



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023005393

Datum 15 februari 2023
Betreft Advies tafasitamab (Minjuvi®)

Zorginstituut Nederland

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

2023005393

Geachte heer Kuipers,

Hierbij adviseert Zorginstituut Nederland u over tafasitamab (Minjuvi®, TAFA) in combinatie met lenalidomide (LEN) gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-celmyeloom (R/R DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT). Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van tafasitamab in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat TAFA-LEN bij deze indicatie voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Hierbij is vastgesteld dat de therapeutische waarde van TAFA-LEN gelijk is aan de waarde van de al vergoede combinatie van polatuzumab vedotin (Polivy®, Pola) en bendamustine-rituximab (BR). Het Zorginstituut adviseert u tafasitamab in het basispakket op te nemen, mits de nettoprijs (van de combinatie van tafasitamab en lenalidomide) na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de nettoprijs van de combinatie van polatuzumab vedotin en bendamustine-rituximab.

Hieronder licht ik het advies nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde verzekerde pakket de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. We maken hierbij een weging zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak, en wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut heeft TAFA-LEN beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut is hierin geadviseerd door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit. In dit kader zijn ook belanghebbende partijen

¹ Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013), Zorginstituut Nederland, Diemen

² Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen.

daarover geconsulteerd.

Zorginstituut Nederland

Integrale weging pakketcriteria

Stand van wetenschap & praktijk

DLBCL is een vorm van lymfklierkanker en behoort tot de groep van de non-Hodgkin lymfomen. De standaard eerstelijnsbehandeling van DLBCL bestaat uit immuno-chemotherapie met een R-CHOP schema. 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 rituximab-bendamustine (Pola-BR).

Datum

15 februari 2023

Onze referentie

2023005393

TAFA-LEN is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL, die niet in aanmerking komen voor ASCT. Volgens klinische experts zou het in de Nederlandse klinische praktijk een plaats kunnen krijgen als tweedelijns palliatieve behandeling voor patiënten die niet fit genoeg zijn voor ASCT en als derdelijns palliatieve behandeling voor patiënten die tijdens de tweedelijnsbehandeling toch niet fit genoeg blijken te zijn voor ASCT én die tevens niet fit genoeg zijn voor CAR-T celtherapie of die niet kunnen wachten op de specifiek voor de desbetreffende patiënt bereide CAR-T cellen.

Ik verwijs u naar het farmacotherapeutisch rapport voor de details, en beperk me in deze brief tot de hoofdconclusies van de beoordeling van TAFA-LEN. De onderbouwing van de claim van TAFA-LEN is een fase 2 studie die aanzienlijke beperkingen kent. Het betrof één enkel-armige, multicenter, *open-label* studie. Aan deze studie deden 81 patiënten mee. Er zijn geen gegevens over het effect op kwaliteit van leven. Deze studie liet na een follow-up duur van 42,7 maanden een algehele overleving zien van 33,5 maanden. De beroepsgroep vond de studiepopulatie voldoende representatief voor de Nederlandse populatie. Omdat directe vergelijkingen met BR en Pola-BR niet mogelijk waren, heeft het Zorginstituut daarom voor zijn beoordeling twee *indirecte* vergelijkingen met BR en Pola-BR uitgevoerd. Uit de uitkomst van deze vergelijkingen kan worden afgeleid dat het effect van TAFA-LEN op algehele overleving dermate groot is dat het waarschijnlijk niet minder is dan die van Pola-BR. TAFA-LEN heeft daarmee bij volwassen patiënten met R/R DLBCL, die niet in aanmerking komen voor ASCT, een gelijke waarde met Pola-BR en voldoet daardoor aan de stand van wetenschap en praktijk.

Budgetimpact

Op grond van de huidige lijstprijzen schat het Zorginstituut dat toepassing van tafasitamab (Minjuvi®) bij de behandeling van R/R DLBCL gepaard zal gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 8,1 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket. In totaal zullen 54 patiënten met TAFA-LEN behandeld worden in jaar 3. De behandelkosten bedragen € 194.563 per patiënt. Er bestaat echter onzekerheid over de patiëntenaantallen, de marktpenetratie, de werkelijke behandeluur in de praktijk en de verdeling van de middelen die gesubstitueerd zullen worden.

Kosteneffectiviteit

Vanwege de overeenkomsten in effectiviteit (*gelijke therapeutische waarde*) van TAFALLEN en Pola-BR heeft het Zorginstituut geen kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd.

Zorginstituut Nederland**Datum**

15 februari 2023


Onze referentie

2023005393

Eindconclusie

Omdat er sprake is van gelijke waarde ten opzichte van het al vergoede Polivy® (polatuzumab vedotin) en er geen aanwijzingen zijn dat Minjuvi® te prefereren is boven Polivy®, adviseert het Zorginstituut u Minjuvi® op te nemen in het verzekerde pakket mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen met de registratiehouder niet hoger is dan de nettoprijs van de bestaande behandeling met Polivy®. Hierbij willen wij aangeven dat de Adviescommissie Pakket heeft geadviseerd dat de prijs voor een behandeling lager zou moeten worden wanneer er meer middelen beschikbaar zijn.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma,
Voorzitter Raad van Bestuur



Farmacotherapeutisch rapport tafasitamab (Minjuvi®) in combinatie met lenalidomide gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT)

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 12 december 2022
Status Definitief

Colofon

| | |
|------------|------------------------------|
| Zaaknummer | 2021013038 |
| Volgnummer | 2022024458 |
| | KWatson@zinl.nl |
| Auteur(s) | mw. J. Scheffers |
| Afdeling | Sector Zorg, afdeling Pakket |

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

- 1.1 Aanleiding 9
- 1.2 Achtergronden 11
- 1.3 Plaatsbepaling TAFA-LEN 14
- 1.4 Keuze vergelijkende behandeling 14

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

- 2.1 Vraagstelling 15
- 2.2 Zoekstrategie 16
- 2.3 Selectiecriteria 16

3 Resultaten 19

- 3.1 Resultaten literatuursearch 19
- 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19
- 3.3 Gunstige effecten interventie 22
- 3.4 Ongunstige effecten 25
- 3.5 Ervaring 27
- 3.6 Toepasbaarheid 27
- 3.7 Gebruiksgemak 28

4 Eindbeoordeling 31

- 4.1 Bespreking relevante aspecten 31
- 4.2 Eindconclusie 32

Bijlage 1: Zoekstrategie 33

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 39

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 41

Bijlage 5: Baselinetabellen 43

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 45

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 47

Literatuur 49

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 |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use |
| DDB1 | Desoxyribonucleïnezuur damage-binding protein 1 |
| DOR | Duur van respons |
| 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 reports |
| EQ-5D | EuroQol 5-Dimension questionnaire |
| ESS | Effective sample size |
| FACT-G | Functional Assessment of Cancer Therapy – General |
| FACT-LYM | Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma |
| FAS | Full analysis set |
| FU | Follow up |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| HOVON | Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland |
| HR | Hazard ratio |
| IPI | International Prognostic Index |
| IRC | Onafhankelijke beoordelingscommissie (independent review committee) |
| ITC | Indirect treatment comparison |
| ITT | Intention to treat |
| IV | Intraveneus |
| LDH | Lactaatdehydrogenase |
| LEN | Lenalidomide |
| MAIC | Matching-adjusted treatment comparison |
| MCID | Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference) |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NK | Natural killer |
| NOS | Not otherwise specified |
| OS | Algehele overleving (overall survival) |
| ORR | Algeheel responspercentage |
| PN | Perifere neuropathie |
| PFS | Progressievrije overleving (progression free survival) |
| Pola | Polatuzumab vedotin |
| R-CHOP | Rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine, prednisolon |
| RCT | Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek |
| RR | Relatief risico (risk ratio) |

| | |
|-----------|---|
| R/R DLBCL | Recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom |
| SMD | Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference) |
| SmPC | Samenvatting van de productkenmerken |
| TAFA | Tafasitamab |
| tisa-cel | Tisagenlecleucel |
| TTNT | Tijd tot de volgende behandeling (time to next treatment) |
| ULN | Upper limit of normal |
| WHO | World Health Organization |

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van tafasitamab (Minjuvi®, Tafa) in combinatie met lenalidomide (LEN) gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT). Tafa-LEN is daarbij vergeleken met bendamustine-rituximab (BR) en polatuzumab vedotin in combinatie met BR (Pola-BR) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Er is één enkel-armige, multicenter, open-label fase II-studie uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van Tafa-LEN bij patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT. Deze L-MIND-studie liet na een follow-upduur van ≥35 maanden een OS zien van 33,5 maanden. De beroepsgroep vond de studiepopulatie voldoende representatief voor de Nederlandse populatie. Er zijn geen directe vergelijkingen tussen Tafa-LEN en Pola-BR of BR gepubliceerd. Om deze reden zijn er twee indirecte vergelijkingen met Pola-BR en BR meegenomen in deze beoordeling.

In de MAIC en in RE-MIND2 was er een verschil in OS te zien tussen Tafa-LEN en BR, in het voordeel van Tafa-LEN. Het effect van Tafa-LEN op de OS ten opzichte van BR was in de indirecte vergelijkingen (zeer) onzeker, maar ook groot. In RE-MIND2 was de mediane OS 31,6 maanden in het Tafa-LEN-cohort en 9,9 maanden in het BR-cohort, wat resulteert in een absolute mediane winst van 21,7 maanden. Door de grote mate van onzekerheid en de lage kwaliteit van bewijs is echter niet met enige zekerheid vast te stellen of de relatieve effectiviteit van Tafa-LEN ten opzichte van BR klinisch relevant is.

Op basis van de indirecte vergelijkingen kon wegens een hoog risico op bias en onnauwkeurigheid geen uitspraak gedaan worden over het effect van Tafa-LEN op de OS vergeleken met Pola-BR. De cruciale uitkomstmaat kwaliteit van leven was niet meegenomen in de L-MIND-studie, en kon dus ook niet beoordeeld worden. Het effect van Tafa-LEN ten opzichte van Pola-BR op de algehele overleving was in de MAIC zeer onzeker vanwege een zeer ernstig risico op bias en onnauwkeurigheid. Een statistisch significant effect was wel te zien op OS vanaf vier maanden follow-up, in het voordeel van Tafa-LEN.

Op basis van het aantal interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is geen voorkeur uit te spreken voor Tafa-LEN, Pola-BR, of BR bij volwassenen met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit of bewijs ontbreekt om hier een uitspraak over te kunnen doen.

Een direct vergelijkende studie met BR was volgens de passend-onderzoeksvragenlijst wenselijk en mogelijk. Desondanks eiste de CHMP ter bevestiging van de effectiviteit en veiligheid van Tafa-LEN als *conditional* een tweede enkelarmige studie. Gezien het ontbreken van een *head-to-head* vergelijking van Tafa-LEN en de controle-interventie, zal echter ook met de aanvullende data van een tweede enkelarmige studie een indirecte vergelijking gemaakt moeten

worden met Pola-BR en BR. Pola-BR wordt volgens de beroepsgroep in de praktijk nog niet breed ingezet bij R/R DLBCL. Toxiciteit, waaronder neutropenie, speelt hierbij een rol. Om deze reden vraagt de EMA voor Tafa-LEN nog twee andere studies (een direct vergelijkende studie van Tafa-LEN met R-CHOP en een direct vergelijkende studie van Tafa in combinatie met bendamustine versus BR) om het veiligheidsprofiel daarvan verder te onderzoeken.

Vanwege de lage kwaliteit van bewijs van de indirecte vergelijkingen is niet te concluderen dat Tafa-LEN een meerwaarde heeft ten opzichte van Pola-BR. Het effect van Tafa-LEN op de OS, een cruciale en objectieve uitkomstmaat, is in de enkelarmige studie echter dermate groot dat geconcludeerd kan worden dat de effectiviteit van Tafa-LEN waarschijnlijk niet minder is dan die van Pola-BR. Dit wordt bevestigd in de indirecte vergelijkingen. Op basis hiervan kan geconcludeerd worden dat Tafa-LEN niet minder is dan Pola-BR.

Het Zorginstituut komt tot de eindconclusie dat Tafa-LEN bij volwassen patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT een gelijke waarde heeft aan Pola-BR en dus 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 12 december 2022.

1 Inleiding

1.1

Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van tafasitamab (TAFa) in combinatie met lenalidomide (LEN) gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

| |
|--|
| <p><i>Stofnaam</i>^[1]: Tafasitamab (Minjuvi®) in combinatie met lenalidomide, gevolgd door tafasitamab monotherapie</p> |
| <p><i>Toedieningsvorm</i>^[1, 2]: Minjuvi®: 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie</p> <p>LEN: harde capsules 2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20; en 25 mg</p> |
| <p><i>Geregistreerde indicatie</i>^[1]: In combinatie met LEN gevolgd door TAFa monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT.</p> |
| <p><i>Claim van de registratiehouder</i>: TAFa in combinatie met LEN, gevolgd door TAFa monotherapie heeft een meerwaarde ten opzichte van polatuzumab vedotin (Pola) in combinatie met bendamustine en rituximab (BR) in de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT.</p> |
| <p><i>Doseringsadvies</i>^[1]: De aanbevolen dosering van TAFa is 12 mg per kg lichaamsgewicht toegediend als een intraveneuze infusie overeenkomstig het volgende schema:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cyclus 1: infusie op dag 1, 4, 8, 15 en 22 van de cyclus.• Cyclus 2 en 3: infusie op dag 1, 8, 15 en 22 van elke cyclus.• Cyclus 4 tot ziekteprogressie: infusie op dag 1 en 15 van elke cyclus. <p>Elke cyclus duurt 28 dagen. Daarnaast moeten patiënten capsules LEN innemen in de aanbevolen aanvangsdosis van 25 mg per dag op dag 1 tot 21 van elke cyclus. TAFa wordt tot maximaal twaalf cycli in combinatie met LEN toegediend. De behandeling met LEN moet worden stopgezet na maximaal twaalf cycli combinatietherapie. Patiënten moeten TAFa-infusies als monotherapie blijven ontvangen op dag 1 en 15 van elke 28-daagse cyclus, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.</p> |
| <p><i>Samenstelling</i>^[1]: Minjuvi®: één flacon poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 200 mg TAFa. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 40 mg TAFa.</p> |
| <p><i>Werkingsmechanisme</i>^[1, 2]: TAFa: TAFa is een Fc-verrijkt monokonaal antilichaam dat zich richt op het CD19-antigeen dat aanwezig is op het oppervlak van pre-B- en rijpe B-lymfocyten.</p> <p>Na binding aan CD19 medieert TAFa B-cellyse via:</p> <ul style="list-style-type: none">• betrokkenheid van immuun-effectorcellen zoals natuurlijke killercellen, $\gamma\delta$ T-cellen en fagocyten• directe inductie van celdood (apoptose) <p>De Fc-verrijking resulteert in verhoogde antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit en antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose.</p> |

LEN: Het werkingsmechanisme van LEN omvat anti-neoplastische, anti-angiogene, pro-erytupoëtische, en immuunmodulerende eigenschappen. Specifiek remt LEN de proliferatie van bepaalde hematopoëtische tumorcellen (met inbegrip van MM-plasmatumorcellen en tumorcellen met deleties in chromosoom 5), het verhoogt T-cel- en Natural Killer (NK)-celgemedieerde immuniteit en het aantal NKT-cellen, het remt angiogenese door de migratie en adhesie van endotheelcellen en de vorming van microvaten te blokkeren, het verhoogt de foetale hemoglobineproductie door hematopoëtische CD34+-stamcellen, en het remt de productie van pro-inflammatoire cytokinen (bijv. TNF- α en IL-6) door monocytten.

