

## Addendum FT-rapport glofitamab (Columvi®)

### Achtergrond

Op 12 februari 2024 besprak de Wetenschappelijke Adviesraad-Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) het bewijs van de registratiehouder voor de effectiviteit van glofitamab bij de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL na 2 of meer lijnen systemische therapie.<sup>1</sup> De WAR-CG vond het bewijs bestaande uit de resultaten van een enkel-armige pivotal studie *'te beperkt, te inconsistent en vooral te onzeker om er een wetenschappelijk verantwoorde uitspraak over te kunnen doen.'* De WAR-CG verzocht het Zorginstituut om de registratiehouder te vragen om beter bewijs en meer solide (klinische) data.<sup>2</sup>

Op 8 april 2024 stelde de WAR-CG definitief vast dat enkel op basis van een indirecte vergelijking met Pola-BR, geen gelijke waarde voor glofitamab vastgesteld kon worden. De volgens de beroepsgroep grote *unmet clinical need* was geen valide reden om van dit standpunt af te wijken. Zeker omdat direct vergelijkend onderzoek mogelijk is bij deze specifieke patiëntenpopulatie<sup>3</sup>, zoals het Zorginstituut benoemde in zijn farmacotherapeutisch (FT) rapport.<sup>4</sup> De WAR-CG waardeerde het dat ook de beroepsgroep<sup>5</sup> tijdens de consultatie had aangegeven dat het beperkte beschikbare bewijs van (te) lage kwaliteit en als zodanig onvoldoende was om glofitamab op te nemen in het verzekerde pakket. Gelet op de grote *unmet clinical need* begreep de WAR-CG het voorstel van de beroepsgroep om toch te bespreken of, en zo ja onder welke voorwaarden, loncastuximab tesirine en glofitamab voor Nederlandse patiënten beschikbaar konden worden gesteld. Het Zorginstituut besprak in dit kader op 15 mei 2024 met hen of bij beoordeling van de NP30179-studieresultaten *met ESMO-MCBS:H criteria* alsnog met voldoende vertrouwen wetenschappelijk verantwoord kon worden vastgesteld dat glofitamab voldeed aan de stand van de wetenschap en praktijk (SWP). Dit bleek wetenschappelijk nog niet verantwoord. Ook de beroepsgroep vond dat daarvoor meer en beter (klinisch) bewijs vereist was, en bevestigde dat dit met uitgebreider direct vergelijkend onderzoek verkregen kon worden. Er liepen bij deze patiëntenpopulatie al enkele grote(re), internationale studies met loncastuximab tesirine en glofitamab; zie onder 'Passend onderzoek'. Beide middelen voldeden dan ook vooralsnog niet aan SWP. Het Zorginstituut adviseerde de minister van VWS op 12 juni 2024 dienovereenkomstig, en publiceerde zijn advies op zijn website. De beroepsgroep werd geïnformeerd dat, én waarom, het in Nederland juridisch niet mogelijk was om deze middelen voorlopig te vergoeden in afwachting van de studieresultaten uit lopende fase 3-studies.

### Aanleiding addendum

De registratiehouder van glofitamab heeft het Zorginstituut op 16 juli 2024 schriftelijk en via email geïnformeerd dat in het op zijn website gepubliceerde FT-rapport informatie ontbrak over door haar tijdens de consultatie ingebracht aanvullend bewijs voor een gelijke waarde met Pola-BR. Dit betrof een door Sehn et al. gepubliceerde subgroepanalyse van de GO29365-registratiestudie met Pola-BR bij patiënten die ten minste 2 eerdere systemische behandelingen hadden gehad (3L+).<sup>6</sup> Op grond van deze informatie zou volgens de registratiehouder mogelijk kunnen worden vastgesteld dat glofitamab wél voldoet aan SWP.

### Subgroepanalyse

In de GO29365-registratiestudie met Pola-BR werd het aantal vorige lijnen behandeling meegenomen in een exploratieve subgroepanalyse 'for exploratory purposes'. Hierin werden

<sup>1</sup> Glofitamab verkreeg per 20 december 2022 een voorwaardelijke handelsvergunning in de Europese Unie.

<sup>2</sup> Notulen WAR-CG 12 februari 2024.

<sup>3</sup> Notulen WAR-CG 8 april 2024.

