

Standpunt Commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen (CieBAG)

Acalabrutinib in combinatie met bendamustine en rituximab bij niet eerder behandeld mantelcellymfoom (MCL) niet in aanmerking komend voor autologe stamceltransplantatie (ASCT)

Datum 22 april 2026
Kenmerk ZK-1278
Contactpersoon Janneke Boersma

Status
☐ Ter consultatie
☒ Definitief

samenvatting

Acalabrutinib in combinatie met bendamustine en rituximab bij de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandeld mantelcellymfoom (MCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT) voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De mate van vertrouwen in de uitkomst overleving gemeten door de uitkomstmaten OS en PFS zijn gelijk en beide laag. De conclusie over de gunstige effecten van acalabrutinib is derhalve gebaseerd op de OS-data, omdat deze uitkomstmaat geen surrogaat betreft. Er is geen bewijs voor klinisch relevante verbetering van de algehele overleving of kwaliteit van leven. De kans op staken vanwege een ongunstig effect is klinisch relevant vergroot.

Inleiding

In mei 2025 is heeft de EU-marktautorisatie toegekend voor acalabrutinib (een bruto's tyrosinekinaseremmer, BTKi) in combinatie met bendamustine en rituximab bij de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandeld mantelcellymfoom (MCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT). (1)

Richtlijn, PICO, klinische relevantiegrenzen, passend bewijs en aantal patiënten

CieBAG heeft voor de beoordeling van dit dossier het PIG-formulier van de NVvH (2), het PIG-P formulier van Hematon/NFK (3), richtlijnen en documentatie over eerdere duidingen van het Zorginstituut gebruikt. (4,5) In het PIG-formulier werd aangegeven dat de beroepsgroep plaats ziet voor deze combinatiebehandeling met acalabrutinib bij patiënten vanaf 65 jaar met de diagnose MCL. Ook de patiëntenvereniging ziet een plek voor acalabrutinib in de behandeling van patiënten met MCL. Zowel de NVvH als de patiëntenvereniging zijn niet expliciet in de behandellijn waar zij voor patiënten een plek zien en na consultatie geven beide partijen aan geen grote bezwaren te hebben met de 'voldoet niet aan SWP'-conclusie van CieBAG bij niet eerder behandelde MCL-patiënten. Patiënten worden in de tweede lijn ook met een BTKi behandeld, op dit moment is alleen ibrutinib hiervoor beschikbaar en vergoed. Acalabrutinib monotherapie in tweede lijn is op moment van schrijven van dit standpunt in beoordeling bij het Zorginstituut.

PICO

P: patiëntenpopulatie	Patiënten met MCL van 65 jaar en ouder.
I: interventie	Acalabrutinib in combinatie met bendamustine en rituximab

C: vergelijkende behandeling	Behandeling van oudere patiënten bestaat nu uit R-CHOP kuren gevolgd door onderhoudsbehandeling rituximab, of behandeling met R-bendamustine, al dan niet in tweede lijn gevolgd door rituximab onderhoudsbehandeling. Uitkomsten met deze behandelingen: R-CHOP met rituximab onderhoudsbehandeling: mediane OS 7,9 jaar. (MCL elderly studie (6) Dit is de grootste studie bij oudere patiënten. R-CHOP is vergeleken met rituximab-bendamustine bij patiënten met een indolent lymfoom, waarvan een deel een mantelcellymfoom had. Deze studie toonde een gelijke progressie vrije overleving voor beide behandeling. Er was geen verschil in overleving (7). De toxiciteit van rituximab-bendamustine is minder in vergelijking met R-CHOP, met minder neutropenie en infecties. Ook komen sommige patiënten met verminderde hartfunctie niet in aanmerking voor R-CHOP. Rituximab-bendamustine gevolgd door rituximab onderhoud is de standaardarm geweest in een aantal gerandomiseerde studies.
O: relevante uitkomstmaten	Gunstige effecten: • Algehele overleving (OS) • Progressievrije overleving (PFS), indien resultaten op de algehele overleving nog niet beschikbaar zijn of niet matuur genoeg zijn • Kwaliteit van leven (QoL) Ongunstige effecten: • Incidentie ernstige ongunstige effecten • Percentage stakers vanwege ongunstige effecten
Passend bewijs	Uit de door CieBAG gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst (8) komt naar voren dat een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde trial (RCT) gewenst en haalbaar is.

