



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

Zorginstituut Nederland
Zorg II

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

mw. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

2020051347

Datum 10 december 2020
Betreft Pakketadvies polatuzumab vedotin (Polivy®)

Onze referentie
2020051347

Geachte mevrouw van Ark,

Zorginstituut Nederland adviseert u over polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab (Pola-BR) bij de behandeling van volwassenen met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (r/r DLBCL, een vorm van lymfeklierkanker) die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie (SCT). Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van genoemd middel in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Het Zorginstituut heeft Pola-BR beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Met deze brief informeer ik u over het resultaat van de integrale weging van deze pakketcriteria.

Zorginstituut Nederland is tot de conclusie gekomen dat Pola-BR voor deze patiënten een effectief middel is, maar er zijn argumenten om u te adviseren om tot prijsonderhandeling over te gaan.

Ik licht hieronder het advies toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut wordt hierbij geadviseerd door twee onafhankelijke commissies: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit en de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging. Ook heeft het Zorginstituut belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

¹ Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl

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

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

Integrale weging pakketcriteria

Stand van wetenschap en praktijk

DLBCL is een vorm van lymfeklierkanker en behoort tot de groep van de non-Hodgkin lymfomen. De behandeling van DLBCL kent vele behandellijnen. De standaard eerstelijnsbehandeling van DLBCL bestaat uit immunochemotherapie met een R-CHOP schema. De behandeling in de 2e en 3e lijn is (mede) afhankelijk van de fitheid van patiënten en kan bestaan uit (een combinatie van) chemotherapie, bestraling, stamceltransplantatie of CAR-T celtherapie.

Voor patiënten met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT (stamceltransplantatie) zijn er geen vaste behandelmogelijkheden. In de Nederlandse praktijk wordt bij deze patiënten meestal een palliatieve behandeling met een combinatie van rituximab, prednison, etoposide, lomustine en chloorambucil (R-PECC) of, minder vaak, bendamustine en rituximab (BR) ingezet. Beide behandelingen zijn niet geregistreerd voor deze toepassingen.

Pola-BR zal volgens klinische experts in de Nederlandse klinische praktijk een plaats kunnen krijgen als:

- tweedelijns palliatieve therapie voor patiënten die niet fit genoeg zijn voor autologe SCT
- derdelijns palliatieve therapie voor patiënten die tijdens de tweedelijnsbehandeling niet fit genoeg blijken voor autologe SCT of na tweedelijnsbehandeling met autologe SCT niet fit genoeg zijn voor het starten van een allogeen SCT traject 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.

Ik verwijst u naar het Farmacotherapeutische rapport voor de details en beperk me in deze brief tot de hoofdconclusies. De onderbouwing voor de claim van Pola-BR is een fase 2 studie, die zijn beperkingen kent. Zo zijn er geen gegevens over kwaliteit van leven. Daarnaast kan de vergelijkende behandeling als proxy gebruikt worden, maar wordt deze niet vaak bij deze patiënten in Nederland gebruikt. Het is daardoor op basis van de fase 2 studie lastig om een harde uitspraak te kunnen doen over het relatieve verschil in algehele overleving tussen Pola-BR en BR bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT. De mediane totale overleving was 12,4 maanden (95% BI 9,0; niet bereikt) in de Pola-BR arm vergeleken met 4,7 maanden (95% BI 3,7; 8,3) in de BR arm, wat overeenkomt met een mediane absolute winst van 7,7 maanden bij toevoeging van polatuzumab aan BR, (HR=0,42 (95% BI 0,24;0,75)). We nemen hierbij in ogenschouw dat een verschil van drie maanden door de beroepsgroep als klinisch relevant wordt beschouwd. Op basis van de terminologie van de Grade methodiek concluderen we dat dit grote effect vanuit de studie doet vermoeden dat Pola-BR in deze patiëntenpopulatie mogelijk leidt tot een klinisch relevant voordeel ten opzichte van BR.

Budgetimpact

Op basis van de claim van de fabrikant, de gegevens vanuit de Horizonscan aangevuld met de input vanuit de behandelaren schat het Zorginstituut dat minimaal 163 en maximaal 288 patiënten voor de genoemde indicatie zullen worden behandeld met Pola-BR in het derde jaar na opname in het basispakket. De gemiddelde behandelduur uit de registratiestudie bestond uit 4,4 cycli. De jaarlijkse kosten van Pola-BR zijn €55.849 per patiënt (€45.399 + (4,4 * €2.375)). Inclusief substitutie komen de meerkosten ten laste van het

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Infectieziekten, Bloed &
Immunologie

Datum
10 december 2020
Onze referentie
2020051347

farmaciebudget uit op minimaal €7,6 en maximaal €13,5 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket.

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Infectieziekten, Bloed &
Immunologie

Kosteneffectiviteit

Ik verwijs u naar het Farmaco-economisch rapport voor de details en beperk me in deze brief tot de hoofdconclusie: ondanks een aantal onzekerheden in het farmaco-economische model, concludeert het Zorginstituut dat de kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende methodologische kwaliteit is. Het Zorginstituut vond de aannames rondom de kwaliteit van leven na behandeling te optimistisch en heeft gevraagd om een extra scenario-analyse waarbij is gerekend met een slechtere kwaliteit van leven. Die analyse laat zien dat de kosten per QALY dan stijgen, waarschijnlijk naar ongeveer €60.000 per QALY. De deterministische incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) in de base case analyse wordt geschat op €48.477 per QALY ten opzichte van de standaardbehandeling. Hierbij concludeert het Zorginstituut dat bij een referentiewaarde €80.000 per QALY Pola-BR kosteneffectief is ten opzichte van de standaardbehandeling.

Datum
10 december 2020
Onze referentie
2020051347

Pakketadvies

Gezien de onzekerheden die hierboven zijn besproken, vindt het Zorginstituut dat een positief advies zonder voorwaarden niet is aangewezen en adviseert daarom prijsonderhandelingen. Hierbij zijn argumenten te noemen om een prijs onder de referentiewaarde te onderhandelen. De behandeling verlengt het leven en is niet curatief en er is nog onduidelijkheid over de kwaliteit van leven in de extra geleefde maanden. Ook vanwege de eerder genoemde onzekerheid over de effectiviteit en daarmee ook de kosteneffectiviteit is het aangewezen om een prijs onder de referentiewaarde te onderhandelen.

Daarnaast missen lange termijn gegevens en zou te zijner tijd opnieuw een uitspraak gedaan moeten worden over het voortzetten van de vergoeding van het middel. Een pay-for-proof-prijsafspraken waarin is opgenomen dat er een hogere prijs betaald zal worden wanneer er meer bewijs beschikbaar komt, behoort eventueel ook tot de mogelijkheden. En indien dit niet het geval is, zal de onderhandeling tot een nog scherpere prijs moeten leiden. Tot slot is een argument voor prijsonderhandeling dat er onderzoeken lopen naar de inzet van dit middel in de eerste lijn, waardoor het patiëntvolume mogelijk gaat toenemen.

Alles afwegende adviseert het Zorginstituut om Pola-BR (Polivy®) te vergoeden na prijsonderhandeling. Er zijn aanwijsbare redenen om daarbij een prijs te onderhandelen onder de referentiewaarde van €80.000 euro per QALY, gezien de onzekerheden, het medisch-ethische aspect rond de kwaliteit van leven en de verwachte indicatie-uitbreiding.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

2020037476

ACP-advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab bij de behandeling van volwassenen met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (r/r DLBCL) die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie (SCT)

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen (die ook graag willen dat de behandeling van hun aandoening wordt vergoed) en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als, in beginsel maximale, bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing van andere zorg. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om de referentiewaarde, of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 27 november 2020 (i.v.m. coronacrisis een videoconferentie) gesproken over de vraag of polatuzumab vedotin voor de behandeling van bovengenoemde subgroep van DLBCL-patiënten opgenomen dient te worden in de basisverzekering.

De patiëntenorganisaties NFK en Hematon, de beroepsgroep en fabrikant Roche hebben schriftelijk laten weten zich te kunnen vinden in de rapporten over (kosten)effectiviteit en budgetimpact zoals opgesteld door het Zorginstituut. De beroepsgroep heeft tijdens de vergadering ook een aantal vragen van de commissie beantwoord. Die vragen gingen met name over de mogelijkheid dat het middel daadwerkelijk tot genezing zou kunnen leiden en over de kwaliteit van leven van de patiënten.

De commissie is van mening dat het hier om een effectief geneesmiddel gaat met een veelbelovend effect op overleving. Hierbij dient wel opgemerkt te worden dat er grote onzekerheden zijn omdat deze conclusie gebaseerd is op een studie van zeer lage kwaliteit (fase II studie¹). De follow up duur is in ieder geval te kort om nu al te stellen dat dit geneesmiddel kan leiden tot genezing. Ook bestaat er onduidelijkheid over de kwaliteit van leven die patiënten ervaren in de maanden dat zij langer leven, is dit in redelijk goede kwaliteit of zijn deze patiënten heel ziek? De commissie acht het daarom noodzakelijk dat deze lange termijn gegevens beschikbaar komen, zodat op een later moment opnieuw kan worden getoetst of de positieve resultaten inderdaad in de praktijk bevestigd worden en vergoeding dus gerechtvaardigd is.

De kosteneffectiviteitsbepaling ligt met ongeveer 48.000 euro per QALY onder de referentiewaarde van €80.000 die als uitgangspunt genomen wordt bij een ziektelast

¹ Er is sprake van een hoog risico op bias omdat het om een fase II, open label studie in een kleine heterogene populatie betreft, de studie geen vooraf geen gespecificeerd statistisch analyseplan en geen superioriteits-/inferioriteitshypothese bevat.

van 0.91 (op een schaal van 0-1 waarbij 1 staat voor de hoogste ziektelast). Echter, hierbij is uitgegaan dat patiënten die langer leven dit doen met een kwaliteit van leven vergelijkbaar met een gezond persoon. De commissie acht dit niet realistisch. Een extra analyse die het Zorginstituut heeft gevraagd en waarbij is gerekend met een slechtere kwaliteit van leven laat dan ook zien dat de kosten per QALY dan stijgen, waarschijnlijk naar ongeveer €60.000 per QALY. Hoewel deze inschatting eveneens onder de referentiewaarde ligt, is de commissie van mening dat gegevens ontbreken om echt een goede inschatting te kunnen maken. In ieder geval laat de extra analyse zien dat de kwaliteit van leven een belangrijke invloed heeft op de kosteneffectiviteit.

Gezien de onzekerheden die hierboven zijn besproken, vindt de commissie dat een positief advies zonder voorwaarden niet is aangewezen.

De commissie heeft besproken of een advies tot prijsonderhandeling aan de orde zou kunnen zijn. Hiertoe weegt de commissie een aantal zaken. In de eerste plaats vindt de commissie dat behandelingen die niet op genezing gericht zijn, maar op het verlengen van het leven reden kunnen zijn om onder de referentiewaarde te gaan zitten. Een uitzondering hierop kan zijn, wanneer er voor de patiënten nog geen andere behandeling beschikbaar is. De commissie concludeert dat dit wel het geval is, ook al is deze alternatieve behandeling voor deze indicatie niet geregistreerd. De commissie is daarbij, ten tweede, vanuit medisch-ethisch perspectief, extra kritisch als de extra maanden geleefd worden in een slechte toestand of, zoals in dit geval, wanneer hierover onduidelijkheid bestaat. Ook dat rechtvaardigt een prijs onder de referentiewaarde. Ook, ten derde, de eerder genoemde onzekerheid over de effectiviteit en daarmee onzekerheid over de kosteneffectiviteit is een reden om onder de referentiewaarde te gaan zitten. Ten vierde is een argument voor prijsonderhandeling dat er onderzoeken lopen naar de inzet van dit middel in de eerste lijn, waardoor het patiëntvolume mogelijk gaat toenemen. De commissie adviseert hiermee rekening te houden bij de prijsonderhandeling. Alles overwegend komt de commissie tot de conclusie dat in dit geval, ook al ligt de kosteneffectiviteitsbepaling onder de 80.000 euro, er goede redenen zijn om (forse) prijsonderhandelingen aan te bevelen.

Verder acht de commissie het noodzakelijk om op basis van lange termijn gegevens te zijner tijd opnieuw een uitspraak te doen over het voortzetten van de vergoeding van het middel. De commissie stelt voor dit voorwaardelijk te maken aan vergoeding.

Tot slot behoort een pay-for-proof-prijsafspraken waarin is opgenomen dat er een hogere prijs betaald zal worden wanneer er meer bewijs beschikbaar komt, eventueel tot de mogelijkheden.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport polatuzumab
vedotin (Polivy®) in combinatie met
bendamustine en rituximab bij de behandeling
van volwassenen met r/r DLBCL die niet in
aanmerking komen voor SCT

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 28 oktober 2020
Status Definitief

Colofon

Uitgave	Extra exemplaren kunt u downloaden vanaf www.zorginstituutnederland.nl .
Zaaknummer	2020005918
Volgnummer	2020032731
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris WAR-CG AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. dr. H.G. van der Meer
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 19

3.4 Ongunstige effecten 24

3.5 Ervaring 26

3.6 Toepasbaarheid 26

3.7 Gebruiksgemak 27

4 Eindbeoordeling 29

4.1 Bespreking relevante aspecten 29

4.2 Eindconclusie 30

Bijlage 1: Zoekstrategie 31

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 33

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 35

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 37

Bijlage 5: Baseline tabel 39

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 41

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 43

Literatuur 45

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
AUC	Area under curve
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BR	Bendamustine, rituximab
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DLBCL	Diffuus grootcellig B-cellymfoom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Duitse HTA organisatie)
(aa)-IPI	(age-adjusted) International Prognostic Index
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Algehele overleving (overall survival)
ORR	Algehele respons ratio (overall response rate)
PN	Perifere neuropathie
Pola	Polatuzumab vedotin
PFS	Progressie vrije overleving (progression free survival)
R-CHOP	Rituximab, doxorubicine, vincristine, cyclofosfamide, prednison
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
R-PECC	Rituximab, prednison, etoposide, lomustine, chloorambucil
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SCT	Stamceltransplantatie
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
WHO-PS	World Health Organization performance scale

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab bij de behandeling van volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT. Polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine en rituximab is daarbij vergeleken met bendamustine en rituximab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Voor patiënten met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT zijn er geen vaste behandel mogelijkheden. De mediane overleving van deze patiënten bedraagt 6-12 maanden. In de Nederlandse praktijk wordt bij deze patiënten meestal een palliatieve behandeling met R-PECC of, minder vaak, BR ingezet. Beide behandelingen zijn niet geregistreerd voor toepassing bij de target populatie.

Een directe danwel indirecte vergelijking van Pola-BR met R-PECC was niet mogelijk, omdat er slechts weinig onderzoek is verricht naar deze behandeling. Omdat volgens de lymfoom werkgroep van de HOVON de behandeling BR vergelijkbaar is met R-PECC als het gaat om effectiviteit en veiligheid, kon BR ook als vergelijkende behandeling meegenomen worden in deze behandeling. Pola-BR is direct vergeleken met BR in één kleine, fase 2, open label, RCT in een heterogene populatie van volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking kwamen voor SCT (studie GO29365). Pola-BR is een weesgeneesmiddel en op basis van deze studie geregistreerd als *conditional* voor de toepassing bij deze patiënten in afwachting van onder andere verdere data met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid (studie GO29365 arm G en H).

Een EUnetHTA beoordeling is uitgevoerd voor Pola-BR in de target populatie. Deze beoordeling is gebaseerd op studie GO29365 en de conclusies luiden:

- De gegevens lieten een verschil zien in het voordeel van Pola-BR versus BR voor de volgende eindpunten: complete respons, algehele overleving en progressievrije overleving. Alle resultaten hebben een hoog risico op bias.
- Volgens de analyse uitgevoerd door de auteur (IQWiG) lieten de beschikbare gegevens geen verschil zien tussen Pola-BR en BR voor de volgende eindpunten: ernstige bijwerkingen (inclusief graad 3-4) en staken vanwege ongunstige effecten. De resultaten hebben een hoog risico op bias.
- Studie GO29365 heeft ernstige beperkingen.

De conclusies van de aanvullende beoordeling door ZIN luiden:

Het is op basis van de fase 2 studie lastig om een uitspraak te kunnen doen over het relatieve verschil in algehele overleving tussen Pola-BR en BR bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT. De mediane totale overleving was 12,4 maanden (95% BI 9,0; niet bereikt) in de Pola-BR arm vergeleken met 4,7 maanden (95% BI 3,7; 8,3) in de BR arm, wat overeenkomt met een mediane absolute winst van 7,7 maanden bij toevoeging van polatuzumab aan BR, (HR=0,42 (95% BI 0,24;0,75)). Dit grote effect doet vermoeden dat Pola-BR in deze patiëntenpopulatie *mogelijk* leidt tot een klinisch relevant voordeel ten opzichte van BR. Daarnaast geeft Pola-BR *mogelijk* een klinisch relevante verbetering van de progressievrije overleving ten opzichte van BR bij deze patiënten. De gemeten mediane absolute winst of progressie vrije overleving

bedroeg 5,8 maanden.

Op basis van de incidentie (interventiegerelateerde) graad 3-4 ongunstige effecten en incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten is geen voorkeur uit spreken voor Pola-BR of BR bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor autologe SCT. Er is geen klinisch relevant verschil aangetoond op deze cruciale uitkomstmaten, het bewijs is van zeer lage kwaliteit of bewijs ontbreekt om hier een uitspraak over te kunnen doen.

Polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine en rituximab bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk en is daarmee een te verzekeren prestatie.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 26 oktober 2020.

1 Inleiding

1.1

Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine en rituximab bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

polatuzumab vedotin (Polivy®) 30 mg en 140 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.^[1]

Geregistreerde indicatie:

Polivy® in combinatie met bendamustine en rituximab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair (r/r) diffuus grootcellig B-celmyeloom (DLBCL) die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie (SCT).^[1]

Claim van de fabrikant:

Polatuzumab vedotin heeft in combinatie met bendamustine en rituximab voor de behandeling van patiënten met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT een therapeutische meerwaarde ten opzichte van behandeling met bendamustine en rituximab.

Doseringsadvies:

De aanbevolen dosering van polatuzumab vedotin is 1,8 mg/kg, elke 21 dagen toegediend als intraveneuze infusie in combinatie met bendamustine en rituximab gedurende 6 cycli. Polatuzumab vedotin, bendamustine en rituximab kunnen in iedere volgorde worden toegediend op dag 1 van elke cyclus. Bij toediening in combinatie met polatuzumab vedotin is de aanbevolen dosering van bendamustine 90 mg/m²/dag op dag 1 en dag 2 van elke cyclus, en de aanbevolen dosering van rituximab 375 mg/m² op dag 1 van elke cyclus. Vanwege de beperkte klinische ervaring bij patiënten die behandeld werden met 1,8 mg/kg polatuzumab vedotin en een totale dosis >240 mg kregen, wordt aanbevolen de dosering van 240 mg/cyclus niet te overschrijden.^[1]

Samenstelling:

Elke injectieflacon met poeder voor concentraat (witte tot grijsachtig-witte gevriesdroogde cake) voor oplossing voor infusie bevat 30 mg of 140 mg polatuzumab vedotin. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 20 mg polatuzumab vedotin.^[1]

Werkingsmechanisme:

Polatuzumab vedotin is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat, bestaand uit het antimetabool middel monomethylauristatine E dat covalent geconjugeerd is aan een tegen CD79b gericht monokonaal antilichaam (recombinant gehumaniseerd immunoglobuline G1 [IgG1], geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster door middel van recombinant-DNA-technologie).^[1]

Bijzonderheden:

Polatuzumab vedotin (Polivy®) heeft de status 'weesgeneesmiddel' voor de behandeling van DLBCL. Op 16 januari 2020 verleende de Europese Commissie conditionele marketing autorisatie onder de volgende voorwaarden:

- Teneinde de veiligheid en effectiviteit van pola-BR in r/r DLBCL verder te bevestigen zal Roche het studierapport van registratiestudie GO29365 beschikbaar stellen inclusief de primaire analyse van arm H (n=64) en de gepoolde analyse van arm G (n=42) en arm H (n=64).
- Teneinde de veiligheid en effectiviteit van polatuzumab vedotin in DLBCL verder te bevestigen zal Roche ook studie GO39942 indienen. Dit betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie naar polatuzumab vedotin in combinatie met R-CHP (rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, prednison) versus R-CHOP (rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednison) in patiënten met onbehandelde DLBCL.

Polatuzumab vedotin in combinatie met rituximab en bendamustine is voor bovenstaande indicatie eerder al beoordeeld door de European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Het beoordelingsrapport van EUnetHTA over polatuzumab vedotin is gepubliceerd op 13 februari 2020.^[2]

Op 17 februari 2020 heeft de minister voor Medische Zorg polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine en rituximab (Pola-BR) voor volwassen patiënten met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen geplaatst.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) is een agressieve maligniteit van mature B-lymfocyten. DLBCL valt onder de non-hodgkinlymfomen en maakt daarvan het grootste deel uit (circa 40%).^[3] De pathofysiologie van het 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 WHO 2016 classificatie onderscheidt verschillende types van DLBCL, waarbij DLBCL NOS (not-otherspecified) het meeste voorkomt.^[4]

De oorzaak van het ontstaan van DLBCL is meestal onbekend. Mogelijke risicofactoren voor het ontstaan van DLBCL bestaan uit 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). Gebrek aan eetlust, zware of aanhoudende vermoeidheid, jeuk over het hele lichaam, verwardheid, huidafwijkingen en een toename aan infecties kunnen ook voorkomen.^[7] Serum lactate dehydrogenase en beta-2-microglobulin zijn vaak verhoogd. Bij ongeveer 30% van de patiënten met DLBCL doet zich ten minste een ziekte gerelateerd B-symptoom voor.^[8] Ziekte gerelateerde B-symptomen bestaan uit een gewichtsreductie van >10% binnen 6 maanden, koorts boven de 38°C en

nachtelijke zweeten.^[9]

Ernst

De 3-jaarsoverleving voor DLBCL na eerstelijns immuno-chemotherapie behandeling R-CHOP (rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine, prednisolon) varieert van 59% tot 91% afhankelijk van risicofactoren zoals leeftijd en stadiëring.^[10] Ondanks dat het merendeel van de patiënten geneest, is 10-15% van de DLBCL patiënten primair refractair en zal 20-30% recidiveren.^[6] Refractair 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 SCT (of recidiveren na autologe SCT) bedraagt de mediane overleving 6-12 maanden.^[11] De kwaliteit van leven bij deze patiënten is waarschijnlijk laag: een onderzoek schatte de utiliteit op ongeveer 0,3.^[12]

De stadiëring van DLBCL is gebaseerd op de Ann Arbor classificatie^[6] en/of de Lugano classificatie.^[13] De stadia baseren zich op de graad van verspreiding van de ziekte in 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.^[11]

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**.^[11]

Tabel 1 Prognostische factoren en risico-classificaties

Prognostisch ongunstige factoren	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd > 60 jaar • LD > 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 lokalisaties; leeftijd vervalt	
Laag risico	Geen risicofactor
Laag intermediair risico	1 risicofactor
Hoog intermediair risico	2 risicofactoren
Hoog risico	3 risicofactoren

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:

- 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*

In 2017 bedroeg de 5-jaarsprevalentie 4.885 patiënten (ten opzichte van 4.745 patiënten in 2016 en 4.734 patiënten in 2015) voor DLBCL en varianten.^[14]

De incidentie voor DLBCL in de periode van 2014-2017 bedroeg 4.993 patiënten in Nederland. De mediane leeftijd bij diagnose was 70 jaar (spreiding 18-99 jaar), waarvan 65% van de patiënten 65 jaar of ouder was. De diagnose DLBCL werd vaker bij mannen gesteld dan bij vrouwen (57% vs. 43%).^[9] In 2017 lag de incidentie DLBCL bij 1.231 patiënten (ten opzichte van 1.346 in 2016 en 1.191 in 2015).^[15]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De standaardbehandeling wordt beschreven in de *Concept Richtlijn Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom (DLBCL)* door de beroepsgroep Nederlandse Vereniging voor Hematologie, specifiek de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON), en dateert uit 2019.^[11]

De standaard eerstelijnsbehandeling van DLBCL bestaat uit immuno-chemotherapie met een R-CHOP schema afhankelijk van de leeftijd, de IPI-risicogroep en co-morbiditeit. De aanbevolen tweedelijnsbehandeling van r/r DLBCL patiënten die fit genoeg zijn voor autologe SCT bestaat uit re-inductie chemotherapie (R-DHAP of R-GDP), bij respons gevolgd door conditionering met BEAM en autologe SCT. De behandeling van volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT in de 2^e of 3^e lijn wordt hieronder weergegeven.

Volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT (2e lijn)

Patiënten die niet fit genoeg zijn voor autologe SCT na eerstelijnsbehandeling vanwege leeftijd of co-morbiditeit ontvangen tweedelijns palliatieve chemotherapie, er zijn voor deze patiënten in het algemeen geen curatieve mogelijkheden meer. Soms zal in overleg met de patiënt gekozen worden om niet te behandelen. Er is geen standaard therapie. De HOVON is dan ook van mening dat behandeling in studieverband de voorkeur geniet. Buiten studieverband zijn er diverse mogelijkheden voor 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. 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. Verder wordt in de behandelrichtlijn genoemd dat pixantron geregistreerd is als monotherapie voor 3^e of 4^e lijnsbehandeling met een progressievrije overleving (PFS) van slechts 5,6 maanden, dat registratie van Pola-BR wordt verwacht en dat palliatieve radiotherapie ook overwogen kan worden.

Volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT (3e lijn)

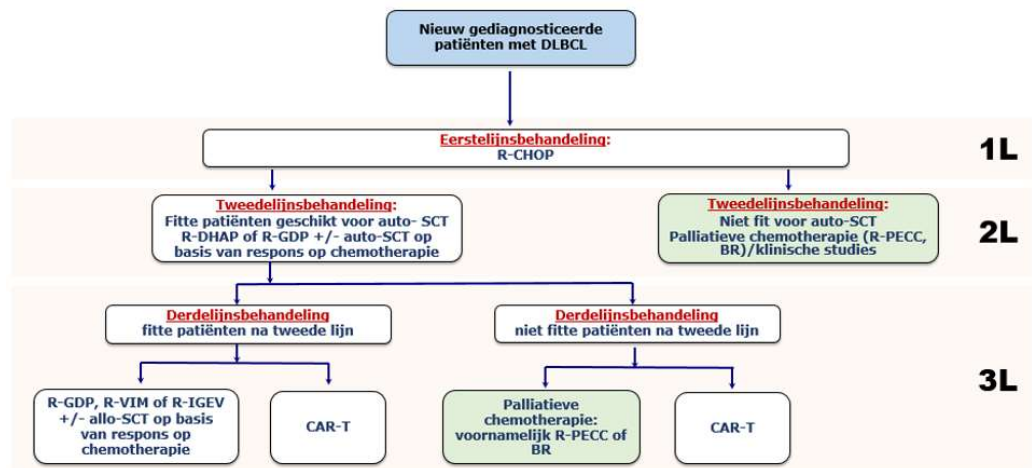
Voor patiënten die niet reageren op 2^e lijns chemotherapie en daarom geen autologe SCT kunnen ondergaan of patiënten die een recidief krijgen na autologe SCT bestaat geen standaard 3^e lijnsbehandeling. Een gedeelte van de patiënten zal uiteindelijk nog chemotherapie gevolgd door een allogene SCT of 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.

Plaatsbepaling Pola-BR

Pola-BR zal volgens klinische experts in de Nederlandse klinische praktijk een plaats kunnen krijgen als tweedelijns palliatieve therapie voor patiënten die niet fit genoeg zijn voor autologe SCT en als derdelijns palliatieve therapie voor patiënten die tijdens de tweedelijnsbehandeling niet fit genoeg blijken voor autologe SCT of na tweedelijnsbehandeling met autologe SCT niet fit genoeg zijn voor het starten van een allogeen SCT traject 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, zie **Figuur 1** (de groene vakken uit de flow).

Figuur 1 Behandelalgoritme DLBCL buiten studieverband en de plaats van pola-BR in de behandeling.



Keuze van vergelijkende behandeling

De lymfoom werkgroep van de HOVON 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 in de 2^e lijns behandeling. R-PECC is de meest gebruikte behandeling in Nederland en komt daarmee in aanmerking als vergelijkende behandeling. Echter blijkt dat er slechts weinig onderzoek is verricht naar de behandeling met R-PECC. Pola-BR is geregistreerd op basis van een vergelijkende studie met BR. De lymfoom werkgroep van de HOVON 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. Pola-BR wordt niet vergeleken met CAR-T behandeling, aangezien dit volgens de klinische experts een andere groep patiënten, namelijk fittere patiënten, betreft.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT aan de stand van de wetenschap en praktijk?

Voor de vaststelling van de waarde van Pola-BR bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT wordt verwezen naar het EUnetHTA rapport over polatuzumab vedotin.^[2] In het voorliggende rapport worden kort de resultaten door EUnetHTA beschreven en worden de conclusies overgenomen. Voor de uitgebreidere beschrijving inclusief de EUnetHTA-methodiek wordt verwezen naar het EUnetHTA rapport zelf.

2.1.1 PICO

De PICO voor de Nederlandse situatie wordt weergegeven in **Tabel 2**. Deze PICO wijkt enigszins af van de PICO in het EUnetHTA rapport, de argumentatie voor de afwijkingen wordt in de tabel per onderdeel in *cursief* beschreven.

Tabel 2 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie. <i>In de EUnetHTA beoordeling wordt onderscheid gemaakt tussen 2^e en 3^e/latere lijns patiënten, maar worden de resultaten ook voor de gehele populatie weergegeven. Deze beoordeling richt zich op zowel 2^e als 3^e lijns patiënten. Wij verwijzen daarom naar de resultaten voor de gehele populatie.</i>
Interventie	Polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab (BR).
Controle-interventie	<ul style="list-style-type: none">• R-PECC (rituximab, lomustine, etoposide, chloorambucil, prednisolon)• BR <i>In de EUnetHTA beoordeling wordt BR als vergelijkende behandeling meegenomen, maar R-PECC niet. Daarnaast worden in de EUnetHTA beoordeling andere vergelijkende behandelingen meegenomen die voor de Nederlandse situatie niet van toepassing zijn.</i>
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten <ul style="list-style-type: none">• Algehele overleving• Kwaliteit van leven Ongunstige effecten <ul style="list-style-type: none">• Ongunstige interventiegerelateerde effecten graad 3-5• Stakers als gevolg van ongunstige effecten

	<i>In de EUnetHTA beoordeling worden symptomen meegenomen als cruciale uitkomstmaat. In deze beoordeling wordt er niet specifiek ingegaan op symptomen.</i>
Relevante follow-up duur	De mediane overleving voor deze patiënten bedraagt 6-12 maanden, daarom wordt een minimale follow-up van 6 maanden aangehouden. <i>In het EUnetHTA rapport wordt geen relevante follow-up duur genoemd.</i>
Studiedesign	RCT's (onafhankelijk van blindering), prospectieve enkelarmige studies en vergelijkende observationele studies. <i>Gelijk aan EUnetHTA rapport.</i>

2.1.2

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Algehele overleving

Algehele overleving (*overall survival (OS)*) is gedefinieerd als het percentage patiënten dat nog in leven is op follow-up.

Klinische relevantiegrens: Er zijn geen specifieke klinische relevantiegrenzen gedefinieerd voor DLBCL.

Progressie vrije overleving

Progressievrije overleving (*progression free survival (PFS)*), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot hetzij ziekteprogressie hetzij dood ongeacht oorzaak, is te beschouwen als een surrogaat uitkomstmaat voor algehele overleving. PFS wordt meegenomen in deze beoordeling als belangrijke uitkomstmaat.

Kwaliteit van leven

Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals de EQ-5D en de RAND-36/SF-36. Hierin wordt de levenskwaliteit beoordeeld in vijf dimensies (mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie). Voor kanker specifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de European Organisation for the Research of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, Functional Assessment of Cancer Therapy – General en Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma.^[16]

Klinische relevantiegrens: Het minimale klinisch relevante verschil voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van basis van UK-index scores.^[17] Voor de EORTC QLQ-C30 vragenlijst is het minimale klinisch relevante verschil 5,0 punten.^[18] Tevens kan langere instandhouding van kwaliteit van leven klinisch relevant zijn.

Complete respons

Een algeheel responspercentage (ORR) is een belangrijke uitkomstmaat, maar zal enkel in de GRADE-beoordeling worden betrokken indien we niet tot een oordeel kunnen komen op basis van de cruciale uitkomstmaten.

Aantal patiënten met polatuzumab antilichamen

Deze uitkomstmaat wordt meegenomen in het EUnetHTA rapport. In deze beoordeling wordt de immunogeniciteit, oftewel het aantal patiënten dat antilichamen tegen polatuzumab ontwikkeld beschreven onder 'Toepasbaarheid'.

Ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten worden gezien als cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseert het Zorginstituut de incidentie van graad 3-5 interventiegerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

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 2020 een literatuursearch gedaan naar publicaties over polatuzumab vedotin en bendamustine en rituximab bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de EUnetHTA beoordeling naar polatuzumab vedotin, 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

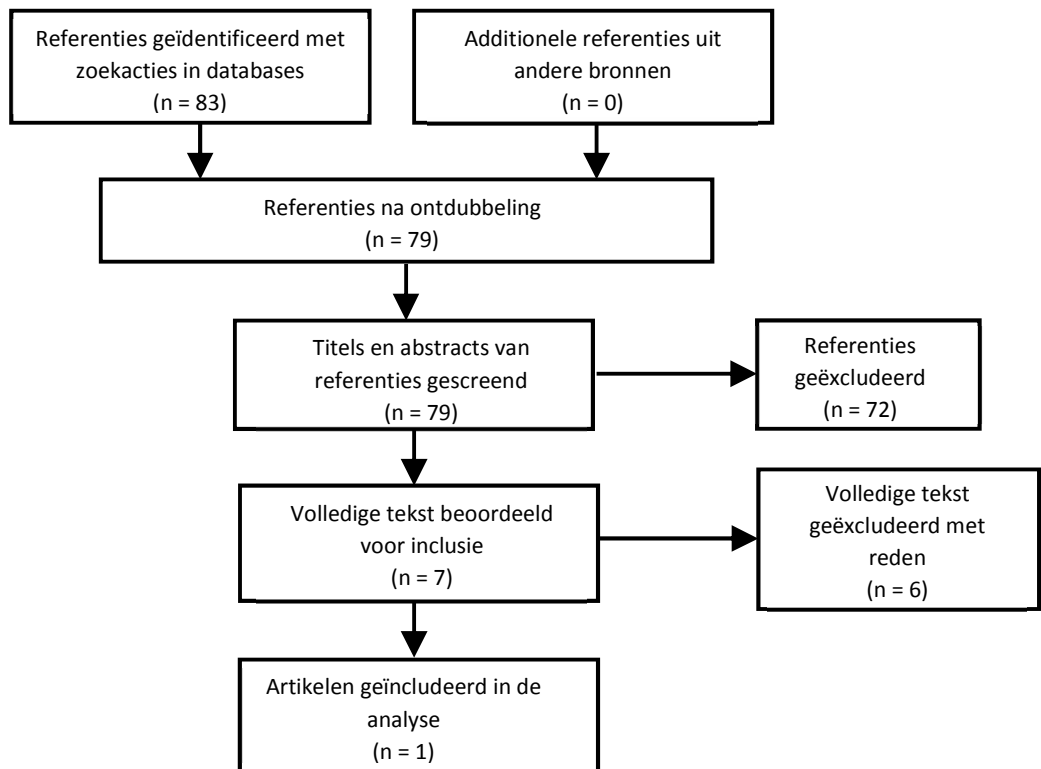
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Beschouwende artikelen (expert opinies, niet-systematische reviews)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 83 referenties, waarvan één gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. Dit betreft dezelfde studie die is geïncludeerd in de EUnetHTA beoordeling naar Pola-BR. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studie 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 geïncludeerde studie GO29365, specifiek arm C en D^[19] en arm G^[20], is uitgebreid beschreven in het EUnetHTA rapport. Hierbij zijn de resultaten van arm C+D cruciaal in de beoordeling en dient arm G, net als in de EUnetHTA beoordeling, als ondersteunend bewijs. Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studiearmen.

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: Cochrane risk of bias tool.

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, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

Een overzicht van de gunstige effecten verkregen in arm C+D en arm G van de GO29365 studie is weergegeven in **Tabel 3**.

Tabel 3 Gunstige effecten van Pola-BR versus BR in studie GO29365 (mediane follow-up: 22,3 maanden (arm C+D); 8,4 maanden (arm G)).

	Pola-BR (arm C) N=40	BR (arm D) N=40	Pola-BR versus BR	Pola-BR (arm G) N=42
	Tijd tot event [95% BI] Patiënten met event n (%)		Effect schatting [95% BI]	Tijd tot event [95% BI] Patiënten met event n (%)
Data cut-off	30 april 2018		-	15 maart 2019
Formulering Pola	Vloeibaar		-	Gevriesdroogd
Algehele overleving, mediaan maanden	12,4 [9,0; NB] 23 (57,5)	4,7 [3,7; 8,3] 28 (70,0)	HR ^d : 0,42 [0,24;0,75] HR ^e : 0,42 [0,24;0,74]	9,1 [6,0;NB] 20 (47,6)
Kwaliteit van leven	Geen data	Geen data	Geen data	
PFS, mediaan maanden (IRC beoordeeld) ^a	9,5 [6,2; 13,9] 25 (62,5)	3,7 [2,1; 4,5] 32 (80,0)	HR ^d : 0,36 [0,21;0,63] HR ^e : 0,38 [0,22;0,66]	5,5 (3,5;7,0) 28 (66,7)
Percentage met complete respons ^b	Nvt 16 (40,0) [24,9;56,7] ^c	Nvt 7 (17,5) [7,3;32,8] ^c	RV: 22,5 [2,62;40,22]	Nvt 14 (33,3) [19,6;49,6] ^c

a: Tumor beoordeling op basis van PET-CT, indien beschikbaar en valide, en gebruik CT in geval PET-CT ontbrak. b: At the primary response assessment (using PET-CT and assessed by the IRC). c: 95% CI voor n (%). d: Gestratificeerde analyse. Stratificatie factor: duur respons op vorige behandeling (≤ 12 / > 12 maanden). e: Ongestratificeerde analyse.
BR=bendamustine plus rituximab; BI=betrouwbaarheidsinterval; HR=hazard ratio; IRC= onafhankelijke beoordelingscommissie; N=aantal geanalyseerde patiënten; n=aantal patiënten met tenminste één event; NB=niet bereikt; Nvt=niet van toepassing; Pola=polatuzumab vedotin; PFS=progressie vrije overleving; RV=risico verschil.

3.3.1

Algehele overleving

Arm C+D

Na een mediane follow-up van 22,3 maanden waren 23 patiënten (57,5%) in de Pola-BR arm en 28 patiënten (70,0%) in de BR arm overleden. De mediane totale overleving was 12,4 maanden (95% BI 9,0; niet bereikt) in de Pola-BR arm vergeleken met 4,7 maanden (95% BI 3,7; 8,3) in de BR arm, wat overeenkomt met een mediane absolute winst van 7,7 maanden bij toevoeging van polatuzumab aan BR.

Gradeconclusie: Het effect van Pola-BR op de kans op sterfte ten opzichte van BR bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT is zeer onzeker. De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er is afgewaardeerd op risico op bias. Het risico op bias is onbekend omdat de studie geen vooraf gespecificeerd statistisch analyse plan en geen superioriteit-/inferioriteitshypothese bevat. Daarnaast is er tweemaal afgewaardeerd voor indirect bewijs, gezien het om een fase 2 studie gaat

die is uitgevoerd in een kleine heterogene populatie. Ook is er tweemaal afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (data niet matuur en overschrijden van een relevantiegrens). Wel is er éénmaal opgewaardeerd, vanwege het grote gevonden effect.

3.3.2 *Progressievrije overleving*

Arm C+D

Na een mediane follow-up van 22,3 maanden hadden 25 patiënten (40,0%) in de Pola-BR arm en 32 patiënten (80,0%) in de BR arm ziekteprogressie. De mediane tijd tot ziekteprogressie bedroeg 9,5 maanden (95% BI 6,2;13,9) in de Pola-BR arm versus 3,7 maanden (95% BI 2,1;4,5) in de BR arm, wat neerkomt op een mediane absolute winst van 5,8 maanden bij toevoeging van Pola aan BR.

Gradeconclusie: Behandeling met Pola-BR geeft *mogelijk* een klinisch relevante verbetering van de progressievrije overleving ten opzichte van BR bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT. De kwaliteit van bewijs is laag. Er is, evenals bij de uitkomstmaat algehele overleving, afgewaardeerd voor onbekend risico op bias en indirect bewijs. Er is niet afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid, maar wel ook éénmaal opgewaardeerd, vanwege het grote gevonden effect.

3.3.3 *Kwaliteit van leven*

Er zijn geen resultaten voor kwaliteit van leven beschikbaar.

3.3.4 *Overige overwegingen*

Voor patiënten met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor autologe SCT of recidiveren na autologe SCT zijn er geen vaste behandel mogelijkheden. De mediane overleving van deze patiënten is 6-12 maanden. Pola-BR is in één kleine, fase 2, open label, RCT direct vergeleken met BR in een heterogene populatie van volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT (zowel 2^e als 3^e of latere lijns patiënten). Het effect van Pola-BR op de algehele overleving is zeer onzeker. Het gevonden verschil in algehele overleving tussen Pola-BR en BR is echter groot, namelijk een absolute mediane winst van 7,7 maanden bij toevoeging van polatuzumab aan BR. De puntschatter van de hazard ratio (HR=0,42 (95% BI 0,24;0,75)) suggereert daarbij een klinisch relevant verschil in het voordeel van Pola-BR. Hoewel er geen specifieke klinische relevantiegrenzen zijn gedefinieerd voor DLBCL, kunnen de PASKWIL criteria als indicatie genomen worden. Dat zijn criteria voor de behandeling van solide tumoren in de laatste lijn. Volgens PASKWIL is levensverlenging van 3 maanden klinisch relevant. Hoewel de geschatte overlevingswinst van 7,7 maanden onzeker is, lijkt het erg onwaarschijnlijk dat het werkelijke overlevingsverschil kleiner is dan 3 maanden. Dit doet vermoeden dat Pola-BR in deze patiëntenpopulatie *mogelijk* leidt tot een klinisch relevant voordeel ten opzichte van BR. Dit vermoeden wordt versterkt met aanvullende data (met latere data cut off) aangeleverd door de registratiehouder (niet *peer reviewed*), waaruit blijkt dat de hazard ratio stabiel blijft over de tijd en dat de betrouwbaarheidsinterval kleiner wordt, zie **Tabel 4**. Daarnaast wordt een mediane absolute winst van 5,8 maanden bij Pola-BR t.o.v. BR gevonden op progressie vrije overleving, een surrogaat uitkomstmaat voor overleving. Dit effect is *mogelijk* klinisch relevant. Ook dit effect wordt met de tijd sterker (kleinere HR, smaller betrouwbaarheidsinterval) volgens de aanvullende data, zie **Tabel 4**.

Tabel 4 Algehele overleving en progressievrije overleving van Pola-BR versus BR in studie GO29365 arm C+D op verschillende data cut off punten (data aangeleverd door fabrikant).

	Beoordelaar	Pola-BR	BR	Pola-BR versus BR
--	-------------	---------	----	-------------------

		(arm C) N=40	(arm D) N=40	
Data cut-off	-	Mediane tijd tot event [95% BI] in maanden		HR [95% BI] ^a
Algehele overleving				
30 april 2018	IRC	12,4 [9,0; NB]	4,7 [3,7; 8,3]	0,42 [0,24;0,75]
11 oktober 2018	Onderzoeker	12,4 [9,0;28,0]	4,7 [3,7;8,3]	0,40 [0,23;0,70]
15 maart 2019	Onderzoeker	12,4 [9,0;32,0]	4,7 [3,7;8,3]	0,41 [0,24;0,71]
2 januari 2020	Onderzoeker	12,4 [9,0;32,0]	4,7 [3,7;8,3]	0,42 [0,24;0,73]
Progressievrije overleving				
30 april 2018	IRC	9,5 maanden (6,2;13,9)	3,7 maanden (2,1;4,5)	0,36 (0,21;0,63)
11 oktober 2018	Onderzoeker	7,6 maanden (6,0;17,0)	2,0 maanden (1,5;3,7)	0,34 (0,20;0,57)
15 maart 2019	Onderzoeker	7,5 maanden (4,9;17,0)	2,0 maanden (1,5;3,7)	0,33 (0,20;0,56)
2 januari 2020	Onderzoeker	7,5 maanden (4,9;17,0)	2,0 maanden (1,5;3,7)	0,33 (0,20;0,56)

a: Gestratificeerde analyse. Stratificatie factor: duur respons op vorige behandeling (≤ 12 / > 12 maanden). BR=bendamustine plus rituximab; BI=betrouwbaarheidsinterval; HR=hazard ratio; IRC= onafhankelijke beoordelingscommissie; N=aantal geanalyseerde patiënten; NB=niet bereikt; Pola=polatuzumab vedotin.

In het EUnetHTA rapport wordt geconcludeerd dat de gegevens uit studie GO29365 een verschil in het voordeel van Pola- BR versus BR lieten zien voor de volgende eindpunten: complete respons, algehele overleving en progressievrije overleving. Daarbij wordt genoemd dat alle resultaten een hoog risico op bias hebben en dat de studie ernstige beperkingen heeft. Hieronder worden de discussiepunten van de EUnetHTA beoordeling genoemd en vergeleken met de beoordeling door ZIN:

- In de EUnetHTA beoordeling is geen GRADE beoordeling uitgevoerd. Wel is het risico op bias van de GO29365 studie beoordeeld. Het risico op bias wordt ingeschat als hoog, omdat het een fase 2, open label studie in een kleine heterogene populatie betreft, de studie geen vooraf gespecificeerd statistisch analyse plan en geen superioriteit-/inferioriteitshypothese bevat. Het Zorginstituut heeft deze beperkingen meegenomen in de GRADE beoordeling.
- In het EUnetHTA rapport wordt genoemd dat de vergelijkende behandeling, namelijk BR, mogelijk niet relevant is. Deze beperking is voor de Nederlandse situatie niet van toepassing. Hoewel in Nederland R-PECC de meest gebruikte behandeling is, geeft de beroepsgroep aan dat BR vergelijkbaar is met R-PECC. In deze beoordeling kan daarom, door gebrek aan bewijs voor de behandeling met R-PECC, een vergelijking worden gemaakt van Pola-BR met BR.
- In het EUnetHTA rapport, evenals in de EPAR en in de recente positieve beoordeling van Pola-BR door de National Institute for Health and Care Excellence (NICE, augustus 2020)^[21] wordt genoemd dat de studiearmen C+D ongebalanceerd zijn, met name met betrekking tot de reden voor niet in aanmerking komen voor SCT of prognostische factoren van de ziekte. Deze disbalans zou de behandeling met Pola-BR begunstigen. De registratiehouder heeft hiervoor aangepaste multivariabele regressiemodellen aangeleverd aan de EMA en NICE waarin zij aantoonde dat deze disbalans niet van impact was op OS en PFS. Zowel CHMP als de NICE gingen akkoord met deze analyses.
- In de EUnetHTA beoordeling is, naast beoordeling van de gehele populatie in studie GO29365, ook een aparte beoordeling voor patiënten in de 2^e en 3^e of latere lijn gemaakt. Gezien deze beoordeling gericht is op zowel 2^e als latere lijns patiënten en voor deze patiënten dezelfde behandelrichtlijn geldt is de opsplitsing in deze beoordeling niet relevant.
- In de EUnetHTA beoordeling zijn geen verdere subgroep analyses gerapporteerd, hoewel deze wel door de registratiehouder zijn aangeleverd.

Reden hiervoor was dat deze analyses niet waren beschreven in het studieprotocol. De subgroep analyses, zoals gepubliceerd in Sehn et al. 2020, tonen een consistent beeld betreffende het overlevingsvoordeel van Pola-BR versus BR in alle subgroepen, waarbij echter niet altijd een significant verschil werd bereikt. In deze beoordeling zijn de subgroep analyses om dezelfde reden als bij de EUnetHTA beoordeling niet meegenomen. Wel waardeert het Zorginstituut de stratificatie die is toegepast bij de analyse van algehele en progressie vrije overleving, namelijk op basis van de duur van de respons op hun laatste voorgaande behandeling (responsduur ≤ 12 / > 12 maanden).

- Zowel voor de EUnetHTA beoordeling als deze beoordeling valt het gebrek aan data voor de cruciale uitkomstmaat kwaliteit van leven op.
- In het EUnetHTA rapport wordt benadrukt dat de resultaten in arm C+D gebaseerd zijn op de vloeibare formulering van polatuzumab vedotin, terwijl de gevriesdroogde formulering (gebruikt in arm G) in de praktijk zal worden gebruikt. PK analyses door de EMA ondersteunen de vergelijkbaarheid van beide formuleringen,^[20] het verschil in formulering vormt voor deze beoordeling daarom geen beperking.
- Zowel in de EUnetHTA beoordeling als in deze beoordeling dienen additionele resultaten van de niet gecontroleerde arm G, gemeten op 15 maart 2019, als ondersteunend bewijs. De algehele overleving die werd gevonden bij 42 patiënten met Pola-BR was lager dan in arm C (9,1 maanden versus 12,4 maanden). Hierbij moet opgemerkt worden dat de mediane follow-up tijd in arm G 8,4 maanden was versus 22,3 maanden in arm C.

De patiëntenpopulatie uit studie arm C is volgens klinische experts vergelijkbaar met de Nederlandse populatie die met Pola-BR behandeld zal kunnen worden. Het aandeel mannen ligt iets lager in Nederland (56%) en dit zal naar verwachting niet van invloed zijn op de generaliseerbaarheid van de studieresultaten. Wel geven de klinische experts aan dat de eerdere behandellijnen van de studiepopulatie niet (geheel) representatief zijn voor de Nederlandse praktijk. Een kwart van de studiepopulatie (25,0% in arm C en 27,5% in arm D) heeft namelijk eerder radiotherapie gehad, terwijl dit in de Nederlandse praktijk pas na behandeling met BR wordt ingezet. Daarbij moet genoemd worden dat een verschil in eerdere behandelingen inherent is aan een fase 2 studie.

Voor volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT bestaat momenteel geen vaste behandeling. De HOVON heeft in haar concept behandelrichtlijn (2019) een overzicht staan met onderzoeksresultaten van prospectieve studies naar mogelijke behandelingen bij patiënten met DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT. Hierbij valt op dat in de meeste studies de algehele overleving niet wordt bereikt.^[11] De studies uit dit overzicht die BR onderzochten in patiënten met r/r DLBCL rapporteerden een PFS van 3,7-6,7 maanden en bereikten geen algehele overleving, zie **Tabel 5**.

Tabel 5 Historische vergelijkingen in OS en PFS in in studies met BR

Auteur, jaartal	Patiënten	Behandeling	N	Mediane OS in maanden [95% BI]	Mediane PFS in maanden [95% BI]	CR in %
Vacirca et al. 2014	Relapsed, refractory	BR 6 cycli	59	Niet bereikt	3,6 [2,7;7,2]	15
Ohmachi et al. 2013	Relapsed, refractory	BR 6 cycli	59	Niet bereikt	6,7	37

Een absolute winst van 7,7 maanden op de algehele overleving die is gevonden in de studie GO29365 bij behandeling met Pola-BR ten opzichte van BR valt daarmee

op en lijkt veelbelovend. Wel duiden deze resultaten vooralsnog alleen op levensverlenging en geen curatie voor r/r DLBCL patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT.

3.4 Ongunstige effecten

De EPAR en SmPC vermelden de bijwerkingen die optraden in de GO29365 fase Ib studie (Pola-BR bij 6 patiënten) en de fase 2 studie (arm C+D, beide n=39). Bijwerkingen die vaker voorkwamen (>10%) bij Pola-BR vs. BR waren: neutropenie (46,7% vs. 38,5%), anemie (46,7% vs. 25,6%), trombocytopenie (46,7% vs. 28,2%), koorts (33,3% vs. 23,1%), perifere neuropathie (20,2 vs. 2,6%), perifere sensoriele neuropathie (13,3 vs. 0%) en lymfopenie (11,1% vs. 0%). Perifere neuropathie is een bekende toxiciteit van op MMAE gebaseerde antilichaam-geneesmiddelconjugaten. Bij alle patiënten was de perifere neuropathie van graad 1 of 2 en bij 61,1% werd herstel gemeld.