LEN bindt zich rechtstreeks aan cereblon, een component van een 'cullin-ring E3 ubiquitin ligase' enzymcomplex dat desoxyribonucleïnezuur damage-binding protein 1 (DDB1), cullin 4, en een regulator van cullin 1 bevat. In aanwezigheid van LEN bindt cereblon de substraateiwitten Aiolos en Ikaros, die lymfoïde transcriptionele factoren zijn. Dit leidt tot hun ubiquitinatie en daaropvolgende degradatie met cytotoxische en immunomodulatoire effecten als gevolg.

Bijzonderheden:

Op 24 juni 2021 verleende de Europese Commissie conditionele marketing autorisatie onder de volgende voorwaarden:

- Om de effectiviteit en veiligheid van Tafa-LEN bij DLBCL patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT vast te stellen, dient de registratiehouder een bevestigende enkelarmige studie uit te voeren met Tafa-LEN volgens een afgesproken protocol.
- Om de veiligheid van Tafa-LEN verder te bevestigen, dient de registratiehouder de resultaten in van een fase III multicenter gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie van Tafa-LEN in combinatie met R-CHOP vergeleken met R-CHOP bij patiënten met onbehandelde DLBCL.
- Om de veiligheid van Tafa op de lange termijn te bevestigen, dient de registratiehouder de resultaten in van een fase II/III gerandomiseerde multicenter studie van Tafa in combinatie met bendamustine vergeleken met BR bij patiënten met R/R/ DLBCL die niet in aanmerking komen voor behandeling met hoge dosis chemotherapie en ASCT.

Daarnaast is tafasitamab sinds 15 januari 2015 geregistreerd als weesgeneesmiddel en is onderworpen aan aanvullende monitoring (post-autorisatie gegevens t.a.v. lange effectiviteit en veiligheid worden verzameld).

Op 26 juli 2021 heeft de minister voor Medische Zorg en Sport Tafa in combinatie met LEN gevolgd door Tafa monotherapie in de 'pakketsluit' voor intramurale geneesmiddelen geplaatst voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT.

LEN is per 12 juni 2019 in de pakketsluit geplaatst voor zover verstrekt in het kader van de behandeling van kanker. Medio februari 2022 zijn generieke varianten van LEN voor alle indicaties beschikbaar gekomen op de Nederlandse markt. Door deze veranderde marktomstandigheden werd LEN daarom vanaf 1 maart 2022 voor behandeltoepassingen bij folliculair lymfoom, multipel myeloom en toekomstige indicaties definitief onderdeel van het basispakket.

1.2 Achtergronden

1.2.1 *Aandoening*

DLBCL is een agressieve maligniteit van mature B-lymfocyten. DLBCL valt onder de non-hodgkinlymfomen en maakt daarvan het grootste deel uit (30-40%). De pathofysiologie van DLBCL is zeer divers. Hoewel dit lymfoom 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, waardoor grote klieren op afstand van elkaar aangedaan kunnen 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 van DLBCL zijn een familiegeschiedenis van lymfoom, auto-immuunziekte, virale infecties, een hoge body mass index, en blootstelling aan chemische stoffen. Virale infecties die het risico op DLBCL verhogen zijn het humaan immunodeficiëntievirus, Epstein-Barr-virus hepatitis C, en humaan herpesvirus-8.^[5, 6]

1.2.2 *Symptomen en ernst* Symptomen

De eerste symptomen van DLBCL bestaan meestal uit één of meerdere opgezette lymfeklieren in de hals, oksels, of liezen. De symptomen hangen voor een groot deel 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 ten minste één ziektegerelateerd B-symptoom voor.^[8] Ziektegerelateerde B-symptomen bestaan uit een gewichtsreductie van >10% binnen 6 maanden, koorts boven de 38°C, en nachtelijk zweten.^[9]

Ernst

De 3-jaarsoverleving voor DLBCL na de eerstelijns immuno-chemotherapiebehandeling R-CHOP (rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine, prednisolon) varieert van 59% tot 91% afhankelijk van risicofactoren zoals leeftijd en stadiering.^[10] 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, terwijl recidiveren het opnieuw optreden van laesies na eerder gedocumenteerde respons op behandeling betekent. Voor patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT (of recidiveren na ASCT) 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.^[11]

De stadiëring van DLBCL is gebaseerd op de Ann Arbor-classificatie en/of de Lugano-classificatie.^[6, 12] 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 beperkt tot één lymfekliergebied of orgaan bij stadium I en

waarbij er sprake is van diffuse verspreiding tot organen die niet tot de lymfeklieren behoren bij stadium IV.^[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 1.^[3]

Tabel 1. 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^[13]:

- WHO 0: Normale activiteit, volop actief, min of meer zoals voor de ziekte.
- WHO 1: Symptomatisch, maar ambulante; in staat lichte werkzaamheden uit te voeren.
- WHO 2: Meer dan 50% van de tijd overdag ambulante, 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

De registratiehouder heeft IKNL een onderzoek uit laten voeren naar de behandeling van patiënten met DLBCL die in 2017-2018 gediagnosticeerd werden. De uitkomsten van dit onderzoek zijn niet gepubliceerd maar het onderzoeksrapport is wel met het Zorginstituut gedeeld. Uit het IKNL-onderzoek blijkt dat er in 2017 en 2018 in totaal 2.733 patiënten gediagnosticeerd werden met DLBCL. Dit komt neer op 1.366,5 diagnoses per jaar. De 5-jaarsprevalentie van 'DLBCL en varianten' steeg van 4.879 patiënten in 2017 naar 5.313 patiënten in 2021.^[14]

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-Hodgkin lymfoom van de

stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) uit 2021.^[3]

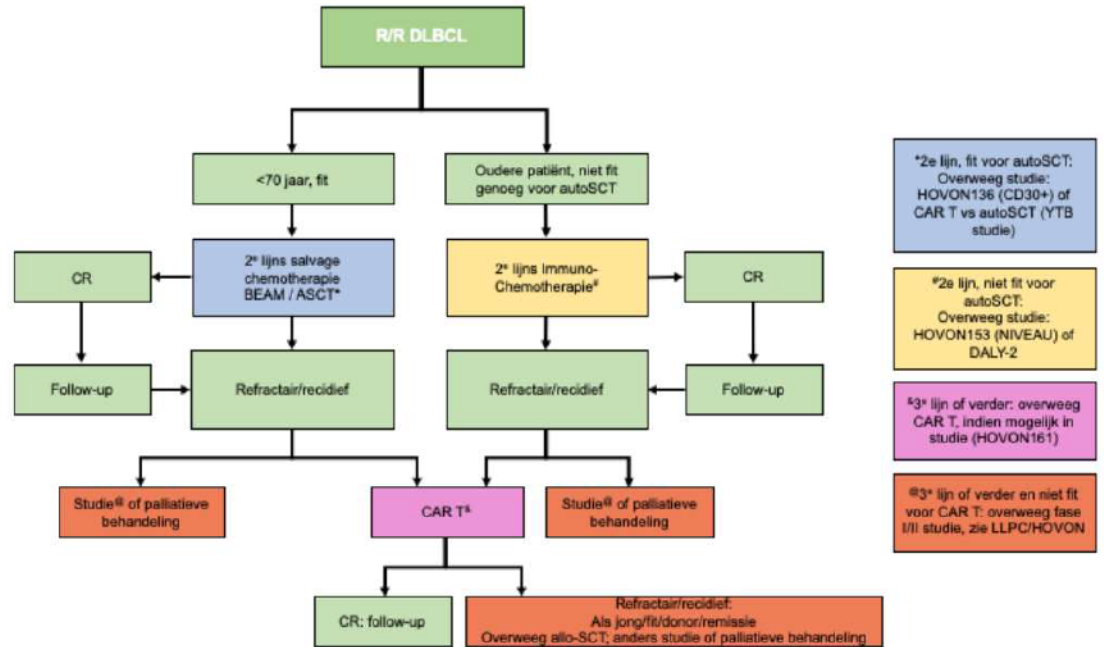
De standaard eerstelijnsbehandeling van DLBCL bestaat uit immuno-chemotherapie met een R-CHOP schema afhankelijk van de leeftijd, de IPI-risicogroep en co-morbiditeiten. De aanbevolen tweedelijnsbehandeling van R/R DLBCL patiënten die fit genoeg zijn voor ASCT bestaat uit re-inductie chemotherapie (R-DHAP of R-GDP), bij respons gevolgd door conditionering met BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melfalan) en ASCT.

Voor patiënten die recidiveren na R-CHOP en niet in aanmerking komen voor re-inductie chemo-immunotherapie gevolgd door ASCT 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 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 vierdelijns behandeling, de responsduur bedroeg echter slechts 5,7 maanden. Recent is registratie en vergoeding verkregen voor de combinatie polatuzumab vedotin met rituximab-bendamustine (Pola-BR) bij r/r DLBCL patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT. 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.

Voor patiënten die niet reageren op tweedelijns chemotherapie en daarom geen ASCT kunnen ondergaan of patiënten die een recidief krijgen na ASCT bestaat geen standaard derdelijnsbehandeling. Een gedeelte van de patiënten zal uiteindelijk nog chemotherapie gevolgd door een ASCT of CAR-T-celtherapie kunnen ontvangen, terwijl de minder fitte patiënten een chemotherapieschema krijgen 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 zijn 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. Ondanks dat 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]

1.3

Plaatsbepaling Tafa-Len

Tafa-Len is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT. Tafa-Len zou dus een plaats kunnen krijgen als tweedelijns palliatieve behandeling voor patiënten die niet fit genoeg zijn voor ASCT en als derdelijns palliatieve behandeling voor patiënten die tijdens de tweedelijnsbehandeling niet fit genoeg blijken voor ASCT en die tevens niet fit genoeg zijn voor CAR-T-celtherapie of die niet kunnen wachten op de specifiek voor de betreffende patiënt bereide CAR-T-cellen.

FT-rapport fabrikant: Tafa-Len zal volgens klinische experts in de Nederlandse klinische praktijk een plaats kunnen krijgen als tweedelijns therapie voor patiënten die niet fit genoeg zijn voor ASCT en als derdelijns therapie voor patiënten die tijdens de tweedelijnsbehandeling niet fit genoeg blijken voor ASCT of na tweedelijnsbehandeling met ASCT niet fit genoeg zijn voor het starten van een behandeling met CAR-T-celtherapie.

1.4

Keuze vergelijkende behandeling

De HOVON-lymfomwerkgroep geeft aan dat in de Nederlandse praktijk R-Lena en R-GemOx niet of nauwelijks worden gebruikt. Deze behandelingen vallen dus af als vergelijkende behandeling in deze beoordeling. R-PECC is de meest gebruikte behandeling in Nederland en komt daarmee in aanmerking als vergelijkende behandeling. Er is echter weinig onderzoek verricht naar de behandeling met R-PECC, waardoor een directe of indirecte vergelijking met R-PECC niet mogelijk is. Om deze reden wordt in dit dossier gekozen voor Pola-BR als vergelijkende behandeling. De lymfomwerkgroep geeft aan dat behandeling met BR vergelijkbaar is met R-PECC als het gaat om effectiviteit en veiligheid, daarom wordt BR ook meegenomen als vergelijkende behandeling in deze beoordeling. Tafa-Len wordt niet vergeleken met CAR-T-celtherapie, aangezien dit volgens de klinische experts een andere groep patiënten, namelijk fittere patiënten, betreft.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet tafasitamab (Minjuvi®) in combinatie met lenalidomide gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT) aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 2. PICO

| | |
|--|---|
| Patiëntenpopulatie | Volwassenen met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT ^a |
| Interventie | TAFA-LEN gevolgd door TAFA monotherapie |
| Controle-interventie | Chemo/chemo-immunotherapie ^b |
| Cruciale uitkomsten | <p>Gunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algehele overleving • Kwaliteit van leven <p>Ongunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten • Stakers als gevolg van 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 en haalbaar is. |
| <p>a. Dit zijn patiënten met ernstige co-morbiditeiten, hoge leeftijd of ziekteprogressie.</p> <p>b. Zoals onderbouwd in sectie 1.2.4. is er geen geregistreerde behandeling in de tweedelijnsbehandeling van r/r DLBCL patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT. Tevens bestaat geen standaardbehandeling voor patiënten die niet reageren op de tweedelijnsbehandeling. In sectie 2.4. is onderbouwd dat volgens de beroepsgroep R-PECC de meest gebruikte behandeling is in Nederland. Gezien het ontbreken van gegevens t.a.v. de klinische effectiviteit van R-PECC wordt BR beschouwd als geschikte vergelijkende behandeling, omdat BR volgens de beroepsgroep gelijke effectiviteit en veiligheidskenmerken heeft als R-PECC. Daarnaast beschouwt het Zorginstituut Pola-BR als geschikte controle-interventie, omdat het een meerwaarde heeft t.o.v. BR monotherapie. De controle-interventies in dit rapport zijn dus BR en Pola-BR.</p> | |

2.1.2 Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Algehele overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS)

Een cruciale uitkomstmaat voor de effectiviteit is de overlevingsduur. 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 mee worden gewogen indien relatieve gegevens over OS niet doorslaggevend zijn.

