



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2024021702

Datum 12 juni 2024
Betreft Pakketadvies glofitamab (Columvi®)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
K. Watson
warcg@zinl.nl

Onze referentie
2024021702

Geachte mevrouw Dijkstra,

Hierbij ontvangt u het pakketadvies betreffende glofitamab (Columvi®) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van glofitamab in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

Geregistreerde indicatie

Glofitamab is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen.

Claim registratiehouder

Glofitamab heeft voor de behandeling van patiënten met R/R DLBCL die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen en voorbehandeld zijn met een éénmalige dosering obinutuzumab een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van behandeling met polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine-rituximab (Pola-BR).

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om glofitamab niet op te nemen in het verzekerde pakket voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen. De totstandkoming van dit pakketadvies wordt hieronder nader toegelicht.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria¹, effectiviteit²,

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. In dit kader zijn ook belanghebbende partijen daarover geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
12 juni 2024

Onze referentie
2024021702

Aangezien glofitamab bij de genoemde indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is een integrale weging van de vier pakketcriteria en advisering door de Adviescommissie Pakket (ACP) niet aan de orde.

Integrale weging pakketcriteria

Stand van de wetenschap en praktijk

DLBCL is een vorm van lymfklierkanker en behoort tot de groep van de non-Hodgkin lymfomen. De standaard eerstelijnsbehandeling van DLBCL bestaat uit immunochemotherapie met een R-CHOP schema bestaande uit rituximab in combinatie met respectievelijk cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine (**Oncovin®**) en prednis(ol)on. De behandeling in de tweede en derde lijn is (mede) afhankelijk van de leeftijd en fitheid van patiënten, en kan bestaan uit (een combinatie) van chemotherapie, bestraling, stamceltransplantatie of CAR-T-celtherapie. Als zij niet voor stamceltherapie of CAR-T-celtherapie in aanmerking komen, kunnen zij sinds 2021 behandeld worden met de combinatie van **polatuzumab vedotin** met **bendamustine** en **rituximab** (Pola-BR; Polivy®).

Glofitamab is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL, die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen. De effectiviteit en veiligheid zijn in een enkelarmige, open-label, multicenter fase-I/II-studie (NPO30179) onderzocht. Daarin werden patiënten van ≥ 18 jaar met R/R DLBCL, die eerder tenminste twee systemische behandelingen hadden gekregen, behandeld met monotherapie glofitamab. Er is geen direct vergelijkend onderzoek uitgevoerd met Pola-BR. De registratiehouder heeft glofitamab en Pola-BR daarom indirect vergeleken. De uitkomst is niet gepubliceerd. Het Zorginstituut heeft daarom zelf een naïeve indirecte vergelijking gemaakt. Ik verwijs u naar het farmacotherapeutisch rapport voor de details, en beperk me in deze brief tot de hoofdconclusies.

Bij de interim-analyse, die het uitgangspunt was voor de SmPC, was de algehele overleving (OS) bij met glofitamab behandelde patiënten 11,5 maanden (95% BI; 7,9 – 15,7) na een follow-up duur van 12,6 maanden. Bij Pola-BR was dit 12,4 maanden (95% BI; 9,0 – 32,0) na een follow-up duur van 48 maanden. De progressievrije overleving (PFS) was 4,9 maanden bij glofitamab en 9,2 maanden bij Pola-BR. Er kon geen uitspraak gedaan worden over het onderling verschil in effect op kwaliteit van leven.

In februari 2023 concludeerde het Zorginstituut dat het geneesmiddel Minjuvi® [tafasitamab (TAFa) in combinatie met lenalidomide (LEN), TAFa-LEN] bij patiënten met R/R DLBCL een therapeutisch gelijke waarde heeft met Pola-BR. In

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

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

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

de naïeve indirecte vergelijking met Pola-BR bestonden bij TAFALLEN vergelijkbare onzekerheden over het bewijs voor de effectiviteit als nu bij glofitamab. De algehele overleving (OS) was bij TAFALLEN met 33,5 maanden echter dermate hoog, dat het Zorginstituut een gelijke waarde met Pola-BR kon concluderen. De algehele overleving (OS) is bij glofitamab daarentegen niet alleen aanzienlijk lager dan die van TAFALLEN, maar ook lager dan die van Pola-BR. Het Zorginstituut kan op grond van de beschikbare data en de methodologische gebreken van deze indirecte vergelijking tussen glofitamab en Pola-BR niet met voldoende vertrouwen concluderen dat deze middelen een gelijke waarde hebben. Glofitamab voldoet bij volwassen patiënten met R/R DLBCL, die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen, daarom niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Hierbij is niet onbelangrijk dat de beroepsgroep in de consultatie deze conclusie heeft onderschreven.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
12 juni 2024

Onze referentie
2024021702

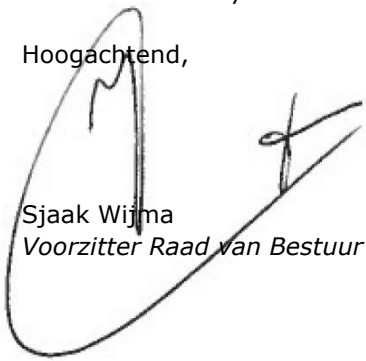
Budgetimpact

Omdat glofitamab niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk is geen budgetimpactanalyse uitgevoerd.

Conclusie

Het Zorginstituut adviseert u om glofitamab niet op te nemen in het verzekerde pakket voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL, die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Farmacotherapeutisch rapport glofitamab (Columvi®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidief/refractair grootcellig B-celmyeloom die ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | 4 juni 2024

Colofon

Zaaknummer	2023029422
Volgnummer	2024000758
	Contactpersoon: mr. drs. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad, Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	mw. J. (Jet) Scheffers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	7
1	Inleiding	9
1.1	Aanleiding	9
1.2	Achtergronden	10
1.2.1	Aandoening	10
1.2.2	Symptomen en ernst	11
1.2.3	Prevalentie en incidentie	12
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	12
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	14
2.1	Vraagstelling	14
2.1.1	PICO	14
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	14
2.2	Zoekstrategie	15
2.3	Selectiecriteria	15
3	Resultaten	16
3.1	Resultaten literatuursearch	16
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	16
3.3	Gunstige effecten interventie	18
3.3.1	Overige overwegingen	19
3.4	Ongunstige effecten	20
3.4.1	Overige overwegingen	22
3.5	Ervaring	22
3.6	Toepasbaarheid	22
3.7	Gebruiksgemak	24
4	Eindbeoordeling	26
4.1	Bespreking relevante aspecten	26
4.2	Eindconclusie	27
5	Farmacotherapeutisch Kompas	28
5.1	Oud advies	28
5.2	Nieuw advies	28
	Bijlage 1: Zoekstrategie	29
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	30
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	32
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	33
	Bijlage 5: Baselinetabel	34
	Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	35

Bijlage 7: GRADE evidence-profiel

38

Literatuur

44

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
aaIPI	Age-adjusted International Prognostic Index
ASCT	Autologe stamceltransplantatie
axi-cel	Axicabtagene ciloleucel
BEAM	Carmustine, etoposide, cytarabine, melfalan
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BR	Bendamustine, rituximab
CAR	Chimere antigeenreceptor
CR	Complete respons
CRS	Cytokine release syndrome
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DLBCL	Diffuus grootcellig B-cellymfoom
DOR	Duur van respons
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ C30	European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPAR	European public assessment report
EQ-5D	EuroQoL 5-Dimension questionnaire
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-LYM	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HGBL	Hooggradig B-cellymfoom
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland
HR	Hazard ratio
IPI	International Prognostic Index
IRC	Onafhankelijke beoordelingscommissie (independent review committee)
IRR	Infusiegerelateerde reactie
ITC	Indirect treatment comparison
IV	Intraveneus
LDH	Lactaatdehydrogenase
MCBS:H	Magnitude of Clinical Benefit Scale for Haematological Malignancies
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Not otherwise specified
OS	Algehele overleving (overall survival)
ORR	Algeheel responspercentage
PET-CT	Positronemissietomografie-computertomografie
PN	Perifere neuropathie
PFS	Progressievrije overleving (progression free survival)
Pola	Polatuzumab vedotin
PRO	Patiënt-reported outcomes
PSA	Propensity score analysis

R-CHOP	Rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine, prednis(ol)on
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
R-GemOx	Rituxumab, gemcitabine, oxaliplatin
R-Lena	Rituximab, lenalidomide
R-PECC	Rituximab, lomustine, etoposide, chloorambucil, prednisolon
R/R	Recidiverend/refractair
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SCT	Stamceltransplantatie
tisa-cel	Tisagenlecleucel
ULN	Upper limit of normal
WHO	World Health Organization
WHO-PS	World Health Organization performance score

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van glofitamab (Columvi®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidief/refractair grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen. Glofitamab is daarbij vergeleken met polatuzumab in combinatie met bendamustine en rituximab (Pola-BR) 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 en veiligheid van glofitamab zijn onderzocht in de enkelarmige, open-label, multicenter fase-I/II-NP30179-studie. In deze studie werden patiënten van ≥ 18 jaar met R/R DLBCL, die tenminste 2 eerdere systemische behandelingen hadden gekregen, behandeld met monotherapie glofitamab. Alle patiënten werden voorbehandeld met obinutuzumab om het risico op cytokine release syndrome (CRS) te verminderen. Aangezien er geen directe vergelijking tussen glofitamab en Pola-BR is uitgevoerd, is in dit rapport een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen de NP30179 en GO29365, de studie waarin Pola-BR wordt vergeleken met BR in patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (SCT). De registratiehouder heeft een ITC uitgevoerd, maar deze is niet gepubliceerd en daarom alleen meegenomen als aanvullend bewijs.

De populaties in de 2 studies verschillen van elkaar. In NP30179 hebben patiënten meer voorgaande behandelingen gehad dan in GO29365. Ook zijn in NP30179 patiënten met hoogrisico HGBL geïncludeerd. De patiënten in NP30179 hebben over het algemeen een slechtere prognose dan de patiënten in GO29365.

De mediane OS bij patiënten die behandeld werden met glofitamab was 11,5 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]; 7,9 – 15,7) bij een mediane follow-upduur van 12,6 maanden. Bij Pola-BR was dit 12,4 maanden (95% BI; 9,0 – 32,0) bij een mediane follow-upduur van 48 maanden. De mediane PFS was 4,9 maanden bij glofitamab en 9,2 maanden bij Pola-BR. Wegens het bewijs van lage kwaliteit is het effect van glofitamab ten opzichte van Pola-BR zeer onzeker. Er is geen uitspraak te doen over het verschil in effect op de kwaliteit van leven tussen de 2 middelen. Het effect van glofitamab ten opzichte van Pola-BR op de interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten en het aantal stakers wegens interventiegerelateerde ongunstige effecten is zeer onzeker. Bij behandeling met glofitamab bestaat er een risico op het optreden van het goed te behandelen *cytokine release syndrome* (CRS) en bij Pola-BR op het optreden van perifere neuropathie.

