeling bij patiënten met WM, waardoor er onzekerheid bestaat over het relatieve effect van ibrutinib.

### 3.4 Ongunstige effecten

#### *Zanubrutinib*<sup>[1]</sup>

In de SmPC van zanubrutinib wordt vermeld dat het algehele veiligheidsprofiel van zanubrutinib gebaseerd is op de gepoolde gegevens van 779 patiënten met B-celmaligniteiten die behandeld zijn met zanubrutinib in klinische onderzoeken met een mediane blootstellingsduur van 30,3 maanden. De meest voorkomende bijwerkingen ( $\geq 20\%$ ) waren neutropenie (56,2%), trombocytopenie



(45,1%), infectie van de bovenste luchtwegen (44,3%), hemorragie/hematoom (32,2%), huiduitslag (29,8%), blauwe plekken (29,1%), anemie (28,9%), skeletspierstelselpijn (24,3%), diarree (23,6%), pneumonie (22,1%) en hoesten (21,7%). De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger (>5%) waren neutropenie (28,0%), pneumonie (11,6%), trombocytopenie (11,4%) en anemie (6,9%).

#### *Ibrutinib*<sup>[24]</sup>

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

De meest frequent optredende ongunstige effecten van zanubrutinib en ibrutinib bij patiënten met B-celmaligniteiten zijn weergegeven in **Tabel 3**.

**Tabel 3. Ongunstige effecten van zanubrutinib vergeleken met ibrutinib bij patiënten met B-celmaligniteiten** <sup>[1, 24]</sup>

	zanubrutinib	ibrutinib
meest frequent (incidentie >10%)	Neutropenie (56%), trombocytopenie (45%), infecties van de bovenste luchtwegen (44%), hemorragie/hematoom (32%), huiduitslag (30%), blauwe plekken (29%), anemie (29%), skelet- en spierpijn (24%), diarree (24%), pneumonie (22%), hoesten (22%), vermoeidheid (20%), urineweginfectie (16%), obstipatie (15%), duizeligheid (12)	Diarree (42%), neutropenie (38%), skeletspierstelselpijn (37%), uitslag (35%), hemorragie (32%), trombocytopenie (32%), misselijkheid (28%), pyrexie (22%), artralgie (20%), bovenste luchtweginfectie (20%), hoofdpijn (19%), lymfocytose (19%), hypertensie (18%), perifeer oedeem (18%), constipatie (16%), huidinfectie (15%), braken (14%), pneumonie (14%), spierspasmen (14%), stomatitis (14%), duizeligheid (12%), verhoogd bloedcreatinine (11%), hyperurikemie (10%), sinusitis (10%)
ernstig (incidentie >1% en graad ≥3)	Neutropenie (28%), pneumonie (12%), trombocytopenie (11%), anemie (7%), hemorragie/hematoom (3%), infecties van de bovenste luchtwegen (3%), skelet- en spierpijn (2%), urineweginfectie (2%), diarree (2%), vermoeidheid (2%), atriumfibrilleren (1%)	Neutropenie (29%), lymfocytose (14%), trombocytopenie (9%), hypertensie (8%), pneumonie (8%), atriumfibrilleren (4%), febrile neutropenie (4%), leukocytose (4%), diarree (3%), huidinfectie (3%), sepsis (3%), skeletspierstelselpijn (3%), uitslag (3%), artralgie (2%), urineweginfectie (2%), bovenste luchtweginfectie (1%), braken (1%), hartfalen (1%), hemorragie (1%), hoofdpijn (1%), hyperurikemie (1%), misselijkheid (1%), niet-melanome huidkanker (1%), perifeer oedeem (1%), pyrexie (1%), sinusitis (1%), stomatitis (1%), tumorlysisyndroom (1%)

#### Incidentie interventiegerelateerde graad $\geq 3$ ongunstige effecten

Het aantal interventiegerelateerde graad  $\geq 3$  bijwerkingen was geen uitkomstmaat in de ASPEN-studie.

GRADE-conclusie: niet van toepassing

#### Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Van de patiënten in de ibrutinib-arm moesten 9 (9%) de behandeling stoppen wegens bijwerkingen (myocardinfarct, bacteriële sepsis, sepsis, dood, ongespecificeerde oorzaak, pneumonie, en pneumonitis). Vier (4%) van de patiënten in de zanubrutinib-arm stopten met de behandeling wegens bijwerkingen (subdurale bloeding, hartstilstand, neutropenie, en multipel myeloom).

GRADE-conclusie: Zanubrutinib is op basis van het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) non-inferieur aan ibrutinib. Middelmatige kwaliteit van bewijs wegens breed 95% BI dat beide klinische relevantiegrenzen overschrijdt.

#### 3.4.1

##### *Overige overwegingen*

Het veiligheidsprofiel van zanubrutinib is acceptabel.

#### 3.5

##### **Ervaring**

De ervaring met Zanubrutinib is weergegeven in **Tabel 4**. De ervaring met zanubrutinib is beperkt (<3 jaar op de markt) en voldoende met ibrutinib (>20.000 patiëntjaren).

**Tabel 4. Ervaring met zanubrutinib vergeleken met ibrutinib**

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

#### 3.6

##### **Toepasbaarheid**

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's van zanubrutinib en ibrutinib<sup>[1, 24]</sup>. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

##### *Contra-indicaties*

Bij het gebruik van zanubrutinib worden geen contra-indicaties gemeld, behalve overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen. Het gebruik van middelen die sint-janskruid bevatten is gecontra-indiceerd bij patiënten die behandeld worden met ibrutinib.