De meest voorkomende en ernstige bijwerkingen die voorkwamen in beide behandelgroepen zijn weergegeven in **Tabel 6**. In studiearm G van de GO29365 studie (data cut off 15 maart 2019) werden geen nieuwe veiligheidssignalen geïdentificeerd.

Tabel 6 Ongunstige effecten van Polatuzumab vedotin + BR vergeleken met BR bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT

	Polatuzumab vedotin + BR	BR
meest frequent (>10%)	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, febriële 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, febriële neutropenie, asthenie, verhoogde bloed creatinine, vermindering witte bloedcellen, ruggpijn, pleurale effusie, uitslag, hoge bloeddruk, atrium fibrilleren.
ernstig	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.

BR=bendamustine + rituximab.

Een overzicht van de interventiegerelateerde ernstige bijwerkingen graad 3-5 en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten in de Pola-BR groep en de BR groep in de studiearmen C+D en G is weergegeven in **Tabel 7**.

Tabel 7 Interventiegerelateerde ongunstige effecten graad 3-5 en stakers als gevolg van ongunstige effecten van Polatuzumab vedotin + BR vergeleken met BR bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT (mediane follow-up: 22,3 maanden (arm C+D); 8,4 maanden (arm G)).

	Pola-BR (arm C) n=39	BR (arm D) n=39	Pola-BR versus BR	Pola-BR (arm G) n=42
	Patiënten met event n (%)		Effect	Patiënten met

			schatting [95% BI]	event n (%)
Bijwerking	39 (100)	38 (97,4)	-	42 (100)
Ernstige interventiegerelateerde bijwerkingen graad 3-4	33 (84,6)	28 (71,8)	RR: 1,18 [0,93;1,50] ^a	33 (78,6)
Ernstige interventiegerelateerde bijwerkingen graad 5	9 (23,1)	11 (28,2)	-	2 (4,8)
Staken (van één of meer geneesmiddelen) door bijwerkingen	13 (33,3)	6 (15,4)	RR: 2,17 [0,92;5,12] ^a	7 (16,7)

a: berekening door auteur EUnetHTA rapport (Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)). BR=bendamustine plus rituximab; BI=betrouwbaarheidsinterval; N=aantal geanalyseerde patiënten; n=aantal patiënten met tenminste één event; Pola=polatuzumab vedotin; RR=relatief risico.

3.4.1 *Interventiegerelateerde ongunstige effecten graad 3-5*

Arm C+D

Interventiegerelateerde ongunstige effecten graad 3-4 kwamen voor bij 84,6% vs. 71,8% in de Pola-BR en BR arm, RR: 1,18 (95% BI 0,93;1,50). Het betrof meestal neutropenie (46,2% vs. 33,3%), trombocytopenie (41,0% vs. 23,1%), anemie (28,2% vs. 17,9%), infecties (28,2% en 30,8%), lymfopenie (12,8% vs. 0%) en febrile neutropenie (10,3% vs. 12,8%). Het hogere risico op graad 3-4 cytopenieën in de Pola-BR arm t.o.v. de BR-arm resulteerde niet in een hoger risico op infectie (totaal 53,3% vs. 51,3%) of een grotere transfusiebehoefte (rode bloedceltransfusie: 20.0% vs. 17.9%; bloedplaatjestransfusie: 8.9% vs. 12.8%).

In de Pola-BR arm en de BR arm overleden respectievelijk 9 (23,1%) en 11 (28,2%) patiënten. De meeste patiënten overleden aan infecties (n=4 in beide armen). Andere redenen voor overlijden waren orgaan falen of een andere acute verslechtering van de fysieke toestand.

Gradeconclusie: Het effect van Pola-BR op ongunstige effecten graad 3-5 ten opzichte van BR bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT is zeer onzeker. De kwaliteit van bewijs is zeer laag. Er is, evenals bij de uitkomstmaten voor gunstige effecten, afgewaardeerd voor onbekend risk of bias en indirect bewijs. Daarnaast is er extra afgewaardeerd voor risico op bias, omdat het open label design van studie GO29365 het risico op bias voor deze subjectieve uitkomstmaat verhoogd. Verder is er afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid (relevantiegrenzen worden overschreden).

3.4.2 *Staken vanwege ongunstige effecten*

Arm C+D

In de Pola-BR arm stakten 33,3% van de patiënten vs. 15,4% in de BR arm, RR: 2,17 (95% BI 0,92;5,12). De bijwerkingen die leidden tot staken van polatuzumab vedotin, bendamustine of rituximab zijn uitgebreid beschreven in het EUnetHTA rapport (appendix 2).

Gradeconclusie: Het effect van Pola-BR op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten ten opzichte van BR bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT is zeer onzeker. De kwaliteit van bewijs is zeer laag, om dezelfde redenen als bij de uitkomstmaat ongunstige interventiegerelateerde effecten graad 3-4.

3.4.3 *Overige overwegingen*

In de EUnetHTA beoordeling is geconcludeerd dat de interventiegerelateerde

ongunstige effecten graad 3-4 en staken vanwege ongunstige effecten niet verschilt tussen behandelarmen, maar dat de resultaten een hoog risico op bias hebben. In arm G wordt een vergelijkbaar aantal interventiegerelateerde ongunstige effecten graad 3-4 gevonden. Het aantal patiënten dat overleed en het aantal stakers was lager, wat zou kunnen worden gerelateerd aan de korte follow-up tijd (mediane follow-up was 22,3 maanden in arm C vs. 8,4 maanden in arm G).

3.5 Ervaring

De ervaring met Polatuzumab vedotin is weergegeven in **Tabel 8**.

Tabel 8 Ervaring met polatuzumab vedotin + bendamustine en rituximab (BR) vergeleken met BR

	polatuzumab vedotin + BR	BR
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	
<i>volgende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x

3.6 Toepasbaarheid

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

Contra-indicaties

Polatuzumab vedotin is net als bendamustine en rituximab gecontra-indiceerd bij actieve ernstige infecties.

Specifieke groepen

Polatuzumab vedotin moet worden vermeden bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie (bilirubine hoger dan 1,5x ULN]. Bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (bilirubine hoger dan ULN tot minder dan of gelijk aan 1,5x ULN, of ASAT hoger dan ULN) is aanpassing van de startdosering niet nodig. Voor rituximab en bendamustine zijn er geen specifieke instructies. Patiënten met een primair of secundair centraal zenuwstel lymfoom zijn uitgesloten van de studie. Echter, dit betreft een zeer specifieke subgroep van DLBCL patiënten die een aparte behandeling behoeft.

Interacties

Er is geen gericht klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties met polatuzumab vedotin bij mensen uitgevoerd. Sterke CYP3A4- en P-GP-remmers kunnen de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC) van ongeconjugerd MMAE (uit polatuzumab vedotin) met 48% doen toenemen. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers. Sterke CYP3A4-inductoren kunnen de blootstelling van ongeconjugerd MMAE verminderen. De farmacokinetiek van rituximab en bendamustine wordt niet beïnvloed door gelijktijdige toediening met polatuzumab vedotin.

Waarschuwingen en voorzorgen

Perifere neuropathie

Reeds bij de eerste behandelcyclus werd perifere neuropathie (PN) gemeld, en het risico neemt toe met daaropvolgende doses. Bij patiënten met bestaande PN kan verergering van deze aandoening optreden. De bij behandeling met polatuzumab gemelde PN betreft hoofdzakelijk sensorische PN. Er is echter ook motorische en

sensomotorische PN gemeld. Patiënten moeten worden gecontroleerd op symptomen van PN. Bij patiënten met nieuwe of verergerde PN kan uitstel, dosisverlaging of staken van polatuzumab vedotin noodzakelijk zijn.

Hepatotoxiciteit

Bij patiënten die werden behandeld met polatuzumab vedotin hebben zich ernstige gevallen van hepatotoxiciteit voorgedaan die passen bij hepatocellulaire schade, waaronder verhogingen van transaminasen en/of bilirubine. Bestaande leverziekte, verhoogde leverenzymwaarden voor aanvang van de behandeling en gebruik van comedicatie kunnen het risico verhogen. Er moet controle van de leverenzymwaarden en het bilirubinegehalte plaatsvinden.

Immunogeniciteit

Zoals bij elk therapeutisch eiwit is het mogelijk dat er bij gebruik van polatuzumab een immuunrespons optreedt. In de studie GO29365 ontwikkelde 6,0% van de patiënten (n=8) antilichamen tegen polatuzumab. De SmPC geeft aan dat van de 536 patiënten in 7 klinische onderzoeken samen er 14 patiënten (2,6%) positief testten voor antilichamen tegen polatuzumab op een of meerdere meetmomenten na baseline. Of deze immunogeniciteit effect heeft op de werkzaamheid en veiligheid van polatuzumab vedotin kan vanwege de lage incidentie niet worden aangetoond.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Polatuzumab vedotin is weergegeven in **Tabel 9**.

Tabel 9 Gebruiksgemak van polatuzumab vedotin + bendamustine en rituximab (BR) vergeleken met BR

	polatuzumab vedotin + BR	BR
Toedieningswijze	Intraveneus	Intraveneus
Toedieningsfrequentie	6 cycli van 21 dagen Polatuzumab: op dag 1 van elke cyclus Bendamustine: op dag 1 en 2 van elke cyclus Rituximab: op dag 1 van elke cyclus	6 cycli van 21 dagen Bendamustine: op dag 1 en 2 van elke cyclus Rituximab: op dag 1 van elke cyclus

3.7.1

Overige overwegingen

Bij behandeling van Pola-BR hoeft de patiënt niet vaker naar het ziekenhuis dan bij behandeling met BR. Wel is de toedieningstijd langer (30-90 minuten).

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Voor patiënten met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT zijn er geen vaste behandelmogelijkheden. De mediane overleving van deze patiënten bedraagt 6-12 maanden. In de Nederlandse praktijk wordt bij deze patiënten meestal een palliatieve behandeling met R-PECC of, minder vaak, BR ingezet. Beide behandelingen zijn niet geregistreerd voor toepassing bij de target populatie.

Een directe danwel indirecte vergelijking van Pola-BR met R-PECC was niet mogelijk, omdat er slechts weinig onderzoek is verricht naar deze behandeling. Omdat volgens de lymfoom werkgroep van de HOVON de behandeling BR vergelijkbaar is met R-PECC als het gaat om effectiviteit en veiligheid, kon BR ook als vergelijkende behandeling meegenomen worden in deze behandeling. Pola-BR is direct vergeleken met BR in één kleine, fase 2, open label, RCT in een heterogene populatie van volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking kwamen voor SCT (studie GO29365). Pola-BR is een weesgeneesmiddel en op basis van deze studie geregistreerd als *conditional* voor de toepassing bij deze patiënten in afwachting van onder andere verdere data met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid (studie GO29365 arm G en H).

Een EUnetHTA beoordeling is uitgevoerd voor Pola-BR in de target populatie. Deze beoordeling is gebaseerd op studie GO29365 en de conclusies luiden:

- De gegevens lieten een verschil zien in het voordeel van Pola-BR versus BR voor de volgende eindpunten: complete respons, algehele overleving en progressievrije overleving. Alle resultaten hebben een hoog risico op bias.
- Volgens de analyse uitgevoerd door de auteur (IQWiG) lieten de beschikbare gegevens geen verschil zien tussen Pola-BR en BR voor de volgende eindpunten: ernstige bijwerkingen (inclusief graad 3-4) en staken vanwege ongunstige effecten. De resultaten hebben een hoog risico op bias.
- Studie GO29365 heeft ernstige beperkingen.

De conclusies van de aanvullende beoordeling door ZIN luiden:

Het is op basis van de fase 2 studie lastig om een uitspraak te kunnen doen over het relatieve verschil in algehele overleving tussen Pola-BR en BR bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT. De mediane totale overleving was 12,4 maanden (95% BI 9,0; niet bereikt) in de Pola-BR arm vergeleken met 4,7 maanden (95% BI 3,7; 8,3) in de BR arm, wat overeenkomt met een mediane absolute winst van 7,7 maanden bij toevoeging van polatuzumab aan BR, (HR=0,42 (95% BI 0,24;0,75)). Dit grote effect doet vermoeden dat Pola-BR in deze patiëntenpopulatie *mogelijk* leidt tot een klinisch relevant voordeel ten opzichte van BR. Daarnaast geeft Pola-BR *mogelijk* een klinisch relevante verbetering van de progressievrije overleving ten opzichte van BR bij deze patiënten. De gemeten mediane absolute winst of progressie vrije overleving bedroeg 5,8 maanden.

Op basis van de incidentie (interventiegerelateerde) graad 3-4 ongunstige effecten en incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten is geen voorkeur uit spreken voor Pola-BR of BR bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor autologe SCT. Er is geen klinisch relevant verschil aangetoond op deze cruciale uitkomstmaten, het bewijs is van zeer lage kwaliteit of bewijs ontbreekt om hier een uitspraak over te kunnen doen.

Patiënten met een primair of secundair centraal zenuwstel lymfoom zijn uitgesloten van de studie. Echter, dit betreft een zeer specifieke subgroep van DLBCL patiënten die een aparte behandeling behoeft.

4.2

Eindconclusie

Polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine en rituximab bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juli 2020 met de volgende zoektermen:

DLBCL AND (relapsed OR refractory) AND (Polivy OR (polatuzumab vedotin)) AND bendamustine AND rituximab

OR

DLBCL) AND (relapsed OR refractory) AND (endamustine AND rituximab

OR

DLBCL AND (relapsed OR refractory) AND rituximab AND lomustine AND etoposide AND chlorambucil AND prednisolon

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
GO29365, Sehn 2020 Arm C+D	Open label, gerandomiseerde (1:1), fase II studie op verschillende locaties wereldwijd. Vloeibare formulering. Follow-up: 22,3 maanden (primaire analyse). Update in 2018-2020: mediane FU 26,5 tot 42,6 maanden.	Interventie: n=40 Controle: n=40	Patiënten \geq 18 jaar met r/r DLBCL na \geq 1 systemisch chemotherapie regime die niet in aanmerking komen voor SCT (niet geschikt voor SCT of recidief na SCT), ECOG PS 0-2 en PN graad \leq 1.	Interventie: maximal 6 cycli pola-BR Controle: maximal 6 cycli BR	Primair: CR EOT.* Overig: PFS, OS, symptomen van perifere neuropathie. Ongunstige effecten.
GO29365, EPAR Arm G	Enkel-armig, open-label cohort met nieuwe (gevroesdroogde) formulering. Studie loopt nog. Resultaten beschikbaar met mediane FU 8,4 maanden.	n=42	r/r DLBCL waaronder n=10 met 1 eerdere lijn van behandeling.	Maximaal 6 cycli pola (lyo)-BR	Primair: PK en veiligheid. Overig: CR, ORR, BOR, DOR, PFS, OS.

* Het einde van de behandeling was gedefinieerd als 6-8 weken na dag 1 van cyclus 6 of de laatste toediening van studiemedicatie. CR werd beoordeeld m.b.v. door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) aan de hand van de *modified* Lugano responscriteria. BOR: Best Overall Response, CR: Complete Response, DOR: Duration Of Response, EOT: End Of Treatment, FU: Follow-Up, ORR: Objective/Overall Response Rate, OS: Overall Survival, PFS: Progression Free Survival, PN: perifere neuropathie, PK: Pharmacokinetics, TTE: Time To Event.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab bij de behandeling van volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT | 28 oktober 2020

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Arcari, 2016	Observationele studie naar BR in target populatie, geen toegevoegde waarde.
Hong, 2018	Observationele studie naar BR in target populatie, geen toegevoegde waarde.
Lugtenburg, 2019	Onderzoekt R-PECC (vergelijkende behandeling) in de target populatie, echter de behandeling met R-PECC wordt gevolgd door (90) Y-ibritumomab tiuxetan consolidatie therapie. Uitkomsten werden gemeten na start van de consolidatie therapie. Exclusie want interventie wijkt af.
Merchionne, 2014	Observationele studie naar BR in target populatie, geen toegevoegde waarde.
Ohmachi, 2013	Enkelarmige studie naar BR in target populatie, geen toegevoegde waarde naast geïncludeerde studie met directe vergelijking Pola-BR vs. BR.
Vacirca, 2014	Enkelarmige studie naar BR in target populatie, geen toegevoegde waarde naast geïncludeerde studie met directe vergelijking Pola-BR vs. BR.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab bij de behandeling van volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT | 28 oktober 2020

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2020	Samenvatting van de productkenmerken polatuzumab vedotin
EMA / CBG	2020	European Public Assessment Report (EPAR) polatuzumab vedotin
HOVON	2019	Concept Richtlijn Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom (DLBCL)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab bij de behandeling van volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT | 28 oktober 2020

Bijlage 5: Baseline tabel








Variabele	GO29365 studie		
	Pola-BR (arm C)	BR (arm D)	Pola-BR (arm G)
	N=40 ^a	N=40 ^a	N=42
Leeftijd in jaar, mediaan (range)	67 [33;86]	71 [30;84]	68 [NB]
Man, n (%)	28 (70,0)	25 (62,5)	25 (59,5)
Ras			
Wit	26 (65,0)	31 (77,5)	NB
Aziatisch	6 (15,0)	4 (10,0)	NB
Anders of onbekend	8 (20,0)	5 (12,5)	NB
ECOG op baseline, n (%)			
0	12 (30,0)	17 (42,5)	NB
1	21 (52,5)	14 (35,0)	NB
2	6 (15,0)	8 (20,0)	3 (7,1)
Onbekend	1 (2,5)	1 (2,5)	
Primaire reden om niet in aanmerking te komen voor SCT, n (%)			
Leeftijd	13 (32,5)	19 (47,5)	17 (40,5)
Comorbiditeiten	1 (2,5)	1 (2,5)	NB
Falen van eerdere transplantatie	10 (25,0)	6 (15,0)	NB
Onvoldoende respons op salvage behandeling	12 (30,0)	9 (22,5)	15 (35,7)
Anders	2 (5,0)	1 (2,5)	NB
Patient weigert transplantatie	2 (5,0)	2 (5,0)	NB
Performance status	0 (0)	2 (5,0)	NB
Tijd sinds diagnose in maanden, mediaan (range)	0,7 [0;20]	0,8 [0;15]	NB
WHO 2016 DLBCL status			
DLBCL, NOS: ABC	19 (47,5)	19 (47,5)	NB
DLBCL, NOS: GCB	15 (37,5)	17 (42,5)	NB
4-5 (hoog)	9 (22,5)	17 (42,5)	NB
DLBCL, NOS	4 (10,0)	4 (10,0)	NB
Ann Arbor Stadium II of IV, n (%)	34 (85,0)	36 (90,0)	31 (73,8)
Hoge tumorlast ($\geq 7,5$ cm), n (%)	10 (25,0)	15 (37,5)	11 (26,2)
Extranodale groei, n (%)	27 (67,5)	29 (72,5)	24 (57,1)
IPI score			
0-1 (laag)	9 (22,5)	3 (7,5)	NB
2 (laag-intermediate)	9 (22,5)	8 (20,0)	NB
3 (hoog-intermediate)	13 (32,5)	12 (30,0)	NB
4-5 (hoog)	9 (22,5)	17 (42,5)	NB
Eerdere anti-lymfoom chemotherapie, mediaan (range)			
1, n (%)	11 (27,5)	12 (30,0)	15 (35,7)
2, n (%)	11 (27,5)	9 (22,5)	NB
>3, n (%)	18 (45,0)	19 (47,5)	NB
Eerdere behandelingen			
Anti-CD20	39 (97,5)	40 (100)	NB
Bendamustine	1 (2,5)	0 (0)	NB
Beenmergtransplantatie	10 (25,0)	6 (15,0)	6 (14,3)
Kanker radiotherapie	18 (45,0)	10 (25,0)	NB
Refractair/recidief bij/na vorige anti-CD20 behandeling, n (%) ^b	18 (45,0)	18 (45,0)	NB
Refractair/recidief bij/na vorige anti-lymfoom behandeling, n (%) ^c	30 (75,0)	34 (85,0)	38 (90,5)
Tijd sinds laatste anti-lymfoom behandeling in dagen, mediaan	131	82	NB

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab bij de behandeling van volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT | 28 oktober 2020

[min; max] ^d	[17;11744]	[21;2948]	
Duur van respons op vorige behandeling, n (%)			
≤ 12 maanden	32 (80,0)	33 (82,5)	39 (92,9)

a: aantal gerandomiseerde patiënten. b: Gedefinieerd als geen respons of progressie, of recidief binnen 6 maanden na einddatum van laatste anti-lymfoom behandeling met anti-CD20. c: Gedefinieerd als geen respons of progressie, of recidief binnen 6 maanden na einddatum van laatste anti-lymfoom behandeling. d: Gedefinieerd als tijd na einddatum laatste anti-lymfoom behandeling tot datum van eerste dosis. ABC=activated B-cell type; BR=bendamustine plus rituximab; CD20=cluster of differentiation 20; R/R DLBCL=refractair/recidief diffuse large B-cell lymphoma; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GCB=germinal centre B-cell-like; IPI=International Prognostic Index; n=aantal patiënten; NB=niet bekend; NOS=not otherwise specified; SD=standard deviation; WHO=World Health Organization.

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

GO29365							
	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

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab bij de behandeling van volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT | 28 oktober 2020

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking polatuzumab vedotin versus bendamustine en rituximab bij volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT : GRADE evidence profiel.

Beoordeling kwaliteit van bewijs							Tijd in maanden tot event [95% BI] Aantal patiënten met event (%)		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Pola-BR	BR	Relatief (95% BI)	Absoluut in maanden		
Algehele overleving (mediane follow-up: 22,3 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	n.v.t.	zeer ernstig _b	zeer ernstig ^{c,d}	sterk effect	12,4 [9,0; NB] 23/40 (57,5%)	4,7 [3,7; 8,3] 28/40 (70,0%)	HR 0.42 (0.24 tot 0.75)	7,7	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Progressievrije overleving (mediane follow-up: 22,3 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	n.v.t.	zeer ernstig _b	niet ernstig	sterk effect	9,5 [6,2; 13,9] 25/40 (62,5%)	3,7 [2,1; 4,5] 32/40 (80,0%)	HR 0.36 (0.21 tot 0.63)	5,8	⊕⊕○○ LAAG	BELANGRIJK
Interventiegerelateerde ongunstige effecten graag 3-4												
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig _{a,e}	n.v.t.	zeer ernstig _b	ernstig ^f	niet gevonden	33/39 (84.6%)	28/39 (71.8%)	RR 1.18 (0.93 tot 1.50)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Interventiegerelateerde ongunstige effecten graad 5												
1	gerandomiseerde trials	ernstig ^a	n.v.t.	zeer ernstig _b	zeer ernstig ^{d,f}	niet gevonden	9/39 (23.1%)	11/39 (28.2%)	RR 0.82 (0.38 tot 1.75)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL
Stakers vanwege ongunstige effecten												
1	gerandomiseerde trials	zeer ernstig _{a,e}	n.v.t.	zeer ernstig _b	ernstig ^f	niet gevonden	13/39 (33.3%)	6/39 (15.4%)	RR 2.17 (0.92 tot 5.12)	-	⊕○○○ ZEER LAAG	CRUCIAAL

BI: Betrouwbaarheidsinterval; **BR:** bendamustine rituximab; **HR:** Hazard Ratio; **N.v.t.:** niet van toepassing; **Pola:** polatuzumab vedotin; **RR:** Risk ratio.

- a. Risico op bias is onbekend. Studie is niet opgezet om superioriteit danwel non-inferioriteit te toetsen. Daarnaast ontbreekt een vooraf gespecificeerd statistisch analyse plan (SAP).
- b. Fase 2 studie in een kleine heterogene populatie als het gaat om eerdere behandellijnen en prognose.
- c. Data niet matuur, want bovenste grens van betrouwbaarheidsinterval in Pola-BR arm werd niet bereikt.
- d. Betrouwbaarheidsinterval overschrijdt onderste relevantiegrens (0,75).
- e. Het open-label studiedesign verhoogd de risk of bias bij deze subjectieve uitkomstmaat.
- f. Betrouwbaarheidsinterval overschrijdt bovenste relevantiegrens (1,25).

Literatuur

1. EMA. SmPC Polivy. 2020.
2. EUnetHTA. Final Assessment Report PTJA06 – Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant. 2020.
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724-34.
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, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii78-82.
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. HOVON. [http://www.hovon.nl/patient/medische-informatie/nhl.html#7%20Diffuus%20grootcellig%20B-cellymfoom%20\(DLBCL\)](http://www.hovon.nl/patient/medische-informatie/nhl.html#7%20Diffuus%20grootcellig%20B-cellymfoom%20(DLBCL)).
11. HOVON. Concept Richtlijn Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom (DLBCL). Versiedatum 21 juni 2019.
12. 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.
13. 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.
14. IKNL. Prevalentie, Diffuus grootcellig B-cellymfoom en varianten, 5-jaarsprevalentie.
15. IKNL. Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014-2017.
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. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 155-65.
20. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) - Polivy. 2020.
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [ID1576]. 2020.



Budgetimpactanalyse van polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Datum 28 oktober 2020

Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020005918
Volgnummer	2020034762
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	dhr. M. El Alili, MSc
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Roche B.V.

DEFINITIEF | Budgetimpactanalyse van polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische sta | 28 oktober 2020

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—9
2.3	Kosten per patiënt per jaar—10
2.4	Aannames—11
3	Budgetimpactanalyse—13
3.1	Budgetimpact scenario 1: alleen geneesmiddelkosten—13
3.2	Budgetimpact scenario 2: alleen geneesmiddelkosten—14
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 polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab (BR) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair (r/r) diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (SCT).

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Het uitgangspunt voor de budgetimpactanalyse is de patiëntenpopulatie waarvoor polatuzumab vedotin is geregistreerd. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelenkosten).

