



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2024021703

Datum 12 juni 2024
Betreft Pakketadvies loncastuximab tesirine (Zynlonta®)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon



Onze referentie
2024021703

Geachte mevrouw Dijkstra,

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

Geregistreerde indicatie

Loncastuximab tesirine is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL na twee of meer lijnen systemische therapie.

Claim registratiehouder

Loncastuximab tesirine heeft een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van de combinatie polatuzumab vedotin, bendamustine en rituximab (Pola-BR) voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL na twee of meer lijnen systemische therapie.

Pakketadvies

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

Algemeen

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

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

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

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

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
12 juni 2024

Onze referentie
2024021703

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

Integrale weging pakketcriteria

Stand van de wetenschap en praktijk

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

Loncastuximab tesarine is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL, die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen. De effectiviteit en veiligheid zijn onderzocht in een multicenter, open-label, enkelarmige fase-II-studie (LOTIS2). Daarin werden 145 patiënten van ≥ 18 jaar met R/R DLBCL, die eerder tenminste twee systemische behandelingen hadden gekregen, behandeld met monotherapie loncastuximab tesarine. Er is geen direct vergelijkend onderzoek uitgevoerd met Pola-BR. De registratiehouder heeft loncastuximab tesarine en Pola-BR daarom indirect vergeleken. De uitkomst is niet gepubliceerd. Het Zorginstituut heeft daarom zelf een naïeve indirecte vergelijking gemaakt. Ik verwijs u naar het farmacotherapeutisch rapport voor de details, en beperk me in deze brief tot de hoofdconclusies.

Bij de interim-analyse, die het uitgangspunt was voor de SmPC, was de algehele overleving (OS) bij met loncastuximab tesarine behandelde patiënten 9,5 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]; 6,7-11,5) na een follow-up duur van 7,8 maanden. Bij Pola-BR was dit 12,4 maanden (95% BI; 9,0 – 32,0) na een follow-up duur van 48 maanden. De progressievrije overleving (PFS) was 4,9 maanden bij loncastuximab tesarine en 9,2 maanden bij Pola-BR. Er kon geen uitspraak gedaan worden over het onderling verschil in effect op kwaliteit van leven.

In februari 2023 concludeerde het Zorginstituut dat het geneesmiddel Minjuvi®

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

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

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

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

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
12 juni 2024

Onze referentie
2024021703

Budgetimpact

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

Conclusie

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



Farmacotherapeutisch rapport loncastuximab tesirine (Zynlonta®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidief/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) en hooggradig B- cellymfoom (HGBL) na twee of meer lijnen systemische therapie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | 4 juni 2024

Colofon

Zaaknummer 2023036569
Volgnummer 2024004158
[REDACTED]
Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke
Adviesraad, Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG)
[REDACTED]

Auteur(s) [REDACTED]

Afdeling Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	7
1	Inleiding	9
1.1	Aanleiding	9
1.2	Achtergronden	10
1.2.1	Aandoening	10
1.2.2	Symptomen en ernst	10
1.2.3	Prevalentie en incidentie	11
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	12
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	14
2.1	Vraagstelling	14
2.1.1	PICO	14
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	14
2.2	Zoekstrategie	15
2.3	Selectiecriteria	15
3	Resultaten	16
3.1	Resultaten literatuursearch	16
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	16
3.3	Gunstige effecten interventie	18
3.3.1	Overige overwegingen	18
3.4	Ongunstige effecten	19
3.4.1	Overige overwegingen	22
3.5	Ervaring	22
3.6	Toepasbaarheid	22
3.7	Gebruiksgemak	24
4	Eindbeoordeling	25
4.1	Bespreking relevante aspecten	25
4.2	Eindconclusie	26
5	Farmacotherapeutisch Kompas	27
5.1	Oud advies	27
5.2	Nieuw advies	27
	Bijlage 1: Zoekstrategie	28
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	29
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	31
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	32
	Bijlage 5: Baselinetabel	33

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	35
Bijlage 7: GRADE evidence-profiel	38
Literatuur	40

Afkortingen

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

Pola	Polatuzumab vedotin
PR	Partial response
PRO	Patiënt-reported outcomes
PSA	Propensity score analysis
R-CHOP	Rituximab, cyclofosamide, hydroxydaunomycine, vincristine, prednisolone
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
R-GemOx	Rituxumab, gemcitabine, oxaliplatin
R-Lena	Rituximab, lenalidomide
R-PECC	Rituximab, lomustine, etoposide, chloorambucil, prednisolon
R/R	Recidiverend/refractair
RWE	Real-world evidence
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
SCT	Stamceltransplantatie
TEAE	Treatment-emergent adverse event
tisa-cel	Tisagenlecleucel
TLS	Tumorlyssyndroom
WHO	World Health Organization
WHO-PS	World Health Organization performance score

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van loncastuximab tesirine (Zynlonta®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidief/refractair difuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL) na twee of meer lijnen systemische therapie. Loncastuximab tesirine is vergeleken met polatuzumab in combinatie met bendamustine en rituximab (Pola-BR) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit en veiligheid van loncastuximab tesirine zijn onderzocht in LOTIS-2, een multicenter, open-label, enkelarmige fase-II-studie. Er werden 145 patiënten geïncludeerd van 18 jaar of ouder met R/R DLBCL na ten minste 2 systemische behandelingen, met meetbare ziekte en een ECOG-PS van 0-2. Aangezien er geen directe vergelijking tussen loncastuximab tesirine en Pola-BR is uitgevoerd, is in dit rapport een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen LOTIS-2 en GO29365, de studie waarin Pola-BR wordt vergeleken met BR in patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (SCT). De registratiehouder heeft een MAIC uitgevoerd, maar deze is niet gepubliceerd en door het Zorginstituut daarom alleen meegenomen als aanvullend bewijs.

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

De mediane OS bij patiënten die behandeld werden met loncastuximab tesirine was 9,5 maanden (95% BI; 6,7-11,5) bij een mediane follow-upduur van 7,8 maanden. Bij Pola-BR was dit 12,4 maanden (95% BI; 9,0 – 32,0) bij een mediane follow-upduur van 48 maanden. De mediane PFS was 4,9 maanden bij loncastuximab tesirine en 9,2 maanden bij Pola-BR. Wegens het bewijs van lage kwaliteit is het effect van loncastuximab tesirine ten opzichte van Pola-BR zeer onzeker. Er is geen betrouwbare uitspraak te doen over het verschil in effect op de kwaliteit van leven tussen deze middelen. Pola-BR is, gezien de te verwachten toxiciteit en chemorefractaire ziekte bij een groot deel van de patiënten die niet in aanmerking komen voor CAR-T-celtherapie, volgens de beroepsgroep niet de voorkeursbehandeling.