##### *Specifieke groepen*

Bij patiënten met een lichte of matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse A

of B) wordt verlaging van de dagelijkse dosis ibrutinib aanbevolen, dosisaanpassingen van zanubrutinib zijn bij Child-Pugh-klasse A of B niet nodig. Ibrutinib is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, de veiligheid van zanubrutinib is niet geëvalueerd bij deze groep patiënten.

#### *Interacties*

De oplosbaarheid van ibrutinib is lager bij een hogere pH. Het gebruik van protonpompremmers dient vermeden te worden bij het gebruik van ibrutinib. Gelijktijdige toediening protonpompremmers heeft geen invloed op de farmacokinetiek van zanubrutinib.

Zanubrutinib kan de plasmablootstelling van geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd (bijvoorbeeld S-mefenytoïne) verlagen. Deze middelen moeten met voorzichtigheid worden gebruikt.

### **3.7**

#### **Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van Zanubrutinib is weergegeven in **Tabel 5**. Het gebruiksgemak van zanubrutinib is gelijkwaardig aan ibrutinib. Beide behandelingen zijn oraal en dienen te worden doorgezet tot de ziekte progressief wordt of tot de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen. Zowel zanubrutinib als ibrutinib kan eenmaal per dag ingenomen worden, maar bij ibrutinib kan dit maar 1 capsule zijn, tegenover 4 bij zanubrutinib.

**Tabel 5. Gebruiksgemak van zanubrutinib vergeleken met ibrutinib**

	<i>zanubrutinib</i>	<i>ibrutinib</i>
Toedieningswijze	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	160 mg (2 capsules) 2x per dag, of 320 mg (4 capsules) 1x per dag	420 mg (1 of 3 capsules) 1x per dag

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022



## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit van zanubrutinib bij WM is onderzocht in een gerandomiseerde, open-label, direct vergelijkende fase III-studie met ibrutinib. De mediane algehele overleving en PFS werden in geen van beide behandelarmen bereikt, maar de geschatte algehele overleving en PFS waren na 18 maanden bij beide armen hoog en vergelijkbaar. Zanubrutinib is op basis van algehele overleving en PFS waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) non-inferieur aan ibrutinib. De kwaliteit van bewijs is middelmatig wegens een schatting op basis van een Kaplan-Meiercurve en het ontbreken van een 95% BI.

De mediane duur van VGPR of CR en *major response* werd niet bereikt in beide behandelarmen bij patiënten met een vastgestelde respons, maar ook hier waren de eventvrije percentages vergelijkbaar of hoger voor zanubrutinib. Zanubrutinib is op basis van DOR waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) non-inferieur aan ibrutinib. De kwaliteit van bewijs is middelmatig wegens een verschil in follow-upduur tussen de armen.

Vergeleken met baseline en gemeten aan de hand van de EQ-5D en EORTC QLQ-C30 verbeterde de kwaliteit van leven in beide behandelarmen. Verbeteringen in kwaliteit van leven waren vooral gerelateerd aan eetlust, dyspneu, vermoeidheid, fysiek functioneren, en rolgebonden functioneren. Zanubrutinib zou een behandelingsoptie kunnen zijn voor patiënten zonder *MYD88*-mutatie bij wie ibrutinib onvoldoende effectief is. Het veiligheidsprofiel van zanubrutinib is acceptabel. De incidentie interventiegerelateerde graad  $\geq 3$  bijwerkingen was geen uitkomstmaat in de ASPEN-studie, en op basis van het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is geen voorkeur uit te spreken voor zanubrutinib of ibrutinib. Bij beide behandelingen lijken de ongunstige effecten acceptabel in relatie tot het effect dat met de behandeling wordt bereikt.

### 4.2 Eindconclusie

Het Zorginstituut komt tot de eindconclusie dat zanubrutinib bij de behandeling van volwassen patiënten met WM die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patiënten die niet geschikt zijn voor chemo-immunotherapie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Daarmee is zanubrutinib voor deze indicatie een te verzekeren prestatie.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022

## 5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

n.v.t.

### 5.2 Nieuw 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.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022

## Bijlage 1: Zoekstrategie

### **Zoekstrategie literatuur**

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in februari 2022 met de volgende zoektermen:

#### PubMed

((zanubrutinib) OR (brukinsa)) AND (waldenstrom\* OR macroglobulinemia OR macroglobulinaemia)

#### Cochrane

zanubrutinib in Title Abstract Keyword AND waldenstrom OR "macroglobulinaemia" OR "macroglobulinemia" in Title Abstract Keyword

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022

## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Tam et al. 2020 (ASPEN) <sup>[26]</sup>	Gerandomiseerd, multicenter, open-label, fase III-studie met een mediane follow-upduur van 19,4 maanden (data-cutoff augustus 2019) en 31,2 maanden (data-cutoff augustus 2020)	N=101 (zanubrutinib); N=98 (ibrutinib)	Volwassen patiënten met WM en <i>MYD88</i> <sup>MUT</sup> die nog niet eerder behandeld waren, recidiverende ziekte hadden, of refractair waren voor eerdere therapie.	Zanubrutinib vs ibrutinib	<p><u>Primaire uitkomstmaat:</u> IRC-beoordeelde CR/VGPR;</p> <p><u>Secundaire uitkomstmaten:</u> IRC-beoordeelde MRR, DOR, PFS, onderzoekerbeoordeelde CR/VGPR, vermindering van beenmerg en extramedullaire tumorbelasting, en veiligheid.</p> <p><u>Verkennde uitkomstmaten:</u> OS, kwaliteit van leven</p>	<p>Patiënten en onderzoekers waren niet geblindeerd, maar het is onwaarschijnlijk dat de resultaten over de progressievrije overleving, tijd tot de volgende behandeling en algehele overleving hierdoor zijn beïnvloed.</p> <p>Wegens de lange benodigde follow-upduur bij WM zijn de mediane OS en PFS niet bereikt, dit introduceert onzekerheid.</p>