1.1 Geregistreerde indicatie

Polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met BR is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT.^[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.^[2, 3]

Tweedelijnsbehandeling bij primair r/r DLBCL

De prognose en de aanbevolen tweedelijnsbehandeling van patiënten met primair refractaire ziekte (progressie tijdens of na R-CHOP) of een eerste recidief na R-CHOP is afhankelijk van de duur van de eerste remissie, risicofactoren en de mogelijkheid hoge dosis chemotherapie en autologe SCT te kunnen ondergaan:

- Patiënten die fit genoeg zijn voor autologe stamceltransplantatie (auto-SCT) gaan een traject in van re-inductie chemotherapie (R-DHAP (rituximab, dexamethason, hoge dosis Ara-C (cytarabine) en cisplatine) of R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexamethason, cisplatine)), bij respons gevolgd door conditionering met BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine en melfalan) en autologe SCT.^[2]
- Patiënten die niet fit genoeg zijn voor autologe SCT 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) en wordt daarnaast BR (bendamustine-rituximab) gebruikt. De keuze van de behandeling hangt af van co-morbiditeit, restverschijnselen van eerdere behandelingen en potentiële toxiciteit.^[2]

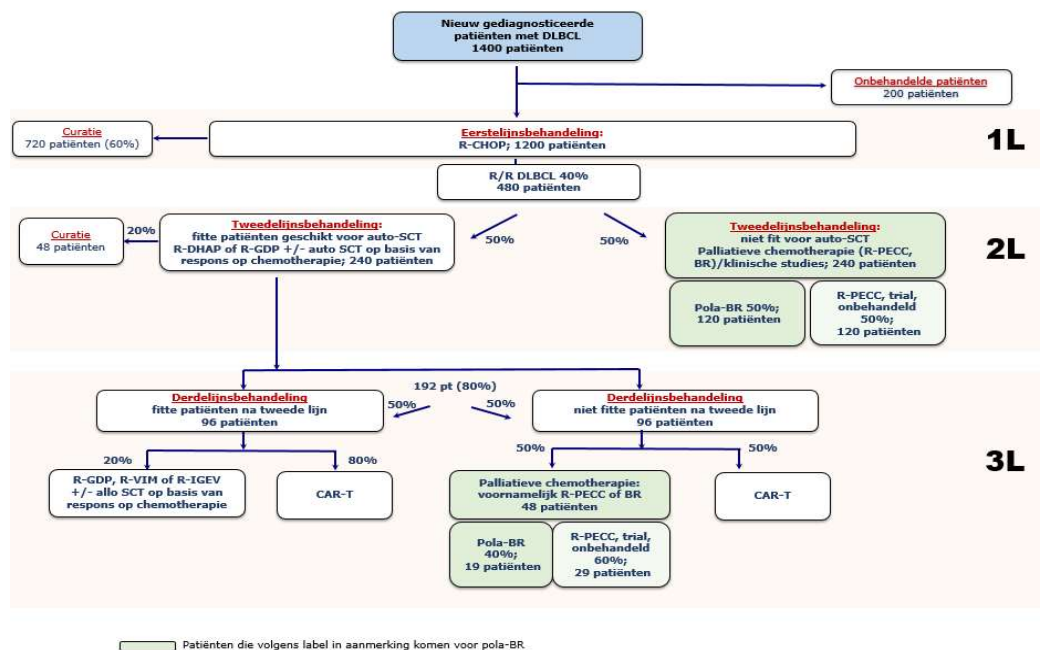
Derde- en laterelijnsbehandeling

Voor patiënten die niet reageren op tweedelijns chemotherapie en daarom geen autologe SCT kunnen ondergaan of voor patiënten die een recidief krijgen na autologe SCT bestaat geen standaard derdelijnsbehandeling.^[3] Een deel van deze patiënten zal, nu een CAR-T therapie beschikbaar is, deze ontvangen, 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 laterelijnsregimes voor de minder fitte patiënten R-PECC en BR.

Voorgestelde plaats

Polatuzumab vedotin in combinatie met BR is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor autologe SCT.^[1] Binnen deze indicatie valt zowel tweede- als derdelijnsbehandeling. Het behandelalgoritme voor DLBCL en de plaats van polatuzumab vedotin in combinatie met BR daarin wordt schematisch weergegeven in Figuur 1. De groene velden geven de patiëntengroepen weer die ofwel in de tweede lijn ofwel in de derde lijn in aanmerking komen voor polatuzumab vedotin in combinatie met BR. Het betreffen patiënten voor wie momenteel geen standaardtherapie bestaat. De gebruikelijke behandeling bestaat in Nederland uit palliatieve chemotherapie met veelal R-PECC of BR. Beide combinaties zijn niet voor deze indicatie geregistreerd.



Figuur 1: Behandelalgoritme DLBCL en de plaats van polatuzumab vedotin in combinatie met BR in de behandeling

Groen: patiënten die volgens de indicatie in aanmerking komen voor polatuzumab vedotin in combinatie met BR.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Incidentie en prevalentie

De meest recente Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) publicatie over DLBCL is gebaseerd op data van 2014 - 2016 uit het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie.^[4] De incidentie en prevalentie komen uit dit rapport. Daarnaast werden de schattingen van de incidentie en prevalentie voorgelegd aan klinisch experts.^[5, 6]

Afgelopen jaren varieerde de *incidentie* van DLBCL in Nederland tussen ongeveer 1.200 en 1.350 patiënten per jaar. In de laatste update van het rapport van het IKNL over DLBCL (juli 2019) wordt gesteld dat 4.993 mensen in Nederland de diagnose DLBCL kregen in de periode 2014-2017.^[4] Er kan een licht stijgende incidentie worden geobserveerd, wat mogelijk verklaard kan worden door vergrijzing en de introductie en ruimere toepassing van verbeterde diagnostiek. Vanwege deze licht stijgende trend vindt de HOVON Lymfoom werkgroep de incidentie van 1.400 DLBCL patiënten aannemelijk.^[5] Er wordt in de huidige berekening aangenomen dat de incidentie gelijk blijft aan 1.400 voor de komende jaren.

De Nederlandse Kankerregistratie bevat gegevens over de *prevalentie* van DLBCL & varianten.^[7] Daarin is een stijgende prevalentie te zien van ongeveer 2.500 patiënten in 2003 tot bijna 5.000 in 2019. Het is aannemelijk dat een klein deel van deze patiënten weer opnieuw aanspraak zou kunnen maken op behandeling. De geconsulteerde experts beamen dit, maar geven aan dat dit aandeel klein is en te verwaarlozen zal zijn op het geheel.^[5, 6]

Behandelalgoritme en patiëntverdeling

Zoals eerder beschreven bestaat behandeling voor patiënten met DLBCL uit drie stappen (lijnen). De voorgestelde plaats van polatuzumab vedotin is voor patiënten die niet fit genoeg zijn voor SCT in de tweede- en derdelijns behandeling. Er is geen concrete data beschikbaar over de patiëntaantallen binnen de tweede- en derdelijns behandeling. Om toch tot een schatting te komen, heeft de registratiehouder klinisch experts geconsulteerd. Jaarlijks krijgen 1.400 patiënten de diagnose DLBCL. Ongeveer 200 patiënten start volgens het IKNL rapport niet met een behandeling.^[4] Dit betekent dat ongeveer 1.200 patiënten zullen starten met een behandeling (figuur 1).

1. Eerstelijnsbehandeling (1L):

Immuno-chemotherapie R-CHOP is zowel in Nederland als in Europa de standaard eerstelijnsbehandeling voor patiënten met DLBCL. Zestig (60%, n=720) procent van de patiënten geneest met R-CHOP, de overige 40% (n=480) behaalt geen respons op R-CHOP (primair refractair) of krijgt een recidief na initiële respons (r/r patiëntenpopulatie).

2. Tweedelijnsbehandeling (2L):

Patiënten zonder respons op R-CHOP of een recidief na initiële respons (r/r

patiëntenpopulatie) komen in aanmerking voor tweedelijnsbehandeling, wat door de registratiehouder in samenspraak met klinisch experts is vastgesteld op 40% (n=480).^[5, 6] Afhankelijk van hoe fit de patiënt is, wordt de patiënt behandeld met:

- Ongeveer 50% van de patiënten met r/r DLBCL die fit genoeg zijn komen in aanmerking voor een auto-SCT (n=240). Hiervan geneest ongeveer 20% na een succesvolle auto-SCT (n = 48). Volgens de registratiehouder kan daarom in totaal 80% van de patiënten die in aanmerking komt voor auto-SCT deze uiteindelijk toch niet krijgen omdat geen remissie wordt bereikt op hoge dosis chemotherapie of omdat er een recidief optreedt na auto-SCT en komt daardoor in aanmerking voor een derdelijnsbehandeling (n=192).
- Ongeveer 50% van de patiënten die niet fit genoeg zijn voor bovenstaande intensieve behandeling vanwege bijvoorbeeld een hoge leeftijd of co-morbiditeit krijgen tweedelijns palliatieve chemotherapie (n=240). Dit is de groep die in aanmerking komt voor behandeling met polatuzumab vedotin.^[5, 6]

3. Derdelijnsbehandeling (3L):

De patiënten die in aanmerking komen voor auto-SCT en deze uiteindelijk toch niet krijgen of een recidief hebben na auto-SCT (n=192) komen in aanmerking voor derdelijnsbehandeling. De HOVON richtlijn uit april 2018 bevat geen specifieke behandeladviezen voor derde- en laterelijnsbehandeling.^[2] In de concept richtlijn van juni 2019 heeft de HOVON een plaatsbepaling voor de CD19 CAR-T celtherapieën opgenomen.^[3] Het Zorginstituut erkent dat er geen standaard derdelijnsbehandeling is en dat de gebruikelijke derdelijnsbehandeling veel varianten kent. De registratiehouder gaat uit van het volgende:

- Van de 192 patiënten in de derde lijn wordt er aangenomen dat de ene helft (50%, n=96) fitte patiënten betreft en de andere helft (50%, n=96) niet-fitte patiënten.
- Het gedeelte niet-fitte patiënten (n=96) zal in aanmerking komen voor een CAR-T behandeling (50%, n=48) of palliatieve chemotherapie (50%, n=48).
- De groep die wordt behandeld met palliatieve chemotherapie (n=48) is de groep die in aanmerking komt voor behandeling met polatuzumab vedotin in de derde lijn.^[5, 6]

Marktpenetratie

In de tweedelijnsbehandeling komen er 240 patiënten in aanmerking voor behandeling met polatuzumab vedotin. In de derdelijnsbehandeling met palliatieve chemotherapie komen er 48 patiënten in aanmerking voor behandeling met polatuzumab vedotin.

De marktpenetratie (tabel 1) zoals bepaald door de registratiehouder is voorgelegd aan de lymfoom werkgroep en deze kon zich hierin vinden.^[5, 6] Echter, het Zorginstituut is van mening dat de gepresenteerde marktpenetratie onvoldoende is onderbouwd. Daarom berekent het Zorginstituut naast de aangeleverde oplopende percentages voor marktpenetratie van 30%, 40% en 60% voor de tweedelijnsbehandeling en 30%, 40%, en 40% voor de derdelijnsbehandeling (scenario 1) een extra scenario waarbij er wordt uitgegaan van een hogere marktpenetratie van 30%, 60% en 100% voor behandeling in zowel de tweede en derde lijn (scenario 2). Het Zorginstituut realiseert zich wel dat dit mogelijk een overschatting kan zijn van de budgetimpact.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met r/r DLBCL bij volwassenen die niet behandeld kunnen worden met SCT dat jaarlijks behandeling met polatuzumab vedotin zal ontvangen

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Totaal aantal patiënten in tweede lijn	240	240	240
Marktpenetratie scenario 1	30%	40%	60%
Marktpenetratie scenario 2	30%	60%	100%
Aantal patiënten in tweede lijn dat jaarlijks in aanmerking komt in scenario 1	72	96	144
Aantal patiënten in tweede lijn dat jaarlijks in aanmerking komt in scenario 2	72	144	240
Totaal aantal patiënten in derde lijn	48	48	48
Marktpenetratie scenario 1	30%	40%	40%
Marktpenetratie scenario 2	30%	60%	100%
Aantal patiënten in derde lijn dat jaarlijks in aanmerking komt in scenario 1	14	19	19
Aantal patiënten in tweede lijn dat jaarlijks in aanmerking in scenario 2	14	29	48
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks behandeld zal worden met polatuzumab vedotin in scenario 1	86	115	163
Totaal aantal patiënten dat jaarlijks behandeld zal worden met polatuzumab vedotin in scenario 2	86	173	288

Off-label gebruik

De registratiehouder geeft aan dat off-label gebruik van polatuzumab vedotin op dit moment niet aan de orde is en gebruik buiten de r/r DLBCL indicatie niet wordt verwacht. Een indicatie uitbreiding naar eerste lijn DLBCL wordt op dit moment onderzocht en indien positief, verwacht in 2023.

2.2

Substitutie

De HOVON concept richtlijn geeft aan dat er voor patiënten zowel in de tweede als in de derde lijn geen standaard palliatieve chemotherapie bestaat.^[3] De meest gebruikelijke palliatieve chemotherapie schema's in Nederland zijn R-PECC en daarnaast ook BR. Omdat de kosten voor beide behandelingen verschillen (R-PECC = €2.027,95 en BR = €2.374,93) heeft dit invloed op de budgetimpact van polatuzumab vedotin. Uit conservatief oogpunt heeft de registratiehouder besloten om uit te gaan van de maximale budgetimpact door 100% substitutie met R-PECC door te berekenen. Er wordt geen substitutie berekend met BR. Echter, het is onduidelijk in hoeverre patiënten in de praktijk worden behandeld met R-PECC of BR. Mogelijk is de berekening met 100% substitutie van R-PECC een overschatting van de budgetimpact.

Het Zorginstituut merkt wel op dat in het farmacotherapeutisch en het farmaco-economisch rapport de vergelijkende behandeling niet overeenkomt met de vergelijkende behandeling in de huidige BIA. In beide rapporten wordt er vergeleken met BR.^[8, 9] Als reden geeft de registratiehouder aan dat het gebruik van R-PECC daar niet mogelijk was door het ontbreken van effectiviteitsdata. Voor de budgetimpact is het echter wel mogelijk om R-PECC te gebruiken. Aangezien R-PECC het best de behandelkosten in de Nederlandse situatie weergeeft is voor de BIA daarom gekozen om R-PECC als vergelijkende behandeling te gebruiken.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Polatuzumab vedotin

Polatuzumab vedotin zal beschikbaar komen in twee verpakkingsgroottes (30 en 140 mg). Tabel 2 geeft de apotheekinkoopprijs (AIP) weer van beide verpakkingsgroottes van polatuzumab vedotin.

Tabel 2: Apotheekinkooprijzen polatuzumab vedotin

Verpakking	AIP (excl. BTW)
POLIVY VIALS 140MG infuus	€10.000,-
POLIVY VIALS 30MG infuus	€2.142,86

De aanbevolen dosering van polatuzumab vedotin is 1,8 mg/kg.^[1] Conform het farmaco-economisch rapport is er gebruik gemaakt van het gemiddelde gewicht (74,86 kg) en de bijbehorende gewichtsverdeling van de studiepopulatie uit de registratiestudie.^[10] Zie onderstaande tabel 3 voor de kosten per behandeling met polatuzumab vedotin berekend aan de hand van de geobserveerde gewichtsverdeling.

Tabel 3: Kosten van de behandeling met polatuzumab vedotin per cyclus aan de hand van de gewichtsverdeling zoals geobserveerd registratiestudie.^[10]

Gewichtsinterval (kg)	Percentage patiënten	Aantal vials van 30 mg benodigd (€2.143)	Aantal vials van 140 mg benodigd (€10.000)	Kosten (€)
0-33	0,81%	2	0	4.286
33-50	4,84%	3	0	6.429
50-67	25,20%	4	0	8.572
67-78	28,43%	0	1	10.000
78-83	10,7%	5	0	10.715
83 -94	16,5%	1	1	12.143
94 - 100	8,5%	6	0	12.857
100 - 111	4,2%	2	1	14.286
111 - 116	0,6%	7	0	15.000
>116	0,2%	3	1	16.429
Gemiddelde kosten polatuzumab vedotin per cyclus				10.318*

*De berekende gemiddelde kosten voor behandeling met polatuzumab vedotin per cyclus is een gewogen gemiddelde (de som van het percentage patiënten*kosten per gewichtsinterval)

Polatuzumab vedotin wordt elke 21 dagen toegediend als intraveneuze infusie in combinatie met bendamustine en rituximab.^[1] In de registratiestudie bestond de gemiddelde behandelduur uit 4,4 cycli.^[11, 10]

Kosten per patiënt per jaar polatuzumab vedotin

Uitgaande van bovenstaande gewichtsverdeling, dosering van 1,8 mg/kg en het aantal benodigde vials van 30 mg of 140 mg komen de gemiddelde kosten per cyclus polatuzumab vedotin uit op €10.318 (tabel 3). Met een gemiddelde behandelingsduur van 4,4 cycli zullen de kosten per patiënt voor een behandeling met polatuzumab vedotin gemiddeld op €45.399 per jaar (4,4 * €10.318) uitkomen.

R-PECC en BR

Tabel 4 geeft de apotheekinkooprijzen van de R-PECC chemotherapieën per verschillende verpakkingsgrootte weer. De prijzen zijn gebaseerd op de Z-index van mei 2020.^[12] Polatuzumab vedotin wordt gegeven in combinatie met BR. Daarom worden de kosten van de combinatiebehandeling BR hieronder ook gepresenteerd. Uitsluitend R-PECC wordt gesubstitueerd door polatuzumab vedotin.

Tabel 4: Apotheekinkooprijzen R-PECC of BR

Verpakking	AIP (excl. BTW)
RITUXIMAB (100MG)	€ 232,53
CHLORAMBUCIL (25*2MG)	€ 50,58
LOMUSTINE (5*40MG)	€ 187,36
ETOPOSIDE (100MG)	€ 16,57
PREDNISON (30*5MG)	€ 1,49
BENDAMUSTINE (100MG)	€ 211,85

Dosering, toedieningsfrequentie en de opbouw van de kosten per cyclus van R-PECC en BR staan omschreven in tabel 5. De doseringen van R-PECC zijn gebaseerd op de richtlijn HOVON 85.^[13] Patiënten worden behandeld met R-PECC in cycli van 28 dagen, waarbij er gemiddeld 4,4 en maximaal 6 cycli per jaar plaatsvinden. Patiënten worden behandeld met BR in cycli van 21 tot 28 dagen, waarbij ook gemiddeld 4,4 en maximaal 6 cycli per jaar plaatsvinden. De benodigde dosering is bepaald aan de hand van een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,87 m².^[9] De kosten bedragen per patiënt voor een behandeling met R-PECC gemiddeld €8.923 (4,4*2.027,95) en voor een behandeling met BR gemiddeld €10.450 (4,4*2.374,93). De registratiehouder neemt aan dat toedieningskosten vergelijkbaar zijn tussen de behandelingen, en laat deze buiten beschouwing in de huidige BIA.

Tabel 5: Dosering, toedieningsfrequentie en kosten per cyclus van R-PECC en BR

R-PECC	Dosering	Schema	Kosten 1 cyclus
RITUXIMAB	375 mg/m ² infuus	Dag 1	€1.627,71
CHLORAMBUCIL	8 mg/m ² per os	Dag 1-5	€80,93
LOMUSTINE	80 mg/m ² per os	Dag 1	€149,89
ETOPOSIDE	100 mg/m ² per os	Dag 1-5	€165,70
PREDNISON	40 mg/m ² per os	Dag 1-5	€3,73
Totale kosten R-PECC			€2.027,95
BR	Dosering	Schema	Kosten 1 cyclus
RITUXIMAB	375 mg/m ² infuus	Dag 1	€1.627,71
BENDAMUSTINE	90 mg/m ² /dag infuus	Dag 1 en 2	€747,22
Totale kosten BR			€2374,93

Therapietrouw

Het Zorginstituut gaat per definitie uit van een therapietrouw van 100%. Gezien het middel polatuzumab vedotin in het ziekenhuis wordt toegediend (intramuraal), is er geen reden om deze aanname te betwisten.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De incidentie en prevalentie blijven gelijk over de komende 3 jaar.
- Er komen jaarlijks 139 patiënten in aanmerking voor polatuzumab vedotin-BR en dit aantal blijft de komende jaren gelijk.

- In scenario 1 bedraagt de marktpenetratie in de tweede lijn 30%, 40% en 60% voor jaar 1, jaar 2 en jaar 3 respectievelijk. De marktpenetratie in de derde lijn bedraagt 30%, 40% en 40% voor jaar 1, jaar 2 en jaar 3 respectievelijk.
- In scenario 2 bedraagt de marktpenetratie in de tweede én derde lijn 30%, 60% en 100% voor jaar 1, jaar 2 en jaar 3 respectievelijk.
- Polatuzumab vedotin wordt gegeven i.c.m. BR.
- Polatuzumab vedotin substitueert R-PECC voor 100%.
- In deze BIA is met polatuzumab vedotin 30 en 140mg gerekend.
- Het gemiddeld aantal cycli dat patiënten ontvangen is 4,4.^[11, 10]
- Er wordt aangenomen dat behandelkosten (toedieningskosten) vergelijkbaar zijn tussen de behandelingen (polatuzumab vedotin vs. R-PECC), en worden daarom niet meegenomen in de berekening van de budgetimpact.
- De kosten per patiënt per jaar van de totale behandeling met polatuzumab i.c.m. BR is €55.849 (45.399 + 10.450)
- Therapietrouw is 100%.
- Er is geen sprake van off-label gebruik.

3 Budgetimpactanalyse

3.1 Budgetimpact scenario 1: alleen geneesmiddelkosten

In tabel 6 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer polatuzumab vedotin i.c.m. BR aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie r/r DLBCL bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor SCT. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 6: Raming van de totale kosten van de toevoeging van polatuzumab vedotin aan het behandelarsenaal voor r/r DLBCL bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor SCT

Jaar	Markt-penetratie		Aantal patiënten per lijn	Totaal aantal patiënten	Totale kosten/jaar polatuzumab vedotin i.c.m. BR ¹	Besparingen door substitutie R-PECC	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
						Totale kosten/jaar R-PECC	
1	2L	30%	72	86	€4.803.014	€767.378	€4.035.636
	3L	30%	14				
2	2L	40%	96	115	€6.422.635	€1.026.145	€5.396.490
	3L	40%	19				
3	2L	60%	144	163	€9.103.387	€1.454.449	€7.648.938
	3L	40%	19				

¹totaal aantal patiënten*kosten per behandeling met polatuzumab vedotin i.c.m. BR van €55.849 (€45.399+€10.450). 2L tweedelijns behandeling, 3L derdelijns behandeling.

3.2 Budgetimpact scenario 2: alleen geneesmiddelkosten

In tabel 7 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer polatuzumab vedotin i.c.m. BR aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie r/r DLBCL bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor SCT. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 7: Raming van de totale kosten van de toevoeging van polatuzumab vedotin aan het behandelarsenaal voor r/r DLBCL bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor SCT

Jaar	Markt-penetratie		Aantal patiënten per lijn	Totaal aantal patiënten	Totale kosten/jaar polatuzumab vedotin i.c.m. BR ¹	Besparingen door substitutie R-PECC	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
						Totale kosten/jaar R-PECC	
1	2L	30%	72	86	€4.803.014	€767.378	€4.035.636
	3L		14				
2	2L	60%	144	173	€9.661.877	€1.543.679	€8.118.198
	3L		29				
3	2L	100%	240	288	€16.084.512	€2.569.824	€13.514.688
	3L		48				

¹totaal aantal patiënten*kosten per behandeling met polatuzumab vedotin i.c.m. BR van €55.849 (€45.399+€10.450). 2L tweedelijns behandeling, 3L derdelijns behandeling.

4 Conclusie

Rekening houdend met de verschillende aannames met betrekking tot patiënten volume, plaats in het behandelalgoritme, marktpenetratie, enzovoorts, zal toepassing van polatuzumab vedotin (Polivy®) i.c.m. BR bij de behandeling van r/r DLBCL bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor SCT gepaard gaan met meerkosten die geraamd worden op €7,6 tot 13,5 miljoen in het derde jaar na opname in het basispakket.

Gezien er geen standaard behandeling is in de tweede en derde lijn behandeling van patiënten met r/r DLBCL, is het onduidelijk of het huidig gepresenteerde behandelalgoritme de klinische praktijk correct weergeeft. Bovendien is er onzekerheid omtrent de schatting van de marktpenetratie. Deze schatting heeft voorsnog geen duidelijke grondslag.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 oktober 2020.

5 Referenties

1. EMA. SmPC Polivy. 2020.
2. HOVON. Richtlijn Diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) - Versie 2.0 2018.
3. HOVON. Concept Richtlijn Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom (DLBCL) 2019.
4. Intergraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014-2016 - Landelijk rapport van het hemato-oncologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie 2019.
5. Roche. Validatie met Prof J.M. Zijlstra (Amsterdam UMC) en Dr. R. Mous (UMCU) Lymfoom werkgroep HOVON 2020.
6. Roche data on file. Meeting minutes of validation with Dutch clinical expert 2020.
7. Intergraal Kankercentrum Nederland (IKNL) (2020). Nederlandse Kankerregistratie, Cijfers over Kanker. from <https://www.cijfersoverkanker.nl/>.
8. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab bij de behandeling van volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT Diemen, Nederland, 2020.
9. Zorginstituut Nederland. Farmaco-economisch rapport voor polatuzumab vedotin (Polivy®) bij de behandeling van r/r DLBCL bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor SCT Roche B.V. . Diemen, Nederland, 2020.
10. 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.
11. Roche. CSR GO29365 Summary of study drug exposure 2020.
12. Z-Index. G-Standaard mei 2020.
13. VUmc vademecum (2020). R-PECC. Retrieved 01-09-2020, 2020, from <https://vademecum.hematologie.nl/webshares/pecc-rituximab-cd20-pos-volgens-hovon-85/>.



Farmaco-economisch rapport voor polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 28 oktober 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020005918
Volgnummer	2020034839
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	dhr. M. El Alili, MSc
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder	Roche B.V.