Geldende klinische relevantiegrenzen

Algehele overleving

Consistent met eerdere beoordelingen (9) van het Zorginstituut in de hemato-oncologie is gekozen om PASKWIL-criteria voor de palliatieve behandeling van solide tumoren te hanteren als klinische relevantiegrens (4,5). De uiteindelijk gehanteerde klinische relevantiegrens hangt af van de mediane OS in de controlegroep. In de PICO tabel staat beschreven dat de mediane overleving in de betreffende patiënten meer dan 12 maanden betreft, daarom wordt de volgende klinische relevantiegrens aangehouden:

- Mediane OS >12 maanden: voor de winst op OS geldt een absoluut effect van meer dan 16 weken en een relatief effect van een HR lager dan 0,7, of een toename van 3 jaar OS-winst van $\geq 10\%$ (mits >20% van de patiënten in de interventiegroep na 3 jaar nog in leven is).

Gezien de lange overleving van de patiëntengroep kan het lang duren voordat resultaten op de algehele overleving bekend zijn. Wat in dit verband een rol speelt is dat BTKi's zoals acalabrutinib of ibrutinib na ziekteprogressie (in de tweede lijn) een rol spelen bij de behandeling, waardoor er een vertroebeling van het effect op algehele overleving kan optreden. Dit is relevant als deze cross-over niet in lijn is met de Nederlandse klinische praktijk, echter sluit behandeling in de tweede lijn met een BTKi wel aan bij de Nederlandse klinische praktijk. Indien cross-over er inderdaad voor zorgt dat er geen effect is op algehele overleving, betekent dit dat het voor de overleving niet uitmaakt of behandeling met een BTKi in de eerste of in de tweede lijn wordt gestart. Conform de werkwijze van

Zorginstituut Nederland ('Indien er onvoldoende vertrouwen is in de OS-data, bijvoorbeeld als de OS-data immatuur is, kan er door het Zorginstituut aanvullend gekeken worden naar een surrogaat uitkomstmaat voor overleving.' (10)) kan naar progressievrije overleving (PFS) als surrogaat uitkomstmaat gekeken worden als er meer vertrouwen is in de PFS-data dan in de OS-data.

Ziekteprogressie

Vanwege de relatieve immaturiteit van de OS-gegevens is conform hierboven besproken werkwijze van het Zorginstituut Nederland ook de ziekteprogressie beoordeeld. Consistent met het Zorginstituut in de hematologie is gekozen om de PASKWIL-criteria voor de palliatieve behandeling solide tumoren te hanteren als klinische relevantiegrens (4,5). In de PICO tabel staat beschreven dat de mediane overleving in de betreffende patiënten meer dan 12 maanden betreft, daarom wordt de volgende klinische relevantiegrens aangehouden:

- Mediane OS >12 maanden: voor de winst op PFS geldt een absoluut effect van meer dan 16 weken en een relatief effect van een HR lager dan 0,7.

Kwaliteit van leven

Het Zorginstituut beschouwt kwaliteit van leven als een cruciale uitkomst. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf domeinen (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kanker specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ-C30).

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

Ongunstige effecten

Voor de weging van de ongunstige effecten worden de incidentie van interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten (*treatment-related serious adverse events*) en het percentage stakers wegens ongunstige effecten beschouwd als cruciale uitkomstmaten. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de meest frequent voorkomende (ernstige) ongunstige effecten die kunnen optreden bij acalabrutinib en de vergelijkende behandeling. Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

Aantal patiënten

Naar schatting zijn er nu ongeveer 250 nieuwe patiënten per jaar in NL met MCL. De mediane leeftijd bij diagnose is ongeveer 65-70 jaar. In de studie is acalabrutinib onderzocht bij patiënten van 65 jaar en ouder. Dat zijn in NL ongeveer 125 nieuwe patiënten per jaar.

Bespreking bewijs en weging overige argumenten

CieBAG heeft gezocht naar literatuur binnen de PICO. Hieruit is een RCT geïdentificeerd welke voldoet aan de PICO's. Verder is de EPAR geïncludeerd. De volgende trial is geïdentificeerd:

- ECHO trial (13,14), een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde trial. In deze trial werden patiënten gerandomiseerd tussen acalabrutinib in combinatie met bendamustine en rituximab en placebo in combinatie met bendamustine en rituximab. In deze trial zijn in beide armen 299 patiënten geïncludeerd. Patiënten konden bij progressie acalabrutinib in de tweede lijn krijgen in de placeboarm.
- Daarnaast is een "Supplementary Analysis" ontvangen van de fabrikant met een waarin de follow-up 12 maanden langer is. Dit betreft confidentiële data en kan om deze reden niet meegewogen worden in de huidige beoordeling.

