



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2025011718

Datum 27 mei 2025
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel epcoritamab (Tepkinly®) voor
behandeling van diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL)

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
K.G. Watson
warcg@zinl.nl

Onze referentie
2025011718

Geachte mevrouw Agema,

Hierbij adviseert Zorginstituut Nederland u over de beoordeling van epcoritamab (Tepkinly®) voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (R/R) diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) die daaraan voorafgaand tenminste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van epcoritamab in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut adviseert u om epcoritamab niet voor deze indicatie op te nemen in het basispakket.

Aandoening

DLBCL is de meest voorkomende vorm van lymfklierkanker. Dit wordt ook wel non-Hodgkinlymfoom genoemd. Deze ziekte wordt in Nederland jaarlijks vastgesteld bij ongeveer 1600 mensen. Meestal op een leeftijd tussen de 65 en 74 jaar. Wanneer zij worden behandeld is na 5 jaar 50 tot 80% van hen nog in leven. Bij 10 tot 15% van de patiënten is echter sprake van ziekteprogressie tijdens de behandeling. De ziekte is dan 'refractair'. De ziekte keert na genezing terug bij 20 tot 30% van de patiënten. Er is dan sprake van een 'recidief'. De standaard eerstelijnsbehandeling bestaat uit chemo-immunotherapie (CIT). Als CIT niet (voldoende) effectief is, is stamceltransplantatie mogelijk als een patiënt daar nog fit genoeg voor is. Zo niet, is genezing niet meer mogelijk. De behandeling richt zich dan op levensverlenging en een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven.

Geregistreerde indicatie

Epcoritamab is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) na twee of meer systemische therapielijnen.

Epcoritamab is ook als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair folliculair lymfoom (FL) na twee of meer systemische therapielijnen. Deze indicatie valt buiten deze beoordeling.

Claim registratiehouder

Epcoritamab heeft voor de DLBCL indicatie een meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om epcoritamab niet op te nemen in het basispakket voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) na twee of meer systemische therapielijnen. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat epcoritamab bij deze indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
27 mei 2025

Onze referentie
2025011718

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde verzekerde pakket de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Het Zorginstituut beoordeelt dit aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. Als er risico's zijn voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid wordt de beoordeling ten aanzien van het pakketcriterium effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk) geplaatst in het grotere maatschappelijke geheel van de vier pakketcriteria. Hierbij adviseert de Adviescommissie Pakket (ACP) de Raad van Bestuur van het Zorginstituut. Deze maatschappelijke weging resulteert in het pakketadvies. Tijdens het proces worden belanghebbende partijen geconsulteerd.

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

Integrale weging pakketcriteria

Effectiviteit & Stand van de Wetenschap en Praktijk

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft epcoritamab voorwaardelijk geregistreerd als monotherapie voor de voorliggende indicatie. Deze registratie berust op de uitkomsten van een enkelarmige fase I/II studie (EPCORE NHL-1) bij 157 patiënten van ≥ 18 jaar met o.a. R/R DLBCL. Daarbij is epcoritamab niet direct vergeleken met chemo-immunotherapie (CIT). Het Zorginstituut was daarom genooddaakt om voor de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk deze behandelingen indirect te vergelijken. Dit is gedaan aan de hand van resultaten van de EPCORE NHL-1 (epcoritamab) en SCHOLAR-1 (CIT) studies. De studiepopulaties verschilden aanzienlijk qua aard, ernst en ziekteprogressie. Bij een indirecte vergelijking verkregen bewijs op de cruciale uitkomstmaten algehele

¹ 'Pakketbeheer in de praktijk 3' (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

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

³ 'Beoordelingskader kosteneffectiviteit van zorg' (2024), Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

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

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

overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS) is echter a priori van zeer lage kwaliteit. Hoe lager de kwaliteit van bewijs is, hoe overtuigender de overige argumenten moeten zijn om met vertrouwen te kunnen vaststellen dat een oncologisch geneesmiddel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (SWP).⁶

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
27 mei 2025

Onze referentie
2025011718

Van de 157 patiënten in de enkelarmige fase I/II (EPCORE NHL-1) studie met epcoritamab voldeden slechts 29 qua achtergrond voldoende aan de voorwaarden om de uitkomst van hun behandeling op OS indirect te kunnen vergelijken met de OS-uitkomst van 340 met CIT behandelde patiënten met R/R DLBCL in de SCHOLAR-1 studie.⁷ De mediane OS bij de 29 met epcoritamab behandelde patiënten was 18,5 maanden (95% BI; 11,7-27,7). Bij de 340 met CIT behandelde patiënten was dit 6,3 maanden (95% BI; 5,9-7,0). Hoewel het verschil in OS met 12,2 maanden numeriek hoog en klinisch relevant is, is door de zeer lage kwaliteit van het bewijs dit effect in de praktijk zeer onzeker. Hierbij overweegt het Zorginstituut ook nadrukkelijk dat de uitkomst van deze vergelijking niet van toepassing gebracht kan worden op de overige 128 met monotherapie epcoritamab behandelde patiënten, die niet zijn meegenomen in deze indirecte vergelijking. Vanwege de zeer lage kwaliteit van het bewijs voor OS, heeft het Zorginstituut ook het effect op PFS en kwaliteit van leven beoordeeld.

Het mediane effect op PFS is 4,4 maanden (95% BI; 3,0-8,8). Omdat voor CIT geen PFS-data beschikbaar zijn, is niet vast te stellen of dit PFS-effect klinisch relevant is. Om dit toch klinisch te kunnen duiden, is dit PFS-effect vergeleken met PFS-effecten van vergelijkbare door het Zorginstituut voor R/R DLBCL beoordeelde geneesmiddelen. Hoewel een wetenschappelijk zuivere vergelijking ook hierbij niet mogelijk is door verschillen in studiepopulatie en inzet van het geneesmiddel in de onderliggende enkelarmige studies, zijn onderlinge verschillen in PFS-effect wel kwalitatief te beoordelen. De mediane PFS van epcoritamab is korter dan de mediane PFS van 4,9 maanden voor loncastuximab tesarine en glofitamab. De mediane PFS van tafasitamab in combinatie met lenalidomide (TAFAL-LEN) was 11,6 maanden bij inzet na de 2^e lijn en 7,6 maanden bij inzet na de 3^e lijn. Voor Pola-BR was de mediane PFS 9,5 maanden.⁸ Het Zorginstituut concludeert dat epcoritamab het minste effect op PFS heeft vergeleken met vergelijkbare geneesmiddelen, die het Zorginstituut sinds 2020 beoordeeld heeft voor de behandeling van R/R DLBCL.

Omdat de effecten op kwaliteit van leven, die verkregen zijn in enkelarmige open-label studies, moeilijk te interpreteren zijn en de data per geneesmiddel sterk verschillen, was een betrouwbare kwalitatieve beoordeling van de onderlinge verschillen op deze uitkomstmaat niet mogelijk.

Bij zijn eindbeoordeling van deze bevindingen heeft het Zorginstituut tenslotte de consultatiereactie van de beroepsgroep betrokken, dat de OS van R/R DLBCL

⁶ Zie 'Module Beoordeling SWP voor tumoragnostische middelen en voor andere oncologische middelen die uitsluitend in enkelarmige studies zijn onderzocht' (april 2023; p. 8); via www.zorginstituut.nl.

⁷ Patiënten in SCHOLAR-1 hadden geen voorgaande CAR-T-celtherapie ontvangen, terwijl ~39% van de patiënten in EPCORE NHL-1 eerder met CAR-T was behandeld. Na 'harmonisatie' van de EPCORE NHL-1- en SCHOLAR-1 populaties in verband met de naïeve indirecte vergelijking konden de resultaten van 29 met epcoritamab behandelde patiënten vergeleken worden met de resultaten van 340 met CIT behandelde patiënten.

⁸ Ook bij indirecte vergelijking van epcoritamab en Pola-BR bij dezelfde populaties (patiënten met 3L+ R/R DLBCL) is de PFS van epcoritamab lager (4,4 maanden) dan de PFS van Pola-BR (6,1 maanden).

patiënten bij gebruik van Pola-BR in de praktijk (aanzienlijk) slechter is dan in de registratiestudie op grond waarvan het Zorginstituut in 2020 vaststelde dat Pola-BR voldeed aan SWP. Pola-BR wordt nog amper bij deze indicatie toegepast. Dit heeft de twijfel van het Zorginstituut vergroot of een in een enkelarmige studie verkregen resultaat op OS in 'real life' voldoende robuust reproduceerbaar is. Pola-BR is eveneens op grond van de resultaten van een enkelarmige studie tot het basispakket toegelaten. In dit verband overweegt het Zorginstituut tenslotte dat op afzienbare termijn bewijs van hoogstwaarschijnlijk hogere kwaliteit beschikbaar komt uit de lopende direct vergelijkende fase III-studie (GCT3013-05) tussen epcoritamab en CIT.

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en
Geneesmiddelen
Team Geneesmiddelen

Datum
27 mei 2025

Onze referentie
2025011718

Alles tezamen genomen acht het Zorginstituut, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), het in de bovenstaande context en met name op grond van de zeer lage kwaliteit van het zeer beperkte, beschikbare bewijs niet voldoende aannemelijk dat epcoritamab monotherapie van voldoende meerwaarde is bij de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) na twee of meer systemische therapielijnen.

Concluderend:

Het Zorginstituut adviseert u om epcoritamab niet op te nemen in het basispakket voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) na twee of meer systemische therapielijnen. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat epcoritamab bij deze indicatie niet voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Het farmacotherapeutisch rapport is als bijlage toegevoegd.

Hoogachtend,



M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur



Farmacotherapeutisch rapport epcoritamab (Tepkinly®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidief/refractair grootcellig B-cellymfoom (R/R DLBCL) die tenminste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | april 2025

Colofon

Zaaknummer	2023039532
Volgnummer	2024028682
Contactpersoon	Dhr. Mr. Drs. K.G. Watson MD, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG); KWatson@zinl.nl
Auteur(s)	Mw. Drs. J. (Jet) Scheffers
Afdeling	Directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen Team Geneesmiddelen

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	8
1	Inleiding	10
1.1	Aanleiding	10
1.2	Achtergronden	12
1.2.1	Aandoening	12
1.2.2	Symptomen en ernst	12
1.2.3	Prevalentie en incidentie	13
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	13
1.2.5	Vergelijkende behandeling	15
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	17
2.1	Vraagstelling	17
2.1.1	PICO	17
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	17
2.2	Zoekstrategie	18
2.3	Selectiecriteria	18
3	Resultaten	20
3.1	Resultaten literatuursearch	20
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	21
3.2.1	EPCORE NHL-1 ²⁷⁻²⁹	21
3.2.2	SCHOLAR-1 ³³	21
3.2.3	Vergelijkbaarheid studiepopulaties	21
3.3	Gunstige effecten interventie	21
3.3.1	Algehele overleving (OS)	22
3.3.2	Progressievrije overleving (PFS)	22
3.3.3	Overige overwegingen	22
3.4	Ongunstige effecten	24
3.4.1	Bijwerkingenprofiel	24
3.4.2	Incidentie interventiegerelateerde graad ≥ 3 ongunstige effecten	25
3.4.3	Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten	25
3.4.4	Overige overwegingen	26
3.5	Ervaring	26
3.6	Toepasbaarheid	26
3.6.1	Interacties	26
3.6.2	Waarschuwingen en voorzorgen	27
3.6.3	Vruchtbaarheid, zwangerschap, en borstvoeding	28
3.6.4	Conclusie toepasbaarheid	28
3.7	Gebruiksgemak	28
4	Eindbeoordeling	29
4.1	Bespreking relevante aspecten	29
4.1.1	Aandoening	29
4.1.2	Vergelijkende behandeling	29
4.1.3	Geïncludeerde studies	29
4.1.4	Gunstige en ongunstige effecten	29

4.1.5	Unmet medical need	30
4.1.6	Weging van bewijs	30
4.1.7	Aankomend bewijs	31
4.2	Eindconclusie	32
5	Farmacotherapeutisch Kompas	33
5.1	Oud advies	33
5.2	Nieuw advies	33
	Bijlage 1: Zoekstrategie	34
	Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	35
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	37
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	38
	Bijlage 5: Baselinetabel	39
	Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	40
	Bijlage 7: GRADE-bewijsprofiel	45
	Literatuur	47

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
3L+	Na twee of meer lijnen systemische therapie
aaIPI	Age-adjusted International Prognostic Index
ASAT	Aspartaataminotransferase
axi-cel	Axicabtagene ciloleucel
BEAM	Carmustine, etoposide, cytarabine, melfalan
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BR	Bendamustine, rituximab
CAR	Chimere antigeenreceptor
CIT	Chemo-immunotherapie
CORAL	Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma
CR	Complete respons
CRS	Cytokine release syndrome
CSR	Clinical study report
DLBCL	Diffuus grootcellig B-cellymfoom
DOR	Duur van respons (duration of response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ C30	European Organisation for the Research of Cancer quality of life questionnaire core 30
EPAR	European public assessment report
EQ-5D-3L	3-level EuroQoL 5-dimension questionnaire
EQ-VAS	EuroQoL visual analog scale
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
FACT-Lym-TS	FACT-Lym totaalscore
FACT-TOI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Trial Outcome Index
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HGBL	Hooggradig B-cellymfoom
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland

HR	Hazard ratio
IA/MC	University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence
ICANS	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
IgG1	Immunoglobuline G1
IKNL	Integraal Kankercentrum Nederland
IPI	International Prognostic Index
IRC	Onafhankelijke beoordelingscommissie (independent review committee)
ITC	Indirect treatment comparison
LDH	Lactaatdehydrogenase
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MDACC	MD Anderson Cancer Center
NOS	Not otherwise specified
OS	Algehele overleving (overall survival)
ORR	Algeheel responspercentage (overall response rate)
PICO	Patiënt intervention comparison outcome
PFS	Progressievrije overleving (progression-free survival)
PMBCL	Primair Mediastinaal B-cellymfoom
Pola	Polatuzumab vedotin
R-CHOP	Rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine [Oncovin®], prednis(ol)on
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
R-DHAP	Rituximab, dexamethason, hoge dosis cytarabine, cisplatine
R-GDP	Rituximab, gemcitabine, dexamethason, cisplatine
R-GemOx	Rituximab, gemcitabine, oxaliplatine
R-ICE	Rituximab, ifosfamide, carboplatine, etoposide
R-Lena	Rituximab, lenalidomide
R-PECC	Rituximab, lomustine, etoposide, chloorambucil, prednisolon
R/R	Recidiverend/refractair
RR	Relatief risico
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (standardised mean difference)
SmPC	Samenvatting van de Productkenmerken (Summary of Product Characteristics)

SCT	Stamceltransplantatie
TAFa-LEN	Tafasitamab lenalidomide
tisa-cel	Tisagenlecleucel
tFL	Getransformeerd folliculair lymfoom
TLS	Tumorlyssyndroom
ULN	Bovengrens van normaal (upper limit of normal)
WHO	World Health Organization

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van epcoritamab (Tepkinly®) monotherapie bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend/refractair (R/R) grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) die tenminste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen. Epcoritamab is daarbij vergeleken met chemo-immunotherapie (CIT) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door zijn Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft epcoritamab voorwaardelijk geregistreerd als monotherapie voor de voorliggende indicatie. Deze registratie berust op de uitkomsten van een enkelarmige, multicenter open-label fase I/II studie (EPCORE NHL-1) bij 157 patiënten van ≥ 18 jaar met o.a. R/R DLBCL. Daarbij is epcoritamab niet vergeleken met chemo-immunotherapie (CIT). In het vergoedingsdossier heeft de registratiehouder epcoritamab en CIT daarom indirect vergeleken. De uitkomst van die vergelijking is niet gepubliceerd.

In dit rapport is daarom een naïeve indirecte vergelijking gemaakt aan de hand van de uitkomsten van de EPCORE NHL-1- en SCHOLAR-1-studies. De beroepsgroep en het Zorginstituut hanteren de uitkomsten van de SCHOLAR-1-studie als benchmark voor de effectiviteit van CIT. De populaties in deze studies verschillen echter qua aard, ernst en ziekteprogressie. Een naïeve indirecte vergelijking van de uitkomsten van de EPCORE NHL-1- en SCHOLAR-1-studies levert bewijs op van zeer lage kwaliteit voor het effect op de cruciale uitkomstmaten 'algehele overleving' (OS) en 'progressievrije overleving' (PFS). Dit is voor de eindbeoordeling een belangrijke overweging omdat hoe lager de kwaliteit van bewijs is, hoe overtuigender de overige argumenten moeten zijn om toch te kunnen vaststellen dat het geneesmiddel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (SWP).

Van de 157 patiënten in de EPCORE NHL-1-studie met epcoritamab voldeden slechts 29 qua achtergrond voldoende aan de voorwaarden om de uitkomst van hun behandeling op OS (indirect) te kunnen vergelijken met de OS-uitkomst van 340 met CIT behandelde patiënten met R/R DLBCL in de SCHOLAR-1-studie. De mediane OS bij met epcoritamab behandelde patiënten was 18,5 maanden (95% BI; 11,7-27,7) bij follow-up van 25,1 maanden. Bij CIT was dit 6,3 maanden (95% BI; 5,9-7,0), waarbij 28% nog in leven was na 1 jaar en 20% na 2 jaar. Hoewel het verschil in OS met 12,2 maanden numeriek hoog en klinisch relevant is, is door de zeer lage kwaliteit van het bewijs dit effect in de praktijk zeer onzeker. Het Zorginstituut overweegt hierbij nadrukkelijk dat de uitkomst van deze vergelijking niet van toepassing is op de overige 128 met monotherapie epcoritamab behandelde patiënten. Vanwege de zeer lage kwaliteit van het bewijs voor OS, heeft het Zorginstituut ook het effect op PFS en kwaliteit van leven in deze beoordeling betrokken.

In de EPCORE NHL-1-studie met epcoritamab was de mediane PFS 4,4 maanden (95% BI; 3,0-8,8). Voor CIT zijn geen PFS-data beschikbaar. Het is daardoor niet vast te stellen of dit PFS-effect klinisch relevant is. Om dit klinisch te kunnen duiden, is het PFS-effect van epcoritamab daarom vergeleken met PFS-effecten van vergelijkbare, eerder door het Zorginstituut voor R/R DLBCL beoordeelde geneesmiddelen. Hoewel een wetenschappelijk zuivere vergelijking ook hierbij niet mogelijk is door verschillen in studiepopulatie en inzet van het geneesmiddel in de onderliggende enkelarmige studies, zijn onderlinge verschillen in PFS-effect wel kwalitatief te beoordelen. De mediane PFS van epcoritamab is korter dan de mediane PFS van 4,9 maanden van loncastuximab tesarine en glofitamab. De mediane PFS van tafasitamab in combinatie met lenalidomide (TAFAL-LEN) was 11,6 maanden bij inzet na de 2^e lijn en 7,6 maanden bij inzet na de 3^e lijn. Voor Pola-BR – *de vergelijkende behandeling bij de beoordelingen van TAFAL-LEN, loncastuximab tesarine en glofitamab* – was de mediane PFS 9,5 maanden. Van alle met epcoritamab vergelijkbare geneesmiddelen, die het Zorginstituut sinds 2020 beoordeeld heeft voor de behandeling van R/R DLBCL, heeft epcoritamab het minste effect op PFS.

Omdat de effecten op kwaliteit van leven, die verkregen zijn in enkelarmige open-labelstudies, op zich al moeilijk te interpreteren zijn, heeft het Zorginstituut geen kwalitatieve beoordeling van de onderlinge verschillen in effect op kwaliteit van leven van deze geneesmiddelen meer uitgevoerd.

Het Zorginstituut heeft in de voorliggende beoordeling naast de uitkomsten van de naïeve indirecte vergelijking van epcoritamab en CIT tenslotte ook nadrukkelijk de consultatiereactie van de beroepsgroep betrokken. De beroepsgroep merkte op dat de OS van R/R DLBCL-patiënten bij gebruik van Pola-BR in de praktijk (aanzienlijk) slechter is dan in de registratiestudie op grond waarvan het Zorginstituut in 2020 vaststelde dat Pola-BR voldeed aan SWP. Pola-BR wordt door de beroepsgroep nog amper toegepast bij de behandeling van R/R DLBCL. Dit heeft de twijfel van het Zorginstituut vergroot of een in een enkelarmige studie waargenomen effect op OS 'in real life' voldoende robuust reproduceerbaar is. Pola-BR was immers op grond van een mediane PFS van 9,5 maanden en een mediane OS van 12,4 maanden in een enkelarmige studie tot het basispakket toegelaten. Hoewel de mediane OS van 18,5 maanden voor epcoritamab in een eveneens enkelarmige studie langer was, is dit bewijs van zeer lage kwaliteit voor het OS-effect en is dit effect daardoor in de praktijk zeer onzeker. Met 4,4 maanden was de mediane PFS van epcoritamab aanzienlijk korter dan alle andere met epcoritamab vergelijkbare geneesmiddelen, die het Zorginstituut tot nu toe voor R/R DLBCL beoordeeld heeft.

Nu uit recent gepubliceerd onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek is gebleken dat veel oncolytica die tussen 1995 en 2020 zijn goedgekeurd door de EMA in de klinische praktijk vaak geen duidelijke bewezen toegevoegde waarde hebben wat betreft algehele overleving, is dit in de context van de consultatiereactie van de beroepsgroep voor het Zorginstituut een belangrijke overweging bij de voorliggende beoordeling. Zeker, omdat dit met name gold voor oncolytica (zoals epcoritamab) die op grond van resultaten uit open-label, enkelarmige studies werden vergoed na markttoelating via voorwaardelijke of speciale 'snelle' toelatingsprocedures.

In dit kader overweegt het Zorginstituut tenslotte dat op afzienbare termijn meer bewijs en bewijs van hoogstwaarschijnlijk hogere kwaliteit beschikbaar komt uit de lopende direct vergelijkende fase III-studie (GCT3013-05) tussen epcoritamab en CIT.

Alles tezamen genomen kan het Zorginstituut op bovenstaande gronden nu niet met voldoende vertrouwen, wetenschappelijk verantwoord concluderen dat epcoritamab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van maart 2025

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van epcoritamab bij de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair (R/R DLBCL) na twee of meer lijnen systemische therapie (3L+) ten opzichte van de standaard- of gebruikelijke behandeling.

epcoritamab (Tepkinly®)

Toedieningsvorm¹

4 mg/0,8 ml concentraat voor oplossing voor subcutane injectie

Geregistreerde indicatie¹

Epcoritamab is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL na twee of meer systemische therapielijnen.

Claim van de registratiehouder

Epcoritamab heeft voor patiënten met R/R DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie een therapeutische meerwaarde ten opzichte van chemoimmunotherapie (CIT) en een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van polatuzumab in combinatie met bendamustine en rituximab (Pola-BR).

Doseringsadvies¹

Vóór toediening van epcoritamab in cyclus 1 moet er ten minste 1 dosis tocilizumab beschikbaar zijn voor gebruik in het geval van cytokine release syndroom (CRS). Binnen 8 uur na het gebruik van de vorige dosis tocilizumab moet toegang tot een extra dosis tocilizumab beschikbaar zijn.

Epcoritamab moet worden toegediend volgens een doseringsschema in cycli van 28 dagen zoals beschreven in Tabel 1.

Tabel 1. Doseringsschema epcoritamab bij patiënten met R/R DLBCL

Doseringsschema	Behandelcyclus	Dagen	Dosis epcoritamab (mg)
Wekelijks	1	1	0,16 mg (opbouw dosis 1)
		8	0,8 mg (opbouw dosis 2)
		15	48 mg (eerste volledige dosis)
		22	48 mg
Wekelijks	2-3	1, 8, 15, 22	48 mg
Elke twee weken	4-9	1, 15	48 mg
Elke vier weken	10+	1	48 mg

Epcoritamab moet worden toegediend tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Aanbevolen premedicatie voor CRS is prednisolon, dexamethason, difenhydramine, en paracetamol. Zie voor doseringen de Samenvatting van de Productkenmerken (Summary of Product Characteristics, SmPC)¹. Profylaxe tegen *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie en herpesvirusinfecties wordt sterk aanbevolen, met name bij gelijktijdig gebruik van steroïden.

Epcoritamab moet worden toegediend aan voldoende gehydrateerde patiënten. Voor patiënten met een verhoogd risico op klinisch tumorlysisyndroom wordt vochttoediening en profylactische behandeling met een urinezuurverlagend middel aanbevolen.

Patiënten moeten na toediening van epcoritamab worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van CRS en/of *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* (ICANS). Patiënten moeten na toediening van de dag 15 dosis (48 mg) van de eerste cyclus gedurende 24 uur in het ziekenhuis worden opgenomen voor controle op tekenen en symptomen van CRS en/of ICANS.

Samenstelling¹

Elke injectieflacon van 0,8 ml bevat 48 mg epcoritamab in een concentratie van 60 mg/ml.

Elke injectieflacon bevat een overmaat volume om het optrekken van de op het etiket vermelde hoeveelheid mogelijk te maken.

Epcoritamab is een gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1)-bispecifiek antilichaam tegen de antigenen CD3 en CD20 dat is geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster door middel van recombinant-DNA-technologie.

Elke injectieflacon bevat 21,9 mg sorbitol.

Werkingsmechanisme¹

Epcoritamab is een gehumaniseerd IgG1-bispecifiek antilichaam dat bindt aan een specifiek extracellulair epitoom van CD20 op B-cellen en aan CD3 op T-cellen. De activiteit van epcoritamab is afhankelijk van gelijktijdige binding aan (1) kankercellen die CD20 tot expressie brengen en (2) endogene T-cellen die CD3 tot expressie brengen. Dit leidt tot specifieke T-celactivatie en het T-celgedemedieerd doden van cellen die CD20 tot expressie brengen.

Het Fc-deel van epcoritamab wordt onderdrukt om immuuneffectormechanismen te voorkomen die niet bijdragen aan het doel, zoals antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit, complementafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit, en antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose.