Het Zorginstituut houdt een scherp beleid aan met betrekking tot de beoordeling van data die berusten op enkelarmige studies. Deze data moeten klinisch overtuigend genoeg zijn om een gelijke waarde te concluderen op basis van een naïeve indirecte vergelijking. In februari 2023 concludeerde het Zorginstituut dat het geneesmiddel Minjuvi® [tafasitamab (TAFa) in combinatie met lenalidomide (LEN); TAFa-LEN] bij patiënten met R/R DLBCL een therapeutisch gelijke waarde heeft met Pola-BR. In de indirecte vergelijking met Pola-BR bestonden bij TAFa-LEN vergelijkbare onzekerheden over het bewijs voor de effectiviteit als nu bij glofitamab. De algehele overleving (OS) was bij TAFa-LEN met 33,5 maanden echter dermate hoog, dat het Zorginstituut een gelijke waarde met Pola-BR kon concluderen. De algehele overleving is bij glofitamab daarentegen niet alleen aanzienlijk lager dan die van TAFa-LEN, maar ook lager dan die van Pola-BR. Het Zorginstituut kan nu op grond van de beschikbare data en de methodologische gebreken van de indirecte vergelijking tussen glofitamab en Pola-BR niet met voldoende vertrouwen concluderen dat deze middelen een gelijke waarde hebben. Glofitamab voldoet bij volwassen patiënten met R/R DLBCL die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen, daarom niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Hierbij is niet onbelangrijk dat de beroepsgroep deze conclusie in de consultatie heeft onderschreven

Het Zorginstituut concludeert daarom dat glofitamab bij volwassen patiënten met R/R DLBCL, die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen, niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 8 april 2024.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van glofitamab bij de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die tenminste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam^[1]: glofitamab (Columvi®)

Toedieningsvorm^[1]

2,5 mg en 10 mg concentratie voor oplossing voor infusie

Geregistreerde indicatie^[1]

Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die tenminste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen.

Claim van de registratiehouder

Glofitamab heeft voor de behandeling van patiënten met R/R DLBCL die tenminste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen en voorbehandeld zijn met een éénmalige dosering obinutuzumab een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van behandeling met polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine-rituximab (Pola-BR).

Doseringsadvies^[1]

Obinutuzumab werd toegediend als een intraveneuze infusie van 50 mg/uur. De infusiesnelheid werd elke 30 minuten verhoogd in stappen van 50 mg/uur tot een maximum van 400 mg/uur.

Premedicatie en profylaxe

Alle patiënten in de registratiestudie van glofitamab (onderzoek NP30179) ontvingen een enkelvoudige dosis van 1000 mg obinutuzumab als voorbehandeling op dag 1 van cyclus 1 (7 dagen vóór de start van de behandeling met glofitamab) om het aantal circulerende en lymfoïde B-cellen te verlagen.

Voorafgaand aan de glofitamab-infusie worden patiënten behandeld met een intraveneus glucocorticoïd, een oraal analgeticum/antipyreticum (bijvoorbeeld paracetamol), en een antihistaminicum (bijvoorbeeld difenhydramine) als profylaxe tegen cytokine release syndroom (CRS).

Dosering

Om het risico op CRS te verminderen moet glofitamab worden toegediend volgens een dosis-opbouwschema tot de aanbevolen dosis van 30 mg, nadat de voorbehandeling met obinutuzumab op dag 1 van cyclus 1 is voltooid (**Tabel 1**). Behandeling met glofitamab wordt aanbevolen gedurende maximaal 12 cycli of tot ziekteprogressie of onbehandelbare toxiciteit. Elke cyclus duurt 21 dagen.

Tabel 1. Doseringsschema glofitamab monotherapie bij patiënten met R/R DLBCL

Behandelcyclus	Dag	Dosis glofitamab (mg)	Duur infusie (uur)
Cyclus 1 (voorbehandeling en opbouw doseringsschema)	1	Voorbehandeling met obinutuzumab	
	8	2,5	4 uur ¹
	15	10	
Cyclus 2	1	30	2 uur ²
Cyclus 3 tot 12	1	30	

¹Bij patiënten, die CRS ondervonden bij hun vorige dosis glofitamab, kan de duur van de infusie worden verlengd naar maximaal 8 uur.

²Naar het oordeel van de behandelend arts, als de vorige infusie goed werd verdragen. Als de patiënt CRS ondervond bij een eerdere dosis, moet een infusieduur van 4 uur worden aangehouden.

Samenstelling^[1]

Glofitamab is een gehumaniseerd anti-CD20/anti-CD3 bispecifiek monoklonaal antilichaam geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster door middel van recombinant-DNA-technologie.

Columvi® 2,5 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon van 2,5 ml concentraat bevat 2,5 mg glofitamab in een concentratie van 1 mg/ml.

Columvi® 10 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon van 10 ml concentraat bevat 10 mg glofitamab in een concentratie van 1 mg/ml.

Werkingsmechanisme^[1]

Glofitamab is een bispecifiek monoklonaal antilichaam dat bivalent bindt aan CD20 dat tot expressie wordt gebracht op het oppervlak van B-cellen en dat monovalent bindt aan CD3 in het T-celreceptorcomplex dat tot expressie wordt gebracht op het oppervlak van T-cellen. Door gelijktijdige binding aan CD20 op de B-cel en CD3 op de T-cel medieert glofitamab de vorming van een immunologische synaps met daaropvolgend T-celactivatie en -proliferatie, secretie van cytokinen en vrijkomen van cytolytische eiwitten die leiden tot lysis van B-cellen die CD20 tot expressie brengen.

Bijzonderheden^[2]:

Op 15 oktober 2021 kreeg glofitamab weesgeneesmiddelstatus toegekend voor de behandeling van R/R DLBCL.

Op 7 juli 2023 verleende de Europese Commissie glofitamab *Conditional Marketing Authorisation* onder de volgende voorwaarden:

- De registratiehouder zal het bijgewerkte klinische studierapport opleveren met een minimale follow-upduur van 2 jaar vanaf het einde van de behandeling van de laatste patiënt, die deelnam aan de primaire veiligheidspopulatie van studie NP30179.
 - Om aanvullend bewijs te leveren voor de werkzaamheid en veiligheid van glofitamab bij DLBCL zal de registratiehouder de resultaten indienen van een lopend *open-label*, multicenter, gerandomiseerd fase-III-onderzoek (GO41944) naar de werkzaamheid en veiligheid van glofitamab in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine versus rituximab in combinatie met gemcitabine en oxaliplatine bij patiënten met R/R DLBCL vanaf de tweede lijn.
-

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) is een vorm van lymfeklierkanker. DLBCL valt onder de agressieve non-hodgkinlymfomen. Het is daarvan de meest voorkomende vorm (30-40%), en heeft een zeer diverse pathofysiologie. Hoewel DLBCL meestal in de lymfeklieren begint, kan het ook op andere plaatsen ontstaan, zoals in de darmen, botten of hersenen. De verspreiding kan zowel via de lymfevaten als via het bloed verlopen. Daardoor kunnen grote lymfeklieren op afstand van elkaar aangedaan zijn. De classificatie van de World Health Organization (WHO) uit

2016 onderscheidt verschillende types van DLBCL, waarbij DLBCL NOS (not otherwise specified) het meest voorkomt.^[3, 4]

De oorzaak van het ontstaan van DLBCL is meestal onbekend. Mogelijke risicofactoren voor het ontstaan daarvan zijn een familiegeschiedenis van lymfoom, auto-immuunziekte, virale infecties, hoge body mass index, en blootstelling aan chemische stoffen. Virale infecties, die het risico op DLBCL kunnen verhogen, zijn het humaan immunodeficiëntievirus, Epstein-Barr-virus, hepatitis C-virus, en humaan herpesvirus-8.^[5, 6]

1.2.2 *Symptomen en ernst*

Symptomen

De eerste symptomen van DLBCL betreffen meestal één of meerdere opgezette lymfeklieren in de hals, oksels, of liezen. De symptomen hangen grotendeels samen met de lokalisatie van de afwijking, zoals bijvoorbeeld buikpijn (bij aangetast weefsel in de milt, maag of buik) of benauwdheid (aangetast weefsel rondom de longen). Ook kunnen gebrek aan eetlust, zware of aanhoudende vermoeidheid, jeuk over het hele lichaam, verwardheid, huidafwijkingen, en een toename aan infecties voorkomen.^[7] Serumlactaatdehydrogenase (LDH) en beta-2-microglobuline zijn vaak verhoogd. Bij ongeveer 30% van de patiënten met DLBCL doet zich tenminste één ziektegerelateerd B-symptoom voor.^[8] Ziektegerelateerde B-symptomen betreffen een gewichtsreductie van >10% binnen 6 maanden, koorts boven de 38°C, en nachtelijk zweten.^[9]

Ernst

De 5-jaarsoverleving van patiënten met DLBCL varieert van ruim 40% tot bijna 80%, afhankelijk van risicofactoren zoals leeftijd en stadiering. Ondanks dat het merendeel van de patiënten geneest, is 10-15% van de DLBCL-patiënten primair refractair en zal 20-30% recidiveren.^[6] Refractaire ziekte wordt gekenmerkt door ziekteprogressie of geen respons bij behandeling. Recidiveren betekent het opnieuw optreden van laesies na eerder gedocumenteerde respons op behandeling. Voor patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (SCT) (of recidiveren na autologe SCT) is de mediane overleving 6-12 maanden.^[3] De kwaliteit van leven bij deze patiënten is waarschijnlijk laag: een onderzoek schatte de utiliteit op ongeveer 0,3.^[10]

De stadiëring van DLBCL is gebaseerd op de Ann Arbor-classificatie en/of de Lugano-classificatie.^[6, 11] De stadia zijn gebaseerd op de graad van verspreiding van de ziekte door het lichaam, waaronder in de lymfeklieren en aangetaste organen, waarbij de ziekte zich bij stadium I beperkt tot één lymfekliergebied of orgaan en waarbij er bij stadium IV sprake is van diffuse verspreiding tot organen die niet tot de lymfeklieren behoren.^[3]

Voor prognostische doeleinden wordt de stadiëring aangevuld met een risicoscore voor de patiënt door een optelsom te maken van ongunstige factoren, de zogenaamde IPI (International Prognostic Index) en aaIPI (age-adjusted International Prognostic Index); zie **Tabel 2**.^[3]