Effect Covid-19 op klinische studie

De studie liep tijdens de Covid-19 pandemie, vanwege mogelijke impact op het primaire eindpunt (PFS) werd het moment van uitlezen uitgesteld met grofweg 10% meer events.

Gunstige effecten (13,14)

Algehele overleving

Er waren 97 events (32,4%) in de acalabrutinib arm en 106 (35,5%) events in de placeboarm. De mediane OS is niet gehaald. De Hazard ratio (HR) was 0,86 (0,65-1,13). Dit effect was niet statistisch significant en niet klinisch relevant.

GRADE-beoordeling (tabel 1):

Risk of Bias: Interimanalyse met 37% informatiefraction, hierdoor groter risico op bias vanwege immature data. Het is niet gedefinieerd wat matuur is. Eenmaal afgewaardeerd.

Inconsistentie: niet afgewaardeerd

Indirect bewijs: niet afgewaardeerd

Onnauwkeurigheid: eenmaal afgewaardeerd vanwege het overschrijden van de klinische relevantiegrens van HR:0,70

Grade-conclusie: Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat acalabrutinib resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op sterfte

Progressievrije overleving

Er waren 110 events (36,8%) in de acalabrutinib arm en 137 (46,8%) events in de placeboarm. De mediane PFS was 66,4 en 49,6 maanden. De Hazard ratio (HR) was 0,73 (0,57-0,94). In de eerste 6 maanden van de studie vielen meer patiënten uit tijdens follow-up (censoring) in de placebo-arm dan in de acalabrutinib-arm (number at risk 243 en 258) terwijl in deze periode de PFS-curves niet uit elkaar liepen. Dit geeft aan dat er mogelijk sprake is van informed censoring. Dit verlaagt het vertrouwen in deze uitkomstmaat.

Het gevonden effect voldoet niet aan de PASKWIL criteria, en is daardoor niet klinisch relevant.

GRADE-beoordeling (tabel 1):

Risk of Bias: niet afgewaardeerd

Inconsistentie: niet afgewaardeerd

Indirect bewijs: Progressievrije overleving (PFS) is beoordeeld als surrogaat uitkomstmaat voor overleving. CieBAG heeft middels een literatuuronderzoek gezocht naar studies waarin de correlatie tussen progressievrije overleving en algehele overleving bij MCL-patiënten is onderzocht. Hieruit zijn geen peer-reviewed studies geïdentificeerd. Wel moet worden benoemd dat de SHINE-trial van ibrutinib bij MCL een effect liet zien op de progressievrije overleving maar niet op de algehele overleving, wel is de algehele overleving nog immatuur in de laatste gepubliceerde update (2022). Omdat een peer-reviewed meta-analyse ontbreekt is eenmaal afgewaardeerd voor indirect bewijs.

Onnauwkeurigheid: 95% BHI komt boven klinische relevantiegrens van 0,70 uit.

Grade-conclusie: "Acalabrutinib heeft mogelijk (bewijs van lage kwaliteit) een klinisch relevant effect op de kans op progressievrije overleving"

Kwaliteit van leven

Deze uitkomstmaat is niet meegenomen in de studie en hierom zijn hier geen gegevens over bekend.

Ongunstige effecten (13,14)

Interventie gerelateerde ongunstige effecten

Het aantal interventie gerelateerde grade 3 of hoger waren 233 (75,1%) patiënten in de acalabrutinib-arm en 220 (74,1%) in de placeboarm. Dit komt neer op een relatief risico (RR) van 1,06 (0,92-1,11). Dit effect is nog statistisch

significant noch klinisch relevant. Er moet worden ongemerkt dat dit slecht het aantal patiënten telt met minimaal een bijwerking, het zegt niet hoe vaak patiënten meerdere malen deze ongunstige effecten ondervonden. Wel lijken de door EMA gedefinieerde bijwerkingen van speciale interesse numeriek vaker voor te komen.