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022

Dimopoulos et al. 2020 (ASPEN) <sup>[27]</sup>	Eenarmige multicenter, open-label, fase III-studie met een mediane follow-upduur van 17,9 maanden (data-cutoff augustus 2019) en ** 28,9 maanden (data-cutoff augustus 2020)	N=28 (26 <i>MYD88</i> <sup>WT</sup> , 2 onbekende <i>MYD88</i> -status)	Volwassen patiënten met WM en <i>MYD88</i> <sup>WT</sup> of onbekende <i>MYD88</i> -status die nog niet eerder behandeld waren, recidiverende ziekte hadden, of refractair waren voor eerdere therapie.	Zanubrutinib	<u>Verkennde uitkomstmaten:</u> CR/VGPR, MRR, ORR, PFS, DOR, OS	Klein patiëntenaantal, geen controle-arm, geen blinding, follow-upduur niet lang genoeg
CR, volledige respons; DOR, duur van respons; IRC, onafhankelijke beoordelingscommissie; MRR, major response rate; MUT, mutatie; MYD88, myeloïde differentiatie primaire respons 88; ORR, overall response rate; OS, algehele overleving; PFS, progressievrije overleving; VGPR, zeer goede gedeeltelijke respons; WM, macroglobulinemie van Waldenström; WT, wildtype						



### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Tam, 2018 <sup>[31]</sup>	Protocol ASPEN-studie
Tam, 2021	Gepoolde veiligheidsanalyse van data uit fase I/II studies en data uit ASPEN

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA <sup>[1]</sup>	2021	Samenvatting van de productkenmerken zanubrutinib
EMA <sup>[30]</sup>	2021	European Public Assessment Report (EPAR) zanubrutinib
HOVON Lymfoom werkgroep, werkgroep Waldenström's Macroglobulinemie; In samenwerking met: Nederlandse Vereniging voor Hematologie, patiëntenvereniging Hematon <sup>[29]</sup>	2020	Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en follow-up van Waldenström's Macroglobulinemie (WM) en IgM gerelateerde ziekten
ESMO Guidelines Committee <sup>[9]</sup>	2018	Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
IWWM-6 <sup>[25]</sup>	2013	Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop.
IWWM-7 <sup>[28]</sup>	2014	Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022