Bijzonderheden²

Op 24 februari 2022 kreeg epcoritamab weesgeneesmiddelenstatus toegekend voor de behandeling van DLBCL. Deze status is in juli 2024 op verzoek van de registratiehouder teruggetrokken. Epcoritamab is voorwaardelijk toegelaten tot de Europese markt. Wegens het enkelarmige ontwerp van de dosisescalatie/-expansieregistratiestudie bestaan er onzekerheden over het therapeutische effect. Om de effectiviteit van epcoritamab bij de behandeling van R/R DLBCL te bevestigen, dient de registratiehouder de resultaten van de GCT3013-05-studie aan te leveren. In deze fase III-studie wordt epcoritamab in 2L+ vergeleken met CIT (rituxumab, gemcitabine, oxaliplatine [R-GemOx] of BR) bij patiënten met R/R DLBCL en hooggradig B-celmyeloom (HGBL), met als primair eindpunt algehele overleving (overall survival, OS). De primaire analyse van deze studie werd in Q4 van 2024 verwacht, het finale clinical study report (CSR) in Q1 van 2029. Er zijn in maart 2025 nog geen resultaten van GCT3013-05 gepubliceerd. Hoewel de studiepopulatie van GCT3013-05 afwijkt van de enkelarmige open-label fase II-registratiestudie op het aantal lijnen behandeling en de geïnccludeerde subtypes LBCL, beschouwt de European Medicines Agency (EMA) de resultaten van deze studie als relevant voor patiënten met R/R DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie. Naast GCT3013-05 loopt er nog een andere fase III-studie bij patiënten met R/R DLBCL. In EPCORE DLBCL-4 wordt epcoritamab in combinatie met lenalidomide (LEN) vergeleken met R-GemOx.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

DLBCL is een vorm van lymfeklierkanker. DLBCL valt onder de agressieve non-Hodgkinlymfomen. Het is daarvan de meest voorkomende vorm (30-40%), en heeft een zeer diverse pathofysiologie. Hoewel DLBCL meestal in de lymfeklieren begint, kan het ook op andere plaatsen ontstaan, zoals in de darmen, botten of hersenen. De verspreiding kan zowel via de lymfevaten als via het bloed verlopen. Daardoor kunnen grote lymfeklieren op afstand van elkaar aangedaan zijn. De classificatie van de World Health Organization (WHO) uit 2016 onderscheidt verschillende types van DLBCL, waarbij DLBCL NOS (*not otherwise specified*) het meest voorkomt.^{3, 4}

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

1.2.2 Symptomen en ernst

Symptomen

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

Ernst

De 5-jaarsoverleving van patiënten met DLBCL varieert van ruim 40% tot bijna 80%, afhankelijk van risicofactoren zoals leeftijd en stadiëring. Ondanks dat het merendeel van de patiënten geneest, is 10-15% van de DLBCL-patiënten primair refractair en zal 20-30% recidiveren.⁶ Refractaire ziekte wordt gekenmerkt door ziekteprogressie of geen respons bij behandeling. Recidiveren betekent het opnieuw optreden van laesies na eerder gedocumenteerde respons op behandeling. Voor patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (SCT) (of recidiveren na autologe SCT) is de mediane overleving 6-12 maanden.³ De kwaliteit van leven bij deze patiënten is waarschijnlijk laag: een onderzoek schatte de utiliteit op ongeveer 0,3.¹⁰

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

Voor prognostische doeleinden wordt de stadiëring aangevuld met een risicoscore voor de patiënt door een optelsom te maken van ongunstige factoren, de zogenaamde IPI (International Prognostic Index) en aaIPI (age-adjusted International Prognostic Index); zie Tabel 2.³

Tabel 2. Prognostische factoren en risicoclassificaties DLBCL³

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

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

De Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS)-score wordt gebruikt om op een schaal van 0 tot 4 aan te geven hoe het dagelijks functioneren is van een patiënt met kanker¹²:

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

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Het Zorginstituut gaat uit van een incidentie van 1625 diagnoses DLBCL per jaar. Volgens het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) komt DLBCL vaker voor bij mannen (57%) dan bij vrouwen (43%). Bijna 65% van de patiënten is ouder dan 65 jaar bij diagnose. De mediane leeftijd bij diagnose is 70 jaar. DLBCL wordt het vaakst gediagnosticeerd bij patiënten tussen 65 en 79 jaar.¹³

1.2.4 Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

De standaardbehandeling voor volwassen patiënten met R/R DLBCL wordt beschreven in de Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkinlymfoom van de stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) uit 2021.³

De standaard eerstelijnsbehandeling bestaat uit CIT met een R-CHOP-schema (rituximab, cyclofosfamide, hydroxydaunomycine, vincristine [Oncovin®], prednis(ol)on) afhankelijk van de leeftijd, de IPI-risicogroep en co-morbiditeiten. De aanbevolen tweedelijnsbehandeling van R/R DLBCL-patiënten die fit genoeg zijn voor autologe SCT bestaat uit re-inductiechemotherapie (rituximab, dexamethason, hoge dosis cytarabine, cisplatine [R-DHAP] of rituximab, gemcitabine,

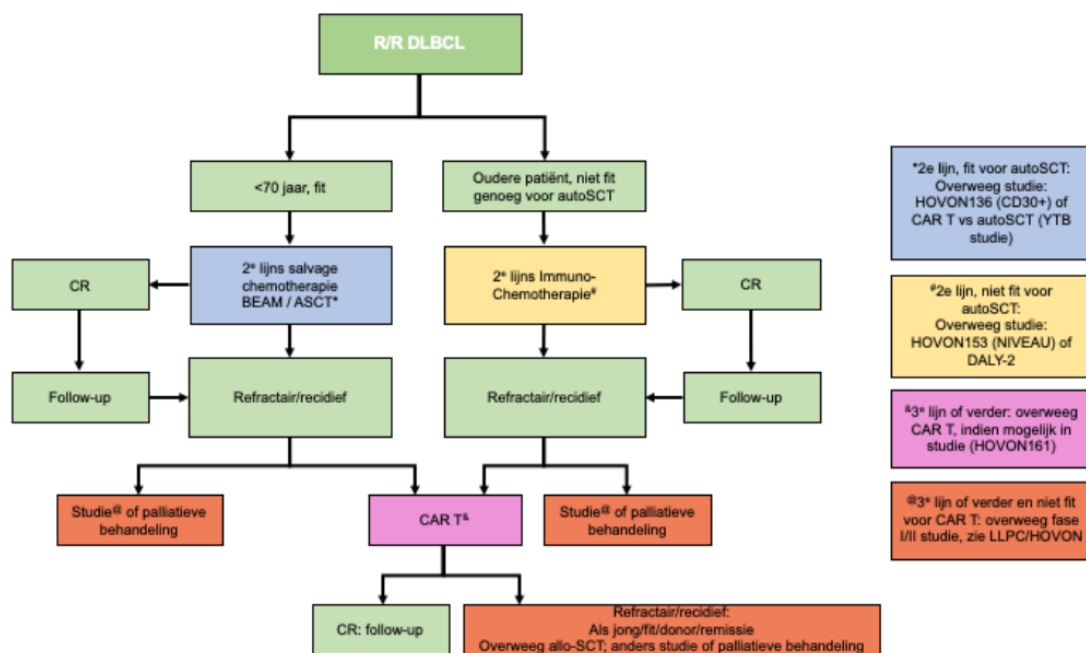
dexamethason, cisplatine [R-GDP]); bij respons gevolgd door conditionering met BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melfalan) en autologe SCT.

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

Er zijn diverse mogelijkheden voor palliatieve behandeling met CIT, zoals R-PECC (rituximab, lomustine, etoposide, chloorambucil, prednisolon), R-GemOx of R-LEN (rituximab, lenalidomide). Geen van deze behandelingen is geregistreerd voor deze toepassing (off-label). In Nederland is veel ervaring met het R-PECC-regime, omdat het een grotendeels oraal schema is met een relatief gunstig toxiciteitsprofiel. De keuze van behandeling zal afhankelijk zijn van co-morbiditeit, restverschijnselen van eerdere behandelingen, en potentiële toxiciteit. Pixantrone is als monotherapie geregistreerd als derde- of vierdelijnsbehandeling. De responsduur bedroeg echter slechts 5,7 maanden. Recent is registratie (2020) en vergoeding (2021) verkregen voor de combinatie Pola-BR bij R/R DLBCL-patiënten die niet in aanmerking komen voor autologe SCT. In een gerandomiseerde fase-2-studie gaf dit in vergelijking met BR een significante winst op de totale overleving. Daarnaast kan ook palliatieve radiotherapie overwogen worden.

Er bestaat voor patiënten die niet reageren op tweedelijns-chemotherapie, en voor patiënten die een recidief krijgen na autologe SCT, geen standaard derdelijnsbehandeling. Een gedeelte van deze patiënten zal uiteindelijk nog chemotherapie gevolgd door een allogene SCT of chimere antigeenreceptor (CAR)-T-celtherapie kunnen ontvangen. Allogene SCT en CAR-T zijn de enige behandelingen die bij deze populatie uitzicht kunnen bieden op curatie. De minder fitte patiënten krijgen een chemotherapieschema, dat sterk individueel bepaald is. De klinische experts geven aan dat indien een patiënt in aanmerking komt voor een in opzet curatieve behandeling er eerder gekozen zal worden voor CAR-T-celtherapie. CAR-T-cellen zijn genetisch gemodificeerde T-cellen die een chimere antigeenreceptor (CAR) tot expressie brengen. Voor volwassen patiënten met R/R DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie bestaan momenteel drie geregistreerde en vergoede CAR-T-celtherapieën: tisagenlecleucel (tisa-cel), axicabtagene ciloleucel (axi-cel), en lisocabtagene maraleucel (liso-cel). In Nederland zijn meerdere studies met CAR-T-cellen open voor deelname. Hoewel er nog geen langdurige follow-up is, zijn er patiënten die al lang in remissie zijn na een infusie van CAR-T-cellen. De studie met de langste follow-upduur is de ZUMA-1-studie met axi-cel, waarvan recent de 5-jaars data zijn gepubliceerd¹⁴. In deze studie was de mediane OS 25,8 maanden.

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



Figuur 1. Behandelalgoritme R/R DLBCL volgens de HOVON-richtlijn³

De beroepsgroep (HOVON-Lymfoomwerkgroep) heeft in januari 2024 een position statement uitgebracht over de plaats van bispecifieke antilichamen glofitamab en epcoritamab bij de behandeling van R/R DLBCL¹⁵. De werkgroep is van mening dat deze bispecifieke antilichamen een plaats hebben in de behandeling van R/R DLBCL vanaf de derde lijn bij patiënten die niet in aanmerking komen voor CAR-T-behandeling, dan wel bij patiënten met een recidief na CAR-T-behandeling. CAR-T-behandeling grijpt namelijk aan op CD19, en glofitamab en epcoritamab op CD20. Patiënten die recidiverend of refractair zijn na CAR-T-celtherapie hebben vaak een verlies van CD19-oppervlaktedichtheid. CD20 ontbreekt echter nauwelijks op tumoren bij een latere relaps.

De werkgroep geeft aan dat het gezien de (langdurige) negatieve effecten van bendamustine op de T-celfunctie rationeel lijkt om de bispecifieke antilichamen (net als CAR-T) voorafgaand aan een eventuele behandeling met bendamustine te plaatsen.

1.2.5 Vergelijkende behandeling

In eerdere beoordelingen bij R/R DLBCL (tafasitamab in combinatie met lenalidomide [TAFALLEN], glofitamab, en loncastuximab tesirine) werd Pola-BR gebruikt als vergelijkende behandeling¹⁶⁻¹⁸. Reden hiervoor was de geconcludeerde meerwaarde ten opzichte van BR¹⁹. Tijdens de beoordeling van glofitamab en loncastuximab tesirine gaf de beroepsgroep aan dat Pola-BR voor patiënten, die niet in aanmerking komen voor CAR-T-celtherapie, niet meer de behandeloptie van voorkeur is gezien de te verwachten toxiciteit en chemorefractaire ziekte bij een groot deel van de patiënten^{17, 18}. Ook bleek de overleving bij Pola-BR in de praktijk slechter te zijn dan in de registratiestudie. De beroepsgroep onderbouwt dit met real world data van 61 Griekse patiënten²⁰. Pola-BR wordt daarom in de praktijk nog amper toegepast. Volgens gebruikersgegevens van de GIP-databank zijn in 2021 26 patiënten, in 2022 38 patiënten, en in 2023 23 patiënten met Pola-BR behandeld in Nederland²¹. Het gaat hier om behandeling vanaf de tweede lijn (2L+), terwijl slechts een klein deel hiervan Pola-BR in de derde lijn ontvangt¹⁹.