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—11

- 1.1 Geregistreerde indicatie—11
- 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—11
 - 1.2.1 Symptomen en ernst—12
- 1.3 Epidemiologie—12
- 1.4 Onderzoeksvraag—12

2 Methoden—13

- 2.1 Patiëntenpopulatie—13
- 2.2 Interventie—15
- 2.3 Vergelijkende behandeling—16
- 2.4 Klinische uitkomsten—16
- 2.5 Tijdshorizon—16
- 2.6 Analyse techniek—17
- 2.7 Economisch model—17
 - 2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden—17
 - 2.7.2 Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom—17
 - 2.7.3 Perspectief—17
 - 2.7.4 Discontering—18
- 2.8 Inputgegevens—18
 - 2.8.1 Transitiekansen en extrapolatie—18
 - 2.8.2 Utiliteiten—22
 - 2.8.3 Kosten—26
 - 2.8.4 Modelaannames—35
- 2.9 Validatie—36
 - 2.9.1 Validatie van het conceptuele model en input data—36
 - 2.9.2 Technische validatie—36
 - 2.9.3 Output validatie—36
- 2.10 Gevoeligheids- en scenarioanalyses—36
 - 2.10.1 Univariate gevoeligheidsanalyses—36
 - 2.10.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—37
 - 2.10.3 Scenarioanalyses—39
 - 2.10.4 Value Of Information (VOI) analyse—41
- 2.11 Literatuurstudie—41

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie—45

- 3.1 Ziekte last—45
- 3.2 Incrementele en totale effecten—45
- 3.3 Incrementele en totale kosten—45
- 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—46
- 3.5 Gevoeligheidsanalyses—46
 - 3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses—46
 - 3.5.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)—47
 - 3.5.3 Scenarioanalyses—48
 - 3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse—49

4 Discussie en Conclusies—51

5 Literatuur—53

Samenvatting

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab (Pola + BR) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair (r/r DLBCL bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie (SCT). Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor r/r DLBCL bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor SCT.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen.

Economische Evaluatie

De registratiehouder heeft een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een partitioned survival model. De studieresultaten gemeten over een periode van 42,9 (Pola + BR) en 42,2 (bendamustine en rituximab [BR]) maanden zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 45 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1,5% op toekomstige effecten.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is polatuzumab vedotin in combinatie met bendamustine en rituximab (Pola + BR) vergeleken met de standaard- of gebruikelijke behandeling bestaande uit bendamustine en rituximab (BR).

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 2,23 QALY per patiënt door inzet van Pola + BR. Bij BR is dit 1,10 QALYs. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 1,13 QALYs per patiënt ten opzichte van BR. Voor wat betreft LYG resulteert het model in een gemiddeld aantal LYG van 2,85 door inzet van Pola + BR, bij BR is dit 1,47 LYG. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 1,38 LYGs per patiënt ten opzichte van BR.

Kosten

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €97.390 voor Pola + BR en €42.611 voor BR. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €54.780.

Kosteneffectiviteit

De registratiehouder rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van

€39.754 per LYG en van €48.477 per QALY ten opzichte van BR.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van het lichaamsgewicht en discontering van het effect. Een parameter die relatief ook veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is de toedieningskosten van de behandelingen na de eerste behandeling met Pola + BR.

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat de kans dat Pola + BR kosteneffectief is ten opzichte van BR bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY 75,6% is. De gemiddelde ICER van de 5.000 simulaties die de registratiehouder uitvoerde was €50.519 per QALY.

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van polatuzumab vedotin i.c.m. bendamustine en rituximab (Pola + BR) bij de behandeling van r/r DLBCL bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor SCT van voldoende methodologische kwaliteit is.

Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is de kans dat polatuzumab vedotin i.c.m. bendamustine en rituximab kosteneffectief is ten opzichte van bendamustine en rituximab 75,6%.

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Bij de volgende aspecten is er een gebrek aan bewijs:

- Er is geen standaard tweede- en derdelijns behandeling voor patiënten met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT. In het huidige rapport is uitgegaan van een standaard behandeling bestaande uit bendamustine en rituximab. In het huidige rapport kan het Zorginstituut zich vinden in de aanname dat bendamustine en rituximab als proxy kunnen worden genomen voor de vergelijkende behandeling die normaal uit R-PECC zou bestaan, maar beseft wel dat dit onzeker is.
- Er wordt in de base-case aangenomen dat patiënten na 2 jaar in de PFS gezondheidstoestand genezen worden verklaard, geen overige kosten meer genereren en de utiliteiten terugkeren naar utiliteiten van de algemene populatie. Het Zorginstituut merkt op dat er geen concrete data beschikbaar is om dit vraagstuk te informeren afgezien van validatie door klinisch experts^[1, 2] en beschrijving in de HOVON richtlijn.^[3] Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder een scenarioanalyse aangeleverd waarin deze impliciete genezing niet is meegenomen. Dit heeft een redelijk grote invloed op de ICER, waarbij de ICER stijgt met 21%.
- Er worden alleen kosten van bijwerkingen meegenomen die resulteren in hospitalisatie of dagbehandeling zoals geobserveerd in de GO29365 studie.^[4] De registratiehouder geeft aan niet te beschikken over gegevens om kosten van andere typen bijwerkingen te kunnen schatten. Het Zorginstituut beseft dat dit mogelijk een incompleet beeld kan geven van de totale kosten van de bijwerkingen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 oktober 2020.

Afkortingen

CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
EVPI	Expected value of perfect information
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio/incrementele kosteneffectiviteitsratio
LYG	Life-year gained/gewonnen levensjaar
PSA	Probabilistic Sensitivity Analysis/probabilistische gevoeligheidsanalyse
QALY	Quality adjusted life-year/voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar
VOI	Value of information
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

1 Inleiding

Op verzoek van de minister voor Medische Zorg en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de pakketbeoordeling specialistische geneesmiddelen.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab (Pola + BR) bij volwassenen met recidiverend/refractair (r/r) diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie (SCT).^[5] Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

1.1 Geregistreeerde indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor polatuzumab vedotin. De geregistreeerde indicatie luidt als volgt:

Polivy® in combinatie met bendamustine en rituximab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair (r/r) diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie (SCT).^[5]

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) is een agressieve maligniteit van mature B-lymfocyten. DLBCL valt onder de non-hodgkinlymfomen en maakt daarvan het grootste deel uit (circa 40%).^[6] De pathofysiologie van het DLBCL is erg uiteenlopend. 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 oorzaak van het ontstaan van DLBCL is meestal onbekend. Mogelijke risicofactoren voor het ontstaan van DLBCL bestaan uit een familiegeschiedenis van lymfoom, auto-immuunziekte, virale infecties, een hoge body mass index (BMI) en blootstelling aan chemische stoffen. Virale infecties die het risico op DLBCL verhogen zijn het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), Epstein-Bar virus (EBV) hepatitis C en humaan herpesvirus-8 (HHV-8).^[7, 8]

1.2.1 *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). Gebrek aan eetlust, zware of aanhoudende vermoeidheid, jeuk over het hele lichaam, verwardheid, huidafwijkingen en een toename aan infecties kunnen ook voorkomen.^[9]

Ernst

De 3-jaarsoverleving voor DLBCL na eerstelijns immuno-chemotherapie behandeling R-CHOP (rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine en prednisolon) varieert van 59% tot 91% afhankelijk van risicofactoren zoals leeftijd en stadiering.^[10] Ondanks dat het merendeel van de patiënten geneest, is 10 tot 15% van de DLBCL patiënten primair refractair en zal 20-30% recidiveren. Refractair wordt gekenmerkt door ziekteprogressie of geen respons bij behandeling, terwijl recidiveren het opnieuw optreden van laesies na eerder gedocumenteerde respons op behandeling inhoudt.^[11] Voor patiënten met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT (of recidiveren na SCT) bedraagt de mediane overleving 6 tot 12 maanden.^[3] De kwaliteit van leven van dit soort patiënten is laag, een onderzoek schatte de utiliteit op ongeveer 0,3.^[12] Voor een gedetailleerde beschrijving van de aandoening, symptomen en ernst wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.^[13]

1.3 **Epidemiologie**

In 2017 bedroeg de 5-jaarsprevalentie 4.885 (ten opzichte van 4.745 in 2016 en 4.734 in 2015) voor DLBCL en varianten.^[3]

De incidentie voor DLBCL in de periode van 2014 tot 2017 bedroeg 4.993 patiënten in Nederland. De mediane leeftijd bij diagnose was 70 jaar, waarvan 65% van de patiënten 65 jaar of ouder was. De diagnose DLBCL werd vaker bij mannen gesteld dan bij vrouwen (57% vs. 43%).^[14] In 2017 lag de incidentie DLBCL en varianten bij 1.231 patiënten (ten opzichte van 1.346 in 2016 en 1.191 in 2015).^[3]

1.4 **Onderzoeksvraag**

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in polatuzumab vedotin in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van polatuzumab vedotin ten opzichte van de standaardbehandeling (bendamustine en rituximab) bepaald.

2 Methoden

2.1 Patiëntenpopulatie

In dit farmaco-economische rapport staat de volgende patiëntenpopulatie centraal: volwassen patiënten met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT.

De GO29365 studie is een fase Ib/II, open-label, multicenter, gerandomiseerde studie met in totaal 8 behandelarmen (A t/m H) die als uitgangspunt wordt gebruikt voor het modelleren van de kosteneffectiviteit.^[4] In dit rapport is er alleen uitgegaan van de behandelarmen C en D. Deze behandelarmen bestonden uit polatuzumab vedotin i.c.m. bendamustine en rituximab (C arm) en bendamustine en rituximab (D arm). Reden voor het uitgaan van alleen arm C en D is dat deze behandelarmen werden gebruikt om de veiligheid en effectiviteit van polatuzumab vedotin i.c.m. bendamustine en rituximab (C arm) en bendamustine en rituximab (D arm) te onderzoeken. Tachtig (80) volwassen patiënten met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT zijn in een ratio van 1:1 gerandomiseerd naar polatuzumab vedotin i.c.m. bendamustine en rituximab (n=40) en bendamustine en rituximab (n=40). Tabel 1 beschrijft de patiëntkenmerken op baseline.

Tabel 1: Patiëntkenmerken bij behandeling met polatuzumab vedotin (Pola + BR) en bendamustine en rituximab (BR) op baseline

Variabele	GO29365 studie	
	Pola+BR (arm C)	BR (arm D)
	N=40	N=40
Leeftijd in jaar, mediaan (range)	67 [33;86]	71 [30;84]
Man, n (%)	28 (70,0)	25 (62,5)
Ras		
Wit	26 (65,0)	31 (77,5)
Aziatisch	6 (15,0)	4 (10,0)
Anders of onbekend	8 (20,0)	5 (12,5)
ECOG op baseline, n (%)		
0	12 (30,0)	17 (42,5)
1	21 (52,5)	14 (35,0)
2	6 (15,0)	8 (20,0)
Onbekend	1 (2,5)	1 (2,5)
Primaire reden om niet in aanmerking te komen voor SCT, n (%)		
Leeftijd	13 (32,5)	19 (47,5)
Comorbiditeiten	1 (2,5)	1 (2,5)
Falen van eerdere transplantatie	10 (25,0)	6 (15,0)
Onvoldoende respons op salvage behandeling	12 (30,0)	9 (22,5)
Anders	2 (5,0)	1 (2,5)
Patiënt weigert transplantatie	2 (5,0)	2 (5,0)
Performance status	0 (0)	2 (5,0)
Tijd sinds diagnose in maanden, mediaan (range)	0,7 (0;20)	0,8 (0;15)
Ann Arbor Stadium II of IV, n (%)	34 (85,0)	36 (90,0)
IPI score		
0-1 (laag)	9 (22,5)	3 (7,5)
2 (laag-intermediate)	9 (22,5)	8 (20,0)
3 (hoog-intermediate)	13 (32,5)	12 (30,0)
4-5 (hoog)	9 (22,5)	17 (42,5)
Eerdere anti-lymfoom chemotherapie, mediaan (range)	2,0 (1;7)	2,0 (1;5)
1, n (%)	11 (27,5)	12 (30,0)
2, n (%)	11 (27,5)	9 (22,5)
>3, n (%)	18 (45,0)	19 (47,5)
Eerdere behandelingen		
Anti-CD20	39 (97,5)	40 (100)
Bendamustine	1 (2,5)	0 (0)
Beenmergtransplantatie	10 (25,0)	6 (15,0)
Kanker radiotherapie	18 (45,0)	10 (25,0)
Refractair/recidief bij/na vorige anti-CD20 behandeling, n (%) ^b	18 (45,0)	18 (45,0)
Refractair/recidief bij/na vorige anti-lymfoom behandeling, n (%) ^c	30 (75,0)	34 (85,0)
Tijd sinds laatste anti-lymfoom behandeling in dagen, mediaan [min; max] ^d	131 [17;11744]	82 [21;2948]
Duur van respons op vorige behandeling, n (%)		
≤ 12 maanden	32 (80,0)	33 (82,5)

b: Gedefinieerd als geen respons of progressie, of recidief binnen 6 maanden na einddatum van laatste anti-lymfoom behandeling met anti-CD20. c: Gedefinieerd als geen respons of progressie, of recidief binnen 6 maanden na einddatum van laatste anti-lymfoom behandeling. d: Gedefinieerd als tijd na einddatum laatste

anti-lymfoom behandeling tot datum van eerste dosis. ABC=activated B-cell type; BR=bendamustine plus rituximab; CD20=cluster of differentiation 20; R/R DLBCL=refractair/recifief diffuse large B-cell lymphoma; ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FL=follicular lymphoma; GCB=germinal centre B-cell-like; IPI=International Prognostic Index; IxRS=interactive voice or web-based response system; n=aantal patiënten; NOS=not otherwise specified; SD=standard deviation; WHO=World Health Organization.

Voor het model zijn er aantal baseline karakteristieken aangepast om de Nederlandse populatie te simuleren. De registratiehouder geeft aan dat leeftijd, geslacht en gewicht zijn gebaseerd op een rapport van het Integraal Kankercentrum Nederland (iKNL) en data van het CBS.^[15, 16] Voor het bepalen van de lichaamsoppervlakte is er gebruik gemaakt van de Dubois formule. Deze zijn weergegeven in tabel 2. Het gewicht van de Nederlandse populatie kan niet geverifieerd worden in de aangehaalde bronnen. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder het gemodelleerde gewicht aangepast naar het gewicht zoals geobserveerd in de GO29365 studie.^[4]

Tabel 2: Patiëntkenmerken van de gemodelleerde populatie

Parameter	GO29365 studie ^[4]	Nederlandse R/R DLBCL populatie	Gemodelleerde populatie
Leeftijd in jaar; mediaan	69	70 ¹	70 ¹
Geslacht (% man)	66	56 ¹	56 ¹
Gewicht in kg	74,86	73,3 ^{1,2}	74,86
Lengte in cm	168,56	171,5 ²	171,5 ²
Lichaamsoppervlakte in m ²	1,85 ³	1,86 ³	1,87 ³

1. ^[16]; 2. ^[15]; 3. Dubois formule ($0.007184 * Lengte^{725} * Gewicht^{425}$)

Discussie patiëntenpopulatie:

Tijdens het vooroverleg tussen het Zorginstituut en de fabrikant, merkte het Zorginstituut op dat het model niet was aangepast aan het verschil in het percentage mannen in de GO29365 studie (66%) en de Nederlandse populatie (56%). De fabrikant heeft in het proefdossier geen correctie uitgevoerd en geeft aan dat een klinisch expert heeft bevestigd dat het lagere percentage mannen van de gemodelleerde populatie de generaliseerbaarheid naar de Nederlandse situatie niet zal beïnvloeden.^[1] Verder geeft de fabrikant aan dat ze gebruik maken van een hoger gemiddeld gewicht voor mannen in de gemodelleerde populatie, waarmee ze impliciet een hoger percentage mannen meenemen. In het huidige definitieve dossier heeft de fabrikant het percentage mannen naar beneden bijgesteld conform de karakteristieken van de Nederlandse populatie. Verder kon het gemiddelde gewicht van de Nederlandse populatie van 73,3 kg niet geverifieerd worden door het Zorginstituut. De registratiehouder heeft daarom het gemodelleerde gewicht aangepast naar het gemiddelde gewicht zoals geobserveerd in de GO29365 studie.^[4]

Conclusie patiëntenpopulatie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de beschrijving van de patiëntenpopulatie.

2.2

Interventie

De interventie bestaat uit palliatieve zorg met chemotherapie bestaande uit polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab (BR)

verder in het rapport omschreven als Pola + BR.

2.3 **Vergelijkende behandeling**

De standaardbehandeling wordt beschreven in de *Concept Richtlijn Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom (DLBCL)* door de beroepsgroep HOVON en dateert uit 2019.^[3]

De behandeling neemt meerdere stappen in beslag, deze zijn in detail samengevat in het bijbehorende farmacotherapeutisch rapport.^[13] De lymfoom werkgroep van de HOVON geeft aan dat er verschillende opties zijn voor palliatieve zorg met chemotherapie. Er is geen standaard behandeling in de 2^e en 3^e lijn (patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT). In de 2^e lijn kunnen verschillende therapieën worden gegeven waaronder R-PECC, R-GemOx, BR en R-Lena. In de Nederlandse praktijk worden R-Lena en R-GemOx niet of nauwelijks gebruikt.^[2] R-PECC is de meest gebruikte behandeling in Nederland en zou daarmee in aanmerking komen als vergelijkende behandeling in dit farmaco-economische rapport. Kanttekening hierbij is dat er weinig onderzoek is verricht naar de behandeling met R-PECC. Pola-BR is namelijk geregistreerd op basis van een vergelijkende studie met BR. De lymfoom werkgroep van de HOVON geeft aan dat behandeling met BR vergelijkbaar is met R-PECC als het gaat om effectiviteit en veiligheid, daarom wordt BR meegenomen als vergelijkende behandeling in deze beoordeling.^[2] De vergelijkende behandeling wordt in het rapport verder omschreven als BR.

Conclusie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de vergelijkende behandeling.

2.4 **Klinische uitkomsten**

De belangrijkste klinische uitkomsten voor het model zijn progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving (OS) geobserveerd in de GO29365 studie.^[4] De resultaten worden hieronder beschreven aan de hand van Kaplan-Meier (KM) curves.

PFS: In de behandelarm met Pola + BR was de mediane progressievrije overleving 9,2 maanden (95%-BI; 6,0-13,9). In de behandelarm met BR was de mediane progressievrije overleving 3,7 maanden (95%-BI: 2,1-4,5).

OS: De (mediane) algehele overleving van patiënten in de Pola + BR behandelarm was 12,4 maanden (95%-BI: 9,0-32,0). De (mediane) algehele overleving van patiënten in de BR behandelarm was 4,7 maanden (95%-BI: 3,7-8,3).

Er is sprake van een mate van disbalans wat betreft baseline variabelen. De registratiehouder heeft de survival data in de BR arm gecorrigeerd voor verschillen in baseline variabelen en deze ook gebruikt voor verdere extrapolaties. Drie verschillende methoden zijn gebruikt om deze correctie uit te voeren, waaronder multivariate regressiemodellen, backward selectie regressiemodellen en propensity score gecorrigeerde regressiemodellen. De registratiehouder heeft uiteindelijk gekozen voor het backward selectie regressiemodel en geeft aan dit te hebben gedaan omdat dit in de minst gunstige hazard ratio (HR) voor Pola + BR versus BR resulteerde (HR = 0.59).^[17] De impact van het gebruik van ongecorrigeerde data is toegevoegd als scenarioanalyse.

2.5 **Tijdshorizon**

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken

behandelingen. De registratiehouder is uitgegaan van een tijdshorizon van 45 jaar, waarbij in het laatste jaar alle patiënten zijn overleden in het model. Dit staat gelijk aan een levenslange tijdshorizon.

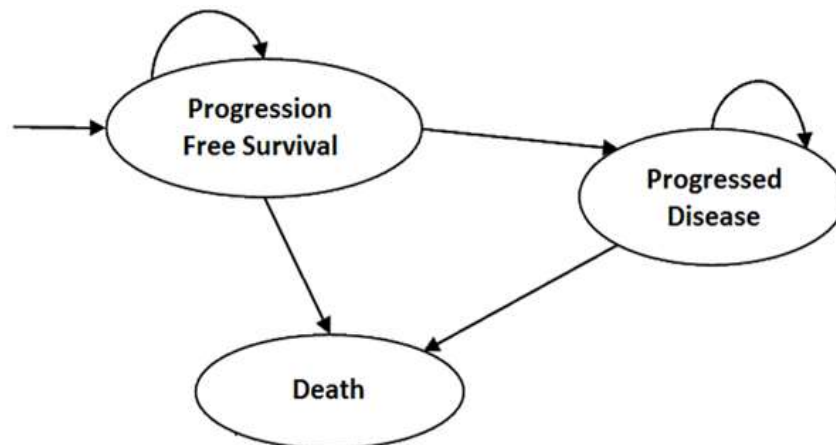
2.6 Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met polatuzumab vedotin aan te kunnen tonen.

2.7 Economisch model

2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. Er is gebruikt gemaakt van een partitioned survival model met 3 gezondheidstoestanden. Deze gezondheidstoestanden zijn progressie vrije overleving (progression free survival, PFS), progressieve ziekte (progressed disease (PD)) en dood (death). De transities tussen deze gezondheidstoestanden zijn bepaald op basis van de gecorrigeerde PFS en OS uit de GO29365 studie.^[4]



Figuur 1: Modelstructuur van het partitioned survival model voor polatuzumab vedotin bij r/r DLBCL bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor SCT.

2.7.2 Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom

De cyclusduur is 1 week. Alle patiënten starten in de PFS gezondheidstoestand en blijven hierin totdat hun gezondheid verslechtert. Wanneer gezondheid verslechtert kunnen patiënten of naar de PD gezondheidstoestand of overlijden (death). Patiënten kunnen alleen in dezelfde gezondheidstoestand blijven of verslechteren (bv. niet terug van PD naar PFS). De proporties patiënten in de PFS en de PD gezondheidstoestand over tijd zijn gebaseerd op de PFS en OS survival curves uit de GO29365 studie.^[4] Hierbij is de proportie patiënten in de PD gezondheidstoestand bepaald als OS-PFS en het aantal patiënten dat overlijdt als 1-OS.

De registratiehouder gebruikt een half-cyclus correctie, maar gezien de korte cyclusduur vindt het Zorginstituut dit niet noodzakelijk. Omdat er gebruik is gemaakt van een partitioned survival model structuur, bestaat de cohortgrootte uit een gemiddelde patiënt met r/r DLBCL die niet in aanmerking komt voor SCT.

2.7.3 Perspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een

maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

2.7.4 *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

Discussie analyse techniek:

Gezien het type populatie palliatieve zorg met chemotherapie ontvangt, en de aard van de aandoening is de aanname dat patiënten niet terug kunnen naar een betere gezondheidstoestand aannemelijk. Verder is het partitioned survival model een frequent gebruikt model binnen de oncologie.

Conclusie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de analyse techniek.

2.8 **Inputgegevens**

2.8.1 *Transitiekansen en extrapolatie*

Voor het bepalen van de transities in het model zijn data gebruikt uit de GO29365 studie.^[4] De individuele patiëntgegevens dienen als basis voor het fitten van de modellen met betrekking tot PFS en OS.

De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode van 42,9 (Pola + BR arm) en 42,2 (BR arm) maanden. Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van Pola + BR en BR. Dit is als volgt gedaan:

Allereerst werd de proportional hazard assumptie getoetst. Voor de PFS en de OS is dit apart bekeken. Op basis van de visuele inspectie van de log-cumulative hazard plot heeft de registratiehouder besloten om voor de PFS en de OS uit te gaan van onafhankelijke modellen omdat er geen sprake lijkt te zijn van proportional hazards (de lijnen lopen niet parallel aan elkaar). Daarna heeft de registratiehouder verschillende parametrische survival extrapolatie modellen visueel getoetst op hun fit op de KM curves (Exponentieel, Weibull, Gompertz, Log-Normal, Generalized Gamma en Log-Logistic modellen). Dit is ook statistisch getoetst kijkend naar de laagste AIC en BIC. Deze statistische fit van de verschillende modellen is weergegeven in tabel 3 (PFS) en tabel 4 (OS). Voor het selecteren van het meest geschikte survival model, heeft de registratiehouder ook klinische experts geraadpleegd. Als laatste heeft de registratiehouder de extrapolaties van PFS en OS gezamenlijk geëvalueerd op klinische plausibiliteit.

De registratiehouder heeft besloten dat voor zowel PFS en OS in beide behandelarmen het Generalized Gamma model de beste fit geeft (zowel visueel als statistisch). De registratiehouder geeft aan, dat wanneer PFS en OS gezamenlijk worden geëvalueerd (en daarmee ook de gezondheidstoestand PD, want OS=PFS=PD), de fit met het Generalized Gamma model klinisch minder plausibel is (figuur 2). Reden hiervoor is dat de geschatte OS te hoog is en daardoor over tijd nog een aanzienlijk deel van de patiënten in leven is in de PD gezondheidstoestand. Daarom heeft de registratiehouder uit conservatief oogpunt besloten om voor de base-case analyse uit te gaan van een Generalized Gamma model voor PFS en een Log-Normal model voor OS. Het Log-Normal model voor OS gaf een goede statistische fit, maar een iets minder gunstige visuele fit (figuur 3). Hierbij

onderschatte de Log-Normal voor OS de lange termijn overleving.

Het Zorginstituut merkt hierbij op dat de registratiehouder is afgestapt van het gebruik van een mixture-cure model, waarbij de cure-assumptie bekritiseerd werd in het ingediende proefdossier alsook in de beoordeling door NICE.^[18] Daarnaast heeft de registratiehouder verschillende gevoeligheidsanalyses en scenarioanalyses toegevoegd, waaronder een scenario met het Generalized Gamma model voor beide de PFS en OS wat de beste visuele en statistische fit gaf, maar klinisch minder plausibel was (zie paragraaf 2.10.3).

Conclusie: Het Zorginstituut kan zich vinden in de gekozen aanpak en de keuze voor de parametrische distributie voor de PFS en OS curves.

Tabel 3: Statistische fit van de verschillende parametrische modellen voor zowel een afhankelijke en onafhankelijke fit van de PFS.

Parametric distribution		Pola + BR AIC (rank)	Pola + BR BIC (rank)	Pola + BR Visual fit to KM ^a	BR AIC (rank)	BR BIC (rank)	BR Visual fit to KM ^a
Standard (dependent fit) ^b	Exponential	417,6 (6)	422,4 (5)	×	NA	NA	×
	Weibull	417,0 (5)	424,1 (6)	×	NA	NA	×
	Gompertz	411,6 (4)	418,7 (4)	NA ^c	NA	NA	NA ^c
	Log-Normal	405,2 (2)	412,3 (1)	×	NA	NA	×
	Generalized Gamma	405,0 (1)	414,6 (3)	~	NA	NA	~
	Log-Logistic	407,1 (3)	414,3 (2)	×	NA	NA	×
Standard (independent fit)	Exponential	234,4 (5)	236,1 (4)	×	190,1 (5)	191,8 (5)	×
	Weibull	235,2 (6)	238,6 (6)	×	191,86 (6)	195,24 (6)	×
	Gompertz	232,7 (4)	236,1 (5)	NA ^c	188,33 (4)	191,71 (4)	NA ^c
	Log-Normal	229,7 (2)	233,1 (1)	~	185,1 (2)	188,47 (2)	~
	Generalized Gamma	229,2 (1)	234,2 (2)	✓	186,45 (3)	191,52 (3)	✓
	Log-Logistic	231,2 (3)	234,6 (3)	~	184,38 (1)	187,76 (1)	~

^aEen ✓ symbool geeft aan dat het model een goede fit heeft op de KM data; Een ~ symbool geeft aan dat het model een gemiddelde fit heeft op de KM data; Een × geeft aan dat het model een onvoldoende fit heeft op de KM data.