## Bijlage 5: Baselinetabel

	<b>Cohort 1</b>						<b>Cohort 2</b>
	<b>Behandelingsnaïef</b>		<b>Recidief/refractair</b>		<b>Totaal ITT</b>		
	<b>Zanubrutinib N=19</b>	<b>Ibrutinib N=18</b>	<b>Zanubrutinib N=83</b>	<b>Ibrutinib N=81</b>	<b>Zanubrutinib N=102</b>	<b>Ibrutinib N=99</b>	<b>Zanubrutinib N=28</b>
<i>Mediane (range) leeftijd, jaren</i>	74 (50-81)	72 (38-89)	69 (45-87)	69 (52-90)	70 (45-87)	70 (38-90)	72 (39-87)
<i>≤65 jaar, n (%)</i>	5 (26,3)	3 (16,7)	36 (43,4)	26 (32,1)	41 (40,2)	29 (29,3)	9 (32,1)
<i>&gt;75 jaar, n (%)</i>	7 (36,8)	6 (33,3)	27 (32,5)	16 (19,8)	34 (33,3)	22 (22,2)	12 (42,9)
<i>Mannen, no. (%)</i>	11 (57,9)	12 (66,7)	58 (69,9)	53 (65,4)	69 (67,6)	65 (65,7)	14 (50,0)
<i>ECOG-status, n (%)</i>							
<i>0/1</i>	18 (94,7)	16 (88,9)	78 (94,0)	76 (93,8)	96 (94,1)	92 (92,9)	24 (85,7)
<i>2</i>	1 (5,3)	2 (11,1)	5 (6,0)	5 (6,2)	6 (5,9)	7 (7,1)	4 (14,3)
<i>IPPS WM, n (%)</i>							
<i>Laag</i>	1 (5,3)	1 (5,6)	16 (19,3)	12 (14,8)	17 (16,7)	13 (13,1)	5 (17,9)
<i>Gemiddeld</i>	8 (42,1)	8 (44,4)	30 (36,2)	34 (42,0)	38 (37,3)	42 (42,4)	11 (39,3)
<i>Hoog</i>	10 (52,6)	9 (50,0)	37 (44,6)	35 (43,2)	47 (46,1)	44 (44,4)	12 (42,9)
<i>Mediane (range) tijd na initiële diagnose, jaren</i>	0,5 (0,1-9)	1,7 (0,1-17)	5,3 (0,1-23)	5,9 (0,1-25)	4,4 (0,1-23)	4,9 (0,1-25)	3,65 (0,1-20,3)
<i>Median (range) prior lines of therapy</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	1 (1-8)	1 (1-6)	1 (0-8)	1 (0-6)	
<i>0, n (%)</i>	19 (100)	18 (100)	0	0	19 (18,6)	18 (18,2)	5 (17,9)
<i>1-3, n (%)</i>	0	0	76 (91,6)	74 (91,4)	76 (74,5)	74 (74,7)	20 (71,4)
<i>&gt;3, n (%)</i>	0	0	7 (8,4)	7 (8,6)	7 (6,9)	7 (7,1)	3 (10,7)
<i>Eerdere stamceltransplantatie, n (%)</i>	0	0	3 (3,6)	1 (1,2)	3 (2,9)	1 (1,0)	3 (2,9)
<i>Mediane (range) IgM, g/L</i>	35,7 (8,1-87)	36,8 (9,9-100)	30,4 (5,8-73)	33,4 (2,4-108)	31,8 (5,8-87)	34,2 (2,4-108)	28,50 (5,6-73,4)
<i>≥40 g/L, n (%)</i>	8 (42,1)	8 (44,4)	28 (33,7)	30 (37,0)	36 (35,3)	38 (38,4)	8 (28,6)
<i>&lt;40 g/L, n (%)</i>	11 (57,9)	10 (55,6)	55 (66,3)	50 (61,7)	66 (64,7)	60 (60,6)	19 (67,9)
<i>Missend, n (%)</i>	0	0	0	1 (1,2)	0	1 (1,0)	1 (3,6)
<i>Mediane (range) β2-microglobuline, mg/L</i>	4,7 (21-12,1)	4,1 (1,8-10,3)	4,1 (1,6-21,7)	4,2 (1,7-13,6)	4,3 (1,6-21,7)	4,2 (1,7-13,6)	3,75 (1,7-13,7)
<i>&gt;3 mg/L, n (%)</i>	13 (68,4)	14 (77,8)	62 (74,7)	60 (74,1)	75 (73,5)	74 (74,7)	20 (71,4)
<i>Genotype, n, (%)</i>							
<i>MYD88<sup>L265P</sup>/CXCR4<sup>WT</sup></i>	18 (94,7)	17 (94,4)	73 (88,0)	73 (90,1)	91 (89,2)	90 (90,9)	23 (82,1)
<i>MYD88<sup>L265P</sup>/CXCR4<sup>WHIM</sup></i>	1 (5,3)	0	10 (12,0)	8 (9,9)	11 (10,8)	8 (8,1)	1 (3,6)
<i>MYD88<sup>L265P</sup>/CXCR4<sup>UNK d</sup></i>	0	1 (5,6)	0	0	0	1 (1,0)	2 (7,1)
<i>Beenmergbetrokkenheid, n (%)</i>	19 (100)	17 (94,4)	77 (92,8)	72 (88,9)	96 (94,1)	89 (89,9)	26 (92,9%)
<i>% tumorcellen, mediaan, (min-max)</i>	70 (10-90)	70 (8-90)	60 (0-90)	60 (0-90)	60 (0-90)	60 (0-90)	22,5 (0,0 - 90,0)
<i>Extramedullaire ziekte, n (%)</i>	17 (89,5)	15 (83,3)	64 (77,1)	58 (71,6)	81 (79,4)	73 (73,7)	21 (75,0)
<i>Lymphadenopathie</i>	16 (84,2)	14 (77,8)	63 (75,9)	53 (65,4)	79 (77,5)	67 (67,7)	20 (71,4)
<i>Splenomegalie</i>	3 (15,8)	3 (16,7)	14 (16,9)	10 (12,3)	17 (16,7)	13 (13,1)	6 (21,4)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022

<i>Anders</i>	1 (5,3)	0	0	3 (3,7)	4 (3,9)	1 (1,0)	0 (0,0)
<i>Perifere bloedcytopenieën n (%)</i>							
<i>Hb ≤110 g/L</i>	16 (84,2)	10 (55,6)	51 (61,4)	43 (53,1)	67 (65,7)	53 (53,5)	15 (53,6)
<i>Plaatjes ≤100x10<sup>9</sup>/L</i>	2 (10,5)	0	10 (12,0)	12 (14,8)	12 (11,8)	12 (12,1)	3 (10,7)
<i>ANC ≤1.5x10<sup>9</sup>/L</i>	3 (15,8)	0	8 (9,6)	7 (8,6)	11 (10,8)	7 (7,1)	1 (3,6)
ANC, absoluut neutrofielaantal; CXCR4, C-X-C-chemokinereceptor type 4; IgM, immunoglobuline M; ITT, intention to treat; IPSS WM, International Prognostic Scoring System for Waldenström's macroglobulinaemia; MYD88, myeloïde differentiatie primaire respons 88; NGS, next-generation sequencing; WHIM, wratten, hypogammaglobulinemie, infecties, myelokathexis; WT, wildtype.							



## Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ASPEN 2020			+	+	+	+	-

Random sequence generation/allocation concealment: Geen informatie gegeven over hoe gerandomiseerd is.