Pola-BR kan niet meer gezien worden als gebruikelijke behandeling. Epcoritamab zal in dit rapport daarom alleen vergeleken worden met CIT.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet epcoritamab bij volwassen patiënten met R/R DLBCL die ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 3. PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met R/R DLBCL die ten minste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen
Interventie	epcoritamab monotherapie
Controle-interventie	CIT
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none">• Overleving• Kwaliteit van leven <p>Ongunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none">• Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten• Stakers als gevolg van interventiegerelateerde ongunstige effecten
Relevante follow-upduur	De mediane overleving voor deze patiënten bedraagt 6-12 maanden. Daarom wordt een minimale follow-up van 12 maanden aangehouden.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een RCT wenselijk is. De kleine populatie patiënten met R/R DLBCL na tenminste twee systemische behandelingen kan het uitvoeren van een RCT in alleen deze populatie lastig maken. In dat geval is het ook een mogelijkheid om een RCT uit te voeren in een bredere populatie, met een subgroepanalyse van de 3L+ patiënten.

CIT, chemoimmunotherapie; PICO, patiënt intervention comparison outcome; Pola-BR, polatuzimab, bendamustine, rituximab; RCT, gerandomiseerd vergelijkend onderzoek; R/R DLBCL, recidiverend/refractair grootcellig B-celmyeloom

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Overleving

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

Klinische relevantiegrens: Er zijn geen specifieke klinische relevantiegrenzen gepubliceerd of door de beroepsgroep vastgesteld voor de algehele overleving bij R/R DLBCL. Conform eerdere beoordelingen van het Zorginstituut in de hemato-oncologie wordt gekozen voor een klinische relevantiegrens volgens de PASKWIL-criteria voor solide tumoren. De klinische relevantiegrens voor palliatieve behandeling is daarbij een HR van 0,70 of levensverlenging van 3 maanden.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar, zoals bijvoorbeeld de 3-level EuroQoL 5-dimension questionnaire (EQ-5D-3L) en de bijbehorende EuroQoL visual analog scale (EQ-VAS). Voor kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn instrumenten beschikbaar zoals de European Organisation for the Research of Cancer quality of life questionnaire core 30 (EORTC-QLQ C30), de Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym), de lymfoomschaal FACT-Lym S), de FACT-General (FACT-G), de FACT-Trial Outcome Index (FACT-TOI), en de FACT-Lym totaalscore (FACT-Lym TS).²²

Klinische relevantiegrens: Het minimale klinisch relevante verschil (minimal clinically important difference, MCID) voor de EQ-5D-3L is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores²³. Voor EQ-VAS is de MCID 7,0²⁴. Voor de EORTC QLQ-C30 wordt een verschil van 5-10 punten door patiënten gezien als "een kleine verandering", en 10-20 punten als "een middelmatige verandering". Een verschil >20 punten is in de perceptie van patiënten een "grote verandering" in lichamelijk, emotioneel en sociaal functioneren²⁵. In de literatuur wordt een MCID-range gegeven van 2,9-5,4 voor FACT-Lym S; 3,0-7,0 voor FACT-G; 5,5-11,0 voor FACT-TOI; en 6,5-11,2 voor FACT-Lym TS²⁶. Tevens kan langere instandhouding van kwaliteit van leven klinisch relevant zijn.

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

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

Stakers ten gevolge van interventiegerelateerde ongunstige effecten

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

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

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in juli 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over epcoritamab bij R/R DLBCL.

De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

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

2.3 Selectiecriteria

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

Inclusiecriteria:

- Gerandomiseerd onderzoek heeft de voorkeur
- Engelstalige artikelen

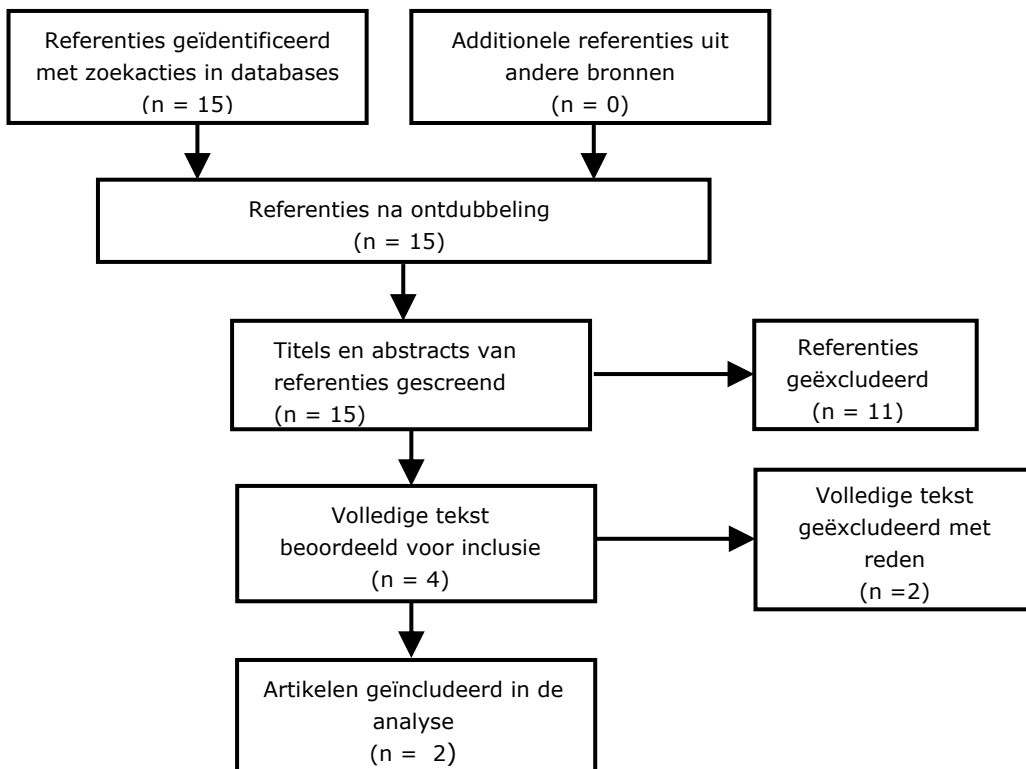
Exclusiecriteria:

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

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie voor epcoritamab resulteert in vijftien referenties, waarvan twee gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De onderstaande PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



De geïncludeerde studies betreffen twee publicaties over de registratiestudie van epcoritamab, EPCORE NHL-1^{27, 28}. De registratiehouder van epcoritamab heeft tijdens de consultatieperiode van de conceptversie van dit rapport een gepubliceerde update van EPCORE NHL-1 aangeleverd²⁹. Deze is ook meegenomen in dit rapport.

In lijn met eerdere beoordelingen van het Zorginstituut van axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) en tisagenlecleucel (Kymriah®) is de SCHOLAR-1-studie geïncludeerd om de effectiviteit en veiligheid van epcoritamab te kunnen vergelijken met die van CIT bij R/R DLBCL³⁰⁻³³. SCHOLAR-1 wordt door de beroepsgroep (HOVON-Lymfoomwerkgroep) als benchmark gezien voor de effectiviteit van CIT in deze populatie.¹

Er zijn geen direct-vergelijkende studies uitgevoerd tussen epcoritamab en CIT. De registratiehouder van epcoritamab heeft daarom een *indirect treatment comparison* (ITC) uitgevoerd tussen epcoritamab en CIT. Aangezien deze ITC niet gepubliceerd is, wordt deze alleen meegenomen als aanvullend bewijs.

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

¹ Bron: Consultatiereactie beroepsgroep (HOVON-Lymfoomwerkgroep) op conceptrapporten van het Zorginstituut voor glofitamab en loncastuximab tesarine
DEFINITIEF | APRIL 2025 | Farmacotherapeutisch rapport epcoritamab (Tepkinly®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidief/refractair grootcellig B-celmyeloom (R/R DLBCL) die tenminste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen 2024028682

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

3.2.1 EPCORE NHL-1²⁷⁻²⁹

De registratiestudie van epcoritamab is een fase I/II, enkelarmige, multicenter, open-label dosisescalatie- en extensiestudie. Patiënten van ≥ 18 jaar met R/R DLBCL of een andere agressieve vorm van non-Hodgkinlymfoom en een ECOG-PS-score van 0-2 kwamen in aanmerking voor de studie. Ook moesten patiënten ten minste twee eerdere lijnen systemische therapie gehad hebben, waarvan ten minste één anti-CD20-regime, en kwamen ze niet in aanmerking voor of waren ze gefaald op eerdere autologe SCT. Patiënten kregen epcoritamab subcutaan volgens het doseringsschema in de SmPC¹. Er werden 157 patiënten geïncludeerd en behandeld met epcoritamab.

De primaire uitkomstmaat was algehele respons (*overall response rate*, ORR) beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (*independent review committee*, IRC) op basis van de Lugano-criteria. Secundaire uitkomstmaten waren duur van de respons (*duration of response*, DOR), percentage complete respons (CR), duur van CR, PFS, IRC-beoordeelde tijd tot respons, en OS. Om de verandering in kwaliteit van leven te meten werden de FACT-Lym- en de EQ-5D-3L-vragenlijsten afgenomen. De mediane follow-upduur van het data-afkappunt van april 2023 is 25,1 maanden.

3.2.2 SCHOLAR-1³³

SCHOLAR-1 is een retrospectieve studie naar patiënten uit twee internationale RCT's en twee Amerikaanse registers die werden behandeld met CIT. De studiepopulatie betrof patiënten met R/R DLBCL, waaronder primair mediastinaal B-cellymfoom (PMBCL) en getransformeerd folliculair lymfoom (tFL). Patiënten moesten behandeld zijn met rituximab en een anthracycline. In totaal werden 636 patiënten geïncludeerd. Uitkomstmaten waren respons en OS.

3.2.3 Vergelijkbaarheid studiepopulaties

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies. De populaties in de studies verschillen van elkaar. De patiënten in SCHOLAR-1 zijn jonger (mediaan 55 jaar, range 19-81) dan de patiënten in EPCORE NHL-1 (mediaan 64 jaar, range 20-83). In EPCORE NHL-1 zijn alleen patiënten geïncludeerd met een ECOG-PS-score van 0-2, terwijl in SCHOLAR-1 ook patiënten met ECOG-PS ≥ 3 zijn geïncludeerd. Patiënten in EPCORE NHL-1 hebben vaker een IPI-score >2 (52,2%) dan patiënten in SCHOLAR-1 (33,0%). In EPCORE NHL-1 zijn alleen patiënten geïncludeerd die ten minste twee eerdere lijnen behandeling hebben gekregen. In SCHOLAR-1 zijn ook patiënten geïncludeerd die maar één eerdere behandellijn hebben gehad. Patiënten in SCHOLAR-1 hebben geen voorgaande CAR-T-celtherapie ontvangen, terwijl 38,9% van de patiënten in EPCORE NHL-1 wel eerder met CAR-T is behandeld. Over het algemeen heeft de populatie in EPCORE NHL-1 een slechtere prognose dan die in SCHOLAR-1.

3.3 Gunstige effecten interventie

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

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

3.3.1 *Algehele overleving (OS)*

Epcoritamab (EPCORE NHL-1)²⁹

Na een mediane follow-upduur van 25,1 maanden was de mediane OS 18,5 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]; 11,7-27,7).

CIT (SCHOLAR-1)³³

De mediane OS was 6,3 maanden (95% BI; 5,9-7,0). De éénjaarsoverleving was 28%, en 20% van de patiënten was nog in leven na 2 jaar.

GRADE-conclusie: Het effect van epcoritamab ten opzichte van CIT op de OS is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Het bewijs is van zeer lage kwaliteit wegens het hoge risico op bias van de naïeve indirecte vergelijking van twee studies met verschillende baselinekarakteristieken. Over het algemeen heeft de populatie in EPCORE NHL-1 een slechtere prognose dan die in SCHOLAR-1. De enkelarmige studie-opzet van EPCORE NHL-1 zorgt daarnaast voor bias, waardoor de effectiviteit van epcoritamab kan worden overschat. Tijdsafhankelijke eindpunten als OS en PFS kunnen niet betrouwbaar worden beoordeeld in een enkelarmige studie.

3.3.2 *Progressievrije overleving (PFS)*

Epcoritamab (EPCORE NHL-1)²⁷

De mediane PFS was 4,4 maanden (95% BI; 3,0-8,8) bij een mediane follow-upduur van 25,1 maanden.

CIT (SCHOLAR-1)³³

PFS was geen uitkomstmaat in SCHOLAR-1.

GRADE-conclusie: n.v.t.

3.3.3 *Overige overwegingen*

De enkelarmige studie-opzet van EPCORE NHL-1 zorgt voor bias, waardoor de effectiviteit van epcoritamab kan worden overschat. Daarom moeten de resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. PFS was geen uitkomstmaat in SCHOLAR-1, waardoor er op dit eindpunt geen indirecte vergelijking tussen epcoritamab en CIT gemaakt kan worden. Wanneer er een indirecte vergelijking met Pola-BR gemaakt wordt, is de PFS van epcoritamab lager (4,4 maanden) dan die van de subgroep patiënten met 3L+ R/R DLBCL die met Pola-BR zijn behandeld (6,1 maanden).³⁴

Kwaliteit van leven

Data over de kwaliteit van leven zijn moeilijk te interpreteren in een enkelarmige open-labelstudie. Gezien de beperkingen van de studieopzet kunnen de data over de kwaliteit van leven uit EPCORE NHL-1 daarom alleen als ondersteunend effectiviteitsbewijs worden meegenomen. Kwaliteit van leven was geen uitkomstmaat in SCHOLAR-1.