^bDe waarden geven de overall fit aan van het afhankelijke model op beide de behandelarmen.

^cEen aantal parametrische distributies convergeerden maar resulteerden in onrealistische survival curves (bv. overlappend met de y-as of x-as. Visuele fit kon daardoor niet worden vastgesteld.

Afkortingen: AIC = Akaike Information Criterion; BIC = Bayesian Information Criterion; BR = bendamustine + rituximab; KM = Kaplan-Meier; NA = not available; Pola + BR = polatuzumab + bendamustine + rituximab

Tabel 4: Statistische fit van de verschillende parametrische modellen voor zowel een afhankelijke en onafhankelijke fit van de OS.

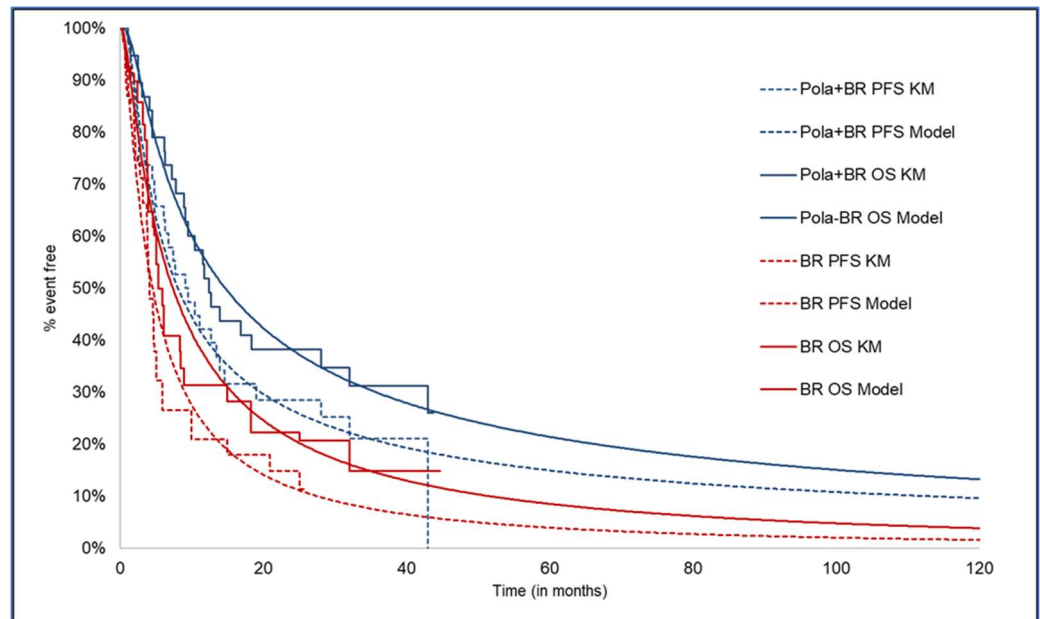
Model		Pola + BR AIC (rank)	Pola + BR BIC (rank)	Pola + BR Visual fit to KM ^a	BR AIC (rank)	BR BIC (rank)	BR Visual fit to KM ^a
Standard (dependent fit) ^b	Exponential	423,5 (6)	428,3 (5)	×	NA	NA	×
	Weibull	422,3 (5)	429,4 (6)	×	NA	NA	×
	Gompertz	414,3 (4)	421,5 (3)	NA ^c	NA	NA	NA ^c
	Log-Normal	411,3 (1)	418,5 (1)	×	NA	NA	×
	Generalized Gamma	412,0 (3)	421,5 (4)	~	NA	NA	NA ^c
	Log-Logistic	411,9 (2)	419,1 (2)	×	NA	NA	×
Standard (independent fit)	Exponential	225,7 (5)	227,4 (4)	×	205,9 (5)	207,6 (5)	×
	Weibull	227,0 (6)	230,4 (6)	×	206,4 (6)	209,7 (6)	×
	Gompertz	223,7 (4)	227,1 (3)	NA ^c	200,9 (3)	204,2 (3)	NA ^c
	Log-Normal	222,0 (1)	225,4 (1)	~	200,0 (2)	203,4 (2)	~
	Generalized Gamma	222,4 (2)	227,5 (5)	✓	201,4 (4)	206,5 (4)	✓
	Log-Logistic	223,0 (3)	226,4 (2)	~	199,6 (1)	202,9 (1)	~

^aEen ✓ symbool geeft aan dat het model een goede fit heeft op de KM data; Een ~ symbool geeft aan dat het model een gemiddelde fit heeft op de KM data; Een × geeft aan dat het model een onvoldoende fit heeft op de KM data.

^bDe waarden geven de overall fit aan van het afhankelijke model op beide de behandelarmen.

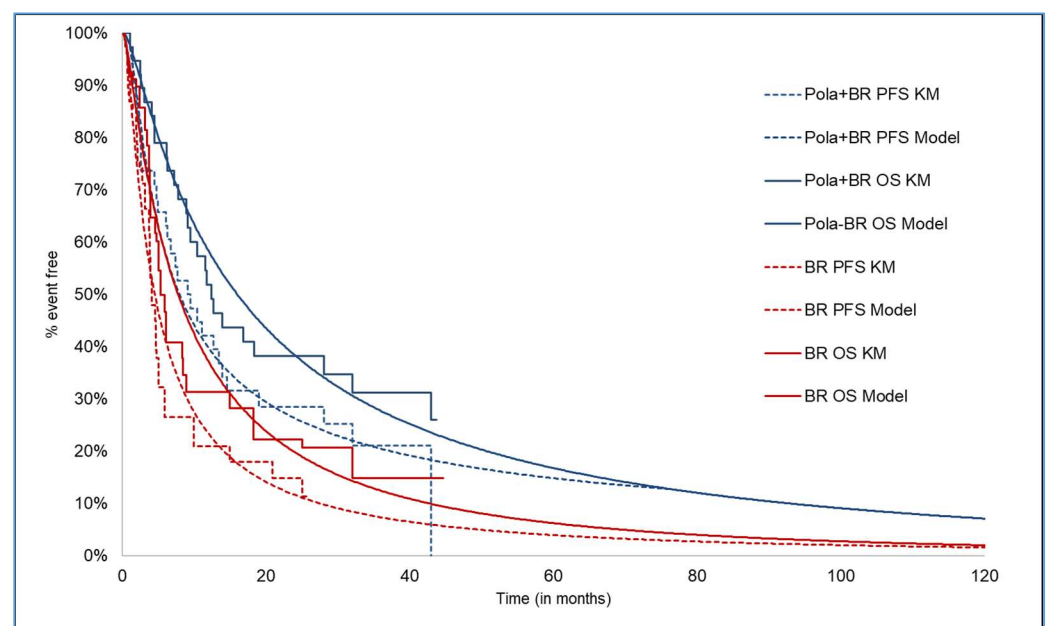
^cEen aantal parametrische distributies convergeerden maar resulteerden in onrealistische survival curves (bv. overlappend met de y-as of x-as. Visuele fit kon daardoor niet worden vastgesteld.

Afkortingen: AIC = Akaike Information Criterion; BIC = Bayesian Information Criterion; BR = bendamustine + rituximab; KM = Kaplan-Meier; NA = not available; Pola + BR = polatuzumab + bendamustine + rituximab



Afkortingen: BR = bendamustine + rituximab; KM = Kaplan-Meier; PFS = progression-free survival; Pola + BR = polatuzumab + bendamustine + rituximab; OS = overall survival

Figuur 2: PFS en OS, beiden gemodelleerd met Generalized Gamma.



Afkortingen: BR = bendamustine + rituximab; KM = Kaplan-Meier; PFS = progression-free survival; Pola + BR = polatuzumab + bendamustine + rituximab; OS = overall survival

Figuur 3: PFS gemodelleerd met Generalized Gamma en OS gemodelleerd met Log-Normal.

2.8.2

Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder gebruik gemaakt van een systematisch literatuuronderzoek om studies te identificeren. Dit komt doordat er geen generiek kwaliteit van leven instrument was geïncludeerd in de GO29365 studie.^[4]

In Tabel 5 zijn de utiliteiten gerapporteerd zoals ze volgens de registratiehouder zijn geïdentificeerd door middel van een systematisch literatuuronderzoek.^[19]

Tabel 5: Samenvatting van geïdentificeerde utiliteiten voor de verschillende gezondheidstoestanden

Gezondheidstoestand	Utiliteit (95%-BI)	Eerder gebruikt in	Voordeel	Nadeel
PFS	0,83 ()	[20]		UK utility tariff used
	0,72 ()	[21]	Collected EQ-5D	The safety cohort was younger, earlier in their disease (disease stage) and had a better prognostic (low IPI) compared to ZUMA-1 UK utility tariff used
	0,76 (0,70-0,82)	[22]		UK utility tariff used
	0,754 ()*	[23]	Collected EQ-5D-5L converted using Dutch utility tariffs	
Post progression	0,71 ()	[20]		UK utility tariff used
	0,65 ()	[21]		Small sample size, estimate likely to have been measured close to the progression event, therefore not may not be reflective of the entire period of progressive disease. UK utility tariff used
	0,68 (0,60-0,76)	[22]		UK utility tariff used
	0,655*	[23]	Collected EQ-5D-5L converted using Dutch utility tariffs	

*Gebruikt in het base-case model.

Uit de 4 geïdentificeerde studies, heeft de registratiehouder besloten om uit te gaan van de utiliteit zoals gerapporteerd in het Nederlandse Yescarta® dossier.^[23] Hierin is gebruik gemaakt van EQ-5D-5L data, waarbij het Nederlandse tarief is gebruikt om de utiliteiten te berekenen. Er is aangenomen dat deze utiliteiten het meest overeenkomen met de Nederlandse Pola + BR populatie. Dit is gevalideerd door een klinisch expert.^[2] Het Zorginstituut merkt wel op dat de populatie uit het Yescarta® dossier^[23] relatief jonge patiënten (gemiddelde leeftijd 56 jaar) omvat vergeleken met de gemiddelde leeftijd (70) gemodelleerd in het huidige farmaco-economisch rapport. De gespecificeerde utiliteiten voor de PFS en PD gezondheidstoestanden zijn gelijk gesteld tussen beide behandelarmen. De utiliteiten uit de andere bronnen zijn meegenomen in scenarioanalyses.

In overeenkomst met de richtlijnen van de HOVON lymfoom werkgroep^[3] en validatie van een Nederlands klinisch expert,^[2] wordt er aangenomen dat patiënten na 2 jaar in de PFS gezondheidstoestand genezen en daardoor dezelfde utiliteit aannemen als de algemene Nederlandse populatie. Deze utiliteit is gebaseerd op

een studie van Versteegh *et al.*^[24] Het Zorginstituut en NICE hebben eerder kritiek geleverd op het gebruik van een mixture-cure model.^[18] Uitgaande van de bovenstaande assumptie waarbij na 2 jaar in de PFS gezondheidstoestand patiënten genezen, is het Zorginstituut van mening dat er impliciet een "cure-assumptie" wordt meegenomen in het model. De populatie waarvoor Pola + BR is geïndiceerd, namelijk patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT (of recidiveren na SCT), heeft een relatief korte mediane overleving.^[3] Bovendien is de kwaliteit van leven van deze patiënten in het algemeen laag.^[12] Het Zorginstituut is van mening dat deze impliciete "cure-assumptie" te onzeker is. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder naast een scenarioanalyse waarbij de periode PFS is verlengd naar 3 jaar, een additionele scenarioanalyse toegevoegd waarin kosten en utiliteiten niet terugkeren naar waarden voor de algemene populatie. Het Zorginstituut is er zich van bewust dat dit mogelijk een overschatting van de kosten teweegbrengt.

In het model worden ook disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast (zie tabel 6 en 7). In het model zijn alleen bijwerkingen meegenomen vanaf een grade score van 3 die resulteerden in ziekenhuisopname. Dit criterium werd gebruikt om bijwerkingen te selecteren uit alle gerapporteerde bijwerkingen in de GO29365 studie.^[4]

Tabel 6: Incidentie van behandelgerelateerde bijwerkingen in het model

AEs	Incidence of AEs Pola + BR	Incidence of AEs BR
Acute Kidney Injury	2.6%	0.0%
Atrial Fibrillation	0.0%	2.6%
Atrial Flutter	2.6%	0.0%
Cytomegalovirus Infection	2.6%	0.0%
Decreased Appetite	0.0%	2.6%
Diarrhoea	2.6%	2.6%
Enterocolitis Viral	2.6%	0.0%
Febrile Neutropenia	10.3%	12.8%
Herpes Virus Infection	0.0%	2.6%
Leukoencephalopathy	2.6%	0.0%
Leukopenia	7.7%	7.7%
Lower Respiratory Tract Infection	5.1%	0.0%
Meningoencephalitis Herpetic	0.0%	2.6%
Myelodysplastic Syndrome	0.0%	2.6%
Neutropenia	46.2%	33.3%
Neutropenic Sepsis	2.6%	0.0%
Oedema Peripheral	2.6%	0.0%
Pneumonia	7.7%	2.6%
Pulmonary Oedema	0.0%	2.6%
Pyrexia	0.0%	2.6%

Septic Shock	2.6%	0.0%
Supraventricular Tachycardia	2.6%	0.0%
Thrombocytopenia	41.0%	23.1%
Vomiting	0.0%	2.6%
Anaemia	28.2%	17.9%

Disutiliteiten werden meegenomen in het model als een gewogen gemiddelde van de bijbehorende incidentie uit tabel 6 en duur van de bijwerking in tabel 7 (incidentie*duur*disutiliteit). De disutiliteit werd eenmaal toegepast in de eerste cyclus van het model.

Tabel 7: Disutiliteiten geassocieerd met bijwerkingen.

AEs	Disutility	Duration of adverse event (days)	Reference
Acute kidney injury	0.294	7	Assumed equal to renal failure in [25]
Anaemia	0.119	16	[26]
Atrial fibrillation	0.171	57	Assumed equal to cardiac dysrhythmia in [25]
Atrial flutter	0.171	2	Assumed equal to cardiac dysrhythmia in [25]
Cytomegalovirus infection	0.150	72	Assumed equal to febrile neutropenia
Decreased appetite	0.103	72	Assumed equal to diarrhoea
Diarrhoea	0.103	37	[27]
Enterocolitis viral	0.103	72	Assumed equal to diarrhoea
Febrile neutropenia	0.150	6	[27]
Herpes virus infection	0.150	9	Assumed equal to febrile neutropenia
Leukoencephalopathy	0.371	72	Assumption (maximum in TA306) [22]
Leukopenia	0.090	10	Assumed equal to neutropenia
Lower respiratory tract infection	0.200	7.5	Assumed equal to pneumonia
Meningoencephalitis herpetic	0.150	72	Assumed equal to febrile neutropenia
Myelodysplastic syndrome	0.371	72	Assumption (maximum in TA306) [22]
Neutropenia	0.090	9	[28]
Neutropenic sepsis	0.150	13	Assumed equal to febrile neutropenia
Oedema peripheral	0.370	72	Assumption (maximum in TA306) [22]
Pneumonia	0.200	3	[29]
Pulmonary oedema	0.370	72	Assumption (maximum in TA306) [22]
Pyrexia	0.110	7	[29]
Septic shock	0.371	72	Assumption (maximum in TA306) [22]
Supraventricular tachycardia	0.171	8	Assumed equal to cardiac dysrhythmia in [25]

Thrombocytopenia	0.108	28	[30]
Vomiting	0.041	72	[28]

Conclusie:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de beschrijving van de utiliteiten.

2.8.3

Kosten

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2020.

Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaat uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn die geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenarioanalyse.

Geneesmiddelenkosten polatuzumab, bendamustine en rituximab

De gemiddelde kosten van de geneesmiddelen zijn gebaseerd op de verdeling van het gewicht zoals geobserveerd in de GO29365 studie.^[4] In de Pola + BR arm is er aangenomen dat patiënten gemiddeld 4,4 en maximaal 6 keer een behandeling van 21 dagen (6 cycli) krijgen met Pola + BR met een dosering van 1,8 mg/kg polatuzumab vedotin (op dag 1), 375 mg/m² rituximab (op dag 1) en 90 mg/m² bendamustine (op dag 1 en 2). Het aantal cycli in de BR arm is gelijk aan het aantal cycli in de Pola + BR arm (gemiddeld 4,4 en max 6 cycli).

Polatuzumab vedotin is beschikbaar in een vial van 30 mg en 140 mg. De AIP van een 30 mg vial is €2.143 en van een 140 mg vial is €10.000. De AIP van rituximab is €1.162,65 en van bendamustine €211,85. Het Zorginstituut merkt op dat rituximab uit patent is, wat ervoor kan zorgen dat de prijs van rituximab omlaag gaat.

Door de beschikbaarheid van een kleinere vial is het mogelijk om nauwkeuriger te doseren. Hierdoor zijn er meer gewicht intervallen van toepassing, zie tabel 8 waarin het percentage patiënten per gewichtsinterval is weergegeven zoals geobserveerd in de GO29365 studie.^[4] Op basis van deze gewichtsverdeling en de dosering van 1,8 mg/kg is het aantal benodigde vials van 30 mg en 140 mg bepaald. Vervolgens is er een gewogen gemiddelde berekend, zie tabel 8 voor de berekening. De registratiehouder maakt de conservatieve aanname dat de vial niet wordt gedeeld met meerdere patiënten.

Hiermee komen de gemiddelde kosten voor 1 behandeling met alléén Pola uit op €10.318,37. De kosten per behandeling met rituximab en bendamustine zijn gebaseerd op de gemiddelde lichaamsoppervlakte van de Nederlandse populatie (1,87 m²). Hiermee komen de kosten per behandeling met rituximab uit op €1.736,01. Bendamustine wordt gegeven op dag 1 en 2 van de behandeling en komt hiermee uit op €736,98. Alle kosten per behandeling zijn gebaseerd op de G-standaard Z-index.^[31] Prijzen en kosten per behandeling met rituximab en bendamustine zijn weergegeven in tabel 9.

Tabel 8: Kosten van de behandeling met polatuzumab vedotin per cyclus aan de hand van de gewichtsverdeling zoals geobserveerd in de GO29365 studie.^[4]

Gewichtsinterval (kg)	Percentage patiënten	Aantal vials van 30 mg benodigd (€2.143)	Aantal vials van 140 mg benodigd (€10.000)	Kosten (€)
0-33	0,81%	2	0	4.286
33-50	4,84%	3	0	6.429
50-67	25,20%	4	0	8.572
67-78	28,43%	0	1	10.000
78-83	10,7%	5	0	10.715
83 -94	16,5%	1	1	12.143
94 – 100	8,5%	6	0	12.857
100 – 111	4,2%	2	1	14.286
111 – 116	0,6%	7	0	15.000
>116	0,2%	3	1	16.429
Gemiddelde kosten per cyclus				10.318*

*De berekende gemiddelde kosten voor behandeling met polatuzumab vedotin per cyclus is een gewogen gemiddelde (de som van het percentage patiënten*kosten per gewichtsinterval)

Tabel 9: Kosten per behandeling rituximab en bendamustine.

Drug	Vial/total pack size (mg)	Vial/pack price (€)	Dosing	Cycle length (days)	Cost per cycle (€)
Rituximab	100	232,53	375 mg/m ² on day 1 of each cycle	21	1.736,01
	500	1.162,65			
Bendamustine	25	53,92	90 mg/m ² per day, on days 1 and 2 of each cycle	21	736,98
	100	211,85			

Afkortingen: BR = bendamustine + rituximab; BSA = body surface area; Pola + BR = polatuzumab + bendamustine + rituximab

Toedieningskosten

Toedieningskosten zijn gebaseerd op de diagnose behandelcombinatie 28999021 en het aantal toedieningen, gevalideerd door een Nederlands klinisch expert.^[2] Er is aangenomen dat deze toedieningskosten gelijk zijn voor de eerste en opvolgende toedieningen. Tabel 10 geeft de kosten weer per toediening in beide behandelarmen.

Tabel 10: Kosten per toediening

Cycle	Treatment	Cost estimate (€)	Reference
First administration	Pola + BR	1.811,52	DBC 28999021 ^[32, 2]
	BR	1.811,52	
Subsequent administration	Pola + BR	1.811,52	
	BR	1.811,52	

Afkortingen: BR = bendamustine + rituximab; BSA = body surface area; Pola + BR = polatuzumab + bendamustine + rituximab

Overige zorgkosten

Overige zorgkosten werden meegenomen in elke wekelijkse cyclus waarbij onderscheid werd gemaakt in kosten tussen de PFS en PD gezondheidstoestanden. Er is daarbij ook onderscheid gemaakt tussen kosten die eenmalig of meerdere keren (continu) werden gemaakt. Volgens de registratiehouder is dit onderscheid in eenmalige of continue kosten gerelateerd aan de transitie tussen gezondheidstoestanden (bv. een diagnostische test die ervoor zorgt dat men van de PFS naar de PD gezondheidstoestand gaat; eenmalige zorgkosten) of een specifieke gezondheidstoestand (bv. huisartsbezoek tijdens de PD gezondheidstoestand; continue zorgkosten). Dit komt overeen met de klinische praktijk.^[2] Als laatste is er ook onderscheid gemaakt in zorggebruik tussen de beide behandelarmen.

Het zorggebruik is weergegeven in tabel 11 waarbij er werd aangenomen dat deze continu werden gebruikt en dat deze hetzelfde waren tussen de behandelarmen. Voor het zorggebruik weergegeven in tabel 12 en 13 werd er aangenomen dat dit zorggebruik éénmalig plaatsvond. Deze assumpties werden gevalideerd door een Nederlands klinisch expert.^[2] De prijzen voor al de zorggebruik items zijn weergegeven in tabel 14. In tabel 13 wordt er gesproken over het verschuiven van R-PECC na behandeling met Pola + BR. De registratiehouder geeft aan dat in het geval Pola + BR in Nederland R-PECC zou vervangen als tweede- of derdelijns behandeling, R-PECC beschikbaar blijft als laterelijnsbehandeling voor patiënten die progressie vertonen na Pola + BR. Echter, in het model is uitgegaan van BR als vergelijkende behandeling, in plaats van R-PECC. Om de Nederlandse praktijk na te bootsen is er aangenomen dat na Pola + BR, of na alléén BR, er laterelijnsbehandeling met R-PECC plaatsvindt. Dit is gevalideerd door een klinisch expert, waarbij deze aangaf dat na R-PECC (in dit geval de BR arm) R-prednisone of prednisone kan worden gebruikt. Deze twee opties zijn daarmee de aanvullende behandellijn voor de BR-arm.^[1, 2] De gebruikte percentages voor het aantal patiënten dat na progressie nog een behandeling ontvangt is gebaseerd op data uit de GO29365 studie.^[4] Van de geïncludeerde patiënten ontvingen 21,3% van de patiënten na progressie een vorm van chemotherapie. Voor de Pola-BR arm is aangenomen dat alle patiënten R-PECC krijgen, waarvoor in het model BR als vergelijkende behandeling is gebruikt. Voor de BR arm gaf de klinisch expert aan dat het aannemelijk is dat 50% R-prednisone krijgt en 50% enkel prednisone.^[1, 2]

Gebaseerd op de volgens de HOVON lymfoom werkgroep routine follow-up van 2

jaar,^[3] werd er aangenomen dat wanneer patiënten 2 jaar in de PFS gezondheidstoestand blijven er geen overige kosten meer gegenereerd worden. De invloed van deze assumptie is geëvalueerd in een scenarioanalyse door na 2 jaar in de PFS geen genezing te modelleren waarbij patiënten overige kosten blijven genereren tot overlijden (zie paragraaf 2.10.3).

Tabel 11: Continu zorggebruik per patiënt per jaar.

Resource utilization item	Average resource use per year for patients in progression free survival until cure (i.e. 2 years)	Average resource use per year for patients in progressed disease	Source
Haematologist visit	32,0	17,3	[22, 2]
Nurse visit / specialist nurse visit	60,9	32,6	
Number of inpatient days	3,2	2,7	
GP visit	26,1	43,0	
Full blood count + leukocyte	3	4	[2, 3]
CRP	3	4	
Renal function	3	4	
Liver function	3	4	
Glucose	3	4	
Albumin	3	4	
LDH	3	4	

Afkortingen: CRP = C-Reactive Protein; GP = general practitioner; LDH = lactate dehydrogenase

Tabel 12: Éénmalig zorggebruik per patiënt per jaar in PFS gezondheidstoestand

Resource utilization item	Used by proportion of patients in progression free survival until cure (i.e. 2 years)		Number of resources used per patient	Source
	Pola + BR	BR	Both arms	
CT-scan	14,2%	14,2%	2,5	[2]
PET-scan	7,1%	7,1%	2,5	

Afkortingen: BR = bendamustine + rituximab; CT = computed tomography; PET = positron emission tomography; R = rituximab

Tabel 13: Éénmalig zorggebruik per patiënt per jaar in PD gezondheidstoestand

Resource utilization item	Used by proportion of patients in progressed disease		Source
	Pola + BR	BR	
CT-scan	7,7%	7,7%	[2]
PET-scan	12,1%	12,1%	
ECG	21,3%	21,3%	
MUGA scan	21,3%	21,3%	
MRI	1,5%	1,5%	
Radiotherapy	2,5%	2,5%	

R-Benda therapy*	21,3%	-	[2]; assumption
R-Prednisone†	-	10,7%	
Prednisone†	-	10,7%	

*R-PECC wordt verschoven na behandeling met Pola + BR. BR is gebruikt als vergelijkende behandeling met Pola + BR en proxy voor R-PECC.^[2]

†Een 50/50 verdeling is aangenomen voor patiënten die behandeld worden met R-prednisone or prednisone na behandeling met BR. Bovendien is prednisolone gebruikt als proxy voor prednisone met een kostprijs van €0,08 per pil.^[31]

Afkortingen: BR = bendamustine + rituximab; CT = computed tomography; ECG = electrocardiogram; MRI = magnetic resonance imaging; MUGA = Multiple gated acquisition; PET = positron emission tomography; Pola + BR = polatuzumab + bendamustine + rituximab; R = rituximab

Tabel 14: Kostprijs per item zorggebruik

Resource utilization item	Cost per resource (€)	Source
Haematologist visit	142,33	[33]
Nurse visit / specialist nurse visit	8,73	[33]
Inpatient day	685,78	[33]
GP visit	35,58	[33]
Full blood count	7,04	070702 & 070702 & 070715 & 077121 ^[34]
CRP	4,06	070689 ^[34]
Renal function	1,64	070419 ^[34]
Liver function	15,01	074891 & 070489 & 072417 & 074896 & 074110 ^[34]
Glucose	2,53	070100 ^[34]
Albumin	1,51	074802 ^[34]
LDH	1,81	074892 ^[34]
CT-scan	499,18	DBC 15C829 ^[32]
PET-scan	1.138,02	DBC 120501 ^[32]
ECG	140,62	DBC 039755 ^[32]
MUGA scan	305,83	DBC 120042 ^[32]
MRI	499,18	DBC 15C829 ^[32]
Radiotherapy	9.176,24	DBC 15D260 & 15D867 ^[32]
R-Benda therapy (4 cycles)	9.832,86	[2]
R-Prednisone (4 cycles)	6.905,42	[2, 35]
Prednisone (4 cycles)	4,80	[2, 35]

Afkortingen: CRP = C-Reactive Protein; CT = computed tomography; ECG = electrocardiogram; LDH = lactate dehydrogenase MRI = magnetic resonance imaging; MUGA = Multiple gated acquisition; PET = positron emission tomography; R = rituximab

Kosten aan het eind van het leven

Een deel van de kosten van de gezondheidszorg aan het eind van het leven van een patiënt met r/r DLBCL is gebaseerd op een gewogen gemiddelde gebaseerd op het aantal patiënten dat behandeld werd onder DBC's 990040003 en 990040007.^[36] Voor het andere deel neemt de registratiehouder aan dat terminale zorg (in een

hospice) gemiddeld twee weken in beslag neemt, en gebruikt dit als proxy.^[37] Hierbij geeft de registratiehouder aan dat dit is gevalideerd door een klinisch expert.^[2] De totale kosten aan het einde van het leven van patiënten met r/r DLBCL zijn hieronder weergegeven in tabel 15.