<sup>4</sup> Farmacotherapeutisch rapport glofitamab (Columvi®) 4 juni 2024,

<sup>5</sup> HOVON Lymfoom Werkgroep

<sup>6</sup> LH Sehn et al., Polatumumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data, *Blood Advances* 2022; 6(2):533-543.

alle patiënten gepoold die Pola-BR hadden ontvangen; zowel in de run-in, de gerandomiseerde studie, als in het enkelarmige extensiecohort. Bij patiënten die Pola-BR eerder in hun behandeling kregen werden hogere responspercentages en een langere mediane PFS en OS gezien dan bij patiënten die Pola-BR in een latere lijn kregen. Bij patiënten die Pola-BR als 2L-behandeling kregen was de mediane PFS 11,5 maanden en de mediane OS 18,4 maanden. Wanneer Pola-BR vanaf de derde lijn (3L+) werd gegeven, was dit respectievelijk 6,1 (95% BI: 4,5 – 8,0) en 9,5 (95% BI: 7,6 – 14,2) maanden. Volgens de registratiehouder van glofitamab kwam deze subgroep beter overeen met de NP30179-studiepopulatie en was deze daarmee relevant voor de indirecte vergelijking. De mediane PFS in de NP30179-populatie was 4,9 maanden (95% BI: 3,4 – 8,1), de mediane OS 11,5 maanden (95% BI: 7,9 – 15,7). Deze waren dus vergelijkbaar met de mediane PFS en OS van Pola-BR in 3L+. Daarnaast overlapt de 95% BI's van Pola-BR 3L+ en glofitamab. Volgens de registratiehouder van glofitamab was dit voldoende bewijs dat de overleving op beide middelen vergelijkbaar is.

Op 8 juli 2024 heeft de WAR-CG op verzoek van de registratiehouder van loncastuximab tesirine (Zynlonta®) deze subgroepanalyse voor dit geneesmiddel besproken. Daarbij werd vastgesteld dat deze exploratieve subgroepanalyse met data uit de registratiestudie met Pola-BR op zich niet als '*beter bewijs en meer (solide) klinische data*' voor loncastuximab tesirine beschouwd kon worden. De effectiviteit van loncastuximab tesirine kon nog altijd alleen beoordeeld worden met data uit de open-label, enkelarmige fase 2-studie. De WAR-CG had op 12 februari én op 8 april 2024 reeds geconcludeerd dat deze studie op zich al onvoldoende bewijs vormde om voor loncastuximab tesirine wetenschappelijk verantwoord SWP te kunnen vaststellen. De WAR-CG stelde tevens vast dat de indirecte vergelijking met Pola-BR niet gepubliceerd was in een *peer-reviewed* wetenschappelijk artikel. Gebruik van Pola-BR data uit de exploratieve subgroepanalyse van Sehn et al.<sup>5</sup> in de indirecte vergelijking met loncastuximab tesirine leverde ook geen beter bewijs op maar juist bewijs van nog lagere (methodologische) kwaliteit. De WAR-CG bleef derhalve van mening dat op grond van de zeer beperkte hoeveelheid klinische data (voor loncastuximab tesirine) en de methodologische gebreken van de indirecte vergelijking tussen loncastuximab tesirine en Pola-BR niet met voldoende vertrouwen wetenschappelijk verantwoord een gelijke waarde voor deze middelen kan worden vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de notulen van deze bespreking op 26 september op zijn website gepubliceerd.

Volgens het Zorginstituut is het verzoek van Roche betreffende de bovenstaande indirecte vergelijking van glofitamab met data voor Pola-BR bij patiënten die ten minste 2 eerdere systemische behandelingen hadden gehad (3L+) uit een door Sehn et al. gepubliceerde subgroepanalyse van de GO29365-registratiestudie qua inhoud en strekking identiek aan het verzoek van de registratiehouder van loncastuximab tesirine. Het Zorginstituut acht het dan ook wetenschappelijk verantwoord de bovenstaande uitkomst van de WAR-CG bespreking van dat verzoek ook van toepassing te brengen op het verzoek van Roche voor glofitamab. Op grond van de zeer beperkte hoeveelheid klinische data en de methodologische gebreken van de indirecte vergelijking tussen glofitamab en Pola-BR kan niet met voldoende vertrouwen wetenschappelijk verantwoord een gelijke waarde voor deze middelen worden vastgesteld

### **Passend onderzoek**

Hoewel de populatie patiënten met 3L+ R/R DLBCL relatief klein is, lopen er momenteel wel direct vergelijkende studies met patiënten met 2L+ R/R DLBCL. Loncastuximab tesirine in combinatie met rituximab (Lonca-R) wordt in de LOTIS-5 fase 3-studie direct vergeleken met R-GemOx bij 350 patiënten met 2L+ R/R DLBCL.<sup>7</sup> In de STARGLO fase 3-RCT studie wordt glofitamab in combinatie met GemOx direct vergeleken met R-GemOX bij 274 patiënten met R/R DLBCL die ten minste één eerdere lijn therapie hebben gehad en niet in aanmerking komen voor autologe SCT, of die ten minste twee eerdere lijnen therapie hebben gehad.<sup>8</sup> Ook epcoritamab wordt in een fase 3-studie (GCT3013-05) direct vergeleken met *standard of care*