Klinische relevantiegrens: Er zijn geen specifieke klinische relevantiegrenzen gedefinieerd voor de algehele overleving bij DLBCL. Consequent met een eerdere beoordeling van het Zorginstituut bij patiënten met DLBCL, waaronder de beoordeling van Pola-BR, 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).^[16]

Klinische relevantiegrens: Het minimale klinisch relevante verschil voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores.^[17] Voor de EORTC QLQ-C30 wordt een verschil van 5-10 punten gezien door patiënten als "een kleine verandering", 10-20 punten als "een middelmatige verandering" en >20 punten als "grote verandering" in perceptie van patiënten op lichamelijk, emotioneel en sociaal functioneren.^[18] Tevens kan langere instandhouding van kwaliteit van leven klinisch relevant zijn.

Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten

De incidentie van ernstige (graad 3-5) interventie-gerelateerde ongunstige effecten wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat.

Staken ten gevolge van ongunstige effecten

De incidentie stakers ten gevolge van interventie-gerelateerde bijwerkingen wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat.

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

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juli 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over TAFAL-LEN, Pola-BR, en BR in combinatie met lenalidomide gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT). De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

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

2.3 Selectiecriteria

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

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerd onderzoek heeft de voorkeur
- Engelstalige artikelen

Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

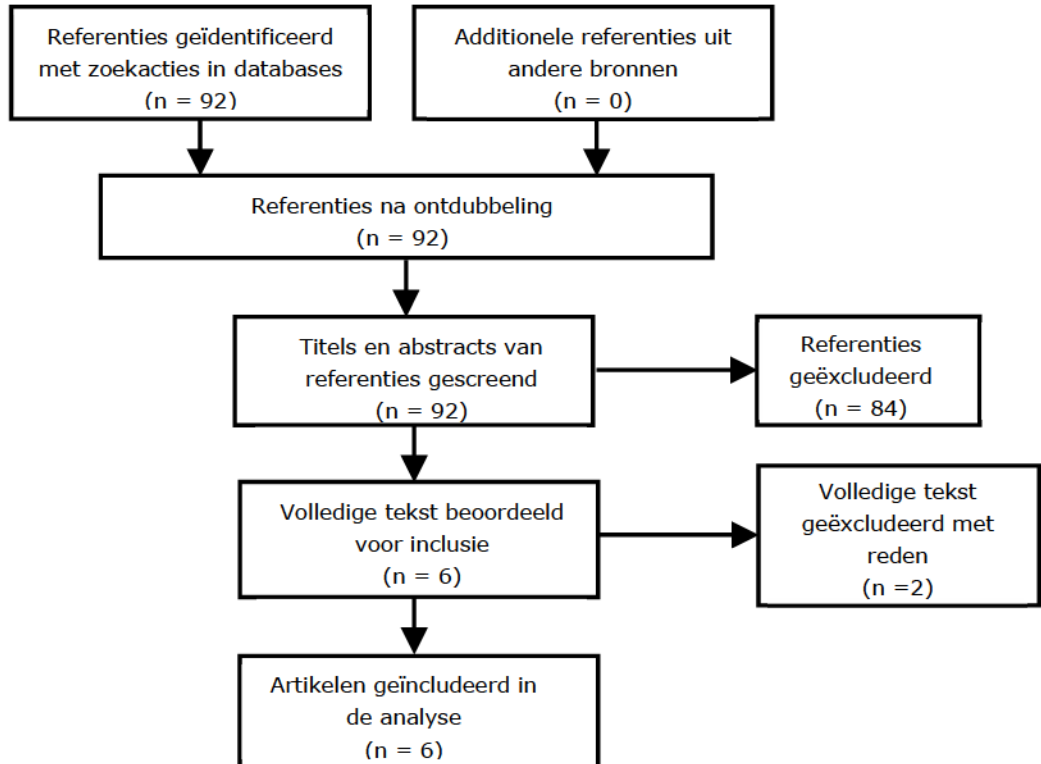
- Congresbijdragen
- Beschouwende artikelen (expertopinions, niet-systematische reviews)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tafasitamab (Minjuvi®) in combinatie met lenalidomide gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet in aanmer | 12 december 2022

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 92 referenties, waarvan 8 publicaties voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



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

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De 6 geïncludeerde publicaties komen overeen met 4 studies: 2 publicaties over de L-MIND studie naar Tafa-LEN^[19, 20]; 2 publicaties over een direct vergelijkende studie tussen Pola-BR en BR^[21, 22]; één matching-adjusted treatment comparison (MAIC) waarin Tafa-LEN indirect vergeleken wordt met o.a. Pola-BR en BR^[23]; en één indirect treatment comparison (ITC) waarin Tafa-LEN indirect vergeleken wordt met een historisch controlecohort.^[24]

L-MIND^[19, 20]

De werkzaamheid en veiligheid van Tafa-LEN is onderzocht in L-MIND, een multicenter, open-label, enkelarmige fase II-studie. Patiënten waren 18 jaar of ouder met R/R DLBCL na ≥ 1 systemisch chemotherapieregime (≥ 1 anti-CD20-therapie), kwamen niet in aanmerking komen voor ASCT, en hadden een Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) van 0-2. Redenen waarom patiënten niet in aanmerking kwamen voor ASCT konden onder andere zijn: leeftijd > 70 jaar, comorbiditeiten, gedocumenteerde onmogelijkheid, of het weigeren van ASCT. De

primaire uitkomstmaat was het aantal patiënten met een algehele respons (ORR), gedefinieerd als het percentage patiënten met een complete of partiële respons, beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (independent review committee, IRC), volgens de responscriteria voor kwaadaardige lymfomen van de International Working Group uit 2007. Secundaire uitkomstmaten waren het aantal patiënten met ziektecontrole (complete en partiële respons en stabiele ziekte), de duur van respons (DOR), tijd tot de volgende behandeling (TTNT), PFS, OS, tijd tot progressie, en veiligheid.

In 35 centra verdeeld over 10 landen (België, Tsjechië, Frankrijk, Duitsland, Hongarije, Italië, Polen, Spanje, het Verenigd Koninkrijk, en de Verenigde Staten) werden in totaal 81 patiënten geïncludeerd. Patiënten kregen gedurende maximaal 12 cycli van 28 dagen combinatietherapie TAFa-LEN, gevolgd door TAFa-monotherapie (bij patiënten met stabiele ziekte of beter) tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. TAFa werd intraveneus (IV) toegediend in een dosering van 12 mg/kg. In cycli 1-3 werd TAFa toegediend op dag 1, 8, 15, en 22; op dag 4 van cyclus 1 werd een extra oplaaddosis gegeven. Vanaf cyclus 4 werd TAFa elke 14 dagen toegediend, op dag 1 en 15 van elke cyclus. Naast TAFa namen patiënten zelf oraal LEN, 25 mg dagelijks op dag 1-21 van elke cyclus. De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 72,0 jaar en de meerderheid (71,3%, 57/80) was ≥65 jaar oud. Het mediane aantal voorafgaande behandellijnen was 2 (range 1-4). De risicoscore was gelijk verdeeld in de populatie aangezien 50% een IPI-score had van 0-2 en 50% een score van 3-5. In totaal waren 15 (18,8%) van de patiënten primair refractair. Hoewel het percentage patiënten met een ECOG PS van 0 hoog was (36%) is de studiep populatie volgens de HOVON-lymfoomwerkgroep voldoende representatief voor de Nederlandse populatie die met TAFa-LEN zal worden behandeld.

De mediane follow-up duur in de primaire analyse was 13,2 maanden. Deze analyse is gebaseerd op de eerste data cut-off van 30 november 2018 en is gepubliceerd door Salles et al. in 2020.^[19] Alle patiënten die behandeld zijn met ten minste 1 dosis TAFa (n=81; intention to treat (ITT)) zijn meegenomen in de veiligheidsanalyse, alle patiënten die zowel ten minste 1 dosis TAFa als 1 dosis LEN hebben ontvangen zijn meegenomen in de effectiviteitsanalyse (n=80; full analysis set (FAS)). Duell et al. hebben in 2021 een geüpdatete analyse gepubliceerd met een follow-up duur van ≥35 maanden; mediane follow-up duur van PFS en OS zijn respectievelijk 33,9 en 42,7 maanden.^[20]

Sehn et al. 2020/2022^[21, 22]

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 ten minste 1 eerdere behandeling hadden gehad, een ECOG PS van 0-2 en graad ≤1 perifere neuropathie hadden, en die niet in aanmerking kwamen voor ASCT of gefaald waren op ASCT. 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 of obinutuzumab IV (1000 mg op dag 1, 8, en 15 van cyclus 1 en dag 1 van volgende cycli). 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 behandeld van elk 21 dagen. De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met een complete respons aan het einde van de behandeling, beoordeeld door een IRC. Secundaire eindpunten waren ORR bij het einde van de behandeling, beste algehele respons, DOR, en PFS 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, een update is gepubliceerd met een mediane follow-upduur van 48 maanden.

Matching-adjusted indirect comparison (MAIC)^[23]

Aangezien er geen studies uitgevoerd zijn waarin TAFAL-LEN direct wordt vergeleken met vergelijkende behandelingen, is er een MAIC uitgevoerd waarin TAFAL-LEN vergeleken wordt met onder andere Pola-BR en BR. Voor deze vergelijking zijn de meest recent beschikbare data van de L-MIND studie, de data uit Sehn et al. (voor Pola-BR en BR), en de data uit Ohmachi et al. en Vacirca et al. (voor BR) gebruikt.^[20-22, 25, 26] De MAIC is uitgevoerd volgens de methoden beschreven door Signorovitch et al. en volgens de richtlijnen van het National Institute for Health and Care Excellence (NICE).^[27, 28]

De publicatie van Ohmachi et al. 2013^[25] betreft open-label, enkelarmige fase II-studie in 18 centra in Japan en 7 centra in Korea waarin de veiligheid en effectiviteit van BR is onderzocht in patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking kwamen voor ASCT. Patiënten waren tussen de 20-75 jaar oud, hadden ten minste 1 eerdere behandeling gehad en maximaal 3 behandelingen, hadden een ECOG PS van 0-1 en een levensverwachting van 3 maanden of meer. In totaal werden 63 patiënten geïncludeerd, waarvan er 59 werden meegenomen in de FAS. Patiënten waren overwegend vrouw (57,6%) en ≥65 jaar (62,7%). 22 patiënten waren jonger dan 65 jaar. Het primaire eindpunt was ORR en de mediane follow-upduur was 4,7 maanden. Secundaire eindpunten waren het percentage patiënten met een complete respons, PFS, en veiligheid.

De publicatie van Vacirca et al. 2013^[26] betreft een enkelarmige fase II-studie in meerdere centra in de Verenigde Staten met R/R DLBCL patiënten. Patiënten waren 18 jaar of ouder, hadden ten minste 1 eerdere behandeling gehad, kwamen niet in aanmerking voor ASCT en hadden een ECOG PS 0-2. In totaal werden 61 patiënten geïncludeerd, waarvan er 59 werden behandeld. De mediane leeftijd van de patiënten in de studie was 74 jaar en 94% van de patiënten had een ECOG PS van 0 of 1. De primaire uitkomstmaat was ORR, secundaire uitkomstmaten waren DOR, PFS, OS, en veiligheid.

Individuele patiëntdata uit de L-MIND-studie zijn aangepast om de gemiddelde baselinekenmerken van de vergelijkende armen te matchen. Met behulp van propensity-score-achtige regressies gebaseerd op geselecteerde prognostische variabelen zijn vergelijkbare populaties samengesteld. Volgens de NICE-richtlijnen moeten alle bekende en beschikbare prognostische factoren en effectmodificatoren meegenomen worden. Matching op basis van een groot aantal factoren kan echter resulteren in een kleine effectieve sample size (ESS), waardoor vergelijkingen niet meer mogelijk of betrouwbaar zijn. Om deze reden is vastgesteld dat de ESS ten minste 20% (≥16 patiënten) van de populatie uit L-MIND moest zijn, en dat voor zoveel mogelijk prognostische factoren en effectmodificatoren gecorrigeerd moest worden. De factoren die zijn toegepast in de weging zijn: leeftijd (≥65 jaar), DLBCL histologie, voorgeschiedenis van getransformeerd indolent lymfoom, ECOG PS (0-1), IPI (3-5), aantal voorafgaande therapielijnen (1), refractair op de laatste therapie en voorafgaande ASCT.

RE-MIND2^[24]

RE-MIND2-studie is een observationele retrospectieve studie waarin de L-MIND-populatie indirect vergeleken werd met een historisch cohort van de gebruikelijke

behandeling, waaronder Pola-BR en BR. Data uit elektronische patiëntendossiers werd retrospectief verzameld uit centra in 12 landen (Australië, Canada, Denemarken, Duitsland, Frankrijk, Italië, Zuid-Korea, Oostenrijk, Spanje, Taiwan, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten). De inclusiecriteria waren gebaseerd op de patiëntenpopulatie van L-MIND. Patiënten in het observationele cohort waren 18 jaar of ouder met R/R DLBCL na ≥ 2 systemische chemotherapieregimes (≥ 1 anti-CD20-therapie), hoewel in L-MIND patiënten minstens 1 systemische therapie gehad moesten hebben. De cohorten werden gebalanceerd aan de hand van 9 variabelen: leeftijd (<70 of ≥ 70 jaar), Ann Arborstadium (I/II of III/IV), refractair op de laatste therapie, aantal voorafgaande therapielijnen (1 of 2/3), geschiedenis van primair refractair zijn, voorafgaande ASCT, verhoogde LDH (LDH $>$ upper limit of normal (ULN) of LDH \leq ULN), neutropenie (absoluut neutrofielaantal $<1.5 \times 10^9/L$ of $\geq 1.5 \times 10^9/L$), en anemie (hemoglobine <10 g/dL of ≥ 10 g/dL). Propensity scores werden geschat voor alle patiënten met complete informatie over de baselinevariabelen, gebruikmakend van een model voor logistische regressie. Elke patiënt uit L-MIND werd 1:1 gematcht met een patiënt uit het observationele cohort op basis van de geschatte propensity scores. Een paar belangrijke variabelen, zoals ECOG PS en IPI-score, ontbraken vaak in de studies en waren niet meegenomen in de matching. Aangezien het aantal patiënten dat gematcht kon worden aan Pola-BR te laag was, is de vergelijking met Pola-BR niet meegenomen in de primaire analyse. Het primaire eindpunt was OS, secundaire uitkomstmaten waren ORR, CRR, DOR, en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

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

3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Newcastle Ottawa Scale voor cohort studies.