Tabel 2. Prognostische factoren en risicoclassificaties DLBCL^[3]

Prognostisch ongunstige factoren	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd > 60 jaar • LDH > 1 x normaal • Performance status ≥ 2 • Stadium III of IV • > 1 extranodale lokalisatie
IPI	
Laag risico	0 of 1 risicofactor
Laag intermediair risico	2 risicofactoren
Hoog intermediair risico	3 risicofactoren
Hoog risico	4 of 5 risicofactoren
Age-adjusted IPI (aaIPI); Geen punten voor extranodale localisaties; leeftijd vervalt	

Laag risico	Geen risicofactor
Laag intermediair risico	1 risicofactor
Hoog intermediair risico	2 risicofactoren
Hoog risico	3 risicofactoren

aaIPI, age-adjusted International Prognostic Index; IPI, International Prognostic Index; LDH, lactaatdehydrogenase

De Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-score, ook wel WHO performance score (WHO-PS) genoemd, wordt gebruikt om op een schaal van 0 tot 4 aan te geven hoe het dagelijks functioneren is van een patiënt met kanker^[12]:

- WHO 0: Normale activiteit, volop actief, min of meer zoals voor de ziekte.
- WHO 1: Symptomatisch, maar ambulant; in staat lichte werkzaamheden uit te voeren.
- WHO 2: Meer dan 50% van de tijd overdag ambulant, kan voor zichzelf zorgen. Niet in staat te werken.
- WHO 3: Meer dan 50% van de tijd overdag in bed of stoel; kan beperkt voor zichzelf zorgen.
- WHO 4: Volledig ziek. Kan niet voor zichzelf zorgen. Volledig bedlegerig of zit gehele dag in stoel.

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Het Zorginstituut gaat uit van een incidentie van 1500 diagnoses DLBCL per jaar^[13]. Volgens het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) komt DLBCL vaker voor bij mannen (57%) dan bij vrouwen (43%). Bijna 65% van de patiënten is ouder dan 65 jaar bij diagnose. De mediane leeftijd bij diagnose is 70 jaar. DLBCL wordt het vaakst gediagnosticeerd bij patiënten tussen 65 en 79 jaar.

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De standaardbehandeling voor volwassen patiënten met R/R DLBCL wordt beschreven in de Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkinlymfoom van de stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) uit 2021.^[3]

De standaard eerstelijnsbehandeling bestaat uit immuno-chemotherapie met een R-CHOP-schema [rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine (**Oncovin**®), prednis(ol)on] afhankelijk van de leeftijd, de IPI-risicogroep en co-morbiditeiten. De aanbevolen tweedelijnsbehandeling van R/R DLBCL-patiënten die fit genoeg zijn voor autologe SCT bestaat uit re-inductiechemotherapie (R-DHAP of R-GDP); bij respons gevolgd door conditionering met BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melfalan) en autologe SCT.

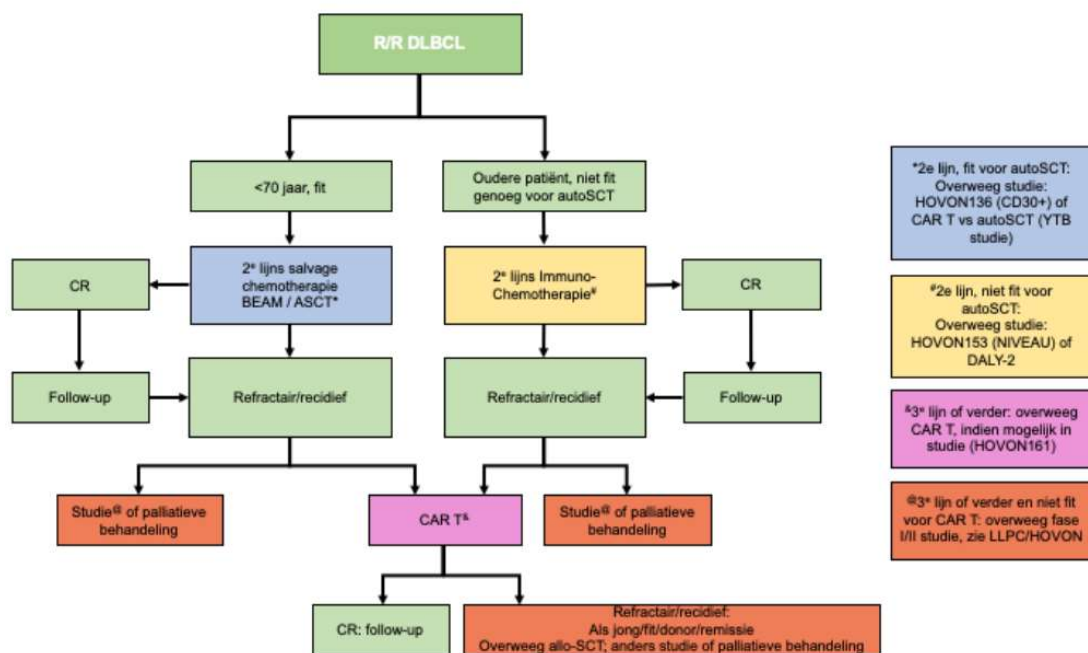
Voor patiënten die recidiveren na R-CHOP en niet in aanmerking komen voor re-inductiechemo-immunotherapie gevolgd door autologe SCT vanwege hoge leeftijd, ziekteprogressie en co-morbiditeiten, zijn er in het algemeen geen curatieve mogelijkheden voor behandeling. De behandeling zal gericht zijn op goede palliatie en zo mogelijk behoud van kwaliteit van leven. Soms zal ook in overleg met de patiënt gekozen worden om niet (door) te behandelen. Er is geen standaardtherapie. De HOVON is dan ook van mening dat behandeling in studieverband de voorkeur geniet.

Er zijn diverse mogelijkheden voor palliatieve behandeling met chemo-immunotherapie, zoals R-PECC (rituximab, lomustine, etoposide, chloorambucil, prednisolon), R-GemOx (rituximab, gemcitabine, oxaliplatin), BR (bendamustine, rituximab) of R-Lena (rituximab, lenalidomide). Geen van deze behandelingen is geregistreerd voor deze toepassing (off-label). In Nederland is veel ervaring met het R-PECC regime, omdat het een grotendeels oraal schema is met een relatief gunstig toxiciteitsprofiel. De keuze van behandeling zal afhankelijk zijn van co-morbiditeit, restverschijnselen van eerdere behandelingen en potentiële toxiciteit. Pixantrone is als monotherapie geregistreerd voor derde- of vierdelijnsbehandeling. De responsduur bedroeg echter slechts 5,7 maanden. Recent is registratie (2020) en vergoeding (2021) verkregen voor

de combinatie polatuzumab vedotin met rituximab-bendamustine (Pola-BR) bij R/R DLBCL-patiënten die niet in aanmerking komen voor autologe SCT. In een gerandomiseerde fase-2-studie gaf dit in vergelijking met BR een significante winst op de totale overleving. Daarnaast kan ook palliatieve radiotherapie overwogen worden.

Er bestaat voor patiënten die niet reageren op tweedelijns-chemotherapie, en voor patiënten die een recidief krijgen na autologe SCT, geen standaard derdelijnsbehandeling. Een gedeelte van deze patiënten zal uiteindelijk nog chemotherapie gevolgd door een allogene SCT of chimere antigeenreceptor (CAR)-T-celtherapie kunnen ontvangen. De minder fitte patiënten krijgen een chemotherapie-schema, dat sterk individueel bepaald is. De klinische experts geven aan dat indien een patiënt in aanmerking komt voor een in opzet curatieve behandeling er eerder gekozen zal worden voor CAR-T-celtherapie. CAR-T-cellen zijn genetisch gemodificeerde T-cellen die een chimere antigeenreceptor (CAR) tot expressie brengen. Voor volwassen patiënten met R/R DLBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie bestaan momenteel 2 geregistreerde CAR-T-celtherapieën: tisagenlecleucel (tisa-cel) en axicabtagene ciloleucel (axi-cel). In Nederland zijn meerdere studies met CAR-T-cellen open voor deelname. Hoewel er nog geen langdurige follow-up is, zijn er patiënten die al zeer lang in remissie zijn na een infusie van CAR-T-cellen.

In **Figuur 1** is een overzicht gegeven van de behandelopties voor R/R DLBCL.



Figuur 1. Behandelalgoritme RR/DLBCL volgens de HOVON-richtlijn^[3]

Glofitamab is geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die tenminste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen. Glofitamab zal worden ingezet als derdelijnsbehandeling voor patiënten die niet fit genoeg zijn voor SCT en niet in aanmerking komen voor behandeling met een CAR-T-celtherapie of niet hierop kunnen wachten. Glofitamab zal dus op dezelfde plek komen als waar nu gekozen wordt voor palliatieve therapie met Pola-BR, BR, of R-PECC. Glofitamab zal eveneens na falen op een CAR-T-celtherapie ingezet worden.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet glofitamab (Columvi®) bij volwassen patiënten met R/R DLBCL, die tenminste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen, aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 3. PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met R/R DLBCL die tenminste twee eerdere systemische behandelingen hebben ontvangen
Interventie	Glofitamab monotherapie na voorbehandeling met éénmalige dosis obinutuzumab
Controle-interventie	Pola-BR
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none">• Overleving• Kwaliteit van leven <p>Ongunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none">• Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten• Stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten
Relevante follow-upduur	De mediane overleving voor deze patiënten bedraagt 6-12 maanden. Daarom wordt een minimale follow-up van 12 maanden aangehouden.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde vergelijkende studie (RCT) wenselijk is. De kleine populatie patiënten met R/R DLBCL na tenminste 2 systemische behandeling kan het uitvoeren van een RCT lastig maken.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Overleving

De overlevingsduur is een cruciale uitkomstmaat voor de effectiviteit. De voorkeur gaat uit naar het meten van de algehele overleving (overall survival, OS). Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak, kan worden meegewogen indien de gegevens over OS niet matuur zijn.

Klinische relevantiegrens: Er zijn geen specifieke klinische relevantiegrenzen gedefinieerd voor de algehele overleving bij DLBCL. Conform eerdere beoordelingen van het Zorginstituut bij patiënten met DLBCL wordt een klinische relevantiegrens van HR 0,70 of levensverlenging van 3 maanden gehanteerd.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. 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), de Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G), en de Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-LYM).^[14]

Klinische relevantiegrens: Het minimale klinisch relevante verschil voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores.^[15] Voor de EORTC QLQ-C30 wordt een verschil van 5-10 punten door patiënten gezien als “een kleine verandering”, en 10-20 punten als “een middelmatige verandering”. Een verschil >20 punten is in de perceptie van patiënten een “grote verandering” in lichamelijk, emotioneel en sociaal functioneren.^[16] Tevens kan langere instandhouding van kwaliteit van leven klinisch relevant zijn.