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

Other bias: Wegens de lange benodigde follow-upduur bij WM zijn de mediane OS en PFS niet bereikt, dit introduceert onzekerheid.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022

## Bijlage 7: GRADE evidence profiel

### Directe vergelijking zanubrutinib versus ibrutinib bij de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM): GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Zanubrutinib (N=102)	Ibrutinib (N=99)	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

#### Algehele overleving (follow up: mediaan 18 maanden)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig*	niet gevonden	Mediane OS Nog niet bereikt  18-maanden OS 97%  6/102 (5,9%)	Mediane OS Nog niet bereikt  18-maanden OS 93%  8/99 (8,1%)	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	--------------	----------	---------------	--	---	-------------------	-------------------	------------------	----------

#### Progressievrije overleving (follow up: mediaan 18 maanden)

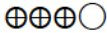
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig*	niet gevonden	Mediane PFS Nog niet bereikt  18-maanden PFS 85% (95% BI: onbekend)  30-maanden PFS 85%	Mediane PFS Nog niet bereikt  18-maanden PFS 84% (95% BI: onbekend)  30-maanden PFS 78%	Niet te berekenen	Niet te berekenen	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	--------------	----------	---------------	---	---	-------------------	-------------------	------------------	----------

Tijd tot de volgende behandeling

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Zanubrutinib (N=102)	Ibrutinib (N=99)	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
1	gerandomiseerde trial	-	-	-	-	-	Niet gerapporteerd				-	CRUCIAAL

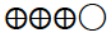
Duur van respons (follow up: mediaan 13,6 maanden [zanubrutinib], 7,7 maanden [ibrutinib])

1	gerandomiseerde trial	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig	Niet ernstig	niet gevonden	Mediane DOR Nog niet bereikt  VGPR of CR: 1/29 (3,4%)  18 maanden eventvrij percentage VGPR/CR-patiënten: 92,9% (95% BI: 59,1-99,0)	Mediane DOR Nog niet bereikt  VGPR of CR: 3/19 (15,8%)  18 maanden eventvrij percentage VGPR/CR-patiënten: 64,29% (95% BI: 28,8-85,4)	Niet te berekenen	Niet te berekenen	 Redelijk	BELANGRIJK
---	-----------------------	----------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	---	---	-------------------	-------------------	---	------------

Incidentie interventiegerelateerde graad ≥3 ongunstige effecten

1	gerandomiseerde trial	-	-	-	-	-	Niet gerapporteerd				-	CRUCIAAL
---	-----------------------	---	---	---	---	---	--------------------	--	--	--	---	----------

Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow up: mediaan 18 maanden)

1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	9/102 (8,8%)	4/99 (4,0%)	RR 0,4314 (0,1373 tot 1,3554)	23 minder per 1.000 (van 35 minder tot 14 meer)	 Redelijk	CRUCIAAL
---	-----------------------	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	--------------	-------------	----------------------------------	--	---	----------

BI: betrouwbaarheidsinterval; CR: volledige respons; RR: Risk ratio; VGPR: zeer goede gedeeltelijke respons

#### Uitleg

a. Het percentage is geschat op basis van een Kaplan-Meijer curve en/of het 95%-betrouwbaarheidsinterval is niet bekend.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022

- b. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval is breed en overschrijdt beide klinische relevantiegrenzen.
- c. De mediane follow-upduur verschilt erg tussen beide behandelarmen.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport zanubrutinib (Brukinsa®) bij de behandeling van de behandeling van volwassen patiënten met macroglobulinemie van Waldenström (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of voor de eerstelijnsbehandeling voor patië | 14 maart 2022



## Literatuur

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics zanubrutinib. 2021.
2. Wang W and Lin P. Lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenstrom macroglobulinaemia: clinicopathological features and differential diagnosis. *Pathology* 2020; 52: 6-14.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-90.
4. Garcia-Sanz R, Jimenez C, Puig N, et al. Origin of Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016; 29: 136-47.
5. McMaster ML. Familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 146-52.
6. Treon SP, Hunter ZR, Aggarwal A, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2006; 17: 488-94.
7. Treon SP, Tripsas C, Hanzis C, et al. Familial disease predisposition impacts treatment outcome in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12: 433-7.
8. Kyle RA, Therneau TM, Dispenzieri A, et al. Immunoglobulin m monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13: 184-6.
9. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, et al. Waldenström's Macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29: iv41-iv50.
10. Paludo J and Ansell SM. Waldenström macroglobulinemia: Biology, genetics, and therapy. *Blood and Lymphat Cancer* 2016; 6: 49-58.
11. Dinmohamed A, Brink M, Dinnessen M, et al. Morbus Waldenström. <https://iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie/nkr-cijfers/mw>: Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), 2021: pagina's. Geraadpleegd op via <https://iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie/nkr-cijfers/mw>.
12. HOVON Lymfoom werkgroep wWs and Marcroglobulinemie. Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en follow-up van Waldenström's Macroglobulinemie (WM) en IgM gerelateerde ziekten Nederlandse Vereniging voor Hematologie 2020.
13. Buske C, Sadullah S, Kastritis E, et al. Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenström's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. *Lancet Haematol* 2018; 5: e299-e309.
14. Maqbool MG, Tam CS, Morison IM, et al. A practical guide to laboratory investigations at diagnosis and follow up in Waldenstrom macroglobulinaemia: recommendations from the Medical and Scientific Advisory Group, Myeloma Australia, the Pathology Sub-committee of the Lymphoma and Related Diseases Registry and the Australasian Association of Clinical Biochemists Monoclonal Gammopathy Working Group. *Pathology* 2020; 52: 167-78.
15. Dinmohamed A, Brink M, Dinnessen M, et al. Een overzicht op basis van 5 jaar data uit de Nederlandse Kankerregistratie. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), 2021: pagina's. Geraadpleegd op via [https://iknl.nl/getmedia/b28517e6-2145-4bad-97a1-3415e8903cd3/hemato\\_oncologischezorg-in-NL\\_digitaal.pdf](https://iknl.nl/getmedia/b28517e6-2145-4bad-97a1-3415e8903cd3/hemato_oncologischezorg-in-NL_digitaal.pdf).
16. Amaador K, Kersten MJ, Visser O, et al. Primary therapy and relative survival in patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinaemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2018. *Br J Haematol* 2021.