In EPCORE NHL-1 verbeterden de gemiddelde FACT-Lymscores van baseline tot cyclus 9, dag 1 (Tabel 4). Alle scores overschreden de ondergrens van de MCID, en de FACT-Lym S overschreed ook de bovengrens. Bij patiënten die bij wie later ziekteprogressie optrad of die de behandeling later staakten waren de gemiddelde FACT-Lymscores aan het eind van de behandeling vergelijkbaar met die bij baseline.

Gemiddelde EQ-5D-3L-indexscores en EQ-VAS-scores verbeterden ook van baseline tot cyclus 9, dag 1, waarbij de MID overschreden werd (Tabel 4). Bij patiënten die bij wie later ziekteprogressie optrad of die de behandeling later staakten waren de gemiddelde EQ-5D-3L-indexscores en EQ-VAS-scores aan het eind van de behandeling vergelijkbaar met die bij baseline.

Tabel 4. Uitkomsten betreft kwaliteit van leven in EPCORE NHL-1²⁸

Uitkomstmaat	MCID	Baselinescore, gemiddelde (SD)	Score op cyclus 9, dag 1, gemiddelde (SD)	Verandering in score, gemiddelde (SD)
N		140	45	41
FACT-Lym S	2,9-5,4	42,2 (10,0)	51,1 (6,4)	5,9 (7,6)
FACT-G	3,0-7,0	76,2 (16,9)	85,1 (15,1)	4,4 (15,2)
FACT-TOI	5,5-11,0	79,5 (19,9)	94,0 (13,8)	8,4 (15,2)
FACT-Lym TS	6,5-11,2	118,4 (25,5)	136,2 (19,4)	10,3 (20,2)
N		146	50	48
EQ-5D-3L	0,08	0,73 (0,28)	0,87 (0,17)	0,09 (0,20)
EQ-VAS	7,0	62,4 (22,6)	81,4 (15,0)	16,6 (22,8)

EQ-5D-3L, 3-level EuroQoL 5-Dimension questionnaire; EQ-VAS, EQ visual analog scale; FACT-Lym, Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; G, General; S, subschaal; TS, totaalscore; MCID, minimal clinically important difference; SD, standaarddeviatie; TOI, Trial Outcome Index

Respons

Respons wordt door het Zorginstituut niet als cruciale uitkomstmaat beschouwd, maar is wel meegenomen als primaire en secundaire uitkomstmaat in EPCORE NHL-1. Bij een mediane follow-upduur van 25,1 maanden was de door de IRC-beoordeelde ORR 63,1% (95% BI; 55,0 - 70,6), het CR-percentage 40,1% (95% BI; 32,4 - 48,2) en de mediane DOR 17,3 maanden (95% BI; 9,7 - 26,5). Van de patiënten in EPCORE NHL-1 was 38,9% voorbehandeld met CAR-T. Epcoritamab lijkt te zorgen voor een respons bij patiënten die eerder gefaald zijn op CAR-T-celtherapie.^{2, 29} Deze respons is van belang, aangezien patiënten met R/R DLBCL van wie de ziekte onder controle is meer kans hebben op een geslaagde allogene SCT³⁵⁻³⁷. Dit is mogelijk een curatieve optie voor deze patiënten.

Indirecte vergelijkingen

De registratiehouder van epcoritamab heeft een ITC uitgevoerd tussen epcoritamab en CIT. Deze ITC is niet gepubliceerd. Aangezien EPCORE NHL-1 een enkelarmige studie was, is de ITC niet verankerd. Met behulp van propensity scoring werden de studiepopulaties op elkaar afgestemd betrekking tot leeftijd, geslacht, ziekte-type, ECOG-PS-score, ziektestadium, refractaire status, en aantal voorgaande lijnen chemotherapie.

Omdat patiënten in SCHOLAR-1 studie geen voorgaande CAR-T hadden ontvangen, en dit van invloed kan zijn op de effectiviteit van de behandeling, werd voor epcoritamab voor de vergelijking met CIT van dezelfde populatie uitgegaan. Na 'harmonisatie' van de EPCORE NHL-1- en de SCHOLAR-1 populaties omvatte de ITC 29 met epcoritamab behandelde patiënten en 340 met CIT behandelde patiënten. De mediane OS was significant hoger in de gecorrigeerde epcoritamab-populatie dan in de CIT-populatie, met een HR van 0,34 (95% BI; 0,2 - 0,58). De mediane PFS kon niet worden vergeleken omdat deze data niet in SCHOLAR-1 zijn gerapporteerd. Van de totale studiepopulatie van 157 patiënten in EPCORE NHL-1 is dus maar een klein gedeelte geïncludeerd

in de ITC. Om deze reden is de ITC niet representatief voor alle patiënten die met epcoritamab behandeld kunnen worden.

Tijdens de consultatie van dit rapport heeft de registratiehouder van epcoritamab een in augustus 2024 gepubliceerde indirecte vergelijking tussen epcoritamab en CIT aangedragen³⁸. Het epcoritamabcohort uit EPCORE NHL-1 wordt indirect vergeleken met observationele data uit de Verenigde Staten. De mediane OS was niet bereikt voor epcoritamab en was 4,9 maanden (95% BI; 4,1-10,9) voor CIT, resulterend in een aangepaste hazard ratio (HR) van 0,5 (95% BI; 0,4-0,7).

ESMO-MCBS:H-criteria

De beroepsgroep (HOVON-Lymfoomwerkgroep) heeft de EPCORE NHL-1-studie beoordeeld volgens de Magnitude of Clinical Benefit Scale for Haematological Malignancies (MCBS:H) van de European Society for Medical Oncology (ESMO). Met deze schaal kunnen enkelarmige studies met alternatieve primaire eindpunten beoordeeld worden op klinisch voordeel. De ESMO-criteria voor enkelarmige studies bevatten de PFS, ORR, DOR, en kwaliteit van leven. Voor enkelarmige studies is een score van 4 het maximaal haalbare en wordt dit beschouwd als een substantieel klinisch voordeel. De werkgroep beoordeelt de EPCORE NHL-1-studie met een 4.

De ESMO-MCBS:H-criteria zijn niet geschikt voor de beoordelingen door het Zorginstituut van hemato-oncologische geneesmiddelen. De ESMO-MCBS:H-criteria zijn niet ingestoken om te fungeren als klinische relevantiegrens in de beoordelingen van het Zorginstituut. De afkapwaarden voor de effectiviteit van de ESMO-MCBS:H-criteria zijn namelijk niet gestoeld op het wel of niet behalen een bepaald klinisch relevant effect. De effectiviteitsgrens bij de ESMO-MCBS is er met name op gericht om de kans op een vals-negatief advies te minimaliseren⁴⁰. Daarnaast is er sprake van afkapwaardes die gebaseerd zijn op de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval. Hierdoor wordt bij een kleiner effect al voldaan aan deze 'grens'. Deze aanpak wijkt af van de methodiek van het Zorginstituut, waarbij naar de puntschatter wordt gekeken. De puntschatter is de beste benadering van het werkelijke effect. Het Zorginstituut beoordeelt de onzekerheid van het effect, weergegeven door het 95%-betrouwbaarheidsinterval, apart middels het GRADE-criterium imprecisie.

Zoals beschreven in 1.3.2 hanteert het Zorginstituut bij de beoordeling van oncologische geneesmiddelen in het algemeen de cruciale uitkomsten overleving, kwaliteit van leven, en (stakers t.g.v.) ernstige bijwerkingen. Per uitkomst worden de relevante uitkomstmaten benoemd. Per uitkomstmaat wordt vervolgens de klinische relevantiegrens vastgesteld. Voor dit laatste worden gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde grenzen als belangrijke input gebruikt. Conform de voorgaande beoordelingen van hemato-oncologische geneesmiddelen zoals teclistamab (2024) zijn nog altijd de PASKWIL-criteria met betrekking tot de effecten op OS en PFS leidend en niet de ESMO-MCBS:H criteria³⁹.

3.4 Ongunstige effecten

3.4.1 *Bijwerkingenprofiel*

De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) van behandeling met epcoritamab waren CRS, moeheid, neutropenie, injectieplaatsreacties, skeletspierstelselpijn, buikpijn, pyrexie, misselijkheid, en diarree. De meest voorkomende ernstige bijwerking ($\geq 10\%$) was CRS (31%). Zeven patiënten (4,2%) ondervonden een fatale bijwerking (pneumonie bij 3 (1,8%) patiënten, virale infecties bij 3 (1,8%) patiënten, en ICANS bij 1 (0,6%) patiënt).

Veiligheid was geen uitkomstmaat in SCHOLAR-1³³. Zoals beschreven in paragraaf 1.2.4 is er geen palliatieve CIT-behandeling geregistreerd voor R/R DLBCL, maar is er in Nederland veel ervaring opgedaan met R-PECC. Aangezien er weinig onderzoek is gedaan naar behandeling met R-PECC, en de effectiviteit en veiligheid van R-PECC en BR vergelijkbaar zijn, worden in dit rapport de ongunstige effecten van BR beschreven, afkomstig uit de GO29365-studie tussen Pola-BR en BR¹⁶.

Een overzicht van de meest voorkomende en ernstige bijwerkingen die voorkwamen bij behandeling met epcoritamab of BR zijn weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5. Bijwerkingen van epcoritamab vergeleken met BR bij patiënten met R/R DLBCL

	epcoritamab ¹	BR ⁴¹
Meest voorkomend (≥10% van de patiënten)	Virale infectie, pneumonie, neutropenie, anemie, trombocytopenie, cytokine release syndroom, afgenomen eetlust, hoofdpijn, hartritmestoornissen, buikpijn, misselijkheid, diarree, braken, skeletspierstelselpijn, moeheid, injectieplaatsreacties, pyrexie, oedeem	Neutropenie, anemie, trombocytopenie, diarree, vermoeidheid, koorts, misselijkheid, verminderde eetlust, obstipatie, psychiatrische stoornissen, braken, perifere sensoriele neuropathie, hoest, leukopenie, pruritus, abdominale pijn, pneumonie, febrile neutropenie, asthenie, verhoogde bloedcreatinine, vermindering witte bloedcellen, rugpijn, pleurale effusie, uitslag, hoge bloeddruk, atriumfibrilleren
Ernstig (≥graad 3 bij ≥1% van de patiënten)	Neutropenie, anemie, virale infectie, pneumonie, bovenste luchtweginfectie, sepsis, cellulitis, trombocytopenie, lymfopenie, febrile neutropenie, cytokine release syndroom, hypofosfatemie, tumorlysisyndroom, hartritmestoornissen, pleurale effusie, buikpijn, misselijkheid, skeletspierstelselpijn, moeheid, oedeem, verhoogd aspartaat-aminotransferase	Neutropenie, trombocytopenie, anemie, febrile neutropenie, diarree, constipatie, moeheid

3.4.2 *Incidentie interventiegerelateerde graad ≥3 ongunstige effecten Epcoritamab (EPCORE NHL-1)²⁷*

Bij 42 van de 157 (26,8%) patiënten die behandeld werden met epcoritamab kwam een interventiegerelateerd ongunstig effect van graad ≥3 voor. De meest voorkomende interventiegerelateerde ongunstige effecten waren CRS (49,7%), reacties op de injectieplaats (19,7%), en neutropenie (17,8%). De meeste interventiegerelateerde ongunstige effecten kwamen voor in de eerste 12 weken (cycli 1-3) van de behandeling.

Negen patiënten (5,7%) overleden door een ongunstig effect. Hiervan werd één (0,6%) ongunstig effect (ICANS) beoordeeld als interventiegerelateerd, hoewel hier sprake was van meerdere gelijktijdige factoren die van invloed konden zijn.

BR (GO29365)^{42, 19}

Bij 28 (71,8%) patiënten die behandeld werden met BR kwamen interventiegerelateerde ongunstige effecten van graad ≥3 voor. Van de 39 patiënten die met BR werden behandeld overleden er 11 (28,2%), waarvan één (2,6%) fataal ongunstig effect interventiegerelateerd was (septische shock).

GRADE-conclusie: Het effect van epcoritamab ten opzichte van CIT (BR) op het aantal interventiegerelateerde graad ≥3 ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Het bewijs is van zeer lage kwaliteit wegens het hoge risico op bias van de naïeve indirecte vergelijking.

3.4.3 *Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten Epcoritamab (EPCORE NHL-1)²⁷*

Van de 157 patiënten die met epcoritamab werden behandeld stakten 12 patiënten (7,6%) de behandeling wegens ongunstige effecten; drie patiënten (1,9%) stakten wegens interventiegerelateerde ongunstige effecten. Het ging hier om verergering van chronische

lymfatische ontsteking met pontine perivasculaire verbetering reagerend op steroïden, CRS, en ICANS (elk één patiënt).

BR (GO29365)^{42, 19}

Van de patiënten die behandeld werden met BR stakten 6 (15,4%) de behandeling wegens een ongunstig effect.

GRADE-conclusie: Het effect van epcoritamab ten opzichte van CIT (BR) op het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Het bewijs is van zeer lage kwaliteit wegens het hoge risico op bias van de naïeve indirecte vergelijking.