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat.

Stakers ten gevolge van interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie stakers ten gevolge van interventiegerelateerde ongunstige effecten wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat.

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

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in januari 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over glofitamab en Pola-BR bij volwassen patiënten met R/R DLBCL die tenminste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

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

Inclusiecriteria:

- Gerandomiseerd onderzoek heeft de voorkeur
- Engelstalige artikelen

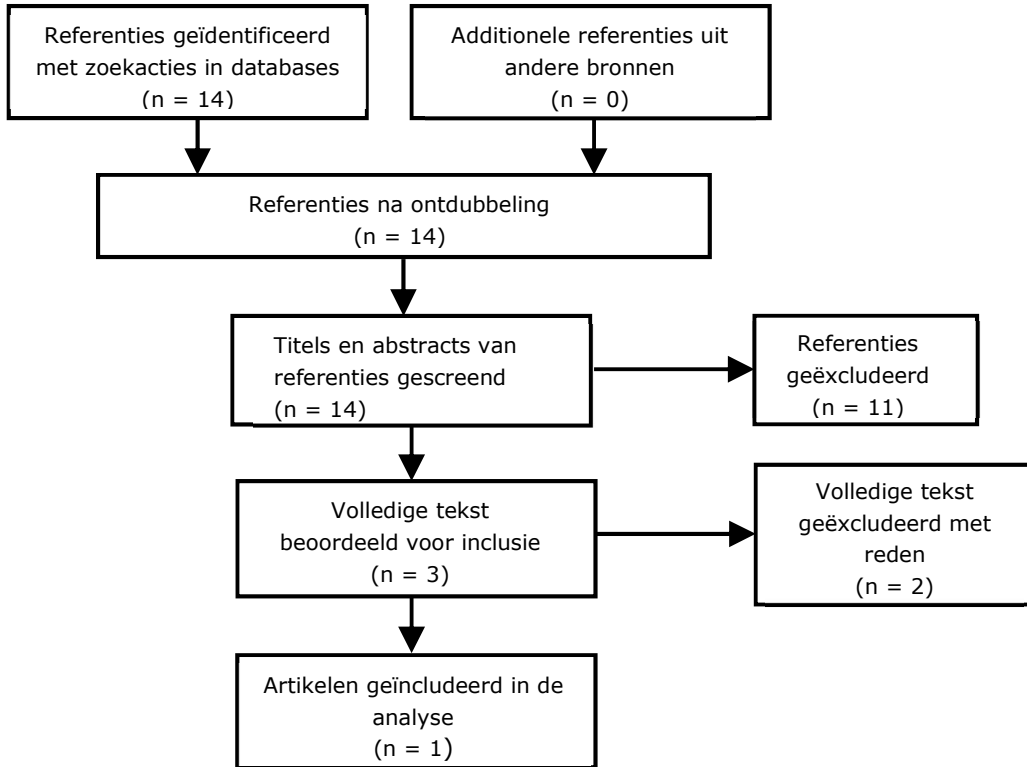
Exclusiecriteria:

- Congresbijdragen
- Beschouwende artikelen (expertopinions, niet-systematische reviews)
- Case reports

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 14 referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



De geïncludeerde studie betreft de registratiestudie van gilotamab, NP30179^[17]. Voor de publicaties over Pola-BR zijn de resultaten overgenomen van de literatuursearch die het Zorginstituut heeft uitgevoerd bij de beoordeling van tafasitamab bij R/R DLBCL ^[18]. Het betreft 2 publicaties over een direct vergelijkende studie tussen Pola-BR en BR, GO29365^[19, 20]. Een update van deze search leverde geen nieuwe te includeren studies op.

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

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

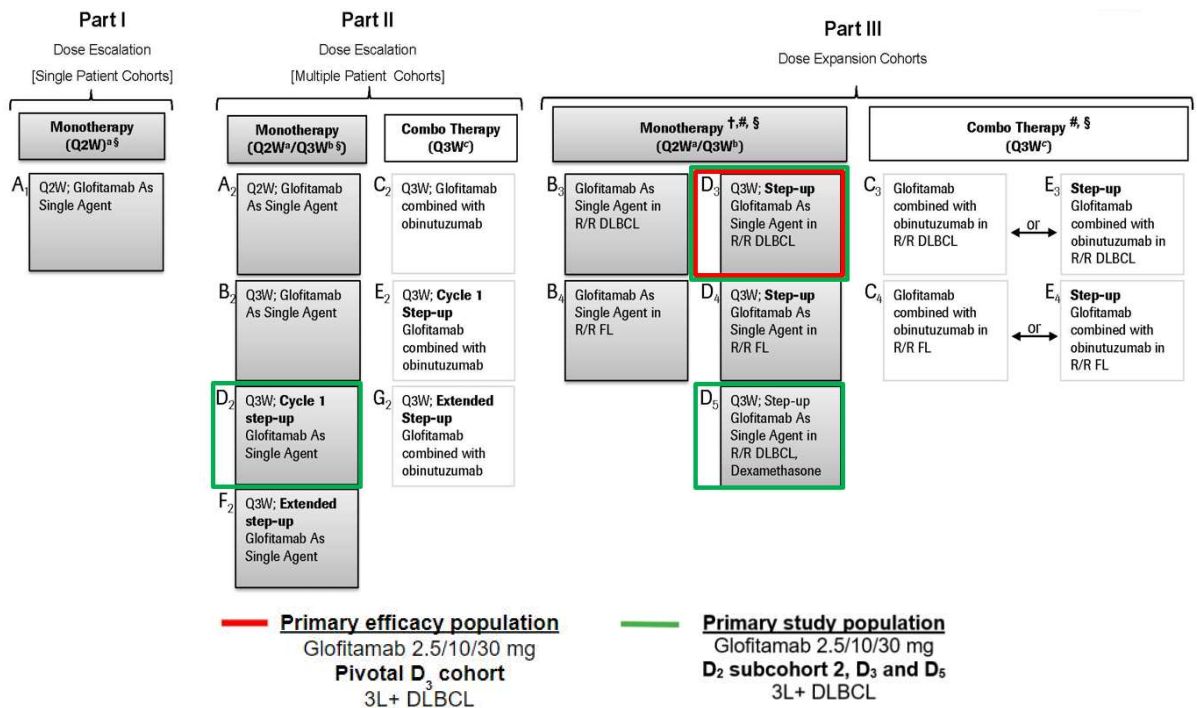
NP30179^[17]

De registratiestudie van gilotamab is een enkelarmige, open-label, multicenter fase-I/II-studie. In deze studie werden patiënten van ≥ 18 jaar met R/R DLBCL die tenminste twee eerdere systemische behandelingen hadden gekregen en een ECOG-PS-score van 0-1 hadden, behandeld met monotherapie gilotamab. Alle geïncludeerde patiënten werden 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis gilotamab voorbehandeld met een vaste intraveneuze dosering van 1000 mg obinutuzumab om het risico op CRS te verminderen. Hierna werd 2,5 mg gilotamab intraveneus toegediend op dag 8 van cyclus 1, gevolgd door 10 mg op dag 15, en 30 mg op dag 1 van cyclus 2 t/m 12. Patiënten werden behandeld gedurende 12 cycli van 21 dagen, of tot ziekteprogressie of onaanvaardbare ongunstige effecten.

De primaire uitkomstmaat van deze studie was het percentage patiënten met een complete respons (CR) als beste respons. Deze respons werd door een onafhankelijke beoordelingscommissie beoordeeld aan de hand van positronemissietomografie-

computertomografie (PET-CT) en op basis van de Lugano-responscriteria. Secundaire uitkomstmaten waren CR zoals beoordeeld door de onderzoeker, algehele respons (complete of partiële respons) (= overall response rate, ORR), duur van de respons (duration of response, DOR), duur van de CR, PFS, OS, veiligheid, en patiënt-reported outcomes (PRO's).

Het onderzoek was verdeeld in 3 delen; zie **Figuur 2**. Deel I en II betreffen dosis-escalatiecohorten waarbij subcohort D2 derde- en verderelijns (3L+) R/R DLBCL-patiënten bevatte, die behandeld werden met de voorgestelde registratiedosering van 2,5/10/30 mg glofitamab (N=7). In deel III werd de dosis glofitamab stapsgewijs verhoogd van 10 naar 16 mg (in cohort B3 en B4) en van 2,5 naar 10 naar 30 mg (in cohort D3, D4, en D5). In cohort D3 werden 3L+ R/R DLBCL-patiënten behandeld met de registratiedosering (N=108). Cohort D5 had dezelfde inclusiecriteria. Deze patiënten werden behandeld met dezelfde stapsgewijze dosisverhoging, echter werd hier dexamethason als corticosteroïdale premedicatie verplicht gesteld (N=40). Opgeteld bevatten de cohorten D2 [subcohort 2], D3, en D5 155 patiënten met 3L+ R/R DLBCL die werden behandeld met de voorgestelde registratiedosering van 2,5/10/30 mg glofitamab. Alle patiënten die behandeld zijn met tenminste 1 dosis obinutuzumab of glofitamab (N=154) zijn meegenomen in de veiligheidsanalyse. Alle patiënten die tenminste 1 dosis glofitamab hebben ontvangen (N=147) zijn meegenomen in de effectiviteitsanalyse.



Figuur 2. Schematisch studie-ontwerp van NP30179^[2]

De primaire analyse van het primaire effectiviteitscohort (D3) met data van de cut-off van september 2021 en een mediane follow-upduur van 9 maanden is gepubliceerd in de SmPC^[1]. Een update van deze analyse (cut-off maart 2022, mediane follow-upduur 12,6 maanden) is gepubliceerd door Dickinson et al.^[17]. Data van de cut-offs van juni 2022 en januari 2023 zijn niet gepubliceerd, maar wel aangeleverd door de registratiehouder. Deze data zijn daarom alleen in de overige overwegingen meegenomen.