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

3.3.1 TAFAL-LEN (L-MIND-studie)^[19, 20]

Algehele overleving (OS)

De mediane algehele overleving (OS) bij een mediane follow-upduur van 42,7 maanden was 33,5 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 18,3 - niet bereikt).

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven was geen uitkomstmaat in de L-MIND-studie.

3.3.2 *Indirecte vergelijking met Pola-BR*

Algehele overleving (OS)

MAIC^[23]

De mediane OS voor TAFAL-LEN en Pola-BR in de MAIC zijn respectievelijk 34,1

(95%-BI: 7,6 – niet bereikt) en 12,5 (95%-BI: 8,9 – 28,1) maanden. In de MAIC-analyse bleek de aanname van proportional hazards niet op te gaan. Daarom is ervoor gekozen om op basis van visuele beoordeling van de cumulatieve hazard plot een opsplitsing te maken van OS gegevens in een periode van 0-4 maanden follow-up en vanaf 4 maanden tot het einde van de follow-up duur. Hieruit blijkt dat de HR van de OS van Tafa-LEN versus Pola-BR na correctie voor populatieverschillen gelijk te zijn aan 0,41 (95%-BI: 0,19-0,90; p=0,0268) vanaf 4 maanden follow-up tot het einde van de follow-up duur. Dit is een statistisch significant verschil in het voordeel van Tafa-LEN. De HR van de OS van Tafa-LEN versus Pola-BR in de periode 0-4 maanden follow-up is niet statistisch significant, namelijk 1.82 (95%-BI: 0,58-5,65; p=0,302).

RE-MIND2^[24]

In RE-MIND2 is geen indirecte vergelijking met Pola-BR uitgevoerd wegens een te lage ESS.

Gradeconclusie: Het effect van Tafa-LEN op de OS ten opzichte van Pola-BR is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Dit is zeer onzeker vanwege een zeer ernstig risico op bias [MAIC van observationele studies] en onnauwkeurigheid [de bovengrens van het 95%-BI overschrijdt de klinische relevantiegrens].

3.3.3

Indirecte vergelijking met BR

Algehele overleving (OS)

MAIC^[23]

Na correctie voor populatieverschillen was de HR van de OS van Tafa-LEN versus BR in de studie van Sehn et al. 0,39 (95% BI 0,18-0,82; p=0,014)^[21].

Gradeconclusie: Het effect van Tafa-LEN op de OS ten opzichte van BR is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Dit is zeer onzeker vanwege een zeer ernstig risico op bias [MAIC van observationele studies] en onnauwkeurigheid [de bovengrens van het 95%-BI overschrijdt de klinische relevantiegrens].

RE-MIND2^[24]

De mediane follow-upduur voor OS was in het BR-cohort 25,0 maanden en in de matched analysis set voor BR 32,9 maanden. De mediane OS was 31,6 maanden in het Tafa-LEN-cohort en 9,9 maanden in het BR-cohort. Dit geeft een HR van 0,42 (95% BI 0,27–0,64; p<0,0001).

Gradeconclusie: Het effect van Tafa-LEN op de OS ten opzichte van BR is onzeker (bewijs van lage kwaliteit). Dit is onzeker vanwege een risico op bias [indirecte vergelijking van observationele studies].

Kwaliteit van leven

Het effect van Tafa-LEN ten opzichte van Pola-BR en BR op de kwaliteit van leven is onbekend.

3.3.4

Overige overwegingen

Er is één enkelarmige, multicenter, open-label fase II-studie uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van Tafa-LEN bij patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT. Deze L-MIND-studie liet na een follow-upduur van ≥35 maanden een mediane OS zien van 33,5 maanden. Kwaliteit van leven was geen uitkomstmaat in de L-MIND-studie. De beroepsgroep vond de studiepopulatie voldoende representatief voor de Nederlandse populatie. Hoewel een direct vergelijkende studie met BR volgens de passend-onderzoeksvragenlijst wenselijk en

mogelijk was, en ook is uitgevoerd voor de vergelijkende behandeling Pola-BR (met BR als controle-interventie), zijn er geen directe vergelijkingen tussen TAFa-LEN en BR gepubliceerd. Aangezien Pola pas recent op de markt is, was een directe vergelijking tussen TAFa-LEN en Pola-BR niet mogelijk. Om deze redenen worden in deze beoordeling twee indirecte vergelijkingen meegenomen: een MAIC en een indirecte vergelijking met een extern cohort (RE-MIND2). Het risico op bias was in zowel de MAIC als in RE-MIND2 hoog. De ESS in de MAIC was laag en niet voor alle relevante effectmodificatoren en predictoren was gecorrigeerd, wegens deze lage ESS en de beschikbaarheid van data. Ook kon niet altijd gecorrigeerd worden voor heterogeniteit tussen de studies (bijvoorbeeld verschillen in studieontwerp, definities van uitkomstmaten, patiëntkarakteristieken en inclusiecriteria). Ten slotte was de kwaliteit van de meeste vergelijkende studies laag. In RE-MIND2 waren er verschillen in dataverzameling en (beoordeling van) uitkomstmaten tussen de cohorten. Ook waren niet alle potentiële confounders gemeten en dus meegenomen in de matching (bijv. ECOG PS, IPI-score, cel van oorsprong, en comorbiditeiten).

In de MAIC en in RE-MIND2 was er een verschil in OS te zien tussen TAFa-LEN en BR, in het voordeel van TAFa-LEN. Het effect van TAFa-LEN op de OS ten opzichte van BR was in de MAIC zeer onzeker en in de RE-MIND2 onzeker, maar ook groot. In de MAIC was de HR 0,39, hoewel het 95% BI de klinische relevantiegrens van 0,70 overschreed (0,18-0,82). In RE-MIND2 was de mediane OS 31,6 maanden in het TAFa-LEN-cohort en 9,9 maanden in het BR-cohort, een absolute mediane winst van 21,7 maanden. De puntschatter van de HR suggereert daarbij een klinisch relevant verschil in het voordeel van TAFa-LEN (HR 0,42 (95% BI 0,27-0,64). Consequent met (een) eerdere beoordeling(en) bij DLBCL, waaronder de beoordeling van Pola-BR, is er gekozen om een klinische relevantiegrens te hanteren van HR 0,70 of levensverlening van 3 maanden. Wanneer de geschatte overlevingswinst van TAFa-LEN ten opzichte van BR uitgezet wordt tegen de klinische relevantiegrens lijkt het effect wel klinisch relevant te zijn. Echter is een dergelijke uitspraak niet met zekerheid te doen door de grote mate van onzekerheid en de lage kwaliteit van bewijs.

In de MAIC is een statistisch significant verschil gevonden tussen TAFa-LEN en Pola-BR op OS vanaf vier maanden tot het einde van de follow-up duur. In de volledige MAIC analyse die is aangeleverd door de registratiehouder is ook een analyse van het OS verschil tussen TAFa-LEN en Pola-BR toegevoegd over de gehele follow-upduur. Na correctie voor populatieverschillen was de HR van de OS van TAFa-LEN versus Pola-BR over de gehele follow-upduur 0,68 (95% BI 0,35-1,34; $p=0,268$). Dit verschil is niet statistisch significant. Echter is het verschil in OS vanaf vier maanden follow-up, hoewel zeer onzeker vanwege de aard van de studie en de onnauwkeurigheid, mogelijk klinisch relevant en van grote omvang. In oktober 2022 is er een secundaire analyse van RE-MIND2 gepubliceerd, waarin uitkomsten van L-MIND gematcht werden aan historische cohorten die onder andere Pola-BR kregen^[29]. Net als in de eerste analyse was ook hier het aantal gematchte patiënten laag.

TAFa-LEN is een weesgeneesmiddel en op basis van de L-MIND studie geregistreerd als *conditional* voor de toepassing bij de genoemde populatie in afwachting van verdere data met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid. Echter zal de verwachte data eveneens afkomstig zijn van een enkelarmige studie. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de CHMP veronderstelt dat geen enkele behandeloptie voor R/R DLBCL patiënten, die niet in aanmerking komen voor ASCT, volgens de *European Society of Medical Oncology* (ESMO) richtlijn geregistreerd is voor de tweedelijns behandeling van DLBCL. Hieruit concludeert de CHMP dat er geen consensus is met betrekking tot de optimale behandeling die levensverlenging als

doel heeft in plaats van curatie. Een directe vergelijking met Pola-BR of BR wordt dus ook in de aankomende studie niet uitgevoerd, hoewel dat wel wenselijk en mogelijk lijkt te zijn.

3.4 Ongunstige effecten

In de SmPC van tafasitamab wordt vermeld dat het veiligheidsprofiel van de combinatiebehandeling Tafa-Len alleen gebaseerd is op de L-MIND-studie met 81 patiënten.^[30] Alle 81 patiënten in deze studie ondervonden een ongunstig effect. Neutropenie was de meest voorkomende bijwerking in deze studie (49% van de patiënten) en ook de meest voorkomende bijwerking van graad 3 of hoger (48% van de patiënten). Hierna waren de meest voorkomende bijwerkingen van graad ≥ 3 trombocytopenie, febrile neutropenie, leukopenie, anemie, en pneumonie. De meest voorkomende en ernstige bijwerkingen die voorkwamen in de behandelgroepen zijn weergegeven in Tabel 3.

Tabel 3: Ongunstige effecten van Tafa-Len vergeleken met Pola-BR en BR bij de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT

| | Tafa-Len | Pola-BR | BR |
|-----------------------|---|--|--|
| meest frequent (>10%) | Neutropenie, anemie, diarree, trombocytopenie, hoesten, asthenie, perifere oedeem, pyrexie, verminderde eetlust, hypokaliëmie, rugpijn, constipatie, vermoeidheid, bronchitis, leukopenie, misselijkheid, overgeven, spierspasmus, dyspneu, febrile neutropenie | Neutropenie, anemie, trombocytopenie, diarree, vermoeidheid, koorts, misselijkheid, verminderde eetlust, obstipatie, perifere neuropathie, psychiatrische stoornissen, braken, perifere sensoriele neuropathie, hoest, leukopenie, lymfopenie, pruritus, hypoalbuminemie, abdominale pijn, pneumonie, gewichtsafname, duizeligheid, febrile neutropenie, rillingen, asthenie, hypokaliëmie | Neutropenie, anemie, trombocytopenie, diarree, vermoeidheid, koorts, misselijkheid, verminderde eetlust, obstipatie, psychiatrische stoornissen, braken, perifere sensoriele neuropathie, hoest, leukopenie, pruritus, abdominale pijn, pneumonie, febrile neutropenie, asthenie, verhoogde bloed creatinine, vermindering witte bloedcellen, rugpijn, pleurale effusie, uitslag, hoge bloeddruk, atrium fibrilleren |

| | | | |
|---------|--|---|---|
| ernstig | Neutropenie, trombocytopenie, febriële neutropenie, leukopenie, infecties, cardiale stoornissen, algemene stoornissen, respiratoire/thoracale/mediastinale stoornissen, huidaanandoeningen, musculoskeletale aanandoeningen, nierstoornissen, vasculaire stoornissen | Pneumonie, sepsis, febriële neutropenie, anemie, trombocytopenie, neutropenie, koorts, duodenum ulcus bloeding, respiratoire/thoracale/mediastinale stoornissen, zenuwstelsel stoornissen, cardiale stoornissen, vasculaire stoornissen | Pneumonie, sepsis, febriële neutropenie, anemie, trombocytopenie, neutropenie, multiple orgaan falen, respiratoire/thoracale/mediastinale stoornissen, zenuwstelsel stoornissen, cardiale stoornissen |
|---------|--|---|---|

3.4.1 TAFa-LEN (L-MIND-studie)^[20, 19]

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten

Van de 81 patiënten in de L-MIND-studie traden er na een mediane duur van blootstelling aan de behandeling van 9,2 maanden bij 46 patiënten (56,8%) interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten op.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In de L-MIND-studie stopten 12 patiënten (14,8%) de behandeling met TAFa, 18 patiënten (22,2%) de behandeling met LEN en 10 patiënten (12,3%) de behandeling met TAFa-LEN wegens ongunstige effecten.

3.4.2 Indirecte vergelijking met Pola-BR

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten

In RE-MIND2 is geen indirecte vergelijking met Pola-BR uitgevoerd wegens een te lage ESS. Ongunstige effecten waren niet gerapporteerd in de MAIC.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

In RE-MIND2 is geen indirecte vergelijking met Pola-BR uitgevoerd wegens een te lage ESS. Ongunstige effecten waren niet gerapporteerd in de MAIC.

3.4.3 Indirecte vergelijking met BR

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten

De incidentie van interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten was geen uitkomstmaat in de RE-MIND2-studie.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

RE-MIND2^[24]

In RE-MIND2 staakten 8 patiënten in het TAFa-LEN-cohort de behandeling wegens ongunstige effecten. Dit komt overeen met 14,5% van de patiënten die aan het BR-cohort waren gematcht. Twee patiënten in het BR-cohort (2,8%) staakten de behandeling als gevolg van ongunstige effecten. Dit resulteert in een relatief risico (RR) van 4,0 (95%-BI: 0,88 tot 18,22).

Gradeconclusie: Het effect van TAFa-LEN op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van BR is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Dit is zeer onzeker vanwege een zeer ernstig risico op bias [indirecte vergelijking van observationele studies] en onnauwkeurigheid [de bovengrens van het 95%-BI overschrijdt de default grenswaarde].

3.4.4

Overige overwegingen

Ongunstige effecten waren niet gerapporteerd in de MAIC. Wegens te lage ESS is er in RE-MIND2 geen analyse gedaan van de vergelijking met Pola-BR, en de incidentie van interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten was geen uitkomstmaat in deze studie. Er kon alleen een uitspraak gedaan worden over het effect van TAFALLEN op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van BR. Dit effect was zeer onzeker.