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

Het Zorginstituut concludeert daarom dat loncastuximab tesirine bij volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL na twee of meer lijnen systemische therapie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

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

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van loncastuximab tesirine bij volwassen patiënten met recidief/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) en hooggradig B-cellymfoom (HGBL) na twee of meer lijnen systemische therapie t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam: loncastuximab tesirine (Zynlonta®)

Toedieningsvorm^[1]

10 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

Geregistreerde indicatie^[1]

De behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL na twee of meer lijnen systemische therapie

Claim van de registratiehouder

Loncastuximab tesirine heeft een therapeutische gelijke waarde t.o.v. de combinatie polatuzumab vedotin, bendamustine en rituximab (Pola-BR) voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL na twee of meer lijnen systemische therapie.

Doseringsadvies

De aanbevolen dosering loncastuximab tesirine is 0,15 mg/kg om de 21 dagen gedurende 2 cycli, gevolgd door 0,075 mg/kg om de 21 dagen gedurende de volgende cycli tot aan ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Premedicatie met dexamethason

Tenzij er een contra-indicatie geldt, dient dexamethason 4 mg tweemaal daags gedurende 3 dagen oraal of intraveneus te worden toegediend, beginnend op de dag vóór de toediening van loncastuximab tesirine, om toxiciteiten gerelateerd aan pyrrollobenzodiazepine (PBD) tegen te gaan. Als de toediening van dexamethason niet de dag vóór loncastuximab tesirine start, moet uiterlijk 2 uur vóór de toediening van loncastuximab tesirine met orale of intraveneuze dexamethason worden begonnen.

Samenstelling

Elke flacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg loncastuximab tesirine. Na reconstitutie bevat elke ml 5 mg loncastuximab tesirine.

Loncastuximab tesirine is een op CD19 gericht conjugaat van een antilichaam en een alkylarend middel, bestaande uit een gehumaniseerd IgG1-kappa monoklonaal antilichaam, geproduceerd in ovariumcellen van Chinese hamsters met behulp van recombinant-DNA-technologie, en geconjugeerd tot SG3199, een PBD-dimeer cytotoxisch alkylarend middel, door middel van een proteasesplitsbare valine-alaninelinker. SG3199 dat aan de linker is gehecht, wordt aangeduid als SG3249, ook wel bekend als tesirine.

Werkingsmechanisme

Loncastuximab tesirine is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC) dat aangrijpt op CD19. De monoklonale IgG1-kappa-antilichaamcomponent bindt aan humaan CD19, een transmembraaneiwit dat tot expressie komt op het oppervlak van cellen afkomstig van de B-celijn. De kleinmoleculaire component is SG3199,

een PBD-dimeer en alkylarend middel. Bij binding aan CD19 wordt loncastuximab tesirine geïnternaliseerd, gevolgd door afgifte van SG3199 via proteolytische klieving. Het afgegeven SG3199 bindt aan de kleine groeve van DNA en vormt uiterst cytotoxische DNA-*interstrand-crosslinks*, wat vervolgens celdood induceert.

Bijzonderheden

Op 21 november 2022 heeft de Minister van Volksgezondheid Welzijn & Sport (VWS) loncastuximab tesirine in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst.

Op 15 september 2022 is door de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) een positieve opinie afgegeven voor het verlenen van een handelsvergunning voor loncastuximab tesirine voor de behandeling van volwassen patiënten met DLBCL en HGBL door de Europese Unie. De handelsvergunning is verleend op 22 december 2022.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

DLBCL en HGBL zijn agressieve maligniteiten van mature B-lymfocyten. Zij vallen onder de non-hodgkinlymfomen. DLBCL maakt daarvan het grootste deel uit (30-40%). Hun fenotype komt erg overeen en ze worden op dezelfde manier behandeld. De pathofysiologie van DLBCL en HGBL is zeer divers. Hoewel deze lymfomen meestal in de lymfeklieren beginnen, kunnen ze 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.^[2, 3]

De oorzaak van het ontstaan van DLBCL en HGBL is meestal onbekend. Mogelijke risicofactoren voor het ontstaan van DLBCL en HGBL 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 en HGBL verhogen zijn het humaan immunodeficiëntievirus, Epstein-Barr-virus, hepatitis C-virus, en humaan herpesvirus-8.^[4, 5]

1.2.2 Symptomen en ernst

Symptomen

De eerste symptomen van DLBCL en HGBL bestaan meestal uit één of meer 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.^[6] 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.^[7] Ziektegerelateerde B-symptomen bij lymfomen bestaan uit een gewichtsreductie van >10% binnen 6 maanden, koorts boven de 38°C, en nachtelijk zweten.^[8]

Ernst

De 5-jaarsoverleving van patiënten met DLBCL varieert van ruim 40% tot bijna 80%, afhankelijk van risicofactoren zoals leeftijd en stadiering^[9]. Hoewel het merendeel van de patiënten geneest, is 10-15% van de DLBCL-patiënten primair refractair en zal 20-30% recidiveren.^[5] 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

autologe stamceltransplantatie (SCT) (of recidiveren na autologe SCT) is de mediane overleving 6-12 maanden.^[2] De kwaliteit van leven bij deze patiënten is waarschijnlijk laag: een onderzoek schatte de utiliteit op ongeveer 0,3.^[10]

De stadiëring van DLBCL en HGBL is gebaseerd op de Ann Arbor-classificatie en/of de Lugano-classificatie.^[5, 11] De stadia zijn gebaseerd op de graad van verspreiding van de ziekte door het lichaam, waaronder in de lymfeklieren en aangetaste organen, waarbij de ziekte zich 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.^[2]

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

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

Prognostisch ongunstige factoren	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd > 60 jaar • LDH > 1 x normaal • Performance status \geq 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 het dagelijks functioneren van een patiënt met kanker te duiden.^[12]

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

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Het Zorginstituut gaat uit van een incidentie van 1500 diagnoses DLBCL per jaar^[9]. Volgens het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) komt DLBCL vaker voor bij mannen (57%) dan bij vrouwen (43%). Bijna 65% van de patiënten is ouder dan 65 jaar bij diagnose. De mediane leeftijd bij diagnose is 70 jaar. DLBCL wordt het vaakst gediagnosticeerd bij patiënten tussen 65 en 79 jaar.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De standaardbehandeling voor volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL wordt beschreven in de Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkinlymfoom van de stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) uit 2021.^[2]