<sup>7</sup> Zie Samenvatting van Productkenmerken (SmPC), p. 19

<sup>8</sup> Zie Samenvatting van Productkenmerken (SmPC), p. 26

(SOC) bij patiënten met 2L+ R/R DLBCL. SOC (gekozen door de onderzoeker) kan hierbij BR of R-GemOx.<sup>9</sup> In een andere fase 3-studie (NCT05409066) wordt epcoritamab onderzocht bij 520 patiënten met R/R Folliculair Lymfoom.<sup>10</sup>

Hoewel deze studies zich niet beperken tot patiënten met 3L+ R/R DLBCL, vormen zij voor het Zorginstituut overtuigend bewijs dat het in de praktijk mogelijk is om in deze populatie meer en vooral beter klinisch onderzoek uit te voeren dat leidt tot zowel méér bewijs als bewijs van hoogstwaarschijnlijk hogere kwaliteit. De STARGLO fase 3-RCT-studie met glofitamab zou eind 2024 het door de WAR-CG voor vaststelling van SWP noodzakelijk geachte (klinisch) bewijs kunnen opleveren.<sup>8, 11</sup> Dit zou voor loncastuximab tesirine op grond van de resultaten van de LOTIS-5 fase 3-studie reeds eind 2025 haalbaar zijn.<sup>7</sup>

### Discussie & conclusie

Ook als de exploratieve subgroepanalyse in het FT-rapport wordt meegenomen, verandert dit de conclusie daarvan niet. Glofitamab voldoet op grond van de nu beschikbare fase 2-data niet aan SWP. De lopende fase 3-studies bevestigen niet alleen de observatie van het Zorginstituut, gesteund door de WAR-CG, dat direct vergelijkend onderzoek mogelijk is bij patiënten met R/R DLBCL maar ook dat dit op termijn meer en hoogstwaarschijnlijk beter bewijs oplevert om de effectiviteit van glofitamab met voldoende vertrouwen wetenschappelijk verantwoord te kunnen vaststellen. Nu uit recent gepubliceerd onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek is gebleken dat veel oncolytica die onlangs (1995 – 2020) zijn goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) in de klinische praktijk vaak geen duidelijke bewezen toegevoegde waarde hebben wat betreft algehele overleving, is dit voor het Zorginstituut een belangrijke overweging. Dit gold met name voor oncolytica die op grond van resultaten uit open label, enkelarmige studies werden vergoed na markttoelating via voorwaardelijke of speciale 'snelle' toelatingsprocedures.<sup>12</sup> Deze bevindingen komen overeen met resultaten uit vergelijkbaar Amerikaans onderzoek naar de toegevoegde waarde van oncolytica 5 jaar na hun versnelde toelating tot de Amerikaanse markt.<sup>13</sup> De uitkomsten van deze onderzoeken ondersteunen de redelijkheid van het beleid van het Zorginstituut om voor toelating van nieuwe geneesmiddelen tot het verzekerde pakket solide wetenschappelijk bewijs (data) centraal te stellen bij de beoordeling of zij voldoen aan SWP om te borgen dat publiek geld maatschappelijk verantwoord besteed wordt.

---

<sup>9</sup> Zie Samenvatting van Productkenmerken (SmPC), p. 49/50

<sup>10</sup> Zie <https://www.onclive.com/view/epcore-fl-1-phase-3-trial-of-subcutaneous-epcoritamab-with-rituximab-and-lenalidomide-vs-r2-alone-in-relapsed-or-refractory-follicular-lymphoma> (geraadpleegd op 29 juli 2024)

<sup>11</sup> <https://www.ntvh.nl/overlevingsvoordeel-door-glofitamab-in-fase-iii-starglo-studie-bij-diffuus-grootcellig-b-cellymfoom/> (geraadpleegd op 16 september 2024)

<sup>12</sup> Respectievelijk 'conditional marketing authorisation' (CMA) en 'authorisation under exceptional circumstances (AEC)'. Zie F Brinkhuis et al., Added benefit and revenues of oncology drugs approved by the European Medicines Agency between 1995 and 2020: retrospective cohort study, *BMJ* 2024;384:e077391; zie ook F Brinkhuis et al., High cost oncology drugs without proof of added benefit are burdening health systems, *BMJ* 2024;384:q511.

<sup>13</sup> 'Most cancer drugs granted accelerated approval did not demonstrate benefit in overall survival or quality of life within 5 years of accelerated approval'. Zie ITT Liu et al., Clinical Benefit and Regulatory Outcomes of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval, *JAMA* 2024;331(17):1471-1479.