Pola-BR wordt volgens de beroepsgroep in de praktijk nog niet breed ingezet bij R/R DLBCL. Toxiciteit, waaronder neutropenie, speelt hierbij een rol. Om deze reden hecht de EMA belang aan het verder onderzoeken van het veiligheidsprofiel van TAFALLEN. Om de effectiviteit en veiligheid van TAFALLEN bij DLBCL patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT vast te stellen, vraagt de EMA de registratiehouder een bevestigende enkelarmige studie uit te voeren met TAFALLEN. Om de veiligheid van TAFALLEN verder te bevestigen, dient de registratiehouder een fase III multicenter gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie uit te voeren van TAFALLEN in combinatie met R-CHOP vergeleken met R-CHOP bij patiënten met onbehandelde DLBCL. Ten slotte vraagt de EMA om de veiligheid van TAFALLEN op de lange termijn te bevestigen met een fase II/III gerandomiseerde multicenter studie van TAFALLEN in combinatie met bendamustine vergeleken met BR bij patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor behandeling met hoge dosis chemotherapie en ASCT.

3.5

Ervaring

De ervaring met TAFALLEN is weergegeven in Tabel 4. De ervaring met TAFALLEN en Pola-BR is beide beperkt. BR is al meer dan 10 jaar op de markt, de ervaring hiermee is ruim.

Tabel 4: Ervaring met TAFALLEN vergeleken met Pola-BR en BR

| | tafasitamab | Pola-BR | 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> | | | x |

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC^[30]. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Er zijn geen contra-indicaties gerapporteerd voor behandeling met TAFALLEN. Pola-BR en BR zijn beide gecontra-indiceerd bij actieve ernstige infecties.

Specifieke groepen

Er is geen dosisaanpassing van TAFALLEN nodig voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens van patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis voor dosisaanbevelingen. Pola moet worden vermeden bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie. Bij patiënten met

een licht verminderde leverfunctie is aanpassing van de startdosering niet nodig. Voor rituximab en bendamustine zijn er geen specifieke instructies.

Interacties

Er is geen gericht klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties met TAFa-LEN of Pola-BR bij mensen uitgevoerd. Sterke CYP3A4- en P-GP-remmers kunnen de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve van ongeconjugerd MMAE (uit Pola) met 48% doen toenemen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers. Sterke CYP3A4-inductoren kunnen de blootstelling van ongeconjugerd MMAE verminderen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Infecties

POLA mag niet worden toegediend als er sprake is van een actieve ernstige infectie. POLA en gelijktijdig gebruikte chemotherapie moeten worden gestaakt bij patiënten die een ernstige infectie krijgen. TAFa mag alleen worden toegediend aan patiënten met een actieve infectie als de infectie op de juiste wijze behandeld en goed onder controle is.

Perifere neuropathie

Bij de eerste behandelcyclus van Pola 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 wordt hoofdzakelijk sensorische PN gemeld, maar motorische en sensomotorische PN komen ook voor. Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen van PN. Bij patiënten met nieuwe of verergerde PN kan uitstel, dosisverlaging, of staken van Pola noodzakelijk zijn.

Overig

TAFa bevat 37,0 mg natrium per 5 injectieflacons (de dosis voor een patiënt van 83 kg), overeenkomend met 1,85% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Pola bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van TAFa-LEN is weergegeven in Tabel 5. De TAFa-LEN-cyclus is langer dan die van Pola-BR en BR en de patiënt zal tijdens behandeling met TAFa-LEN vaker naar het ziekenhuis moeten ten opzichte van de vergelijkende behandelingen. Daarnaast wordt de behandeling met Pola-BR en BR na 6 cycli beëindigd, terwijl behandeling met TAFa-LEN door kan gaan tot ziekteprogressie. De behandeling met TAFa-LEN is dus intensiever dan die met Pola-BR of BR.

Tabel 5: Gebruiksgemak van TAFa-LEN vergeleken met Pola-BR en BR

| | TAFa-LEN | Pola-BR | BR |
|------------------|---------------------------------|-------------|-------------|
| Toedieningswijze | TAFa: intraveneus LEN: oraal | Intraveneus | Intraveneus |

| Toedieningsfrequentie | <u>Cycli van 28 dagen</u> | <u>6 cycli van 21 dagen</u> | <u>6 cycli van 21 dagen</u> |
|-----------------------|---|---|--|
| | <u>Cyclus 1:</u> TAFAs op dag 1, 4, 8, 15, en 22 LEN op dag 1-21 | Polatuzumab: op dag 1 van elke cyclus Bendamustine: op dag 1 en 2 van elke cyclus Rituximab: op dag 1 van elke cyclus | Bendamustine: op dag 1 en 2 van elke cyclus Rituximab: op dag 1 van elke cyclus |
| | <u>Cycli 2 en 3:</u> TAFAs op dag 1, 8, 15, en 22 LEN op dag 1-21 | | |
| | <u>Cyclus 4 t/m 12:</u> TAFAs op dag 1 en 15 LEN op dag 1-21 | | |
| | <u>Cyclus 13 tot aan ziekteprogressie:</u> TAFAs monotherapie op dag 1 en 15 | | |

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tafasitamab (Minjuvi®) in combinatie met lenalidomide gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet in aanmer | 12 december 2022

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Voor patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT of recidiveren na ASCT zijn er geen vaste behandelmogelijkheden. De mediane overleving van deze patiënten is 6-12 maanden. In de Nederlandse praktijk wordt bij deze patiënten meestal een palliatieve behandeling met R-PECC of, minder vaak, Pola-BR of BR ingezet. Klinisch bewijs van het effect van R-PECC ontbreekt echter, omdat het niet onderzocht is in de genoemde populatie. De lymfoomwerkgroep stelde dat de effectiviteit en veiligheid van R-PECC vergelijkbaar is aan die van BR. In 2020 concludeerde het Zorginstituut dat Pola-BR een meerwaarde heeft ten opzichte van BR. Om deze redenen is in dit dossier gekozen voor Pola-BR en BR als vergelijkende behandelingen.

Er is één enkelarmige, multicenter, open-label fase II-studie uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van TAFa-LEN bij patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT. Deze L-MIND-studie liet na een follow-upduur van 42,7 maanden een OS zien van 33,5 maanden. De beroepsgroep vond de studiepopulatie voldoende representatief voor de Nederlandse populatie. Hoewel een direct vergelijkende studie met BR volgens de passend-onderzoeksvragenlijst wenselijk en mogelijk was, en ook is uitgevoerd voor de vergelijkende behandeling Pola-BR, zijn er geen directe vergelijkingen tussen TAFa-LEN en BR gepubliceerd. Aangezien Pola pas recent op de markt is, was een directe vergelijking tussen TAFa-LEN en Pola-BR niet mogelijk. Om deze redenen zijn er twee indirecte vergelijkingen met Pola-BR en BR meegenomen in deze beoordeling: een MAIC en een indirecte vergelijking met een extern cohort (RE-MIND2).

In de MAIC en in RE-MIND2 was er een verschil in OS te zien tussen TAFa-LEN en BR, in het voordeel van TAFa-LEN. Het effect van TAFa-LEN op de OS ten opzichte van BR was in de MAIC zeer onzeker en in de indirecte vergelijking van de RE-MIND onzeker, maar ook groot. In RE-MIND2 was de mediane OS 31,6 maanden in het TAFa-LEN-cohort en 9,9 maanden in het BR-cohort, wat resulteert in een absolute mediane winst van 21,7 maanden. Door de grote mate van onzekerheid en de lage kwaliteit van bewijs is echter niet met enige zekerheid vast te stellen of de relatieve effectiviteit van TAFa-LEN ten opzichte van BR klinisch relevant is.

Het effect van TAFa-LEN ten opzichte van Pola-BR op de algehele overleving was in de MAIC zeer onzeker vanwege een zeer ernstig risico op bias en onnauwkeurigheid. Een statistisch significant en mogelijk klinisch relevant effect was wel te zien op OS vanaf vier maanden follow-up, in het voordeel van TAFa-LEN. Het effect van TAFa-LEN ten opzichte van Pola-BR en BR op de kwaliteit van leven is onbekend, omdat de cruciale uitkomstmaat kwaliteit van leven niet was meegenomen in de L-MIND-studie. Op basis van het aantal interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is geen voorkeur uit te spreken voor TAFa-LEN, Pola-BR, of BR bij volwassenen met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit of bewijs ontbreekt om hier een uitspraak over te kunnen doen.

Een direct vergelijkende studie met BR was volgens de passend-onderzoeksvragenlijst wenselijk en mogelijk. Desondanks eiste de CHMP ter bevestiging van de effectiviteit en veiligheid van TAFa-LEN als *conditional* een tweede enkelarmige studie. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de

behandelmogelijkheden, zoals vermeld in de ESMO-richtlijn, niet geregistreerd zijn voor de tweedelijns behandeling van de genoemde populatie. Gezien het ontbreken van een *head-to-head* vergelijking van TAFa-LEN en de controle-interventie, zal ook met de aanvullende data van een tweede enkelarmige studie een indirecte vergelijking gemaakt moeten worden met Pola-BR en BR. Pola-BR wordt volgens de beroepsgroep in de praktijk nog niet breed ingezet bij R/R DLBCL. Toxiciteit, waaronder neutropenie, speelt hierbij een rol. Om deze reden vraagt de EMA voor TAFa-LEN nog twee andere studies (een direct vergelijkende studie van TAFa-LEN met R-CHOP en een direct vergelijkende studie van TAFa in combinatie met bendamustine versus BR) om het veiligheidsprofiel daarvan verder te onderzoeken.

Vanwege de lage kwaliteit van bewijs van de indirecte vergelijkingen is niet te concluderen dat TAFa-LEN een meerwaarde heeft ten opzichte van Pola-BR. Het effect van TAFa-LEN op de OS, een cruciale en objectieve uitkomstmaat, is in de enkelarmige studie echter dermate groot dat geconcludeerd kan worden dat de effectiviteit van TAFa-LEN waarschijnlijk niet minder is dan die van Pola-BR. Dit wordt bevestigd in de indirecte vergelijkingen. Op basis hiervan kan geconcludeerd worden dat TAFa-LEN niet minder is dan Pola-BR.

4.2

Eindconclusie

Het Zorginstituut komt tot de eindconclusie dat TAFa-LEN bij volwassen patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT een gelijke waarde heeft aan Pola-BR en dus voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

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

(Diffuse large B-cell lymphoma) AND (relapsed OR refractory) AND tafasitamab AND lenalidomide)

OR

(Diffuse large B-cell lymphoma) AND (relapsed OR refractory) AND (Polivy OR (polatuzumab vedotin)) AND bendamustine AND rituximab

OR

(Diffuse large B-cell lymphoma) AND (relapsed OR refractory) AND bendamustine AND rituximab

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tafasitamab (Minjuvi®) in combinatie met lenalidomide gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet in aanmer | 12 december 2022

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

| Eerste auteur, jaar van publicatie | Type onderzoek, bewijsklasse, follow-upduur | Aantal patiënten | Patiëntkenmerken | Interventie en vergelijkende behandeling | Relevante uitkomstmaten | Commentaar, risk of bias |
|---|--|---|--|--|--|--------------------------|
| L-MIND Salles 2020 ^[19] ; Duell 2021 ^[20] | Multicenter, open-label, enkelarmige fase II-studie Mediane follow-upduur: 13,2 maanden (primaire analyse); ≥35 maanden (long-term follow-up) | 81 patiënten ontvingen ten minste 1 dosis studiemedicatie, 80 patiënten ontvingen ten minste 1 dosis van zowel TAFa als LEN | Patiënten ≥18 jaar met R/R DLBCL na ≥1 systemisch chemotherapieregime (≥1 anti-CD20-therapie) die niet in aanmerking komen voor ASCT met ECOG PS 0-2 | Interventie: TAFa (12 mg/kg IV) en LEN (25 mg/kg oraal), gevolgd door TAFa monotherapie tot maximaal 12 cycli. | Primair: ORR Secundair: DCR, DOR, TTNT, PFS, OS, TTP, en veiligheid | |

| | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|--|
| <p>POLA-BR Sehn 2020^[21]; Sehn 2022^[22]</p> | <p>Multicenter, open-label, gerandomiseerde fase II-studie</p> <p>Mediane follow-upduur: 27 maanden; 48 maanden (long-term follow-up)</p> | <p>80 patiënten (interventie, n=40; controle, n=40)</p> | <p>Patiënten ≥ 18 jaar met R/R DLBCL na ≥ 1 systemisch chemotherapieregime die niet in aanmerking komen voor ASCT (niet geschikt voor ASCT of recidief na ASCT), ECOG PS 0-2 en PN graad ≤ 1</p> | <p>Interventie: Pola-BR</p> <p>Controle: BR</p> <p>Bendamustine (90 mg/m² IV) op dag 2 & 3 van cyclus 1 daarna op dagen 1 & 2 van de volgende cycli; Rituximab (375 mg/m² 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 maximaal 6 cycli van 21 dagen.</p> | <p>Primair: CR EOT.*</p> <p>Secundair: ORR EOT, beste OR, DOR, PFS IRC</p> | |
| <p>BR Ohmachi 2013^[25]</p> | <p>Multicenter, open-label, enkelarmige fase II-studie</p> <p>Mediane follow-upduur: 4,7 maanden</p> | <p>63 patiënten (59 patiënten in de full analysis set)</p> | <p>Patiënten tussen 20-75 jaar met R/R DLBCL na ≥ 1 systemisch chemotherapieregime die niet in aanmerking komen voor ASCT met ECOG PS 0-1</p> | <p>Interventie: Rituximab (375 mg/m² IV) op dag 1 en bendamustine (120 mg/m² IV) op dag 2 en 3 van elke cyclus tot maximaal 6 cycli van 21 dagen.</p> | <p>Primair: ORR</p> <p>Secundair: CR, PFS, veiligheid</p> | |

| | | | | | | |
|---|--|--|---|--|--|--|
| <p>BR Vacirca 2014^[26]</p> | <p>Multicenter, open-label, enkelarmige fase II-studie</p> <p>Mediane follow-upduur: 36 maanden voor OS</p> | <p>61 patiënten geïnccludeerd, 59 patiënten behandeld</p> | <p>Patiënten ≥ 18 jaar met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT met ECOG PS 0-2</p> | <p>Interventie: Rituximab (375 mg/m² IV) op dag 1 en bendamustine (90 mg/m² of 120 mg/m² IV) op dag 1 en 2 van elke cyclus tot maximaal 6 cycli.</p> | <p>Primair: ORR</p> <p>Secundair: DOR, PFS, veiligheid</p> | |
| <p>MAIC Cordoba 2022^[23]</p> | <p>Matching-adjusted indirect comparison met data van L-MIND, Sehn 2020, Ohmachi 2013, en Vacirca 2014</p> | <p>Zie L-MIND, Sehn 2020, Ohmachi 2013, en Vacirca 2014</p> | <p>Patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT</p> | <p>Interventie: TAFa-LEN</p> <p>Controle: Pola-BR, BR en R-GemOx</p> | <p>OS, PFS, DOR, ORR, CRR</p> | <p>Unanchored MAIC met lage ESS</p> <p>Niet voor alle relevante effectmodificatoren en predictoren is gecorrigeerd wegens de beperkte beschikbaarheid van data (een ESS van ≥20% van de L-MIND-populatie was gewenst en niet alle studies rapporteerden alle variabelen).</p> <p>Voor heterogeniteit tussen de studies (bijvoorbeeld verschillen in studie-ontwerp, definities van uitkomstmaten en patiëntkarakteristieken, en inclusiecriteria) kon niet altijd gecorrigeerd worden.</p> <p>De kwaliteit van de meeste vergelijkende studies was laag.</p> |
| <p>RE-MIND2 Nowakowski 2022^[24]</p> | <p>Retrospectieve observationele cohortstudie waarin de data uit L-MIND wordt vergeleken met een historisch controlecohort</p> | <p>76 patiënten (alle therapieën gepoold), 75 patiënten (BR), 74 patiënten (R-GemOx)</p> | <p>Patiënten ≥18 jaar met R/R DLBCL na ≥1 systemisch chemotherapieregime (≥1 anti-CD20-therapie) die niet in aanmerking komen voor ASCT met ECOG PS 0-2</p> | <p>Interventie: TAFa-LEN</p> <p>Controle: BR, Pola-BR, systemisch therapie en R-GemOx</p> | <p>Primair: OS</p> <p>Secundair: ORR, CRR, DOR, EFS, PFS, TTNT, veiligheid</p> | <p>Er waren verschillen in dataverzameling en (beoordeling van) uitkomstmaten tussen de cohorten.</p> <p>Niet alle potentiële confounders waren gemeten en dus meegenomen in de matching (bijv. ECOG PS, IPI-score, cel van oorsprong, en comorbiditeiten).</p> |