GO29365^[19, 20]

In een multicenter, open-label, gerandomiseerde fase II-studie werden de werkzaamheid en veiligheid van Pola-BR vergeleken met BR bij patiënten van 18 jaar of ouder met R/R DLBCL die tenminste 1 eerdere behandeling hadden gehad, een ECOG-PS van 0-2 en graad ≤1 perifere

neuropathie hadden, en die niet in aanmerking kwamen voor autologe SCT of faalden op autologe SCT. In totaal werden 80 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd naar Pola-BR (N=40) of BR (N=40). Alle patiënten ontvingen bendamustine 90 mg/m² IV op dag 2 en 3 van de eerste cyclus en vervolgens op dag 1 en 2 van de volgende cycli, en rituximab IV 375 mg/m² op dag 1 van elke cyclus. De Pola-BR-arm kreeg daarnaast Pola 1,8 mg/kg IV op dag 2 van de eerste cyclus en vervolgens op dag 1 van alle volgende cycli. Patiënten werden maximaal 6 cycli van elk 21 dagen behandeld. De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met een CR aan het einde van de behandeling, beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (independent review committee, IRC). Secundaire eindpunten bij het einde van de behandeling waren ORR, beste algehele respons, DOR, en PFS zoals beoordeeld door een IRC. Hoewel de patiënten in de BR-arm iets ouder waren dan patiënten die behandeld werden met Pola-BR (mediane leeftijd 71 jaar versus 67 jaar), waren de baselinekenmerken van de gerandomiseerde patiënten over het algemeen gelijk. Het mediane aantal voorafgaande behandellijnen was 2, waarvan de meeste patiënten refractair waren op hun laatste behandeling (75% Pola-BR; 85% BR). De mediane follow-upduur van de primaire analyse was 27 maanden. Er is een update gepubliceerd met een mediane follow-upduur van 48 maanden.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van NP30179 en GO29365. De populaties in deze studies verschillen van elkaar. Patiënten in de glofitamab-studie hebben meer voorbehandelingen gehad (mediaan 3 [range 2-7]) dan de patiënten in de studie met Pola-BR (mediaan 2 [range 1-7]). Patiënten die behandeld werden met glofitamab hebben dus minstens 2 eerdere systemische behandelingen gekregen, terwijl 28% van de patiënten die behandeld werden met Pola-BR maar één eerdere behandeling heeft gehad. Van de glofitamab-patiënten heeft 60% 3 of meerdere eerdere lijnen behandeling gekregen, ten opzichte van 45% bij Pola-BR. In de glofitamab-studie werden patiënten met een ECOG-score van 0-1 geïncludeerd, bij Pola-BR was dit 0-2. Patiënten die behandeld werden met glofitamab hadden vaker dan patiënten met Pola-BR een Ann Arbor-stadium I en II en een IPI-score >2. Ook verschilden de cohorten van elkaar op basis van histologisch subtype. In de studie met Pola-BR zijn geen patiënten geïncludeerd met een double/triple hit (hoogrisico) hooggradig B-cellymfoom (HGBL), terwijl in de studie met glofitamab 7% van de patiënten de diagnose HGBL had. Van patiënten met hoogrisico HGBL is een aanmerkelijk slechtere respons te verwachten.

Indirecte vergelijking

Om de relatieve effectiviteit van glofitamab ten opzichte van Pola-BR te bepalen, heeft de registratiehouder een indirect treatment comparison (ITC) uitgevoerd. Aangezien de populaties uit beide studies verschillen op belangrijke prognostische factoren is een propensity score-analyse (PSA) uitgevoerd.

De ITC is niet gepubliceerd, maar wordt beschreven in het farmacotherapeutisch dossier dat door de registratiehouder is aangeleverd. Het Zorginstituut heeft de resultaten van de ITC daarom alleen meegenomen als aanvullend bewijs.

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 Cochrane risk of bias tool als checklist gebruikt.

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 het bewijs is beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid, en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag, of zeer laag zijn.

Algehele overleving (OS)

Glofitamab^[17]

De mediane OS was 11,5 maanden (95% BI; 7,9-15,7) bij de data-cutoff van maart 2022 met een mediane follow-upduur van 12,6 maanden.

Pola-BR^[20]

De mediane OS was 12,4 maanden (95% BI; 9,0-32,0) bij een mediane follow-upduur van 48 maanden.

GRADE-conclusie:

Het effect van glofitamab ten opzichte van Pola-BR op de OS is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Het bewijs is van zeer lage kwaliteit wegens het hoge risico op bias van de naïeve indirecte vergelijking.

Progressievrije overleving (PFS)

Glofitamab^[17]

De 6-maanden-PFS was 46% (95% BI; 37-54), en de 12-maanden-PFS was 37% (95% BI; 28-46). De mediane PFS was 4,9 maanden bij de data-cutoff van maart 2022 met een mediane follow-upduur van 12,6 maanden.

Pola-BR^[20]

De mediane PFS, beoordeeld door een IRC, was 9,2 maanden (6,0-13,9) bij een mediane follow-upduur van 48 maanden.

GRADE-conclusie:

Het effect van glofitamab ten opzichte van Pola-BR op de PFS is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Het bewijs is van zeer lage kwaliteit wegens het hoge risico op bias van de naïeve indirecte vergelijking.

3.3.1 Overige overwegingen

De NP30179-studie kent een hoog risico op bias. Het cohort dat is meegenomen in de primaire analyse van NP30179 is pas vastgesteld na de primaire data-cutoff van september 2021. Ook werd er geen duidelijke dosisrationale gegeven, was de studie open-label, en had het geen controle-arm.

De mediane OS in NP30179 tijdens de door de fabrikant aangeleverde niet-gepubliceerde data-cutoff van juni 2022 was 12,0 maanden (95% BI; 8,0-16,1). In de analyse van de niet-gepubliceerde data-cut off van januari 2023 was de 2-jaarsoverleving 39% en de overleving na 30 maanden 35%. Na 2 jaar (data-cut off januari 2023) was 25,5% van de patiënten progressievrij.

De kwaliteit van leven is in NP30179 bepaald aan de hand van PRO's gemeten met gevalideerde vragenlijsten zoals de EORTC QLQ-C30 en FACT-LYM. Kwaliteit van leven was geen uitkomstmaat in de GO29365-studie. Gezien de beperkingen van een open-label-studie kunnen de PRO's alleen als ondersteunend effectiviteitsbewijs worden meegenomen. In NP30179 rapporteerden patiënten bij aanvang van de studie matig tot matig-hoge niveaus van fysiek functioneren, rolfunctioneren en algemene gezondheidsstatus/kwaliteit van leven en lage niveaus van vermoeidheid. Deze niveaus bleven tijdens de behandeling behouden. De meeste patiënten gaven aan dat symptomen, die gewoonlijk verband houden met de behandeling (misselijkheid, obstipatie, diarree, en braken), niet aanwezig waren of, indien aanwezig, van geringe ernst waren en zo bleven tijdens de behandeling. Patiënten rapporteerden bij aanvang lage niveaus van lymfoomsymptomen (zoals gemeten met de FACT-LYM-schaal). De symptomen bleven tijdens de behandeling op dit niveau. De PRO-resultaten waren inconsistent en gebaseerd op kleine aantallen van patiënten die de vragenlijsten correct invullen.^[2]

De patiënten in de NP30179-studie met glofitamab zijn niet direct vergelijkbaar met die in de GO29365-studie met Pola-BR. In NP30179 hebben patiënten meer voorgaande behandelingen gehad dan in GO29365. Ook zijn in NP30179 patiënten met hoogrisico HGBL geïncludeerd. De patiënten in NP30179 hebben over het algemeen dus een slechtere prognose dan de patiënten in GO29365.

In de door de fabrikant in het vergoedingsdossier beschreven ITC werden patiënten die maar één voorgaande behandeling hadden ontvangen geëxcludeerd uit de Pola-BR-dataset, aangezien glofitamab pas na twee voorgaande behandelingen werd gegeven. Verder werden histologisch incompatibele patiënten uit GO29365 (EBV+ DLBCL, NOS, T-cel/histiocytrijk grootcellig B-cellymfoom, folliculair lymfoom) en patiënten met ECOG-PS ≥ 2 geëxcludeerd. Van het glofitamab-cohort werden patiënten met primair mediastinaal B-cellymfoom geëxcludeerd, aangezien deze patiënten niet ingesloten waren in het Pola-BR-cohort. Een onafhankelijke beoordelingsgroep van het Engelse National Institute for Health and Care Excellence (NICE) heeft beoordeeld dat de vergelijking in ITC onzeker was, maar dat deze gebruikt kon worden voor besluitvorming^[21]. De ITC laat zien dat er tussen glofitamab en Pola-BR geen significant verschil is in effectiviteitsuitkomsten.

De CR en DOR worden door het Zorginstituut niet als cruciale uitkomstmaten beschouwd, maar zijn wel meegenomen als respectievelijk de primaire en een secundaire uitkomstmaat in de NP30179-studie. In de EPAR van glofitamab wordt beschreven dat glofitamab en Pola-BR bij patiënten die ten minste 2 eerdere behandelingen hebben gehad vergelijkbare CR-percentages laten zien (respectievelijk 35% en 31%). De DOR van glofitamab (14,4 maanden) was numeriek langer dan die van Pola-BR (10,3 maanden). In de EPAR wordt geconcludeerd dat hoewel deze cijfers formeel geen meerwaarde aantonen, ze wel laten zien dat glofitamab een betekenisvol klinisch effect kan hebben bij patiënten met R/R DLBCL die ten minste 2 eerdere behandelingen hebben gehad.^[2]

De HOVON-lymfoomwerkgroep geeft aan dat de OS bij patiënten die behandeld worden met Pola-BR in de praktijk veel slechter is dan uit de registratiestudie blijkt. Dit wordt onderbouwd met real world data van 61 Griekse patiënten^[22]. De werkgroep benoemt dat Pola-BR in de praktijk amper wordt toegepast.

In januari 2024 heeft de werkgroep het position statement 'Bispecifieke antilichamen in DLBCL' gepubliceerd. Hierin wordt benoemd dat het objectieve responspercentage van glofitamab en andere bispecifieke monoklonale antistoffen voor DLBCL vergelijkbaar is met dat van Pola-BR. Echter lijkt de kans op een CR en de duur van respons in het voordeel te zijn van de bispecifieke antilichamen. De werkgroep ziet een plek voor glofitamab bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een CAR-T-behandeling, of die een recidief krijgen na CAR-T-behandeling. Van de patiënten in de registratiestudie was 33% voorbehandeld met CAR-T.

De werkgroep heeft de NP30179-studie beoordeeld volgens de Magnitude of Clinical Benefit Scale for Haematological Malignancies (MCBS:H) van de European Society for Medical Oncology (ESMO). Met deze schaal kunnen enkelarmige studies met alternatieve primaire eindpunten beoordeeld worden op klinisch voordeel. Voor enkelarmige studies is een score van 4 het maximaal haalbare en wordt dit beschouwd als een substantieel klinisch voordeel. De werkgroep beoordeelt de NP30179-studie met een 3, omdat er bij de werkgroep geen data over de kwaliteit van leven bekend zijn.