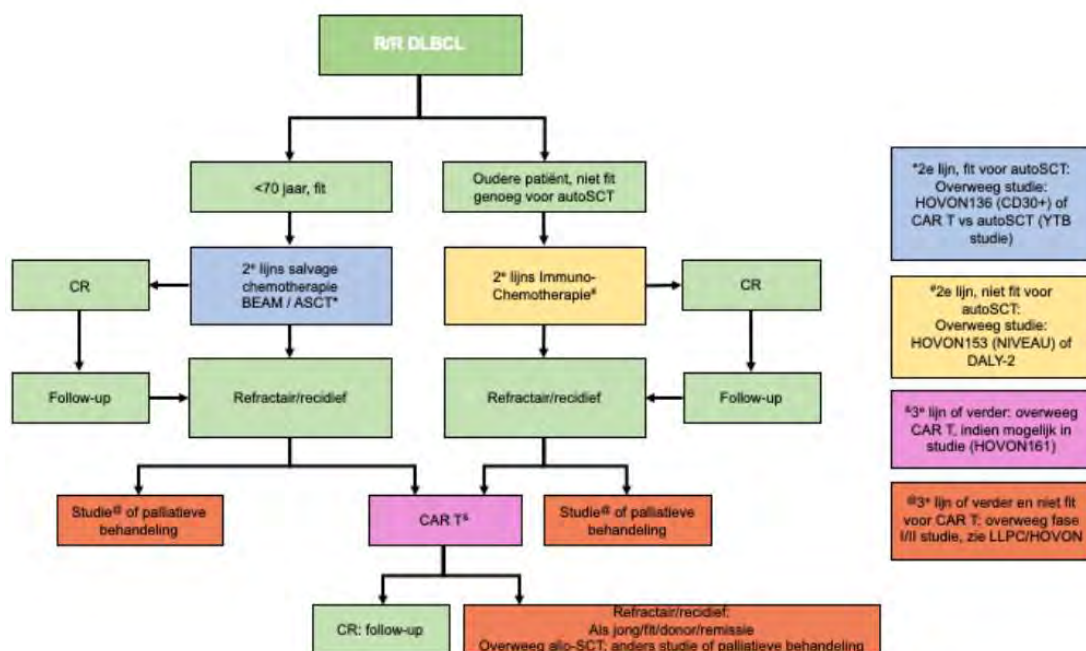
De standaard eerstelijnsbehandeling bestaat uit immuno-chemotherapie met een R-CHOP-schema [rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine (**Oncovin®**), prednis(ol)on] afhankelijk van de leeftijd, de IPI-risicogroep en co-morbiditeiten. De aanbevolen tweedelijnsbehandeling van R/R DLBCL-patiënten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

Voor patiënten die recidiveren na R-CHOP en niet in aanmerking komen voor re-inductiechemo-immunotherapie gevolgd door 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 (door) te behandelen. Er is geen standaardtherapie. De HOVON is dan ook van mening dat behandeling in studieverband de voorkeur geniet.

Er zijn diverse mogelijkheden voor palliatieve behandeling met chemo-immunotherapie, zoals R-PECC [rituximab, lomustine, etoposide, chloorambucil, prednis(ol)on], 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 (2020) en vergoeding (2021) verkregen voor de combinatie polatuzumab vedotin met rituximab-bendamustine (Pola-BR) bij R/R DLBCL- en HGBL-patiënten die niet in aanmerking komen voor autologe SCT. In een gerandomiseerde fase-2-studie gaf dit in vergelijking met BR een significante winst op de totale overleving. Daarnaast kan ook palliatieve radiotherapie overwogen worden.

Voor patiënten die niet reageren op tweedelijns chemotherapie of voor patiënten die een recidief krijgen na autologe SCT bestaat geen standaard derdelijnsbehandeling. Een gedeelte van de patiënten zal uiteindelijk nog chemotherapie gevolgd door een SCT of chimere antigeenreceptor (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 en HGBL 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. Hoewel er nog geen langdurige follow-up is, zijn er patiënten die al zeer lang in remissie zijn na een infusie van CAR-T-cellen.

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



Figuur 1. Behandelalgoritme R/R DLBCL en HGBL volgens de HOVON-richtlijn^[2]

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

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet loncastuximab tesirine (Zynlonta®) bij volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL na twee of meer lijnen systemische therapie aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1. PICO

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

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Overleving

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 de gegevens over OS niet matuur zijn.

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

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar, zoals bijvoorbeeld de EuroQol 5-Dimension questionnaire (EQ-5D). Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC-QLQ C30), de Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G), en de Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-LYM).^[13]

Klinische relevantiegrens: Het minimale klinisch relevante verschil voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores.^[14] Voor de EORTC QLQ-C30 wordt een verschil van 5-10 punten door patiënten gezien als “een kleine verandering”, en 10-20 punten als “een middelmatige verandering”. Een verschil >20 punten is in de perceptie van patiënten een “grote verandering” in lichamelijk, emotioneel en sociaal functioneren.^[15] Tevens kan langere instandhouding van kwaliteit van leven klinisch relevant zijn.

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

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

Stakers ten gevolge van interventiegerelateerde ongunstige effecten

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

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

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in januari 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over loncastuximab tesirine en Pola-BR bij volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL na twee of meer lijnen systemische therapie. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

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

2.3 Selectiecriteria

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

Inclusiecriteria:

- Gerandomiseerd onderzoek heeft de voorkeur
- Engelstalige artikelen

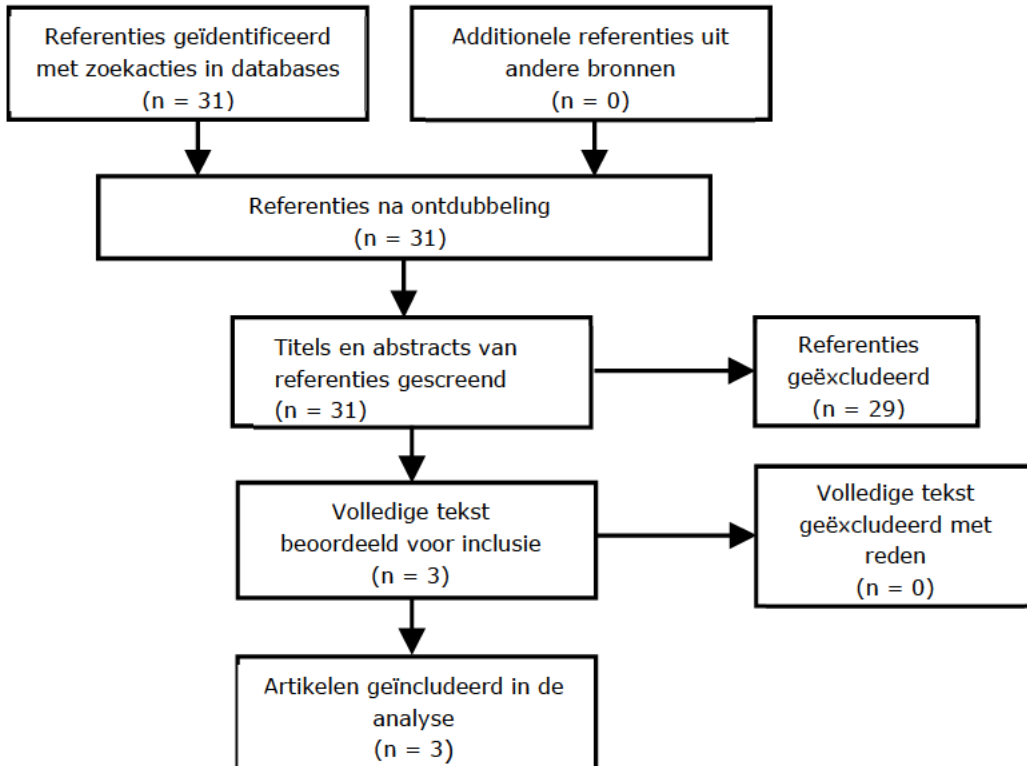
Exclusiecriteria:

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

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 31 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



De 3 publicaties, die zijn geïncludeerd, betreffen de registratiestudie van loncastuximab tesirine, LOTIS-2^[16-18]. De studie van Spira et al. betreft data over de kwaliteit van leven en is meegenomen in de overige overwegingen. Voor de publicaties over Pola-BR zijn de resultaten overgenomen van de literatuursearch, die het Zorginstituut heeft uitgevoerd bij zijn beoordeling van tafasitamab bij R/R DLBCL.^[19] Het gaat hier om 2 publicaties over een direct vergelijkende studie tussen Pola-BR en BR, GO29365^[20, 21]. Een update van deze search levert geen nieuwe te includeren studies op.

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

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

LOTIS-2^[16, 17]

De LOTIS-2-studie is een multicenter, open-label, enkelarmige fase-II-studie. De studie werd uitgevoerd in 28 behandelcentra in vier landen. Er werden 145 patiënten geïncludeerd. De patiënten waren 18 jaar of ouder met R/R DLBCL na ten minste 2 systemische behandelingen, hadden meetbare ziekte, en een ECOG-PS van 0-2. Loncastuximab tesirine werd iedere 21 dagen intraveneus toegediend gedurende 30 minuten. De dosering in de eerste 2 cycli was 150 µg/kg. In de daaropvolgende cycli werd de dosering verlaagd naar 75 µg/kg tot een behandelduur van 1 jaar of ziekteprogressie. Als premedicatie ontvingen de patiënten oraal dexamethason.

De primaire uitkomstmaat in LOTIS-2 was overall response rate (ORR). De ORR werd centraal beoordeeld aan de hand van de Lugano-classificatie uit 2014, en werd gedefinieerd als het percentage patiënten met de beste volledige respons van een complete (complete response, CR) of gedeeltelijke respons (partial response, PR). Secundaire uitkomstmaten waren de duur van de respons (duration of response, DOR), percentage patiënten met een CR of PR, recidiefvrije overleving, PFS, OS, en veiligheid.

De primaire data-cutoff van 6 april 2020 met een minimale follow-up van 6 maanden is gepubliceerd in 2021. De finale data-cutoff van 15 september 2022 met een mediane follow-upduur van 7,8 maanden is in 2023 gepubliceerd.

GO29365^[20, 21]

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 autologe SCT of gefaald waren op autologe SCT. In totaal werden 80 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd naar Pola-BR (N=40) of BR (N=40). Alle patiënten ontvingen bendamustine 90 mg/m² IV op dag 2 en 3 van de eerste cyclus en vervolgens op dag 1 en 2 van de volgende cycli en rituximab IV 375 mg/m² op dag 1 van elke cyclus. De Pola-BR-arm kreeg daarnaast Pola 1,8 mg/kg IV op dag 2 van de eerste cyclus en vervolgens op dag 1 van alle volgende cycli. Patiënten werden maximaal 6 cycli behandeld van elk 21 dagen.

De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met een CR aan het einde van de behandeling, beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (independent review committee, IRC). Secundaire eindpunten bij het einde van de behandeling waren ORR, beste algehele respons, DOR, en PFS zoals beoordeeld door een IRC. Hoewel de patiënten in de BR-arm iets ouder waren dan patiënten die behandeld werden met Pola-BR (mediane leeftijd 71 jaar versus 67 jaar), waren de baselinekenmerken van de gerandomiseerde patiënten over het algemeen gelijk. Het mediane aantal voorafgaande behandellijnen was 2, waarvan de meeste patiënten refractair waren op hun laatste behandeling (75% Pola-BR; 85% BR). De mediane follow-upduur van de primaire analyse was 27 maanden. Er is een update gepubliceerd met een mediane follow-upduur van 48 maanden.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van LOTIS-2 en GO29365. De populaties in deze studies verschillen van elkaar. Patiënten in LOTIS-2 hebben meer voorbehandelingen gehad dan de patiënten in GO29365. Een derde van de patiënten behandeld met Pola-BR heeft maar 1 eerdere behandeling gehad. In de studie met loncastuximab hebben patiënten minstens 2 voorbehandelingen gehad, en bij 9% van de patiënten was dit CAR-T-celtherapie. De patiënten die behandeld werden met Pola-BR hadden vaker een hogere ECOG-score of zaten in een hoger Ann Arbor-stadium dan de patiënten in LOTIS-2. In de studie met Pola-BR zijn geen patiënten geïncludeerd met een double/triple hit (hoogrisico) HGBL, terwijl in de LOTIS-2-studie 8% van de patiënten de diagnose HGBL had. Van patiënten met hoogrisico HGBL is een aanmerkelijk slechtere respons te verwachten.

Indirecte vergelijking

Om de relatieve effectiviteit van loncastuximab tesirine ten opzichte van Pola-BR te bepalen, heeft de registratiehouder een matching-adjusted indirect comparison (MAIC) uitgevoerd. In deze unanchored MAIC worden data uit LOTIS-2, GO29365, en een studie met real-world evidence (RWE) gebruikt^[22]. Er is in de MAIC gecorrigeerd voor de verschillen in prognostische factoren en modificatoren van het behandelingseffect door de baselinekarakteristieken van de ene behandelarm te matchen aan die van de andere behandelarm. De MAIC is niet gepubliceerd, maar wordt beschreven in het farmacotherapeutisch dossier dat is aangeleverd door de registratiehouder. De resultaten van de MAIC worden daarom meegenomen als aanvullend bewijs.

3.3 Gunstige effecten interventie

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

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

Algehele overleving (OS)

Loncastuximab tesirine^[17]

In LOTIS-2 was de mediane OS 9,5 (95% BI; 6,7-11,5) bij een mediane follow-upduur van 7,8 maanden.

Pola-BR^[21]

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

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

Progressievrije overleving (PFS)

Loncastuximab tesirine^[17]

De mediane PFS was 4,9 maanden (95% BI; 2,9-8,3) bij een mediane follow-upduur van 7,8 maanden.