Tabel 15: Kosten aan het eind van het leven

Resource	Description	Cost (€)	Volume
14D342	Ziekenhuisopname i.v.m. palliatieve zorg (zorg voor mensen die niet meer beter worden)	5.822,14 ^a	192 ^b
14D346	Meer dan 2 consulten/ consultaties op afstand i.v.m. palliatieve zorg (zorg voor mensen die niet meer beter worden)	1.248,93 ^a	1.988 ^c
Weighted average*		1.651,71	
Hospice care	Benodigde verpleging en verzorging en de kosten van verblijf	6.000,40 ^a	
Total EoL costs		7.652,11	

^a Prijslijst Passantentariaf Erasmus MC 2020.^[32]

^b Volume DBC-zorgproduct 990040003 in 2018 uit opendisdata.^[38]

^c Volume DBC-zorgproduct 990040007 in 2018 uit opendisdata.^[38]

* Gewogen gemiddelde van DBCs 990040003 en 990040003, als volgt berekend: $((5.822,14 * 192) + (1.248,93 * 1988)) / (192 + 1988)$.

Kosten van bijwerkingen

De kosten van bijwerkingen zijn apart geschat voor beide behandelarmen gebaseerd op het gemiddelde aantal behandel-gerelateerde bijwerkingen per patiënt per week uit de GO29365 studie.^[4] Deze kosten zijn berekend door het aantal dagen hospitalisatie als gevolg van bijwerkingen te vermenigvuldigen met de geassocieerde kosten per hospitalisatie conform de kostenhandleiding.^[33] Het aantal dagen hospitalisatie is gebaseerd op het UK NHS reference cost document,^[39] gevalideerd door een Nederlands klinisch expert.^[2] Wanneer er geen hospitalisatie plaatsvond als gevolg van bijwerkingen, maar een dagbehandeling, neemt de registratiehouder hier kosten voor dagbehandeling voor aan (length of hospital stay = 0 in tabel 16).^[33] Voor de andere typen bijwerkingen zonder hospitalisatie of dagbehandeling wordt er aangenomen dat er geen kosten zijn. In tabel 16 zijn de kosten per bijwerking samengevat. Het Zorginstituut merkt op dat er alleen bijwerkingen worden meegenomen die resulteren in hospitalisatie of dagbehandeling. Dit geeft mogelijk een incompleet beeld van de totale kosten van de bijwerkingen. De registratiehouder geeft aan niet te beschikken over gegevens over andere typen bijwerkingen, en kan daarover geen uitspraak doen. Bovendien acht de registratiehouder de invloed van kosten van bijwerkingen die niet leiden tot hospitalisatie of dagbehandeling klein omdat deze typen bijwerkingen minder kostbaar zijn dan hospitalisatie of dagbehandeling.

Tabel 16: Kosten per type bijwerking

AEs	Grade	Length of hospital stay (days)	Cost per event (€)
Acute kidney injury	3	5,8	3.978
Anaemia	3+	0	298 [†]
Atrial fibrillation	3	3,0	2.057

Atrial flutter	3	3,9	2.675
Cytomegalovirus infection	3	0	0,00
Decreased appetite	3	4,8	3.292
Diarrhoea	3	4,3	2.949
Enterocolitis viral	3	4,7	3.223
Febrile neutropenia	3	3,0	2.057
Febrile neutropenia	4	3,0	2.057
Herpes virus infection	4	4,3	2.949
Leukoencephalopathy	5	7,1	4.869
Leukopenia	4	0	0,00
Lower respiratory tract infection	3	4,3	2.949
Meningoencephalitis herpetic	5	7,1	4.869
Myelodysplastic syndrome	4	0	298 [†]
Neutropenia	4	0	0,00
Neutropenic sepsis	4	4,3	2.949
Oedema peripheral	3	0	0,00
Pneumonia	3	4,3	2.949
Pneumonia	5	4,3	2.949
Pulmonary oedema	5	4,7	3.223
Pyrexia	3	0	0,00
Septic shock	5	11,5	7.886
Supraventricular tachycardia	3	3,9	2.675
Thrombocytopenia	4	0	0,00
Vomiting	3	4,8	3.292

*Kosten per bijwerking is gebaseerd op het aantal dagen in het ziekenhuis en de kosten geassocieerd met hospitalisatie conform de kostenhandleiding.^[33]

†Hospitalisatie was niet nodig voor dit type bijwerking, daarom werd aangenomen dat er alleen kosten waren voor dagbehandeling in het ziekenhuis waarbij kosten voor dagbehandeling conform de kostenhandleiding zijn.^[33]

Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling. Patiënt en familiekosten die zijn meegenomen in het huidige model zijn informele zorgkosten, reiskosten en zorgkosten van ziekte niet gerelateerd aan r/r DLBCL.

Informele zorgkosten

Informele zorgkosten zijn gebaseerd op de referentieprijzen voor één uur informele zorg uit de kostenhandleiding van het Zorginstituut. De referentieprijzen zijn geïndexeerd naar het jaar 2020 (€15,10) gebruik makend van de consumer price index (CPI) zoals gepubliceerd door het CBS.^[33, 15]

Informele zorg is meegenomen gebaseerd op het aantal uren informele zorg dat

benodigd was per week. Er is aangenomen dat dit niet verschilt tussen beide behandelarmen. In de PFS gezondheidstoestand is er geen informele zorg meegenomen. In de PD gezondheidstoestand is er aangenomen dat er gemiddeld 6,5 uur per week informele zorg benodigd was, overeenkomstig met de aanname in de beoordeling van Yescarta®.^[23] Dit is gevalideerd door een Nederlands klinisch expert.^[2]

Reiskosten

Reiskosten zijn geïncorporeerd in het model conform de referentieprijzen per kilometer en parkeerkosten uit de kostenhandleiding van ZIN.^[33] De referentieprijzen zijn geïndexeerd naar het jaar 2020 (€0,20 en €3,23, respectievelijk), gebruikmakend van de CPI zoals gepubliceerd door het CBS.^[33, 15] De gemiddelde afstand van 7 km naar een ziekenhuis uit de kostenhandleiding is gebruikt.

Het aantal reizen naar het ziekenhuis is gebaseerd op het aantal bezoeken aan de hematoloog. Overeenkomstig met de Nederlandse klinische praktijk en gevalideerd door een Nederlands klinisch expert,^[2] is het gemiddelde aantal bezoeken aan hematoloog 0,62 per week in de PFS gezondheidstoestand en 0,33 per week in de PD gezondheidstoestand. Na twee jaar in de PFS gezondheidstoestand werd er aangenomen dat er geen reiskosten meer werden gemaakt.^[3]

Kosten niet gerelateerd aan r/r DLBCL

Kosten niet gerelateerd aan r/r DLBCL maar geassocieerd met andere aandoeningen zijn meegenomen in een scenarioanalyse, zie paragraaf 2.10.3.

Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

Productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte

De mediane leeftijd van Nederlandse r/r DLBCL patiënten is 70 jaar.^[16] De pensioengerechtigde leeftijd is 67 jaar.^[40] Omdat de mediane leeftijd hoger was dan de pensioengerechtigde leeftijd is er door de registratiehouder in de base-case aangenomen dat Nederlandse r/r DLBCL patiënten niet meer werkzaam zijn. Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder een scenarioanalyse aangeleverd waar productiviteitskosten wel zijn meegenomen volgens de voorgeschreven fictiekostenmethode. Hiervoor is er een schaduwcohort gesimuleerd gebaseerd op de leeftijdsverdeling uit het IKNL rapport, waarbij een steeds kleinere groep nog werkzaam is.^[16] De leeftijdsverdeling is weergegeven per 5 jaar. Om de fractie van het aantal patiënten per modelcyclus mee te kunnen nemen, wordt er door de registratiehouder een continu normale verdeling gefit rondom de gemiddelde leeftijd. In andere woorden, het histogram met een verdeling per 5 jaar moet worden aangepast naar een normale verdeling. Hiervoor gebruikt de registratiehouder de Sheppard's correctie. Deze correctie wordt gebruikt om de variantie, en daarmee indirect de standaard deviatie, van gegroepeerde data (bv. in een histogram) te kunnen berekenen.^[41] De geobserveerde gemiddelde leeftijd is 67,79 jaar, met een gecorrigeerde standaard deviatie van 13,79. Indien deze correctie niet wordt toegepast kan dit zorgen voor een overschatting van de variantie (en de standaard deviatie). Uit deze normale verdeling kan worden opgemaakt dat 47,7% van de populatie tussen de 18 en 67 jaar oud is. Het Zorginstituut merkt wel op dat de assumpties onderhevig aan deze methode erg streng zijn, waarbij data normaal verdeeld moet zijn, wat volgens de registratiehouder in deze situatie niet helemaal geldt.

Het aantal gewerkte uren (1.433) per jaar is gebaseerd op Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) data en de arbeidsparticipatie (67,9%) is gebaseerd op gegevens van het CBS.^[15, 42] De frictieperiode van 85 dagen en de opbrengsten per gewerkt uur (geïndexeerd naar het jaar 2020, €37,47) zijn gebaseerd op de kostenhandleiding van het Zorginstituut.

De registratiehouder presenteert twee structurele aannames waarbij het productiviteitsverlies gelijk is in beide behandelarmen:

- Het toekennen van productiviteitsverlies bij het uitreden van de PD gezondheidstoestand (overlijden). Hiermee wordt het productiviteitsverlies uitgesteld, waardoor dit een onderschatting van het productiviteitsverlies kan zijn.
- Het toekennen van productiviteitsverlies bij het uitreden van de PFS gezondheidstoestand. Zodra een patiënt overgaat naar de PD gezondheidstoestand, is deze niet meer werkzaam. Hiermee wordt het productiviteitsverlies vervroegd, waardoor dit een overschatting van het productiviteitsverlies kan zijn.

Discussie kosten in het model:

De registratiehouder heeft het Zorginstituut van een reactie voorzien waarin eerder aangehaalde punten door het Zorginstituut zijn verduidelijkt en/of zijn meegenomen in de analyses:

- Het gemodelleerde gewicht is aangepast naar het geobserveerde gewicht uit de GO29365 studie.^[4] Hiermee zijn opnieuw de geneesmiddelenkosten berekend.
- De bepaling van kosten aan het einde van het leven zijn verduidelijkt in tabel 15.
- De registratiehouder heeft een scenarioanalyse toegevoegd waarbij er geen genezing plaatsvindt, en hierdoor levenslang overige kosten worden gemaakt.
- De registratiehouder neemt alleen kosten mee van bijwerkingen die resulteren in hospitalisatie of dagbehandeling. Als reden geeft de registratiehouder dat er geen gegevens beschikbaar zijn om kosten van andere typen bijwerkingen te schatten.
- Er worden productiviteitskosten meegenomen in een scenarioanalyse.

Conclusie kosten in het model:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de beschrijving van de kosten.

2.8.4

Modelaannames

In Tabel 17 worden de aannames weergegeven zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

Tabel 17: Aannames in het model

#	Assumption	Source
1	BR was selected as the key comparator to Pola + BR in the base case, as clinical data was available and it was considered comparable in terms of efficacy to R-PECC, the most commonly used treatment in the Netherlands for transplant-ineligible R/R DLBCL patients in the Netherlands.	[2]
2	Health state utilities were assumed to be independent of the treatment received. Furthermore, disutilities associated with AEs were assumed to already be captured in the general health state utilities.	[2]
3	Patients who have remained in the PFS state for two years revert to age- and sex-matched general population utilities for the Netherlands.	[24]

Tabel 17: Aannames in het model

#	Assumption	Source
4	No vial sharing is considered in the model.	Convention
5	Only the large (140mg) vial is assumed to be available, although the small (30mg) vial has been filed with the EMA	[43]
6	Patients remaining in PFS for two years do not accumulate further supportive care costs.	[2, 3]
7	Continuous resource use was modelled independently of treatment.	[2]
8	Productivity costs are not considered in the base-case model, as the median age at diagnosis of Dutch DLBCL patients is 70 years.	[2, 16]

2.9 Validatie

2.9.1 *Validatie van het conceptuele model en input data*

De registratiehouder heeft twee Nederlandse vertegenwoordigers van de HOVON lymfoom werkgroep geraadpleegd.^[1, 2] De klinisch experts zijn bevroegd over wanneer patiënten in de derde lijn in aanmerking komen voor Pola + BR of CAR-T, of het behandelalgoritme overeenkomt met de praktijk en hoe representatief de populatie uit de GO29365 studie^[4] is voor de Nederlandse situatie.

2.9.2 *Technische validatie*

De registratiehouder geeft aan dat technische validatie heeft plaatsgevonden door een gezondheidseconoom vanuit IQVIA die niet betrokken was bij de aanpassing van het Nederlandse model en het schrijven van het farmaco-economisch dossier. Hierbij is het model op meerdere punten gecontroleerd waaronder precisie, consistentie, functionaliteit, duidelijkheid, berekeningen en referenties. In de technische validatie is er niets opgenomen of men geëvalueerd heeft of de input parameters overeenkomen met de Nederlandse populatie.

2.9.3 *Output validatie*

De registratiehouder heeft bepaalde modelkeuzes geïnformeerd en uitkomsten gevalideerd (survival extrapolaties) door deze voor te leggen aan twee Nederlandse klinisch experts die als vertegenwoordigers optreden van de HOVON lymfoom werkgroep.^[1, 2]

2.10 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

2.10.1 *Univariate gevoeligheidsanalyses*

Onafhankelijke input parameters werden geselecteerd voor univariate gevoeligheidsanalyses. Onzekerheid rondom de parameters van de parametrische survival extrapolaties (bv. treatment effect en shape parameter), is hier niet bij geïncludeerd omdat deze niet onafhankelijk zijn. Deze onzekerheid is geëvalueerd in probabilistische gevoeligheidsanalyses. Daarnaast is de onzekerheid rondom de parametrische survival extrapolaties onderzocht in scenarioanalyses.

Parameters in de base-case analyse werden één voor één systematisch gevarieerd. De ondergrens en de bovengrens van deze parameters werden gebaseerd op de ondergrens en bovengrens van het 90% betrouwbaarheidsinterval van de gesimuleerde waarden uit de probabilistische simulaties. De waarden zijn in tabel 18 weergegeven.

Tabel 18: Onder- en bovengrens van parameters gebruikt in de univariate gevoeligheidsanalyse

Parameter	Base case analysis	Lower limit	Upper limit
AE management cost per patient - Pola + BR	1.473,08	949,36	2.140,50
AE management cost per patient - BR	980,69	597,78	1.467,98
Administration cost - First cycle - Pola + BR	1.811,52	1.528,97	2.142,87
Administration cost - Subs cycle - Pola + BR	1.811,52	1.532,16	2.130,55
Administration cost - First cycle - BR	1.811,52	1.529,90	2.129,29
Administration cost - Subs cycle - BR	1.811,52	1.526,49	2.136,11
Supportive care cost in PFS - Pola + BR	159,27	143,91	176,92
Supportive care cost in PFS - BR	159,27	143,91	176,92
Supportive care cost in PD - Pola + BR	120,03	109,69	131,76
Supportive care cost in PD - BR	120,03	109,69	131,76
Utility in PFS - All treatment arms	0,75	0,71	0,81
Utility in PD - All treatment arms	0,66	0,64	0,72
End of life costs	7.652,11	6.482,12	9.035,32
Hours of informal care Pola + BR in PD	6,46	4,32	8,54
Hours of informal care BR in PD	6,46	4,37	8,50
Travel frequency in PFS	0,61	0,41	0,81
Travel frequency in PD	0,33	0,22	0,44
Discount rate - Costs	0,04	0,000	0,080
Discount rate - Effects	0,015	0,000	0,030
Average patient weight at baseline	74,86	62,07	86,95

2.10.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

Er is rekening gehouden met multivariate en stochastische onzekerheid in het model door middel van het gebruik van probabilistische gevoeligheidsanalyses. In het model zijn voor verschillende parameters specifieke distributies gespecificeerd met bijbehorende distributieparameters. In de Monte Carlo simulaties zijn 5.000 iteraties gebruikt.^[44]

De registratiehouder heeft aangenomen dat alle kosten log-normaal verdeeld zijn. Kosten zijn over het algemeen niet normaal verdeeld, waarbij in de probabilistische gevoeligheidsanalyse frequent een log-normale of gamma distributie voor kosten wordt aangenomen. Hierbij is de onder- en bovengrens van het 95%-BI rond kosten vastgezet op -20% voor de ondergrens en +20% voor de bovengrens. Vanuit deze log-normale distributie zijn waarden willekeurig gesampled, waarbij de variatie wordt beschreven op de log-schaal. Deze log-schaal variatie komt overeen met de $\text{Ln(SE)} = 0,10$ weergegeven in tabel 19. Deze waarde reflecteert het willekeurig samplen vanuit een 95%-BI met een 20% variatie. Voor utiliteiten is een Beta distributie aangenomen.

Tabel 19 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

Tabel 19: Distributies en distributieparameters gebruikt in de probabilistische gevoeligheidsanalyses

Parameter	Distribution	Mean / Alpha	SE/ Ln(SE) / Beta
Survival modelling			
Parametric estimates for OS and PFS	Normal distribution around parameter estimates, informed where appropriate, by covariance matrices		
Demographic data			
Body weight	Normal	74,86	7,49
Utilities[†]			
Utility in PFS, both treatment arms	Beta*	62,35	191,09
Utility in PD, both treatment arms	Beta*	15,12	28,71
Societal parameters[‡]			
Informal care hours Pola + BR	Normal	6,46	1,29
Informal care hours BR	Normal	6,46	1,29
Cost per hour of informal care	Log-Normal	15,10	0,10
Travel frequency in PFS	Normal	0,61	0,123
Travel frequency in PD	Normal	0,33	0,066
End of life costs (€)[‡]			
End of life cost	Log-Normal	7.683,25	0.10
Administration costs (€)[‡]			
Administration cost, first treatment cycle	Log-Normal	1.811,52	0.10
Administration cost, subsequent treatment cycles	Log-Normal	1.811,52	0.10
Supportive care costs (€)[‡]			
Haematologist visit	Log-Normal	142,33	0,10
Nurse visit / specialist nurse visit	Log-Normal	8,73	0,10
Inpatient day	Log-Normal	685,78	0,10
GP visit	Log-Normal	35,58	0,10
Full blood count	Log-Normal	7,04	0,10
CRP	Log-Normal	4,06	0,10
Renal function	Log-Normal	1,64	0,10
Liver function	Log-Normal	15,01	0,10
Glucose	Log-Normal	2,53	0,10
Albumin	Log-Normal	1,51	0,10
LDH	Log-Normal	1,81	0,10
CT-scan	Log-Normal	499,18	0,10
PET-scan	Log-Normal	1.138,02	0,10
ECG	Log-Normal	140,62	0,10

MUGA scan	Log-Normal	305,83	0,10
MRI	Log-Normal	499,18	0,10
Radiotherapy	Log-Normal	9.176,24	0,10
R-Benda therapy (4 cycles)	Log-Normal	9.832,86	0,10
R-Prednisone (4 cycles)	Log-Normal	6.906,12	0,10
Prednisone (3 cycles)	Log-Normal	5,40	0,10
Adverse event management costs (€)[‡]			
Acute kidney injury	Log-Normal	3.978	0,10
Atrial fibrillation	Log-Normal	2.057	0,10
Atrial flutter	Log-Normal	2.675	0,10
Decreased appetite	Log-Normal	3.292	0,10
Diarrhoea	Log-Normal	2.949	0,10
Enterocolitis viral	Log-Normal	3.223	0,10
Febrile neutropenia	Log-Normal	2.057	0,10
Febrile neutropenia	Log-Normal	2.057	0,10
Herpes virus infection	Log-Normal	2.949	0,10
Leukoencephalopathy	Log-Normal	4.869	0,10
Lower respiratory tract infection	Log-Normal	2.949	0,10
Meningoencephalitis herpetic	Log-Normal	4.869	0,10
Neutropenic sepsis	Log-Normal	2.949	0,10
Pneumonia	Log-Normal	2.949	0,10
Pneumonia	Log-Normal	2.949	0,10
Pulmonary oedema	Log-Normal	3.223	0,10
Septic shock	Log-Normal	7.886	0,10
Supraventricular tachycardia	Log-Normal	2.675	0,10
Vomiting	Log-Normal	3.292	0,10

*Bèta distributies maken gebruik van Alpha en Bèta waarden

† SE is gerapporteerd in originele parameter bron

‡ SE is geïmputeerd gebaseerd op de ondergrens (20%) en bovengrens (+20%) limit die het betrouwbaarheidsinterval van een lognormale verdeling definiëren. SE is weergegeven op een log (LN) schaal.

Afkortingen: BR = bendamustine + rituximab; CRP = C-Reactive Protein; CT = computed tomography; ECG = electrocardiogram; LDH = lactate dehydrogenase MRI = magnetic resonance imaging; MUGA = Multiple gated acquisition; OS = overall survival; PD = progressed disease; PET = positron emission tomography; PFS = progression-free survival; Pola + BR = polatuzumab + bendamustine + rituximab; R = rituximab; R = rituximab; SE = standard error

2.10.3 Scenarioanalyses

Er zijn verschillende scenarioanalyses uitgevoerd om te evalueren hoe bepaalde input parameters of modelkeuzes invloed hebben op de resultaten. De volgende scenarioanalyses zijn uitgevoerd:

1. Generalized Gamma gebruiken voor beide de PFS en OS extrapolatie:
 - a. De Generalized Gamma had een goede visuele en statistische fit voor beide de PFS en OS, maar was iets minder klinisch plausibel

voor de OS.

2. Modelleren met gecorreleerde OS en PFS in de PSA:
 - a. De PSA was uitgevoerd aan de hand van standaard methoden, namelijk waarbij de onzekerheid van de parameters gebaseerd is op de covariantie-variantie matrices. Een aantal nadelen van deze methode zijn het aannemen dat parameters normaal verdeeld zijn en dat de OS onafhankelijk is van de PFS. De registratiehouder laat een alternatieve methode zien, gebaseerd op de bootstrap, waarbij de OS en de bijbehorende PFS in paren willekeurig worden gesampled. Dit heeft als gevolg dat de correlatie tussen OS en PFS in stand blijft en er geen uitspraak hoeft gedaan te worden over de distributie van de parameters van de parametrische functies.
3. Gebruik van survival data zonder correctie voor baseline verschillen:
 - a. In de base-case werd gebruik gemaakt van gecorrigeerde survival data en extrapolaties. De impact van het gebruik van ongecorrigeerde data is weergegeven deze scenario analyse.
4. Aanname dat na 3 jaar in PFS de patiënt is genezen en geen kosten meer genereert en de utiliteiten gelijk zijn aan de algemene populatie:
 - a. In de base-case werd ervan uitgegaan dat na 2 jaar in PFS de patiënt is genezen en geen kosten meet genereert en de utiliteiten gelijk zijn aan de algemene populatie.
5. Aanname dat kosten en utiliteiten niet terugkeren naar de waardes voor de algemene populatie.
6. Andere utiliteiten voor de gezondheidstoestanden zoals geïdentificeerd in het systematisch literatuuronderzoek:
 - a. In de base-case analyse is gebruik gemaakt van utiliteiten overeenkomstig met de utiliteiten uit het Yescarta® dossier.
7. Het verhogen van het aantal behandelingen naar een maximaal aantal behandelingen:
 - a. Tijdens het vooroverleg verzocht het Zorginstituut om de impact van meerdere behandelingen op de resultaten mee te nemen in de scenarioanalyses. De registratiehouder geeft aan dat dit niet mogelijk is omdat dit gebaseerd is op de trial time to off treatment (TTOT) curve en voorziet het Zorginstituut van verdere toelichting hieromtrent.
 - i. Het maximale aantal behandeling met Pola + BR is vastgesteld op 6 cycli, en volgens klinisch experts is meer dan 6 cycli geen optie in de praktijk. In de GO29365 studie studie was het gemiddeld aantal cycli Pola + BR 4,4 per patiënt.^[4] Volgens de registratiehouder zou het maximale aantal cycli daarom gelijk moeten zijn aan 6, met een gemiddeld aantal cycli per patiënt van 4,4. In de gemodelleerde TTOT curve van de eerste 3 weken (behandelduur 21 dagen met Pola + BR) stelde een aantal patiënten behandeling met Pola + BR uit (zonder het maximale aantal behandelingen te overschrijden). Wanneer deze TTOT wordt geëxtrapoleerd, leidt dit tot een kleine proportie patiënten dat meer dan 6 cycli krijgt. Dit verhoogt het gemiddeld aantal cycli tot 4,7, wat dus hoger is dan het gemiddeld aantal cycli zoals geobserveerd in de GO29365 studie.^[4] In de base-case is dit afgekapt tot 6 cycli, zodat het gemiddelde precies overeenkomt met het geobserveerde gemiddelde in de GO29365 studie.^[4] In een scenarioanalyse is gebruik gemaakt van de daadwerkelijk geëxtrapoleerde TTOT data met een iets hoger gemiddelde van 4,7 cycli per

patiënt.