3.4.4 Overige overwegingen

CRS is een belangrijke bijwerking van epcoritamab. De meeste CRS-events kwamen voor na de eerste volle dosis op dag 15 van cyclus 1 met een mediaan moment van aanvang van 0,8 dagen (20 uur). Eén patiënt stakte de behandeling met epcoritamab wegens CRS. CRS verdween bij 77 van de 78 patiënten (98,7%). De beroepsgroep (HOVON-Lymfoomwerkgroep) geeft aan dat CRS van lage graad een gebruikelijke en te verwachten complicatie is die met alle huidige kennis en ter zake specifieke werkervaring goed te behandelen is.

Beperkingen van de veiligheidsdata zijn dat deze gebaseerd zijn op niet-gerandomiseerde gegevens met een beperkte steekproefgrootte en follow-upduur. De nog lopende gerandomiseerde GCT3013-05-studie zal meer veiligheidsdata verschaffen.

3.5 Ervaring

De ervaring met epcoritamab en CIT is weergegeven in Tabel 6. Epcoritamab is in 2023 conditioneel toegelaten tot de Europese markt. Met epcoritamab is daarom nog beperkte ervaring. CIT wordt in Nederland frequent toegepast voor de behandeling van R/R DLBCL, hoewel de specifieke CIT's niet geregistreerd zijn voor deze indicatie. De ervaring met CIT is ruim.

Tabel 6. Ervaring met epcoritamab vergeleken met CIT

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

3.6 Toepasbaarheid

Uitbreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC van epcoritamab¹. Er is geen specifiek CIT-regime geregistreerd voor de behandeling van R/R DLBCL. Er is daarom ook geen specifieke informatie bekend over de toepasbaarheid van CIT bij R/R DLBCL.

3.6.1 Interacties

De tijdelijke toename van bepaalde pro-inflammatoire cytokinen door epcoritamab kan de activiteit van het enzym CYP450 remmen. Therapeutische monitoring moet worden overwogen bij initiatie van behandeling met epcoritamab bij patiënten die worden behandeld met CYP450-substraten met een nauwe therapeutische breedte.

3.6.2 *Waarschuwingen en voorzorgen*

Cytokine release syndrome (CRS)

CRS, dat levensbedreigend of fataal kan zijn, is opgetreden bij patiënten die epcoritamab ontvingen. De meest voorkomende tekenen en symptomen van CRS zijn pyrexie, hypotensie, en hypoxie. Andere tekenen en symptomen van CRS bij meer dan twee patiënten waren onder andere koude rillingen, tachycardie, hoofdpijn en dyspneu. De meeste voorvallen van CRS traden op in cyclus 1 en hingen samen met de eerste volledige dosis epcoritamab. Om het risico op CRS te verminderen moeten profylactisch corticosteroiden toegediend worden, en moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van CRS na toediening van epcoritamab.

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

Er is ICANS, waaronder een fataal voorval, opgetreden bij patiënten die epcoritamab ontvingen. ICANS kan zich uiten als afasie, een veranderd bewustzijnsniveau, verminderd cognitief functioneren, motorische zwakte, insulten, en hersenoedeem. De meeste gevallen van ICANS traden op binnen cyclus 1 van de behandeling met epcoritamab, maar er waren ook gevallen die later begonnen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ICANS na toediening van epcoritamab.

Ernstige infecties

De behandeling met epcoritamab kan leiden tot een verhoogd risico op infecties. De toediening van epcoritamab moet worden vermeden bij patiënten met klinisch significante actieve systemische infecties. Waar nodig moeten profylactisch antimicrobiële middelen worden toegediend voorafgaand aan en tijdens behandeling met epcoritamab. In geval van febriele neutropenie moeten patiënten worden beoordeeld op infecties en worden behandeld met antibiotica, vocht, en overige ondersteunende zorg.

Tumorlyssyndroom (TLS)

TLS is gemeld bij patiënten die epcoritamab kregen. Voor patiënten met een verhoogd risico op TLS wordt vochttoediening en profylactische behandeling met een urinezuurverlagend middel aanbevolen. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van TLS, vooral patiënten met een hoge tumorlast of snel proliferatieve tumoren en patiënten met een verminderde nierfunctie. Patiënten moeten worden gemonitord op bloedchemie en afwijkingen moeten onmiddellijk worden behandeld.

Tumoropvlamming

Tumoropvlamming is gemeld bij patiënten die werden behandeld met epcoritamab. Manifestaties kunnen gelokaliseerde pijn en zwelling zijn. In overeenstemming met het werkingsmechanisme van epcoritamab is tumoropvlamming waarschijnlijk het gevolg van de instroom van T-cellen in tumorplaatsen na toediening van epcoritamab. Er zijn geen specifieke risicofactoren voor tumoropvlamming geïdentificeerd. Er is echter een verhoogd risico op complicaties en morbiditeit als gevolg van een massa-effect secundair aan tumoropvlamming bij patiënten met omvangrijke tumoren die zich dicht bij de luchtwegen en/of een vitaal orgaan bevinden. Patiënten die met epcoritamab worden behandeld, moeten worden gecontroleerd en geëvalueerd op tumoropvlamming op kritieke anatomische plaatsen.

CD20-negatieve ziekte

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met CD20-negatieve DLBCL die met epcoritamab werden behandeld. Het is mogelijk dat patiënten met CD20-negatieve DLBCL minder baat hebben in vergelijking met patiënten met CD20-positieve DLBCL. De mogelijke risico's en voordelen van de behandeling van patiënten met CD20-negatieve DLBCL met epcoritamab moeten worden overwogen.

Immunisatie

Tijdens de behandeling met epcoritamab mogen er geen levende of levend verzwakte vaccins worden toegediend.

3.6.3 Vruchtbaarheid, zwangerschap, en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende ten minste 4 maanden na de behandeling met epcoritamab.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling met epcoritamab en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis.

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek uitgevoerd met epcoritamab. Het effect van epcoritamab op de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen is niet bekend.

3.6.4 Conclusie toepasbaarheid

Er worden geen specifieke groepen worden uitgesloten voor behandeling met epcoritamab. Behandeling met epcoritamab dient gepaard te gaan met medische begeleiding om het risico op specifieke bijwerkingen te voorkomen.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van epcoritamab en BR is weergegeven in Tabel 7. Epcoritamab wordt subcutaan toegediend, terwijl BR een intraveneuze behandeling is. Subcutane toediening kan zorgen voor een groter gebruiksgemak ten opzichte van intraveneuze toediening.

Tabel 7. Gebruiksgemak van epcoritamab vergeleken met BR

	epcoritamab	BR
Toedieningswijze	Subcutaan	Intraveneus
Toedieningsfrequentie	Eerste drie cycli van 28 dagen: wekelijks Volgende 5 cycli van 28 dagen: eens per 2 weken Vanaf de tiende cyclus: eens per 28 dagen Behandeling tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit	6 cycli van 21 dagen Bendamustine: op dag 1 en 2 van elke cyclus Rituximab: op dag 1 van elke cyclus

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

4.1.1 Aandoening

DLBCL is de meest voorkomende vorm (30 – 40%) van non-Hodgkinlymfoom ('lymfklierkanker'). Hoewel het merendeel van de patiënten geneest, is 10-15% van de DLBCL-patiënten refractair en zal 20-30% recidiveren. Voor patiënten met R/R DLBCL die niet in aanmerking komen voor autologe SCT (of recidiveren na autologe SCT) is de mediane overleving 6 - 12 maanden en de kwaliteit van leven laag. Momenteel wordt Pola-BR vergoed bij R/R DLBCL-patiënten die niet in aanmerking komen voor SCT. Epcoritamab is voorwaardelijk geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met R/R DLBCL na twee of meer lijnen systemische therapie. De registratiehouder claimt voor epcoritamab een meerwaarde ten opzichte van CIT.

4.1.2 Vergelijkende behandeling

In eerdere beoordelingen bij R/R DLBCL werd Pola-BR gebruikt als vergelijkende behandeling. De beroepsgroep (HOVON-Lymfoomwerkgroep) heeft echter aangegeven dat Pola-BR nog amper in 3L+ wordt toegepast. Volgens de beroepsgroep (HOVON-Lymfoomwerkgroep) is de overleving bij Pola-BR in de praktijk korter dan in de registratiestudie. Mede gezien de te verwachten toxiciteit en chemorefractaire ziekte bij een groot deel van de patiënten is Pola-BR nu niet meer de gebruikelijke behandeling voor patiënten die niet voor CAR-T-celtherapie in aanmerking komen. Epcoritamab wordt om deze redenen in dit rapport alleen vergeleken met CIT.

4.1.3 Geïnccludeerde studies

De effectiviteit en veiligheid van epcoritamab zijn onderzocht in EPCORE NHL-1, een fase I/II, enkelarmige, multicenter, open-label dosisescalatie- en extensiestudie. Er werden 157 patiënten geïnccludeerd van ≥ 18 jaar met R/R DLBCL of een andere agressieve vorm van non-Hodgkinlymfoom na tenminste 2 systemische behandelingen en een ECOG-PS-score van 0 - 2. Ook kwamen patiënten niet in aanmerking voor of waren ze gefaald op eerdere autologe SCT. Omdat er geen directe vergelijking tussen epcoritamab of CIT is uitgevoerd, is in dit rapport een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen EPCORE NHL-1 en SCHOLAR-1. SCHOLAR-1 is een retrospectieve studie met 636 patiënten uit twee internationale RCT's en twee Amerikaanse registers en wordt door de beroepsgroep (HOVON-Lymfoomwerkgroep) gezien als benchmark voor de effectiviteit van CIT bij R/R DLBCL. De registratiehouder heeft een ITC uitgevoerd tussen epcoritamab en CIT, maar deze is niet gepubliceerd. Het Zorginstituut neemt niet-gepubliceerde data alleen mee als aanvullend bewijs. Om deze reden is de ITC niet beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode.

De populaties in de geïnccludeerde studies verschillen van elkaar. In EPCORE NHL-1 zijn alleen patiënten geïnccludeerd die tenminste twee eerdere lijnen behandeling hebben gekregen. In SCHOLAR-1 zijn ook patiënten geïnccludeerd die maar één eerdere behandelling hebben gehad. Patiënten in SCHOLAR-1 hebben geen voorgaande CAR-T-celtherapie ontvangen, terwijl 38,9% van de patiënten in EPCORE NHL-1 wel eerder met CAR-T is behandeld. Over het algemeen heeft de populatie in EPCORE NHL-1 een slechtere prognose dan die in SCHOLAR-1.

4.1.4 Gunstige en ongunstige effecten

De mediane OS bij met epcoritamab behandelde patiënten was 18,5 maanden (95% BI; 11,7 - 27,7) bij een mediane follow-upduur van 25,1 maanden. De mediane OS bij CIT was 6,3 maanden (95% BI; 5,9 - 7,0). De mediane PFS was 4,4 maanden (95% BI; 3,0-8,8) bij epcoritamab, en is niet gerapporteerd in SCHOLAR-1. De kwaliteit van bewijs is zeer laag wegens het hoge risico op bias van de indirecte vergelijking. Ook verschillen de studiepopulaties (aanzienlijk) van elkaar. Om deze redenen is het effect van epcoritamab ten opzichte van CIT op de gunstige en ongunstige effecten zeer onzeker. Er is geen uitspraak te doen over het verschil in effect op de kwaliteit van leven tussen epcoritamab en CIT.

In de door de registratiehouder uitgevoerde ITC is gecorrigeerd voor de verschillen in studiepopulaties tussen EPCORE NHL-1 en SCHOLAR-1. In deze vergelijking zijn alleen patiënten meegenomen die niet eerder met CAR-T zijn behandeld. In de ITC is daardoor maar een klein aantal patiënten (n=29) uit EPCORE NHL-1 geïncludeerd en is er sprake van heterogeniteit tussen de studies en patiëntenpopulaties. De ITC is om deze redenen niet representatief voor alle patiënten die met epcoritamab behandeld kunnen worden.

CRS is een belangrijke bijwerking van epcoritamab. De beroepsgroep (HOVON-Lymfoomwerkgroep) geeft aan dat CRS van lage graad een gebruikelijke en te verwachten complicatie is die met alle huidige kennis en ter zake specifieke werkervaring goed te behandelen is.

4.1.5 *Unmet medical need*

Aangezien Pola-BR nog nauwelijks in 3L+ wordt ingezet, erkent het Zorginstituut het standpunt van de beroepsgroep (HOVON-Lymfoomwerkgroep) dat er een unmet medical need bestaat voor patiënten met 3L+ R/R DLBCL die recidiveren na of niet in aanmerking komen voor CAR-T-celtherapie. Waar CAR-T aangrijpt op CD19, grijpt epcoritamab aan op CD20. Daardoor kan epcoritamab dus nog na falen op CAR-T-celtherapie worden ingezet. Epcoritamab laat in EPCORE NHL-1 ook een respons zien bij patiënten die eerder behandeld zijn met CAR-T-celtherapie. Patiënten van wie de ziekte onder controle is, hebben meer kans op een geslaagde allogene SCT. De beroepsgroep ziet daarom een indicatie voor epcoritamab als bridge naar allogene SCT, wat een laatste curatieve optie kan zijn voor deze anders uitbehandelde patiënten.