Pola-BR^[21]

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

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

3.3.1 Overige overwegingen

Uit de door de registratiehouder aangeleverde MAIC komt naar voren dat de OS en PFS van loncastuximab tesirine vergelijkbaar zijn met de OS en PFS van Pola-BR uit de GO29365-studie. Wanneer loncastuximab tesirine vergeleken wordt met data uit de RWE-studie, liet het een significant voordeel zien in zowel OS als PFS. De resultaten van deze MAIC moeten als onzeker gezien worden. Niet alle karakteristieken waarop de matching van patiënten is gebaseerd waren in beide studies onderzocht. Ook gebruikte de registratiehouder leeftijd, Ann Arbor-stadium, of ECOG-score niet voor de matching wanneer het IPI-stadium beschikbaar was. Deze factoren worden namelijk al meegenomen in de IPI-score. Daarnaast hadden de geïncludeerde studies verschillende groepsgroottes en waren er verschillen in studiepopulatie. In LOTIS-2 hebben patiënten meer voorgaande behandelingen gehad dan in GO29365. Ook zijn in LOTIS-2 patiënten met hoogrisico HGBL geïncludeerd. De patiënten in LOTIS-2 hadden daarmee over het algemeen een slechtere prognose dan de patiënten in GO29365.

De kwaliteit van leven is in LOTIS-2 bepaald aan de hand van PRO's gemeten bij 130 patiënten met gevalideerde vragenlijsten zoals de EORTC QLQ-C30 en FACT-LYM^[18, 23]. Kwaliteit van leven

was geen uitkomstmaat in de GO29365-studie. Gezien de beperkingen van een *open-label*-studie kunnen de PRO's alleen worden meegenomen als ondersteunend effectiviteitsbewijs. Tijdens de behandeling liet de gemiddelde EQ-5D-5L VAS-score een behandelduur-gerelateerde trend van verbetering zien. Kijkend naar de gemiddelde verandering van baselinescore voor iedere patiënt tijdens de behandeling liet 27,9% van de patiënten een verbetering van ten minste 7 punten zien, 20,7% een verslechtering, en bleef 51,4% stabiel. De FACT-LYM-subscala- en totaalscores bleven stabiel tijdens de behandeling.

De HOVON-Lymfoomwerkgroep geeft aan dat de OS bij patiënten die behandeld worden met Pola-BR in de praktijk aanzienlijk slechter is dan uit de registratiestudie blijkt. Dit wordt onderbouwd met real world data van 61 Griekse patiënten^[24]. De werkgroep benoemt dat Pola-BR in de Nederlandse praktijk amper wordt toegepast.

In hun positiebepaling loncastuximab tesirine benoemt de werkgroep dat loncastuximab tesirine een effectief geneesmiddel is bij patiënten met DLBCL na 2 of meer eerdere behandelingslijnen met een laat recidief (>6 maanden). In de fase I- en II-studies werd een ORR van tussen de 45-48% gezien. De beroepsgroep benoemt dat grofweg de helft van de patiënten een CR bereikt. In de fase-II-studie bedroeg de mediane tijd tot eerste respons 41 dagen. In retrospectieve analyses lijkt de effectiviteit van CAR-T-celtherapie na loncastuximab tesirine behouden te blijven. Ook na eerdere CAR-T-celtherapie heeft loncastuximab tesirine een bescheiden activiteit.

De werkgroep heeft de LOTIS-2-studie beoordeeld volgens de Magnitude of Clinical Benefit Scale for Haematological Malignancies (MCBS:H) van de European Society for Medical Oncology (ESMO). Met deze schaal kunnen enkelarmige studies met alternatieve primaire eindpunten beoordeeld worden op klinisch voordeel. Voor enkelarmige studies is een score van 4 het maximaal haalbare en wordt dit beschouwd als een substantieel klinisch voordeel. De werkgroep beoordeelt de LOTIS-2-studie met een 3.

3.4 Ongunstige effecten

Loncastuximab tesirine^[1]

De meest frequent gemelde bijwerkingen van loncastuximab tesirine waren een verhoogd γ -glutamyltransferase (35,8%), neutropenie (34,9%), vermoeidheid (30,2%), anemie (28,8%), trombocytopenie (28,4%), misselijkheid (26,5%), perifere oedeem (23,3%), en rash (20,0%). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen (\geq graad 3) waren neutropenie (24,2%), verhoogd γ -glutamyltransferase, (17,2%), trombocytopenie (15,8%), anemie (11,6%), en infecties (9,8%). De meest frequent gemelde ernstige bijwerkingen waren febriele neutropenie (3,3%), buikpijn, dyspneu, en pleurale effusie (elk 1,9%). Longinfectie werd geïdentificeerd als een bijwerking met een fatale afloop (0,5%).

De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot het staken van de behandeling waren een verhoogd γ -glutamyltransferase (8,8%), perifere oedeem (2,8%), trombocytopenie (1,9%), en pleurale en pericardeffusie (elk 1,4%).

Pola-BR^[25]

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

De bijwerking die bij >5% van de patiënten leidde tot het staken van het behandelregime was trombocytopenie (6,0%).

In Tabel 2 is een overzicht te zien van de bijwerkingen die bij tenminste 10% van de patiënten tijdens de behandeling in LOTIS-2 of GO29362 voorkwamen en de bijwerkingen van graad 3-4.

Tabel 2: Ongunstige effecten van loncastuximab tesirine vergeleken met Pola-BR bij patiënten met volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL na twee of meer lijnen systemische therapie

	LOTIS-2 ^[16]		GO29365 ^[21]	
	Alle graden, n (%)	Graad 3-4, n (%)	Alle graden, n (%)	Graad 3-4, n (%)
Enige TEAE	143 (98,6)	57 (39)	-	-
Neutropenie	57 (28)	37 (26)	56 (37.1)	49 (32.5)
Anemie	38 (26)	15 (10)	49 (32.5)	19 (12.6)
Trombocytopenie	48 (27)	26 (18)	49 (32.5)	31 (20.5)
Leukopenie	21 (29)	13 (9)	-	-
Febriële neutropenie	5 (31)	5 (3)	-	-
Lymfopenie	11 (30)	8 (5)	-	-
Diarree	25 (38)	3 (2)	54 (35.98)	6 (4)
Hoesten	32 (35)	1 (1)	-	-
Perifeer oedeem	29 (36)	2 (1)	-	-
Pyrexie	28 (37)	2 (1)	44 (29.1)	2 (1.3)
Verminderde eetlust	22 (39)	0 (0)	39 (25.8)	4 (2.6)
Vermoeidheid	40 (33)	2 (1)	40 (26.5)	3 (2)
Constipatie	17 (43)	0 (0)		
Misselijkheid	34 (34)	0 (0)	50 (33.1)	1 (0.7)
Braken	19 (40)	0 (0)	-	-
Dyspneu	17 (45)	2 (1)	-	-
Pruritus	18 (41)	0 (0)	-	-
Uitslag	19 (42)	1 (1)	-	-
Insomnia	16 (44)	0 (0)	-	-
Hoofdpijn	15 (46)	1 (1)	-	-
Erythema	15 (47)	1 (1)	-	-
Gamma-glutamyl transferase verhoogd	35 (24)	24 (16)		