3.4 Ongunstige effecten

De meest voorkomende bijwerkingen van behandeling met glofitamab ($\geq 20\%$) waren CRS, neutropenie, anemie, trombocytopenie, en huiduitslag. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen die bij $\geq 2\%$ van de patiënten werden gemeld, waren CRS (22,1%), sepsis (4,1%),

COVID-19 (3,4%), tumor flare (3,4%), COVID-19-pneumonie (2,8%), febriële neutropenie (2,1%), neutropenie (2,1%), en pleurale effusie (2,1%).^[1]

Bij eerder behandelde DLBCL-patiënten die behandeld werden met Pola-BR waren de meest ($\geq 30\%$) gemelde bijwerkingen neutropenie (45,7%), diarree (35,8%), misselijkheid (33,1%), trombocytopenie (32,5%), anemie (31,8%), en perifere neuropathie (30,5%). Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 41,7% van de met Pola-BR behandelde patiënten. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen die werden gemeld bij $\geq 5\%$ van de patiënten waren febriële neutropenie (10,6%), sepsis (9,9%), pneumonie (8,6%), en pyrexie (7,9%).^[23]

Een overzicht van de meest frequente en ernstige bijwerkingen, die voorkwamen bij behandeling met glofitamab of Pola-BR, zijn weergegeven in **Tabel 4**.

Tabel 4. Ongunstige effecten van glofitamab vergeleken met Pola-BR

	glofitamab (NP30179)	Pola-BR (GO29365)
Meest frequent ($\geq 10\%$ van de patiënten)	Virale infectie, tumor flare, neutropenie, anemie, trombocytopenie, cytokine-release-syndroom, hypofosfatemie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, hypokaliëmie, constipatie, diarree, misselijkheid, huiduitslag, pyrexie, vermoeidheid	Neutropenie, diarree, misselijkheid, trombocytopenie, anemie, perifere neuropathie, vermoeidheid, koorts, verminderde eetlust, obstipatie, psychiatrische stoornissen, braken, perifere sensoriele neuropathie, hoest, leukopenie, lymfopenie, pruritus, hypoalbuminemie, abdominale pijn, pneumonie, gewichtsafname, duizeligheid, febriële neutropenie, rillingen, asthenie, hypokaliëmie
Ernstig (\geqgraad 3 bij $\geq 5\%$ van de patiënten)	Neutropenie, anemie, hypofosfatemie, trombocytopenie, cytokine-release-syndroom	Neutropenie, trombocytopenie, anemie, febriële neutropenie, sepsis, pneumonie en pyrexie.

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten

Glofitamab^[2, 17]

Graad 3 of 4 ongunstige effecten, die gerelateerd waren aan de behandeling met glofitamab, kwamen voor bij 64 (41,6%) van de 154 patiënten in de veiligheidspopulatie. Geen van de 8 (fatale) ongunstige effecten van graad 5 was gerelateerd aan glofitamab.

Pola-BR^[24]

In de GO29365-studie werden 9 fatale ongunstige effecten gerapporteerd bij patiënten die met Pola-BR werden behandeld, waarvan er 2 gerelateerd waren aan de behandeling. Het ging hier om één casus van herpetische meningo-encefalitis en één casus van pulmonair oedeem. Bij 96 (63%) van de patiënten die ten minste 1 eerdere behandeling hadden gehad kwamen graad 3 of 4 interventiegerelateerde ongunstige effecten voor. Van de 102 patiënten die ten minste 2 eerdere behandelingen hadden gehad, waren dit er 67 (66%).

GRADE-conclusie:

Het effect van glofitamab ten opzichte van Pola-BR op de incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Percentage stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten

Glofitamab^[2, 17]

Van de 154 patiënten in de veiligheidspopulatie stopten er 14 (9,1%) met de behandeling met glofitamab wegens een ongunstig effect. Bij 5 patiënten (3,2%) was dit gerelateerd aan de behandeling (gastro-intestinale bloeding bij 1 patiënt, myelitis bij 1, CRS bij 1, en neutropenie bij 2 patiënten).

Pola-BR^[24]

In de GO29365-studie had 26,7% van de patiënten die behandeld werden een ongunstig effect dat leidde tot staking van de behandeling. Het ging hier vooral om trombocytopenie (8,9%) en neutropenie (6,7%). Het aantal patiënten dat stakte met de behandeling vanwege een interventiegerelateerd ongunstig effect was 25 (16%) van de 152 patiënten in de populatie die ten minste 1 eerdere behandeling had gehad. Van de patiënten die ten minste 2 eerdere behandelingen hadden gehad (n=102) stakten er 21 patiënten (21%) als gevolg van een interventiegerelateerd ongunstig effect.

GRADE-conclusie:

Het effect van glofitamab ten opzichte van Pola-BR op het percentage stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

3.4.1 Overige overwegingen

CRS is een belangrijke bijwerking van glofitamab, die niet voorkomt bij de behandeling met Pola-BR. Wel kwam CRS vooral in de eerste cyclus voor en vaak in een lage graad. Ook stopte maar 1 patiënt de behandeling met glofitamab wegens CRS. De HOVON-lymfoomwerkgroep geeft aan dat CRS van lage graad een gebruikelijke en te verwachten complicatie is die met alle huidige kennis en ter zake specifieke werkervaring goed te behandelen is. Bij de behandeling met Pola-BR komt de bijwerking perifere neuropathie bij ruim 30% van de patiënten voor, wat de inzet van Pola-BR kan beperken.

De beroepsgroep geeft aan dat Pola-BR voor patiënten die niet in aanmerking komen voor CAR-T-celtherapie niet (meer) de voorkeursbehandeling is gezien de te verwachten toxiciteit en chemorefractaire ziekte bij een groot deel van deze patiënten. In het position statement 'Bispecifieke antilichamen in DLBCL' geeft de beroepsgroep aan het, gezien de (langdurige) negatieve effecten van bendamustine op de T-celfunctie rationeel te vinden om glofitamab en andere bispecifieke antilichamen voorafgaand aan een eventuele behandeling met bendamustine te plaatsen.

3.5 Ervaring

De ervaring met glofitamab en Pola-BR is weergegeven in **Tabel 5**. Op 7 juli 2023 werd glofitamab in de Europese Unie geregistreerd. Pola-BR is in januari 2020 voor de indicatie R/R DLBCL geregistreerd. De ervaringen met beide behandelingen is nog beperkt.

Tabel 5. Ervaring met glofitamab vergeleken met Pola-BR

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

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's van glofitamab en Pola-BR^[1, 23]. In deze paragraaf vermeldt het Zorginstituut alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Er zijn geen contra-indicaties gerapporteerd voor behandeling met glofitamab. Pola-BR is gecontra-indiceerd bij actieve ernstige infecties.

Specifieke groepen

Er is geen dosisaanpassing van glofitamab nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens over dosisaanbevelingen bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis. Pola-BR moet worden vermeden bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie (bilirubine hoger dan 1,5x de bovengrens van normaal). Bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie is aanpassing van de startdosering van Pola-BR niet nodig.

Interacties

Het eerste vrijkomen van cytokines, dat geassocieerd wordt met de start van de glofitamab-behandeling, kan CYP450-enzymen onderdrukken. Het hoogste risico op geneesmiddelinteracties bestaat tijdens de periode van één week na elk van de eerste 2 doses van glofitamab (zoals cyclus 1, dag 8 en 15) bij patiënten die gelijktijdig CYP450-substraten met een smalle therapeutische index ontvangen (bijvoorbeeld warfarine of ciclosporine). Bij de start van behandeling met glofitamab moeten patiënten die worden behandeld met CYP450-substraten met een smalle therapeutische index gemonitord worden.

Sterke CYP3A4- en P-gp-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol) kunnen de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC) van ongeconjugeerd, uit Pola vrijgekomen monomethylauristatine E (MMAE) met 48% doen toenemen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers. Patiënten die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers (bijvoorbeeld boceprevir, claritromycine, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycine, of voriconazol) krijgen, moeten extra nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen van toxiciteit. Het is niet aannemelijk dat ongeconjugeerd MMAE de AUC verandert van gelijktijdig gebruikte CYP3A4-substraatgeneesmiddelen (bijvoorbeeld midazolam). Sterke CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, of sint-janskruid) kunnen de blootstelling van ongeconjugeerd MMAE verminderen.

Waarschuwingen en voorzorgen

CD20-negatieve ziekte

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over CD20-negatieve DLBCL-patiënten die met glofitamab behandeld werden. Het is mogelijk dat CD20-negatieve DLBCL-patiënten minder voordeel hebben vergeleken met CD20-positieve DLBCL-patiënten. De mogelijke risico's en voordelen, die worden geassocieerd met de behandeling van CD20-negatieve DLBCL-patiënten met glofitamab, moeten zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen.

Cytokine release syndrome (CRS)

CRS, dat gepaard kan gaan met levensbedreigende symptomen, is gemeld bij patiënten die glofitamab kregen. De meest voorkomende manifestaties van CRS waren pyrexie, tachycardie, hypotensie, koude rillingen, en hypoxie. Infusiegerelateerde reacties kunnen klinisch niet te onderscheiden zijn van manifestaties van CRS. De meeste gevallen van CRS traden na de eerste dosis van glofitamab op. Na gebruik van glofitamab zijn gelijktijdig met CRS ook verhoogde leverfunctiewaarden gemeld. Patiënten in onderzoek NP30179 werden 7 dagen voor aanvang van de behandeling met glofitamab voorbehandeld met obinutuzumab. Bovendien moeten patiënten voor hun behandeling met glofitamab premedicatie met een antipyreticum, antihistaminicum, en een glucocorticoïd krijgen. Voorafgaand aan de glofitamab-infusie bij cyclus 1 en 2 moet tenminste 1 dosis tocilizumab beschikbaar zijn voor gebruik bij CRS. De beschikbaarheid van een extra dosis tocilizumab binnen 8 uur na het gebruik van de vorige dosis tocilizumab moet worden gewaarborgd. Patiënten moeten worden gecontroleerd tijdens elke infusie van glofitamab en gedurende tenminste 10 uur na het voltooiën van de eerste infusie.

Tumor flare

Tumor flare is gemeld bij patiënten die glofitamab kregen. Manifestaties omvatten gelokaliseerde pijn en zwelling. Overeenkomstig het werkingsmechanisme is tumor flare na toediening van glofitamab waarschijnlijk te wijten aan de instroom van T-cellen op tumorlocaties, wat kan lijken op ziekteprogressie. Het optreden van tumor flare betekent niet dat de behandeling heeft gefaald of dat er sprake is van tumorprogressie. Er zijn geen specifieke risicofactoren voor tumor flare vastgesteld, maar er is een verhoogd risico op schade en morbiditeit bij patiënten met omvangrijke tumoren in de nabijheid van de luchtwegen en/of een vitaal orgaan. Controle en beoordeling van tumor flare op plaatsen met vitale organen en klinisch geïndiceerde behandeling ervan wordt aanbevolen bij patiënten die met glofitamab worden behandeld. Corticosteroiden en analgetica moeten worden overwogen om tumor flare te behandelen.