17. Tohidi-Esfahani I, Warden A, Malunis E, et al. Whimsical (waldenström's macroglobulinemia study involving cart-wheel): A global patient-derived data registry mapping treatment and quality of life data. *HemaSphere* 2019; 3: 200-1.
18. SILLC T. La vraie vie. <https://www.sillc-asso.org/>, Association de Soutien et d'Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et la Maladie de Waldenström 2014.
19. Tomkins O, Bomsztyk J, McCarthy H, et al. An analysis from the WM UK rory morrison registry-how does Waldenström's macroglobulinemia affect younger patients? *Blood* 2019; 134.
20. Dren NM, Warwick LE and Bamigbola OA. A cross-sectional study examining the effects of patient information level on healthcare experience in 2 patient populations: extranodal natural killer t-cell lymphoma (ENKTL) and Waldenström macroglobulinemia (WM). *Blood* 2019; 134: 3422-.
21. Bomsztyk J, D'Sa S, McCarthy H, et al. The Rory Morrison Registry: first UK Waldenström's macroglobulinemia registry report. Oxfordshire, UK: Dendrite clinical Systems Ltd, 2018: pagina's. Geraadpleegd op via <https://www.wmuk.org.uk/sites/default/files/2020-01/The%20Rory%20Morrison%20WM%20Registry%20Report%20%281%29%20-%20March%202018.pdf>.
22. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163-70.
23. NKR cijfers - Incidentie, Lymfoplasmacytair lymfoom / Ziekte van Waldenström. Geraadpleegd 07-01-2022. URL: [https://iknl.nl/nkr-cijfers?fs%7Cepidemiologie\\_id=506&fs%7Ctumor\\_id=377&fs%7Cregio\\_id=530&fs%7Cperiode\\_id=546%2C547%2C548%2C549%2C550%2C551%2C552%2C553%2C554%2C555%2C556%2C557%2C558%2C559%2C560%2C561%2C562%2C563%2C564%2C565%2C566%2C567%2C568%2C569%2C570%2C571%2C572%2C573%2C545%2C544%2C543%2C542&fs%7Cgeslacht\\_id=623&fs%7Cleeftijdsgroep\\_id=656&fs%7Cjaren\\_na\\_diagnose\\_id=666&fs%7Ceenheid\\_id=683&cs%7Ctype=line&cs%7CxAxis=periode\\_id&cs%7Cseries=epidemiologie\\_id&ts%7CcrowDimensions=periode\\_id&ts%7CcolumnDimensions=&lang%7Clanguage=nl](https://iknl.nl/nkr-cijfers?fs%7Cepidemiologie_id=506&fs%7Ctumor_id=377&fs%7Cregio_id=530&fs%7Cperiode_id=546%2C547%2C548%2C549%2C550%2C551%2C552%2C553%2C554%2C555%2C556%2C557%2C558%2C559%2C560%2C561%2C562%2C563%2C564%2C565%2C566%2C567%2C568%2C569%2C570%2C571%2C572%2C573%2C545%2C544%2C543%2C542&fs%7Cgeslacht_id=623&fs%7Cleeftijdsgroep_id=656&fs%7Cjaren_na_diagnose_id=666&fs%7Ceenheid_id=683&cs%7Ctype=line&cs%7CxAxis=periode_id&cs%7Cseries=epidemiologie_id&ts%7CcrowDimensions=periode_id&ts%7CcolumnDimensions=&lang%7Clanguage=nl).
24. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics ibrutinib. 2020.
25. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 2013; 160: 171-6.
26. Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020; 136: 2038-50.
27. Dimopoulos M, Sanz RG, Lee HP, et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. *Blood Adv* 2020; 4: 6009-18.
28. Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 2014; 124: 1404-11.
29. HOVON. Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en follow-up van Waldenström's Macroglobulinemie (WM) en IgM gerelateerde ziekten. 2020.
30. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) zanubrutinib. 2021.
31. Tam CS, LeBlond V, Novotny W, et al. A head-to-head Phase III study comparing zanubrutinib versus ibrutinib in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Future Oncol* 2018; 14: 2229-37.



Budgetimpactanalyse van zanubrutinib (Brukinsa®) 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.

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Datum 14 maart 2022  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021031970
Volgnummer	2022000682
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	dhr. A.H. Huisman
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	BeiGene Netherlands B.V.