GRADE-beoordeling (tabel 1):

Risk of Bias: niet afgewaardeerd

Inconsistentie: niet afgewaardeerd

Indirect bewijs: niet afgewaardeerd

Onnauwkeurigheid: niet afgewaardeerd

Grade-conclusie: "Acalabrutinib heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de kans op interventie gerelateerde ongunstige effecten"

Stakers vanwege ongunstige effecten

Het aantal stakers vanwege een ongunstig effect waren 150 (50,5%) patiënten in de acalabrutinib-arm en 105 (35,4%) in de placebo-arm. Dit komt neer op een relatief risico (RR) van 1,43 (1,18-1,73). Dit effect is statistisch significant en klinisch relevant.

GRADE-beoordeling (tabel 1):

Risk of Bias: niet afgewaardeerd

Inconsistentie: niet afgewaardeerd

Indirect bewijs: niet afgewaardeerd

Onnauwkeurigheid: eenmaal afgewaardeerd vanwege het overschrijden van de default klinische relevantiegrens van 1,25. afgewaardeerd

Grade-conclusie: "Acalabrutinib resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de kans op staken door ongunstige effecten"

Effectiviteitsargumenten

Gunstige effecten

Omdat zowel het vertrouwen in de algehele overleving als in de progressievrije overleving gelijk is, gaat CieBAG conform werkwijze Zorginstituut Nederland uit van de algehele overleving (15). De mate van vertrouwen in de uitkomst overleving gemeten door de uitkomstmaten OS en PFS zijn beide laag. De conclusie over de gunstige effecten van acalabrutinib is derhalve gebaseerd op de OS-data, omdat deze uitkomstmaat geen surrogaat betreft. Voor de algehele overleving werd nog geen statistisch significant dan wel klinische relevant effect gevonden. De kwaliteit van leven werd geen klinisch relevant effect gevonden. In de studie werd een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd voor PFS en OS waarin patiënten welke aan Covid-19 overleden zijn geëxcludeerd werden, echter het is niet geheel willekeurig welke patiënt uitvalt door sterfte aan Covid-19 (dit hangt namelijk samen met patiënt- en ziektekenmerken en het kan niet uitgesloten worden dat dit samenhangt met de behandeling met acalabrutinib). Omdat dit zou kunnen leiden tot informatieve censoring en potentieel vertekende overlevingsschattingen is lager vertrouwen in deze analyse dan de standaardanalyse en wordt deze niet meegewogen in deze beoordeling. De EMA noemt ook dat deze analyse van beperkte waarde is. (14)

Conclusie: Er is geen bewijs (bewijs van lage kwaliteit) dat acalabrutinib resulteert in een klinisch relevant effect op de kans op sterfte.

Ongunstige effecten

Er werden geen effecten gevonden op de interventie gerelateerde ongunstige effecten. Wel was het aantal stakers ten gevolge van een ongunstig effect statistisch significant en klinisch relevant verhoogd. Het ontbreken van een effect op de ongunstige effecten terwijl er klinische relevant meer stakers zijn lijkt paradoxaal. Er moet worden

ongemerkt dat dit slechts het aantal patiënten telt met minimaal een bijwerking, gezien het grotere aantal stakers is het aannemelijk dat er meer ongunstige effecten optreden.

Conclusie: Acalabrutinib resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de ongunstige effecten.

Conclusie

Er is geen bewijs voor klinisch relevante verbetering van de algehele overleving of kwaliteit van leven. De kans op staken vanwege een ongunstig effect is klinisch relevant vergroot. De mate van vertrouwen in de uitkomst overleving gemeten door de uitkomstmaten OS en PFS zijn gelijk en beide laag. De conclusie over de gunstige effecten van acalabrutinib is derhalve gebaseerd op de OS-data, omdat deze uitkomstmaat geen surrogaat betreft. Hiermee voldoet acalabrutinib in combinatie met bendamustine en rituxumab bij niet eerder behandeld MCL die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT) niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Indien nieuwe data beschikbaar komt zal CieBAG deze opnieuw beoordelen.