Bloed alkaline fosfatase	28 (19)	1 (1)		
Aspartaat aminotransferase verhoogd	22 (15)	1 (1)		
Alanine aminotransferase verhoogd	19 (13)	4 (3)		
Hypomagnesemie	19 (13)	1 (1)		
Hypokalinmie	16 (11)	6 (4)	-	-
Hypofosfatemie	15 (10)	8 (6)		
Infecties & infestaties	-	-	74 (49)	33 (21.9)
Perifere sensorische neuropathie	-	-	47 (31.1)	3 (2)

Pola-BR, polatuzumab vedotin, bendamustine, rituximab; TEAE, *treatment-emergent adverse event*

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten

Loncastuximab tesirine^[23]

Van de 145 patiënten in LOTIS-2 rapporteerden 75 patiënten (51,7%) een graad ≥ 3 ongunstig effect dat gerelateerd was aan de behandeling met loncastuximab tesirine. Bij 45 patiënten (31,0%) ging het om een ongunstig effect van graad 3, bij 30 (20,7%) graad 4 en geen met graad 5.

Pola-BR^[26]

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

GRADE-conclusie: Niet te beoordelen.

Percentage stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten

Loncastuximab tesirine^[23]

Van de 145 patiënten in LOTIS-2 stopten 36 patiënten (24,8%) met de behandeling wegens een ongunstig effect. Bij 27 patiënten (18,6%) ging het om een ongunstig effect dat gerelateerd was aan de behandeling met loncastuximab tesirine.

Pola-BR^[26]

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

GRADE-conclusie: Niet te beoordelen.

3.4.1 Overige overwegingen

In de door de registratiehouder aangeleverde MAIC liet loncastuximab significant minder infecties van graad 3-4 zien en significant minder ernstige febriële neutropenie, sepsis, pneumonie, en pyrexie wanneer vergeleken wordt met Pola-BR. Zoals al genoemd bij onderdeel 3.3.1 waren de resultaten van deze MAIC echter zeer onzeker.

De beroepsgroep geeft aan dat Pola-BR voor patiënten, die niet in aanmerking komen voor CAR-T-celtherapie, niet (meer) de voorkeursbehandeling is gezien de te verwachten toxiciteit en chemorefractaire ziekte bij een groot deel van deze patiënten.

3.5 Ervaring

De ervaring met loncastuximab tesirine is weergegeven in Tabel 3. Op 22 december 2022 werd loncastuximab tesirine in de Europese Unie geregistreerd. Pola-BR is in januari 2020 voor de indicatie R/R DLBCL geregistreerd. De ervaringen met beide behandelingen is nog beperkt.

Tabel 3: Ervaring met loncastuximab tesirine vergeleken met Pola-BR

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

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's van loncastuximab tesirine en Pola-BR^[1, 25]. 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 loncastuximab tesirine. Pola-BR is gecontra-indiceerd bij actieve ernstige infecties.

Specifieke groepen

De toediening van Pola moet worden vermeden bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie (bilirubine hoger van 1,5x de bovengrens van normaal). Loncastuximab tesirine is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis.

Interacties

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

midazolam). Sterke CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, of sint-janskruid) kunnen de blootstelling van ongeconjugerd MMAE verminderen.

Er worden geen klinisch belangrijke farmacokinetische interacties verwacht bij loncastuximab tesirine.

Waarschuwingen en voorzorgen

Effusie en oedeem

Bij patiënten die met loncastuximab tesirine werden behandeld, zijn ernstige effusie en oedeem gemeld. Patiënten moeten worden gemonitord op nieuw of verergerend oedeem of effusies. Loncastuximab tesirine moet worden gestaakt bij oedeem of effusie van graad 2 of hoger tot de toxiciteit verdwijnt. Diagnostische beeldvorming moet worden overwogen bij patiënten die symptomen krijgen van pleurale effusie of pericardeffusie, zoals nieuwe of verergerende dyspneu, pijn op de borst en/of ascites zoals zwelling in de buik en opgeblazenheid. Er moet een passende medische behandeling van oedeem of effusies worden ingesteld.

Fotosensitiviteit en huidreacties

Bij patiënten die met loncastuximab tesirine werden behandeld, zijn ernstige huidreacties gemeld. In klinische onderzoeken met loncastuximab tesirine werd therapie met orale en topische corticosteroiden en antipruritics gebruikt voor de behandeling van huidreacties. Patiënten moeten worden gemonitord op nieuwe of verergerende huidreacties, waaronder fotosensitiviteitsreacties. Loncastuximab tesirine moet bij ernstige huidreacties (graad 3) worden gestaakt tot deze zijn verdwenen. Patiënten moeten het advies krijgen om blootstelling aan direct natuurlijk of kunstmatig zonlicht, inclusief blootstelling door glazen ramen, tot een minimum te beperken of te vermijden. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de huid tegen blootstelling aan zonlicht te beschermen door het dragen van zonwerende kleding en/of het gebruik van zonnebrandmiddelen. Als er een huidreactie of rash ontstaat, moet een dermatologisch consult worden overwogen.

Perifere neuropathie

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

Immunisatie

Levende of levende verzwakte vaccins mogen niet gelijktijdig met de behandeling met Pola-BR worden toegediend. Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten die recentelijk levende vaccins hebben ontvangen.

Infusiegerelateerde reacties

Pola-BR kan infusiegerelateerde reacties (IRR's) veroorzaken, waaronder ernstige gevallen. Vertraagde IRR's traden op tot 24 uur na toediening van Pola-BR. Een antihistamine en antipyreticum moeten voorafgaand aan de toediening van Pola-BR worden gegeven en de patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd tijdens de infusie. Als een IRR optreedt, moet de infusie worden onderbroken en moet gepaste medische behandeling worden gestart.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Bij behandeling met Pola-BR is PML gemeld. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op nieuwe of verergerde neurologische, cognitieve of gedragsveranderingen die PML doen vermoeden. Als PML wordt vermoed moet worden gewacht met de toediening van Pola-BR en eventuele gelijktijdig gebruikte chemotherapeutica, en als de diagnose wordt bevestigd moeten Pola en eventuele gelijktijdig gebruikte chemotherapeutica permanent worden gestaakt.