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—8
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse—9</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie—11</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—13</b>





## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor zanubrutinib (Brukinsa®) 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.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor het Zorginstituut, na advisering door de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een therapeutische gelijke waarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

### 1.1 **Geregistreeerde indicatie**

Zanubrutinib (Brukinsa®) is geregistreerd 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'.<sup>1</sup>

### 1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

WM is de meest voorkomende vorm van lymphoplasmacytisch lymfoom (LPL), waarbij beide termen ook door elkaar gebruikt worden. De behandeling van LPL is gelijk ongeacht of de patiënt WM (WM betreft >95% van het aantal LPL diagnoses) heeft. Patiënten met WM worden op dit moment behandeld met ibrutinib wanneer chemo-immunotherapie niet geschikt is (in de eerste lijn), dit betreft niet-fitte patiënten en patiënten waarbij een snelle respons noodzakelijk is. Daarnaast wordt behandeling met ibrutinib ingezet wanneer patiënten een 'vroege' relapse hebben (binnen 1 jaar).<sup>2</sup> Aangezien zanubrutinib op een gelijke plaats in het behandelalgoritme komt als ibrutinib wordt van deze plaatsbepaling uitgegaan. Meer informatie over het behandelalgoritme is weergegeven in het farmacotherapeutisch rapport.



## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

WM is zeldzaam en vormt ongeveer 3% van alle gediagnosticeerde hematologische maligniteiten van Nederland.<sup>3</sup> De incidentie en prevalentie van WM/LPL in Nederland zijn verkregen van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL).

In 2018 werd WM/LPL vastgesteld bij 348 nieuwe patiënten. Uit voorlopige gegevens blijkt dat er in 2019 en 2020 naar schatting respectievelijk 337 en 310 nieuwe patiënten zijn gediagnosticeerd. Het aantal gediagnosticeerde patiënten (incidentie) lijkt dus ongeveer gelijk te blijven.<sup>4</sup>

Uit interne declaratiedata<sup>5</sup> blijkt dat voor de indicatie: als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met Waldenströms macroglobulinemie (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of als eerstelijnsbehandeling bij patiënten voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is in 2018, 2019, 2020 en 2021 respectievelijk 87, 116, 151 en 141 patiënten behandeld zijn met ibrutinib. De data uit 2021 zijn nog niet compleet. Het Zorginstituut gaat, gezien de gelijkblijvende incidentie, ervan uit dat de cijfers uit 2020 representatief zijn voor de komende jaren.

Het Zorginstituut is niet zeker over het verwachte percentage marktpenetratie. Ziekenhuizen hebben mogelijk prijsafspraken over ibrutinib gemaakt waardoor de voorkeur naar dit middel uit zou kunnen gaan. Omdat er daarnaast meer ervaring is met ibrutinib verwacht het Zorginstituut niet dat de markt zich gelijk zal gaan verdelen tussen zanubrutinib en ibrutinib zoals mogelijk verwacht kan worden op basis van gelijke therapeutische waarde. Het Zorginstituut verwacht een marktpenetratie die geleidelijk oploopt tot een maximale marktpenetratie van 30% in jaar 3 na opname in het pakket.

Normaliter wordt er bij incidentie patiënten gerekend met een instroom halverwege het jaar. Omdat de behandelduur zoals geobserveerd in de registratiestudies langer is dan een half jaar zou het totaal aantal patiënten gelijk zijn aan de incidentie patiënten van het betreffende jaar plus de incidentie patiënten van het jaar ervoor (dan prevalent).<sup>1</sup> Omdat in dit geval is gerekend met declaratiedata (met zowel incidentie als prevalentie patiënten) is dit al meegenomen in het aantal patiënten en hoeft dit niet apart berekend te worden.

Het Zorginstituut verwacht geen (toegenomen) off-label gebruik wanneer zanubrutinib vergoed zal worden.

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met zanubrutinib**

	1	2	3
Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met zanubrutinib	151	151	151
Marktpenetratie	10%	20%	30%
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor zanubrutinib in aanmerking komt</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>

## 2.2 Substitutie

De relevante patiënten worden op dit moment allemaal met ibrutinib behandeld.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

De standaarddosering van zanubrutinib is 320 mg per dag.<sup>1</sup> De AIP van zanubrutinib is €5.282,20 voor 120 tabletten van 80mg. Uitgaande van 4 (320mg/80mg= 4) tabletten per dag komt de prijs per dag uit op €176,07 (€5.282,20/120 \* 4). Een heel jaar behandelen kost €64.262 (365\*€176,07).

De standaarddosering van ibrutinib is 420mg per dag.<sup>6</sup> De AIP van ibrutinib is: €5.282,20 voor 30 tabletten van 420 mg. Uitgaande van 1 tablet per dag komt de prijs per dag uit op €176,07 (€5.282,20/30). De AIP per dag is exact gelijk aan zanubrutinib. Een heel jaar behandelen kost €64.262 (365\*€176,07).

In 2021 werd voor de behandeling van MW met ibrutinib gemiddeld €46.216 per patiënt gedeclareerd.<sup>5</sup> Dit is lager dan de berekende jaarlijkse kosten omdat nieuwe patiënten gemiddeld halverwege het jaar zullen starten, de therapietrouw waarschijnlijk geen 100% is en dosisreducties door bijwerkingen voor een lagere dosering en daarmee prijs zorgen. Ook zouden prijsafspraken over ibrutinib mee kunnen spelen in de lager gedeclareerde prijs. Het Zorginstituut gaat uit van de gedeclareerde kosten per patiënt voor ibrutinib, hierbij wordt aangenomen dat deze, gezien de gelijke prijs per dag, gelijk is voor ibrutinib en zanubrutinib.