4.1.6 *Weging van bewijs*

De EMA heeft epcoritamab voorwaardelijk geregistreerd als monotherapie voor de voorliggende indicatie². Deze registratie berust op de uitkomsten van de EPCORE NHL-1-studie bij 157 patiënten van ≥ 18 jaar met o.a. R/R DLBCL. Epcoritamab is daarbij niet vergeleken met CIT. In het vergoedingsdossier zijn epcoritamab en CIT daarom indirect vergeleken. De uitkomst is niet gepubliceerd. In dit rapport is daarom een naïeve indirecte vergelijking van epcoritamab en CIT gemaakt aan de hand van de uitkomsten van de EPCORE NHL-1- en SCHOLAR-1-studies. De populaties in deze studies verschillen aanzienlijk qua aard, ernst en ziekteprogressie. Een naïeve indirecte vergelijking van de uitkomsten van de EPCORE NHL-1- en SCHOLAR-1-studies levert echter al op zich bewijs op van zeer lage kwaliteit voor het effect op de cruciale uitkomstmaten OS en PFS. Dit is voor de eindbeoordeling een belangrijke overweging omdat hoe lager de kwaliteit van bewijs is, hoe overtuigender de overige argumenten moeten zijn om toch te kunnen vaststellen dat het geneesmiddel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk (SWP).³

Van de 157 patiënten in de EPCORE NHL-1-studie met epcoritamab voldeden slechts 29 qua achtergrond voldoende aan de voorwaarden om de uitkomst van hun behandeling op OS (indirect) te kunnen vergelijken met de OS-uitkomst van 340 met CIT behandelde patiënten met R/R DLBCL in de SCHOLAR-1-studie⁴. De mediane OS bij met epcoritamab behandelde patiënten was 18,5 maanden (95% BI; 11,7-27,7) bij een follow-up van 25,1 maanden. Bij CIT was dit 6,3 maanden (95% BI; 5,9-7,0), waarbij 28% nog in leven was na 1 jaar en 20% na 2 jaar. Hoewel het verschil in OS met 12,2 maanden numeriek hoog en klinisch relevant is, is door de zeer lage kwaliteit van het bewijs dit effect in de praktijk zeer onzeker. Het Zorginstituut overweegt hierbij nadrukkelijk dat de uitkomst van deze vergelijking niet van toepassing is op de overige 128 met monotherapie epcoritamab behandelde patiënten. Vanwege de zeer lage kwaliteit van het bewijs voor OS, heeft het Zorginstituut ook het effect op PFS en kwaliteit van leven in deze beoordeling betrokken.

² Zie Samenvatting van de Productkenmerken, p. 49 -50. De registratie is voorwaardelijk in afwachting van de uitkomsten van een gerandomiseerde fase III-studie (GCT3013-05) met ~480 patiënten met R/R DLBCL

³ Zie 'Module Beoordeling SWP voor tumoragnostische middelen en voor andere oncologische middelen die uitsluitend in enkelarmige studies zijn onderzocht' (april 2023; p. 8) via www.zorginstituut.nl

⁴ Na 'harmonisatie' van de EPCORE NHL-1 en SCHOLAR-1 populatie met het oog op de naïeve indirecte vergelijking omvatte deze 29 met epcoritamab behandelde patiënten en 340 met CIT behandelde patiënten.

In de EPCORE NHL-1-studie met epcoritamab was de mediane PFS 4,4 maanden (95% BI; 3,0-8,8). Voor CIT zijn geen PFS-data beschikbaar. Het is daardoor niet vast te stellen of dit PFS-effect klinisch relevant is. Om dit klinisch te kunnen duiden, is het PFS-effect van epcoritamab daarom vergeleken met PFS-effecten van vergelijkbare, eerder door het Zorginstituut voor R/R DLBCL beoordeelde geneesmiddelen. Hoewel een wetenschappelijk zuivere vergelijking ook hierbij niet mogelijk is door verschillen in studiepopulatie en inzet van het geneesmiddel in de onderliggende enkelarmige studies⁵, zijn onderlinge verschillen in PFS-effect wel kwalitatief te beoordelen. De mediane PFS van epcoritamab is korter dan de mediane PFS van 4,9 maanden van loncastuximab tesarine en glofitamab. De mediane PFS van tafasitamab in combinatie met lenalidomide (TAFAL-LEN) was 11,6 maanden bij inzet na de 2^e lijn en 7,6 maanden bij inzet na de 3^e lijn. Voor Pola-BR – *de vergelijkende behandeling bij de beoordelingen van TAFAL-LEN, loncastuximab tesarine en glofitamab*⁶ – was de mediane PFS 9,5 maanden⁷. Van alle met epcoritamab vergelijkbare geneesmiddelen, die het Zorginstituut sinds 2020 beoordeeld heeft voor de behandeling van R/R DLBCL, heeft epcoritamab het minste effect op PFS.

Omdat de effecten op kwaliteit van leven, die verkregen zijn in enkelarmige open-labelstudies, op zich al moeilijk te interpreteren zijn, heeft het Zorginstituut geen kwalitatieve beoordeling van de onderlinge verschillen in effect op kwaliteit van leven van deze geneesmiddelen meer uitgevoerd.

Het Zorginstituut heeft in de voorliggende beoordeling naast de uitkomsten van de naïeve indirecte vergelijking van epcoritamab en CIT tenslotte ook nadrukkelijk de consultatiereactie van de beroepsgroep betrokken, dat de OS van R/R DLBCL-patiënten bij gebruik van Pola-BR in de praktijk (aanzienlijk) slechter is dan in de registratiestudie op grond waarvan het Zorginstituut in 2020 vaststelde dat Pola-BR voldeed aan SWP. Pola-BR wordt door de beroepsgroep nog amper toegepast bij de behandeling van R/R DLBCL. Dit heeft de twijfel van het Zorginstituut vergroot of een in een enkelarmige studie waargenomen effect op OS 'in real life' voldoende robuust reproduceerbaar is. Pola-BR was immers op grond van een mediane PFS van 9,5 maanden en een mediane OS van 12,4 maanden in een enkelarmige studie tot het basispakket toegelaten¹⁹. Hoewel de mediane OS van 18,5 maanden voor epcoritamab in een eveneens enkelarmige studie aanzienlijk langer was, is dit bewijs van zeer lage kwaliteit voor het OS-effect en is dit effect daardoor in de praktijk zeer onzeker. Met 4,4 maanden was de mediane PFS van epcoritamab aanzienlijk korter dan alle andere met epcoritamab vergelijkbare geneesmiddelen, die het Zorginstituut tot nu toe voor R/R DLBCL beoordeeld heeft. Nu uit recent gepubliceerd onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek is gebleken dat veel oncolytica die tussen 1995 en 2020 zijn goedgekeurd door de EMA in de klinische praktijk vaak geen duidelijke bewezen toegevoegde waarde hebben wat betreft OS, is dit in de context van de consultatiereactie van de beroepsgroep voor het Zorginstituut een belangrijke overweging bij de voorliggende beoordeling⁴³. Zeker, omdat dit met name gold voor oncolytica (zoals epcoritamab) die op grond van resultaten uit open-label, enkelarmige studies na markttoelating via voorwaardelijke of speciale 'snelle' toelatingsprocedures werden vergoed. In dit kader overweegt het Zorginstituut tenslotte dat op afzienbare termijn meer bewijs en bewijs van hoogstwaarschijnlijk hogere kwaliteit beschikbaar komt uit de lopende direct vergelijkende fase III-studie (GCT3013-05) tussen epcoritamab en CIT.

4.1.7 Aankomend bewijs

Hoewel de populatie patiënten met 3L+ R/R DLBCL relatief klein is, loopt er momenteel een direct vergelijkende fase III-studie (GCT3013-05) tussen epcoritamab en R-GemOx of BR bij patiënten met R/R DLBCL en HGBL. Ofschoon de studiepopulatie van GCT3013-05 zich niet beperkt tot patiënten met 3L+ R/R DLBCL beschouwt de EMA de resultaten van deze studie als relevant voor validatie van de inzet van epcoritamab monotherapie bij patiënten met R/R DLBCL na twee of

⁵ Door de enkelarmige studie-opzet zijn tijdsafhankelijke eindpunten als OS en PFS niet betrouwbaar te beoordelen.

⁶ Zie p. 14 voor uitleg waarom epcoritamab niet meer met Pola-BR maar met CIT vergeleken is.

⁷ Ook bij indirecte vergelijking van epcoritamab en Pola-BR bij dezelfde populaties (patiënten met 3L+ R/R DLBCL) is de PFS van epcoritamab lager (4,4 maanden) dan de PFS van Pola-BR (6,1 maanden).

DEFINITIEF | APRIL 2025 | Farmacotherapeutisch rapport epcoritamab (Tepkinly®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidief/refractair grootcellig B-celmyeloom (R/R DLBCL) die tenminste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen 2024028682

meer lijnen systemische therapie.⁸ Bij de beoordelingen van glofitamab en loncastuximab tesirine bij 3L+ R/R DLBCL heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat beide middelen ook niet voldoen aan de SWP. Ook bij deze middelen is dit besluit genomen in afwachting van de resultaten van de lopende direct vergelijkende fase III-studies met patiënten met 2L+ R/R DLBCL. Loncastuximab tesirine in combinatie met rituximab (Lonca-R) wordt in de LOTIS-5 fase III-studie direct vergeleken met R-GemOx bij 350 patiënten met 2L+ R/R DLBCL⁴⁴. In de STARGLO fase III-studie is glofitamab in combinatie met GemOx direct vergeleken met R-GemOX bij 274 patiënten met R/R DLBCL die ten minste één eerdere lijn therapie hebben gehad en niet in aanmerking komen voor autologe SCT, of die ten minste twee eerdere lijnen therapie hebben gehad⁴⁵.

De lopende fase III-studies bevestigen dat direct vergelijkend onderzoek mogelijk is bij patiënten met R/R DLBCL, en dat op termijn meer bewijs en bewijs van hoogstwaarschijnlijk hogere kwaliteit beschikbaar komt voor de effectiviteit van epcoritamab. Daarmee kan waarschijnlijk wel met voldoende vertrouwen, wetenschappelijk verantwoord worden vastgesteld of epcoritamab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

4.2 Eindconclusie

Alles tezamen genomen voldoet epcoritamab niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met R/R DLBCL die tenminste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen.

⁸ Zie Samenvatting van Productkenmerken (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepinkly-epar-product-information_en.pdf), p. 55: *'In order to confirm the safety and efficacy of epcoritamab in the treatment of R/R DLBCL after two or more lines of systemic therapy, the primary (including final OS analysis) and final CSR for study GCT3013-05 should be submitted.'*
DEFINITIEF | APRIL 2025 | Farmacotherapeutisch rapport epcoritamab (Tepkinly®) bij de behandeling van volwassen patiënten met recidief/refractair grootcellig B-celmyeloom (R/R DLBCL) die tenminste twee eerdere systemische behandelingen hebben gekregen 2024028682

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

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

5.2 Nieuw advies

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

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juli 2024 met de volgende zoektermen:

(Diffuse large B-cell lymphoma) AND (relapsed OR refractory) AND (Tepkinly OR epcoritamab)

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
EPCORE NHL-1 ^{27, 28}	Enkelarmige, multicenter, open-label fase I/II dosisescalatie- en extensiestudie Mediane follow-upduur: 10,7 maanden; 25,5 maanden (niet gepubliceerd)	157 patiënten	Patiënten ≥ 18 jaar met R/R DLBCL of een andere agressieve vorm van non-Hodgkinlymfoom met ECOG-PS 0-2 na ≥2 systemische chemotherapieregimes die niet in aanmerking komen voor autologe SCT (niet geschikt voor autologe SCT of recidief na autologe SCT)	Interventie: epcoritamab	Primair: ORR Secundair: DOR, CR	Het betreft een fase 2, open-label studie, waardoor er een risico is op bias. Effectiviteit kan overschat worden in zo'n studie-ontwerp. ²
SCHOLAR-1 ³³	Retrospectieve studie met data uit twee internationale fase III RCT's (Lymphoma Academic Research Organization-CORAL en Canadian Cancer Trials Group LY.12) en twee Amerikaanse registers (MDACC en de Molecular Epidemiology Resource van IA/MC).	636 patiënten	Patiënten met R/R DLBCL, waaronder PMBCL en tFL. Patiënten dienden behandeld te zijn met rituximab en een anthracycline.	CORAL Salvagetherapie met R-ICE of R-DHAP, indien mogelijk gevolgd door autologe SCT met of zonder onderhoudstherapie met rituximab LY.12 Salvagetherapie met GDP of DHAP, indien mogelijk gevolgd door autologe SCT met of zonder onderhoudstherapie met rituximab MDACC	Respons en OS	SCHOLAR-1 kent wegens het gebruik van retrospectieve data en studies met verschillende patiëntenpopulaties en studieontwerpen een risico op bias.