Tumorlyssyndroom (TLS)

Patiënten met een hoge tumorlast en een snel prolifererende tumor kunnen een verhoogd risico hebben op TLS. Voorafgaand aan behandeling met Pola-BR moeten hiervoor gepaste maatregelen en eventueel profylaxe worden overwogen in overeenstemming met lokale richtlijnen. Patiënten moeten tijdens behandeling met Pola-BR nauwlettend worden gecontroleerd op TLS.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van loncastuximab tesirine is weergegeven in Tabel 4. Beide middelen worden één keer per cyclus via een intraveneuze infusie toegediend. Hoewel loncastuximab tesirine een monotherapie is, gaat behandeling met polatuzumab vedotin gepaard met een toediening van bendamustine en rituximab.

Tabel 4: Gebruiksgemak van loncastuximab tesirine vergeleken met Pola-BR

	<i>loncastuximab tesirine</i>	<i>Pola-BR</i>
Toedieningswijze	Intraveneuze infusie	Intraveneuze infusie
Toedieningsfrequentie	<u>Cycli van 21 dagen</u> 0,15 mg/kg op dag 1 van cycli 1 en 2; 0,075 mg/kg op dag 1 van de volgende cycli tot aan ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit	<u>6 cycli van 21 dagen</u> Polatuzumab: 1,8 mg/kg op dag 1 van elke cyclus Bendamustine: 90 mg/m ² op dag 1 en 2 van elke cyclus Rituximab: 375 mg/m ² op dag 1 van elke cyclus

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

DLBCL is een agressieve vorm van lymfeklierkanker. Hoewel het merendeel van de patiënten geneest, is 10-15% van de DLBCL-patiënten refractair en zal 20-30% recidiveren. Voor patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT (of recidiveren na SCT) is de mediane overleving 6-12 maanden en de kwaliteit van leven laag. Momenteel wordt Pola-BR vergoed bij R/R DLBCL-patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT. Loncastuximab tesirine is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL na twee of meer lijnen systemische therapie. De registratiehouder claimt een gelijke waarde van loncastuximab tesirine ten opzichte van Pola-BR.

De effectiviteit en veiligheid van loncastuximab tesirine zijn onderzocht in LOTIS-2, een multicenter, open-label, enkelarmige fase-II-studie. Er werden 145 patiënten geïncludeerd van 18 jaar of ouder met R/R DLBCL na ten minste 2 systemische behandelingen, met meetbare ziekte en een ECOG-PS van 0-2. Aangezien er geen directe vergelijking tussen loncastuximab tesirine en Pola-BR is uitgevoerd, is in dit rapport een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen LOTIS-2 en GO29365, de studie waarin Pola-BR wordt vergeleken met BR in patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor ASCT. De registratiehouder heeft een MAIC uitgevoerd, maar deze is niet gepubliceerd. Niet-gepubliceerde data neemt het Zorginstituut alleen mee in de overige overwegingen. Om deze reden is de MAIC niet beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode.

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

De mediane OS bij patiënten, die behandeld werden met loncastuximab tesirine, was 9,5 maanden (95% BI; 6,7-11,5) bij een mediane follow-upduur van 7,8 maanden. Bij Pola-BR was dit 12,4 maanden (95% BI; 9,0 – 32,0) bij een mediane follow-upduur van 48 maanden. De mediane PFS was 4,9 maanden bij loncastuximab tesirine en 9,2 maanden bij Pola-BR. Wegens het bewijs van lage kwaliteit is het effect van loncastuximab tesirine ten opzichte van Pola-BR zeer onzeker. Er is geen uitspraak te doen over het verschil in effect op de kwaliteit van leven tussen de 2 middelen. Pola-BR is, gezien de te verwachten toxiciteit en chemorefractaire ziekte bij een groot deel van de patiënten die niet in aanmerking komen voor CAR-T-celtherapie, volgens de beroepsgroep niet (meer) de voorkeursbehandeling.

De beroepsgroep geeft aan dat de OS van Pola-BR in de praktijk aanzienlijk slechter is dan uit de registratiestudie blijkt, en dat Pola-BR in de Nederlandse praktijk nog amper wordt toegepast. De werkgroep ziet een plaats voor loncastuximab tesirine bij patiënten met DLBCL die tenminste 2 voorgaande behandelingen hebben gehad.

Het Zorginstituut houdt een scherp beleid aan met betrekking tot de beoordeling van data die berusten op enkelarmige studies. De data moeten klinisch overtuigend genoeg zijn om een gelijke waarde te concluderen op basis van een naïeve indirecte vergelijking. In februari 2023 heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat het geneesmiddel tafasitamab (TAFI) in combinatie met lenalidomide (LEN) bij patiënten met R/R DLBCL een therapeutisch gelijke waarde heeft aan Pola-BR^[19]. In de naïeve indirecte vergelijking met Pola-BR bestonden toen bij TAFI-LEN vergelijkbare onzekerheden over het bewijs voor de effectiviteit als nu bij loncastuximab tesirine. De algehele overleving (OS) was bij TAFI-LEN met 33,5 maanden echter dermate hoog, dat het Zorginstituut een gelijke waarde met Pola-BR kon concluderen. De algehele overleving bij loncastuximab tesirine is daarentegen niet alleen aanzienlijk lager dan bij TAFI-

LEN, maar ook lager dan die van Pola-BR. Het Zorginstituut kan op grond van de beschikbare data en de methodologische gebreken van deze indirecte vergelijking tussen loncastuximab tesarine en Pola-BR niet met voldoende vertrouwen concluderen dat deze middelen een gelijke waarde hebben. Loncastuximab tesarine voldoet bij volwassen patiënten met R/R DLBCL die eerder tenminste twee systemische behandelingen hebben gekregen, daarom niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Hierbij is niet onbelangrijk dat de beroepsgroep deze conclusie in de consultatie heeft onderschreven.

4.2 Eindconclusie

Loncastuximab tesarine voldoet bij volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL na twee of meer lijnen systemische therapie niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

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

5.2 Nieuw advies

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

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

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

((Diffuse large B-cell lymphoma) OR (DLBCL) OR (high-grade B-cell lymphoma) OR (HGBL))
AND (relapsed OR refractory) AND (loncastuximab tesirine)

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
<p>LOTIS-2 Caimi 2021^[16]; Caimi 2023^[17]</p>	<p>Multicenter, open-label, enkelarmige fase II-studie</p> <p>Mediane follow-upduur: 7,8 maanden</p>	145 patiënten	Patiënten ≥18 jaar met R/R DLBCL na ≥2 systemische behandelingen en een OCOG-PS van 0-2.	<p>Loncastuximab tesirine 150 µg/kg in de eerste 2 cycli, daarna 75 µg/kg. Als premedicatie ontvingen de patiënten oraal dexamethason.</p>	<p>Primair: ORR</p> <p>Secundair: DOR, CR, PR, recidiefvrije overleving, PFS, OS</p>	LOTIS-2 kent een hoog risico op bias. Het betreft een fase II, open-label, enkelarmige studie in een kleine populatie.
<p>GO29365 Sehn 2020^[20]; Sehn 2022^[21]</p>	<p>Multicenter, open-label, gerandomiseerde fase II-studie</p> <p>Mediane follow-upduur: 27 maanden; 48 maanden (long-term follow-up)</p>	80 patiënten (interventie, n=40; controle, n=40)	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>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>	GO29365 kent een hoog risico op bias. Het betreft een fase II, open-label studie in een kleine heterogene populatie. De studie heeft geen vooraf gespecificeerd statistisch analyseplan en bevat geen superioriteits-/inferioriteitshypothese.