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tafasitamab (Minjuvi®) in combinatie met lenalidomide gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-celmyeloom (R/R DLBCL) die niet in aanmer | 12 december 2022

ASCT, autonome stamceltransplantatie; BR, bendamustine rituximab; CR; complete respons; CRR, compleet responspercentage; DCR, disease control rate; DOR, duur van respons; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EFS, event-free survival; EOT, einde van de behandeling; ESS, effective sample size; LEN, lenalidomide; IPI, International Prognostic Index; IRC, onafhankelijke beoordelingscommissie; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; OR, algehele respons; ORR, algeheel responspercentage; OS, algehele overleving; PFS, progressievrije overleving; PN, perifere neuropathie; POLA, polatuzumab vedotin; R/R DLBCL, recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-celmyeloom TATA, tafasitamab; TTNT, tijd tot de volgende behandeling; TTP, tijd tot progressie

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

| Eerste auteur, jaar van publicatie | Reden van exclusie |
|---|---|
| Ohmachi 2013 | Relevante resultaten reeds opgenomen in de MAIC van Cordoba et al. 2022 |
| Vacirca 2014 | Relevante resultaten reeds opgenomen in de MAIC van Cordoba et al. 2022 |

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tafasitamab (Minjuvi®) in combinatie met lenalidomide gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet in aanmer | 12 december 2022

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

| Organisatie, ref | Jaar | Titel |
|--|-------------|---|
| EMA ^[30] | 2022 | Samenvatting van de productkenmerken tafasitamab |
| EMA ^[31] | 2021 | European Public Assessment Report (EPAR) tafasitamab |
| HOVON Lymfoom werkgroep ^[3] | 2021 | Richtlijn Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom (DLBCL) |

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tafasitamab (Minjuvi®) in combinatie met lenalidomide gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-celmyeloom (R/R DLBCL) die niet in aanmer | 12 december 2022

Bijlage 5: Baselinetabellen

| Variabele | TAFa-LEN (L-MIND)^[19,20] N = 81 | Pola-BR (Sehn et al.)^[21] N = 40 | BR (Sehn et al.)^[21] N = 40 | BR (Ohmachi et al.)^[23] N = 59 | BR (Vacirca et al.)^[24] N = 61 |
|------------------------------------|---|--|---|--|--|
| Leeftijd, mediaan [IQR] | 72 (62-76) | 67 (33-86) | 71 (30-84) | 67 (36-75) | 74 (25-90) |
| >65 jaar, n (%) | 58 (71,6) | - | - | 37 (62,7) | |
| ECOG score, mediaan [IQR] | | | | | |
| 0-1, n (%) | 74 (91,4) | 33 (82,5) | 31 (77,5) | 59 (100) | 57 (94) |
| 2, n (%) | 7 (8,6) | 6 (15) | 8 (20) | | 4 (6) |
| Missend, n (%) | 0 | | | | |
| Ann Arbor stage | | | | | |
| Stage I and II | 20 (24,7) | 6 (15) | 4 (10) | 23 (39) | 6 (10) |
| Stage III and IV | 61 (75,3) | 34 (85) | 36 (90) | 36 (61) | 54 (89) |
| IPI score | | | | | |
| >2, n (%) | 41 (50,6) | 22 (55) | 29 (72) | 18 (30,5) | |
| Missend, n (%) | 0 | | | | |
| Aantal eerdere lijnen | | | | | |
| 1, n (%) | 40 (49,4) | 11 (27,5) | 12 (30) | 38 (64,6) | 31 (51) |
| ≥2, n (%) | 41 (50,6) | 29 (72,5) | 28 (70) | 21 (35,6) | 29 (49) |
| Eerdere ASCT, n (%) | 9 (11,1) | 10 (25) | 6 (15) | 8 (13,6) | 5 (8) |
| Respons op vorige behandeling | | | | | |
| Primair refractair | 15 (18,5) | | | | |
| Refractair op laatste behandellijn | 36 (44,4) | | | | |
| Relapsed | | | | | |
| Cell of origin | | | | | |
| GCB, n (%) | 38 (46,9) | 15 (37,5) | 17 (42,5) | | |
| Non-GCB, n (%) | 46 (56,8) | | | | |

| Variabele | TAFa-LEN (L-MIND)^[19,20] N = 81 | Pola-BR (Sehn et al.)^[21] N = 40 | BR (Sehn et al.)^[21] N = 40 | BR (Ohmachi et al.)^[23] N = 59 | BR (Vacirca et al.)^[24] N = 61 |
|---|---|--|---|--|--|
| Missing | 1 (2) | | | | |
| Tijd sinds eerste diagnose DLBCL | | | | | |
| Mediaan [IQR] | 26,9 (16,9-50,5) | | | | |
| Tijd tussen eerste DLBCL diagnose en documentatie relapse of progressie | | | | | |
| ≤12 maanden, n (%) | 19 (23,5) | | | | |
| > 12 maanden, n (%) | 61 (75,3) | | | | |
| Onbekend, n (%) | 1 (1,2) | | | | |

prei

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Newcastle Ottawa Scale for cohort studies

| |
|---|
| <p>MAIC – Cordoba et al. 2022 <i>A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability</i></p> |
| <p>SELECTION</p> |
| <p>1) Representativeness of the exposed cohort 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</p> |
| <p>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</p> |
| <p>3) Ascertainment of exposure a) Secure record (e.g. surgical records) * b) Structured interview * c) Written self report d) No description</p> |
| <p>4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study a) Yes * b) No</p> |
| <p>COMPARABILITY</p> |
| <p>1) Comparability of Cohorts on the Basis of the Design or Analysis a) Study controls for some prognostic factors (age, DLBCL histology, history of transformed indolent lymphoma, IPI, ECOG, prior line, refractory to last prior line) * b) Study controls for any additional factor * (<i>This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor</i>)</p> |
| <p>OUTCOME</p> |
| <p>1) Assessment of outcome a) Independent blind assessment * b) Record linkage * c) Self report e) No description</p> |
| <p>2) Was follow up long enough for outcomes to occur? a) Yes (minimum of 12 moths) * b) No</p> |
| <p>3) Adequacy of follow up of cohorts</p> <p>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.</p> <p>a) Complete follow up – all subject accounted for * b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias, small number lost: > ...% (<i>select and adequate %</i>) follow up) or description provided of those lost * c) Follow up rate < 35% of L-MIND study participants and no description of those lost d) No statement</p> |

Newcastle Ottawa Scale

| |
|---|
| <p>Indirect comparison – Nowakowski et al. 2022 <i>A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability</i></p> |
| <p>SELECTION</p> |
| <p>1) Representativeness of the exposed cohort 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</p> |
| <p>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</p> |
| <p>3) Ascertainment of exposure a) Secure record (e.g. surgical records) * b) Structured interview * c) Written self report d) No description</p> |
| <p>4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study a) Yes * b) No</p> |
| <p>COMPARABILITY</p> |
| <p>4) Comparability of Cohorts on the Basis of the Design or Analysis a) Study controls for some prognostic factors (age, Ann Arbor stage, number of prior lines therapy, history of primary refractoriness, refractoriness to the last line, prior ASCR, neutropenia, anemia, elevated LDH) * b) Study controls for any additional factor * (<i>This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor</i>)</p> |
| <p>OUTCOME</p> |
| <p>1) Assessment of outcome a) Independent blind assessment * b) Record linkage * c) Self report e) No description</p> |
| <p>5) Was follow up long enough for outcomes to occur? a) Yes (minimum of 12 months) * b) No</p> |
| <p>6) Adequacy of follow up of cohorts</p> <p>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.</p> <p>a) Complete follow up – all subject accounted for * b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias, small number lost: > ...% (<i>select and adequate</i> %) follow up) or description provided of those lost * c) Follow up rate < 35% of L-MIND study participants and no description of those lost d) No statement</p> |

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking Tafa-LEN versus Pola-BR en BR voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT: GRADE evidence profile.

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

Algehele overleving (OS): Indirecte vergelijking met Pola-BR (MAIC)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------------|---------------|--------------|--------------|----------------------|---------------|----|----|-------------------------------|--|-------------------|----------|
| 1 | observationale studies | zeer ernstig* | niet ernstig | niet ernstig | ernstig ^b | niet gevonden | 29 | 40 | HR 0,68 (95% BI 0,35-1,34) | | ⊕○○○ Zeer laag | CRUCIAAL |
|---|------------------------|---------------|--------------|--------------|----------------------|---------------|----|----|-------------------------------|--|-------------------|----------|

Algehele overleving (OS): Indirecte vergelijking met BR (MAIC)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------------|---------------|--------------|--------------|----------------------|---------------|----|----|-------------------------------|--|-------------------|----------|
| 1 | observationale studies | zeer ernstig* | niet ernstig | niet ernstig | Ernstig ^b | niet gevonden | 20 | 40 | HR 0,39 (95% BI 0,18-0,82) | | ⊕○○○ Zeer laag | CRUCIAAL |
|---|------------------------|---------------|--------------|--------------|----------------------|---------------|----|----|-------------------------------|--|-------------------|----------|

Algehele overleving (OS): Indirecte vergelijking met BR (RE-MIND2)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|----|----|-------------------------------|--|--------------|----------|
| 1 | observationale studies | zeer ernstig* | niet ernstig | niet ernstig | niet ernstig | niet gevonden | 75 | 75 | HR 0,42 (95% BI 0,27-0,64) | | ⊕⊕○○ Laag | CRUCIAAL |
|---|------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|----|----|-------------------------------|--|--------------|----------|

Kwaliteit van leven – geen gegevens

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRUCIAAL |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----------|

Graad 3-5 ongunstige effecten – geen gegevens

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRUCIAAL |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----------|

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport tafasitamab (Minjuvi®) in combinatie met lenalidomide gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-celmyeloom (R/R DLBCL) die niet in aanmer | 12 december 2022

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

Stakers als gevolg van ongunstige effecten: Indirecte vergelijking met BR (RE-MIND2)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------------|----------------------|--------------|--------------|----------------------|---------------|--------------|-------------|---------------------------------|--|-------------------|----------|
| 1 | observationale studies | ernstig ^a | niet ernstig | niet ernstig | ernstig ^d | niet gevonden | 8/75 (10,7%) | 2/75 (2,7%) | RR 4,00 (0.8783 tot 18.2177) | 80 meer per 1.000 (van 3 minder tot 459 meer) | ⊕○○○ Zeer laag | CRUCIAAL |
|---|------------------------|----------------------|--------------|--------------|----------------------|---------------|--------------|-------------|---------------------------------|--|-------------------|----------|

BI, betrouwbaarheidsinterval; BR, bendamustine rituximab; HR, hazard ratio; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; Pola, polatuzumab vedotin; RR, risk ratio; TAFA-LEN, tafasitamab lenalidomide

- Het betreft een MAIC van een enkelarmige fase II studie en de interventiearm van een fase III studie. Hierdoor bestaat er een ernstig risico op bias (afgevaarderd met 2 niveaus).
- De bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens van 0,7 (afgevaarderd met 1 niveau)
- Het betreft een indirecte vergelijking van observationale studies. Hierdoor bestaat er een ernstig risico op bias (afgevaarderd met 2 niveaus)
- De bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de default grenswaarde van 1,25 (afgevaarderd met 1 niveau)

Literatuur

1. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken tafasitamab. 2021.
2. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken lenalidomide. 2022.
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. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2373-80.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. IKNL. Prevalentie, diffuus grootcellig B-cellymfoom en varianten, 5-jaarsprevalentie.
15. IKNL. Het diffuus grootcellig -cellymfoom in Nederland, 2014-2017; Landelijk rapport van het hemata-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie 2020.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Salles G, Duell J, González Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 978-88.
20. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021; 106: 2417-26.

21. 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.
22. 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.
23. Cordoba R, Prawitz T, Westley T, et al. Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus 3 Rituximab-Based Treatments for Non-Transplant Eligible Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther* 2022; 39: 2668-87.
24. Nowakowski GS, Yoon DH, Peters A, et al. Improved Efficacy of Tafasitamab plus Lenalidomide versus Systemic Therapies for Relapsed/Refractory DLBCL: RE-MIND2, an Observational Retrospective Matched Cohort Study. *Clin Cancer Res* 2022: Of1-of15.
25. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2103-9.
26. Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, et al. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2014; 93: 403-9.
27. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health* 2012; 15: 940-7.
28. NICE. NICE DSU technical support document 18: methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE 2016.
29. Nowakowski G, Maurer MJ, Cerhan JR, et al. Utilization of real-world data in assessing treatment effectiveness for diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2022.
30. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics tafasitamab. 2022. Geraadpleegd op [via](#).
31. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) tafasitamab. 2021. Geraadpleegd op [via](#).