Myelosuppressie

Bij patiënten die werden behandeld met Pola-BR zijn al bij de eerste cyclus van de behandeling ernstige neutropenie en febriële neutropenie gemeld. Profylactische toediening van granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) was tijdens de klinische ontwikkeling nodig en moet nu ook bij klinische toepassing worden overwogen. Bij gebruik van Pola-BR kan ook trombocytopenie van graad 3 of 4 of anemie optreden. Voorafgaand aan elke dosis Pola-BR moet controle van het volledige bloedbeeld plaatsvinden. Bij patiënten met neutropenie en/of trombocytopenie van graad 3 of 4 moeten vaker controles van laboratoriumwaarden en/of uitstel of staking van toediening van Pola-BR overwogen worden.

Er is bij 2,1% van de patiënten febriële neutropenie gemeld tijdens de behandeling met glofitamab. Patiënten met febriële neutropenie moeten worden onderzocht op infectie en direct worden behandeld.

Perifere neuropathie

Bij de eerste behandelcyclus van Pola-BR kan perifere neuropathie (PN) optreden. Het risico neemt toe met daaropvolgende doses. Bij patiënten met bestaande PN kan verergering van deze aandoening optreden. Bij behandeling met Pola-BR wordt hoofdzakelijk sensorische PN gemeld, maar motorische en sensomotorische PN komen ook voor. Patiënten moeten op symptomen van PN worden gecontroleerd. Bij patiënten met nieuwe of verergerende PN kan uitstel, dosisverlaging, of staken van Pola-BR noodzakelijk zijn.

Infusiegerelateerde reacties

Pola-BR kan infusiegerelateerde reacties (IRR's) veroorzaken, waaronder ernstige gevallen. Vertraagde IRR's traden op tot 24 uur na toediening van Pola-BR. Voorafgaand aan de toediening van Pola-BR dienen een antihistamine en antipyreticum te worden gegeven. Tijdens de infusie moet de patiënt nauwlettend worden gecontroleerd. Bij optreden van een IRR moet de infusie worden onderbroken en gepaste medische behandeling worden gestart.

Vruchtbaarheid

Gebruik van Pola-BR veroorzaakte testiculaire toxiciteit in niet-klinische onderzoeken en kan de mannelijke reproductieve functie en vruchtbaarheid aantasten. Mannen, die worden behandeld met Pola-BR, wordt daarom geadviseerd om spermamonsters te bewaren en op te laten slaan voor aanvang van de behandeling.

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken bij dieren uitgevoerd om het effect van glofitamab op de vruchtbaarheid te evalueren. Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij de mens.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van glofitamab is weergegeven in **Tabel 6**. Zowel glofitamab als Pola-BR worden toegediend als intraveneuze infusie. De maximale behandelduur van glofitamab is 12 cycli van 21 dagen, die van Pola-BR 6 cycli van 21 dagen. Pola-BR wordt elke cyclus in 2 dagen

gegeven, waarvoor patiënten 2 keer naar het ziekenhuis moeten komen. Glofitamab wordt als monotherapie gegeven op elke eerste dag van cyclus 2-12, maar volgt op voorbehandeling met obinutuzumab. Voor de patiënt is de combinatiebehandeling van Pola met BR waarschijnlijk meer belastend dan behandeling met glofitamab en eenmalig obinutuzumab. Hier staat tegenover dat Pola-BR in maximaal 6 cycli gegeven kan worden, terwijl dit er maximaal 12 zijn bij glofitamab. De mediaan van beide behandelingen ligt in de registratiestudies van beide middelen echter op 5 cycli^[17, 20].

Tabel 6: Gebruiksgemak van glofitamab vergeleken met Pola-BR^[23, 1]

	glofitamab	Pola-BR
Voorbehandeling	Obinutuzumab	-
Toedieningswijze	Intraveneus	Intraveneus
Toedieningsfrequentie	<u>12 cycli van 21 dagen</u> Cyclus 1: <ul style="list-style-type: none"> • Obinutuzumab op dag 1 • Glofitamab op dag 8 en 15 Cyclus 2-12: <ul style="list-style-type: none"> • Glofitamab op dag 1 	<u>6 cycli van 21 dagen</u> Polatuzumab: op dag 1 van elke cyclus Bendamustine: op dag 1 en 2 van elke cyclus Rituximab: op dag 1 van elke cyclus

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

DLBCL is een agressieve vorm van lymfeklierkanker. Hoewel het merendeel van de patiënten geneest, is 10-15% van de DLBCL-patiënten refractair en zal 20-30% recidiveren. Voor patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT (of recidiveren na SCT), is de mediane overleving 6-12 maanden en de kwaliteit van leven laag. Momenteel wordt Pola-BR vergoed bij R/R DLBCL-patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT. Glofitamab is geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die tenminste 2 eerdere systemische behandelingen hebben gekregen. De registratiehouder claimt een gelijke waarde van glofitamab ten opzichte van Pola-BR.

De effectiviteit en veiligheid van glofitamab zijn onderzocht in de enkelarmige, open-label, multicenter fase-I/II-NP30179-studie. In deze studie werden patiënten van ≥ 18 jaar met R/R DLBCL die tenminste 2 eerdere systemische behandelingen hadden gekregen, behandeld met monotherapie glofitamab. Alle patiënten werden voorbehandeld met obinutuzumab om het risico op CRS te verminderen. Aangezien er geen directe vergelijking tussen glofitamab en Pola-BR is uitgevoerd, is in dit rapport een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen de NP30179 en GO29365, de studie waarin Pola-BR wordt vergeleken met BR in patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor autologe SCT. De registratiehouder heeft een ITC uitgevoerd, maar deze is niet gepubliceerd. Niet-gepubliceerde data neemt het Zorginstituut echter alleen mee in de overige overwegingen. Om deze reden is de ITC niet beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode.

De populaties in de 2 studies verschillen van elkaar. In NP30179 hebben patiënten meer voorgaande behandelingen gehad dan in GO29365. Ook zijn in NP30179 patiënten met hoogrisico HGBL geïnccludeerd. De patiënten in NP30179 hebben over het algemeen een slechtere prognose dan de patiënten in GO29365.

De mediane OS bij patiënten die behandeld werden met glofitamab was 11,5 maanden (95% BI; 7,9 – 15,7) bij een mediane follow-upduur van 12,6 maanden. Bij Pola-BR was dit 12,4 maanden (95% BI; 9,0 – 32,0) bij een mediane follow-upduur van 48 maanden. De mediane PFS was 4,9 maanden bij glofitamab en 9,2 maanden bij Pola-BR. Wegens het bewijs van lage kwaliteit is het effect van glofitamab ten opzichte van Pola-BR zeer onzeker. Er is geen uitspraak te doen over het verschil in effect op de kwaliteit van leven tussen de 2 middelen. Het effect van glofitamab ten opzichte van Pola-BR op de interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten en het aantal stakers wegens interventiegerelateerde ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Bij behandeling met glofitamab bestaat er een risico op het optreden van CRS en bij Pola-BR op het optreden van PN. De HOVON-Lymfoomwerkgroep (beroepsgroep), geeft aan dat CRS van lage graad een gebruikelijke en te verwachten complicatie is die met alle huidige kennis en ter zake specifieke werkervaring goed te behandelen is. Pola-BR is volgens de beroepsgroep, gezien de te verwachten toxiciteit en chemorefractaire ziekte bij een groot deel van de patiënten die niet in aanmerking komen voor CAR-T-celtherapie, niet (meer) de voorkeursbehandeling.

De beroepsgroep geeft aan dat de OS van Pola-BR in de praktijk aanzienlijk slechter is dan uit de registratiestudie blijkt, en dat Pola-BR in de praktijk nog amper wordt toegepast. De HOVON-Lymfoomwerkgroep ziet daarom een plaats voor glofitamab bij patiënten die niet in aanmerking komen voor een CAR-T-behandeling, of die een recidief krijgen na CAR-T-behandeling.

Het Zorginstituut houdt een scherp beleid aan met betrekking tot de beoordeling van data die berusten op enkelarmige studies. De data moeten klinisch overtuigend genoeg zijn om een gelijke waarde te concluderen op basis van een naïeve indirecte vergelijking. In februari 2023 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat het geneesmiddel tafasitamab (TAFI) in combinatie

met lenalidomide (LEN) bij patiënten met R/R DLBCL een therapeutisch gelijke waarde heeft aan Pola-BR^[18]. In de naïeve indirecte vergelijking met Pola-BR bestonden bij TAFa-LEN vergelijkbare onzekerheden over het bewijs voor de effectiviteit als nu bij glofitamab. De algehele overleving (OS) was bij TAFa-LEN met 33,5 maanden echter dermate hoog, dat het Zorginstituut een gelijke waarde met Pola-BR kon concluderen. De algehele overleving is bij glofitamab daarentegen niet alleen aanzienlijk lager dan die van TAFa-LEN, maar ook lager dan die van Pola-BR. Het Zorginstituut kan op grond van de beschikbare data en de methodologische gebreken van deze indirecte vergelijking tussen glofitamab en Pola-BR niet met voldoende vertrouwen concluderen dat deze middelen een gelijke waarde hebben. Glofitamab voldoet bij volwassen patiënten met R/R DLBCL die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen, daarom niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Hierbij is niet onbelangrijk dat de beroepsgroep deze conclusie in de consultatie heeft onderschreven.

4.2 Eindconclusie

Glofitamab voldoet bij volwassen patiënten met R/R DLBCL, die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen, niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Zie voor de behandeling van diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) de geldende behandelrichtlijn op hovon.nl.