In 2021 zijn 151 patiënten met ibrutinib voor WM behandeld waarvoor €6.978.619 gedeclareerd is. Het Zorginstituut gaat er vanuit dat zanubrutinib hier 10, 20 en 30% van gaat overnemen (in jaar 1, 2 en 3 respectievelijk). Dit komt dus neer op 15, 30 en 45 patiënten in jaar 1, 2 en 3, à €46.216 per patiënt.

**Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van zanubrutinib en ibrutinib bij 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.**

	<i>zanubrutinib</i>	<i>ibrutinib</i>
Kosten per patiënt per jaar	€ 46.216,02	€ 46.216,02
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>€ 46.216,02</b>	<b>€ 46.216,02</b>

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het aantal patiënten met WM dat voor ibrutinib/zanubrutinib in aanmerking komt, blijft de komende jaren gelijk.
- De marktpenetratie is 10% in jaar 1, 20% in jaar 2 en 30% in jaar 3.
- De gemiddelde gedeclareerde kosten van ibrutinib zijn ook van toepassing op zanubrutinib.
- Doordat is uitgegaan van het aantal gedeclareerde doses ibrutinib voor deze indicatie wordt een gelijke therapietrouw en dosisintensiteit aangenomen als voor zanubrutinib.

### 3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer zanubrutinib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij 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.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van zanubrutinib aan het behandelarsenaal 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.**

				Besparingen door substitutie ibrutinib	
Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar zanubrutinib	Totale kosten/jaar ibrutinib	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	10%	15	€ 693.240,29	€ 693.240,29	€ 0,00
2	20%	30	€ 1.386.480,57	€ 1.386.480,57	€ 0,00
3	30%	45	€ 2.079.720,86	€ 2.079.720,86	€ 0,00



DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van zanubrutinib (Brukinsa®) 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 | 14 maart 2022

## 4 Conclusie

Het Zorginstituut gaat ervan uit dat 45 patiënten per jaar met zanubrutinib voor deze indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. Dit resulteert in een kostenbeslag van €2,1 miljoen voor zanubrutinib. Toepassing van zanubrutinib (Brukinsa®) bij 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 zal naar verwachting niet gepaard gaan met meerkosten of besparingen.

Omdat ibrutinib al enkele jaren wordt ingezet is het mogelijk dat ziekenhuizen prijsafspraken hebben gemaakt voor ibrutinib. De zorgverzekeraars hebben gezamenlijke afspraken gemaakt over de prijs van ibrutinib voor WM. Het Zorginstituut heeft geen inzicht in deze (mogelijke) afspraken. Alleen wanneer wordt uitgegaan van de gelijke prijs (vanwege de gelijke AIP) voor beide behandelingen verwacht het Zorginstituut geen meerkosten, zanubrutinib zal bij de huidige prijs dus wél tot meerkosten leiden gezien de prijsafspraken voor ibrutinib.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 14 maart 2022.*

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van zanubrutinib (Brukinsa®) 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 | 14 maart 2022

## 5 Referenties

1. SMPC zanubrutinib
2. HOVON Lymfoom werkgroep, w.W.s. and Macroglobulinemie, Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en follow-up van Waldenström's Macroglobulinemie (WM) en IgM gerelateerde ziekten Nederlandse Vereniging voor Hematologie 2020.
3. Dinmohamed, A., et al., Een overzicht op basis van 5 jaar data uit de Nederlandse Kankerregistratie, in Hemato-oncologische zorg in Nederland. 2021, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL).
4. NKR cijfers - Incidentie, Lymfoplasmacytair lymfoom / Ziekte van Waldenström. Geraadpleegd 07-01-2022. URL: [https://iknl.nl/nkr-cijfers?fs%7Cepidemiologie\\_id=506&fs%7Ctumor\\_id=377&fs%7Cregio\\_id=530&fs%7Cperiode\\_id=546%2C547%2C548%2C549%2C550%2C551%2C552%2C553%2C554%2C555%2C556%2C557%2C558%2C559%2C560%2C561%2C562%2C563%2C564%2C565%2C566%2C567%2C568%2C569%2C570%2C571%2C572%2C573%2C545%2C544%2C543%2C542&fs%7Cgeslacht\\_id=623&fs%7Cleeftijdsgroep\\_id=656&fs%7Cjaren\\_na\\_diagnose\\_id=66&fs%7Ceenheid\\_id=683&cs%7Ctype=line&cs%7CxAxis=periode\\_id&cs%7Cseries=epidemiologie\\_id&ts%7CcrowDimensions=periode\\_id&ts%7CcolumnDimensions=&lang%7Clanguage=nl](https://iknl.nl/nkr-cijfers?fs%7Cepidemiologie_id=506&fs%7Ctumor_id=377&fs%7Cregio_id=530&fs%7Cperiode_id=546%2C547%2C548%2C549%2C550%2C551%2C552%2C553%2C554%2C555%2C556%2C557%2C558%2C559%2C560%2C561%2C562%2C563%2C564%2C565%2C566%2C567%2C568%2C569%2C570%2C571%2C572%2C573%2C545%2C544%2C543%2C542&fs%7Cgeslacht_id=623&fs%7Cleeftijdsgroep_id=656&fs%7Cjaren_na_diagnose_id=66&fs%7Ceenheid_id=683&cs%7Ctype=line&cs%7CxAxis=periode_id&cs%7Cseries=epidemiologie_id&ts%7CcrowDimensions=periode_id&ts%7CcolumnDimensions=&lang%7Clanguage=nl)
5. Vektis, Zorginstituut Nederland
6. SMPC ibrutinib