Budgetimpactanalyse van tafasitamab (Minjuvi®) in combinatie met lenalidomide gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-celmyeloom die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Datum 12 december 2022
Status Definitief

Colofon

| | |
|------------------|--|
| Zaaknummer | 2021013038 |
| Volgnummer | 2022032902 |
| Contactpersoon | Drs. Mr. K.G. Watson, MD Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) KWatson@zinl.nl |
| Auteur(s) | mw. A. Geuzinge, PhD |
| Afdeling Team | Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen |
| Fabrikant | Incyte Biosciences Benelux BV |

Inhoud

Colofon—1

| | |
|----------|-----------------------------------|
| 1 | Inleiding—5 |
| 1.1 | Geregistreerde indicatie—5 |
| 1.2 | Plaats in het behandelalgoritme—5 |
| 2 | Uitgangspunten—7 |
| 2.1 | Aantal patiënten—7 |
| 2.2 | Substitutie—8 |
| 2.3 | Kosten per patiënt per jaar—8 |
| 2.4 | Aannames—11 |
| 3 | Budgetimpactanalyse—13 |
| 4 | Conclusie—15 |
| 5 | Referenties—17 |

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor tafasitamab (Minjuvi®) voor de behandeling van recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer patiënten met de geregistreerde indicatie daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

1.1 Geregistreerde indicatie

Tafasitamab (Minjuvi®) in combinatie met lenalidomide (TAFALEN) gevolgd door tafasitamab monotherapie is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT).^[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Initiële behandeling

De standaard eerstelijnsbehandeling van DLBCL bestaat uit immuno-chemotherapie met een R-CHOP schema (rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison) afhankelijk van de leeftijd, de risicogroep en co-morbiditeit, Ann Arbor stadium indeling en het wel of niet hebben van bulk ziekte.^[2]

Tweedelijnsbehandeling

De tweedelijnsbehandeling na progressie tijdens of bij een eerste recidief na R-CHOP is afhankelijk van de duur van de eerste remissie, risicofactoren en de mogelijkheid hoge dosis chemotherapie en ASCT te kunnen ondergaan:

- Patiënten die fit genoeg zijn voor autologe ASCT gaan een traject in van re-inductie chemotherapie (R-DHAP (rituximab, dexamethason, cytarabine en cisplatine) of R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexamethason, cisplatine)), bij respons gevolgd door BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine en melfalan) en ASCT.^[2]
- Patiënten die niet fit genoeg zijn voor ASCT vanwege een hoge leeftijd of co-morbiditeit ontvangen tweedelijns palliatieve chemotherapie. Hiervoor bestaat geen standaardtherapie. In Nederland is veel ervaring met R-PECC (rituximab, lomustine, etoposide, chloorambucil, prednison). Ook wordt bendamustine-rituximab (BR) toegepast en sinds kort is ook polatumumab vedotin in combinatie met BR (Pola-BR) beschikbaar. Ook de combinatie rituximab, gemcitabine en oxaliplatin (R-GEMOX) is een mogelijkheid maar dit wordt in Nederland niet of nauwelijks gebruikt. De keuze van de behandeling hangt af van co-morbiditeit, restverschijnselen van eerdere behandelingen en potentiële toxiciteit.^[2]

Derdelijnsbehandeling

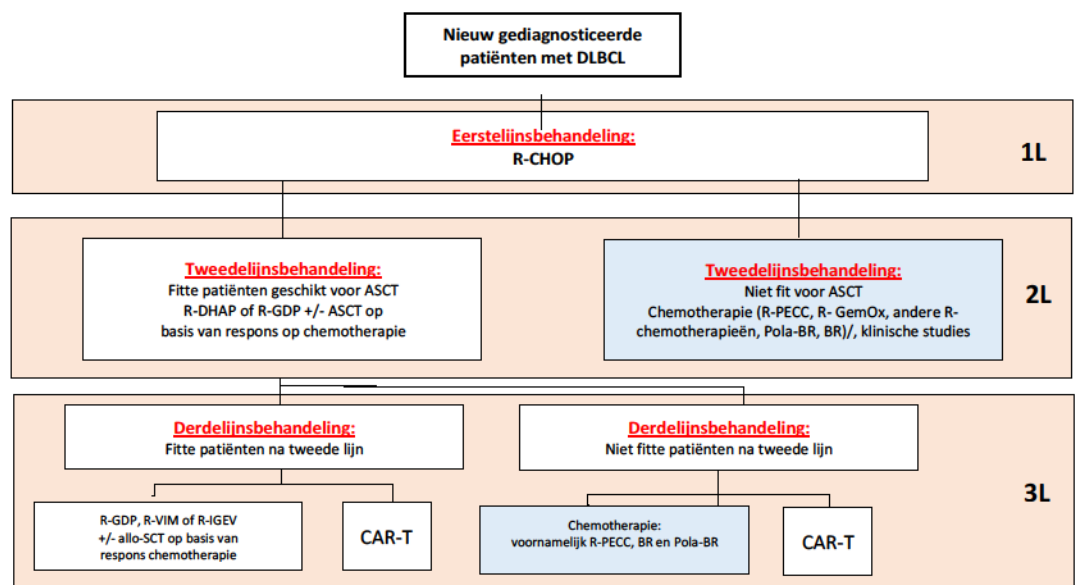
De derde lijn bestaat ook uit R-PECC, Pola-BR en BR. Ook is het voor niet-fitte patiënten in de derde lijn mogelijk om gebruik te maken van CAR-T.^[2] Een deel van de patiënten zal een CAR-T therapie krijgen, een klein gedeelte van de patiënten zal

uiteindelijk nog chemotherapie gevolgd door een allogene SCT kunnen ontvangen terwijl de minder fitte patiënten een chemotherapieschema krijgen dat sterk individueel bepaald is. In Nederland zijn de meest gebruikte derde en latere regimes voor de minder fitte patiënten R-PECC en BR.^[3]

Tijdens een adviesraad die georganiseerd is door de registratiehouder, hebben leden van de HOVON lymfoomwerkgroep aangegeven dat zij verwachten dat CAR-T vanaf 2023 ook in de tweede lijn ingezet zal gaan worden. Hier wordt in deze BIA echter geen rekening mee gehouden.

Voorgestelde plaats

Volgens de tijdens de adviesraad aanwezige leden van de HOVON Lymfoomwerkgroep zal TAFa-LEN een plaats kunnen krijgen als tweedelijns therapie voor patiënten die niet fit genoeg zijn voor ASCT en als derdelijns therapie voor patiënten die tijdens de tweedelijnsbehandeling niet fit genoeg blijken voor ASCT of na tweedelijnsbehandeling met ASCT niet fit genoeg zijn voor het starten van een behandeling met CAR-T-celtherapie (zie **figuur 1**).



Figuur 1: plaatsbepaling TAFa-LEN

Zowel in de tweede lijn als in de derde lijn zal TAFa-LEN met name R-PECC, BR en Pola-BR substitueren. In het FT-rapport was het echter niet mogelijk om een vergelijking met R-PECC te maken wegens een gebrek aan data. In deze BIA wordt echter wel R-PECC in de berekeningen meegenomen om zo een zo goed mogelijke schatting te maken van de te verwachten budgetimpact.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De registratiehouder heeft IKNL een onderzoek uit laten voeren naar de behandeling van patiënten met DLBCL die in 2017-2018 gediagnosticeerd werden. De uitkomsten van dit onderzoek zijn niet gepubliceerd maar het onderzoeksrapport is wel met het Zorginstituut gedeeld. De aantallen en percentages in deze paragraaf zijn gebaseerd op dit onderzoek. Uit het IKNL-onderzoek blijkt dat er in 2017 en 2018 in totaal 2.733 patiënten gediagnosticeerd werden met DLBCL. Dit komt neer op 1.366,5 diagnoses per jaar. Aangezien uit de online NKR-cijfers blijkt dat de incidentie licht stijgende is,^[4] gaat het Zorginstituut in deze BIA uit van 1.400 diagnoses per jaar.

Op basis van het IKNL-onderzoek blijkt dat 86,2% van de patiënten een eerstelijnsbehandeling krijgt en dat de overige 13,8% van de patiënten niet wordt behandeld. Van de patiënten die een eerstelijnsbehandeling hebben gehad, krijgt 17% vervolgens een tweedelijnsbehandeling. Van de tweedelijnsbehandeling bestaat 51% uit intensieve inductie chemotherapie, waarvan uiteindelijk 38% een ASCT ondergaat. De overige 49% van de patiënten met een tweedelijnsbehandeling is niet fit genoeg voor een ASCT. Dit percentage is in lijn met een internationale studie.^[5]

Van de patiënten die een tweedelijnsbehandeling hebben gehad, krijgt 29% een derdelijnsbehandeling. Op basis van bovenstaande percentages en de incidentie, komen jaarlijks 101 niet-fitte patiënten in aanmerking voor een tweedelijnsbehandeling ($1.400 * 86% * 17% * 49%$) en 59 patiënten voor een derdelijnsbehandeling ($(205 * 29%)$); zie **tabel 1**.

Het is echter mogelijk dat er meer patiënten een tweede- of derdelijnsbehandeling willen starten wanneer tafasitamab beschikbaar is. Hier wordt in deze BIA geen rekening mee gehouden.

In deze BIA wordt aangenomen dat de incidentie van DLBCL constant blijft over de tijd.

Tabel 1: aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor een tweedelijns- of derdelijnsbehandeling bestaande uit TAFALLEN

| | Aantal patiënten |
|---|-------------------------|
| Incidentie | 1400 |
| Primaire behandeling (86%) | 1207 |
| Start tweedelijnsbehandeling (17%) | 205 |
| Waarvan niet fit genoeg voor ASCT (49%) | 101 |
| Start derdelijnsbehandeling (29%) | 59 |

In deze tabel zijn afgeronde getallen weergegeven. Echter, in de berekeningen is tussentijds niet afgerond.

Marktpenetratie

Zowel de HOVON lymfoomwerkgroep als de registratiehouder benadrukken dat de uptake van nieuwe geneesmiddelen erg traag verloopt in Nederland. Dit is ook het geval bij Pola-BR: polatuzumab vedotin is sinds mei 2021 opgenomen in het pakket

en op basis van voorlopige cijfers van de GIP-databank blijkt dat er in 2021 in totaal 21 patiënten gebruik van maakten.^[6] Echter, de beroepsgroep geeft aan dat ook de bijwerkingen van Pola-BR mogelijk een rol spelen in de trage uptake van deze behandeling. Het Zorginstituut verwacht dan ook dat TAFAs-LEN meer en vaker gebruikt zal worden dan Pola-BR. In de notulen van de eerdergenoemde adviesraad staat beschreven dat na 3 jaar een marktpenetratie van 33% realistisch wordt geacht. Het Zorginstituut gaat mee in deze aanname.

In totaal zal het aantal gebruikers van TAFAs-LEN oplopen tot 45 patiënten in jaar 3.

Tabel 2: Geschatte aantal behandelingen met TAFAs-LEN per jaar

| | Jaar 1 | Jaar 2 | Jaar 3 |
|---|---------------|---------------|---------------|
| Tweedelijnsbehandeling, aantal patiënten | 101 | 101 | 101 |
| Marktpenetratie | 20% | 25% | 33% |
| Aantal tweedelijnsbehandelingen bestaande uit TAFAs-LEN | 20 | 25 | 34 |
| Derdelijnsbehandeling, aantal patiënten | 59 | 59 | 59 |
| Marktpenetratie | 20% | 25% | 33% |
| Aantal derdelijnsbehandelingen bestaande uit TAFAs-LEN | 12 | 15 | 20 |
| Totaal aantal behandelingen met TAFAs-LEN per jaar | 32 | 40 | 54 |

Indicatieverbreding en off-label gebruik

Momenteel lopen er drie andere studies voor indicatie-uitbreidingen van tafasitamab:

- In de eerste lijn voor DLBCL-patiënten (de frontMIND studie, fase 3)
- Patiënten met folliculair lymfoom (de inMIND studie, fase 3)
- Patiënten met chronische lymfatische leukemie en non-hodgkinlymfoom (topMIND, fase 2)

Er wordt geen off-label gebruik van tafasitamab verwacht.

2.2 Substitutie

In Nederland worden de meeste patiënten in de tweede en derde lijn nog behandeld met R-PECC. De registratiehouder neemt aan dat TAFAs-LEN voor 50% R-PECC, 25% BR en 25% Pola-BR substitueert. Het Zorginstituut gaat mee in deze aanname.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

TAFAs-LEN

De apotheekinkoopprijs (AIP) van tafasitamab bedraagt €782,00 per flacon van 200 mg. Tafasitamab dient tijdens cyclus 1 op dag 1, 4, 8, 15 en 22 (dus 5 keer) toegediend te worden. Tijdens cyclus 2 en 3 vervalt de toediening van dag 4 (dus 4 toedieningen) en tijdens cyclus 4+ vindt er alleen nog toediening op dag 1 en 15 plaats.^[1] De cyclusduur is 21 dagen. De aanbevolen dosering is 12 mg per kg lichaamsgewicht. De registratiehouder geeft aan dat het gemiddelde lichaamsgewicht in de L-MIND studie 78,1 kg was. Hiermee komt de totale dosering uit op 937 mg (zie **tabel 3**). In deze BIA wordt aangenomen dat er gemiddeld 5 flacons per toediening nodig zijn (5*200 mg). De registratiehouder geeft aan dat de gemiddelde behandelduur van tafasitamab 17,6 maanden (19,12 cycli) was. In

totaal komen de kosten van tafasitamab per behandeling uit op €176.880,95 (5 flacons*(5+4+4+((19,12-3)*2))*€782).

Van lenalidomide is recent het patent verlopen waardoor de AIP uiteenloopt van €2466,17 tot €4932,33 per 21 capsules van 25 mg. Het Zorginstituut gaat in deze BIA uit van de laagste AIP: €2466,17 per 21 capsules (€117,44 per capsule).^[7] De patiënt dient gedurende de eerste 21 dagen eenmaal daags een capsule lenalidomide in te nemen.^[1] In de SmPC van tafasitamab staat aangegeven dat lenalidomide maximaal 12 cycli gebruikt mag worden. De registratiehouder geeft aan dat lenalidomide gemiddeld 6,6 maanden (7,2 cycli) gebruikt werd. In deze BIA wordt daarom van 6,6 maanden uitgegaan. In totaal komen de kosten van lenalidomide per behandeling uit op €17.681,56 (21 stuks*7,2 cycli*€117,44).