Tweede salvagetherapie na falen op platinumbevattende salvagetherapie

IA/MC

Primaire en daarop volgende behandelingen worden prospectief gedocumenteerd

CORAL, Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma; CR, complete respons; DHAP, dexamethason, hoge dosis cytarabine, cisplatine; DOR, duur van respons; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GDP, gemcitabine, dexamethason, cisplatine; IA/MC, University of Iowa/Mayo Clinic Lymphoma Specialized Program of Research Excellence; MDACC, MD Anderson Cancer Center; OR, algehele respons; ORR, algeheel responspercentage; OS, algehele overleving; PMBCL, primair mediastinaal B-cellymfoom; RCT, gerandomiseerd vergelijkend onderzoek; R-DHAP, rituximab, dexamethason, hoge dosis cytarabine, cisplatine; R-ICE, rituximab, ifosfamide, caboplatine, etoposide; R/R DLBCL, recidiverend/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom; SCT, stamceltransplantatie; tFL, getransformeerd folliculair lymfoom

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Hutchings 2021 ⁴⁶	Dosisescalatie van EPCORE NHL-1
Izutsu 2023 ⁴⁷	Publicatie van EPCORE NHL-3, een studie met alleen Japanse patiënten

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ¹	2024	Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) epcoritamab
EMA ²	2023	European Public Assessment Report (EPAR) epcoritamab
HOVON Lymfoom werkgroep ³	2021	Richtlijn Diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom (DLBCL)

Bijlage 5: Baselinetabel

Variabele	Epcoritamab (EPCORE NHL-1) ²⁷ N = 157	CIT (SCHOLAR-1) ³³ N = 636
Leeftijd, mediaan (range)	64 (20-83)	55 (19-81)
Mannelijke sekse, n (%)	94 (59,9)	407 (64,0)
ECOG-PS-score		
0-1, n (%)	152 (96,8)	464 (73,0)
2, n (%)	5 (3,2)	-
2-4, n (%)	-	89 (14,0)
Missend, n (%)	-	83 (13,1)
Ann Arbor-stadium III en IV	118 (75,2)	-
IPI-score >2, n (%)	82 (52,2)	210 (33,0)
Aantal eerdere lijnen		
1, n (%)	0 (0,0)	(28,0)
≥2, n (%)	157 (100,0)	312 (49,1)
Eerdere autologe stamceltransplantatie, n (%)	31 (19,7)	140 (22,0)
Eerdere CAR-T-celtherapie, n (%)	61 (38,9)	-

CAR, chimere antigeenreceptor; CIT, chemo-immunotherapie; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IPI, international prognostic index; Pola-BR, polatuzumab vedotin bendamustine rituximab

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

Newcastle Ottawa Scale for cohort studies

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

EPCORE NHL-1²⁷

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

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

COMPARABILITY

1) Comparability of Cohorts on the Basis of the Design or Analysis

A maximum of 2 stars can be allotted in this category. Either exposed and non-exposed individuals must be matched in the design and/or confounders must be adjusted for in the analysis. Statements of no differences between groups or that differences were not statistically significant are not sufficient for establishing comparability. Note: If the relative risk for the exposure of interest is adjusted for the confounders listed, then the groups will be considered to be comparable on each variable used in the adjustment. There may be multiple ratings for this item for different categories of exposure (e.g. ever vs. never, current vs. previous or never)

a) Study controls for _____ (Select the most important factor) *

b) Study controls for any additional factor *

(This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor)

OUTCOME

1) Assessment of outcome

a) Independent blind assessment *

b) Record linkage *

c) Self report

e) No description

2) Was follow up long enough for outcomes to occur?

An acceptable length of time should be decided before quality assessment begins (e.g. 5 yrs. for exposure to breast implants)

a) Yes *

b) No (minimum of 12 months required)

3) Adequacy of follow up of cohorts

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

a) Complete follow up – all subject accounted for *

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

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

SCHOLAR-1³³

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

SELECTION

1) Representativeness of the exposed cohort

Item is assessing the representativeness of exposed individuals in the community, not the representativeness of the sample from some general population. For example, subjects derived from groups likely to contain middle class, better educated, health oriented women are likely to be representative of postmenopausal estrogen users while they are not representative of all women (e.g. members of a health maintenance organisation (HMO) will be a representative sample of estrogen users. While the HMO may have an under-representation of ethnic groups, the poor, and poorly educated, these excluded groups are not the predominant users of estrogen).

- a) Truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) Somewhat representative of the average 3L+ R/R DLBCL patient in the community *
- c) Selected group of users eg nurses, volunteers
- d) No description of the derivation of the cohort

~~2) Selection of the non-exposed cohort~~

- ~~a) Drawn from the same community as the exposed cohort *~~
- ~~b) Drawn from a different source~~
- ~~c) No description of the derivation of the non-exposed cohort~~

3) Ascertainment of exposure

- a) Secure record (e.g. surgical records) *
- b) Structured interview *
- c) Written self report
- d) No description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) Yes *

<p>Answer options: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.</p>
<p>b) No</p>
<p>COMPARABILITY</p>
<p>4) Comparability of Cohorts on the Basis of the Design or Analysis</p> <p>A maximum of 2 stars can be allotted in this category. Either exposed and non-exposed individuals must be matched in the design and/or confounders must be adjusted for in the analysis. Statements of no differences between groups or that differences were not statistically significant are not sufficient for establishing comparability. Note: If the relative risk for the exposure of interest is adjusted for the confounders listed, then the groups will be considered to be comparable on each variable used in the adjustment. There may be multiple ratings for this item for different categories of exposure (e.g. ever vs. never, current vs. previous or never)</p> <p>a) Study controls for _____ (Select the most important factor) * b) Study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor)</p>
<p>OUTCOME</p>
<p>1) Assessment of outcome</p> <p>a) Independent blind assessment * b) Record linkage * c) Self report e) No description</p>
<p>5) Was follow up long enough for outcomes to occur?</p> <p>An acceptable length of time should be decided before quality assessment begins (e.g. 5 yrs. for exposure to breast implants)</p> <p>a) Yes * b) No (minimum of 12 months required)</p>
<p>6) Adequacy of follow up of cohorts</p> <p>This item assesses the follow-up of the exposed and non-exposed cohorts to ensure that losses are not related to either the exposure or the outcome.</p>

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

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

Bijlage 7: GRADE-bewijsprofiel

Indirecte vergelijking epcoritamab versus CIT bij 3L+ R/R DLBCL

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

Algehele overleving (OS) op basis van naïeve indirecte vergelijking epcoritamab (EPCORE NHL-1, mediane follow-upduur 25,1 maanden) en CIT (SCHOLAR-1)

2	observationele studies	zeer ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	157	636	Niet te berekenen	Epcoritamab: 18,5 maanden (11,7-27,7) CIT: 6,3 maanden (5,9-7,0)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	-----	-----	-------------------	---	-------------------	----------

Progressievrije overleving (PFS) op basis van naïeve indirecte vergelijking epcoritamab (EPCORE NHL-1, mediane follow-upduur 25,1 maanden) en CIT (SCHOLAR-1)

2	observationele studies	zeer ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^b	niet ernstig	niet gevonden	157	636	Niet te berekenen	Epcoritamab: 4,4 maanden (3,0-8,8)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	-----	-----	-------------------	------------------------------------	-------------------	----------

Interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten op basis van naïeve indirecte vergelijking epcoritamab (EPCORE NHL-1, mediane follow-upduur 15,7 maanden) en BR (GO29365, mediane follow-upduur 48 maanden)

2	observationele studies	zeer ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^c	niet ernstig	niet gevonden	42/157 (26,8%)	28/39 (71,8%)	RR 0,37 (0,27 tot 0,52)	452 minder per 1.000 (van 524 minder tot 345 minder)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	---------------------------	--------------	----------------------	--------------	---------------	----------------	---------------	-------------------------	--	-------------------	----------

Stakers als gevolg van ongunstige effecten op basis van naïeve indirecte vergelijking epcoritamab (EPCORE NHL-1, mediane follow-upduur 15,7 maanden) en BR (GO29365, mediane follow-upduur 48 maanden)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	epcoritamab	CIT	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
2	observationele studies	zeer ernstig ^a	niet ernstig	ernstig ^c	niet ernstig	niet gevonden	12/157 (7,6%)	6/39 (15,4%)	RR 0,50 (0,20 tot 1,24)	77 minder per 1.000 (van 123 minder tot 37 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

BI, betrouwbaarheidsinterval; CIT, chemo-immunotherapie; RR, relatief risico

Uitleg

- a. Het betreft een naïeve indirecte vergelijking tussen twee studies met verschillende baselijnkarakteristieken. Over het algemeen heeft de populatie in EPCORE NHL-1 een slechtere prognose dan die in SCHOLAR-1. De enkelarmige studie-opzet van EPCORE NHL-1 zorgt daarnaast voor bias, waardoor de effectiviteit van epcoritamab kan worden overschat. Tijdsafhankelijke eindpunten als OS en PFS kunnen niet betrouwbaar worden beoordeeld in een enkelarmige studie.
- b. De veiligheidsdata van EPCORE NHL-1 betreffen 3L+-patiënten, die van SCHOLAR-1 2L+.

Literatuur

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics epcoritamab. 2024.
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) epcoritamab. 2023.
3. HOVON Lymfoom werkgroep. Richtlijn diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom. 2021.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-90.
5. Healy JA and Dave SS. The Role of EBV in the Pathogenesis of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 390: 315-37.
6. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v116-25.
7. Hematon. Agressieve non-Hodgkinlymfomen. 2020.
8. Li S, Young KH and Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* 2018; 50: 74-87.
9. IKNL. Het diffuus grootcellig B-cellymfoom in Nederland, 2014 en 2015. 2018.
10. Swinburn P, Shingler S, Acaster S, et al. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 1839-45.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3059-68.
12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55.
13. IKNL. Nederlandse Kankerregistratie (NKR) 2020.
14. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2023; 141: 2307-15.
15. HOVON Lymfoomwerkgroep. Bispecifieke antilichamen in DLBCL; Position statement lymfoomwerkgroep. 2024.
16. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tafasitamab (Minjuvi®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2023.
17. Zorginstituut Nederland. Advies - niet vergoeden glofitamab (Columvi®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2024.
18. Zorginstituut Nederland. Advies - niet vergoeden loncastuximab tesirine (Zynlonta®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2024.
19. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel polatuzumab vedotin (Polivy®) voor de behandeling van r/r DLBCL. 2020.
20. Dimou M, Papageorgiou SG, Stavroyianni N, et al. Real-life experience with the combination of polatuzumab vedotin, rituximab, and bendamustine in aggressive B-cell lymphomas. *Hematol Oncol* 2021; 39: 336-48.
21. GIP/Zorginstituut Nederland. Aantal gebruikers 2019-2023 voor ATC-subgroep L01FX14 : Polatuzumab vedotine. 2024.
22. 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.
23. 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.
24. Spira A, Zhou X, Chen L, et al. Health-Related Quality of Life, Symptoms, and Tolerability of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022; 22: 158-68.
25. 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.
26. Maziarz RT, Waller EK, Jaeger U, et al. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4: 629-37.
27. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41: 2238-47.

28. Phillips T, Lugtenburg P, Kalsekar A, et al. Improvements in Patient-Reported Outcomes in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Patients Treated With Epcoritamab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2024; 24: e78-e87.e2.
29. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia* 2024; 38: 2653-62.
30. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) voor volwassenen met recidiverend of refractair DLBCL en PMBCL na 2 of meer lijnen systemische therapie. 2019.
31. Zorginstituut Nederland. Advies herbeoordeling sluisgeneesmiddel axicabtagene ciloleucel (Yescarta®). 2021.
32. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tisagenlecleucel (Kymriah®) bij de behandeling van r/r DLBCL. 2022.
33. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130: 1800-8.
34. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv* 2022; 6: 533-43.
35. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100: 4310-6.
36. Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J, et al. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood* 2012; 120: 4256-62.
37. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *British Journal of Haematology* 2016; 174: 235-48.
38. Rosenthal A, Munoz J, Jun M, et al. Comparisons of treatment outcomes of epcoritamab versus chemoimmunotherapy, polatuzumab-based regimens, tafasitamab-based regimens, or chimeric antigen receptor T-cell therapy, in third-line or later relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 2024; 17: 69.
39. Nederland Z. Pakketadvies sluisgeneesmiddel teclistamab (Tecvayli®) voor de behandeling van multiple myeloom (herbeoordeling). 2025.
40. Dafni U, Karlis D, Pedeli X, et al. Detailed statistical assessment of the characteristics of the ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) threshold rules. *ESMO Open* 2017; 2: e000216.
41. 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.
42. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) polatuzumab vedotin. 2020.
43. Brinkhuis F, Goettsch WG, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Added benefit and revenues of oncology drugs approved by the European Medicines Agency between 1995 and 2020: retrospective cohort study. *Bmj* 2024; 384: e077391.
44. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics loncastuximab tesirine. 2023.
45. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics glofitamab. 2023.
46. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet* 2021; 398: 1157-69.
47. Izutsu K, Kumode T, Yuda J, et al. Subcutaneous epcoritamab monotherapy in Japanese adults with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 2023; 114: 4643-53.
38. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel tafasitamab (Minjuvi®) voor de behandeling van lymfeklierkanker. 2023.