8. Toevoegen van zorgkosten niet gerelateerd aan r/r DLBCL:
 - a. Gebaseerd op de 'Practical Application to Include future Disease costs' (PAID) toolkit, zijn zorgkosten die niet gerelateerd zijn aan r/r DLBCL meegenomen in een scenarioanalyse.
9. Toevoegen van kosten als gevolg van productiviteitsverlies in twee scenario's:
 - a. Het toekennen van productiviteitsverlies bij het verlaten van de PFS gezondheidstoestand.
 - b. Het toekennen van productiviteitsverlies bij het verlaten van de PD gezondheidstoestand (overlijden).

Discussie validatie en gevoeligheidsanalyses:

De registratiehouder heeft de verzoeken van het Zorginstituut ingewilligd betreffende de onzekerheid rondom discontering en het gemodelleerde lichaamsgewicht. Het Zorginstituut merkt wel op dat in het aangeleverde model, in de univariate gevoeligheidsanalyse, er gebruik wordt gemaakt van het 90% betrouwbaarheidsinterval om de onder- en bovengrens te bepalen van de geïncludeerde parameters.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:

Het Zorginstituut kan zich vinden in de gepresenteerde gevoeligheidsanalyses en scenarioanalyses.

2.10.4

Value Of Information (VOI) analyse

Er bestaan meerdere bronnen van onzekerheid betreffende het farmaco-economisch model, welke gedeeltelijk zijn meegenomen in de PSA. Door deze onzekerheid bestaat er een kans dat het verkeerde besluit wordt genomen omtrent de vergoeding van polatuzumab vedotin. Een verkeerd besluit kan betekenen dat er QALYs verloren gaan, extra kosten worden gemaakt, of beide. Het risico van een verkeerd besluit kan uitgedrukt worden in de vorm van extra kosten per patiënt en vervolgens in de kosten voor de gehele patiëntenpopulatie. Deze kosten van onzekerheid voor de gehele populatie kunnen worden uitgedrukt als de populatie Expected Value of Perfect Information (EVPI). Deze waarde is een combinatie van verloren QALYs en/of extra kosten, beide in geld uitgedrukt.

De registratiehouder heeft een VOI analyse aangeleverd.

2.11

Literatuurstudie

De registratiehouder heeft een literatuuronderzoek uitgevoerd in de databases van Medline, Embase en Cochrane op 10 juni 2019 (update van literatuuronderzoek van 4 september 2018). Voor de Nederlandse context heeft de registratiehouder een additioneel literatuuronderzoek uitgevoerd op 15 april 2020 (zie bijbehorend farmacotherapeutisch rapport).^[13] Bovendien is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer-reviewed tijdschriften en van andere bronnen waarbij literatuuronderzoek handmatig heeft plaatsgevonden.

De registratiehouder heeft gezocht naar zowel publicaties over modellen met betrekking tot r/r DLBCL patiënten als klinische studies met betrekking tot de relevante geneesmiddelen. De registratiehouder heeft de karakteristieken, resultaten en punten van kritiek van de geïdentificeerde economische evaluaties samengevat. De registratiehouder concludeert dat de bruikbaarheid van de geïdentificeerde studies niet optimaal is voor het huidige rapport en gaat met name uit van data zoals geobserveerd in de GO29365 studie.^[4] Zie tabel 20 voor de

kenmerken van deze studie.

Tabel 20: Karakteristieken van de GO29365 studie.^[4]

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Sehn et al. (2020) Arm C+D	Open label, gerandomiseerde (1:1), fase II studie op verschillende locaties wereldwijd. Vloeibare formulering. FU: 22,3 maanden (primaire analyse). Update in 2018-2020: mediane FU 26,5 tot 42,6 maanden.	Interventie: n=40 Controle: n=40	Patiënten \geq 18 jaar met r/r DLBCL na \geq 1 systemisch chemotherapie regime die niet in aanmerking komen voor SCT (niet geschikt voor SCT of recidief na SCT), ECOG PS 0-2 en PN graad \leq 1.	Interventie: maximaal 6 cycli pola-BR Controle: maximaal 6 cycli BR	Primair: CR EOT.* Overig: PFS, OS, symptomen van PN. Ongunstige effecten.

* Het einde van de behandeling was gedefinieerd als 6-8 weken na dag 1 van cyclus 6 of de laatste toediening van studiemedicatie. CR werd beoordeeld m.b.v. door een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) aan de hand van de *modified* Lugano responscriteria. CR: Complete Response, EOT: End Of Treatment, FU: Follow-Up, OS: Overall Survival, PFS: Progression Free Survival, PN: perifere neuropathie.

3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

3.1 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting (tabel 21) voor de huidige patiëntgroep. De ziektebelasting is berekend met de proportional shortfall methode. Omdat de ziektebelasting tussen de 0,71 en 1,0 ligt, acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant bij deze aandoening.

Tabel 21: Berekening ziektebelasting van r/r DLBCL bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor SCT.

Resterende QALYs met standaard behandeling	1,15
QALYs zonder ziekte (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)	12,97
Absoluut QALY verlies (fair innings)	11,82
Proportional shortfall	0,91

3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met polatuzumab vedotin resulteert in een winst van 1,38 levensjaren en 1,13 QALYs ten opzichte van BR (zie tabel 22).

Tabel 22: Incrementele effecten van behandeling met Pola + BR versus BR, discontering 1,5%

Outcome	Discounted (1,5%)			Undiscounted (0%)		
	Pola + BR	BR	Δ	Pola + BR	BR	Δ
Total life years	2,849	1,471	1,378	3,034	1,533	1,501
Life years in PFS	2,370	1,046	1,324	2,545	1,095	1,451
Life years in PD	0,479	0,425	0,054	0,489	0,438	0,051
Total QALYs	2,226	1,096	1,130	2,381	1,146	1,236
QALYs in PFS	1,926	0,828	1,099	2,075	0,869	1,206
QALYs in PD	0,314	0,278	0,035	0,320	0,287	0,033

Afkortingen: BR = bendamustine + rituximab; PD = progressed disease; PFS = progression-free survival; Pola + BR = polatuzumab + bendamustine + rituximab; QALY = quality adjusted life years; R = rituximab

3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met Pola + BR resulteert in €54.780 extra kosten (verdisconteerd). Zie tabel 23 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten per kostencategorie.

Tabel 23: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van Pola + BR versus BR, discontering 4%

Outcome	Discounted (4,0%)			Undiscounted (0%)		
	Pola + BR	BR	Δ	Pola + BR	BR	Δ
Total PFS costs (€)	76.099	22.034	54.065	76.200	22.085	54.115
Treatment	56.931	8.021	48.910	56.931	8.021	48.910
Drug administration	8.036	5.876	2.160	8.036	5.876	2.160
AE management	1.473	981	492	1.473	981	492
Supportive care	9.610	7.123	2.487	9.711	7.175	2.536
Travel	49	33	16	49	33	16
Informal care	0	0	0	0	0	0
Total PD costs (€)	7.276	5.863	1.413	7.718	6.268	1.450
Supportive care	5.340	3.756	1.584	5.676	3.991	1.685
Travel	49	43	6	52	46	5
Informal care	1.887	2.064	-178	1.990	2.231	-240
End of life costs (€)	14.015	14.714	-698	15.304	15.304	0
Total costs (€)	97.390	42.611	54.780	99.222	43.657	55.564

Afkortingen: BR = bendamustine + rituximab; PD = progressed disease; PFS = progression-free survival; Pola + BR = polatuzumab + bendamustine + rituximab

3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De registratiehouder rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €39.754 per LYG en €48.477 per QALY. Dit betekent dat voor het winnen van 1 LYG er €39.754 zou moeten worden geïnvesteerd vergeleken met BR. Voor het winnen van 1 QALY zou er €48.477 moeten worden geïnvesteerd ten opzichte van BR (zie tabel 24).

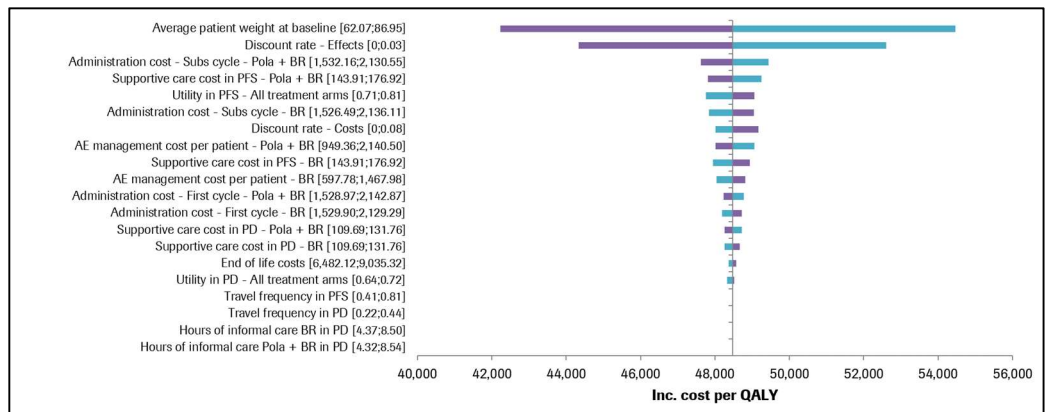
Tabel 24: Incrementele kosteneffectiviteitsratio van Pola + BR versus BR

Outcome	Discounted ICER
Cost (€) per QALY Gained	48.477
Cost (€) per Life Year Gained	39.754

3.5 Gevoeligheidsanalyses

3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

Figuur 4 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Opmakend uit figuur 4 is er te zien dat het lichaamsgewicht en discontering van effecten het meeste invloed hebben op de ICER.



Figuur 4: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

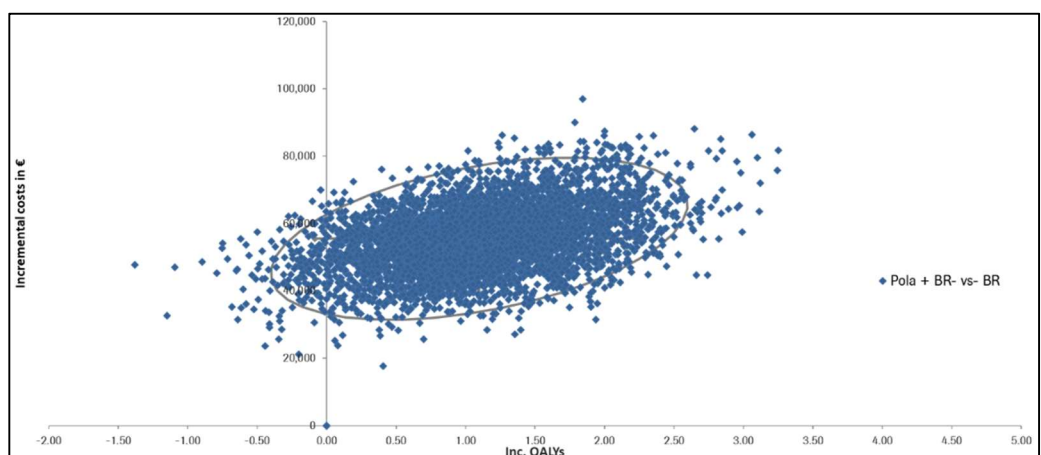
3.5.2

Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)

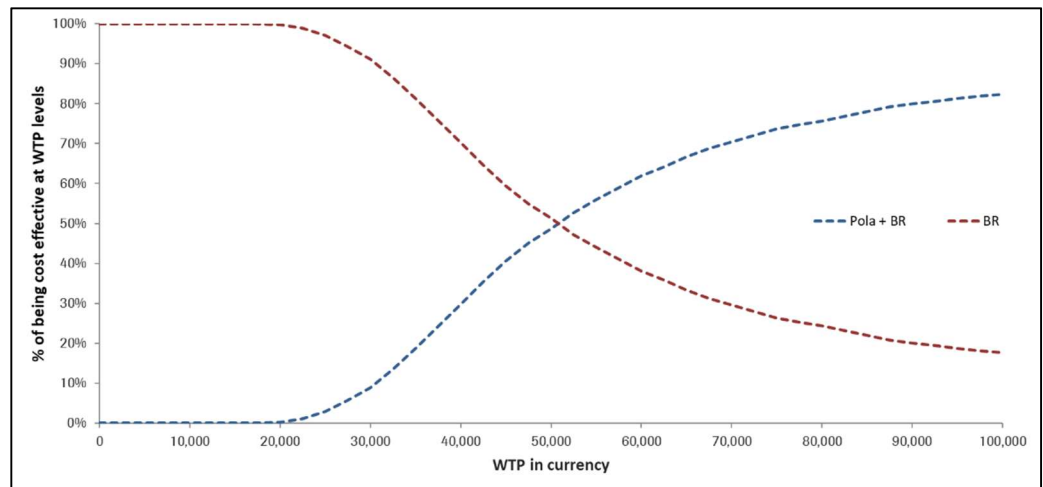
Figuur 5 en 6 geven de resultaten van de PSA ten opzichte van BR weer. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is de kans dat Pola + BR kosteneffectief is 75,6%.

De PSA resulteert in een gemiddelde ICER van €50.519 per QALY. Deze zit dicht in de buurt van de deterministische ICER van €48.477.

Het merendeel van de gesimuleerde kosten-effect paren in de CE-plane (figuur 5) is gegroepeerd in het noordoost kwadrant, wat betekent dat Pola + BR méér kost en effectiever is. Het Zorginstituut merkt op dat een ruim deel van de incrementele kosten zich bevindt boven de €40.000 alsook een deel van de incrementele QALYs zich bevindt onder de 0,50. Dit betekent dat er een aanzienlijk deel van de geschatte kosten-effect paren (ICERs) zich bevindt boven de referentiewaarde, wat zich translateert in een kans dat Pola + BR niet kosteneffectief is van 24,4%.



Figuur 5: Incrementele kosten en effecten van Pola + BR ten opzichte van BR: PSA met 5.000 simulaties.



Figuur 6: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen Pola + BR en BR (gebaseerd op PSA met 5.000 simulaties).

3.5.3

Scenarioanalyses

In Tabel 25 staat een overzicht van de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. De scenarioanalyse voor het gebruik van ongecorrigeerde survival data (scenarioanalyse 3) is apart weergegeven in tabel 26.

Tabel 25: Resultaten van de scenario analyses

Scenario		Discounted ICER (€/LY)	% deviation from base case	Discounted ICER (€/QALY)	% deviation from base case
Base case analysis		39.754	N/A	48.477	N/A
1. Use of Generalized Gamma for OS extrapolation *		29.834	-28,5%	36.400	-28,5%
2. Correlating OS and PFS in the PSA *		39.754	0,0%	48.477	0,0%
4. A 3-year time period in PFS after which utilities and costs revert to the general population		40.656	2,2%	50.000	3,1%
5. Utilities and costs do not revert back to the general population		44.923	12,2%	60.106	21,4%
<u>Alternative utility measures</u>					
6.	Yescarta (ID1115)	39.754	0,00%	48.934	0,94%
	Kymriah (ID1166)	39.754	0,00%	47.389	-2,27%
	Pixantrone (TA306)	39.754	0,00%	48.342	-0,28%
7. Sensitivity to the number of treatment cycles		42.187	5,94%	51.444	5,94%
8. Inclusion of healthcare costs of unrelated illness (indirect medical costs)		52.322	27,30%	63.803	27,30%
<u>Inclusion of productivity losses</u>					
9.	When incurring losses when transitioning from PFS	39.503	-0,63%	48.171	-0,63%
	When incurring losses when transitioning to death	39.482	-0,69%	48.145	-0,69%

Tabel 26: Invloed van het gebruik van ongecorrigeerde survival data (scenarioanalyse 3)

Scenario	Discounted ICER (€/LY)	% deviation from base case	Discounted ICER (€/QALY)	% deviation from base case
Base case model, with the March 2019 data. Using ITT-CHMP population	45.335	N/A	54.429	N/A
Using the ITT population survival data (March 2019 data)	35.502	-24,33%	42.907	-23,67%

Grofweg komen de geschatte ICER's overeen met de ICER's geschat in de base-case analyse. Dit betekent dat alle geschatte ICER's in de scenarioanalyses zich bevinden onder de referentiewaarde van €80.000 per QALY. Echter, vier scenario's kunnen worden geïdentificeerd die een redelijk grote invloed hebben op de ICER. Wanneer er wordt gekozen voor extrapolatie met het Generalized Gamma model (scenarioanalyse 1) voor beide de PFS en OS resulteert dit in een verlaging van de base-case ICER met 29% (ICER = €36.400/QALY). Indien er geen genezing wordt meegenomen na 2 jaar in de PFS gezondheidstoestand, en er levenslang overige kosten worden gegenereerd (scenarioanalyse 5), stijgt de base-case ICER met 21% (ICER = €60.106/QALY). Het includeren van kosten niet gerelateerd aan r/r DLBCL maar aan andere aandoeningen (scenarioanalyse 8) zorgt voor een stijging van de base-case ICER met 27% (ICER = €63.803/QALY). Tot slot, als er gebruik wordt gemaakt van ongecorrigeerde survival data (scenarioanalyse 3) daalt de base-case ICER met 24% tot een ICER van €42.907/QALY.

3.5.4 Value Of Information (VOI) analyse

De kans dat Pola + BR bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY kosteneffectief is, is 75,6% (gebaseerd op de PSA). De kosten van onzekerheid (Expected Value of Perfect Information; EVPI) kan worden uitgedrukt per patiënt of voor de gehele patiëntenpopulatie. Voor Pola + BR bedraagt de EVPI per patiënt €8.150 bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY en een populatie van 163 patiënten. Dit aantal patiënten is gebaseerd op het maximaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met Pola + BR in het derde jaar na opname in het basispakket zoals beschreven in het bijbehorende BIA rapport.^[45] Derhalve bestaat er bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY naar verwachting een substantieel risico om een beslissing te nemen die niet kosteneffectief zal zijn. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is er namelijk veel onzekerheid over de kosteneffectiviteit van Pola + BR. De registratiehouder presenteert ook de populatie EVPI aan de hand van de leeftijd van de technologie (tabel 27). De waarden op de y-as reflecteren het maximale bedrag dat beleidsmakers zouden moeten investeren om alle onzekerheid van het besluit omtrent opname in het pakket te elimineren. Het is belangrijk om te realiseren dat niet alle onzekerheden in de PSA zijn gereflecteerd (bijvoorbeeld structurele onzekerheid en dat de EVPI de impact van deze onzekerheden dus niet reflecteert. Daarnaast dient vermeld te worden dat deze EVPI conditioneel is op de huidige ICER en dus de huidige prijs van Pola + BR in het model.

Tabel 27: De populatie EVPI a.h.v. leeftijd van de technologie

Lifetime of the technology	PEVPI (€)
1	1.277.292
2	1.228.165
3	1.180.928
4	1.135.508
5	1.091.834
6	1.049.841
7	1.009.462
8	970.637
9	933.305
10	897.408
11	862.893
12	829.704
13	797.793
14	767.108
15	737.604

4 Discussie en Conclusies

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De meest belangrijke kritiekpunten worden genoemd, de overige kritiekpunten staan vermeld in het rapport.

Bij de volgende aspecten is er een gebrek aan bewijs:

- Er is geen standaard tweede- en derdelijns behandeling voor patiënten met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT. In het huidige rapport is uitgegaan van een standaard behandeling bestaande uit bendamustine en rituximab. In het huidige rapport kan het Zorginstituut zich vinden in de aanname dat bendamustine en rituximab als proxy kunnen worden genomen voor de vergelijkende behandeling die normaal uit R-PECC zou bestaan, maar beseft wel dat dit onzeker is.
- Er wordt in de base-case aangenomen dat patiënten na 2 jaar in de PFS gezondheidstoestand genezen worden verklaard, geen overige kosten meer genereren en de utiliteiten terugkeren naar utiliteiten van de algemene populatie. Het Zorginstituut merkt op dat er geen concrete data beschikbaar zijn om dit vraagstuk te informeren afgezien van validatie door klinisch experts^[1, 2] en beschrijving in de HOVON richtlijn.^[3] Op verzoek van het Zorginstituut heeft de registratiehouder een scenarioanalyse aangeleverd waarin deze impliciete genezing niet is meegenomen. Dit heeft een redelijk grote invloed op de ICER, waarbij de ICER stijgt met 21%.
- Er worden alleen kosten van bijwerkingen meegenomen die resulteren in hospitalisatie of dagbehandeling zoals geobserveerd in de GO29365 studie.^[4] De registratiehouder geeft aan niet te beschikken over gegevens om kosten van andere typen bijwerkingen te kunnen schatten. Het Zorginstituut beseft dat dit mogelijk een incompleet beeld kan geven van de totale kosten van de bijwerkingen.

Eindconclusie

Zorginstituut Nederland concludeert na advisering door de WAR dat de kosteneffectiviteitsanalyse van polatuzumab vedotin i.c.m. bendamustine en rituximab (Pola + BR) bij de behandeling van r/r DLBCL bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor SCT van voldoende methodologische kwaliteit is.

Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is de kans dat polatuzumab vedotin i.c.m. bendamustine en rituximab kosteneffectief is ten opzichte van bendamustine en rituximab 75,6%.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 26 oktober 2020

5 Literatuur

1. Roche. Validatie met Prof J.M. Zijlstra (Amsterdam UMC) en Dr. R. Mous (UMCU) Lymfoom werkgroep HOVON 2020.
2. Roche data on file. Meeting minutes of validation with Dutch clinical expert 2020.
3. HOVON. Concept Richtlijn Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom (DLBCL) 2019.
4. 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.
5. EMA. SmPC Polivy. 2020.
6. Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724-34.
7. 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.
8. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii78-82.
9. Hematon. Agressieve non-Hodgkinlymfomen. 2020.
10. HOVON. [http://www.hovon.nl/patient/medische-informatie/nhl.html#7%20Diffuus%20grootcellig%20B-cellymfoom%20\(DLBCL\)](http://www.hovon.nl/patient/medische-informatie/nhl.html#7%20Diffuus%20grootcellig%20B-cellymfoom%20(DLBCL)).
11. EUnetHTA. Final Assessment Report PTJA06 – Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant. 2020.
12. 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.
13. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport polatuzumab vedotin (Polivy®) in combinatie met bendamustine en rituximab bij de behandeling van volwassenen met r/r DLBCL die niet in aanmerking komen voor SCT Diemen, Nederland, 2020.
14. IKNL. Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014 en 2015. 2018.
15. Centraal Bureau voor de Statistiek (2020). StatLine. from <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/>.
16. Intergraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014-2016 - Landelijk rapport van het hematocologieregister van de Nederlandse Kankerregistratie 2019.
17. European Medicines Agency. Polivy® (polatuzumab vedotin)- Summary of Product Characteristics 2020.
18. NICE. Final appraisal document: Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. 2020.
19. Roche data on file. Systematic literature review of health state utility values in relapse refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL) 2019.
20. NICE. Single Technology Appraisal: Tisagenlecleucel-T for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [ID1166] Committee Papers 2018.
21. NICE. Single Technology Appraisal: Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [ID1115] Committee Papers 2018.

22. NICE. Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma [TA306] 2014.
23. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies axicabtagene ciloleucl (Yescarta®) 2019.
24. Versteegh MM, Vermeulen KM, Evers SMAA, et al. Dutch Tariff for the Five-Level Version of EQ-5D. *Value in Health* 2016; 19: 343-52.
25. Poole CD, Nielsen SK, Currie CJ, et al. Quality of Life (Health-Related Utility) in Adults with Ulcerative Colitis in Remission vs. Mild/Moderate and Severe Relapse: Findings from the Podium Study. 2009.
26. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, et al. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1091-6.
27. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et al. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 683-90.
28. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 84.
29. Beusterien KM, Davies J, Leach M, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 50.
30. Tolley K, Goad C, Yi Y, et al. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ* 2013; 14: 749-59.
31. Z-Index. G-Standaard mei 2020.
32. Erasmus Medisch Centrum. Passantenprijslijst 2020.
33. Zorginstituut Nederland. Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Bijlage 1: Kostenhandleiding: Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg 2016.
34. SHO Centra voor Medische Diagnostiek (2020). Kosten voor onderzoek. from <https://www.sho.nl/kosten-voor-onderzoek>.
35. European Medicines Agency. MabThera (rituximab) - Summary of Product Characteristics 2020.
36. Nederlandse Zorgautoriteit (2020). Zoek zorgproduct. from <https://zorgproducten.nza.nl/ZoekZorgproduct.aspx>.
37. Hospice Heuvelrug (2020). Kosten voor opname. from <https://www.hospice-heuvelrug.nl/hospice-heuvelrug/aanmelden/kosten>.
38. Nederlandse Zorgautoriteit (2020). Open DIS Data. from <https://www.opendisdata.nl/>.
39. NHS Improvement. National Schedule of Reference Costs - Year 2017-18. from <https://improvement.nhs.uk/resources/reference-costs/>.
40. Overheid.nl (2020). Algemene Ouderdomswet. from <https://wetten.overheid.nl/BWBR0002221/>.
41. Weatherburn CE. A first course mathematical statistics. CUP Archive, 1949.
42. OECD (2020). Average annual hours actually worked per worker from <https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=ANHRS>.
43. European Medicines Agency. EMA filing - EMEA/H/C/004870/II/0002/G (Polivy, Roche Registration GmbH) 2020.
44. Hatswell AJ, Bullement A, Briggs A, et al. Probabilistic Sensitivity Analysis in Cost-Effectiveness Models: Determining Model Convergence in Cohort Models. *Pharmacoeconomics* 2018; 36: 1421-6.
45. Zorginstituut Nederland. Budget impact analyse van polatuzumab vedotin Polivy® voor de indicatie r/r DLBCL bij volwassenen die niet in aanmerking komen voor SCT Roche B.V. . Diemen, Nederland, 2020.