De totale kosten van Tafa-LEN per behandelingen komen uit op €194.562,51 (**tabel 3**). In deze BIA worden in jaar 1 kosten van een halfjaar meegenomen omdat wordt aangenomen dat patiënten de behandeling halverwege het jaar starten.

De kosten van het eerste halfjaar Tafa-LEN bedragen: €94.413,79 (365/2)/28=6,52 cycli; (6,52 cycli*5 flacons*(5+4+4+((6,52-3)*2))*€782)+(21 stuks*6,52 cycli*€117,44).

De vervolgstkosten in het volgende jaar (de overige 11,6 maanden van tafasitamab (17,6-6)) en de overige 0,6 maanden van lenalidomide (6,6-6) bedragen: €100.148,72 ((365/2)*11,6)/28=12,6 cycli; (12,6 cycli*5 flacons*2*€782) + (21 stuks*(7,2-6,52 cycli)*€117,44).

Tabel 3: dosering, AIP en kosten van Tafa-LEN

| | Dosering | AIP | Benodigde hoeveelheid per cyclus | Kosten per cyclus |
|--------------------------------------|--|------------------------------|---|---|
| Tafasitamab | 12 mg/kg cyclus 1: 5x cyclus 2&3: 4x cyclus 4+: 2x | €782,00 (200 mg) | 937 mg: cyclus 1: 5*5 flacons cyclus 2&3: 5*4 flacons cyclus 4+: 5*2 flacons | cyclus 1: €19.550,00 cyclus 2&3: €15.640,00 cyclus 4+: €7.820,00 |
| Lenalidomide | 25 mg cyclus 1-12: 21x cyclus 13+: geen | €2.466,17 (25 mg, 21x) | 25 mg, 21x | cyclus 1-7: €2.466,17 |
| Totale kosten per behandeling | €194.562,21 Tafasitamab: 5 flacons*(5+4+4+((19,1-3)*2))*€782 Lenalidomide: 21 stuks*7,2 cycli*€117,44 | | | |

Pola-BR

De behandeling Pola-BR bestaat uit polatuzumab vedotin, bendamustine en rituximab. Polatuzumab vedotin is beschikbaar in flacons van 30 mg en 140 mg. De AIP bedraagt €2.078,57 voor een flacon van 30 mg en €9.700,00 voor een flacon van 140 mg.^[7] De daadwerkelijke prijs is echter lager wegens prijsonderhandelingen die hebben plaatsgevonden. Aangezien de onderhandelde prijs niet openbaar is, wordt in deze BIA met de AIP gerekend. De aanbevolen dosering is 1,8 mg/kg. Met een gemiddeld lichaamsgewicht van 78,1 kg, komt de totale dosering uit op 140,6 mg per toediening. In deze BIA wordt aangenomen dat er gemiddeld 1 flacon van

140 mg per toediening wordt gebruikt. Gedurende 6 cycli van 21 dagen wordt polatuzumab vedotin eenmalig op dag 1 intraveneus toegediend. De totale kosten per cyclus van polatuzumab vedotin bedragen hiermee €9.700,00 (**tabel 4**).

De AIP van bendamustine bedraagt €211,85 per flacon van 100 mg en €48,94 per flacon van 25 mg.^[7] De aanbevolen dosering is 90 mg per m² lichaamsoppervlak. Dit komt neer op een totale dosering van 169,2 mg (78,1*1,88). In deze BIA wordt aangenomen dat men gemiddeld 1 flacon van 100 mg en 3 flacons van 25 mg nodig heeft. Voor de berekening van het gemiddelde lichaamsoppervlak (1,88 m²) is gebruik gemaakt van het gemiddelde gewicht (71,8 kg) en de gemiddelde lengte (167,56 cm) van de studipopulatie van de L-MIND studie. De gemiddelde lichaamsoppervlakte is berekend op basis van de Dubois formule ($BSA = ((W^{0,425} \times H^{0,725}) * 0,007184)$). Bendamustine wordt op dag 1 en dag 2 van iedere behandelcyclus toegediend. De totale kosten per cyclus van bendamustine bedragen hiermee €717,37 (**tabel 4**).

De AIP van rituximab bedraagt €190,16 per flacon van 100 mg.^[7] De aanbevolen dosering is 375 mg per m² lichaamsoppervlak. De benodigde hoeveelheid is daarmee 705 mg (375*1,88). In deze BIA wordt aangenomen dat er gemiddeld 7 flacons van 100 mg nodig zijn per toediening. De totale kosten per cyclus van rituximab bedragen hiermee €1331,09 (**tabel 4**).

Met een gemiddelde behandelduur van 4,4 cycli (3,0 maanden),^[3] bedragen de totale kosten van Pola-BR €51.693,21 (4,4*(9.700,00+717,37+1.331,09)).

Tabel 4: dosering, AIP en kosten van Pola-BR

| | Dosering | AIP | Benodigde hoeveelheid per cyclus | Kosten per cyclus |
|--------------------------------------|---|--|--|---|
| Polatuzumab vedotin | 1,8 mg/kg cyclus 1-6: 1 keer | €9.700,00 (140 mg, 1x) | 140,6 mg (1x 140 mg) | €9.700,00 |
| Bendamustine | 90 mg/m ² cyclus 1-6: 2 keer | €211,85 (100 mg, 1x) €48,94 (25 mg, 1x) | 169,2 mg (2x 1 flacon 100mg, 3 flacons 25 mg) | €717,37 |
| Rituximab | 375 mg/m ² cyclus 1-6: 1 keer | €190,16 (100 mg, 1x) | 705 mg (1x 7 flacons) | €1.331,09 |
| Totale kosten per behandeling | | | | €51.693,21 (4,4*(9.700,00+717,37+1.331,09)). |

R-PECC

De behandeling R-PECC bestaat uit lomustine, chloorambucil, etoposide, prednison en rituximab. Rituximab wordt intraveneus toegediend en de andere middelen oraal.^[8] In **tabel 5** zijn de benodigde doseringen, AIP's en totale kosten van deze middelen weergegeven. Tezamen komen de kosten van R-PECC uit op €1.667,24 per cyclus. Met een gemiddelde behandelduur van 4,4 cycli (28 dagen per cyclus), komen de totale kosten per behandeling uit op €7.335,84.^[3]

Tabel 5: dosering, AIP en kosten van R-PECC

| | Dosering | AIP | Benodigde hoeveelheid | Kosten per cyclus |
|--------------------------------------|--|--------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Lomustine | 80 mg/m ² op dag 1 | €739,79 (40 mg, 20x) | 150,4 mg (1x 4 capsules) | €147,96 |
| Chloorambucil | 8 mg/m ² op dag 1-5 | €10,99 (2 mg, 25x) | 15,04 mg (5x 8 tabletten) | €17,58 |
| Etoposide | 100 mg/m ² op dag 1-5 | €165,71 (100 mg, 10x) | 188 mg (5x 2 capsules) | €165,71 |
| Prednisolon | 40 mg/m ² op dag 1-5 | €29,39 (75 mg, 30x) | 75,2 mg (5x 1 capsule) | €4,90 |
| Rituximab | 375 mg/m ² op dag 1 | €190,16 (100 mg, 1x) | 705 mg (1x 7 flacons) | €1.331,09 |
| Totale kosten per behandeling | €7.335,84 (4,4*(147,96+17,58+165,71+4,90+1.331,09)) | | | |

BR

De aanbevolen dosering bendamustine is 90mg/m² intraveneus, tweemaal per cyclus. Rituximab wordt eenmalig per cyclus toegediend (375 mg/m²). Dit komt dus overeen met de hoeveelheid die in combinatie met polatuzumab vedotin toegediend dient te worden (**tabel 4**). Met een gemiddelde behandelduur van 4,4 cycli (28 dagen per cyclus),^[3] komen de totale kosten per behandeling uit op €9.013,18 (4,4*(717,36+1331,09)).

De kosten per behandeling zijn dus als volgt:

- TAFa-LEN: €194.562,51
- Pola-BR: €51.693,21
- R-PECC: €7.335,84
- BR: €9.013,18

In deze BIA is geen rekening gehouden met eventuele verlagingen van doseringen die mogelijk in de praktijk worden toegepast, bijvoorbeeld bij het optreden van bijwerkingen. De werkelijke kosten van deze vier behandelingen zouden in de praktijk dus iets lager kunnen zijn. Aangezien er geen goede schattingen bekend zijn van de daadwerkelijke gebruikte doseringen in de praktijk, is dit niet meegenomen in de berekeningen.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- 86,2% van de patiënten met DLBCL krijgt een eerstelijnsbehandeling.
- 17% van de patiënten met een eerstelijnsbehandeling krijgt vervolgens ook een tweedelijnsbehandeling. Van de tweedelijnsbehandeling bestaat 51% uit intensieve inductie chemotherapie, waarvan uiteindelijk 38% een ASCT ondergaat.
- 49% van de patiënten in de tweede lijn is niet fit genoeg voor een ASCT.
- Van de patiënten die een tweedelijnsbehandeling hebben gehad, krijgt 29% een derdelijnsbehandeling.
- De marktpenetratie van TAFa-LEN zal oplopen tot 33% in het derde jaar.
- TAFa-LEN zal de volgende middelen substitueren: 50% R-PECC, 25% BR en

25% Pola-BR.

- Patiënten starten halverwege het jaar de behandeling (ongeacht welke behandeling).
- Patiënten wegen gemiddeld 78,1 kg en hebben een lichaamsoppervlak van 1,88 m².
- Tafasitamab heeft een gemiddelde behandelduur van 17,6 maanden (19,1 cycli); lenalidomide 6,6 maanden (7,2 cycli).
- De gemiddelde behandelduur van Pola-BR, R-PECC en BR is 4,4 cycli.
- De gebruikte doseringen van de geneesmiddelen komen overeen met de aanbevelingen volgens de SmPC's; er wordt geen rekening gehouden met de relatieve doseringsintensiteit.

3 Budgetimpactanalyse

In **tabel 6** staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer tafasitamab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie R/R DLBCL. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. De totale kosten van Tafa-LEN zullen in het derde jaar na opname in het pakket €9,1 miljoen bedragen. Rekening houdend met substitutie van Pola-BR, R-PECC en BR, bedraagt de budgetimpact in het derde jaar €8,1 miljoen.

Tabel 6: Raming van de totale kosten van de toevoeging van tafasitamab aan het behandelarsenaal voor R/R DLBCL

| | Jaar 1 | Jaar 2 | Jaar 3 |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|
| Aantal patiënten | 32 | 40 | 54 |
| Kosten Tafa-LEN | | | |
| Gestarte behandelingen† | €3.021.241 | €3.776.551 | €5.098.344 |
| Voortgezette behandelingen [§] | - | €3.204.759 | €4.005.949 |
| Totaal | €3.021.241 | €6.981.311 | €9.104.293 |
| Verdeling gesubstitueerde behandelingen* | | | |
| Pola-BR (25%) | 8 | 10 | 14 |
| R-PECC (50%) | 16 | 20 | 27 |
| BR (25%) | 8 | 10 | 13* |
| Kosten substitutie | | | |
| Pola-BR (25%) | €413.546 | €516.932 | €723.705 |
| R-PECC (50%) | €117.373 | €146.717 | €198.068 |
| BR (25%) | €72.105 | €90.132 | €117.171 |
| Totaal | €603.024 | €753.781 | €1.038.944 |
| Totale budgetimpact | €2.418.217 | €6.227.530 | €8.065.350 |

*Naar beneden afgerond om op de juiste totale uit te komen (54 patiënten in jaar 3).

† 6 maanden behandeling want de behandeling wordt halverwege het jaar gestart (de kosten bedragen €96.021,00 per behandeling van 6 maanden)

§ de overige 11,6 maanden van de behandeling (de kosten bedragen €98.541,31 per behandeling van 11,6 maanden)

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van tafasitamab (Minjuvi®) in combinatie met lenalidomide gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom die niet in aanmerking komen voor a | 12 december 2022

4 Conclusie

Toepassing van tafasitamab (Minjuvi®) bij de behandeling R/R DLBCL zal gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op €2,4 miljoen in het eerste jaar en €8,1 miljoen in het derde jaar na opname in het pakket. In totaal zal het aantal gebruikers van Tafa-Len oplopen tot 54 patiënten in jaar 3. De behandelkosten bedragen €194.562,51 per patiënt. Er bestaat onzekerheid over de patiëntaantallen, de marktpenetratie, de werkelijke behandelduur in de praktijk en de verdeling van de middelen die gesubstitueerd zullen worden. In deze BIA is uitgegaan van de lijstprijzen van de geneesmiddelen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 12 december 2022.

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van tafasitamab (Minjuvi®) in combinatie met lenalidomide gevolgd door tafasitamab monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom die niet in aanmerking komen voor a | 12 december 2022

5 Referenties

1. EMA. SmPC Minjuvi. 2022. Geraadpleegd op via.
2. HOVON Lymfoom werkgroep. Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom. 2021. Geraadpleegd op 5 juli 2022 via <https://hematologienederland.nl/wp-content/uploads/2021/10/Richtlijn-DLBCL-NVvH.pdf>.
3. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel polatuzumab vedotin (Polivy®) voor de behandeling van r/r DLBCL. 2020. Geraadpleegd op 24 juni 2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/12/10/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-polatuzumab-vedotin-polivy-voor-de-behandeling-van-r-r-dlbcl>.
4. Nederlandse Kankerregistratie (NKR). NKR cijfers. 2022. Geraadpleegd op 13 juli 2022 via iknl.nl/nkr-cijfers.
5. Sehn LH and Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2021; 384: 842-58.
6. Zorginstituut Nederland. GIP databank. Geraadpleegd op 28 november 2022 via https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel_g_00-totaal=R_04_addon&tabel_h_00-totaal=B_01-basis&geg=gebr&spec=&item=b-Oncolytica.
7. Z-index. G-standaard augustus 2022
8. Chamuleau M, Zijlstra J and Wondergem M. Diffuus grootcellig B-cel lymfoom. 2018. Geraadpleegd op 29 augustus 2022 via <https://vademecum.hematologie.nl/artikelen/hematologie-oncologie/non-hodgkin-lymfomen/diffuus-grootcellig-b-cel-lymfoom/>.