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

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Caimi 2022 ^[27]	Subgroepanalyse van LOTIS-2 bij patiënten met een relapse na CAR-T-behandeling

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1]	2023	Samenvatting van de productkenmerken loncastuximab tesirine
EMA ^[23]	2023	European Public Assessment Report (EPAR) loncastuximab tesirine
HOVON Lymfoom werkgroep ^[2]	2021	Richtlijn Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom (DLBCL)

Bijlage 5: Baselinetabel

Variabele	Loncastuximab tesirine ^[16, 17]	Pola-BR (Sehn 2022) ^[21]
	N = 145	N = 40
Leeftijd, mediaan [IQR]	66 (59-71)	67 (33-86)
Primaire categorie		
DLBCL NOS	127 (87,6)	38 (95,0)
HGBL	11 (7,6)	-
DLBCL, primair mediastinaal	7 (4,8)	-
Folliculair lymfoom	-	1 (2,5)
Burkittlymfoom	-	1 (2,5)
ECOG-score, mediaan [IQR]		
0-1, n (%)	136 (93,8)	33 (82,5)
2, n (%)	9 (6,2)	6 (15)
Onbekend	-	1 (2,5)
Ann Arbor-stadium		
Stadium I en II	33 (22,8)	6 (15)
Stadium III en IV	112 (77,2)	34 (85)
IPI-score >2, n (%)	-	22 (55)
Aantal eerdere lijnen		

1, n (%)	-	11 (27,5)
2, n (%)	63 (43,4)	11 (27,5)
≥3, n (%)	82 (56,6)	18 (45,0)
Eerdere ASCT, n (%)	21 (14,5)	10 (25)

ASCT, autologe stamceltransplantatie; DLBCL, difuus grootcellig B-cellymfoom; ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; HGBL, hooggradig B-cellymfoom; IPI, *International Prognostic Index*; IQR, *interquartile range*; NOS, *not otherwise specified*;

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Newcastle Ottawa Scale for cohort studies

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

LOTIS-2^[16, 17]

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

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

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

3) Adequacy of follow up of cohorts

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

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

GO29365^[20]

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
GO29365	+	+	-	-	+	?	?

Bijlage 7: GRADE evidence-profiel

Indirecte vergelijking loncastuximab tesirine versus Pola-BR bij volwassen patiënten met R/R DLBCL en HGBL na twee of meer lijnen systemische therapie: GRADE evidence-profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnatuurlijkheid	Andere factoren	Loncastuximab tesirine	Pola-BR	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
Algehele overleving (OS) op basis van naïeve indirecte vergelijking loncastuximab tesirine (LOTIS-2, mediane follow-upduur 7,8 maanden) en Pola-BR (GO29365, mediane follow-upduur 48 maanden)												
2	observationale studies	zeer ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	145	40	Niet te berekenen	Loncastuximab tesirine: 9,5 maanden (6,7-11,5) Pola-BR: 12,4 maanden (9,0-32,0)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Progressievrije overleving (PFS) op basis van naïeve indirecte vergelijking loncastuximab tesirine (LOTIS-2, mediane follow-upduur 7,8 maanden) en Pola-BR (GO29365, mediane follow-upduur 48 maanden)												
2	observationale studies	zeer ernstig*	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	145	40	Niet te berekenen	Loncastuximab tesirine: 4,9 maanden (2,9-8,3) Pola-BR: 9,2 maanden (6,0-13,9)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten op basis van naïeve indirecte vergelijking loncastuximab tesirine (LOTIS-2, mediane follow-upduur 7,8 maanden) en Pola-BR (GO29365, mediane follow-upduur 48 maanden)												
Niet te beoordelen												

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

Stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten op basis van naïeve indirecte vergelijking loncastuximab tesirine (LOTIS-2, mediane follow-upduur 7,8 maanden) en Pola-BR (GO29365, mediane follow-upduur 48 maanden)

-	Niet te beoordelen
---	--------------------

BI, betrouwbaarheidsinterval

Uitleg

a. Het betreft een naïeve indirecte vergelijking tussen twee studies met verschillende baselinekarakteristieken. Patiënten in LOTIS-2 hadden ten minste twee eerdere systemische behandelingen gekregen, in GO29365 was dit ten minste één eerdere behandeling. Patiënten in GO29365 kwamen niet in aanmerking voor ASCT of waren gefaald op ASCT, in LOTIS-2 werd deze specificatie niet gemaakt. De patiënten die behandeld werden met Pola-BR hadden vaker een hogere ECOG-score of zaten in een hoger Ann Arbor-stadium dan de patiënten in LOTIS-2. Ook verschilden de cohorten van elkaar op basis van histologisch subtype.

Literatuur

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics loncastuximab tesirine. 2023.
2. HOVON Lymfoom werkgroep. Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom. 2021.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-90.
4. 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.
5. 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.
6. Hematon. Agressieve non-Hodgkinlymfomen. 2020.
7. Li S, Young KH and Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* 2018; 50: 74-87.
8. IKNL. Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014 en 2015. 2018.
9. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Diffuus grootcellig B-cellymfoom. 2023.
10. Swinburn P, Shingler S, Acaster S, et al. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 1839-45.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059-68.
12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 790-800.
17. Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase 2 LOTIS-2 study. *Haematologica* 2023.
18. Spira A, Zhou X, Chen L, et al. Health-Related Quality of Life, Symptoms, and Tolerability of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022; 22: 158-68.
19. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tafasitamab (Minjuvi®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2023.
20. 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.
21. 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.
22. Hamadani M, Chen L, Song Y, et al. Matching-adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Loncastuximab Tesirine Versus Treatment in the Chemoimmunotherapy Era for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022; 22: e738-e44.
23. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) loncastuximab tesirine. 2023.
24. Dimou M, Papageorgiou SG, Stavroyianni N, et al. Real-life experience with the combination of polatuzumab vedotin, rituximab, and bendamustine in aggressive B-cell lymphomas. *Hematol Oncol* 2021; 39: 336-48.
25. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics polatuzumab vedotin. 2021.
26. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) polatuzumab vedotin. 2020.

27. Caimi PF, Ardeschna KM, Reid E, et al. The AntiCD19 Antibody Drug Immunoconjugate Loncastuximab Achieves Responses in DLBCL Relapsing After AntiCD19 CAR-T Cell Therapy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022; 22: e335-e9.