Referenties:

1. EMA - Calquence [Internet]. [geciteerd 16 februari 2026]. Beschikbaar op: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/calquence>
2. NVvH. PIG formulier Acalabrutinib + BR. 2025.
3. HEMATON/NFK. PIG-P formulier Acalabrutinib + BR. 2025.
4. NVMO (2025). Over de adviezen (PASKWIL-criteria). [Internet]. Beschikbaar op: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
5. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk 2023 [Internet]. Beschikbaar op: <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>
6. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Geisler CH, Trneny M, e.a. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol*. 20 januari 2020;38(3):248-56. doi:10.1200/JCO.19.01294 PubMed PMID: 31804876.
7. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, e.a. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 6 april 2013;381(9873):1203-10. doi:10.1016/S0140-6736(12)61763-2 PubMed PMID: 23433739.
8. Heymans JM, Kleijnen S, Verstijnen IM. [‘Fitting’ evidence preferable when evaluating effectiveness of interventions]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157(15):A5479. PubMed PMID: 23575289.
9. Zorginstituut Nederland. Advies - pakketadvies glofitamab (Columvi®) en idecabtagene vicleucel (Abecma®) [Internet]. februari 2026. Beschikbaar op: <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2026/02/12/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-glofitamab-columvi-voor-lymfeklierkanker>, <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/05/19/pakketadvies-idecabtagene-vicleucel-abecma-voor-de-behandeling-van-multipel-myeloom>.
10. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport alectinib (Alecensa®) bij de behandeling van ALK-positief stadium IB-IIIa NSCLC met een hoog risico op recidief [Internet]. Beschikbaar op: <https://www.zorginstituutnederland.nl/site/binaries/site-content/collections/documents/2025/10/06/pakketadvies-alectinib-alecensa-voor-niet-kleincellige-longkanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-alectinib-alecensa-voor-niet-kleincellige-longkanker-nscl.pdf>
11. Pickard AS, Neary MP and Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70. via 10.1186/1477-7525-5-70.
12. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality of life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139-44. via 10.1200/JCO.1998.16.1.139.
13. Wang M, Salek D, Belada D, Song Y, Jurczak W, Kahl BS, e.a. Acalabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 10 juli 2025;43(20):2276-84. doi:10.1200/JCO-25-00690 PubMed PMID: 40311141; PubMed Central PMCID: PMC12225732.
14. Acalabrutinib - EPAR [Internet]. Beschikbaar op: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/calquence-h-c-005299-ii-0025-epar-assessment-report_en.pdf
15. Zorginsituut Nederland. Advies - niet vergoeden niraparib-abirateron (Akeega®) voor de behandeling van uitgezaaide prostaatkanker [Internet]. juni 2024. Beschikbaar op: <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2024/06/12/pakketadvies-niraparib-abirateron-akeega-voor-de-behandeling-van-uitgezaaide-prostaatkanker>

Tabel 1: GRADE-beoordeling												
Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Acalabrutinib bendamustine en rituximab	Bendamustine en rituximab	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

PFS

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	110/299 (36.8%)	137/299 (45.8%)	HR 0.73 (0.57 tot 0.94)	97 minder per 1.000 (from 163 minder tot 20 minder)	⊕⊕○○ Laag ^{a, b}	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	-----------------	-----------------	----------------------------	--	------------------------------	----------

OS

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^d	niet gevonden	97/299 (32.4%)	106/299 (35.5%)	HR 0.86 (0.65 tot 1.13)	41 minder per 1.000 (from 107 minder tot 36 meer)	⊕⊕○○ Laag ^{c, d}	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	----------------	-----------------	----------------------------	--	------------------------------	----------

QoL

Niet gemeten												
--------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Graad 3-4 interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	233/299 (77.9%)	220/299 (73.6%)	RR 1.06 (0.97 tot 1.16)	44 meer per 1.000 (from 22 minder tot 118 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	-----------------	-----------------	----------------------------	--	--------------	----------

Stakers vanwege bijwerkingen

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^e	niet gevonden	150/299 (50.2%)	105/299 (35.1%)	RR 1.43 (1.18 tot 1.73)	151 meer per 1.000 (from 63 meer tot 256 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk ^e	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	-----------------	-----------------	----------------------------	---	-------------------------------	----------

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

Explanations

a. Progressievrije overleving (PFS) is beoordeeld als surrogaatuitkomstmaat voor overleving. CieBAG heeft middels een literatuuronderzoek gezocht naar studies waarin de correlatie tussen progressievrije overleving en algehele overleving bij MCL-patiënten is onderzocht. Hieruit zijn geen peer-reviewed studies geïdentificeerd. Er is daarom afgewaardeerd voor indirect bewijs.

b. 95% BHI komt onder klinische relevantiegrens van 0,70 uit.

c. Interimanalyse met 37% informatiefraction, hierdoor groter risico op bias vanwege immature data. Het is niet gedefinieerd wat natuur is.

d. 95% BHI komt onder HR 0,70 uit en boven 1,00.

e. 95%BHI overschrijd klinische relevantiegrens van 1,25