5.2 Nieuw advies

Zie voor de behandeling van diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) de geldende behandelrichtlijn op hovon.nl.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed in januari 2024 met de volgende zoektermen:

(Diffuse large B-cell lymphoma) OR (DLBCL)) AND (relapsed OR refractory) AND glofitamab

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
NP30179 Dickinson 2022 ^[17]	Enkelarmige, <i>open-label</i> , multicenter fase-I/II-studie Mediane follow-upduur 12,6 maanden (data-cut-off maart 2022)	155 patiënten (cohort D2 [subcohort 2], D3, en D5)	Patiënten \geq 18 jaar met R/R DLBCL na \geq 2 eerdere systemische behandelingen (waarvan minimaal één anti-CD20-antistofbevattend regime en minimaal één anthracyclinebevattend regime) en ECOG-PS 0-1	Interventie: glofitamab monotherapie na eenmalige voorbehandeling met 1000 mg obinutuzumab Glofitamab 2,5 mg IV op dag 8 van cyclus 1, gevolgd door 10 mg op dag 15, en 30 mg op dag 1 van cyclus 2 t/m 12	Primair: CR IRC Secundair: CR beoordeeld door onderzoeker, DOR, duur van CR, PFS, OS, veiligheid, PRO's	NP30179 kent een hoog risico op bias. Het cohort dat is meegenomen in de primaire analyse van NP30179 is pas vastgesteld na de primaire data-cut-off van september 2021. Ook werd er geen duidelijke dosisrationale gegeven, was de studie open-label, en had het geen controle-arm.
GO29365 Sehn 2020 ^[19] ; Sehn 2022 ^[20]	Multicenter, <i>open-label</i> , gerandomiseerde fase II-studie Mediane follow-upduur: 27 maanden; 48 maanden (long-term follow-up)	80 patiënten (interventie, n=40; controle, n=40)	Patiënten \geq 18 jaar met R/R DLBCL na \geq 1 systemisch chemotherapieregime die niet in aanmerking komen voor autologe SCT (niet geschikt voor autologe SCT of recidief na autologe SCT), ECOG-PS 0-2 en PN graad \leq 1	Interventie: Pola-BR Controle: BR Bendamustine (90 mg/m ² IV) op dag 2 & 3 van cyclus 1 daarna op dagen 1 & 2 van de volgende cycli; Rituximab (375 mg/m ² IV) op dag 1 van iedere cyclus; Pola (1,8 mg/kg IV) op dag 2 van cyclus 1 en daarna op elke 1 ^e dag van de volgende cycli tot	Primair: CR EOT. Secundair: ORR EOT, beste OR, DOR, PFS IRC	GO29365 kent een hoog risico op bias. Het betreft een fase 2, open-label studie in een kleine heterogene populatie. De studie heeft geen vooraf gespecificeerd statistisch analyseplan en bevat geen superioriteits-/inferioriteitshypothese.

			maximaal 6 cycli van 21 dagen.		
--	--	--	--------------------------------	--	--

BR, bendamustine rituximab; CR, complete respons; DOR, duur van respons; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EOT, einde van de behandeling; IRC, onafhankelijke beoordelingscommissie; IV, intraveneus; OR, algehele respons; ORR, algeheel responspercentage; OS, algehele overleving; PFS, progressievrije overleving; PN, perifere neuropathie; Pola, polatuzumab vedotin; PRO, patient-reported outcome; R/R DLBCL, recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom; SCT, stamceltransplantatie

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Rentsch 2022 ^[25]	Kleine studie met 9 patiënten
Birtas Atesoglu 2023 ^[26]	Kleine studie (43 patiënten) met real-world data

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1]	2023	Samenvatting van de productkenmerken glofitamab
EMA ^[2]	2023	European Public Assessment Report (EPAR) glofitamab
HOVON Lymfoom werkgroep ^[3]	2021	Richtlijn Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom (DLBCL)

Bijlage 5: Baselinetabel

Variabele	Glofitamab (Dickinson 2022) ^[17, 2] N = 154	Pola-BR (Sehn 2022) ^[20] N = 40
Leeftijd, mediaan [IQR]	66 (21-90)	67 (33-86)
ECOG-score, mediaan [IQR]		
0-1, n (%)	153 (99)	33 (82,5)
2, n (%)	0 (0)	6 (15)
Missend, n (%)	1 (1)	-
Ann Arbor-stadium		
Stadium I en II	35 (23)	6 (15)
Stadium III en IV	116 (75)	34 (85)
Missend, n (%)	3 (2)	-
IPI-score >2, n (%)	81 (52)	22 (55)
Aantal eerdere lijnen		
1, n (%)	0 (0)	11 (27,5)
≥2, n (%)	154 (100)	29 (72,5)
Eerdere autologe stamceltransplantatie, n (%)	28 (18)	10 (25)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Newcastle Ottawa Scale for cohort studies

http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

NP30179^[17]

Answer options: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.
SELECTION
1) Representativeness of the exposed cohort Item is assessing the representativeness of exposed individuals in the community, not the representativeness of the sample from some general population. For example, subjects derived from groups likely to contain middle class, better educated, health oriented women are likely to be representative of postmenopausal estrogen users while they are not representative of all women (e.g. members of a health maintenance organisation (HMO) will be a representative sample of estrogen users. While the HMO may have an under-representation of ethnic groups, the poor, and poorly educated, these excluded groups are not the predominant users users of estrogen). a) Truly representative of the average _____ (describe) in the community * b) Somewhat representative of the average R/R DLBCL patient in the community * c) Selected group of users eg nurses, volunteers d) No description of the derivation of the cohort
2) Selection of the non exposed cohort a) Drawn from the same community as the exposed cohort * b) Drawn from a different source c) No description of the derivation of the non exposed cohort
3) Ascertainment of exposure a) Secure record (e.g. surgical records) * b) Structured interview * c) Written self report d) No description
4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study a) Yes *

Answer options: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.
b) No
COMPARABILITY
<p>1) Comparability of Cohorts on the Basis of the Design or Analysis</p> <p>A maximum of 2 stars can be allotted in this category. Either exposed and non-exposed individuals must be matched in the design and/or confounders must be adjusted for in the analysis. Statements of no differences between groups or that differences were not statistically significant are not sufficient for establishing comparability. Note: If the relative risk for the exposure of interest is adjusted for the confounders listed, then the groups will be considered to be comparable on each variable used in the adjustment. There may be multiple ratings for this item for different categories of exposure (e.g. ever vs. never, current vs. previous or never)</p> <p>a) Study controls for _____ (Select the most important factor) *</p> <p>b) Study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor)</p>
OUTCOME
<p>1) Assessment of outcome</p> <p>a) Independent blind assessment *</p> <p>b) Record linkage *</p> <p>c) Self report</p> <p>e) No description</p>
<p>2) Was follow up long enough for outcomes to occur?</p> <p>An acceptable length of time should be decided before quality assessment begins (e.g. 5 yrs. for exposure to breast implants)</p> <p>a) Yes (minimum of 12 months) *</p> <p>b) No</p>
<p>3) Adequacy of follow up of cohorts</p>

Answer options: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

This item assesses the follow-up of the exposed and non-exposed cohorts to ensure that losses are not related to either the exposure or the outcome.

- a) Complete follow up – all subject accounted for *
- b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias, small number lost: > ...% (*select and adequate %*) follow up) or description provided of those lost *
- c) Follow up rate < ...% (*select an adequate %*) and no description of those lost
- d) No statement

GO29365^[19]

	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
GO29365	+	+	-	-	+	?	?

Bijlage 7: GRADE evidence-profiel

Indirecte vergelijking glofitamab versus Pola-BR bij volwassen patiënten met R/R DLBCL die ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen: GRADE *evidence*-profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	glofitamab	Pola-BR	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Algehele overleving (OS) op basis van naïeve indirecte vergelijking glofitamab (NP30179, mediane follow-upduur 12,6 maanden) en Pola-BR (GO29365, mediane follow-upduur 48 maanden)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	glofitamab	Pola-BR	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
2	observationale studies	zeer ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	155	40	Niet te berekenen	Glofitamab: 11,5 maanden (97,9-15,7) Pola-BR: 12,4 maanden (9,0-32,0)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	glofitamab	Pola-BR	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		

Progressievrije overleving (PFS) op basis van naïeve indirecte vergelijking glofitamab (NP30179, mediane follow-upduur 12,6 maanden) en Pola-BR (GO29365, mediane follow-upduur 48 maanden)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	glofitamab	Pola-BR	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
2	observationale studies	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	155	40	Niet te berekenen	Glofitamab: 4,9 maanden Pola-BR: 9,2 maanden (6,0-13,9)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

Interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten op basis van naïeve indirecte vergelijking glofitamab (NP30179, mediane follow-upduur 12,6 maanden) en Pola-BR (GO29365, mediane follow-upduur 48 maanden)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	glofitamab	Pola-BR	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
1	observationale studies	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	154	-	Niet te berekenen	Glofitamab: 64/154 patiënten (41,6%) Pola-BR: 98/152 patiënten (64,5%)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

Stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten op basis van naïeve indirecte vergelijking glofitamab (NP30179, mediane follow-upduur 12,6 maanden) en Pola-BR (GO29365, mediane follow-upduur 48 maanden)

1	observationale studies	zeer ernstig ^a	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	154	-	-	Glofitamab: 5/154 patiënten (3,2%) Pola-BR: 25/152 patiënten (16,4%)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	-----	---	---	---	-------------------	----------

BI, betrouwbaarheidsinterval

Uitleg

a. Het betreft een naïeve indirecte vergelijking tussen 2 studies met verschillende baselinekarakteristieken. In NP30179 hebben patiënten meer voorgaande behandelingen gehad dan in GO29365. Ook zijn in NP30179 patiënten met hoogrisico HGBL geïncludeerd. De patiënten in NP30179 hebben over het algemeen een slechtere prognose dan de patiënten in GO29365.

Literatuur

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics glofitamab. 2023.
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) glofitamab. 2023.
3. HOVON Lymfoom werkgroep. Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom. 2021.
4. 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.
5. Healy JA and Dave SS. The Role of EBV in the Pathogenesis of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 390: 315-37.
6. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v116-25.
7. Hematon. Agressieve non-Hodgkinlymfomen. 2020.
8. Li S, Young KH and Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* 2018; 50: 74-87.
9. IKNL. Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014 en 2015. 2018.
10. Swinburn P, Shingler S, Acaster S, et al. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 1839-45.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059-68.
12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
13. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Diffuus grootcellig B-cellymfoom. 2023.
14. Lockett T, King MT, Butow PN, et al. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Ann Oncol* 2011; 22: 2179-90.
15. 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.
16. 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.
17. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 387: 2220-31.
18. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tafasitamab (Minjuvi®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2023.
19. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 155-65.
20. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv* 2022; 6: 533-43.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance: Glofitamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments. 2023.
22. Dimou M, Papageorgiou SG, Stavroyianni N, et al. Real-life experience with the combination of polatuzumab vedotin, rituximab, and bendamustine in aggressive B-cell lymphomas. *Hematol Oncol* 2021; 39: 336-48.
23. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics polatuzumab vedotin. 2021.
24. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) polatuzumab vedotin. 2020.
25. Rentsch V, Seipel K, Banz Y, et al. Glofitamab Treatment in Relapsed or Refractory DLBCL after CAR T-Cell Therapy. *Cancers (Basel)* 2022; 14.
26. Birtas Atesoglu E, Gulbas Z, Uzay A, et al. Glofitamab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Real-world data. *Hematol Oncol* 2023; 41: 663-73.